

면역요법중인 기관지천식 환아에서 임상증상 및 검사상 변화에 관한 추적 관찰

한림대학교 부속 동산성심병원 소아과

채수안 · 이건희 · 윤혜선

서 론

면역요법은 1911년 Noon¹⁾과 Freeman²⁾에 의하여 최초로 시도된 뒤 경험적으로 널리 치료에 사용되어 임상적으로 유효함이 증명되었다. 그러나 치료효과와 기전에 관하여는 의론이 분분한 실정이고 일부 연구에서 혈청내 알레르겐 특이 IgE 항체의 감소, 특이 IgG 항체의 증가, 혈중 호염기구의 히스타민 유리감소 및 억제 T 세포 증가 등 여러 면역학적 현상등이 제시되고 있다³⁾.

저자들은 기관지 천식 환아에서 면역요법중 임상 증상 설문지조사 및 피부반응 검사, 총 IgE, 특이 IgE-RAST, 기관지 유발 검사를 시행하여, 임상증상과 검사상변화와의 관련성을 조사하여 면역요법 효과의 객관적 지표를 알아보고자 본 검사를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상 환아는 총 31명 이었고 이중 남아가 25명, 여아가 6명 이었다. 대상 환아의 평균 연령은 9.32 ± 2.94 세 이었고 임상소견, 알레르기 피부반응 검사, 특이 IgE-RAST, 총 IgE 검사상 기관지 천식으로 진단되어 평균 22.89 ± 13.24 개월 동안 면역요법을 시행받은 환아들을 대상으로 하였다.

2. 면역 요법

알레르기 피부반응 검사와 특이 IgE-RAST 결과에 의한 2~3종의 기인 알레르겐을 복합처방한 영국 Bencard사의 SDV(specific desensitizing vaccine)을 사용하였으며, 치료일정은 초기치료로 저농도의 백신 0.1cc로 시작하여 점차 농도를 높이면서 상박외측에 피하주사 하였고 33주의 초기치료후 7주의 사잇치료를 거쳐 면역 유지 치료로 4주에 1회씩 1.0cc를 피하주사 하였다.

3. 임상증상 설문지 조사

설문지 조사를 통한 임상증상의 변화는 숨찬증상, 쉼쉼하는 숨소리, 기침, 코증상, 눈증상, 수면장애 여부, 일상생활의 지장 여부에 관하여 치료전과 비교 조사 하였다(Table 1).

4. 알레르기 피부반응 검사

영국 Bencard사 제제에서 Dp(Dermatophagoides pteronyssinus), Df(Dermatophagoides farinae), HD(House Dust) 등의 알레르겐으로 단자시험을 실시하였으며 판정기준은 단자시험후 15분후에 측정된 팽진이 histamine반응 보다 클 경우를 양성으로 하였고 치료전의 크기와 비교하였다.

5. 특이 IgE-RAST 및 총 IgE 검사

특이 IgE-RAST는 IgE FAST-PLUS Test(3M Diagnostic

Table 1. Protocol for survey of clinical symptoms

• Dyspnea	++	+	-
• Wheezing	++	+	-
• Cough	++	+	-
• Nasal sx.	++	+	-
• Eye sx.		+	-
• Sleep diff.		+	-
• Activity diff.	++	+	-

++ : moderate to severe
+ : mild to moderate or yes
- : no

system, USA) Kit를 이용한 형광 효소 면역학적 검정법 (fluorescence enzyme immunoassay)으로 측정하였고, 총 IgE는 Enzygnost IgE Monoclonal(Behring, W. Germany) Kit를 이용한 효소 면역학적 검정법(enzyme immunoassay)으로 측정하였다.

6. 메타콜린 유발 검사

20psi 압축 공기(compressed air)로 DeVilbis 646 분무기(nebulizer)를 통해서 나오는 연무제(aerosol)를 DSM-2 microdosimeter를 이용하여 0.6초 동안 5회 흡식용량 호흡(inspiratory capacity breaths)으로 호흡하게 한 후 폐기능 검사를 시행하여 FEV1이 20% 이상 감소한 경우를 양성 반응으로 하였다.

7. 통계적 분석

임상증상의 변화 여부에 관한 통계적 분석은 Wilcoxon matched-pair test를 이용하였고 알레르기 피부반응 검사와 특이 IgE-RAST 변화에 관한 통계적 분석은 Mc-

Nemar test를 이용하였고 총 IgE 변화에 관한 통계적 분석은 paired t-test를 이용하였다.

결 과

1. 임상증상의 변화

임상증상은 눈증상을 제외한 대부분에서 증상이 심한 환아수가 면역요법 시행전에 비하여 시행후에 그 수가 의미 있게 줄어 들었고, 증상이 없는 환아수의 경우는 면역요법 시행전에 비하여 시행후에 그수가 의미 있게 증가하였다($p < 0.01$). 눈증상 유무도 면역요법 시행 전후의 변화를 보였지만 다른 증상에 비하여 통계적 의미는 없었다(Table 2).

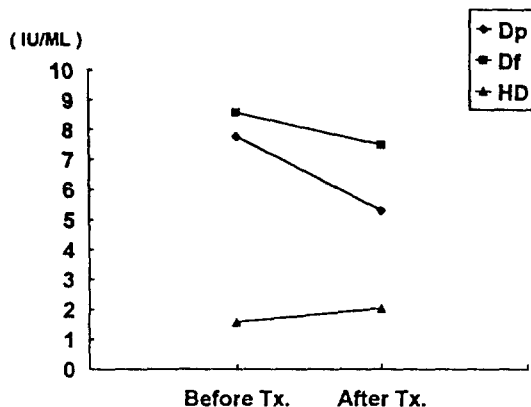


Fig. 1. Specific IgE RAST.

Table 2. Change of clinical symptoms of subjects before IT and after IT

	++		+		-	
	Before	After	Before	After	Before	After
Dyspnea	17*	0	9	5	5	26
Wheezing	22	0	6	13	3	18
Cough	26	1	5	25	0	5
Nasal Sx.	27	20	1	4	3	7
Eye Sx.			16	10	15	21
Sleep Diff.			15	0	16	31
Activity Diff.	6	0	22	8	3	23

*No. of subjects

2. 알레르기 피부반응 검사

알레르기 피부반응 검사는 면역요법 시행전과 비교하여 의미있는 변화는 없었다.

3. 특이 IgE-RAST 및 총 IgE 검사

특이 IgE-RAST는 Dp는 7.76 ± 10.59 에서 5.30 ± 7.30 IU/ML로 Df는 8.55 ± 9.15 에서 7.48 ± 7.99 IU/ML로 감소 소견을 보였고, HD는 1.57 ± 2.83 에서 2.03 ± 2.98 IU/ML로 증가 소견을 보였지만 통계적 의미는 없었다 (Table 3, Fig. 1). 총 IgE는 기하 평균이 2.43 ± 0.47 에서 2.51 ± 0.39 IU/ML로 증가 소견을 보였지만 통계적 의미는 없었다 (Table 3, Fig. 2).

4. 메타콜린 유발 검사

메타콜린 유발 검사상 총 31명의 대상 환자중 22명 (80.6%)에서 양성 반응이 나왔다.

Table 3. Change of specific IgE RAST and total IgE

■ Specific IgE RAST	
Dp. :	$7.76 \pm 10.59 \rightarrow 5.30 \pm 7.30$ (IU/ML)
Df. :	$8.55 \pm 9.15 \rightarrow 7.48 \pm 7.99$ (IU/ML)
HD :	$1.57 \pm 2.83 \rightarrow 2.03 \pm 2.98$ (IU/ML)
■ Total IgE	
Geometric Mean	
	$2.43 \pm 0.47 \rightarrow 2.51 \pm 0.39$ (IU/ML)

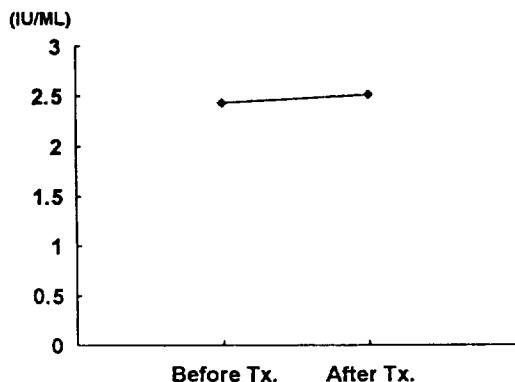


Fig. 2. Total IgE.

고 안

알레르겐 면역요법은 1911년 Noon에 의하여 화분 유발성 비염 (pollen-induced rhinitis) 치료에 적용한 이래 알레르기 질환 환자에서 널리 사용되고 있으며, 흡입성 알레르기 (inhalant allergy)가 항상 알레르기 면역요법의 주요 적용 대상이 되고 있다. 임상증상의 변화에 대해서는 대부분의 연구에서 호전을 보이고 있는 것으로 보고되고 있다. 면역요법의 효과에 대해서는 환자의 주관적인 증상 변화에 의한 임상적 결과에 주로 의존하며 객관적 지표가 결여되어 효과 판정이 어려운 편이다. 이러한 관점에서 임상적 효과와 관계가 있는 객관적 지표를 구하고 면역요법의 기전을 규명하기 위하여 많은 연구들이 진행되고 있다. Ohman⁴⁾은 흡입성 알레르기에서 면역요법의 효과에 대한 이중 맹검 연구를 시행한 논문들 중에서 잘 정립된 논문들을 대상으로 임상증상의 변화 여부에 대한 분석을 시행하였다. 총 42건의 연구가 대상이 되었는데 이중 22건이 수성 추출물 (aqueous extract)을 사용한 경우이고 나머지 20건은 변형 추출물 (modified extract)을 사용한 경우였다. 수성 추출물 (aqueous extract)을 사용한 연구에서 천식증상의 호전을 보인 경우가 9건 중 7건이었고 비염증상의 호전을 보인 경우가 16건 중 12건이었다. 알레르겐에 대한 종말 기관 반응 (end organ responsiveness)은 대부분에서 감소하였다. 또한 대상 연구들중 대부분에서 코 및 피부 감수성 (nasal and skin sensitivity)의 호전을 보였다. 기관지 유발 검사를 시행한 8건의 연구중 7건에서 면역요법 시행후 기관지 과민 반응의 의미있는 감소를 보였다. Van Bever⁵⁾은 면역요법을 시행하는 1년까지는 기관지 유발 검사상 후발 천식반응 정도가 감소되지만 면역요법을 중단한 후 부터는 후발 천식반응의 정도가 증가하여 치료중단 1년후 부터는 면역요법 시행전의 수준으로 증가한다고 보고하였다. Ishizaka⁶⁾는 면역요법으로 IgG level이 상승하고 동시에 혈청 IgE level은 감소한다고 하였으나 Jarolim⁷⁾은 IgG1, IgG4와 더불어 IgE level도 상승한다고 보고하였고 Ewan⁸⁾은 알레르기성 비염환자에서 면역요법중 알레르겐에 대한 피부반응 검사의 호전과 더불어 혈청 IgE가 증가한다고 보고하였고 Van Metre⁹⁾은 알레르겐에 대한 피부감수성 및 기관지

감수성의 감소와 IgG 및 IgE의 증가를 보고하였으며 Fling등¹⁰⁾은 면역요법 시행후 알레르겐의 피부반응이 감소하고 IgG1과 IgG4가 증가하나 IgE는 면역요법 시행전에 비해 별변화가 없음을 보고하는등 면역요법에 따른 면역학적 변화는 아직도 연구자에 따라 다양한 결과가 나오고 있는 실정이다. 비록 이들 연구들의 대부분이 성인을 대상으로 한것이지만 소아에서의 반응도 유사한 결과를 보일것이라고 사료된다. 저자들의 경우에서도 눈증상을 제외한 임상증상들의 의미있는 호전이 있어 여러 외국문헌의 결과와 일치된 결과를 보였지만 메타콜린 유발 검사상 대상 환아 31명중 22명(80.6%)에서 양성이 나와 기관지 과민반응은 면역요법 시행전과 시행후 사이에 의미있는 변화가 없을것으로 추정되며 이결과는 기관지 반응정도의 감소를 나타낸 외국 문헌의 보고와는 일치되지 않은 결과를 나타낸것이다. 알레르기 피부반응도 면역요법 시행전과 비교하여 의미있는 변화가 없어 외국의 문헌과 다른 결과를 보였다. 특히 IgE-RAST는 Dp와 Df에서 감소 소견을 보였고 HD에서 증가 소견을 보였지만 통계적 의미는 없었고, Total IgE는 증가 소견을 보였지만 역시 통계적 의미는 없어서 면역요법에 따른 혈청 면역학적 소견의 의미있는 변화를 발견할수 없었다.

면역요법으로 인한 임상증상의 호전을 객관적으로 규명키 위한 여러 연구들의 결과를 바탕으로 다음과 같은 가설들이 제시되었는데, 일정기간 면역요법을 시행하면 혈청내 알레르겐 특이-IgG항체가 증가하고 IgE항체는 감소하며 분비물에서도 차단 IgA 및 IgG 항체가 증가하고 특이 억제 T 세포의 생성이 촉진되며 특이 알레르겐에 대한 림프구반응이 감소하고 호염 기균의 히스타민 유리 저하 등의 현상이 나타나며 이러한 가설들이 임상적 호전을 초래한다고 한다¹¹⁻¹⁴⁾. 저자들은 혈청내의 IgG 및 IgG 아형검사가 고가의 검사비가 소요되어 이검사 이외의 흔히 시행할수 있는 검사들인 알레르기 피부반응 검사, 특히 IgE-RAST, 총 IgE에서 임상적 호전을 객관적으로 증명할수 있는 또 다른 지표를 찾고자 본 연구를 시행하였지만 특별한 변화를 관찰할수 없었고, 또한 기관지 유발 검사의 호전을 보인다는 몇몇 보고가 있어 기관지 유발 검사를 시행하였으나 80.6%의 양성률이 나와 치료전과 비교

하여 의미있는 변화는 없을것으로 추정되어 이 검사들이 면역요법 효과에 대한 객관적인 지표가 되는데는 문제점이 있음을 시사하고 있다.

결 론

저자들은 한림대학교 부속 동산성심병원 소아과에서 알레르기 피부반응 검사와 특이 IgE-RAST, 총 IgE상 양성을 보인 기관지 천식 환아중 일정기간 면역요법을 시행한 환아들에서 임상증상, 알레르기 피부반응 검사, 특히 IgE-RAST, 총 IgE, 메타콜린 유발 검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 면역요법을 시행받은 대상환아 대부분에서 유의하게 임상증상의 호전이 있었다.
- 2) 알레르기 피부반응 검사는 치료전과 비교하여 팽진의 유의한 변화가 없었다.
- 3) 특이 IgE-RAST 검사상 Dp는 치료전 7.76 ± 10.59 IU/ML에서 치료후 5.30 ± 7.30 IU/ML로 Df는 치료전 8.55 ± 9.15 IU/ML에서 치료후 7.48 ± 7.99 IU/ML로 평균치의 감소를 보였고, HD는 치료전 1.57 ± 2.83 IU/ML에서 치료후 2.03 ± 2.98 IU/ML로 평균치의 증가를 보였으나 통계적 의미는 없었다.
- 4) 총 IgE 검사상 치료전 기하 평균치는 2.43 ± 0.47 IU/ML에서 치료후 2.51 ± 0.39 IU/ML로 증가하였으나 통계적 의미는 없었다.
- 5) 메타콜린 유발 검사상 25명(80.6%)에서 양성으로 나타나 기관지 과민반응도 면역요법 시행전과 비교하여 유의한 변화가 없을것으로 추정된다.

— Abstract —

**Follow-up Study for Symptomatic and
Laboratory Change in Bronchial
Asthma on Immunotherapy**

**Soo Ahn Chae, M.D., Kon Hee Lee, M.D. and
Hae Sun Yoon, M.D.**

*Department of Pediatrics, Dongsan Sacred Heart
Hospital, College of Medicine, Hallym University,
Seoul, Korea*

Allergen immunotherapy has come into widespread use since its introduction in 1911 by Noon as a treatment for pollen-induced rhinitis. It is still not clear how immunotherapy produces its benefit. One of the first observed immunologic effects of immunotherapy was the striking rise in IgG as "blocking" antibody. The tests for IgG are very expensive and therefore not very popular. So this study was performed to search for the other parameters in evaluating immunotherapy.

We selected thirty one asthmatic children who showed reactivity on allergy skin tests and specific IgE RAST. We measured clinical symptoms, allergy skin test, specific IgE RAST, and total IgE before and after immunotherapy and bronchial hyperreactivity with the methacholine provocation test and tried to evaluate the relationship between the laboratory changes and clinical improvements.

The results are as follows :

- 1) Symptomatic benefit was seen for asthmatic symptoms in most subjects.
- 2) There are no interval changes of allergy skin test.
- 3) Dp & Df-specific IgE RAST levels were

decreased slightly, but HD-specific IgE RAST level was increased slightly. However, these results did not show statistical significance.

4) Total IgE level was increased slightly but was not statistically significant.

5) There were positive findings of twenty five children (80.6 %) on methacholine provocation test. These findings suggested no interval changes between before and after immunotherapy on bronchial hyperreactivity.

In conclusion, this study did not show a relation between the change of allergy skin test, specific IgE RAST, and total IgE and symptomatic benefit.

REFERENCES

- 1) Noon L, Caneta B : Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* i : 1572-1573, 1911
- 2) Freeman J : Further observation on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* ii : 814-817, 1911
- 3) Ohman JL Jr : Allergen immunotherapy in asthma : Evidence for efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 84 : 133-140, 1989
- 4) Ohman JL Jr : Allergen immunotherapy : Review of efficacy and current practice. *MCNA* 76 : 977-991, 1992
- 5) Van Bever HP, Stevens WJ : Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 86 : 141-146, 1990
- 6) Ishizaka K : Cellular mechanisms of IgE antibody response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 49 : 255-270, 1975

- 7) Jarolim E, Poulsen LK, Stadler BM, Mosbech H, Oesterballe O, Kraft D, Weeke B : A long-term follow-up study of hyposensitization with immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 996-1004, 1990
- 8) Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S : Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy* 18 : 501-508, 1988
- 9) Van Metre TE Jr, Marsh DG, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Khattignavong A, Norman PS, Rosenberg GL : Immunotherapy decreases skin sensitivity to cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 83 : 888-899, 1989
- 10) Fling JA, Ruff ME, Parker WA, Whisman BA, Martin ME, Moss RB, Reid MJ : Suppression of the late cutaneous response by immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 83 : 101-109, 1989
- 11) Creticos PS, Norman PS : Immunotherapy with allergens. *JAMA* 258 : 2874-2880, 1987
- 12) Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Sobotka AK, Hill BM : IgE antibody measurements in ragweed hay fever : Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 52 : 472-482, 1973
- 13) Platts-Mills TAE, Von Maur RK, Ishizaka K, Norman PS, Lichtenstein LM : IgA and IgG anti-ragweed antibodies in nasal secretions. *J Clin Invest* 57 : 1041-1050, 1976
- 14) Rocklin RE, Sheffer AL, Greeinceder DK, Melmon KL : Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. *N Engl J Med* 302 : 1213-1219, 1980