

집먼지진드기 항원을 이용한 고식적인 면역요법이 말초혈액 호염기구 히스타민 유리능에 미치는 영향

성균관대학교 의과대학 소아과, 서울대학교 의과대학 내과**, 울산대학교 의과대학 소아과*

심정연 · 김봉성* · 조상현** · 민경업** · 홍수종*

Influence of conventional house-dust-mite immunotherapy on histamine releasability from the basophil

Jung-Yeon Shim, Bong-Seong Kim*, Sang-Heon Cho**, Kyung-Up Min** and Soo-Jong Hong*

Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine,

College of Medicine, University of Ulsan, Department of Internal Medicine,*

*Seoul National University**, Seoul, Korea*

Background : Allergen-specific immunotherapy has been shown to be clinically effective in the treatment of patients with atopic asthma, but the mechanisms are still unclear. Some of the immunologic changes include increase of an allergen-specific IgG antibody, decrease of allergen-specific IgE after transient increase, allergen-specific T-cell shift in cytokine expression from Th2 to Th1 cytokines, and decrease of basophil histamine releasability.

Objectives : To investigate the influence of immunotherapy on basophil releasability, we examined the changes of IgE-mediated and non-IgE-mediated basophil histamine releasability during immunotherapy.

Methods : Fourteen *Dermatophagoides farinae*(*D.f*) sensitive asthmatic children with conventional immunotherapy were investigated. Basophil histamine releasability was measured prior to immunotherapy and 4 and 9 months after immunotherapy. Basophils were stimulated with *D.f* and goat antihuman IgE antibody as IgE-mediated stimuli which act on IgE-receptor, and formyl-Met-Leu-Phe(fMLP) as non-IgE-mediated stimuli which acts on non-IgE receptor, and calcium ionophore A23187 as non-IgE-mediated stimuli which does not act on cell surface receptors. Histamine was measured by automated fluorometric technique.

Results : Before immunotherapy, there were significant correlations between histamine release by *D.f* and histamine release by fMLP, and between histamine release by *D.f* and histamine release by anti-IgE antibody, but no correlation between histamine release by *D.f* and histamine release by calcium ionophore. Histamine release by *D.f* and by anti-IgE antibody decreased at 4

통신저자 : 울산의대 서울중앙병원 소아과 홍수종
서울시 송파구 풍납동 388-1 (우 138-736)
e-mail : sjhong@www.amc.seoul.kr
접수 : 2000년 5월 9일, 통과 : 2000년 7월 20일

and 9 months after immunotherapy compared to those before immunotherapy. Histamine release by fMLP and by calcium ionophore showed no significant changes after immunotherapy. There was no significant change of total histamine release after immunotherapy.

Conclusion : Conventional immunotherapy has influenced only the IgE-mediated basophil releasability. IgE-mediated and non-IgE-receptor-mediated basophil releasability was correlated before immunotherapy, but only IgE-receptor-mediated basophil releasability decreased after immunotherapy. These findings suggest that a kind of physicochemical change may happen on the IgE receptors of basophil, which may induce decrease of IgE-mediated basophil histamine releasability after immunotherapy. (*J Asthma Allergy Clin Immunol* 20: 731-740, 2000)

Key words : Atopic asthma, conventional immunotherapy, basophil histamine release, IgE receptor

서 론

기관지천식은 기도의 염증반응과 기도과민성을 특징으로 하는 만성 염증성 질환이다. 기도 염증에 관여하는 세포들로는 비만세포, 호염기구, 호산구, 림프구 등이 알려져 있고, 히스타민, 아라키돈산 대사물질, 혈소판 활성화인자(platelet activating factor), 백혈구 화학주성인자 등 항염증성 염증매체들이 중요하게 관여한다. 염증매체들은 알레르기 반응 초기에 호염기구, 비만세포 등 작동세포 표면의 IgE 수용체에 결합한 항원-특이 IgE 항체와 항원이 교차결합 함으로써 분비되어 알레르기 염증반응을 유발한다. 최근 호염기구는 이러한 조기반응 이외에 만성 알레르기 염증반응의 모델인 후기반응에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉, 천식에서 호염기구는 항염증성 사이토카인인 IL-4를 분비하여 혈관내피세포에서 유착분자 표현을 증가시킴으로써 호염기구 뿐 아니라 호산구, 림프구 등의 조직내 침투를 돕고, 조직에서 IL-4를 지속적으로 분비함으로써 B 세포에서 IgE 생성과 T 세포가 Th2 세포로 분화되는데 중요한 역할을 한다.^{1, 2)}

천식의 치료에 면역요법은 이미 오래전부터 사용된 보편화된 치료방법이지만, 임상적 호전을 초래하는 기전에 대해서는 아직 명확히 규명되지 않고 있다. 면역요법은 알레르겐의 용량을 서서히 증량시키며 일정기간 지속적으로 체내에

주입시켜 알레르겐에 노출시 표적기관의 과민반응을 줄이고자 하는 것이다. 즉, 알레르기 반응에 관여하는 많은 작동세포(effector cell)들과 이들의 조절 체계를 변화시킴으로써, 알레르겐에 노출시 숙주의 과민반응을 정상화하는 것인데, 기전이 확실히 규명되어 있지 않기 때문에 치료의 반응을 보기 위한 객관적 지표를 선정하기가 어렵다. 지금까지 면역요법의 기전으로 제시되는 것은 항원-특이 IgE 항체가 치료 초기에 일시적으로 증가하였다가 감소하는 것과 항원-특이 IgG1, IgG4 등 차단항체(blocking antibody)의 증가, 표적조직의 호산구와 비만세포의 수적인 감소와 활성도 감소, T 세포의 anergy, Th1 세포의 증가와 Th2 세포의 감소, 호염기구 히스타민 유리능 감소 등 여러가지 면역학적 변화가 제시되고 있다³⁻⁷⁾. 그러나 치료 초기부터 임상 증상이 호전되고 피부반응도도 감소하는 것으로 미루어 치료 후 늦게 증가하는 차단항체와 치료 후 증가하였다가 서서히 감소되는 항원-특이 IgE 항체로는 설명할 수 없는 부분이 있고⁸⁾, 따라서 치료 후 초기의 증상 및 피부반응도의 변화는 비만세포나 호염기구 등 작동세포의 변화가 치료 초기에 이미 유도될 가능성이 있음을 시사한다.

화분 알레르기 환자에서 임상증상의 호전과 호염기구 민감도가 상관관계가 있음이 보고되었고⁹⁾, 벌독 알레르기 환자에서 급속 면역요법 수

시간내 임상적 관용(tolerance)을 보이는 것이 면역조절 림프구의 변화보다는 염증성 작동세포의 변화에 기인하며, 급속 면역요법 시작 후 별독 알레르기로부터 보호되는 기간이 짧은 것도 이러한 작동세포의 탈감작에 기인함이 보고되었다¹⁰⁾.

호염기구 유리능(releasability)은 호염기구의 염증매체 분비 능력을 보는 것으로, 세포표면의 IgE 수용체를 통한 IgE 매개성 유리능과 IgE 수용체를 거치지 않는 비IgE 매개성 유리능으로 나눌 수 있다. 비IgE 매개성 유리능 자극에는 세포 표면의 비IgE 수용체를 통해 작용하는 *N*-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(fMLP), 보체산물(C_{3a}, C_{5a}), 혈소판활성인자 등과 수용체 없이 작용하는 calcium ionophore 등이 이에 해당된다^{11, 12)}.

천식 환자에서의 호염기구 유리능은 보고자마다 차이는 있으나 아토피 천식에서 히스타민 자연유리능과 IgE 매개성 유리능은 정상인에 비해 증가되어 있고, 비IgE 매개성 유리능은 자극의 종류에 따라 다르다^{13, 14)}. 천식 환자에서 면역요법에 따른 호염기구 유리능의 변화에 대해서는 아직 이견이 있다. 많은 연구자들이 면역요법 후 IgE 매개성 호염기구 유리능의 감소를 보고하였으나^{15, 16)}, 반면 IgE 매개성 유리능이 감소하지 않는다는 보고들도 있는데, 별독 면역요법 후 총히스타민 유리는 감소되었으나 IgE 매개성 유리능 및 비IgE 매개성 유리능은 감소되지 않았고¹⁰⁾, 화분 알레르기 환자에서도 면역요법 1년 뒤 총히스타민 유리는 감소하였으나 IgE 매개성 호염기구 유리능은 감소하지 않았다고 하였다¹⁰⁾. 집먼지진드기 알레르기 환자에서도 면역요법 후 호염기구 유리능의 변화보다는 항원 자극 뿐 아니라 비특이적 자극에 의한 피부반응도의 감소가 특징적이라고 하였다²⁰⁾.

본 연구에서는 고식적인 면역요법에 따른 호염기구의 반응을 IgE 매개성 자극과 비IgE 매개성 자극을 하여 조사하고, 만약 면역요법 후 호

염기구 히스타민 유리능이 감소한다면, 그 기전이 IgE 매개성 반응인지 IgE 매개과정과 관련이 없는 반응인지를 알아보고자 하였다. 이를 통하여 호염기구의 반응 감소의 기전을 이해할 수 있을 것으로 생각한다.

대상 및 방법

1. 대상군

알레르기 피부반응검사서에서 *D.f*와 *D.p* 항원에 양성반응을 보인 소아 천식 환자 중 *D.f*와 *D.p* 항원으로 고식적인 면역요법을 받고 있는 14명의 소아 천식 환자를 대상으로 하였다. 이들의 평균나이는 9.9세(연령 분포 6세~13세)였고, 남아 11명, 여아 3명이었다. 혈청 총 IgE 농도는 909 ± 344 IU/ml(mean $\pm$ SEM), 말초혈액 총호산구수는 491 ± 67 / μ l, *D.f* 특이 IgE 항체는 3.53 $\pm$ 0.23 class 이었다.

2. 방 법

가) 면역요법

면역주사는 독일 Allergopharma사의 Novo-Helisen을 이용하여 상박에 피하 주사하였다. 초기요법은 *D.f*와 *D.p* 추출물이 혼합된 백신을 5 TE/ml(vial 0) 0.2 ml부터 시작하여 1주 간격으로 용량을 증가시켰고, 9개월에 최대용량인 5,000 TE/ml(vial 3) 1.0 ml에 도달하면 10개월부터 유지요법으로 들어가 4주 간격으로 1.0 ml를 피하주사 하였다. 각 vial은 단계가 올라가면서 항원 혼합물이 10배씩 농축되어 있고, 총 치료기간은 초기요법을 포함하여 3년으로 하였다.

면역요법 전과 면역 초기요법 중 vial 1이 끝나는 4개월, 초기요법 중 마지막 단계인 vial 3이 끝나는 9개월에 호염기구 히스타민 유리능을 측정하였다. 검사의 중복을 피하기 위해 호염기구 유리능은 *D.f* 항원에 대해서만 시행하였다. 검사에 미치는 약제의 영향을 제거하기 위해 모든 환아는 검사 3일전 모든 약제의 사용을 중단하였다.

나) 호염기구 히스타민 유리능 측정

(1) 백혈구 분리

백혈구를 분리한 방법은 심 등¹⁹⁾의 방법과 동일하며, 이를 간략히 기술하면 다음과 같다. 대상군에서 EDTA 튜브에 정맥혈 12 ml를 채취한 후 0.1M EDTA 1.2 ml와 6% dextran-3% dextrose-0.9% normal saline 3 ml가 혼합된 시험관 2개에 정맥혈 6 ml 씩 넣은 후 혼합하였다. 그후 실온에서 90분 동안 자연침강시켜 적혈구와 혈장층이 분리되면 상층의 혈장-백혈구-혈소판 부유액을 다른 플라스틱 관에 옮기어 4°C에서 1200 rpm으로 8분간 원심분리하였다. 상층액을 버리고 4°C로 냉각된 PIPES-A (piperazine-N, N'-bis [2-ethanesulfonic acid], Sigma, USA) 완충용액 2-3 ml를 첨가하여 세포응괴를 분쇄한 후, 40 ml의 PIPES-A EDTA로 세척하고 4°C에서 1100 rpm으로 8분간 원심분리하는 과정을 2회 반복하였다. 상층액은 버리고 4°C PIPES-ACMD 완충 용액 6 ml를 첨가하여 세포 부유액(2×10^6 /ml)을 만들었다. 세포부유액 1 ml 당 호염기구는 약 $4 \times 10^3 - 3 \times 10^4$ (전체 백혈구의 5-20%)가 포함되었다.

(2) 호염기구 자극

자연유리능은 대조시약 대신 1.0 ml PIPES-ACMD 완충액 만으로 37°C에서 45분간 배양한 후 상층액을 수거하였고, 유발유리능은 IgE 매개성 히스타민 유리능에 대한 분비자극제로 D.f (Allergopharma, Germany) 20 µl/ml, polyclonal goat anti-human IgE antibody (Sigma, USA) 2 µg/ml, fMLP (Sigma, USA) 2×10^{-5} M/l, calcium ionophore A23187 (Sigma, USA) 2×10^{-2} µg/ml을 사용하였다. 각각의 분비자극제의 농도는 용량-반응 곡선을 구하여 천식 환자와 정상대조군 사이에 유의한 차이를 보인 최소 농도를 선택하였다¹⁰⁾. 분비자극제 1 ml를 세포부유액 1 ml에 첨가하여 37°C 수탕에서 45분간 배양시킨 후 4°C에서 1,600 rpm으로 15분간 원심 분리하여 상층액을 수거한 뒤

55% trichloroacetic acid(TCA) 0.2 ml를 넣은 후, -20°C에서 보관하였다가 히스타민 농도를 측정하였다. 총히스타민 유리량은 대조시약 대신 55% TCA 0.2 ml와 PIPES-ACM 0.8 ml를 첨가하여 세포를 용해시킨 후 상층액의 히스타민을 측정하였다.

(3) 히스타민 측정

냉동 보관된 검체들을 4°C에서 1500 rpm으로 원심 분리한 후, 상층액을 분리하여 자동형광법으로 측정하였다. 히스타민 자연유리능은 히스타민 자연유리량/총히스타민 유리량 $\times 100$ 으로 산출하였고, 히스타민의 유발유리능은 (분비 자극 유리량 - 자연유리량)/(총히스타민 유리량 - 자연유리량) $\times 100$ 으로 산출하였으며 모든 실험은 중복으로 실시하였다.

다) 통계처리

통계처리는 Wilcoxon signed rank test, Spearman correlation을 이용하였고, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 면역요법에 따른 IgE 매개성 히스타민 유리능 변화

D.f 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능은 치료 전 $60 \pm 24.5\%$ (평균 $\pm$ 표준편차), 면역요법 4개월에 $48.2 \pm 24.8\%$, 9개월에 $49.7 \pm 25.7\%$ 로 면역요법 4개월, 9개월의 호염기구 유리능은 치료 전에 비해 의미있게 감소되었다($p < 0.05$, Fig. 1).

항 IgE항체에 의한 호염기구 유리능은 치료 전 $48.8 \pm 30.3\%$, 면역요법 4개월에 $35.6 \pm 22.7\%$, 9개월에 $35.1 \pm 19.5\%$ 로 면역요법 4개월, 9개월의 호염기구 유리능은 치료 전에 비해 의미있게 감소하였다($p < 0.05$, Fig. 2).

2. 면역요법에 따른 비IgE 매개성 히스타민 유리능 변화

fMLP 자극에 의한 호염기구 유리능은 면역

요법 4개월에 $31.4 \pm 23.3\%$, 9개월에 $27.4 \pm 30.0\%$ 로 치료전의 $31.9 \pm 19.8\%$ 와 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

Calcium ionophore 자극에 의한 호염기구 유리능은 면역요법 4개월에 $79.2 \pm 30.1\%$, 9개월에 $84.3 \pm 27.4\%$ 로 치료전의 $69.6 \pm 17.8\%$ 와 비교하여 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

3. 면역요법 전 자극에 따른 호염기구 유리능의 상관관계

D.f 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능은 항 IgE 항체 자극에 의한 호염기구 유리능과 의

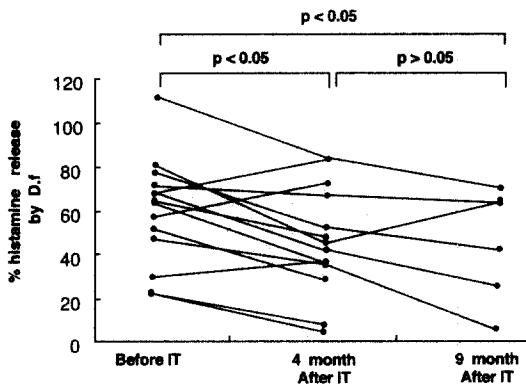


Fig. 1. Changes of basophil histamine release by *D.farinae* before and after immunotherapy. Basophil histamine release by *D.farinae* significantly decreases at 4 months and 9 months after immunotherapy.

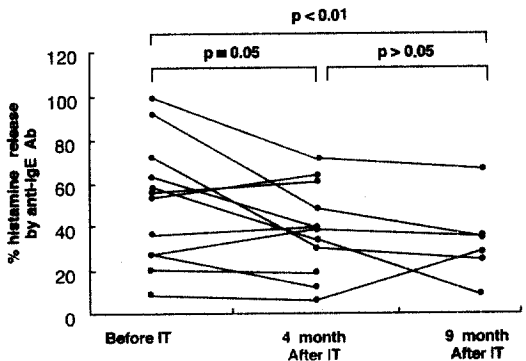


Fig. 2. Changes of basophil histamine release by anti-IgE antibody before and after immunotherapy. Basophil histamine release by anti-IgE antibody significantly decreases at 4 months and 9 months after immunotherapy.

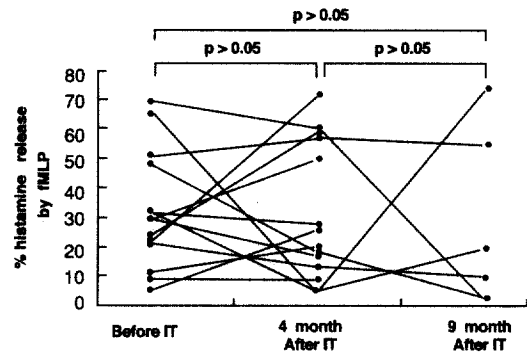


Fig. 3. Changes of basophil histamine release by fMLP before and after immunotherapy. Basophil histamine release by fMLP shows no significant changed after immunotherapy.

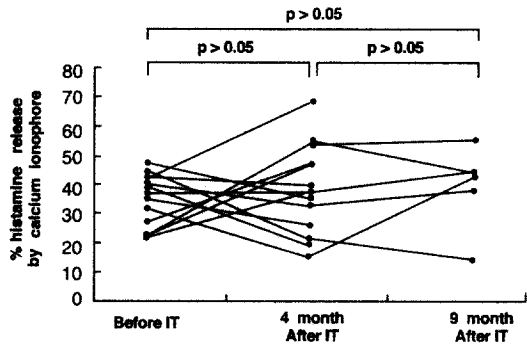


Fig. 4. Changes of basophil histamine release by calcium ionophore before and after immunotherapy. Basophil histamine release by calcium ionophore shows no significant changes after immunotherapy.

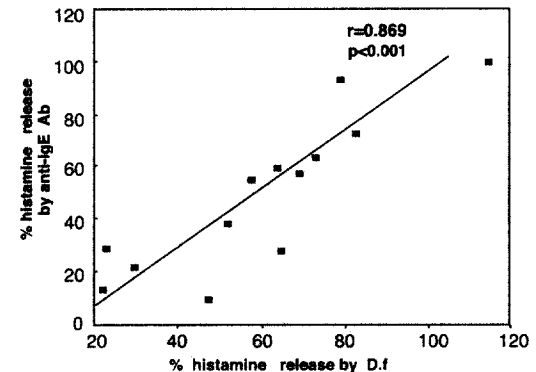


Fig. 5. Relationship between basophil histamine release by *D.farinae* and by anti-IgE antibody before immunotherapy. Significant correlation is demonstrated.

미있는 상관관계를 보였다($r=0.869$, $p<0.001$, Fig. 5).

D.f 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능은 fMLP 자극에 의한 호염기구 유리능과 의미있는 상관관계를 보였으나($r=0.799$, $p<0.01$, Fig. 6), calcium ionophore 자극에 의한 호염기구 유리능과는 상관관계가 없었다($r=0.038$, $p>0.05$, Fig. 7).

4. 총히스타민 유리량

면역요법 4개월에 43.5 ± 24.4 ng/ml, 9개월에

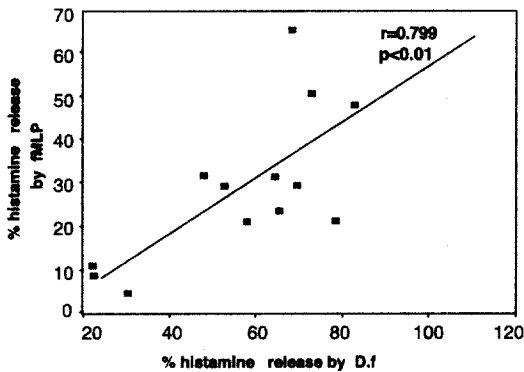


Fig. 6. Relationship between basophil histamine release by *D. farinae* and by fMLP before immunotherapy. Basophil histamine release by *D. farinae* shows significant correlation with basophil histamine release by fMLP.

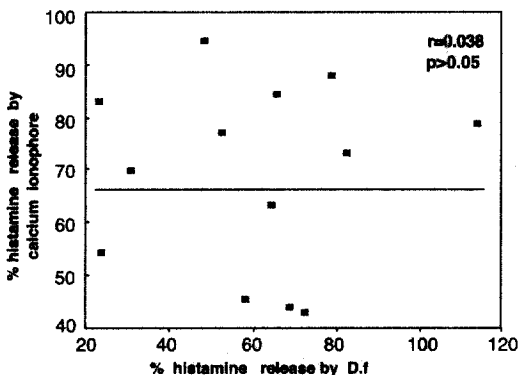


Fig. 7. Relationship between basophil histamine release by *D. farinae* and by calcium ionophore. There is no significant correlation before immunotherapy.

61.3 ± 36.3 ng/ml로 치료 전 55.2 ± 44.3 ng/ml에 비교하여 유의한 차이는 없었다(Fig. 8).

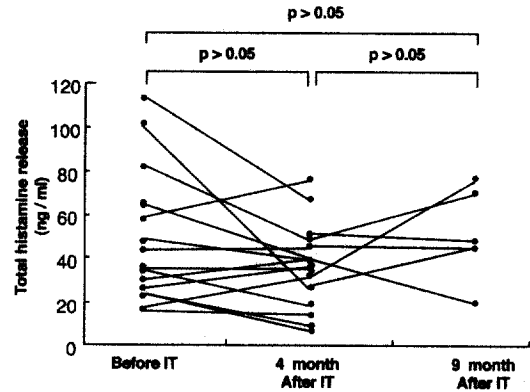


Fig. 8. Changes of total histamine release before and after immunotherapy. Total histamine release shows no significant changes after immunotherapy.

고 찰

아토피 천식에서 호염기구 유리능은 비아토피 천식과 정상인에 비해 IgE 매개성 유리능이 증가되어 있고, 비IgE 매개성 유리능은 자극의 종류에 따라 차이가 있다¹⁴⁾. 본 연구에서 아토피 천식 소아들에서 고식적인 면역요법에 따른 호염기구 유리능을 관찰한 결과, IgE 수용체를 통한 IgE 매개성 유리능은 치료 4개월부터 감소되기 시작하였다. 그러나 비IgE 수용체를 통한 유리능과 수용체를 통하지 않는 유리능은 치료 전과 치료 후 9개월까지 차이가 없었다. 따라서 이 같은 결과는 면역요법 초기에 호염기구의 IgE 수용체를 통한 염증매체 분비 경로에 변화가 생김을 시사한다. 면역요법에 따른 IgE 매개성 호염기구 유리능의 감소는 다른 연구자들도 보고하였는데, 화분 알레르기 환자에서 면역요법 후 항원 자극에 의한 IgE 매개성 호염기구 유리능이 치료 전에 비해 감소하였고, 집먼지진드기 알레르기 환자에서도 IgE 매개성 호염기구 유리능이 치료 후 감소하였다^{5, 15)}. 이러한 자료로 미루어 면역요법에 대한 반응을 판정할 수 있는

기준이 없었는데, 장기 추적 관찰 자료를 얻을 수 있다면 향후 호염기구 히스타민 유리능의 변화를 반응지표로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 면역요법 전 IgE 수용체 매개성 호염기구 유리능과 비IgE 수용체 매개성 호염기구 유리능이 서로 상관관계를 보여 IgE 수용체와 비IgE 수용체를 통한 염증매체 분비과정이 구 표면의 고친화성 IgE 수용체(FcεRI)를 통한 히스타민 분비는 항원-특이 IgE 분자에 항원이 교차결합(cross-linking)되면서 시작되어 phosphatidyl inositol-specific phospholipase C (PI-PLC)가 활성화되고 phosphatidyl inositol bisphosphate가 분해되어 inositol triphosphate (IP3)와 diacylglycerol(DAG)이 생성된다. PI-PLC가 활성화되는 데는 tyrosin kinase와 GTP-binding protein이 관여한다고 알려져 있다. IP3는 endoplasmic reticulum에서 세포내 칼슘이온(Ca^{++})을 유리시키고, 칼슘이온은 calmodulin과 결합하여 myosin light chain kinase를 활성화시켜 분비과립(secretory granule)을 세포 밖으로 유리한다. 또한 칼슘이온과 DAG는 세포막 phospholipid에 결합하여 protein kinase C (PKC)를 활성화시키고, PKC가 myosin light chain kinase를 활성화시켜 분비과립을 유리한다²¹⁾. Tyrosine kinase inhibitor와 phosphatase inhibitor는 인간 폐 비만세포와 호염기구의 IgE 매개성 히스타민 유리를 억제하지만^{22, 23)}, 비IgE 수용체 매개성 유리능에 관한 결과는 없다. 하지만 PKC inhibitor와 DAG kinase inhibitor는 호염기구의 IgE 매개성 및 fMLP 자극에 의한 비IgE 수용체 매개성 유리능을 모두 감소시킨다고 하여^{24, 25)}, 호염기구에서 IgE 수용체와 비IgE 수용체 매개성 염증매체 유리과정에 공통의 경로가 있음을 뒷받침해 주었다. 따라서 본 연구에서 면역요법 전 IgE 수용체 매개성 호염기구 유리능과 비IgE 수용체 매개성 호염기구 유리능이 서로 상관관계를 보인 반면 면역요법 후 비IgE

수용체 매개성 유리능은 감소되지 않고 IgE 수용체 매개성 호염기구 유리능만 감소한 것은 면역요법이 세포내 염증매체 분비 경로보다는 IgE 수용체 자체에 어떤 물리-화학적 변화를 초래했을 가능성이 있음을 시사한다. 앞으로 면역요법에 따른 IgE 매개성 호염기구 유리능 감소 기전을 밝히기 위해 IgE 수용체의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 총히스타민 유리량은 면역요법 전 후에 차이가 없었는데, IgE 매개성 유리능은 면역요법 후 감소되었다. 호염기구의 히스타민 유리능은 총히스타민 함유량과는 다른데, 이는 IgE 매개성 자극에 의한 호염기구의 히스타민 유리가와 평행하게 진행되는 자가조절(autoregulation) 기능에 의해 억제되기 때문이다. 이러한 자가조절 기능은 adenylyl cyclase가 활성화되면 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)가 증가되고, protein kinase A를 활성화시켜 분비를 억제하게 된다²¹⁾. 이런 현상은 수용체를 매개로 조절되는 모든 세포에서 일어난다. 별독 알레르기 환자에 대한 최근 연구에서¹⁰⁾ 면역요법 후 총히스타민 유리량은 감소하였으나 자극에 의한 히스타민 유리능은 감소하지 않았다고 하여, 본 연구와 상반된 결과를 보였다. 이들의 연구 결과는 급속 면역요법 후 하루만에 변화를 관찰한 것으로 본 연구의 고식적 면역요법과는 치료 방법의 차이로 인해 호염기구 변화 또한 다를 가능성이 있어, 동일한 치료법에 의한 비교연구가 필요하다. 기존의 차단항체의 변화도 급속 면역요법과 고식적인 면역요법 사이에 서로 차이가 있는 것으로 알려져 있다.

염증매체 유리를 억제하는 탈감작(desensitization) 과정은 세포의 칼슘의 고갈에 의해 일어나지만, 인간 호염기구에서의 생화학적 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 인간 폐 비만세포 연구에서 IgE 매개성 세포내 칼슘 반응이 히스타민 유리의 탈감작과 같은 시간대에 일어나지 않는다고 하여 탈감작 기전에 칼슘 신호전

달체계 외의 반응이 있음이 제시되었다¹²⁾. 또한 대부분의 수용체를 매개로 하는 세포체계에서는 세포표면 수용체 수가 하향조절 됨으로써 탈감작이 일어나지만, 호염기구에서는 탈감작된 호염기구에서 세포표면의 FcεRI 수가 하향조절되지 않았다³⁶⁾. 따라서 호염기구의 유리를 억제하는 탈감작 과정에 세포표면 IgE 수용체 수 이외에 다른 요인이 관여할 것으로 생각되며, 면역요법 후 IgE 매개성 유리능 감소도 세포표면 IgE 수용체의 숫적 감소에 기인하는 것은 아닌 것으로 생각한다. 그 기전에 대한 가능성으로 IgE 수용체의 변화가 있을 수 있는데, 면역요법이 직접적으로 IgE 수용체에 영향을 줄 수도 있고, T 세포에 영향을 주어 간접적으로 IgE 수용체에 변화를 줄 수도 있으나 아직 이에 대한 연구 결과는 없다. 급속 면역요법을 받은 벌독 알레르기 환자에서 초기요법 시행 후 혈청 IL-4 농도가 감소하고 IFN-γ 농도는 증가하면서, 동시에 말초혈액 단핵구에서 B세포의 isotype class switching에 필요한 CD40과 그 ligand인 CD40 L, FcεRII 표현이 감소되어, 면역요법 후 Th1 세포로의 분화가 말초혈액 단핵구의 IgE 수용체 표현을 감소시킨다는 보고가 있으나²⁷⁾, 호염기구 유리능에 미치는 영향은 알 수 없다. 또한, 면역요법 후 IFN-γ, IL-10을 생성하는 Th1 세포로의 분화가 말초혈액 백혈구에서 IgE 매개성 히스타민 유리를 감소시킨다고 하였지만¹⁷⁾, 이의 감소 기전에 대해서는 아직 알려져 있지 않다.

본 연구에서 면역요법이 임상적 호전을 나타내는 한 기전으로 호염기구 IgE 수용체를 통한 히스타민 유리능이 감소하는 것을 알 수 있었다. 이를 기초로 하여 앞으로 IgE 수용체의 발현 정도와 신호전달체계 및 세포내 효소활성화 단계의 변화, T 세포와의 관계에 대해 연구한다면 면역요법으로 유도된 호염기구의 IgE 매개성 유리능 억제 기전을 이해하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

결론

소아 아토피 천식 환자에서 고식적인 면역요법에 따른 호염기구 유리능을 관찰한 결과, 면역요법 후 작동세포인 호염기구에서의 히스타민 유리능이 감소되어 호염기구가 중요한 역할을 함을 알 수 있었다. 그리고 치료 전 *D.f* 항원 및 항IgE 항체 자극에 의한 IgE 수용체 매개성 호염기구 유리능과 fMLP 자극에 의한 비 IgE 수용체 매개성 호염기구 유리능이 상관관계를 보인 반면, 치료 4개월에 이미 IgE 매개성 호염기구 히스타민 유리능은 감소되었으나 비IgE 매개성 호염기구 유리능은 치료 9개월까지 변화가 없어, 면역요법에 따른 IgE 매개성 호염기구 히스타민 유리능의 감소 기전으로 세포표면 IgE 수용체의 변화가 작용할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Guo CB, Liu MC, Galli SJ, Bochner BS, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: Identification of IgE-bearing cells in the late-phase response to antigen in the lung as basophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10: 384-90, 1994
- 2) MacGlashan D Jr, Shite JM, Huang SK, Ono SJ, Schroeder J, Lichtenstein LM: Secretion of interleukin-4 from human basophils: the relationship between IL-4 mRNA and protein in resting and stimulated basophils. *J Immunol* 152: 3006-16, 1994
- 3) Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW: Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 70: 261-71, 1982
- 4) Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS et al: Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T

- lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon- γ . *J Allergy Clin Immunol* 97: 1356-65, 1996
- 5) Kimura I, Tanizaki Y, Goda Y, Komagoe H, Kitani H: Decrease in reactivity of basophils by immunotherapy with house-dust extract. *Clin Allergy* 15: 1-7, 1985
- 6) O'Brien RM, Byron KA, Varigos GA, Thomas WR: House dust mite immunotherapy results in a decrease in Der p 2-specific IFN- γ and IL-4 expression by circulation T lymphocytes. *Clin Exp Allergy* 27: 46-51, 1997
- 7) Rocklin RE: Immune mechanisms in allergen-specific immunotherapy. *Clin Immunol Immunopathol* 53: 119-31, 1989
- 8) Mastrandrea F, Serio G, Minardi A, Coradduzza G, Rossi N, Scarcia G et al: IgE responses to Dermatophagoides pteronyssinus native major allergens Der p 1 and Der p 2 during long-term specific immunotherapy. *Allergy* 52: 1115-9, 1997
- 9) 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: 472-9, 1973
- 10) Jutel M, Muller UR, Fricker M, Rihs S, Pichler WJ, Dahinden C: Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin Exp Allergy*. 26: 1112-8, 1996
- 11) MacGlashan DW Jr: Desensitization of IgE-mediated IL-4 release from human basophils. *J Leukoc Biol* 63: 59-67, 1998
- 12) MacGlashan DW Jr: Single cell analysis of free cytosolic calcium changes in human lung mast cells: II. The relationship between desensitization and the cellular regulation of calcium changes. *Mol Immunol* 28: 585-97, 1991
- 13) Akagi K, Townley RG: Spontaneous histamine release and histamine content in normal subjects and subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83: 742-9, 1989
- 14) 심정연, 변원철, 홍정수, 문희범, 홍수종: 아토피 천식 환자 말초혈액 호염기구의 히스타민 유리능, 천식 및 알레르기 18: 494-503, 1998
- 15) Chyrek-Borowska S, Kuczywska B, Rogalewska A, Hofman J: Immunologic histamine release from isolated human basophils during specific immunotherapy. *Agents Actions* 18: 176-7, 1986
- 16) Stephan V, Kuhr J, Urbanek R: Relevance of basophil histamine release changes during venom immunotherapy. *Allergy* 44: 453-9, 1989
- 17) Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J: Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. *J Allergy Clin Immunol* 103: 326-32, 1999
- 18) Brunet C, Bedard PM, Lavoie A, Jobin M, Hebert J: Allergic rhinitis to ragweed pollen. I. Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and humoral responses. *J Allergy Clin Immunol* 89: 76-86, 1992
- 19) Creticos PS, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM et al: Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 76: 2247-53, 1985
- 20) Dieguez I, Sanz ML, Oehling A: Influence of immunotherapy on histamine release and other immunological parameters of

- immediate hypersensitivity in pollinosis. J Invest Allergol Clin Immunol 3: 64-71, 1993
- 21) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and molecular immunology. 2nd ed. p 285-6, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994
- 22) Lavens-Phillips SE, Mockford EH, Warner JA: The effect of tyrosine kinase inhibitors on IgE-mediated histamine release from human lung mast cells and basophils. Inflamm Res 47: 137-43, 1998
- 23) Pirce MJ, Warner JA, Munday MR, Peachell PT: Regulation of human basophil function by phosphatase inhibitors. Br J Pharma 119: 446-53, 1996
- 24) Warner JA, MacGlashan DW Jr: Signal transduction events in human basophils. A comparative study of the role of protein kinase C in basophils activated by anti-IgE antibody and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. J Immunol 145: 1897-905, 1990
- 25) O'Keefe KL, Warner JA: Effect of R-59022, an inhibitor of diacylglycerol kinase, on IgE-mediated histamine release from human lung mast cells and basophils. Agents Actions 43: 1-6, 1994
- 26) MacGlashan DW Jr, Mogowski M, Lichtenstein LM: Studies of antigen binding on human basophils. II. Continued expression of antigen-specific IgE during antigen-induced desensitization. J Immunol 130: 2337-42, 1983
- 27) Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J: Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. Eur J Immunol. 27: 1131-9, 1997