

Mycobacteria를 이용한 천식의 면역조절치료

전남대학교 의과대학 알레르기내과학교실 및 의과학연구소

최 인 선

천식증후군

천식은 Th2 림프구에 의한 알레르기성 면역반응으로 기관지에 호산구성 염증이 생겨서 발병하게 된다고 잘 알려져 있다. 그러나 천식은 일종의 증후군으로서 특정 원인에 의해 생기는 한 가지 질환이 아니라 다양한 원인들에 의해 다양한 기전으로 생기지만 임상 양상이 유사하기 때문에 함께 묶어 천식이라 부를 뿐이라는 개념이 오래 전부터 있었다.¹⁾ 직업성 천식의 예를 들면 고분자물질에 대한 노출은 아토피인 경우에 잠복기를 거쳐 특이 IgE 항체 생성과 더불어 천식 증상이 발현되는 전형적 Th2 림프구 관련 천식을 일으키는데 비해 toluene diisocyanate는 잠복기를 거쳐 감작되기는 하지만 특이 IgE 항체를 증명하기 어렵고, 화학물질 고농도 노출에 의한 reactive airway dysfunction syndrome은 잠복기도 없이 특이 IgE와 무관한 천식이 생긴 것이다.

원인이나 발병기전이 무엇이든 공통적으로 나타나는 천식의 특징적 기도과민성과 가역성 기류폐쇄에 대해 기관지확장제가 효과적이었고, 기저 기도염증 그리고 동반되는 기도재형성(remodeling)의 억제에 흡입용 스테로이드가 효과적이어서 그동안 이러한 치료에 대해 관심이 집중되어 왔었다. 이전에 비해 천식에 대한 이해와 치료가 많이 발전되기는 하였으나 심한 천식 때 흡입용 스테로이드에 잘 반응하지 않는 호중구성 기도염증을 볼 수 있어서 이제는 원인이나 발병기전에 따라 서로 다른 치료를 해야 될 필요성을 느끼게 된다. 또한 이러한 치료는 사후 약방문격으로 한번 생긴 기도재형성이 회복되지는 못하며, 흡입용 스테로이드를 중단하면 곧장 재발하여 임시 억제하는 효과 밖에 얻을 수 없으므로 발병 과정을 좀 더 이해하고 발병 초기 단계에 개입하여 불씨를 꺼버리는 보다 근본적인 치료가 필요하다. 그러므로 공통되는 임상 양상의 치료에 대한 관심으로부터 천식증후군의 다양한 원인 및 발병기전으로 관심을 돌리고 있는 경향이다.

이와 같이 알레르겐과 무관한 여러 가지 원인들이 천식과 관련된다는 것도 사실이지만 천식은 역시 아토피성 알레르기질환 중 대표적 질환으로서 천식환자의 80% 이상에서 알레르기비염 등 다른 아토피성 질환이 동반된다.²⁾ 따라서 다른 원인들을 완전히 무시해 버릴 수는 없으나 알레르겐이 가장 중요한 원인물질(inducer)이며, 내인성 천식의 원인이 아닌가 하고 추정했던 rhinovirus 감염이나 오존 등은 알레르겐에 의해 발병이 잘 되도록 하는 기여인자(enhancer)로 자리매김하는 것³⁾이 무리가 없다고 보인다. 실험실에서의 다량이 아니라 자연 노출될 수 있는 정도의 오존이나 디젤 분진 농도는 원인물질이 아닌 기여인자로 작용하는 것이 증명되어 있다. 그러므로 알레르겐에 의해 생기는 천식의 발병기전이 가장 중요한 기전이라 할 수 있으며, 많은 연구들에서 Th2 림프구, 알레르겐 특이 IgE, 호산구가 이에 관련된다고 증명하였다.

그런데 김 등⁴⁾은 생쥐에서 알레르겐을 lipopolysaccharide (LPS) 0.1 μ g과 함께 감작시킬 때는 호산구성 기도염증을 보이는 전형적 천식모형이 생겼으나 10 μ g과 함께 감작시킬 때는 비호산구성 기도염증 형태의 천식모형이 만들어졌고, 이것의 발생에 interferon (IFN)- γ 가 관계됨을 증명하여 한 가지 알레르겐에 의한 천식 발생도 기여인자의 용량에 따라 서로 다른 천식 양상을 나타낸다고 하였다. 김 등⁴⁾의 모형에서 IFN- γ 가 관계되는 비호산구성 기도염증 때에도 특이 IgE 항체치가 상승된 것이 흥미로운데, LPS⁵⁾나 오존⁶⁾ 노출 때 호중구성 기도염증이 동반된 천식 양상이 나타나는 것은 잘 알려져 있는 사실이고, 알레르겐과 오존을 함께 노출 때 IFN- γ 증가, 호중구성 염증반응과 더불어 기도과민성 발생과 interleukin (IL)-4치 증가가 보고된 것⁷⁾과 유사한 결과이다. LPS나 오존을 알레르겐과 같이 노출 때 호중구성 염증반응이 일시적으로 유발되기는 하지만 특이 IgE 항체나 IL-4치가 상승되는 것이 나중에는 결국 IgE 항체와 관련한 알레르기반응으로 전형적 호산구성 염증반응으로 진행될 수도 있지 않겠는가 생각된다. 김 등⁴⁾이 생쥐에 투여한 LPS 10 μ g은 체중당 계산하면 사람 노출 시험⁸⁾ 때 비해 지나치게 높으며, 염증세포가 동원되는 시간은 호중구가 빠르고 호산구는 천천히 출현하므로⁹⁾ 노출 후 시간 경과에 따른 염증세포의 변화를 검토할

책임저자 : 최인선, 광주시 동구 학1동 8
전남대학교 의과대학 알레르기내과학교실, 우: 501-757
Tel: 062-220-6571, Fax: 062-225-8578
E-mail: ischoi@chonnam.ac.kr

필요가 있다. 또한 생체는 적응하기 마련이어서 오존을 12주 동안 장기간 노출 때 호중구성 염증이 없어지고, IFN- γ 는 저하되는 것⁹⁾과 마찬가지로 장기적 LPS 노출 때 IFN- γ 관련 호중구성 염증반응이 지속되는 만성천식 양상을 보일 것인지는 의문이며, 대기오염이나 LPS 농도가 높은 곳에 호중구성 염증 형태의 심한 천식환자가 많다는 역학적 증거는 없다.

천식환자에서 대기오염이나 바이러스 감염,¹⁰⁾ *Cblamydia pneumoniae*나 *Mycoplasma pneumoniae* 감염¹¹⁾에 의한 천식발작 때 호중구성 염증반응을 보여서 환경성 요인에 따라 염증반응이 달리 나타난다. 뿐만 아니라 환자의 임상 특성에 따라 젊고 알레르기가 있는 환자는 호산구성 반응을 잘 보이지만 비가역성 기류폐쇄를 가지고 있을 때는 호중구성 반응을 보이는 경향이 있다.¹²⁾ 이와 같이 천식은 다양한 양상을 보이는 증후군이지만 위의 어떠한 것도 천식 발생에 가장 중요한 기전이 알레르겐에 대한 특이 IgE 항체 매개 반응이라는 점을 부정할만한 타당한 근거는 되지 못하며, 여기에 Th2 림프구와 호산구가 관계된다는 것도 부인할 수 없다. 감염이 천식의 원인이라는 증거는 불분명한 실정이며, 다만 천식이 있을 때 감염이나 오염물질 노출로 일시적 호중구성 반응이 나타나고, 알레르겐에 의한 발병을 촉진시키는 기여인자로서 역할을 할 수 있을 것이라 생각한다.

위생가설(Hygiene hypothesis)

다양한 양상들을 가진 것을 함께 묶어 천식이라고 하므로 여기에 공통된 어떤 한 가지 기전이 있다고 주장하는 것은 무리일 것이다. 그러나 크게 보았을 때 세계적으로 지난 20여년 동안 천식을 비롯하여 알레르기비염, 아토피피부염 등 알레르기질환의 유병률이 급격히 증가하는 추세를 보여 왔고, 감염성 질환은 현저히 줄어든 것이 분명하며, 이러한 변화를 근거로 감염질환이 줄어든 것이 알레르기질환의 증가와 관련이 있을 것으로 추정하는 소위 “위생가설”이 이를 설명할 수 있는 가장 타당한 이론이라 생각된다.

위생가설은 1989년 Strachan¹³⁾이 건초열/습진 유병률이 가족 내 형의 수가 많을수록 낮게 나타나서 이러한 현상은 형들과 비위생적 접촉으로 균이 전염되어 알레르기질환 발생을 억제하기 때문인데, 위생적 환경과 가족 수 감소 때문에 감염 기회가 줄면서 알레르기질환이 증가되고 있을 것이라고 처음 제안하였다. 1997년에는 Shirakawa 등¹⁴⁾이 6세와 12세 때 검사한 투베르쿨린 반응경도와 혈청 총 IgE치 사이에 유의한 역상관계가 있고, 투베르쿨린 양성군에서 음성군보다 아토피성 알레르기 증상은 1/3, 천식은 1/2~1/3로 적음을 발견하였는데, 그러한 현상의 기전은 1986년 Mosmann 등¹⁵⁾

이 처음 발견한 Th1/Th2 세포들의 기능이 후속 연구 결과 Th1의 IFN- γ 는 Th2를, Th2의 IL-4와 IL-13은 Th1을 억제하는 상호 견제 역할을 가지고 있음을 알게 되어서 결핵에 의해 Th1 쪽으로 유도된 결과 아토피질환이 억제된 것으로 설명하였다. 2000년 von Mutius 등¹⁶⁾은 서구 23개국의 235,477명이 나 되는 많은 소아들을 대상으로 한 연구에서 결핵 보고율이 10만명당 25명 증가 때마다 천명 유병률은 4.7%씩 감소함을 보여 이를 확인하였다. 최근 8,000명에 이르는 소아들을 대상으로 한 국내 연구에서도 BCG 접종 때 천식 유병률이 1/2로 적게 나타났다.¹⁷⁾

2002년 Bach¹⁸⁾가 감염질환의 감소와 함께 천식 뿐 아니라 Th1 관련 질환인 제 1형 당뇨병, Crohn씨 병, 다발성 경화증 등도 증가함을 밝혀서 Th1/Th2 평형가설에 의문이 일었으나 조절 T (regulatory T, Treg) 세포가 Th1/Th2 모두 조절함을 알게 되었다. 따라서 위생가설은 감염으로 인해 Th1/Treg 세포 기능이 항진되어 Th2로 향한 선천성 면역 경향을 억제하던 것을 감염이 줄어 억제하지 못하기 때문에 Th2 질환이 증가하는 것으로 수정되었다.¹⁹⁾ 나아가서 질환을 일으킨 감염 뿐 아니라 해롭지 않은 장내 세균총, 수천년간 인류와 공존해 온 기생충, 물이나 토양에 널리 있는 saprophyte mycobacteria, 균의 산물인 LPS도 Treg 세포를 유도하여 면역관용(tolerance)을 일으키므로 이런 것을 “오랜 친구(Old Friends) 가설”이라 하여 개념이 확대되었다.²⁰⁾

역위생가설(Counter-hygiene hypothesis)

수많은 연구들이 위생가설을 뒷받침하는 결과를 내놓고 있으나 감염 때 천식이 악화되는 것 역시 분명한 사실이며, 따라서 위생가설에 의문을 갖고 오히려 역위생가설을 주장하는 사람들도 있다. Purified protein derivative (PPD) 반응과 혈청 IgE치가 역상관관계를 보인 것은 결핵/BCG 감염이 알레르기를 억제한다는 증거라기보다는 거꾸로 아토피 때는 세포매개면역반응이 저하되어 있어서 PPD 반응이 낮게 나타난다는 증거일 뿐이고, 실제 아토피 때 감염이 더 잘 된다는 것이다.²¹⁾ 아토피 집안의 유아가 respiratory syncytial virus 감염 때 심하게 병을 앓는데, Th2 사이토카인이 IFN- γ 등 Th1 사이토카인 생산을 억제하여 균에 대한 저항이 떨어지기 때문인 것 같다.²²⁾ 그 밖에 천식환자는 기관지 상피세포와 폐포 대식세포가 IFN- β 와 IFN- λ 생산을 잘 못해서 rhinovirus 감염 때 바이러스 성장을 효과적으로 억제하지 못하고,²³⁾ 계절성 알레르기환자가 알레르기 계절 때 IgG가 저하되는데,²⁴⁾ 이것도 감염과 관계될 것이다. 천식 때 폐렴구균, *Cblamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* 감염이 잘 된다는 증거들도 많이 있다.²⁵⁾ 국내 26,400명의 7~12세 소아를 대상으로 한 단

면적 연구에서도 마찬가지로 천식환자들에서 유아 때 발열, 항생제 사용, 위장염 병력이 많았다.²⁶⁾ 뿐만 아니라 김 등⁴⁾은 Gram 음성 세균의 세포벽 성분인 LPS를 알레르겐과 같이 투여할 때 소량 투여하면 호산구성, 다량이면 호중구성 기도염증을 동반하는 천식양상을 보이므로 균이 알레르기천식 발생을 억제하기보다 오히려 일으키는 원인으로 작용한다고 주장한다.

천식과 아토피 때 감염이 잘 되는 것이 감염이 천식을 억제한다는 위생가설과 상충하는 것은 아니다. Th1/Th2 평형가설은 상호 견제한다는 것이므로 Th2가 Th1 억제로 감염 위험성을 증가시키는 것과 마찬가지로 Th1이 Th2를 억제하여 알레르기를 억제할 수 있겠다. 오존이나 LPS 같은 물질 뿐 아니라 바이러스나 *Chlamydia pneumoniae* 균 감염²⁷⁾이 알레르기천식 발생에 기여한다는 증거들이 분명히 있는 것도 사실이나 결핵이 천식을 억제한다는 연구 결과¹⁶⁾도 있고, 소아에서 침구의 LPS 농도와 천식 유병률이 역상관관계가 있다는 Braun-Fahrlander 등²⁸⁾의 연구 결과도 있으므로 이렇게 상반된 결과를 보이는 이유에 대해 들여다 볼 필요가 있다. 알레르겐 단독 흡입 때는 danger signal이 없기 때문에 수지상세포(dendritic cell) 성숙이 잘 안되고, effector T 세포 분화가 잘 안되거나 Treg 세포 분화가 되어 면역반응이 억제되지만 균 감염에 의해 염증이 있을 때는 수지상세포가 성숙되어 Treg 세포에 의한 억제를 이겨내고 면역반응을 일으킨다.²⁹⁾ LPS 용량이 낮을 때는 Th2 반응을 유발하나 용량이 높으면 오히려 억제하며, 이미 감작, 발병한 후에 노출했을 때는 알레르기 염증 반응과 증상이 악화된다.³⁰⁾ 즉, LPS 노출 용량과 시기, heat shock protein 등 환경 보조인자, 유전적 소인에 따라 LPS가 천식을 악화시키거나 호전시키는 방향으로 달리 영향을 끼친다고 본다.³¹⁾

생체는 적응하므로 짧은 기간에 관찰한 소견이 나중과 다를 수도 있을 것이다. 선천면역에 의해 생긴 폐렴 증상이 일시적으로는 고통스러우나 균을 이겨내는 이로인한 과정이며, 그 결과 생긴 적응면역이 나중에 더 효과적으로 몸을 보호해 준다. 균 감염 때 일시적으로 천식이 악화될 수 있지만 감염에 대한 적응면역이 덩달아서 방관자 천식을 결국 호전시킬 수 있겠다. 알레르기천식도 적응면역 반응에 의해 생기는 것인데, 어떤 균이 Th2 극성화(polarizing) 물질을 유도하여 천식이 더 잘 생기게 할 수 있겠지만 활동성 결핵 때 Th2 면역반응을 일으키나 병을 이겨냈을 때는 Th1 면역반응을 보인다.³²⁾ 유전적 특성에 의해 인구 중 5~10%가 결핵 감염 때 결핵이 활동성으로 진행되면서 IL-4와 IgE가 상승하고, 대부분은 잠복 감염으로 균 억제를 잘 하면서 알레르기 억제를 잘 한다²⁰⁾고 보므로 대상자의 유전적 특성에 따라 같은 감염이 서로 다른 형태로 반응을 보일 수도 있으나 감염이 활동

성일 때는 Th2 반응을 보이다가 나중에는 Th1 반응으로 바뀔 지도 모르겠다.

Mycobacteria를 이용한 천식의 면역조절치료

앞에 인용한 여러 역학적 연구들 뿐 아니라 다른 많은 연구들이 위생가설을 지지하고 있고, 저자를 포함한 많은 연구자들의 동물실험에서 BCG 투여로 기도의 호산구성 염증과 과민성 발생을 억제할 수 있었다.³³⁻³⁵⁾ 한번 분화된 T 세포가 되돌아가기 어려우므로 어려서 면역이 성숙되는 시점에 알레르기를 억제하려는 노력을 많이 해왔으나 이미 천식이 발생한 이후에도 그 억제효과가 증명되었다.³⁶⁻³⁸⁾ 이에 저자는 실제 천식환자에 대한 이중맹검 위약대조 임상시험을 시행하였으며, BCG가 폐 기능을 호전시키고, 약물 필요량을 감소시킬 수 있음을 관찰하였다.^{39,40)} 이러한 효과들은 모두 Th1/Th2 사이토카인의 변화와 관계가 있었다. 2001년 Arkwright와 David⁴¹⁾가 아토피피부염 환자에서 *Mycobacterium vaccae* 투여로 치료효과가 있다고 먼저 보고하였으며, 최근 Lee 등⁴²⁾이 probiotics가 아토피피부염 예방에 효과가 있다고 보고한 것도 마찬가지로 기전에 의한 것이라 할 수 있겠다. 본 잡지에 실렸던 아토피피부염에 대한 국내 연구에서도 이와 유사하게 *Lactobacillus rhamnosus* 투여 때 T 세포 증식반응이 억제되고, IL-10은 상승, IL-4는 저하되었다.⁴³⁾

그러나 Shirtcliffe 등^{44,45)}은 천식환자에서 치료효과가 없고, 반복 투여 때 부작용이 심하다고 하였다. 이렇게 효과에 차이가 있는 것은 백신 투여시기, 투여경로, 유전 및 종족의 영향,^{46,47)} 주위환경에 있는 mycobacteria,⁴⁸⁾ 사용한 BCG 균주 등이 영향을 끼치기 때문에 나타난 것으로 보인다. Shirtcliffe 등^{44,45)}의 환자는 New Zealand 사람이었고, 열로 사멸된 Connaught 균주를 피내 주사한 데 비해 저자의 한국인 환자는 약독 Tokyo 172 생균을 경피 주사하였다. 저자는 Tokyo 172 strain이 Pasteur, Tice 또는 Connaught strain 보다 천식을 억제하는데 효과적임을 발견하였으며,⁴⁹⁾ 우리나라와 같이 결핵 유행지역에서는 BCG 백신치료가 부가적(booster) 효과도 나타낼 것이다. 그리고 경피 주사로 BCG 백신을 하는 것은 일반적으로 피내 주사보다 부작용이 적다.⁵⁰⁾

면역계의 성숙에 출생 전 태아 때부터 환경성 인자가 영향을 끼친다는 증거들이 있고,⁵¹⁾ Lee 등⁴²⁾은 임신한 여자가 probiotics를 사용했을 때 태어난 아이에서 아토피피부염 발생 예방에 효과가 있다 하였으며, BCG 역시 생후 첫주 이내 백신 접종 때 효과가 가장 크다.⁵²⁾ 저자는 또한 BCG를 피하주사 때 비강 내 투여보다 효과가 좋았고, 알레르겐과 동시에 투여 때 효과가 좋음을 보였다.⁵³⁾ IL-18이 IL-12와 함께 IFN- γ 생산에 상승효과를 나타내므로 BCG가 IL-18을 생산하도록

조작하였을 때⁵⁴⁾ 그리고 dehydroepiandrosterone과 함께 투여 때⁵⁵⁾ 더 효과적으로 천식 양상을 억제할 수 있었으며, 암컷 생쥐에서 수컷보다 더 효과적이었다.⁵⁵⁾ BCG가 알레르기 가 죽력⁵⁶⁾ 또는 현증 알레르기비염⁵⁷⁾이 있을 때, 그리고 젊은 여자, 말초혈액 호산구 증가 때⁵⁸⁾ 효과적이어서 적절한 대상자를 선택하여 보다 효과적인 치료방법을 강구하여 치료한다면 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다. 더욱이나 환경성 saprophyte mycobacteria인 *M. vaccae*를 열 사멸시켜 생쥐에서 투여했을 때도 효과가 있었고,³⁶⁾ 이런 무해한 saprophyte가 흔히 경구로 다량 노출되므로 *M. vaccae*를 경구 투여해 보았을 때도 효과가 있었으며,⁵⁹⁾ 최근 다기관 2상 임상시험에서도 열 사멸 *M. vaccae* 피내주사 효과가 증명되었다.²⁰⁾ 따라서 이런 무해한 균을 선택해 경구 치료하는 것이 좋겠다.

BCG 등 mycobacteria균의 lipoprotein을 항원제시세포 표면의 Toll-like receptor (TLR) 2가 TLR1/TLR6과 함께 인식하여 IL-12, IL-10 등 Th1/Treg 극성화 물질을 분비하게 함으로써 알레르겐에 대한 면역반응이 naïve T 세포가 주로 Th1/Treg 세포로 분화되게 한다(Fig. 1).⁴⁸⁾ 이렇게 유도된 Th1 세포는 IFN- γ ,⁵⁰⁾ Treg 세포 Tr1은 IL-10, Th3은 transforming growth factor- β ⁶⁰⁾를 분비하여 각각 면역편향(deviation)과 억제(suppression) 기전으로 Th2에 의한 알레르기반응을 억제한다. TLR2 자극으로 Treg 세포가 성장하지만 기능은 억제되어 있어서 Th1 면역반응에 의해 균에 저항하다가 이후 더 이상 TLR2 자극이 없을 때 Treg 세포 기능 억제가 풀려서 많은 Treg 세포가 활발히 작용하여 불필요하게 된 염증을 청소한다.⁶¹⁾ 즉, 균이 처음에는 기도염증을 조장했다가 나중에는 억제하는 것이다. T세포의 극성화는 수지상세포 같은 항원제시세포 선에서 이미 결정되는데, Th2 반응을 유도하는 thymic stromal lymphopoietin에 의해 활성화된 수지상세포의 기능을 BCG가 IFN- γ

와 IL-10이 생산되도록 하는 방향으로 변경시킨다.⁶²⁾ 최근에는 BCG가 natural killer T세포를 활성화시켜 IL-21을 분비시키고, B ϵ 세포 자멸사를 유도하여 IgE 생산을 억제하는 기전도 알려졌다.⁶³⁾

TLR2를 활성화시키는 mycobacteria균 세포벽 glycolipid lipoarabinomannan (LAM)과 phosphatidylinositol mannan이 IL-10 (Tr1)과 관련해서 호산구성 염증을 억제하고,⁶⁴⁾ TLR4에 붙어 있는 LPS 수용체 CD14에 작용하는 chaperonin 60.1도 호산구성 염증을 억제하는데, 일시적으로는 Th1 반응을 일으키나 결국 Treg 세포를 통해서 Th2 반응을 억제하는 것으로 보인다.⁶⁵⁾ 사람의 naïve T 세포가 BCG Tokyo-172 strain의 LAM에 의해 Th1 세포로 분화됨도 보고되었다.⁶⁶⁾ 따라서 균의 성분을 이용한 천식치료 역시 좋은 방법으로 기대해 볼만하다.

Th1 기능 항진 및 Th2 기능 억제에 따른 부작용으로 선충류 감염과 자가면역성 질환이 생길 가능성이 염려되므로 전신 투여보다는 국소 투여하는 방법을 개발하는 것이 좋고, Th2 사이토카인 반응을 완전히 없애려 하지 말고 Th1/Th2 평형상태를 정상으로 돌려놓는 정도로 하는 것이 현명할 것이다.⁶⁷⁾ BCG가 Th1 사이토카인 관련 질환인 제1형 당뇨병도 호전시킨다고 보고되었는데,⁶⁸⁾ 아마 Treg 세포를 통해서 작용할 것이며, 따라서 BCG 부작용으로 Th1 질환 증가가 크게 문제될 것 같지는 않다. 그러나 현재까지 사용해진 BCG의 국소부작용 등을 무시할 수 있을 정도는 아니기 때문에 BCG를 반복 주사하기 어려울 뿐 아니라 천식에 대한 예방효과가 2년 밖에 지속하지 못한다.⁶⁹⁾ 더 안전하고 효과적인 다른 mycobacteria 균주나 성분은 임상에 도입하기까지에는 아직 해야 할 연구들이 많이 남아있는 것 같다.

결론

천식은 단일 질환이라기 보다는 다양한 원인과 발생기전에 의해 생기지만 유사한 임상양상을 나타내기 때문에 함께 묶어서 말할 뿐인 증후군이다. 그러나 가장 중요한 원인은 Th2 림프구가 관련되어 특이 IgE 항체반응과 호산구성 기도염증을 일으키는 알레르기인 것이 분명하며, 일부 균이 천식 및 알레르기의 발생을 조장할 수도 있으나 위생의 증진과 함께 결핵 등 감염성 질환이 줄어들면서 알레르기질환이 증가하는 사실에 대한 기전을 위생가설로 설명하는데 무리가 없다. 이에 따라 BCG 등 약독 혹은 사균 mycobacteria균을 이용한 면역조절치료 시도의 타당성이 있고, 많은 연구에서 효과가 있음이 증명되었으며, 향후 더 좋은 치료방법에 대한 연구를 계속하여 실제 임상에 잘 적용할 수 있게 될 것으로 기대한다.

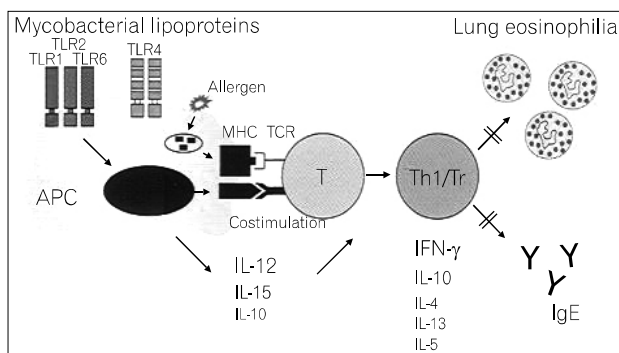


Fig. 1. Interaction of mycobacterial lipoproteins and dendritic cells, and its suppressive effects on allergic reactions (Adapted from Barlan I, et al.⁴⁸⁾ *Bacillus Calmette-Guérin, Mycobacterium bovis*, as an immunomodulator in atopic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:369).

참 고 문 헌

- 1) Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13
- 2) Barns PJ: Asthma, In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J(eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. p 1596-1607, McGraw-Hill Co., NY, 2008
- 3) Wheatley LM, Platts-Mills TAE: The role of allergens, In Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ(eds.): *Asthma*. p 1079-1087, Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, 1997
- 4) Kim YK, Oh SY, Jeon SG, Park HW, Lee SY, Chun EY, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol* 2007;178: 5375-82
- 5) Thorn J. The inflammatory response in humans after inhalation of bacterial endotoxin: a review. *Inflamm Res* 2001;50:254-61
- 6) Jang AS, Choi IS, Kim SW, Song BC, Yeum CH, Jung JY. Airway obstruction after acute ozone exposure in BALB/c mice using barometric plethysmography. *Korean J Intern Med* 2003; 18:1-5
- 7) Jang AS, Choi IS, Takizawa H, Rhim TY, Lee JH, Park SW, et al. Additive effect of diesel exhaust particulates and ozone on airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma. *J Korean Med Sci* 2005;20:759-63
- 8) Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:709-15
- 9) Jang AS, Choi IS, Lee JH, Park CS, Park CS. Prolonged ozone exposure in a murine model of asthma: adaptation of airway responsiveness and airway remodeling. *Respir Res* 2006;7:24
- 10) Wark PA, Gibson PG. Asthma exacerbations. 3: Pathogenesis. *Thorax* 2006;61:909-15
- 11) Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1233-6
- 12) Lee WJ, Choi IS, Jeong JW, Lee SR. Clinical significance of blood eosinophilia and neutrophilia in patients with acute asthma. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:184-91
- 13) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60
- 14) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9
- 15) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57
- 16) von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Bjorketen B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53
- 17) Yu JH, Kim YK, Sohn MH, Shim JY, Lee SY, Kim HB, et al. The relationship between BCG vaccination and allergic diseases. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2008;18:167-73
- 18) Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20
- 19) Smit JJ, Folkerts G, Nijkamp FP. Mycobacteria, genes and the 'hygiene hypothesis'. *Cur Op Allergy Clin Immunol* 2004;4:57-62
- 20) Rook GAW, Hamelmann E, Brunet LR. Mycobacteria and allergies. *Immunobiology* 2007;212:461-73
- 21) Juhn YJ. Asthma and microbial infection. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27(suppl IV):S3-4
- 22) Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:302-6
- 23) Blasi F, Johnston SL. The role of antibiotics in asthma. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:485-93
- 24) Choi IS, Lim SY, Kim KM, Cho YW. Common variable immunodeficiency with seasonal variation. *Allergy* 2005;60: 539-40
- 25) Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1233-6
- 26) Ahn KM, Lee MS, Hong SJ, Lim DH, Ahn YM, Lee HR, et al. Fever, use of antibiotics, and acute gastroenteritis during infancy as risk factors for the development of asthma in Korean school age children. *J Asthma* 2005;42:745-50
- 27) Schroder NW, Crother TR, Naiki Y, Chen S, Wong MH, Yilmaz A, et al. Innate immune responses during respiratory tract infection with a bacterial pathogen induce allergic airway sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:595-602
- 28) Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77
- 29) de Heer HJ, Hammad H, Kool M, Lambrecht BN. Dendritic cell subsets and immune regulation in the lung. *Sem Immunol* 2005;17:295-303
- 30) Vandenbulcke L, Bachert C, Cauwenberge PV, Claeyss S. The innate immune system and its role in allergic disorders. *Int Arc Allergy Immunol* 2006;139:159-65
- 31) Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:379-92
- 32) Wilsher ML, Hagan C, Prestidge R, Wells AU, Murison G. Human *in vitro* immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuber Lung Dis* 1999;79:371-7
- 33) 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
- 34) 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
- 35) Koh YI, Choi IS, Park SC, Kang KW. BCG infection during

- pre-sensitization or even post-sensitization inhibits airway sensitivity in an animal model of allergic asthma. *J Korean Med Sci* 2000;15:265-72
- 36) Wang CC, Rook GA. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed *Mycobacterium vaccae*. *Immunology* 1998;93:307-13
 - 37) Koh YI, Choi IS, Kim WY. BCG infection in allergen-presensitized rats suppresses Th2 immune response and prevents the development of allergic asthmatic reaction. *J Clin Immunol* 2001;21:51-9
 - 38) Hoppenspiger 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
 - 39) Choi IS, Koh YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:584-91
 - 40) Choi IS, Koh YI. Effects of BCG revaccination on asthma. *Allergy* 2003;58:1114-6
 - 41) Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:531-4
 - 42) Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-21
 - 43) Lee SY, Lee JY, Jang SO, Kang MJ, Song YH, Kim BJ, et al. The immunologic effects of *Lactobacillus rhamnosus* (Lcr35) supplements in adult patients with atopic dermatitis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:128-33
 - 44) Shirlcliffe PM, Easthope SE, Cheng S, Weatherall M, Tan PL, Le Gros G, et al. The effect of delipidated deglycolipidated (DDMV) and heat-killed *Mycobacterium vaccae* in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1410-4
 - 45) Shirlcliffe PM, Easthope SE, Weatherall M, Beasley R. Effect of repeated intradermal injections of heat-inactivated *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin in adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:207-12
 - 46) Hylkema MN, Timens W, Luinge M, Van Der Werf N, Hoekstra MO. The effect of bacillus Calmette-Guérin immunization depends on the genetic predisposition to Th2-type responsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:244-9
 - 47) Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatric Allergy Immunol* 2002;13:177-81
 - 48) Barlan I, Bahceciler NN, Akdis M, Akdis CA. Bacillus Calmette-Guérin, *Mycobacterium bovis*, as an immunomodulator in atopic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:365-77
 - 49) Choi IS, Lin XH, Koh YA, Koh YI, Lee HC. Strain-dependent suppressive effects of BCG vaccination on asthmatic reactions in BALB/c mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:571-8
 - 50) Kemp EB, Belshe RB, Hoft DF. Immune responses stimulated by percutaneous and intradermal bacilli Calmette-Guérin. *J Infect Dis* 1996;174:113-9
 - 51) Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology* 2007;212:441-52
 - 52) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-50
 - 53) Choi IS, Lin XH, Koh YA, Cui Y. Inoculation route-dependent and allergen-specific suppressive effects of bacille Calmette-Guérin vaccination on asthmatic reactions in BALB/c mice. *Lung* 2007;185:179-86
 - 54) Biet F, Duez C, Kremer L, Marquillies P, Amniai L, Tonnel AB, et al. Recombinant *Mycobacterium bovis* BCG producing IL-18 reduces IL-5 production and bronchoalveolar eosinophilia induced by an allergic reaction. *Allergy* 2005;60:1065-72
 - 55) Cui Y, Choi IS, Koh YA, Lin XH, Cho YB, Won YH. Effects of combined BCG and DHEA treatment in preventing the development of asthma. *Immunol Invest* 2008;37:191-202
 - 56) Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:541-9
 - 57) da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LD, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy* 2004;59:857-62
 - 58) Kim YJ, Choi IS, Yoon JY, Kim SS, Han ER, Koh YA. Influence of atopy and gender on the therapeutic effect of BCG in asthmatics. *Korean J Med* 2008;75:S115
 - 59) Hunt JR, Martinelli R, Adams VS, Rook GAW, Rosa Burnet L. Intragastric administration of *Mycobacterium vaccae* inhibits severe pulmonary allergic inflammation in a mouse model. *Clin Exp Allergy* 2005;35:685-90
 - 60) Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, Le Moine A, Brunet LR, Kemeny DM, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002;8:625-9
 - 61) Suttmuller RP, den Brok MH, Kramer M, Bennink EJ, Toonen LW, Kullberg BJ, et al. Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2006;116:485-94
 - 62) Yokoi T, Amakawa R, Tanijiri T, Sugimoto H, Torii Y, Amuro H, et al. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin suppresses inflammatory Th2 responses by inducing functional alteration of TSLP-activated dendritic cells. *Int Immunol* 2008;20:1321-9
 - 63) Harada M, Magara-Koyanagi K, Watarai H, Nagata Y, Ishii Y, Kojo S, et al. IL-21-induced B₆ cell apoptosis mediated by natural killer T cells suppresses IgE responses. *J Exp Med* 2006;203:2929-37
 - 64) Sayers I, Severn W, Scanga CB, Hudson J, Le Gros G, Harper

- JL. Suppression of allergic airway disease using mycobacterial lipoglycans. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:302-9
- 65) Rizzo-Vasquez Y, Spina D, Page C, Tormay P, Singh M, Henderson B, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* chaperonins on bronchial eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2004;34:712-9
- 66) Ito T, Hasegawa A, Hosokawa H, Yamashita M, Motohashi S, Naka T, et al. Human Th1 differentiation induced by lipoarabinomannan/lipomannan from *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo-172. *Int Immunol* 2008;20:849-60
- 67) Finkelman FD, Urban JF. The other side of the coin: the protective role of the TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:772-80
- 68) Shehadeh N, Calcinaro F, Bradley BJ, Bruchim I, Vardi P, Lafferty KJ. Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. *Lancet* 1994;343:706-7
- 69) Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmänn I, Wahn U. MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001;107:E36
-