

천식 마우스 모델에서 BCG백신의 투여시기에 따른 알레르기 염증반응 억제효과

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 아산생명과학연구소, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과 소아천식아토피센터, ³인제대학교 의과대학 해운대백병원 소아과학교실

김영준¹ · 김하정¹ · 강미진¹ · 권지원² · 서주희² · 김병주³ · 유진호² · 홍수종²

Effects of *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) Vaccination according to Time Point of Administration on Asthma in a Murine Model

Young-Joon Kim¹, Ha-Jung Kim¹, Mi-Jin Kang¹, Ji-Won Kwon², Ju-Hee Seo², Byoung-Ju Kim³, Jinho Yu² and Soo-Jong Hong²

¹Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ²Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ³Department of Pediatrics, Inje University, Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Background: Asthma is a chronic allergic disease characterized by the infiltration of eosinophils into the airway and lung. *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) has been reported to be beneficial to inhibit allergic inflammation in an animal asthma model.

Objective: The aims of the study were to investigate the efficacy of BCG according to the time point of administration on asthma in a murine model.

Method: BALB/c mice were treated with BCG (1×10^6 CFUs) before sensitization (-5 days) or after sensitization ($+12$ days) in asthma-induced BALB/c mice by ovalbumin (OVA) sensitization. Bronchial hyperresponsiveness (BHR), influx of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, histopathological changes in the lung and systemic immune responses were assessed.

Result: The administration of BCG before and after sensitization suppressed asthmatic responses, including BHR, OVA-specific immunoglobulin E (IgE) production, percentage of eosinophils in BALF and pulmonary eosinophilic inflammation in the murine model compared to the control group. However, total IgE, total cell count and OVA-IgG1 were significantly suppressed by BCG before sensitization only.

Conclusion: BCG vaccinations, regardless of administration time point, suppressed asthmatic responses in mice. The mechanism of effect of BCG before sensitization is thought to be balance Th1/Th2 immune responses, but, that of BCG after sensitization may be different from BCG before sensitization. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:307-313)

Key words: Airway inflammation, Asthma, BCG, Mouse

서 론

천식은 기도과민성, 호산구에 의한 기도 내 염증반응, 혈청 면역글로불린 E (IgE) 등의 증가가 주요 병태생리인 염증성 질환으로서 제 2형 조력 T (T helper type- 2, Th2) 세포가 주요한 역할을 한다.¹⁾ 특히 이러한 Th2 세포에서 생산되는 inter-

leukin (IL)-4, -5, -13 등은 기도과민성 증가, 호산구의 활성화에 의해 기도 내 염증 유발, B세포에 의한 IgE 증가 등과 관련이 있다.²⁾ 따라서 Th2 세포의 기도 내 유입과 활성화는 천식 발생의 중요 원인이므로 이를 억제하고, 조절하는 것이 천식 예방과 치료를 하는 데 큰 도움이 될 것이다.

최근 천식을 비롯하여 아토피피부염과 같은 알레르기질환의 유병률이 국내뿐 아니라 국외에서도 급격한 증가 추세를 보이고 있다.³⁻⁵⁾ 이러한 급격한 증가는 최근 위생환경이 개선되면서 제 1형 조력 T (T helper type-1, Th1) 세포 면역반응을 유도하는 감염성질환이 감소되고, 상대적으로 Th2 면역반응이 증가한다는 ‘위생가설’이 이를 뒷받침하고 있다.^{6,7)}

과거 한 연구에 의하면, 6세 때와 12세 때 검사한 투베르쿨린 반응도와 혈청 총 IgE 사이에 유의한 역상관계가 있

본 연구는 보건복지가족부 보건의료 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어짐(A084144).

책임저자 : 홍수종, 서울시 송파구 아산병원길 86
서울아산병원 소아청소년과, 우: 138-736
Tel: 02) 3010-3379, Fax: 02) 473-3725
E-mail: sjhong@amc.seoul.kr

투고일: 2010년 8월 30일, 심사일: 2010년 9월 14일
게재확정일: 2010년 9월 29일

으며, 투베르쿨린 양성군에서 음성군보다 아토피피부염은 33%, 천식은 33~50%로 줄어들었다.⁸⁾ 이는 결핵균에 의한 감염이 천식의 발생을 억제하는 효과가 있음을 시사한다.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG)는 Th1 면역반응을 유도하고, Th2 면역반응을 억제함으로써 면역 조절효과를 보인다고 알려져 있다.⁹⁻¹¹⁾ 기존의 보고된 연구에 의하면 동물 천식 모델에서 BCG백신 투여 시 기도 내 호산구와 점액 과다 분비, 기도과민성을 억제하였다.^{12,13)} 그러나 백신 투여시기에 따른 효과에 대해서는 의견이 분분하다. 갓 태어난 마우스에 BCG 백신을 투여한 결과, IFN- γ 의 증가와 함께 기도과민성과 기도 내 호산구가 감소하였다.¹⁴⁾ 또한 난알부민에 의해 감작된 마우스에 BCG를 투여한 경우 감작 2주전에 투여한 마우스에서 보다 기도 내 호산구의 침윤을 억제하는 정도가 컸다.¹⁵⁾ 이러한 결과는 실험 대상 마우스의 연령, BCG백신 투여시기에 따라 효과가 다르고, 또한 작용기전도 다를 가능성을 시사한다.

따라서 본 연구는 OVA 유발성 천식 마우스 모델에서 BCG 투여시기에 따른 알레르기 기도염증과 기도과민성에 대한 효과를 평가하였다.

대상 및 방법

1. 천식 마우스 모델 확립

6주령의 암컷 BALB/c 마우스에 난알부민(grade V, Sigma, St. Louis, USA) 10 μ g을 2.25 mg의 백반(Aluminject, Pierce, Rockford, USA)과 혼합하여 복강(i.p.)내 투여하여 감작시키고, 1주일 후 다시 한 번 복강 내에 투여하였다. 7일 후 3일간 연속적으로 1% 난알부민 용액을 초음파분무기(Nescosonic UN-511, Alfresa, Osaka, Japan)를 사용하여 30분간 흡입시켰다. 각 군당 마우스는 5마리이며, 1군은 감작 전에 BCG를 투여한 군, 2군은 감작 후에 BCG를 투여한 군이었다. 3군은 음성대조군으로 난알부민을 처치하지 않은 군이며, 4군은 난알부민으로 천식을 유발한 양성대조군이었다.

2. BCG 처리

1군과 2군에 각각 1차 감작 5일 전(-5 day)과 2차 감작 5일 후(+12 days)에 BCG Tokyo 172 strain (Japan BCG laboratory, Tokyo, Japan)을 마리 당 1×10^6 cfu씩 복강(i.p.) 내 투여하였다.

3. 기도과민성

1% 난알부민을 하루에 30분씩 총 3일에 걸쳐 흡입시킨 후, 24시간 후에 동물용 기도저항 측정기(one chamber plethysmography, All Medicus, Anyang, Korea)를 이용하여, 생리식염수, 메타콜린 5, 10, 25, 50 mg/mL를 각각 3분간 흡입시켰다. 흡입

후 3분 동안 10초 간격으로 enhanced Pause (Penh)를 측정하였으며, 각각의 평균값을 기도과민성을 나타내는 지표로 사용하였다.

4. 혈액 채취

기도과민성 측정 후, 마우스 혈액을 안와정맥총에서 모세혈관채혈튜브(micro-hematocrit capillary tube, chase, Rockwood, USA)를 이용하여 채혈하였다. 채혈 후 4°C, 3,000 rpm, 10분간 원심분리 후 혈청을 분리하였다.

5. 기관지폐포세척 및 세포분획

채혈 후 Zoletil 50 (Virbac, Carros, France)을 이용하여 마우스 복강 내 투여하여 마취한 후, 개흉하여 기도를 노출시켰다. 노출된 기도 내로 catheter (24-gauge)를 삽입하고, 37°C 생리식염수 2 mL를 주입하여 기관지폐포세척하고, 세척액을 얻었다.

기관지폐포세척액을 4°C, 2,000 rpm, 5분간 원심분리 한 후, haemocytometer를 사용하여 총 세포 수를 세었다. Cytospin을 시행하여 슬라이드에 도말하고, Wright 염색을 시행하여 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구 수를 $\times 400$ 배율, 다섯 구획에서 동일한 측정자에 의해 각각 분류하여 평균값으로 세포분획을 판정하였다.

6. 혈청 내 면역글로불린 측정

마우스 안와정맥을 통하여 얻은 혈액에서 분리한 혈청을 10배 희석하여, 혈청 내 총 IgE, 난알부민 특이-IgE, IgG1, IgG2a를 효소결합면역흡착검사(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 방법을 사용하여 측정하고, 효소결합면역흡착검사 판독기로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

7. 폐조직 처리

기관지폐포세척 시행 후 마우스 폐를 적출하여 10% 포르말린에 고정시킨 후 파라핀으로 포매하였다. 이후 4 μ m 두께의 조직 절편을 만들어 hematoxyline and eosin (H&E) 염색을 하였다.

폐에 염증 세포의 침윤정도를 Tournoy 등¹⁶⁾이 이용한 방법으로 수치화하였다. 요약하면, 기관지 주변과 혈관 주위에서 염증 세포가 보이지 않으면 0점, 때때로 염증세포가 보이면 1점, 염증세포가 침윤되어 많은 층(1~5세포층)을 이루면 2점, 5개 세포 이상이 쌓여 두꺼운 층을 이루며 3점을 주었고, 현미경 $\times 100$ 배의 배율에서 각 슬라이드 당 10구획을 관찰하여 평균을 계산하였다.

8. 통계분석

본 연구에서의 통계는 양성대조군과 BCG 투여군 간의 차이를 Mann-Whitney test를 이용하여 분석하였으며, SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 사용하였고, P 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. BCG의 기도과민성 억제 효과

양성대조군(OVA/OVA)의 Penh 평균값은 메타콜린 농도 50 mg/mL에서 13.9 ± 3.7 이었으며, 음성대조군(Saline/Saline)의 평균값은 4.7 ± 2.0 이었다. 난알부민으로 감작시키기 전과 감작시킨 후에 각각 BCG를 투여하였을 때, Penh 평균값은 각각 6.8 ± 3.8 , 8.3 ± 3.3 으로 모두 양성대조군(OVA/OVA)에 비해서 유의하게 억제되었다($P < 0.05$) (Fig. 1). 그러나 두 그룹간의 차이는 없었다.

2. BCG의 기도염증 억제 효과

기관지폐포세척액 내 총 세포수는 음성대조군과 양성대조군에서 각각 $2.7 \pm 0.5 \times 10^5$ /mL, $13.8 \pm 3.4 \times 10^5$ /mL이었다. 난알부민 감작 전과 감작 후에 BCG를 투여했을 때, 각각 $5.2 \pm 5.0 \times 10^5$ /mL, $7.4 \pm 9.1 \times 10^5$ /mL이었으며, 감작 전 BCG를 투여한 군에서 양성대조군에 비하여 의미있게 억제되었다($P < 0.05$) (Fig. 2).

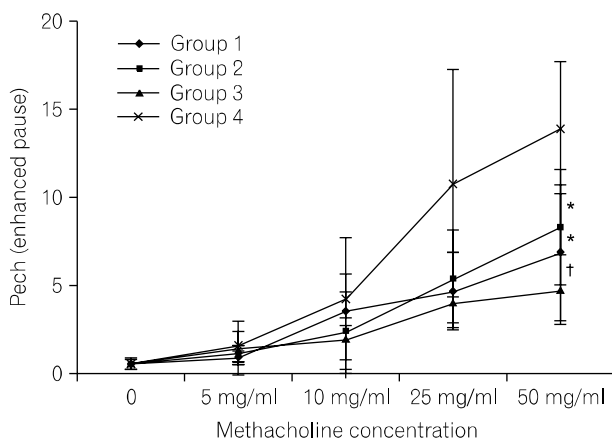


Fig. 1. Inhibitory effect of BCG (1×10^6 CFUs) before and after OVA sensitization on bronchial hyperresponsiveness (BHR). Group 1 = BCG treated group before sensitization (−5 days); Group 2 = BCG treated group after sensitization (+12 days); Group 3 = Negative control group; Group 4 = Positive control group. * $P < 0.05$, † $P < 0.01$, compared with positive control group.

기관지폐포세척액 내 호산구수 비율에서는 감작 전과 감작 후 모두에서 BCG를 투여하였을 때, 각각 $4.2 \pm 2.1 \times 10^5$ /mL ($P < 0.05$), $4.8 \pm 1.6 \times 10^5$ /mL ($P = 0.050$)로서 양성대조군($12.0 \pm 5.9 \times 10^5$ /mL)에 비해서 유의하게 감소하였다(Fig. 3). 한편, 호중구수 비율에서는 감작 전 BCG를 투여한 군($22.9 \pm 10.8 \times 10^5$ /mL)에서 양성대조군(5.1 ± 3.7)에 비해 유의하게 증가하였으며($P < 0.01$) (Fig. 3), BCG를 투여한 두 군 간의 통계적 유의성은 없었다.

3. BCG의 IgE 농도에 대한 효과

난알부민 감작 전과 감작 후에 BCG를 투여한 군에서 혈청

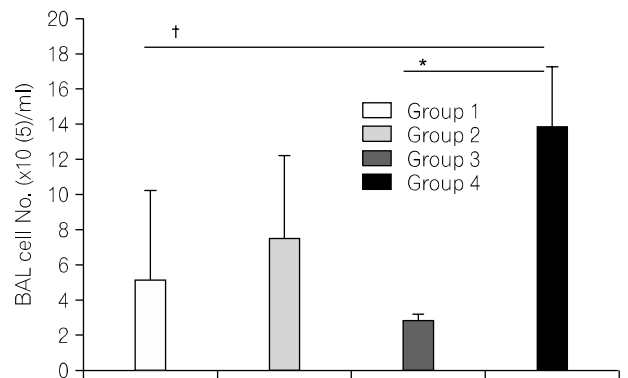


Fig. 2. Total cell counts in bronchoalveolar lavage fluid. Group 1 = BCG treated group before sensitization (−5 days); Group 2 = BCG treated group after sensitization (+12 days); Group 3 = Negative control group; Group 4 = Positive control group. * $P < 0.01$, † $P = 0.05$ compared with positive control group.

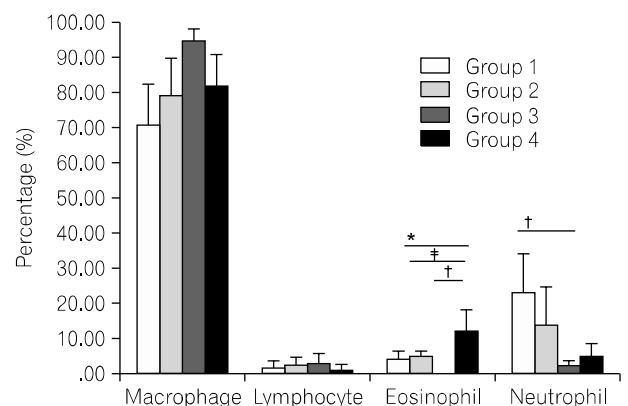


Fig. 3. Differential cell counts in bronchoalveolar lavage fluid. Group 1 = BCG treated group before sensitization (−5 days); Group 2 = BCG treated group after sensitization (+12 days); Group 3 = Negative control group; Group 4 = Positive control group. * $P < 0.05$, † $P < 0.01$, ‡ $P = 0.05$ compared with positive control group. Data are expressed as the averages of five mice per group.

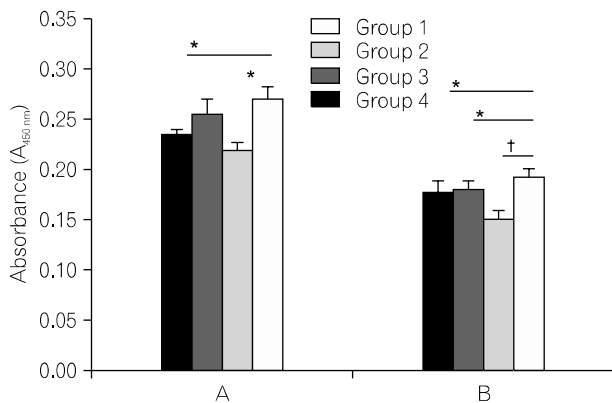


Fig. 4. (A) Levels of total IgE, (B) OVA-IgE as determined by ELISA in sera of each group. Group 1 = BCG treated group before sensitization (-5 days); Group 2 = BCG treated group after sensitization (+12 days); Group 3 = Negative control group; Group 4 = Positive control group. * $P < 0.05$, † $P < 0.01$, compared with positive control group.

내 총 IgE 농도($A_{450 \text{ nm}}$)는 각각 0.235 ± 0.001 , 0.255 ± 0.002 으로 양성대조군에서의 0.271 ± 0.002 에 비해 두 군 모두에서 감소되는 경향을 보였으나, 감작 전 BCG 투여군에서만 의미있게 감소되었다($P < 0.05$) (Fig. 4A).

난알부민 감작 전, 후 BCG투여군에서 난알부민-특이 IgE 농도는 각각 0.177 ± 0.001 , 0.181 ± 0.001 로서 두 그룹 모두에서 양성대조군 0.218 ± 0.001 에 비해 의미있게 감소되었다($P < 0.05$) (Fig. 4B).

4. BCG의 Th1/Th2 관련 면역반응에 대한 효과

난알부민 감작 전과 감작 후 BCG 투여군에서 난알부민-특이 IgG1 농도($A_{450 \text{ nm}}$)는 각각 0.341 ± 0.001 , 0.369 ± 0.001 이며, 두 그룹 모두에서 양성대조군 0.381 ± 0.001 보다 감소하였으나, 감작 전 BCG 투여군에서만 통계적으로 의미있게 감소되었다($P < 0.05$, Fig. 5A). 난알부민-특이 IgG2a 농도의 경우, 감작 전과 감작 후 BCG 투여군에서 각각 0.116 ± 0.001 , 0.109 ± 0.001 으로, 양성대조군 0.108 ± 0.003 과 비교하여 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 5B).

5. BCG에 의한 폐 조직 염증소견 변화

난알부민 감작 전(Fig. 6A), 감작 후 BCG 투여군(Fig. 6B)의 H&E 염색을 실시한 폐 조직 소견에서, 두 군 모두에서 기관지 주변과 혈관 주변의 염증세포 침윤이 양성대조군(Fig. 6D)에 비해 억제된 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 6).

그것을 수치화한 염증 점수(inflammation scoring)에서도 감작 전 BCG투여군(0.49 ± 0.38)과 감작 후 BCG투여군(0.74 ± 0.59) 모두에서 양성대조군(1.92 ± 0.44)에 비해 의미있게 염증

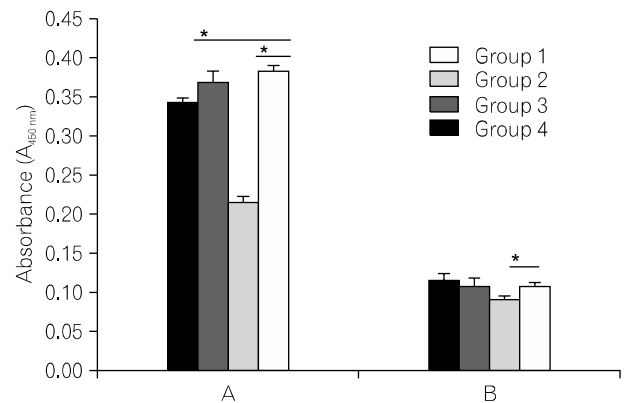


Fig. 5. (A) Levels of OVA-specific IgG1, (B) OVA-specific IgG2a as determined by ELISA in sera of each group. Group 1 = BCG treated group before sensitization (-5 days); Group 2 = BCG treated group after sensitization (+12 days); Group 3 = Negative control group; Group 4 = Positive control group. * $P < 0.05$ compared with positive control group.

소견이 감소된 것을 관찰할 수 있었으며($P < 0.001$) (Fig. 7), 두 군 간의 통계적 유의성은 없었다.

고 찰

BCG는 오래 전부터 결핵예방백신으로서 사람에게 적용되어 왔지만, 천식 모델에서는 투여시기, 투여경로, 백신 균주에 따라서 그 효과가 다르다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 BALB/c 마우스를 대상으로 BCG를 난알부민 감작 전과 후에 각각 투여하여 난알부민-유발성 천식 마우스 모델에서 BCG의 투여시기에 따른 예방 및 억제 효과를 검증하고자 하였다.

기도과민성에 대한 억제 효과는 메타콜린 50 mg/mL 농도에서 난알부민 감작 전과 감작 후에 BCG를 투여하였을 때, 모두 양성대조군에 비해 유의하게 억제되었다. 마우스 기관지폐포세척액 내 총 세포수는 난알부민 감작 전 BCG투여군이 양성대조군에 비해 의미있게 적었으며, 기관지폐포세척액 내 호산구의 비율도 감작 전, 후에 BCG를 투여한 그룹에서 양성대조군에 비해 의미있게 감소되었다. 마우스 폐조직 내 염증세포의 침윤정도 또한 양성대조군에 비해 감작 전, 후에 BCG를 투여한 그룹에서 억제된 것을 관찰할 수 있었다. 이것으로 보아 투여시기에 상관없이 BCG가 기도 내 염증세포의 침윤과 기도과민성을 효과적으로 억제한다는 것을 확인하였으며, 이 결과는 기존에 보고된 천식 마우스 모델에서 BCG를 이용하여 기도 내 호산구성 염증과 기도과민성 등을 억제한다는 연구결과들과 일치하였다.^{17,18)}

그러나 기존의 투여시기에 따른 BCG의 효과 즉, 감작 전과

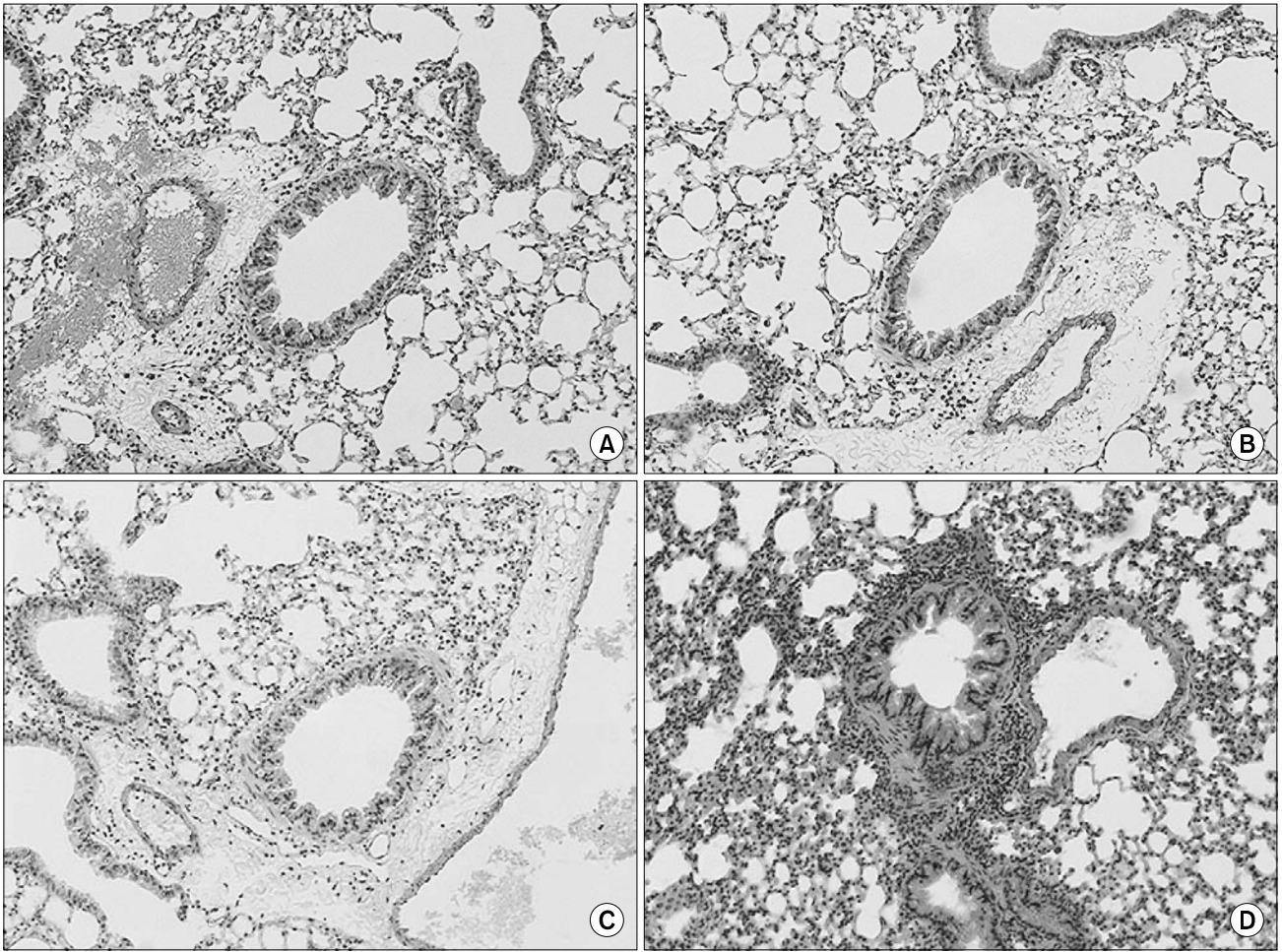


Fig. 6. The effect of intraperitoneal treatment with BCG on peribronchial and perivascular inflammation. Peribronchial pulmonary eosinophilia was inhibited significantly in OVA-sensitized and -challenged BCG-treated mice. A = BCG treated group before sensitization (-5 days), B = BCG treated group after sensitization (+12 days), C = Negative control group; D = Positive control group (x100, H&E stain).

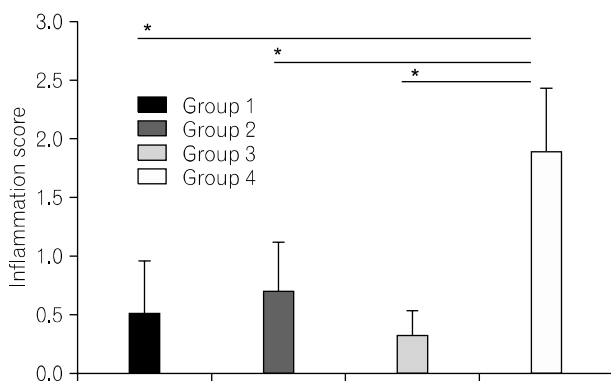


Fig. 7. Effect of BCG on peribronchial and perivascular lung inflammation. Total inflammation was defined as the average of the peribronchial and perivascular lung inflammation scores. Group 1 = BCG treated group before sensitization (-5 days); Group 2 = BCG treated group after sensitization (+12 days); Group 3 = Negative control group; Group 4 = Positive control group. * $P < 0.001$ compared with positive control group (x100, H&E stain).

감작 후에 BCG를 투여하여 천식에서 예방과 치료효과를 비교한 연구들이 많지 않았지만 난알부민에 의해 감작된 마우스에 BCG를 투여한 경우 감작 전 BCG를 투여하였을 때 보다 기도 내 호산구의 침윤 억제효과가 크다고 보고한 기존 연구¹⁵⁾와는 달리 감작 전과 후에 BCG의 억제효과 차이는 없었다. 본 연구결과로 미루어 감작 이전 BCG의 예방 효과뿐만 아니라 이미 감작이 발생된 이후에도 천식에 의한 염증과 기도과민성을 억제하는 치료 효과를 확인할 수 있었다.

Th2 면역반응과 관련되어 나타나는 난알부민 특이-IgE는 감작 전 후 BCG를 투여한 그룹 모두에서 양성대조군에 비해 유의하게 감소하였고, 총 IgE는 감작 전에 BCG를 투여한 그룹에서 유의한 감소를 보였다. 또한 Th2 면역반응과 관련된 난알부민 특이-IgG1도 BCG를 감작 전에 투여한 그룹에서만 감소됨을 볼 수 있었다. Th1 면역반응인 난알부민 특이-IgG2a는 양성대조군에 비해 증가하는 경향을 보이나 통계적

으로 유의한 차이는 없었다. 이와 같은 결과들에서 보면 BCG는 감작 전 투여 시 OVA-IgG1과 total IgE 반응을 줄임으로써 Th2 면역반응을 억제하여 면역 조절 기능을 하는 것을 알 수 있다. 그러나 감작 후에 BCG 투여에서는 OVA-IgG1의 반응과 관련이 없었다. Erb 등¹⁷⁾의 연구에 의하면 BCG의 치료 효과에서는 폐 조직에 국소적으로 작용하여 Th2 면역반응을 억제하지만, 혈청 내 OVA-IgG1 또는 IgE 생성에 영향을 미치지 않는다고 보고한 바 있다.

이상으로 미루어 보면 감작 후에 BCG를 투여하면 IgE의 생성과 관련없이 폐의 염증을 억제할 수 있음을 시사한다. 이것은 BCG를 감작 후 투여 시 표적 장기인 폐에서 알레르기염증을 억제할 수 있으나 아토피의 발생은 억제하지 못하며, BCG를 감작 전에 투여할 경우 IgE 생산 과정도 억제할 가능성이 있음을 시사한다. 또한 감작 이전에 BCG를 투여할 경우 아토피 조절 효과뿐만 아니라 염증 조절효과가 있어 작용기전이 다를 가능성을 시사하여 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구결과에서는 Th2 면역반응인 난알부민 특이-IgE, IgG1은 BCG에 의해 유의하게 감소됨을 볼 수 있었으나, Th1 면역반응인 난알부민-IgG2a 항체생산은 다소 증가하는 경향을 보이지만 유의하게 증가하지는 않았다. 기존 다른 연구들에 따르면, *In vitro* 실험에서 BCG를 이용하여 골수 유래 수지상세포(Dendritic cell, DC)를 자극시킨 후 천식 마우스모델 복강 내로 투여한 결과 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg) 전사인자인 Foxp3가 증가하였고, Th1 관련 면역반응인 난알부민 특이-IgG2a가 양성대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다.¹⁹⁾ 즉, BCG의 알레르기질환에서의 효능은 Th1/Th2 평형기전과 함께 Treg과 관련이 있을 것으로 생각되며, 이와 관련하여 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 흥미로운 결과는 BCG를 투여한 후 기도 내 호중구(neutrophil) 비율이 증가했다는 것이다. 호중구의 증가는 Th1 관련 염증반응의 결과로 생각할 수 있으며, 기도과민성이나 기도 개형(airway remodeling)에 영향을 미칠 수 있다.²⁰⁾ 또한 최근 Th세포의 새로운 아형으로 주목 받고 있는 Th17은 호중구 염증반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있어²¹⁾ 이에 대한 연구가 진행된다면 BCG의 작용기전을 이해하는데 좋은 단서가 될 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구에 의하면 BCG투여는 투여시기에 관련없이 천식마우스모델에서 난알부민에 의해 유발된 기도과민성과 기도 내 염증세포, 폐 조직 내 알레르기 염증 정도 억제에 효과가 있었다. 특히 BCG는 조기 연령의 BCG백신이 천식의 발달을 억제한다는 연구결과²²⁾에서 보여 주듯이 예방의 효과가 있는 것으로 알려져 있는데, 본 연구결과에서는 예방뿐만 아니라 감작이 발생된 이후에도 알레르기 염증반

응과 기도과민성을 억제하는 효과가 있음을 증명하였다. 감작 전 BCG 투여는 IgE를 생성하는 아토피 형성단계를 억제하고 염증세포 생성을 차단하여 기도과민성을 억제하지만, 감작 후 BCG 투여는 폐 조직과 기도 내에 직접 작용하여 염증반응을 억제할 것으로 추정되어, 그 작용기전은 다를 수 있음을 시사한다.

본 연구는 BCG 투여시기에 따른 작용 기전에 대한 연구가 아직 진행되지 못한 한계가 있다. 특히 감작 전 BCG 투여와 달리 감작 후 BCG 투여에서의 효과는 Th1/Th2 기전만으로는 설명할 수 없는 점을 시사하고 있어, 이외에 다른 기전이 작용할 것으로 사료되어 향후 이에 대한 연구가 필요하겠다.

결 론

감작 전과 후 BCG 투여는 투여시기에 상관없이 모두 기도과민성, 기도 내 염증 정도, 폐 조직 내 염증세포의 침윤을 억제하는 효과를 나타내었다. 감작 전 BCG 투여 효과 기전은 Th1 면역반응 상승에 의해 Th2 면역반응을 억제하는 것으로 기대되지만, 감작 후 BCG 효과 기전은 이와 다른 기전이 작용할 가능성을 시사한다. 이와 관련한 추가 연구가 필요할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Walker C, Bode E, Boer L, Hansel T, Blaser K, Virchow J. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Resp Dis* 1992;146:109-15
- 2) Wang JM, Rambaldi A, Biondi A, Chen ZG, Sanderson CJ, Montovani A. Recombinant human interleukin-5 is a selective eosinophil chemoattractant. *Eur J Immunol* 1989;19:701-5
- 3) Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35
- 4) Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008; 51:343-50
- 5) Lee SI. Prevalence of childhood asthma in Korea: international study of asthma and allergies in childhood. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:61-4
- 6) Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60
- 7) Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358: 1129-33
- 8) Shirakawa T, Enomoto T, Sihimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1996;275:77-9

- 9) Hopfenspirger MT, Agrawal DK. Airway hyperresponsiveness, late allergic response, and eosinophilia are reversed with mycobacterial antigens in ovalbumin-presensitized mice. *J Immunol* 2002; 168:2516-22
- 10) Oliveira FH, Sarinho SW, Montenegro S, Neuenschwander C, Queiroz R, Medeiros D, et al. Production of interferon gamma in asthmatic patients with small bacille Calmette-Guerin scars: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:516-22
- 11) Coffman RL, Seymour BW, Lebman DA, Hiraki DD, Christiansen JA, Shrader B, et al. The role of helper T cell products in mouse B cell differentiation and isotype regulation. *Immunol Rev* 1988;102:5-28
- 12) Yang X, Fan Y, Wang S, Han X, Yang J, Bilenki L, et al. Mycobacterial infection inhibits established allergic inflammatory responses via alteration of cytokine production and vascular cell adhesion molecule-1 expression. *Immunology* 2002;105:336-43
- 13) Nahori MA, Lagranderie M, Lefort J, Thouron F, Joseph D, Winter N, et al. Effects of *Mycobacterium bovis* BCG on the development of allergic inflammation and bronchial hyperresponsiveness in hyper-IgE BP2 mice vaccinated as newborns. *Vaccine* 2001;19:1484-95
- 14) Shen H, Huang H, Wang J, Ye S, Li W, Wang K, et al. Neonatal vaccination with *Bacillus Calmette-Guerin* elicits long-term protection in mouse-allergic responses. *Allergy* 2008;63: 555-63
- 15) Riffo-Vasquez Y, Spina D, Page C, Tormay P, Singh M, Henderson B, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* chap-
erons on bronchial eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:712-9
- 16) Tournoy KG, Kips JC, Schou C, Pauwels RA. Airway eosinophilia is not a requirement for allergen-induced airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 2000;30:79-85
- 17) Erb KJ, Holloway JW, Soback A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-BCG suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998;187:561-9
- 18) Herz U, Gerhold K, Gruber C, Braun A, Wahn U, Renz H, et al. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:867-74
- 19) Ahrens B, Gruber C, Rha RD, Freund T, Quarcoo D, Awagyan A, et al. BCG priming of dendritic cells enhances T regulatory and Th1 function and suppresses allergen-induced Th2 function in vitro and in vivo. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:210-20
- 20) Cundall M, Sun Y, Miranda C, Trudeau JB, Barnes S, Wenzel SE. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1064-71
- 21) Zhang GS, Wang PL, Huang HQ, Shen HH. New insights into the effects of *Mycobacterium bovis* *Bacillus Calmette-Gue´rin* on asthma. *Chin Med J* 2009;122:577-83
- 22) Yu JH, Kim HB, Lee SY, Park HY, Kim WK, Son MH, et al. The relationship between BCG vaccination and allergic diseases. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:167-73