

기관지천식 환아에서 면역요법에 따른 특이 IgE, 기도과민증 및 부비동염의 변화

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김소연·이준성

Changes of specific IgE, bronchial hyperreactivity and sinusitis after immunotherapy in asthmatic children

Soh Yeon Kim and Joon Sung Lee.

Department of Pediatrics, College of Medicine,
The Catholic University, Seoul, Korea

Background: Though immunotherapy(IT) has become an effective method in extrinsic allergic patients who didn't respond to pharmacologic therapy or couldn't avoid allergen, the mechanism, termination index and prognostic index of IT have not been clarified yet.

Methods: We selected 81 asthmatic children on immunotherapy with house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*). We measured the hematologic findings, the levels of serum IgG and IgE, allergen(house dust, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*)-specific IgE concentrations, lymphocyte subsets and methacholine challenge test yearly during IT, and checked the radiographs of chest and paranasal sinus.

Results: Peripheral white blood cell count, the percentage of eosinophil and total eosinophil count decreased significantly after 2 years of IT. Serum IgG level increased significantly after 3 years of IT. Serum total and specific IgE levels decreased significantly after 3 years of IT, but they were still higher than the normal values. CD4+, CD8+, and B lymphocytes did not change with the IT, but CD3+ lymphocytes increased significantly after 2 years of IT. PC₂₀-methacholine increased significantly after 1 year of IT, but no correlation was found between the duration of IT and bronchial hyperreactivity. Twenty-eight patients(34.6%) had abnormal findings on chest radiographs: 15 patients(53.6%) as bronchitis, 10 patients(35.7%) as bronchopneumonia, 2 patients(7.1%) as hyperinflation and 1 patient(3.6%) as atelectasis. Sixty-three patients(77.8%) had abnormal findings on paranasal sinus radiographs. In the follow-up radiographs of 49 patients, 28 patients(57.1%) showed improvement of paranasal sinusitis after 1 year of IT.

Conclusion: This study showed some changes of the immunologic findings such as eosinophil count, IgG, IgE, allergen-specific IgE and CD3+ lymphocytes, and improvement of

책임저자:가톨릭의대 소아과 이준성

접수: 1998년 9월 15일, 통과: 1999년 2월 8일

bronchial hyperreactivity and paranasal sinusitis' in asthmatic children during IT. These findings were closely related to clinical improvement.

key words: Immunotherapy, allergen-specific IgE, bronchial hyperreactivity, paranasal sinusitis

서 론

기관지천식은 소아기의 만성 질환중 가장 빈번한 질환이며 대부분 외인성 즉 알레르기성이다¹⁾. 이러한 알레르기 질환의 치료는 원인 알레르겐에 피하는 것이 최선의 방법이지만 현실적으로 어렵기 때문에 여러가지 치료법 중 면역요법이 있다. 특히 기존 약물요법에 잘 반응하지 않거나 반응하더라도 약물에 의한 부작용이 심한 경우, 또는 원인 알레르겐을 회피할 수 없을 때 시도되어지며 최소 3년이상 치료하여야 한다²⁾.

1935년 Cooke 등³⁾은 면역요법을 받은 고초열 환아에서, 증가되는 알레르겐-특이 IgG가 알레르기 증상을 차단하는 소위 차단항체로 작용하여 탈감작을 유발한다고 보고하였다. 그러나 면역요법에 의하여 임상적 호전을 초래하는 기전에 대하여는 아직 확실히 규명되어 있지 않으며, 혈청내 알레르겐-특이 IgE 항체의 감소, 알레르겐-특이 IgG 항체의 증가⁴⁾, 혈중 호염기구의 히스타민 유리감소⁵⁾ 및 억제 T세포 증가⁶⁾ 등 여러가지 면역학적 현상 등이 가설로 제시되고 있으며^{7,8)} 이러한 면역학적 현상들이 기도과민증의 감소와 증상의 호전을 유도한다고 하였다^{9,10)}. 그러나 알레르기성 천식의 경우 차단항체의 역가 상승과 증상의 호전이 반드시 비례하는 것은 아니라는 반론¹¹⁾도 있으며 알레르겐-특이 IgE 항체 역가나 피부 반응도, 호염기구 히스타민 유리능 등의 변화도 증상의 호전 정도와 비례하지는 않으며 이들은 증상이 완전히 소실된 환아에서도 그대로 남아있는 경우가 많다고 한다¹²⁾. 그러므로 알레르기성 천식에 있어서 면역요법의 효과에 대한 기전과 예후에 대한 지표는 정립된 것이 없다고 할 수 있다.

이에 연구자는 집먼지진드기에 알레르기 반응

을 보이는 기관지천식 환아를 대상으로 집먼지진드기 백신으로 일정기간 면역요법을 시행한 후 임상 증상의 호전을 보인 환아에서, 기관지천식의 병태생리와 관련된 여러 인자들을 일정 간격으로 추적 관찰하여 이를 토대로 면역요법의 임상적 호전을 초래하는 관련인자가 무엇이며, 이러한 인자들이 향후 면역요법의 효과 판정과 예후를 예측하는데 이바지할 수 있는지를 알아보고 이를 통해 면역요법의 치료기전의 일부를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

가톨릭대학교 의과대학 강남 성모병원 소아 알레르기 클리닉에서 기침, 천명, 호흡곤란 등의 천식 증상을 보이며 알레르기 피부반응시험과 radioallergosorbent test(RAST)상 집먼지진드기에 양성반응을 보인 기관지천식 환아 중, 3년이상 면역요법을 받아 임상 호전을 보인 환아 81명(남아 60명, 여아 21명)을 대상으로 하였으며, 이들의 평균연령은 9.3세였다.

2. 방법

1) 면역요법: 영국 Bencard사의 specific desensitizing vaccine을 사용하여 최저농도의 백신(vial 1) 0.1 ml를 주 1회 상박에 피하주사하기 시작하여 1.0 ml에 도달한 뒤 다음 농도로 옮겨가 6-8개월경에 고농도백신(vial 3) 1.0 ml를 주사하는 초기치료를 완료한 후 유지치료(maintenance therapy)로 2-4주에 1회씩 1.0 ml를 피하주사하였다.

2) 백혈구, 호산구수 측정: 1년 간격으로 채취한 혈액은 EDTA로 항응고시키고 6시간 이내에 Coulter사(Hialeah FL, Miami, Florida,

U.S.A.)의 자동 혈구 분석기로 말초혈액혈구의 분석을 시행하여 총 백혈구수와 감별계산(differential count)을 구하였으며 감별계산은 현미경으로 다시 확인하였다.

3) 면역 글로불린 G & E(IgG & E) 및 알레르겐-특이 IgE 농도 측정: 면역요법전과 면역요법 시작 후 1년 간격으로 환자의 말초혈액을 채취하여 1200 rpm으로 원심분리한 혈청을 영하 20°C로 냉동 보관한 후 측정하였다. 방사선 면역 확산법(radial immunodiffusion method)으로 IgG와 IgE를 측정하고 phadezym RAST(Pharmacia Diagnostics, Sweden)에 의하여 집먼지진드기 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*에 대한 특이 IgE를 측정하였다.

4) 림프구 아형의 측정: 림프구 아형은 Coulter사(Hialeah FL)의 단일클론항체(CYTO-STAT®/COULTER CLONE monoclonal antibody)를 이용하여 CD19(B4+), CD3(T3+), CD4(T4+), CD8(T8+)의 4가지로 구분하였다. CD19, CD3, CD8에는 fluoresceine isothiocyanate(FITC)를 부착하고 CD4에는 phycoerythrin(RD-1)을 부착하였다. EDTA로 항응고된 말초혈액 100 μ l에 각각의 단일클론항체 10 μ l를 첨가하여 서서히 혼합한 후 빛에 노출되지 않도록 암소에서 10분간 실온에 보관하였다. COULTER Q-Prep Immunology Work Station에서 35초에 걸쳐 reagent A(formic acid: erythrocyte lysing agent) 600 μ l, reagent B(sodium carbonate, sodium chloride, sodium sulfate: cell membrane stabilizer) 265 μ l, reagent C(paraformaldehyde: fixative) 100 μ l를 차례로 첨가하였다. 준비된 검체를 유세포 계측기(flow-cytometry: EPICS® Profile II, Coulter Co., FL, U.S.A.)를 이용하여 분석하였으며 각 검체당 10,000개의 세포를 계수하여 총 림프구 중 양성 세포의 수를 백분율로 표시하였다. 각 림프구 아

형의 백분율은 면역요법전과, 시작 후 1년간격으로 측정하였다.

5) 메타콜린 기관지유발시험(methacholine challenge test): acetyl- β -methyl-choline chloride (Sigma chemical corporation, St. Louis, U.S.A.)를 0.9% 생리식염수에 녹여 0.075-25mg/ml까지 9단계로 만든 용액을 분무, 흡입하게 하여 Autobox 2800(Sensor Medics corporation, L.A., California, U.S.A.) 폐기능 검사기로 FEV₁ (forced expiratory volume in one second)을 측정하여 기준치인 생리식염수 흡입시의 최고 FEV_{1.0}치보다 20% 떨어진 PC₂₀-메타콜린을 면역요법전과 시작 후 1년 간격으로 측정하여 비교하였다. 그리고 면역요법전, PC₂₀-메타콜린 수치에 따라 환자의 기도와 민중의 경중을 나누었으며¹³⁾ 0.075-0.2 mg/ml를 중중(8명), 0.21- 2.0 mg/ml를 중등도(38명), 2.1-10 mg/ml를 경도(35명)로 분류하여 추적검사하였다.

6) 흉부 및 부비동 X선 검사: 면역요법전 흉부 및 부비동 X선 검사를 시행하여 이상유무를 평가하고, 부비동 X선 검사상 이상 소견을 보였던 경우는 요법시작 1년에 추적 검사하여 치료전과 비교하였다. 이상소견은 Water's view상 점막비후가 4 mm이상에서 전체의 1/3까지는 경도, 1/3에서 2/3까지는 중등도, 2/3에서 완전혼탁은 중증으로 정의하였다.

3. 통계분석

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 각 면역요법 기간간의 비교는 student's t-test에 의해 검정하였고 P<0.05일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 혈액학적 변동

단위용적(mm³)당 총 백혈구수는 면역요법전 9,166.2±3,400.7, 면역요법후 1년에 8,240.6±

2,295.2, 2년에 7,941.0 $\pm$ 2,130.2, 3년에 7,429.6 $\pm$ 1,883.9로 면역요법전에 비해 면역요법후 2년부터 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 총 백혈구중 호산구가 차지하는 비율(%)은 면역요법전 7.5 $\pm$ 5.3, 면역요법 후 1년에 6.3 $\pm$ 4.0으로 차이가 없었으나 2년에 5.4 $\pm$ 2.9, 3년에 5.3 $\pm$ 3.3으로 각각 요법 전에 비해 유의하게 감소되었고 단위용적(mm³)당 총 호산구수도 면역요법전 599.9 $\pm$ 455.5, 면역요법 후 1년에 483.2 $\pm$ 345.1, 2년에 377.9 $\pm$ 199.7, 3년에 336.6 $\pm$ 201.0으로 면역요법 후 2년부터 통계학적으로 유의하게 감소되었다(Table 1).

2. IgG와 IgE 농도의 변동

IgG(mg/dl)는 면역요법전 1,258.9 $\pm$ 334.6, 면역요법 후 1년에 1,301.8 $\pm$ 279.5, 2년에 1,384.5 $\pm$ 313.3으로 차이가 없었으나, 3년에 1,416.4 $\pm$ 225.4로 치료전에 비해 통계학적으로 유의하게 증가하였으며, IgE(IU/ml)는 면역요법전 476.4 $\pm$ 337.2, 후 1년에 391.7 $\pm$ 303.0, 2년에 358.5 $\pm$ 306.8로 차이가 없었으나 3년에는

278.4 $\pm$ 220.3으로 요법 전에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였다(Table 2).

3. 알레르겐-특이 IgE 농도(PRU: Phadezyme RAST Unit)의 변동

집먼지에 대한 알레르겐-특이 IgE 농도는 면역요법전 7.6 $\pm$ 3.4, 면역요법 후 1년에 6.4 $\pm$ 4.8, 2년에 7.5 $\pm$ 3.5로 차이가 없었으나, 3년에 2.7 $\pm$ 1.2로 통계적으로 유의하게 감소하였고, *Dermatophagoides pteronyssinus*와 *Dermatophagoides farinae*에 대한 특이 IgE 농도는 각각 면역요법전 30.8 $\pm$ 20.1, 24.7 $\pm$ 13.2, 면역요법 후 1년에 25.9 $\pm$ 19.4, 23.7 $\pm$ 18.2, 2년에 21.1 $\pm$ 14.3, 21.7 $\pm$ 15.0으로 차이가 없었고 3년에 15.2 $\pm$ 8.5, 13.5 $\pm$ 5.4로 통계적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 1).

4. 림프구 아형의 변동

림프구 아형은 면역요법 전후로 유의한 차이가 없었다. 그러나 CD3(%) 림프구는 면역요법전 66.0 $\pm$ 9.1에 비하여 면역요법 후 2년에 69.0

Table 1. Hematologic changes during immunotherapy (IT)

	Pre-IT	IT		
		1 year	2 year	3 year
WBC (/mm ³)	9,166.2 $\pm$ 3,400.7	8,240.6 $\pm$ 2,295.2	7,941.0 $\pm$ 2,130.2*	7,429.6 $\pm$ 1,883.9*
Eosinophil (%)	7.5 $\pm$ 5.3	6.3 $\pm$ 4.0	5.4 $\pm$ 2.9*	5.3 $\pm$ 3.3*
Eosinophil (/mm ³)	599.9 $\pm$ 455.5	483.2 $\pm$ 345.1	377.9 $\pm$ 199.7*	336.6 $\pm$ 201.0*

Value are mean $\pm$ SD. Pre-IT : pre-immunotherapy

* : P<0.05 compared to Pre-IT

Table 2. Changes of IgG and IgE during immunotherapy (IT)

	Pre-IT	IT		
		1 year	2 year	3 year
IgG (mg/dl)	1,258.9 $\pm$ 334.6	1,301.8 $\pm$ 279.5	1,384.5 $\pm$ 313.3	1,416.4 $\pm$ 225.4*
IgE (IU/ml)	476.4 $\pm$ 337.2	391.7 $\pm$ 303.0	358.5 $\pm$ 306.8	278.4 $\pm$ 220.3*

Value are mean $\pm$ SD. Pre-IT : pre-immunotherapy

* : P<0.05 compared to Pre-IT

Table 3. Changes of lymphocyte subsets during immunotherapy (IT)

	Pre-IT	IT		
		1 year	2 year	3 year
CD3 (%)	66.0±9.1	67.6±7.5	69.0±6.6*	69.7±7.3*
CD4 (%)	39.1±8.2	38.5±6.7	38.2±7.0	38.8±8.1
CD8 (%)	25.2±9.8	24.7±5.0	25.6±6.1	26.1±6.0
CD19 (%)	17.6±5.3	17.1±5.7	17.8±7.0	16.9±6.4

Value are mean±SD

Pre-IT : pre-immunotherapy

* : $P < 0.05$ compared to Pre-IT

±6.6, 그리고 3년에 69.7±7.3으로 통계적으로 유의하게 증가되었다(Table 3).

5. PC20-메타콜린(mg/ml)의 변동

PC₂₀-메타콜린(mg/ml)은 면역요법전에는 4.44±3.22였고 면역요법 후 1년에 7.92±4.57, 2년에 6.71±5.92, 3년에 8.22±7.34로서 면역요법전에 비하여 면역요법후 1년부터 통계적으로 유의하게 증가되었다. 한편 기관지과민성의 경중(severity)별로 나누어 살펴볼 때 면역요법전 정도 및 중증도의 기도과민증을 보였던 환자에서는 각각 면역요법전 5.66±4.23, 0.68±0.13, 면역요법 후 1년에 14.1±4.43, 4.31±2.18, 2년에 13.6±2.93, 2.71±1.50, 3년에 16.2±7.25, 3.97±1.79로 면역요법후 1년부터 통계적으로

유의하게 증가되었으나 기간에 따른 유의한 증가는 관찰할 수 없었다. 면역요법전 중증의 기관지과민성을 보였던 환자들은 면역요법전 0.17±0.10, 면역요법 후 1년에 0.35±0.01, 2년에 0.54±0.39, 3년에 0.28±0.01로 면역요법후 1년 및 2년에는 통계학적으로 유의하게 증가되었으나 요법 후 3년에는 통계학적으로 유의한 증가를 보이지 않았다(Fig. 2).

6. 면역요법전 흉부 X선 검사

면역요법전 흉부 X선 검사에서 이상소견을 보였던 환자는 대상 환자 81명중 28명(34.6%)이었으며, 이들 중 기관지염 및 기관지 폐렴이 각각 15명(53.6%), 10명(35.7%)으로 대부분을 차지하였고 그 외 과팽창이 2명(7.1%), 무기폐가 1명(3.6%)이었다(Table 4).

7. 부비동 X선 검사의 변화

면역요법전 부비동 X선 검사에서 이상소견을 보

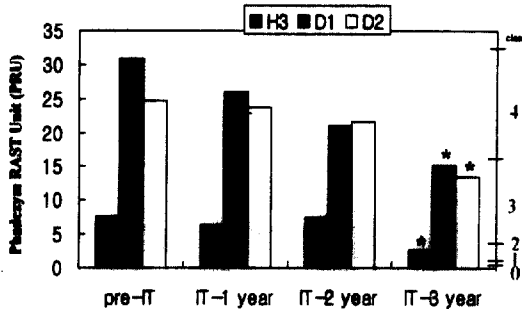


Fig. 1. Changes of allergen-specific IgE concentrations during Immunotherapy(IT)

* $P < 0.05$ compared to pre-IT

H3: House dust

D1: *Dermatophagoides pteronyssius*

D2: *Dermatophagoides farinae*

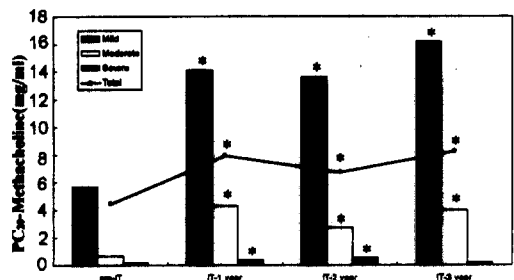


Fig.2. Changes of PC20-methacholine during immunotherapy(IT)

* : $P < 0.05$ compared to Pre-IT

Table 4. Abnormal findings on radiographs of chest and paranasal sinus (PNS) before immunotherapy

Findings on chest PA	n (%)	Findings on PNS	n (%)
Bronchitis	15 (53.6)	mild	30 (47.6)
Bronchopneumonia	10 (35.7)	moderate	24 (38.1)
Hyperinflation	2 (7.1)	severe	9 (14.3)
Atelectasis	1 (3.6)		
Total	28 (34.6)	Total	63 (77.8)

였던 환아는 대상 환자 81명중 63명(77.8%)이었으며, 이들 중 부비동의 완전혼탁 등 중증소견을 보였던 경우는 9명(14.3%), 경도 및 중등도 이상소견을 보였던 경우는 각각 30명(47.6%), 24명(38.1%)이었다(Table 4). 부비동 X선 검사에서 이상소견을 보였던 환자 63명중 49명에서 부비동 X선 추적검사를 시행한 결과 경도의 이상소견을 보였던 환자 중 추적검사를 시행한 17명에서 2명(11.8%)은 정상소견을 보였고 나머지 15명(88.2%)은 호전된 소견을 보이지 않았으나, 중등도의 이상소견을 보였던 환자 중 추적검사를 시행한 23명은 19명(82.6%)에서, 중증소견을 보였던 환자 9명중 7명(77.8%)에서 경도로 호전된 양상을 보였으며 악화된 예는 없었다(Table 5).

고 찰

면역요법이 소아에서 알레르기 질환, 특히 흡입성 알레르겐에 의하여 유발되는 기관지천식과 같은 호흡기 질환에 유효하다는 것은 널리 알려진 사실이다. 그러나 면역요법의 임상적 호전 기전은

충분히 알려져 있지 않고 혈청내 알레르겐-특이 IgE 항체의 감소, 알레르겐-특이 IgG 항체의 증가⁴⁾, 혈중 호염기구의 히스타민 유리감소⁵⁾ 및 억제 세포 증가⁶⁾ 등 여러 가지 면역학적 현상 등이 가설로 제시되고 있으며^{7,8)} 이러한 면역학적 변동이 결과적으로 기도과민증을 감소시켜 임상적 호전을 유도한다고 한다^{9,10)}.

백혈구중 알레르기과 관련된 세포는 호염기구와 호산구이다. 두 세포 모두 알레르기 질환에서 중요한 효과기 세포(effector cell)로서 호염기구는 히스타민을, 호산구는 major basic protein 등과 같은 화학매체를 분비하여 알레르기 염증을 유발한다. 면역요법을 시행하면 호염기구에서 히스타민의 분비가 감소하여 임상적 호전을 초래한다는 것은 앞에서 언급한바가 있다. 그러나 면역요법이 호산구수나 활성화에 미치는 영향에 대한 연구는 드물다. 본 연구의 결과는 효과적으로 면역요법을 시행하였을 경우, 호산구의 수적 감소가 면역요법 후 2년경부터 초래됨을 보여주고 있다. 이런 결과는 장기간의 면역요법이 호산구의 수나 활성화에 영향을 미칠 수 있다는 것을

Table 5. Changes on radiographs of paranasal sinus after 1 year of immunotherapy(IT)

Pre-IT	IT	
	No. of improved cases (%)	No. of unimproved cases (%)
mild (n=17)	2 (11.8)	15 (88.2)
moderate (n=23)	19 (82.6)	4 (17.4)
severe (n=9)	7 (77.8)	2 (22.2)
total (n=49)	28 (57.1)	21 (42.9)

Pre-IT : pre-immunotherapy

시사하나 이에 대해서는 좀더 연구가 필요할 것 같다.

IgE는 알레르기 질환의 면역 병태생리에서 가장 중요한 면역글로불린이며 그 외에 알레르겐-특이 IgE, IgG, 그리고 IgG 아형들도 중요하게 관여한다. 면역요법은 이들 면역글로불린에 변동을 초래하여 임상적 호전을 초래한다는 보고들이 많다¹⁾. 면역요법을 시행하면 IgG는 증가하기 시작하고 IgE는 초기 요법시에는 증가하다가 면역요법 1-2년 뒤 유지요법을 시행하면서 서서히 감소하기 시작한다고 한다⁴⁾. 이들 IgG나 IgE 보다는 IgG 아형 그리고 알레르겐-특이 IgE가 좀 더 면역요법의 임상적 효과와 상관성이 있다는 보고들도 있다¹⁵⁻¹⁸⁾. 본 연구에서도 면역요법을 시행하여 IgG, IgE, 알레르겐(집먼지, *Dermatophagoides pteronyssinus*와 *Dermatophagoides farinae*)-특이 IgE 모두 변동이 있어 IgG는 증가하였고 IgE, 알레르겐-특이 IgE는 감소하는 소견을 보였다. 그러나 통계적으로 유의한 변동을 보인 시기는 면역요법을 종결할 시점인 3년경에야 관찰되었다. 면역요법에 의한 면역글로불린의 변동에 대하여는 보고자들에 따라 조금씩 차이가 있다. Turner 등¹⁹⁾과 McHugh 등¹⁸⁾에 의하면 면역요법시 혈청내 알레르겐-특이 IgE의 변동은 없다고 하였으나 Creticos 등¹⁶⁾은 혈청내 특이 IgE는 면역요법 이후 2-3개월부터 감소하기 시작한다고 보고하였고, 이준성 등²⁰⁾도 일정기간의 면역요법 시행 후 유의하게 감소된다고 보고하였다. 그러나 Norman²¹⁾ 및 Rocklin²²⁾ 등은 알레르겐-특이 IgE의 감소가 면역요법의 면역 관용의 일부임은 시사하였으나 이같은 감소는 치료시작 수개월이후부터 나타나므로 요법 초기의 임상적 효과를 설명하는데는 부족하다 하였으며²³⁾, 특이 IgE의 감소와 임상증상 호전에 대한 면역요법의 성공여부와 연관성은 관찰할 수 없었다는 보고도 있다¹⁸⁾.

1935년 Cooke 등³⁾은 면역요법을 시행한 환자의 혈청에서 IgE와 경쟁적으로 알레르겐과 결합

함으로써 알레르기 반응을 차단하는 항체의 존재를 증명하였고 그후 이 항체는 IgG로, 특히 IgG의 4가지 아형 중 IgG4로 밝혀졌다⁷⁾. 또한 IgG의 증가와 동시에 IgE의 감소가 관찰되어 이들 IgG, IgE의 절대적 수치의 변동보다 IgE에 대한 특이 IgG나 IgG4의 비율이 면역요법의 임상적 호전과 더 유의한 상관관계가 있다는 보고도 있다^{15,18)}. 그러나 Bousquet 등²³⁾은 면역요법을 시행하여 증상 호전은 있었으나 IgG의 증가는 관찰되지 않았다고 보고하며 IgG의 역할에 부정적인 견해를 표명하기도 하였고, 신원섭 등²⁴⁾은 알레르겐-특이 IgG4보다는 다른 IgG 아형이 면역요법의 임상적 호전을 초래한다고 보고하기도 하였다. 한편 근래에는 면역요법의 임상적 성공여부와 알레르겐-특이 항체 형성간에는 아무런 연관성이 없다는 보고도 있다²⁵⁾. 이와 같이 면역요법에 의한 면역글로불린의 변동과 임상적 호전간의 상관성간에는 연구자들에 따라 이견들이 많다. 그러나 이러한 보고들 중 3년이상 면역요법의 시행과정을 관찰한 예는 많지 않다. 본 연구의 결과는 면역요법을 시행하는 과정에서 일정간격으로 3년이상 관찰한 결과로서 IgG, IgE 그리고 집먼지, *Dermatophagoides pteronyssinus*와 *Dermatophagoides farinae* 등과 같은 알레르겐에 대한 특이 IgE의 변동을 관찰할 수 있었고 이러한 변동이 초기요법에서부터 관찰되었으나 통계적으로 유의한 결과는 면역요법 후 3년경부터임을 알 수 있었다. 임상적으로 면역요법을 시행하면 요법 후 1년경부터 호전되는 경향을 관찰할 수 있고 이런 경향은 본 연구의 면역글로불린의 변동 결과와 유사하다. 그러나 면역요법을 3년간 시행하였음에도 IgE나 알레르겐-특이 IgE 농도는 여전히 비알레르기성 개체에 비하여 상승된 상태에 있음을 알 수 있었다. 그러므로 면역요법에 의한 IgG 증가나 IgE 그리고 알레르겐-특이 IgE 감소가 면역요법의 임상적 호전을 초래하는데 일부 기여하리라고 생각되나 전적으로 이런 변동에 의하여 임상적

호전이 초래되지는 않는 것 같으며 또한 3년의 면역요법 기간에도 불구하고 알레르겐에 대한 환자의 감작상태는 여전히 높아 면역요법에 의하여 환자의 감작상태가 완전히 소멸되기를 기대하는 것은 무리가 있다.

전술한 바와 같이 면역요법에 의한 면역글로불린의 변동에는 보고자에 따라 차이가 있고 면역글로불린의 생성이 림프구의 상호작용에 의한다는 기전에 의거하여 면역요법 전후의 림프구 증식, 림프구 아형들의 수적 변동 또는 화학매체 분비능의 변화 등 면역요법의 임상적 호전 기전을 세포성 면역에서 찾아보고자 한 연구들이 있었다. Hiratani 등²⁶⁾은 집먼지진드기 알레르기 환자들에서 면역요법을 시행하여 집먼지 진드기 추출액에 의한 림프구 증식을 살펴본 바 면역요법을 받지 않았을 경우나 면역요법의 초기에는 림프구 증식이 높았으나 1년이상 장기간 면역요법을 시행하면 림프구 증식이 감소한다는 것을 보고하여 면역요법에 의한 임상적 호전이 림프구의 증식 감소에 있음을 시사하였다. 그러나 림프구 증식은 림프구 아형들의 기능을 특이적으로 반영하지 못하고 있다. 그리하여 면역요법이 림프구 아형들의 수적 분포의 변화나 기능에 어떤 영향을 미치는가에 대한 연구가 시도되었다. Tamir 등²⁷⁾은 고초열 환자에서도 돼지풀로 2년간 면역요법을 시행하여 ragweed-특이 억제 T세포의 수와 기능이 면역요법 기간에 비례하여 증가하고, 더불어 특이 IgE가 감소되는 것을 관찰할 수 있어 면역요법의 임상적 호전은 알레르겐-특이 억제 T세포수의 증가와 알레르겐-특이 IgE 감소에 의한다고 하였다. Rak 등²⁸⁾은 자작나무 화분(birch pollen)으로 알레르기성 결막염과 기관지 천식 환자에게 3년 동안 면역요법을 시행하여 말초혈액과 기관지폐포 세척액에서 T림프구 아형의 분포를 살펴본 바 범 T림프구(CD3+ 세포)와 보조 T림프구(CD4+ 세포)는 증가하였으나 억제 T림프구(CD8+ 세포)의 감소는 관찰할 수 없었다고 하였다. 그러나 이와는

달리 면역요법이 림프구 아형의 변화에는 별다른 영향을 끼치지 못해 면역요법 후 림프구 아형의 변화를 관찰하지 못하였다는 보고도 있다^{29,30)}. 본 연구에서는 면역요법 후 2년에 범 T림프구의 분포는 유의있게 증가하였으나 보조, 억제 T림프구 및 B림프구의 분포 변화는 관찰할 수 없었다. 면역요법에 의한 림프구 아형들의 분포 변화에 대한 이러한 상이한 결과들은 알레르기 질환, 흡인성 알레르겐의 종류, 치료시 사용되는 알레르겐 추출액의 순도에 따라 차이가 있을 수 있다 하여 향후 이와 같은 다양한 변수를 배제한, 일관되게 설정된 연구계획에 의거한 실험을 통한 비교관찰이 요구된다.

기관지과민성은 기관지천식의 중요한 병태생리학적인 소견으로서 발생기전은 IgE, T림프구, cytokine 등 여러가지 면역학적 요인과 효과기 세포인 비만세포, 호염기구, 호산구 등간의 상호작용에 의한 알레르기 염증반응에 의하여 면역요법의 임상적 호전은 이들 면역학적 변동과 더불어 이러한 변동에 의한 알레르기 염증반응의 소실에 의한 기관지과민성의 감소에 기인한다고 한다. 메타콜린 유발시험은 비특이적인 기도과민성을 나타내는 대표적인 검사방법으로서 이 검사를 면역요법의 임상적 호전의 지표로 삼아 면역요법의 유효성을 연구한 보고들이 있다. Sudin 등³¹⁾은 면역요법을 시행하여 성인과 소아에서 기도과민성이 감소하였음을 보고하였고 김미경과 김유영³²⁾은 집먼지진드기에 의한 기관지천식 환자에서 집먼지진드기로 3년이상 면역요법을 시행한 뒤 메타콜린 유발 검사를 시행하여 17명중 9명(53%)에서 기도과민성의 완전 소실을 관찰하였으며 5명은 경도의 기관지과민성만을 보여 메타콜린유발시험과 같은 유발시험이 면역요법의 유효성을 나타내는데 다른 어떠한 지표보다 유용하다고 하였다. 그러나 Taylor 등³²⁾은 고양이털에 감작된 성인 환자들을 대상으로 시행한 면역요법에서 메타콜린유발시험상 호전이 없음을 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 메타콜린

유발시험에서 폐기능(FEV_{1.0})을 기저폐기능보다 20%이상 감소시키는 메타폴린의 농도가 면역요법전에 비하여 면역요법후 1년에 통계학적으로 유의하게 증가되어 기도과민성이 감소하였음을 관찰할 수 있었는데 이는 면역요법 시행 1년경에 호전을 보이는 임상 경과와 일치하는 소견이라 할 수 있다. 면역요법은 기관지과민성이 중증인 경우보다는 중등도 내지는 경도의 환자에서 좀더 효과적이라고 한다. 본 연구에서도 중증에 비하여 중등도, 그리고 경도의 기도과민성을 보이는 환자에서 면역요법에 의한 기관지과민성의 감소가 더 유의하였다. 이와 같이 면역요법에 의한 기관지과민성의 감소는 면역요법의 기간, 알레르겐의 종류, 대상 환자의 연령, 기관지과민성의 경중 등에 따라 그 결과에 차이가 있을 수 있다고 생각된다.

알레르기와 만성 부비동염간에는 밀접한 상관성이 있어 알레르기성 기관지천식 환자의 70-80% 정도가 만성 부비동염을 동반하고 있다고 한다. 동반된 만성 부비동염은 기관지천식을 악화시켜 잘 낫지 않는 기관지천식 환자에서는 부비동염의 존재유무를 확인하고 이를 치료하여야 한다. 소아 부비동염의 치료 원칙은 항생제를 포함한 약물요법이나, 단순히 알레르기에 의한 부비동염일 경우에는 알레르기 치료의 일종인 면역요법만으로도 부비동염이 호전될 수 있을지 않을까 생각된다. Asakura 등³³⁾은 알레르기와 만성 부비동염이 동반된 환자에서 면역요법과 약물, 그리고 약물 단독만으로 치료한 것을 비교한 바 약물 단독으로 치료한 경우보다는 면역요법과 약물을 혼용하여 치료한 경우가 더 효과적이었다고 보고하였다. 본 연구에서는 대상 환자 81명중 63명(77.8%)에서 부비동 X-선 검사상 이상 소견을 관찰할 수 있는 만성 부비동염 환자였다. 이상 소견을 보였던 환자 63명중 49명에서 부비동 X선 추적검사를 시행한 결과 중등도의 이상 소견을 보였던 환자 23명중 19명(82.6%)에서, 중증인 완전혼탁을 보였던 환자 9명중 7명

(77.8%)에서 부비동 X선 검사상 경도로 호전된 양상을 보였으나 경도의 이상소견을 보였던 환자들은 대부분(88.2%) 변화가 없었다. 본 연구에서도 Asakura 등³³⁾의 결과와 유사하게 면역요법만을 시행하고도 57.1%에서 호전된 소견을 관찰할 수 있었으며 이러한 호전은 임상적으로 중요성이 높은 중등도, 중증 부비동염에서 좀더 많이 관찰되어 알레르기에 의한 만성 부비동염일 경우에는 면역요법만으로도 치유됨을 관찰할 수 있었다. 그러나 면역요법에 의한 치료 효과는 한계가 있어 일정 수준까지만 호전을 초래하는 것 같으며 이런 경우에는 면역요법과 약물요법을 병행하면 좀 더 나은 결과를 초래할 수 있을 것이라 생각된다.

결론

결론적으로 집먼지진드기 알레르기 천식 환자에서 면역요법을 시행하여 혈중 호산구의 감소, IgG 증가 및 IgE 감소, 알레르겐-특이 IgE 감소와 CD3+ 림프구 증가 등의 면역학적 변동과, 임상적 경과와 일치하는 기관지과민성의 감소 및 부비동염의 호전을 관찰할 수 있었다. 그러나 상기 결과들이 면역요법의 임상 호전을 초래하는데 일부 기여하리라 생각되나 이들이 면역요법의 종결지표나 예후인자로서의 유용성에 대하여는 면역요법을 시행하지 않은 대조군과의 비교가 결여되었기에 단정지을 수가 없으며, 향후 이에 대한 연구가 좀더 진행되어야 하리라 생각된다.

참고 문헌

- 1) Sly RM: Allergic disorders. In Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (ed.): Nelson textbook of pediatrics. 15th ed. p 610-56, W.B. Saunders company, Philadelphia, 1996
- 2) Van Metre TE Jr, Adkinson NF Jr: Immunotherapy. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F Jr, Yunginger JW,

- Busse WW(eds.): Allergy: principles and practice. p 1489-1509, Mosby, St. Louis, 1993
- 3) Cooke RA, Barnard JH, Hebal S, Stull A: Serologic evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy(hay fever). J Exp Med 62:733-53, 1935
- 4) Ortholani C, Pastorello E, Moss RB: Grass pollen immunotherapy: a single year, double-blind, placebo-controlled study in patients with grass pollen induced asthma and rhinitis. J Allergy Clin Immunol 73:283-90, 1984
- 5) Lichtenstein LM, Norman PS, Winklerwerder WL, Osler AG: In vitro study of human ragweed allergy: Changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. J Clin Invest 45:1125-36, 1966
- 6) Rocklin RE, Sheffer AL, Greineder DK: Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. N Engl J Med 302:1213-9, 1980
- 7) Aalberse RC, Dieges PH, Knul-Bretlova V, Vooren P, Aalbers M, van Leeuwen J: IgG4 as a blocking antibody. Clin Rev Allergy 1:289-302, 1983
- 8) Ohman JL Jr: Allergen immunotherapy in asthma: Evidence for efficacy. J Allergy Clin Immunol 84:133-40, 1989
- 9) Rak S, Löwhagon O, Venge P: The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophilic cationic protein in pollen allergic patients. J Allergy Clin Immunol 82:470-80, 1988
- 10) Rak S, Håkanson L, Venge P: Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. J Allergy Clin Immunol 86:706-13, 1990
- 11) Metre TE Jr, Adkinson NF Jr: Immunotherapy for aeroallergen disease. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW(ed.): Allergy, principles and practice. p1489-1509, Mosby, St. Louis, 1993
- 12) 김미경, 김유영: 면역요법 종결 지표로서의 기관지 유발검사의 의의. 알레르기 13:215-28, 1993
- 13) Woolcock AJ: Asthma. In Murray JF, Nadel JA, (ed.): Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. p 1288-330, W.B. Saunders, Philadelphia, 1994
- 14) Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pederen K: Immunotherapy. In Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pederen K(ed.): Essential allergy. 2nd ed. Blackwell science Ltd, London, 1996
- 15) Ishizaka K: Cellular mechanisms of IgE antibody response. Int Arch Allergy Appl Immunol 49:255-70, 1975
- 16) Creticos PS, Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson NF Jr: Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 73:94-104, 1984
- 17) Schur PH: IgG subclasses-a review. Ann Allergy 58:89-9, 1987
- 18) McHugh SM, Lavelle B, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW: A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of Dermatophagoides pteronyssinus in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG and IgG subclasses. J Allergy Clin Immunol 86:521-31, 1990
- 19) Turner MW, Yalcin I, Soothill JF, Price JF, Warner JO, Hey EN, Chapman MD, Platts-Mills TAE: In vitro investigation in asthmatic children undergoing hyposensitization with tyrosine absorbed Dermatophyssinus antigen. Clin Allergy 14:221-31, 1984
- 20) 이준성, 황경태, 조성훈: 기관지천식 환아에서 면역요법중 혈청내 면역학적 변화. 소아과 33:1255-61, 1990
- 21) Norman PS: An overview of immunotherapy: Implications for the future. J Allergy Clin Immunol 65:87-96, 1980

- 22) Rocklin RE: Clinical and immunologic aspects of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and/or allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 72:323-4, 1980
- 23) Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB: Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 86:292-305, 1990
- 24) 신원섭, 김법성, 이상일: 알레르기 면역치료시 혈청 면역글로불린의 동태에 관한 연구. *소아과* 32:1282-6, 1989
- 25) Jarolim E, Poulsen LK, Stadler BM, Mosbech H, Oesterballe O, Kraft D, Weeke B: A longterm follow-up study of hyposensitization with immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 85: 996-1004, 1990
- 26) Hiratani M, Muto K, Oshida Y, Ito S, Kasei M: Lymphocyte responsiveness to Dermatophagoides farinae extract in mite-sensitive patients: effect of immunotherapy on cellular proliferative response and specific immunoglobulin E antibody(RAST score). *J Allergy Clin Immunol* 68:205-11, 1981
- 27) Tamir R, Castracane JM, Rocklin RE: Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 79:591-8, 1987
- 28) Rak S, Hallden G, Sörenson S, Margari V, Scheynius A: The effect immunotherapy on T-cell subsets in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid in pollen-allergic patients. *Allergy* 48:460-5, 1993
- 29) Dominguez MA, Sanz ML, Lobera T, Oehling A: T helper and T suppressor subpopulations in pollinosis. Effect of specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 11: 415-520, 1983
- 30) Matloff SM, Kiselis IK, Rocklin RE: Reduced production of histamine-induced suppressor factor (HSF) by atopic mononuclear cells and decreased prostaglandin E2 output by HSF-stimulated atopic monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 72:359-64, 1983
- 31) Sudin B, Lijia G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, Pegelow KO, Lowenstein H: Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. *J Allergy clin Immunol* 77:478-87, 1986
- 32) Taylor WW, Ohman JL, Lowell FC: Immunotherapy in cat induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 61:283-7, 1978
- 33) Asakura K, Kojima T, Shirasaki H, Kataura A: Evaluation of the effects of antigen specific immunotherapy on chronic sinusitis in children with allergy. *Auris · Nasus · Larynx(Tokyo)* 17:33-8, 1990