

알레르겐-특이 면역치료 및 히스타민-면역글로불린의 복합요법으로 호전된 집먼지진드기에 감작된 아토피피부염 2예

연세아주소아과 알레르기클리닉

전 속 영

Two Cases of Atopic Dermatitis Improved by Combination Treatment of Allergen-Specific Immunotherapy and Histamine-Immunoglobulin Complex

Sook-Yeong Jeon

Yonsei-Ajou Pediatrics Clinic, Gwangju, Gyeonggi, Korea

The effect of allergen-specific immunotherapy on atopic dermatitis is still controversial, and allergen-specific immunotherapy is not recommended as a standard treatment in current international guidelines. We report that two house dust mite-sensitive patients with atopic dermatitis had clinically improved by combination treatment of allergen-specific immunotherapy and histamine-immunoglobulin complex. The commercially available house dust mite extract and histamine-immunoglobulin complex were simultaneously

injected with intervals according to the guidelines of manufacturers. Marked clinical improvement in atopic dermatitis was observed in two patients after 2 or 3 months of the treatment and 80% or 90% of eczematous skin lesions was normalized after 6 months of the treatment. In one patient, symptoms of allergic rhinitis were also markedly improved. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2005;25:234-238)

Key words: Atopic dermatitis, Immunotherapy, Histamine-immunoglobulin complex

서 론

아토피피부염은 만성 재발성 경과를 보이며, 소양증, 건조증, 습진성 병변, 그리고 각질 등을 특징으로 하는 만성염증성 피부질환이다.^{1,2)} 최근 우리나라를 포함하여 세계적으로 아토피피부염의 유병률이 급격하게 증가하는 추세이나 아직 근본적으로 질병의 경과를 바꿀 수 있는 치료법이 개발되지 못하여 대증적인 약물 치료만이 시행되고 있는 상태이다.^{1,3)} 아토피피부염의 병인기전은 아직 완전하게 밝혀지지 않았지만 환경 내에서 흔히 물질(알레르겐)에 대한 과민한 면역반응(알레르기반응)으로 인하여 피부에 만성적인 염증반응을 유발하여 아토피피부염이 발생한 것으로 알려져 왔다.^{1,4)} 특히 아토피피부염 환자들에서 가장 흔하게 감작되었다고 알려진 흡입성 알레르겐인 집먼지진드기를 이

용한 연구들의 결과들은 집먼지진드기가 아토피피부염의 발생에 중요한 역할을 함이 시사되고 있다.⁵⁾ 그 근거로 집먼지진드기에 노출된 양과 아토피피부염의 발병빈도간의 상관성을 보이며,⁵⁾ 아토피성 피부염의 중증도와도 유의한 상관관계를 보인다고 알려져 있다.⁶⁾ 또한 환경 내에서 집먼지진드기에 대한 노출을 줄임으로써 아토피피부염의 중증도를 감소시킬 수 있다고 알려져 있다.⁷⁾ 이상의 연구들은 집먼지진드기에 감작된 아토피피부염 환자들에서 집먼지진드기가 원인 알레르겐으로 작용할 가능성을 시사한다고 판단된다. 따라서 아토피피부염이 환경 내 물질에 의한 알레르기질환이라는 관점에서 보았을 때 알레르겐 자체를 이용한 면역치료법은 이론적으로 이상적인 치료법이라고 할 수 있다.

알레르겐-특이 면역요법은 알레르기성 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염에서는 그 임상적인 효과가 입증되어 매우 유용한 치료법으로 사용되고 있으나,⁸⁾ 특히하게도 아토피피부염의 경우 아직까지 알레르겐-특이 면역요법이 효과적이라는 충분한 근거가 부족하여 최근에 발표되는 국제적인 아토피피부염 치료 지침들에서 표준적인 치료법으로 인정받지 못하고 있는 상태이다.^{1,2)} 그러나 산발적으

본 연구는 연세아주연구비(2003-0002)에 의해서 지원됨.

책임저자 : 전숙영, 경기도 광주시 경안동 54-9

연세아주소아과 알레르기클리닉, 우: 464-801

Tel: 031) 797-9754, Fax: 031) 797-9753

E-mail: sookyeongjeon@yahoo.co.kr

접수: 2005년 8월 8일, 통과: 2005년 9월 7일

로 알레르겐-특이 면역치료로 호전된 아토피피부염의 증례들이 국내외적으로 보고되고 있으며,^{9,10)} 일부 이중맹검 연구들에서 알레르겐-특이 면역치료로 아토피피부염이 호전될 수 있다는 보고도 있어서 이에 대한 추가적인 연구와 분석이 필요한 실정이다.¹¹⁾

연구자는 다른 약물치료로 적절히 조절이 어려웠던 집먼지진드기에 감작된 중증 아토피피부염 환자에서 집먼지진드기 알레르겐을 이용한 알레르겐-특이 면역치료(allergen-specific immunotherapy)와 기존에 아토피피부염에 효과가 있다고 보고된 히스타민-면역글로불린 복합체(histamine-immunoglobulin complex)를 병용한 결과 아토피피부염에 유의한 호전을 보인 2예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

증례 1

환자: 허○○, 10세 남자

주소: 전신피부의 소양증을 동반한 습진성 병변

현병력: 2004년 3월 25일 10세된 남자 환아가 전신에 소양증을 동반한 습진과 가피를 주소로 본원 알레르기클리닉에 내원하였다. 환자는 병력상 아토피피부염이라는 진단아래 지난 2년간 여러 개인의원들에서 장기적으로 경구약물을 복용했다고 한다.

과거력: 과거력상 간헐적인 콧물, 재채기, 코막힘 등의 알레르기 비염증상을 호소하였다.

가족력: 환자의 아버지가 아토피피부염 증세를 호소하였다.

진찰 소견: 이학적 검사상 월상안(moon face)과 체모 증가, 비만 등으로 의인성 쿠싱 증후군에 합당한 양상을 보이고 있었다. 또한 전신의 피부에 심한 습진성 병변이 보였으며, 양측 상박의 안쪽 피부를 제외하고는 건강한 피부를 찾아보기 어려운 상태이었다.

검사실 소견: 20종의 혼한 알레르겐으로 시행한 알레르기 피부반응 검사상 *Dermatophagoides pternyssinus*와 *Dermatophagoides farinae*의 2종의 집먼지 진드기 알레르겐에 대해서만 팽진의 평균 직경이 6 mm 이상의 강양성 반응을 보였다.

치료 및 경과: 환자의 보호자가 근본적인 치료를 희망하여 집먼지 진드기를 이용한 알레르겐-특이 면역치료와 히스타민-면역글로불린 복합체를 이용한 면역치료의 효과와 부작용에 대해서 설명한 후에 환자 보호자의 동의 하에 치료를 시작하였다. 병력상 2년 이상 경구약물을 지속적으로 복용한 점과 이학적 검사상 의인성 쿠싱 증후군이 의심되는 소견을 근거로, 환자가 장기간에 걸쳐 경구 스테로이드를 복용한 것으로 판단하고, 경구 스테로이드의 급작스러운 중단에 의한 부작용을 최소화하고자 내원 첫째 주에는

Table 1. Clinical severity of atopic dermatitis expressed by six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) score¹²⁾ in two house dust mite-sensitive patients with severe atopic dermatitis treated by combination of allergen-specific immunotherapy and histamine-immunoglobulin complex

Treatment duration (months)	0	2	4	6
SASSAD score				
Patient 1	72	59	32	14
Patient 2	36	22	13	8

prednisolone 10 mg/day, 둘째주에는 5 mg/day, 셋째주에는 2.5 mg/day로 감량한 후, 넷째주부터는 경구 스테로이드제를 중단하였다. 또한 처음 내원 시부터, ketotifen 2 mg/day, hydroxyzine 15 mg/day, chloropeniramine 3 mg/day로 처방하였으며, 증상이 호전됨에 따라서 ketotifen만 계속 동일한 양으로 유지하였다. 항히스타민제는 증상에 따라서 차차 감량하여 소양증이 심할 때만 복용하도록 지시하였다.

환자는 2종의 집먼지진드기와 보조제로 aluminum hydroxide가 첨가된 상품화된 면역치료 시약(Alavac, Bencard Co, England)을 이용하여 제조회사의 지시대로 초기면역치료 및 유지면역치료를 시행하였다. 또한 상품화된 히스타민-면역글로불린 복합체(히스토불린, 녹십자)를 이용하여 마찬가지로 제조회사의 권유대로 초기에는 주 1회씩 8주간 치료하고 그 이후 2주 간격으로 1달간 주사하였으며, 그 후에는 매달 1회씩 주사 치료하였다. 상기와 같은 치료를 시작한지 2달 후부터 환자의 아토피피부염 병변이 급속도로 호전되기 시작하였으며 치료 6개월 이후에는 이학적 검사상 습진 및 가피를 보이는 피부병변이 최초 진료 시 병변 면적의 90% 미만으로 감소하였으며, 보호자의 관찰에 따르면 수면 시 피부를 긁는 현상도 현저히 줄어들었다 하였다. 초진 시부터 치료 6개월 후까지 아토피피부염의 임상적인 중증도의 변화를 six area, six sign atopic dermatitis score¹²⁾의 변화로 표현한 결과는 Table 1과 같다. 또한 환자의 콧물, 재채기 증상 또한 그 증상의 정도와 발현 횟수가 현저하게 줄어들었다.

증례 2

환자: 윤○○, 3세 남자

주소: 전신피부의 소양증을 동반한 습진성 병변

현병력: 2004년 3월 27일 3세된 남자 환아가 얼굴과 팔, 다리에 소양증을 동반한 습진 병변을 주소로 본원 알레르기클리닉에 내원하였다. 환자는 병력상 1세경부터 상기 증상이 발생하여, 여러 개인의원들에서 아토피피부염으로 6개월 이상 약물치료를 하였으나 유의한 호전을 보이지 않았다고 하였다.

과거력: 과거력상 특이 소견은 없었다.

가족력: 특이 소견은 없었다.

진찰 소견: 이학적 검사상 얼굴과 양측 팔과 다리를 침범하는 심한 습진성 병변을 관찰할 수 있었다.

검사실 소견: 환자의 나이로 인하여 피부반응 검사 대신 혈청-특이 IgE 항체 검사(SCL, 서울)를 시행한 결과 집먼지진드기 *Dermatophagoides pteromyssinus*에 대해서 1.20 RU/mL (정상치 0.35 미만) 소견을 보여서 RAST class 2의 양성 소견을 보였다. 그러나 음식물 알레르겐에 대해서는 egg white, milk, peanut, wheat에 모두 음성반응을 보였다.

치료 및 경과: 환자의 보호자가 근본적으로 질병이 개선될 수 있는 원인적인 치료를 희망하여 집먼지진드기를 이용한 알레르겐-특이 면역치료와 히스타민-면역글로불린 복합체를 이용한 면역치료의 효과와 부작용에 대해서 설명한 후에 환자 보호자의 동의 하에 치료를 시작하였다. 약물치료로는 ketotifen 2 mg/day, hydroxyzine 10 mg/day, chlorpheniramine 2 mg/day로 3달간 치료 후 증상이 호전되고, 환자 보호자가 원하여 경구 약물치료는 중단하였다.

환자는 2종의 집먼지진드기와 보조제로 aluminum hydroxide가 첨가된 상품화된 면역치료 시약(Alavac, Bencard Co, England)을 이용하여 제조회사의 지시대로 초기면역치료 및 유지면역치료를 시행하였다. 또한 상품화된 히스타민-면역글로불린 복합체(히스토볼린, 녹십자)를 이용하여 마찬가지로 제조회사의 권유대로 초기에는 주 1회씩 8주간 치료하고 그 이후 2주 간격으로 1달간 주사하였으며, 그 후에는 매달 1회씩 주사 치료하였다. 상기와 같은 치료를 시작한지 3달 후부터 환자의 아토피피부염 병변이 급속도로 호전되기 시작하였으며 치료 6개월 이후에는 이학적 검사상 습진 및 가피를 보이는 피부병변이 최초 진료 시 병변 면적의 80% 미만으로 감소하였으며, 환자의 보호자의 관찰에 따른 주관적인 판단 또한 처음보다 70% 이상 호전되었다고 하였다. 초진 시부터 치료 6개월 후까지 아토피피부염의 임상적인 중증도의 변화를 six area, six sign atopic dermatitis score¹²⁾의 변화로 표현한 결과는 Table 1과 같다.

고 찰

저자는 아토피피부염을 주소로 대학병원의 알레르기 클리닉으로 내원한 아토피피부염 환자들에서 두피 비듬 내에 존재하는 집먼지진드기 단백질의 농도와 아토피피부염의 임상적인 중증도 사이에 유의한 양의 상관관계가 있음을 보고하여, 우리나라 소아 아토피피부염 환자에서 집먼지진드기에 대한 노출이 아토피피부염의 병인기전에 매우 중요한 역할을 할 것임을 시사한 바 있다.⁶⁾ 논리적으로 집먼

지진드기가 아토피피부염의 병인기전에 매우 중요한 역할을 함을 증명하기 위해서는 집먼지진드기에 감염된 아토피피부염 환자들에서 집먼지진드기에 대한 노출을 줄이거나, 집먼지진드기를 이용한 알레르겐-특이 면역치료로 임상적으로 유의한 호전을 보이는지의 2가지 모두가 증명되어야 할 것으로 판단된다. 그러나, 기관지천식이나 알레르기비염 환자들에서 시행된 기존의 알레르겐-특이 면역치료의 탁월한 효과와는 상반되게도 아토피피부염 환자들의 경우 집먼지진드기를 이용한 알레르겐-특이 면역치료가 효과적이라고 입증할 만한 충분한 근거(이중맹검연구 결과들)가 부족한 실정이다.¹³⁾ 그러나, 과거에 보고된 일부 이중맹검연구 결과나 산발적인 면역치료에 의한 아토피피부염의 호전에 대한 증례 보고들을 근거로 판단해 보았을 때, 집먼지진드기에 감염된 아토피피부염 환자들 중 일부에서는 집먼지진드기 알레르겐을 이용한 면역치료에 의해서 유의한 임상적인 호전을 나타낼 수도 있다고 생각한다.⁹⁻¹¹⁾

한편, 벨기에의 연구자들에 의해서 집먼지진드기 알레르겐-알레르겐 특이 항체 면역복합체의 투여에 의해서 1년간 치료 시 82%의 환자에서 평균 83%의 임상적인 호전을 보였다는 결과를 보고하여 향후 알레르겐-특이 면역치료 방법의 발전에 따라서는 아토피피부염의 치료에 중요한 치료법으로 자리할 수도 있음을 시사하였다.¹⁴⁾ 그러나 불행하게도 이러한 변형된 알레르겐-특이 면역치료는 기술적으로 쉽게 따라하기에 어려운 점이 많고, 다른 연구자들에 의해서 이러한 치료의 효과가 아직 보고된 바 없으며, 국내 연구진이 벨기에 연구진이 기술한 바와 같이 알레르겐-특이 항체 면역복합체 치료요법을 시도한 결과 또한 4명의 치료 대상 환자 중 1명에서만 호전을 보였다고 보고하여 아직 실제로 이러한 치료법이 효과가 있는지 여부에 대해서 추가적인 연구가 필요한 상태이다.¹⁵⁾ 흥미롭게도 개에서도 사람과 매우 유사한 아토피피부염이 발생한다고 알려져 있으며, 상당수의 이중맹검연구들을 통해서 알레르겐-특이 면역치료가 효과적임이 보고되어 수의과 분야에서는 개의 아토피피부염의 치료를 위한 중요한 치료방법으로 자리를 잡아가고 있는 실정임을 고려해 볼 때 참으로 아이러니한 상황으로 판단된다.¹⁶⁾

최근에 아토피피부염 치료에 있어서의 가장 주목할 만한 발전은 전신적인 부작용이 최소화된 새로운 국소용 면역조절치료제의 개발이라고 생각한다.^{1,2)} 하지만 매일 증상을 호소하고 전신적으로 병변이 분포된 심한 아토피피부염 환자를 이러한 국소용 치료제만으로 효과적으로 치료하기에는 현실적으로 어려운 점이 있다.^{1,2)} 실제 상당수의 아토피피부염 환자들에서 한약이나 기타 건강식품 등을 이용한 치료에 의존하려는 성향이 많음은 현재의 아토피피부염의 의

학적 치료가 실제로는 대다수의 환자들이 바라는 정도로 효과적이지 못하다는 것을 시사한다.¹⁷⁾ 이러한 현재의 아토피피부염 치료의 불완전성은 환자들을 완전히 만족시킬 수 있는 효과적인 치료법이 아직 개발되지 못한 점과 더불어 질병의 병인 기전에 대한 지식의 불완전성에서 기인한다고 생각한다. 따라서 향후에 아토피피부염의 병인 기전에 근거한 좀더 근본적이고 효과적인 새로운 치료방법의 개발이 필요하다고 생각한다.

1951년 Parrot과 Laborde에 의해서 알레르기 질환 환자들에게서 감소되어 있는 히스타민 고정능(histaminopexy)을 회복시키기 위한 방법으로 정상인의 혈청 감마글로불린과 히스타민을 결합시켜 복합체의 상태로 만들어 투여하는 치료법이 개발된 이후, 여러 국가들에서 알레르기비염, 기관지 천식, 아토피피부염, 그리고 만성 두드러기의 치료에 효과가 있음이 이중맹검 연구들을 포함한 여러 연구들에서 보고된 바 있다.¹⁸⁻²²⁾ 현재까지 히스타민-감마글로불린 복합체 주사에 의한 부작용이 발효된 바가 매우 드물어 비교적 안전한 치료법이라고 생각한다.¹⁸⁻²²⁾ 히스타민과 결합된 감마글로불린 중에 면역글로불린이 주 치료 성분임은 동물 모델에서 히스타민-면역글로불린 복합체를 주사할 경우 호산구성 염증반응의 감소와 더불어 혈청 내의 TNF-alpha, IL-4, 그리고 알레르기-특이 IgE 항체가 감소되어 Th1/Th2 면역반응을 조절하는 효과의 증명을 통해서 입증되었다.^{23,24)} 알레르겐-특이 면역치료 후에 알레르겐에 대한 Th2 면역반응의 감소와 Th1 면역반응이 증가하는 것이 면역치료의 임상적인 효과를 나타내는 주요기전으로 설명되는 상황을 고려해 보았을 때,⁸⁾ 아토피피부염 환자들에서 히스타민-면역글로불린 복합체 치료의 Th1/Th2 조절효과가 알레르겐-특이 면역치료에 따른 치료효과를 항진시킬 가능성이 있다고 생각한다. 연구자의 임상경험에 따르면 아토피피부염 환자에서 면역치료 초기에 알레르겐을 주사 받은 후에 일시적으로 아토피피부염의 악화를 호소하는 경우도 흔하며, 이로 인하여 장기적으로 치료를 받지 않게 되는 경우가 많다는 점이 알레르겐-특이 면역치료의 의한 효과를 검증하기 어렵게 만드는 요인으로 생각한다. 특히 히스타민-감마글로불린 치료시의 아토피피부염의 개선을 나타내는 임상효과가 주사 시작 후 2~4주 이후부터 초기에 발생한다는 점은 아토피피부염 환자에서 면역치료의 순응도를 높이는 데 중요한 장점으로 작용할 수 있다고 생각한다.²²⁾

향후 알레르겐-특이 면역치료와 히스타민-면역글로불린 치료를 병용하는 것이 아토피피부염의 치료에 실제적으로 얼마나 효과가 있는지를 명확히 검증하기 위해서 더 많은 수의 환자들을 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

저자는 고식적인 약물치료만으로 임상적으로 유의한 호전을 보이지 않은 집먼지진드기에 감작된 중증 아토피피부염 환자 2예에서 집먼지진드기를 이용한 알레르겐-특이 면역치료(allergen-specific immunotherapy)와 히스타민-면역글로불린 복합체(histamine-immunoglobulin complex)를 이용한 알레르겐-비특이 면역치료를 병행하여 유의한 호전을 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404
- 2) Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148(suppl 63):3-10
- 3) Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-24
- 4) Oh JW, Kim KE, Pyun BY, Lee HR, Choung JT, Hong SJ, et al. Nationwide study for epidemiological change of atopic dermatitis in school aged children between 1995 and 2000 and kindergarten aged children in 2003 in Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2003;13:227-37
- 5) Colloff MJ. Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992;127:322-7
- 6) Jeon SY, Yum HY, Rhu JW, Jeoung BJ, Kim KE, Lee KY. Correlation between house dust mite allergen concentrations in scalp dander and clinical severity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1999;9:32-40
- 7) Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15-8
- 8) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62
- 9) Kim JW, Kang SB, Kim JK, Kim CW. Two cases of atopic dermatitis improved during the course of hyposensitization therapy. *Korean J Allergy* 1988;8:180-4
- 10) Chait I, Allkins V. Remission of life-long atopic dermatitis after hyposensitization to house dust mite. *Practitioner* 1985;229:609-12
- 11) Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteroyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992;22:440-6

- 12) Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135(suppl 48):25-30
 - 13) Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments of atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4: 1-191
 - 14) Leory BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:232-9
 - 15) Lee KH, Choi HJ, Choi YJ, Kim SM, Park JW, Hong CS. Therapeutic effect of dermatophagoides farinae antigen-autoantibody immune complex therapy in atopic dermatitis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:942-51
 - 16) Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;81:363-83
 - 17) Lee SW, Lee KE, Park EH, Cho HS, Cha JK, Lee HR. A survey on the use of alternative medicine in allergy patients. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2001;11:249-59
 - 18) Hekitani T, Morisima M, Ida M. Therapeutic effect of Histaglobin for allergic rhinitis. *Sinyakutorinsho* 1969;18:883-6
 - 19) Higuchi Y, Hisatoku S, Torii S, Maeshima M, Kanai A, Mori K. Histaglobin treatment for childhood asthma. *Shonikarinsho* 1968; 21:1661-5
 - 20) Kukita J. A double blind study of Histaglobin on allergic dermatitis. *Nishinipponhifuka* 1980;42:470-7
 - 21) Gelfand HH, Cinder JC, Grant SF, Soiffer M. Evaluation of histamine-gamma globulin (histaglobin) in the treatment of various allergic conditions. *Ann Allergy* 1963;21:150-5
 - 22) Paci A, Taddeucci-Brunelli G, Barachini P, Magliaccio P, Pierini G, Crimaldi G. Therapy of atopic dermatitis in children. Study on the use of a desensitization preparation. *Pediatr Med Chir* 1986;8:839-44
 - 23) Yoshii H, Fukata-Yamazaki Y, Yamamoto K, Yago H, Yanagihara Y, Okudaira H. A complex of histamine/mouse gamma-globulin preferentially inhibits allergen-induced peritoneal accumulation of eosinophils, but not neutrophils, in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:809-16
 - 24) Ayoub M, Lallouette P, Sutterlin BW, Bessler WG, Huber M, Mittenbuhler K. Modulation of the Th1/Th2 bias by an immunoglobulin histamine complex in the ovalbumin allergy mouse model. *Int Immunopharmacol* 2003;3:523-39
-