

면역요법 종결지표로서의 기관지유발검사의 의의

충북대학교 의과대학 내과학교실
김 미 경

서울대학교 의과대학 내과학교실
김 유 영

서 론

면역요법(immunotherapy : 이하 IT라 함)은 외인성 호흡기 알레르기 질환 특히 외인성 기관지천식 및 알레르기성 비염 환자에게 감작된 알레르겐을 반복적으로 피내주사하는 알레르기 질환의 치료 양식인데, 화분, 집먼지진드기(house dust mite : 이하 HDM이라 함)등의 몇몇 흡입 항원¹⁻⁵⁾과 벌독^{6, 7)}에 대하여는 탈감작 혹은 감감작의 효과가 인정되어 현재까지 시행되고 있으며, 이러한 효과판정의 지표로는 원인 항원에 대한 피부반응검사, 혈청내 특이 IgE항체의 변화외에 다수의 지표들이 사용되고 있다.

그러나 IT의 종결 시기나 지표에 관하여는 현재까지 확실히 정립된 바 없다.

기관지천식의 근본적 병태생리는 기관지과민도(bronchial hyperresponsiveness : 이하 BHR로 함)이므로, 외인성 천식 환자에서 면역치료도 탈감작이 되어 천식 증상이 소실될 경우 항원 특이적 및 비특이적 기관지과민도(allergen-specific, non-specific BHR : 이하 SBHR, NSBHR로 함)가 소실된다면 IT를 종결시킬 수 있으므로, 기관지과민도를 측정

하는 기관지유발 검사가 면역요법의 효과판정 뿐 아니라 종결지표로서 가장 적합할 것으로 생각된다.

이에 저자들은 우리나라에서 가장 흔한 흡입성 기인 항원인 HDM에 감작된 천식 환자들 중 HDM 수용성 추출물(aqueous extract)로 다년간 면역요법을 시행하여 최근 1년 이상 증상의 소실을 경험하였던 환자들을 대상으로 메타콜린 기관지유발검사(methacholine bronchial provocation test : 이하 MBPT라 함)와 HDM-BPT를 시행하여, 이들에게서 NSBHR과 SBHR이 소실되었는지를 관찰함으로써, 위의 가설의 타당성을 확인하고, BPT가 면역요법 종결지표로 적합한지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

가역적 기도폐색 증상을 나타내어 서울대학교 병원 내과 알레르기 클리닉에서 기관지천식으로 진단받았던 환자들⁸⁾중 55종의 흡입성 알레르겐(Bencard, U.K.)으로 시행한 피부단자 검사와 RAST(radioallergosorbent test)법으로 측정한 혈청 내 특이 IgE 항체 검사 결과 집먼지, 집먼지진드기인, 북아메리카 집먼지진드기(Dermatophagoides pteronyssinu, 이하 D.p.라 함)와 유럽집먼지진드기(D.

본 논문은 1988년 대한 알레르기학회 추계학술대회에서 발표되었음

Table 1. Characteristics of study subjects

Pt. No.	Age/Sex	Symptom score	Skin reactivity		RAST		Duration of IMT(Yr)
			D1	D2	D1	D2	
1.	17/M	8	4	4	2	2	3 10/12
2.	13/F	11	4	4	4	4	4 9/12
3.	16/M	13	4	4	3	4	7 3/12
4.	15/M	6	4	4	3	2	6 6/12
5.	19/M	12	4	4	4	4	4 4/12
6.	15/M	8	4	4	3	4	5 3/12
7.	14/M	9	4	4	4	2	5 4/12
8.	15/M	7	4	4	3	4	5 6/12
9.	14/M	6	4	4	2	2	4
10.	15/M	9	4	4	3	3	4 4/12
11.	17/M	7	4	4	2	4	4 4/12
12.	50/F	7	3	4	2	4	4 4/12
13.	17/M	8	4	4	4	3	4 6/12
14.	20/M	7	3	3	3	3	4 6/12
15.	18/M	8	4	4	3	3	5 2/12
16.	28/M	7	4	4	3	4	6
17.	15/F	10	4	4	3	4	3 7/12

Skin reactivity was expressed according to the criteria of the Scandinavian Society of Allergology.

D₁, D₂ : Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae

farinae, 이하 D.f.라 함)에 동시에 감작된 환자들 중 집먼지과 D.f.혹은(와) D.p. 수용성 추출물로 3년 이상 면역치료를 받아, 검사 전 1년 이상 증상이 소실되었던 환자 17명을 대상으로 하였다(Table 1).

최근 3개월간 상기도 감염을 앓았던 환자는 대상으로 제외시켰다⁹⁾.

2. 면역요법

면역치료는 집먼지(house dust)와 D.f.혹은 D.p.를 혼합한, 수용성 추출물인 영국 Bencard사의 SDV (specific desensitization vaccine)를 사용하였다.

방법은 최저 농도의 백신 0.05cc를 1주 2회 상박에 피하주사하기 시작하여, 6개월 후에는 최고 농도의 백신을 유지량(maintenance dose) 1.0cc에 도달케 하였으며, 그 후 치료 기간에 따라 주사 간격을 늘려 최종적으로 고 농도 유지량 1.0cc를 4주 간격으로 주사하는 보통방법(conventional method)으로 시

행하였다.

면역요법 기간은 평균 5년 1개월(3년 10개월~7년 3개월)이었다.

3. 증상 지수

천식 증상, 사용한 항천식 약제의 종류와 빈도에 따라 증상 지수를 경미한 것 부터 0에서 최고 15까지 정하였다(Fig. 1).

천식 증상은 발작상태와 빈도, 기침의 횟수, 객담의 양과 점도, 및 천식 증상으로 인한 일상 생활과 야간 수면 장애 정도에 따라 0~10으로 정하였으며, 발작상태는 호흡곤란으로 고통이 심해 움직일 수 없었던 경우를 '대발작', 호흡곤란으로 숨기 힘들었던 경우를 '중발작', 그 외는 '소발작'으로 하였다.

또한 기관지확장제인 아미노필린, β_2 -agonist와 항천식 약제인 Disodium cromoglycate(이하

Fig. 1. Asthma Diary

날 짜		월 일			월 일			월 일			월 일			월 일			월 일			1주간의 합 계			
		아침	낮	밤	아침	낮	밤	아침	낮	밤	아침	낮	밤	아침	낮	밤	아침	낮	밤				
천식 의 증 상	발작의 상태																			회/주			
	대 발 작(+++)																			회/주			
	중 발 작(+++)																			회/주			
	소 발 작(++)																			회/주			
	천 명																			회/주			
	발작 없음																			회/주			
	기침																			회/주			
	많 이 한 다																			회/주			
	적 게 한 다																			회/주			
	안 한 다																			회/주			
	가	극 히 많 다																			일/주		
		양 많 다																			일/주		
		적 다																			일/주		
		객	극히 뱀기 어렵다																			일/주	
			뱀기 어렵다																			일/주	
출	약간 뱀기 어렵다																				일/주		
상	뱀기 쉽다																			일/주			
	가래 없음																			일/주			
	일	전혀 불가능하다																			일/주		
	상	폐 어렵다																			일/주		
	활	좀 어렵다																			일/주		
기 타 증 상	별 상관없다																			일/주			
	야	천식때문에 잠을 잘 수 없다																			일/주		
	간	천식때문에 잠 들기 어렵다																			일/주		
	수	고통스럽지만 잠은 잘수 있다																			일/주		
	면	편안히 잠 들 수 있다																			일/주		
기 타 증 상	발작의 원인																						
	호흡 곤란																						
	재 채 기																			회/주			
	콧 물																			회/주			
	감기 기미가 보인다																			회/주			
기 타 증 상	발 열																			회/주			
	코 막 힘																			회/주			
예방약	천식약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	회/주			
	흡입																			회/주			
	흡내복																			정/주			
	대	흡입																			회/주		
		내	常																			정/주	
			用																				정/주
																							정/주
																							정/주
	치	복																			정/주		
		用																				정/주	
																						정/주	
																						정/주	
		스테로이드																			회/주		
	주사	피하																			회/주		
		정맥																			회/주		
스테로이드																				회/주			
기타의 치 료	成 感 作																			회/주			
	기 기 타																			회/주			
비 고																							

DSCG라 함) 및 스테로이드 등의 약제의 주사, 경구 복용, 흡입의 총 횟수를 산출하여 빈도에 따라 0~5까지로 정하였다.

면역요법 전과 후에 증상지수를 기록케 하여 비교 분석하였다.

4. 피부 반응도

피부단자검사로 시행한 D.p.와 D.f.의 팽진의 크기를 면역요법 전과 비교한 백분율을 구하여 비교 분석하였다.

$$\text{피부반응도} = \frac{\begin{array}{c} \text{면역요법 후의 D.p.} \\ \text{혹은} \\ \text{D.f. 팽진의 평균직경} \end{array}}{\begin{array}{c} \text{면역요법 전의 D.p.} \\ \text{혹은 D.F.} \\ \text{팽진의 평균직경} \end{array}} \times 100(\%)$$

5. 혈청내 HDM-IgE 항체 측정

RAST법으로 측정한 D.p., D.f.-IgE 항체 역가를 면역요법 전 역가에 대한 백분율로 환산하여 RAST-Index를 구한 후 비교 분석하였다.

$$\text{RAST-Index} = \frac{\begin{array}{c} \text{면역요법 후의 D.p.} \\ \text{혹은 D.f. RAST 역가} \end{array}}{\begin{array}{c} \text{면역요법 전의 D.p.} \\ \text{혹은 D.f. RAST 역가} \end{array}} \times 100(\%)$$

6. 메타콜린 기관지유발검사(MBPT)

이미 저자들이 사용한 방법과¹⁰⁾ 동일하게 Chai의 방법¹¹⁾ 변형하여 acetyl methacholine chloride(Sigma, USA)를 0.9% 생리식염수에 녹여 0.25~25 mg/ml까지 7단계로 만든 용액을 Pari Inhalier Boy (Paul Ritzau Pari-Werk Gmb, WG)로 분무, 흡입케 한 후 Autospiror HI 498(Chest, Japan) 폐기능 검사기로 FEV_{1.0}을 측정하여 기준치인 생리식염수 흡입시의 최고 FEV_{1.0}치 보다 20% 떨어진 PC₂₀-Meth(provocative concentraion of methacholine producing 20% fall of FEV_{1.0} than postsaline value)을 산출하여 비교 분석하였다.

PC₂₀-Meth이 25mg/ml 이상으로 음성반응을 나타낸 경우를 NSBHR이 소실된 것으로 판정하였다.

7. 집먼지진드기 기관지유발검사(HDM-BPT)

이전에 저자들이 시행한 방법과¹²⁾ 동일한 Chai의 방법¹¹⁾ 변형하여 Pari Inhalier Boy를 사용하여 BPT용 D.f.(1.2 w/v%, Bencard, England) 시약을 생리식염수로 희석하여 1:830, 4150, 8300, 41500 w/v 용액을 만들어 사용하였으며, 항원 흡입 전 생리식염수를 각각 기능적잔기량(functional residual capacity: FRC)에서 흡기용량(inspiratory capacity: IC)까지 5번 흡입케 한 후 1, 3, 5, 10, 15 분까지 Autospiror HI 498로 FEV_{1.0}을 측정하고 동시에 mini-wright peak flow meter로 최대호기유속(peak flow rate: PEF)을 측정하여 이 중 각각의 최대치를 기저치로 하였으며, 기저치가 생리식염수 흡입 전 측정치보다 10% 이상 감소한 경우는 검사 대상에서 제외시켰다.

항원 흡입은 생리식염수 흡입과 같은 방법으로 최저 농도인 1:41500부터 15분 간격으로 FEV_{1.0}이 기저치의 20% 이상 감소할 때 까지 단계적으로, 혹은 최고 농도인 1:830w/v까지 시행하였으며, 항원 흡입 후 15분에서 30분 내에 조기천식반응(early asthmatic response: 이하 EAR로 함)을 관찰하였으며, 그 후 24시간까지 후기천식반응(late asthmatic response: 이하 LAR로 함)을 관찰하였다.

EAR과 LAR의 정도는 1:5000w/v 용액을 1번 흡입한 것을 1호흡단위(breath unit: 이하 BU라 함)로 정하여 FEV_{1.0}이 20% 감소될 때까지 축적된 항원의 농도를 BU로 환산하여, PD₂₀(provocative dose of allergen concentration producing 20% fall of FEV_{1.0})를 산출한 후 이들의 log치로 비교 분석하였다.

최고 농도인 1:830w/v까지 EAR과 LAR을 나타내지 않은 경우를 SBHR이 완전히 소실된 것으로 판정하였다.

8. 통계 처리

통계학적 검정은 T test, Paired t test와 Wilcoxon-rank sum test를 사용하여 P<0.05를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 증상지수

3년 10개월 이상 면역치료를 받았던 대상 환자 모두 증상지수 0으로 천식 증상이 완전히 소실되어 ($P<0.0000$), 항 천식약제를 복용하지 않았음을 알 수 있다(Table 2, Fig. 2).

2. 피부 반응도

D.p.에 대한 피부반응도는 평균 $88.2 \pm 32.2\%$ 로 대상 환자 17명중 11명(64.7%)에서 감소하였으나, 이들 중 4명만이 50%이상 감소하였을 뿐이며 피부반응도가 완전히 소실된 환자는 없었고 오히려 6명에서는 면역요법 전에 비해 증가하여 D.p. 피부반응도의 감소는 통계적 유의성은 없었다($P=0.15$, Table 2, Fig. 3).

Table 2. Result of Skin reactivity, RAST index and HDM-BPT

Pt. No.	Symptom Score		Skin Reactivity		RAST-Index		B.P.T.		
	PRE	POST	D ₁	D ₂	D ₁	D ₂	HDM		PC ₂₀ -Meth. (mg/ml)
							EAR	LAR	
1.	8	0	144	111	200	200	+	+	1.5
2.	11	0	74	55	100	100	+	+	2.7
3.	13	0	109	108	133	100	+	+	4.7
4.	6	0	108	170	133	200	—	—	12.5
5.	12	0	124	64	100	100	+	+	15
6.	8	0	98	109	100	100	+	+	15.4
7.	9	0	81	100	75	150	+	—	18.7
8.	7	0	52	85	75	100	+	—	25
9.	6	0	44	79	0	0	—	—	> 25
10.	9	0	934	76	133	133	—	—	> 25
11.	7	0	131	67	150	75	+	—	> 25
12.	7	0	66	56	100	50	—	—	> 25
13.	8	0	86	40	75	100	—	—	> 25
14.	7	0	75	78	100	100	—	—	> 25
15.	8	0	126	52	100	66	+	—	> 25
16.	7	0	44	47	100	66	+	—	> 25
17.	10	0	45	100	133	100	+	—	> 25
Mean			88.2	82.2	109.7	102.4			
± S.D.			32.2	32.2	41.5	49.3			

MBPT, HDM-BPT : methacholine, house dust mite-bronchial provocation test

Pre, Post : Pre, Post-immunotherapy

D₁, D₂ : Dermatophagoides pteronyssinus, farinae

EAR, LAR : early, late asthmatic reaction

Skin reactivity = $\frac{\text{Mean diameter of wheal—D.p. or D.f. at Post}}{\text{Mean diameter of Wheal—D.p. or D.f. at Pre}} \times 100(\%)$

RAST-Index = $\frac{\text{RAST score of D.p. or D.f. at Post}}{\text{RAST score of D.p. or D.f. at Pre}} \times 100(\%)$

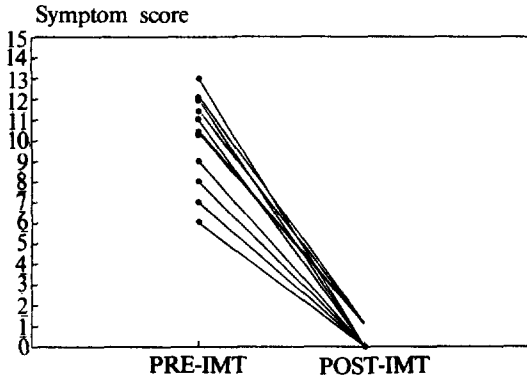


Fig. 2. Changes of symptom score after immunotherapy.

D.f.에 대한 피부반응도의 평균은 $82.1 \pm 32.2\%$ 였으며, 4명에서는 오히려 증가한 반면 2명에서는 변화가 없었으며, 11명이 감소하여 D.p.와는 달리 통계학적으로 유의한 감소현상을 나타내었다($P=0.036$, Table 2, Fig. 3).

그러나 D.f. 피부반응도도 완전히 소실된 환자는 1명도 없었다.

3. 혈청 내 특이 IgE 항체

1명만이 D.p., D.f. RAST-Index가 0으로 면역요법에 의해 혈청 내 HDM-IgE 항체가 소실되었다.

D.p. RAST-Index의 평균은 $109.7 \pm 41.5\%$ 로 17명중 3명만이 감소하였으며 7명에서는 변화가 없었고, 6명에서는 오히려 증가하여 면역요법에 의한

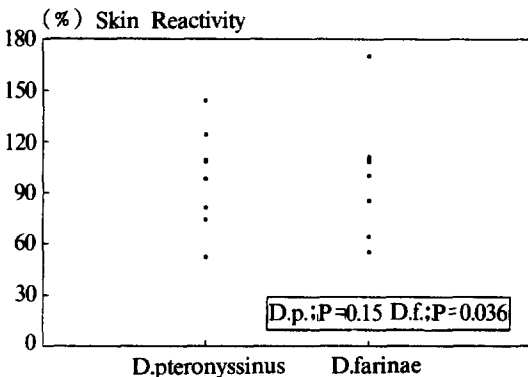


Fig. 3. Changes of skin reactivity after immunotherapy.

유의한 감소를 관찰할 수 없었다($P=0.35$, Table 2, Fig. 4).

D.f. RAST-Index의 평균은 $102.4 \pm 49.3\%$ 였고, 4명만이 감소하였고 8명은 변화가 없었으며, 4명은 오히려 증가하여 D.p. RAST-Index와 같이 유의한 감소를 관찰할 수 없었다($P=0.85$, Table 2, Fig. 4).

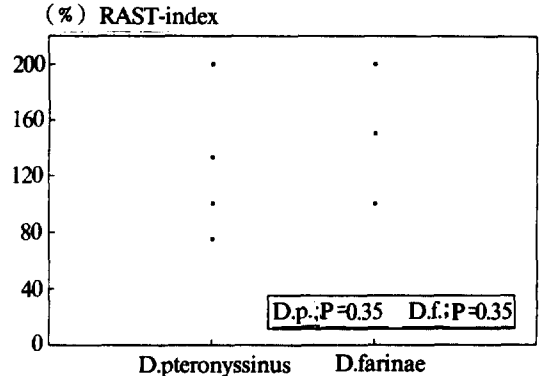


Fig. 4. Changes of RAST-index after immunotherapy.

4. 기관지 유발검사

1) 메타콜린 기관지 유발검사(MBPT)

9명(53%)에서 PC_{20} -Meth.이 25mg/ml 이상으로 음성반응이 나타나, NSBHR이 완전히 소실되었음을 관찰하였고, 5명은 PC_{20} -Meth.이 12.5-25mg/ml로 10mg/ml 이상이었으며 3명은 각각 1.5, 2.7, 4.7mg/ml였다(Table 2, Fig. 5).

2) 집먼지진드기 기관지 유발검사(HDM-BPT)

6명(35.3%)에서는 EAR과 LAR이 모두 음성반응을 나타내어, SBHR의 완전 소실을 관찰하였으며 LAR만이 음성반응을 나타낸 경우는 6명으로, 총 12명(70.6%)의 환자에서 LAR의 소실을 관찰하였다.

나머지 5명(29.4%)은 EAR과 LAR 모두 양성반응을 나타내어 SBHR이 잔존함을 관찰하였다(Table 2, Fig. 5).

3) MBPT와 HDM-BPT와의 관계

PC_{20} -Meth.이 25mg/ml 이상으로 NSBHR이 소실

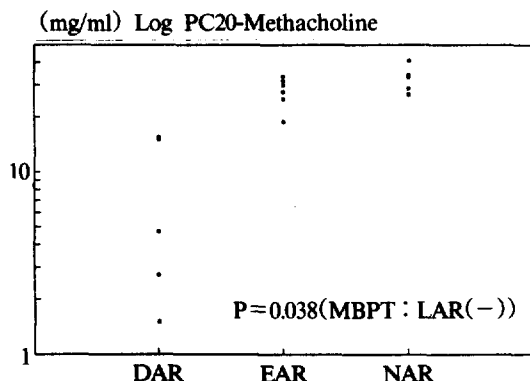


Fig. 5. Results of MBPT and HDM-BPT and relation between MBPT and HDM-BPT
DAR, EAR, NAR : dual, early and non-asthmatic responders, MBPT, HDM-BPT : methacholine and house dust mite bronchial provocation test.

되었던 환자 9명 모두 LAR이 소실되었으며, 이들 9명중 5명에서는 EAR도 음성반응을 SBHR도 소실된 BHR의 완전 소실을 관찰하였다(Fig. 5).

PC₂₀-Meth.이 12.5~25mg/ml였던 5명중 3명에서만 LAR의 소실만을 관찰하였다(Fig. 4).

그러므로 PC₂₀-Meth.이 12.5mg/ml 이상이었던 14명의 환자중 12명(85.7%)에서 LAR이 소실되어, NSBHR의 소실과 SBHR중 LAR의 소실 사이에는 유의한 관계가 있음을 알 수 있었다($P=0.038$, Fig. 5)

PC₂₀-Meth.이 1.5~4.7mg/ml였던 3명은 모두 EAR과 LAR이 양성반응을 나타내어 PC₂₀-Meth.이 5mg/ml 미만에서는 NSBHR과 SBHR이 함께 잔존함을 알 수 있다(Table 2, Fig. 5).

5. 면역요법 기간과 피부반응도와의 상관관계

면역요법 기간과 피부반응도와의 관계는 D.p., D.f. 각각 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다($P=0.86$, Fig. 5., $P=0.59$, Fig. 6, 7).

6. 면역요법 기간과 RAST-Index와의 상관관계

면역요법 기간과 D.p., D.f. RAST-Index도 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다($P=0.92$, Fig. 7., $P=0.9$, Fig. 8, 9).

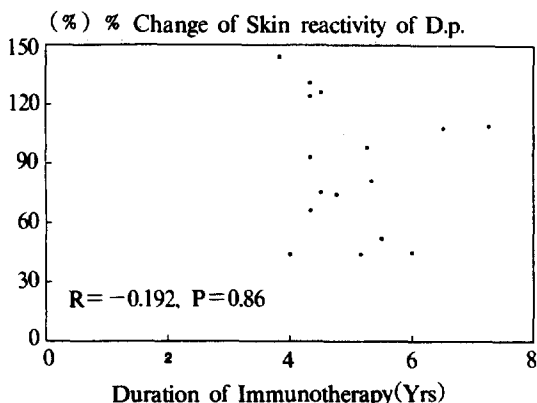


Fig. 6. Results between duration of IT and Change of skin reactivity of D.p. IT : immunotherapy.

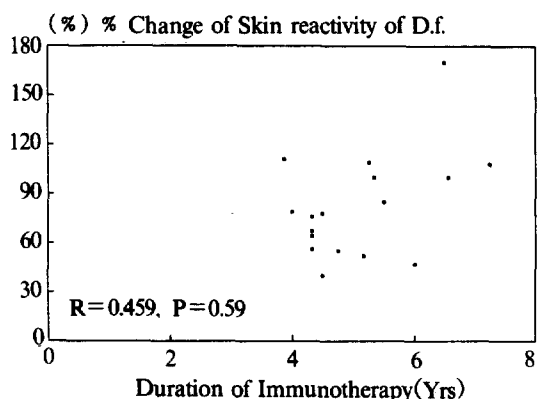


Fig. 7. Results between duration of IT and Change of skin reactivity of D.p.

7. 면역요법 기간과 HDM-BPT와의 상관관계

LAR이 소실되었던 환자(이하 LAR(-)로 함) 12명과 LAR이 잔존했던 환자(이하 LAR(+)로 함) 5명의 평균 면역치료 기간은 각각 4.8 ± 1.0 년(4~6.6년), 5.1 ± 1.3 년(3.8~7.3년)으로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($P=0.9$).

LAR(-) 환자들 중 EAR이 양성반응(이하 LAR(-) & EAR(+)로 함)을 보인 환자들의 평균 면역치료 기간은 5.7 ± 0.9 년(4.3~6.7년)이었으며, EAR이 음성반응(LAR(-) & EAR(-)로 함)인

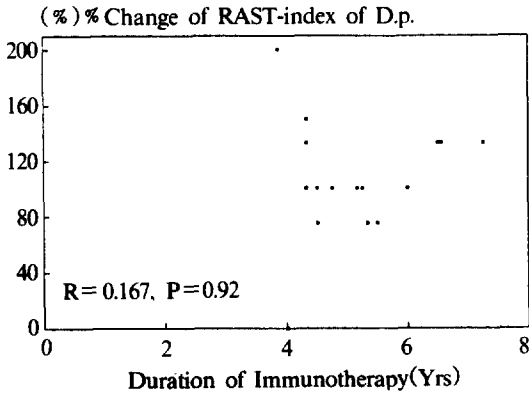


Fig. 8. Results between duration of IT and Change of RAST-index of D.p.

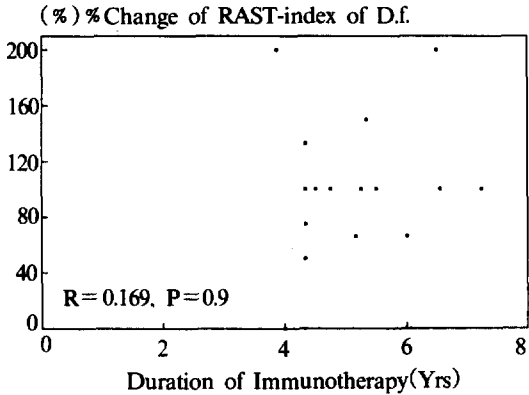


Fig. 9. Results between duration of IT and Change of RAST-index of D.f.

환자들의 평균 기간은 4.7 ± 0.9 년(4~6.5년)으로 두 군사이에도 유의한 차이가 없었다($P=0.095$, Table 2, Fig. 10).

또한 LAR 및 EAR의 소실 여부와 면역치료 기간 사이에도 유의한 상관관계가 없었다($P=0.87$, $P=0.98$).

8. 면역요법 기간과 MBPT와의 상관관계

PC₂₀-Meth.이 25mg/ml 이상으로 MBPT에서 음성반응을 나타내었던 환자(이하 MBPT(-)로 함) 9명의 평균 면역치료 기간은 4.5 ± 0.9 년(4~6.6년)으로 MBPT 양성반응을 나타내었던 환자(MBPT

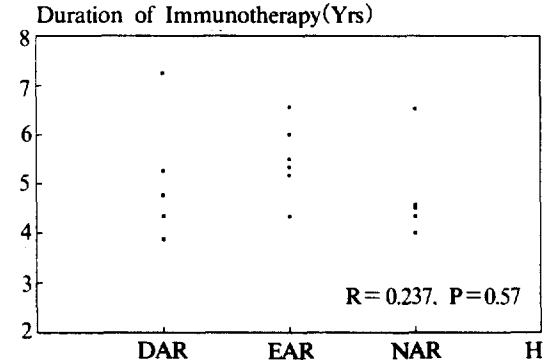


Fig. 10. Results between duration of IT and HDM-BPT.
DAR, EAR, NAR : dual, early and nobn-asthmatic responders.

(+))들의 치료기간 5.3 ± 1.2 년(3.8~7.3년)과 유의한 차이가 없었다($P=0.25$, Fig. 11).

NSBR의 소실 여부와 면역치료 기간 사이에도 유의한 상관관계가 없었다($P=0.56$).

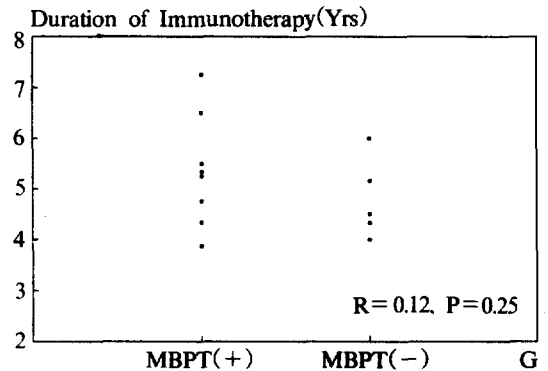


Fig. 11. Results between duration of IT and MBPT(+) and MBPT(-).

고 안

본 연구 결과 집먼지진드기(HDM)에 과민한 천

식 환자들 중 HDM으로 면역요법(IT)을 장기간 시행하여 증상이 소실되었던 환자들에서 피부반응도나 혈청내 집먼지진드기 특이 IgE항체는 변화가 없는 반면, 메타콜린 및 집먼지진드기 기관지유발검사(MBPT, HDM-BPT)를 시행한 결과 비특이적 기관지과민도(NSBHR)가 소실되었거나 격감되었으며, 특이적 기관지과민도(SBHR)도 완전히 소실되었거나 후기 천식 반응(late asthmatic reaction, LAR)만이 소실되었음을 관찰하여 BHR의 소실이 IT 종결지표로 적합함을 확인하였다.

HDM^{4,5,13-4}, 화분¹⁵⁻⁶ 및 고양이 털¹⁷⁻²⁰)으로 1년 미만의 단기간 IT를 시행하여 효과가 있었던 환자들에서 시행한 항원 특이적 기관지 유발검사(allergen BPT : ABPT) 결과 LAR만이 감소하였음을 보고하여 IT에 의해 SBHR이 호전됨을 시사하였는데 이는 본 연구에서 장기간의 IT에 의해 LAR이 소실된 것과 유사한 결과로 생각된다.

단 기간의 IT로 EAR은 호전되지 않았다고 보고한 반면¹³⁻²⁰), 본 연구에서는 LAR이 소실된 12명중 6명(50%)의 환자에서 EAR이 소실되었음을 관찰하여 상반된 결과를 나타내었는데, 이는 면역요법 기간의 차이에 의한 것으로 생각할 수는 있으나, 외인성 천식의 조기반응은 항원과 비반세포의 세포막에 부착된 항원 특이적 IgE 수용체와의 결합에 의해 유리되는 히스타민등의 화학매체에 의한 기도 수축인데, 본 연구 결과에서 보면 이러한 화학매체를 유리시키는 항원 특이 IgE항체의 역치도 감소되지 않았으며, 조기천식반응과 같은 작용 기전에 의해 피부에 표현되는 항원에 의한 피부반응도도 변화가 없는 점등으로 미루어 보아 단순히 면역요법 기간에 의한 차이로 간주하기는 어려울 것 같다. 그러나 Lichtenstein등²¹)은 면역요법 후 항원 피부반응도 뿐아니라 항원에 의한 말초혈액내 호염기구로 부터의 히스타민 유리능이 감소한다고 보고하여, IT가 일련의 항원에 의한 IgE반응도를 감소시킬 수 있음을 시사하였다. 또한 본 연구가 후향성(retrospective)이므로 대상 환자들의 IT 전의 SBHR 특히 EAR 존재 여부를 알 수 없으므로 IT가 EAR에 미치는 영향에 관하여는 향후 전향적 연구를 통해 확실히 규명해야 할 것으로 생각된다.

또한 단 기간의 IT는 성인 환자에서는 LAR은 감소시키나 NSBHR에는 영향을 미치지 않는다고 보고되고 있는데¹⁷⁻²⁰), 이는 본 연구에서 LAR이 소실되었던 12명중 9명(75%)의 환자가 MBPT 음성으로 NSBHR이 완전히 소실된 것이나, Sundin등²²)이 고양이 털에 과민한 천식 환자에게 급속(rush) IT를 시행하여 NSBHR이 호전되었으나 개털에 의한 천식 환자에서는 변화가 없었다고 보고하였는데, 이러한 결과들의 차이가 즉 IT가 NSBHR에 미치는 영향이 IT 기간의 차이에 의한 것이나, 알레르겐의 차이 및 대상 환자의 연령 차이에 의한 것으로 생각할 수 있겠는데, 연령이 IT에 의한 NSBHR에 미치는 영향에 관하여는 Ohman등¹⁷)은 고양이 털에 감작된 성인 환자들을 대상으로 시행한 IT에서 NSBHR의 변화가 없음을 보고하였으며, Sundin등²¹)도 성인 및 소아에서 모두 NSBHR이 감소하였다고 보고하였으며 본 연구에서도 소아기에(8세~15세) 면역요법을 시작하였다. 그러므로 연령에 의한 차이는 아닌 것으로 생각된다. 그러나 여러 연구 결과 항원의 종류에 따라서는 다소 차이가 있으므로 항 후 어떠한 항원이 IT에 적합한지는 보다 확실히 규명해야 겠으며, IT 시행시 효과가 인정된 항원만을 시행해야 하겠다.

항원에 의한 기관지과민도는 LAR에 의한 기도내의 염증반응에 의해 발생되거나, 증가된다는 기전을 생각해 보면 LAR이 감소된 경우 NSBHR이 감소함은 당연한 귀결이며, LAR이 소실된 경우 NSBHR이 격감되거나, 소실된 결과 역시 당연한 귀결이라 생각된다. 또한 LAR이 소실되었던 나머지 3명의 환자에서 MBPT의 PC₂₀가 10mg/ml 이상으로 임상적 천식 증상을 나타내지 않는 범위에 속한 것 또한 당연한 귀결이라 하겠다.

면역요법 기간이 3년 이상이었던 환자들을 대상으로 하였던 본 연구 결과 NSBHR 및 EAR, LAR의 소실과 면역요법 기간 사이에는 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었는데 이는 3~5년 정도 IT를 시행하는 것이 바람직하다는 견해와 일치하는²²) 결과로 생각되며, 본 연구에서 SBHR이 잔존한 5명의 환자들 중 MBPT의 PC₂₀가 5mg/ml 미만으로 임상적 천식 증상이 나타날 수 있는 범위에 속했던 3명의

IT 전의 NSBHR 및 SBHR의 정도를 정확히 알 수는 없으나, IT시행 1년 후 BPT의 변화가 없으면 치료를 중단하는 것이 바람직하여, 심한 외인성 천식 환자에서는 IT가 효과가 없으므로 추후 IT를 더 시행하여 추적 검사를 하는 것 보다는 IT에 효과가 없는 환자로 판단하고 중지하는 것이 타당할 것으로 생각된다. 또한 저자등이 급속면역요법을 시행하였던 환자들 중 시행 전 PC₂₀가 1~2mg/ml로 중증의 천식 환자에서는 3년간 면역요법을 시행하였어도 PC₂₀의 변화를 관찰할 수 없었다. 그러므로 면역요법 전에도 BPT를 시행하여 환자의 천식 정도를 정확하게 판단한 후 선별하여 IT를 시행해야 할 것으로 생각된다.

그러므로 3년 이상 IT를 시행하여 비특이적 기관지과민도가 임상적 천식의 범주에 속하지 않고, 항원 특이적 기관지과민도 중 후기 천식 반응이 소실되었다면 IT를 종결해도 될 것으로 생각되며, 이들의 재발 여부는 추적 관찰해 보아야겠다.

SBHR을 측정하기 위해 시행하는 ABPT는 항원에의 자연적 노출과는 다르다. 특히 본 연구에서와 같은 집먼지진드기(HDM)-BPT의 경우 2~5μm 크기의 입자를 흡입하게 되므로 폐에 침착되는 항원의 양이 100ng 이상인데, 반해, 자연적 노출에 의해 흡입되는 HDM 입자의 크기는 대개 20μm로 시간당 폐에 침착되는 양이 2ng 정도이므로 HDM-BPT시 자연적 노출에 비해 빠른 시간내에 과다한 양의 항원에 노출되는 문제점이 있어²⁸⁾ 과다한 양의 항원에 노출되는 ABPT로써 환자의 SBHR을 완전히 평가하기는 어려우나, 항원에 의한 BHR의 기전을 연구하는 것이 아닌 연구에서는 ABPT가 재현성이 높은 검사이므로²⁹⁾ 이러한 것이 큰 장애가 될 것 같지는 않다.

IT 효과 판정 지표로 흔히 사용되고 있는 항원 특이적 피부반응도, 특히 IgE 항체 역가(specific IgE antibody : 이하 S-IgE라 함) 및, 호염기구에 부터의 히스타민 유리능의 변화등은 증상의 호전과 비례하여 반드시 감소치 않으며^{1,3,30-32)}, 본 연구에서와 같이 증상이 소실되어도 이 지표들은 완전히 소실되지 않으므로 이들은 IT 종결 지표로는 부적합하다.

또한 IT에 의한 탈감작이나 감감작의 주요 기전으로 알려져 있는 차단항체인 특이 IgG 항체(al-
lergen specific IgG antibody : 이하 S-IgG라 함)는 단지 벌독 알레르기의 경우 S-IgG 역가가 5μg/ml 이상이면 벌독에 의한 아나필락시스를 예방할 수 있으므로 IT를 종결할 수 있으며 이 역가가 지속된다고 보고된 바는 있으나³³⁻⁵⁾ 이 또한 반론이 제기되고 있으며, 호흡기 알레르기 특히 외인성 천식(EBA)환자에서 증상이 호전된 경우 S-IgG의 역가가 상승하지만 호전 정도에 비례하여 역가가 계속 상승하는 것은 아니며 어느 정도 상승한 후에는 고평부(plateau)를 이루거나 오히려 감소하므로³³⁻⁵⁾ S-IgG 역가 또한 IT 종결지표로 사용하기에는 부적합하다.

결 론

기관지유발검사(BPT)가 외인성 천식의 치료에 사용되는 면역요법 종결지표로서 적합한지를 알아보고자 HDM에 감작된 천식 환자들 중 집먼지 및 D.f. 수용성 추출물로 다년간 IT를 받아 최근 1년 이상 증상이 소실되었던 17명의 환자들을 대상으로 증상지수와 HDM에 대한 피부반응도 및 RAST법으로 혈청 내 D.p.-IgE, D.f.-IgE를 측정하고, MBPT 및 HDM-BPT를 시행하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1) 대상 환자들의 면역치료 기간은 평균 5년 1개월(3년 10개월~7년 3개월)이었다.

2) 대상 환자 17명 모두 면역요법 후 증상지수가 0으로 되었다.

3) 면역요법 후 D.p.에 대한 피부반응도는 유의한 차이가 없었으나(P=0.15), D.f.에 대한 피부반응도는 면역요법 후 유의하게 감소되었다(P=0.036).

4) 면역요법 후 혈청 내 집먼지진드기 감작 IgE 항체인 D.p.-IgE와 D.f.-IgE는 감소하지 않았다(P=0.35, 0.85).

5) 면역요법 후 9명(53%)은 PC₂₀-Meth.이 25mg/ml이상으로 NSBHR이 완전히 소실되었으며, 5명은 10mg/ml(12.5~25mg/ml)이상이었고, 3명만이 5mg/ml 미만(1.5~4.7mg/ml)이었다.

6) 면역요법 후 LAR과 EAR이 소실된 환자는 6명이었고, 6명은 LAR만이 소실되었으며, 나머지 5명은 LAR과 EAR이 잔존하였다.

7) NSBHR이 소실되었던($PC_{20}\text{-Meth.} > 25\text{mg/ml}$) 9명의 환자 $PC_{20}\text{-Meth.} > 10\text{mg/ml}$ 였던 5명의 환자 중 3명에서 LAR이 소실되었으나, $PC_{20}\text{-Meth.} < 5\text{mg/ml}$ 였던 3명의 환자는 LAR과 EAR이 동시에 잔존하여, $PC_{20}\text{-Meth.} > 10\text{mg/ml}$ 에서 LAR이 소실된 것은 유의한 관계가 있었다($P=0.029$).

8) 면역 치료 기간과 피부반응도, D.p.-IgE, D.f.-IgE 항체 변화, NSBHR 및 LAR, EAR의 소실 사이에는 유의한 상관관계는 없었다($P=0.76, 0.90, 0.56, 0.87$).

이상의 결과를 종합해 보면 기관지 유발 검사가 면역요법 종결지표로 가장 타당한 것으로 생각되며, 증상이 소실된 경우 ABPT에서 LAR이 소실되면서 $PC_{20}\text{-Meth.}$ 이 10mg/ml 이상으로 임상적 천식의 범주가 아니면, 면역 치료를 종결해도 될 것으로 생각된다.

— Abstract —

Bronchial Provocation Test is the Most Optimal Termination-Index of Immunotherapy in Extrinsic Bronchial Asthmatics

Mi-Kyeong Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
ChungBuk National University*

You Young Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Seoul National University*

Though immunotherapy(IT) is effective treatment modality to extrinsic bronchial asthma and allergic rhinitis, termination and termination index of IT is not clarified yet.

We speculate that if bronchial hyperresponsiveness(BHR) which is the fundamental characteristic pathophysiology of BA disappears with effective IT, termination of IT could be done and objective parameter to measure BHR such as bronchial provocation test(BPT) can be the most optimal index of terminating IT.

In this study we measured non-specific and allergen-specific bronchial hyperresponsiveness(NSBHR, SBHR) by BPT with methacholine and house dust mite(HDM), Dermatophagoides farinae(MBPT, HDM-BPT) in 17 house dust mite sensitive asthmatics having been placed on IT with aqueous extract of house dust and D.f., for more than 3 yrs and experienced symptom-free for more than 1 yr, and measured simultaneously symptom score, skin reactivity by prick test, serum specific IgE by RAST.

The results were as follows :

1) All 17 patients' symptom score converted negative.

2) Skin reactivity to D.f. decreased significantly($P=0.036$), but that of D.p. not significantly($P=0.15$).

3) RAST score of D.p. and D.f. didn't change significantly.

4) Nine patients' PC_{20} -Meth. were more than 25mg/ml, 5 patients more than 10mg/ml (12.5-25mg/ml), the rest 3 were less than 5 mg/ml(1.5-4.7), so 9 patients'(53 %) NSBHR completely disappeared.

5) Six patients were non-responder, another 6 early asthmatic responder, the other 5 were dual asthmatic responder to HDM-BPT, so totally 12 patient(70.6 %) lost last asthmatic reaction(LAR).

6) Among 14 patients whose PC_{20} -Meth. were more than 10mg/ml, 12 patients(85.7 %) lost late asthmatic response to HDM-BPT, so significant statistical relation existed between disappearance of LAR and PC_{20} -Meth. more than 10mg/ml($P=0.029$).

7) There was no significant correlation between duration of IT and skin reactivity, RAST score, disappearance of NSBHR and SBHR respectively in this study subjects having placed on IT more than 3 yrs($P=0.76, 0.90, 0.56, 0.87$).

Taken together, We concluded that MBPT and ABPT, both BPTs were the most optimal parameter to decide termination of IT, and suggested it's desirable to terminate IT that the one who lost LAR and whose PC_{20} -Meth. is more than 10mg/ml., which is the non clinical asthmatic range, among patients who have been treated with IT more than 3yrs and have experienced no asthmatic symptoms for long periods. But further follow-up study shall be

needed to watch out recurrence of asthma among them.

REFERENCES

- 1) Lowenstein H, Wihl JA, Billesholle KB, Bowadt H : Rationale for specific immunotherapy of grass pollen allergy with extracts of rye pollen. *Allergy* 39 : 421-428, 1984
- 2) Rocklin RE : Clinical and immunological aspects of allergen specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 72 : 323-345, 1983
- 3) Gaddie J, Skinner C, Palmer KNV : Hyposensitization with house dust mite in bronchial asthma. *Brit Med J* 2 : 581-587, 1976
- 4) Price JF, Warner JO, Hey EN, Turner MW, Soothrill JF : A controlled trial of hyposensitization with tyrosine adsorbed *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen in childhood asthma : in vitro aspects. *Clin Allergy* 14 : 209-219, 1984
- 5) Turner MW, Yalcin I, Soothill JF, Price JF, Warner JO, Hey EN, Chapman MD, Platts-Mills TAE : In vitro investigations in asthmatic children undergoing hyposensitization with tyrosine-adsorbed *Dermatophagoides* antigen. *Clin Allergy* 14 : 221-231, 1984
- 6) Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM : A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Eng J Med* 299 : 157-165, 1978
- 7) Golden PBK, Valentine MD, Sobotka AK, Lichtenstein LM : Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin*

- Immunol 67 : 370-380, 1981
- 8) American Thoracic Society : Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema : a statement by the committee on diagnostic standard. ARRD 85 : 762-765, 1962
 - 9) Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA : Mechanism of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. Am Rev Respir Dis 113 : 131-140, 1976
 - 10) 김유영 · 김미경 : 천식 환자에서의 운동유발 시험과 Methacholine 기관지 유발시험의 의의. 알레르기 9 : 243-254, 1989
 - 11) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathisan DA, Mclean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG : Standardization of bronchial inhalation challenge procedure. J Allergy Clin Immunol 56 : 323-325, 1975
 - 12) 김미경 · 김유영 · 강석영 : 알레르기 비염 환자에서의 특이항원에 의한 기관지과민도. 알레르기 10 : 1-9, 1990
 - 13) Goldstein GL, Chai H : Efficacy of rush immunotherapy in decreasing bronchial sensitivity to inhaled antigens in perennial childhood asthma. Ann Allergy 47 : 333-337, 1981
 - 14) Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B, Hejjajoui A, Dhivert H, Hewitt B, Michel FB : Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract 1. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment. J Allergy Clin Immunol 76 : 734-744, 1985
 - 15) McAllen MK : Hyposensitization in grass pollen hay fever : a double-blind trial of alum-precipitated pollen extract and depot emulsion pollen extract compared with placebo injection. Acta Allergol 24 : 421-428, 1969
 - 16) Bruce CA, Norman PS, Rosenthal RR, Lichtenstein LM : The role of ragweed pollen in autumnal asthma. J Allergy Clin Immunol 59 : 449-459, 1977
 - 17) Taylor WW, Ohman JL, Lowell FC : Immunotherapy in cat-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 61 : 283-287, 1978
 - 18) Ohman JL, Findlay SR, Leitermann KM : Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of in vivo and in vitro responses. J Allergy Clin Immunol 74 : 230-239, 1984
 - 19) Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heiborn H, Lijia G, Norrlind K, Pegelow KO, Sundin B, Lowenstein H : Immunotherapy with cat-and dog-dander extracts. II. In vivo and in vitro immunological effects observed in a 1-year double-blind placebo study. J Allergy Clin Immunol 77 : 488-496, 1986
 - 20) Van Metre TE, Marsh DG, Adkinson NF, Fish JE, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Radden EB, Rosenberg GL : Dose of cat(Felis domesticus) allergen 1(Fed d 1) that induces asthma. J Allergy Clin Immunol 78 : 62-75, 1986
 - 21) Lichtenstein LM, Norman PS, Winkenwerder WL, Osler AG : In vitro study of human ragweed allergy : changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. J Clin Invest 45 : 1125-1136, 1966
 - 22) Sudin B, Lijia G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, Pegelow K-O, Lowenstein H : Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. J Allergy Clin Immunol 77 : 478-487, 1986
 - 23) Cartier A, Bandovakis J, Ryan G, Dolovich J, Hargreave FE : Asthma and increased non-allergic bronchial responsiveness to methacholine during natural exposure to ragweed pollen. Am Rev Respir Dis 121 : 61-70, 1980
 - 24) Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE : Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine : re-

- lationship to the late asthmatic response and change in airway caliver. J Allergy Clin Immunol 70 : 177-186, 1982
- 25) Steinberg DR, Bernstein DI, Thorpe J, Bernstein IL, Murlas C : Bronchial reactivity increases in both immediate and dual-phase responders to allergen[Abstract]. J Allergy Clin Immunol, 79 : 249, 1987
- 26) Sotomayer H, Badier M, Vervloet D, Orehek J : Seasonal increase of carbachol responsiveness in patients allergic to grass pollen. Am Rev Respir-Dis 130 : 56-64, 1984
- 27) Boulet LP, Cartier A, Thomson NC, Roberts R, Dolovich J, Hargreave FE : Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. J Allergy Clin Immunol 71 : 399-406, 1983
- 28) Platts-Miils TAE, Chapman MD : Dust mites : immunology allergic disease and environmental control. J Allergy Clin Immunol 80 : 755-778, 1987
- 29) Spector S, Farr R : Bronchial inhalation challenge with antigens. J Allergy Clin Immunol 64 : 580-586, 1979
- 30) Delaunosis L, Salamon E, Prignot J : Influence of hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus antigen extract on clinical score, total and specific IgE levels, and skin test in asthmatic patients. Ann Allergy 55 : 185-193, 1985
- 31) Ohman JL, Marsh DG, Coldman M : Antibody responses following immunotherapy with cat pelt extract. J Allergy Clin Immunol 69 : 320-326, 1982
- 32) 김미경 · 최병휘 · 문희범 · 민경업 · 김유영 : 면역요법을 받고 있는 기관지천식 환자에서의 피부반응도의 변화. 알레르기 6 : 15-23, 1986
- 33) Norman PS : An overview of immunotherapy : Implication for future. J Allergy Clin Immunol 65 : 86-108, 1980
- 34) Golden PBK, Meyers D, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM : Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 69 : 489-498, 1982
- 35) Creticos PS, Van-Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkison NF : Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 73 : 94-106, 1984
- 36) 김미경 · 김유영 · 황웅수 · 차창룡 : 집먼지진드기에 과민한 기관지천식 환자에서 면역요법 중 혈청 내 특이 IgG 항체의 변동. 알레르기 6 : 106-175, 1986