

## 집먼지 진드기에 감작된 천식 환자에서 면역치료의 효과

이화여자대학교 의과대학 알레르기내과, 약리학교실\*

박경원 · 이경은\* · 조영주<sup>†</sup>

= Abstract =

### Therapeutic Effect of Antigen-Specific Immunotherapy in Patients with Asthma Sensitized to House Dust Mite

Kyung Won Park · Kyung Eun Lee\* · Young Joo Cho<sup>†</sup>

Department of Internal Medicine, Pharmacology,\* Ewha Womans University

Immunotherapy has been considered as secondary strategy of IgE mediated allergic disease. It decreases delayed airway inflammation and blocks irreversible airway change but many controversies still exist despite of its remarkable effect.

The purpose of this study was to estimate clinical effectiveness of immunotherapy in patients with asthma sensitized to house dust mite and to evaluate related factors.

Thirty asthmatic patients visiting allergy clinic of Mock-Dong hospital of Ewha woman university enrolled from March, 1996 to February. All patients were received the *D. farinae* and *D. pteronyssinus* standardized extract by a immunotherapy (IT) schedule and we measured clinical parameters.

1) Symptom-medication score was significantly improved after treatment ( $8.9 \pm 0.29$  ; before IT vs.  $3.4 \pm 0.20$  ; after IT,  $p < 0.05$ ).

2) Methacholine challenge test demonstrated significant improvement (PC20  $0.78 \pm 0.09$  before IT vs.  $1.18 \pm 0.17$  after 1 year of IT,  $p < 0.05$ ). After we divided patients into two groups, group I that showed more than twice increasing in PC20 after 1 year IT and group II that did not. There was no significant difference between the groups in pre-treatment PC20s ( $8.75 \pm 2.75$ mg/ml in group I vs.  $7.08 \pm 1.84$ mg/ml in group II,  $p < 0.05$ ).

3) Skin prick test demonstrated no significant change (wheel flare ratio in *D. farinae*  $2.44 \pm 0.24$  before IT vs.  $2.11 \pm 0.26$  after IT, in *D. pteronyssinus*  $2.33 \pm 0.29$  before IT vs.  $2.22 \pm 0.22$  after IT,  $p > 0.05$ ).

4) There were no significant correlations for any combination among these three parameters (symptomatic improvement, change of PC20 and disease duration of asthma).

5) In view of side effects, no fatal systemic reaction occurred during treatment period. Only one patient experienced injection-related dyspnea and urticaria that were easily controlled by medication.

This study demonstrated that patients with asthma sensitized to house dust mite benefit from

<sup>†</sup>통신저자 : 이대목동병원 내과

specific immunotherapy through symptomatic improvement and reduced nonspecific bronchial hyperreactivity. As for side reactions immunotherapy might be relatively safe if allergen is carefully administered a controlled and supervised environment.

**KEY WORDS** : House dust mite · Immunotherapy · Allergic inflammation.

## 서 론

1900년대 초기에 알레르기 비염의 면역치료가 시도된 것을 시작으로 1911년 Noon이 화분 추출물의 주기적인 주입으로 안결막의 알레르기를 감소시킬 수 있음을 보고한 후(Noon L, 1999) 잡초, 화분, 벌독, 집먼지, 진드기나 동물 배설물의 추출물을 이용한 특이 면역치료 방법들이 효과적이지는 못하였으며(Adkinson et al. 1997 ; Peter S et al. 1996) 추출물의 최적 용량과 투여 방법 등에 관한 많은 논쟁들을 고치면서 부작용을 최소화하고 치료의 효용성을 높이는 방향으로 발전해 왔다(Manfres H et al. 1990).

면역요법은 원인 알레르겐을 장기간 피하주사하여 알레르기 질환에 대한 면역력을 획득하게 하는 방법으로, 항원을 소량에서 점차 증량하여 투여함으로써 과민 반응을 감소시키는 것이 목적이다. 면역치료 추출물의 용량 반응과 상관성이 연구되면서 최대 관용 용량(maximum, tolerated dose)까지 항원을 증량하여 투여하도록 권장하고 있고(Las H et al. 1993), 표준화된 추출물을 이용한 급속 면역치료법(rush immunotherapy)이 효과적이라고 입증되어 있다(Jean B et al. 1987).

면역치료의 적응 증은 원인 항원에 대한 IgE매개반응과 천식 증상과의 연관성이 확실한 경우, 항원 회피가 불가능한 경우, 약제사용에 부작용이 있거나 약물요법으로 증상조절이 되지 않는 경우, 해당 항원이 집먼지 진드기이거나 꽃가루(수분, 목초, 잡초)인 경우와 환자의 순응도가 좋은 경우이다. 절대적 금기증은 심각한 면역 질환이 아 악성 종양이 동반된 경우와 심한 고혈압, 관상동맥질환, 베타 차단제를 장복해야하는 질환처럼 응급상황시에 피네프린 사용이 불가능한 질환을 동반한 경우이며 상대적 금기증은 5세 미만의 영유아와 중증 천식이다. 또한 유지치료 6개월이 지난 후 임신이 된 경우에는 임신기간 동안 이를 계속할 수 있으나 임신 중에 면역요법을 새로 시작하는 것은 피해야 한다(천식 치료지침서 ; Jeans B

et al. 1995). 면역치료가 기도의 후기 염증반응을 감소시키므로 천식 환자에서 약물치료로 완전히 예방할 수 없는기도의 비가역적 변화를 차단한다는 점에서 조기 치료가 주장되고 있으나(Warner et al. 1978) 아나필락시스 등의 전신적 부작용의 위험 때문에 가정치료가 불가능한 점 등은 면역치료의 단점으로 지적되고 있다. 이를 개선하기 위한 노력이 계속 진행 중이며 기존의 면역요법과 다른 방법으로 자가 특이항체 복합체를 이용한 면역요법의 효과도 보고되고 있으나 아직은 검증을 받아야 할 방법으로 보인다(박중원 등 1999 ; 이광훈 등 1999).

최근에는 항원 제조 기술의 발달로 주 알레르겐의 순수 분리 혹은 유전자 재조합 공법에 의한 주알레르겐의 생산이 뒷받침되면서 면역치료 효과에 대한 긍정적인 보고가 증가하고 있다. 또한 알레르기 질환에서 중추적 역할을 담당하는 림프구와 사이토카인의 작용기전 연구가 이루어지고 있으며(William A et al.1998) 여러 연구를 통하여 IgE관련 과민 반응과 비강 혹은 기도 반응성의 상관성이 입증되었고, 면역치료시 기도 반응을 감소시키는 여러 가지 기전이 보고되었다(Peter S et al. 2000). 면역치료에 의한 IgG항체의 증가 및 특이 IgE항체의 감소는 T림프구의 아형에 따른 사이토카인의 분비 변화와 관련이 있는 것으로 생각된다. Th(CD4+T)림프구 중 Th1림프구는 interferone- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), interleukin-2(IL-2) 및 tumor necrosis factor- $\beta$  (TNF- $\beta$ )를 생성하여 세포매개성 면역반응 및 알레르기 반응에 관여하고 Th2림프구는 IL-4, IL-5, IL-10 및 IL-3을 생성하여 체액성 면역반응에 관여하고 Th2림프구는 IL-4, IL-5, IL-13을 생성하여 체액성 면역반응 및 알레르기 반응에 관여한다. IL-5는 호산구를 활성화시키며 IL-4는 림프구의 IgE 생성을 자극하여 비만세포와 호염기세포에 의한 히스타민 화학주성인자의 분비를 유도한다. 효과적인 면역요법에 의해 증강된 Th1 반응을 Th2반응을 감소시키는 것이 보고 되었고 억제자(suppressor) 역할을 하는 Tc(CD+T)림프구의 증가가 보고 되었으나(강미란 등 1999 ; Kowalski et al. 1998) 완전한 기전이

밝혀지지는 않았다.

만성 천식 환자의 일부는 조직학적으로 기저막 하부의 섬유화와 기관지 평활근의 비후 등을 특징으로 하는 비가역적 구조 변화로의 진행을 보이며 이러한 구조 변화에 의한 폐기능의 감소를 막기 위해 항염증의 약제의 조기사용이 권장되었다. 면역치료는 만성적 염증 반응의 유발(triggering) 과정을 차단하는 방법이므로 만성 천식 환자의 기도 개형(airway remodeling)에 의한 비가역적 기도 변화를 보다 근본적으로 예방할 있다는 점에서 잠재적인 가능성이 크다고 하였다. 집먼지 진드기와 같은 통년성 알레르겐은 장기간의 지속적인 기도 염증반응과 기관지 과민 반응을 유도하여 만성 천식환자에게 기관지 변형을 초래한다. 또한 한국의 호흡기 알레르기 환자의 다수는 집먼지 진드기 항원에 대한 피부반응 검사 양성을 나타내며 이들 집먼지 진드기의 다수가 D.p와 D.f로 주 알레르겐 확보를 비롯하여 치료효과를 향상시키기 위한 노력이 계속되고 있어 치료 결과에 좋은 영향을 미칠 것으로 기대된다(김경섭 등 1999).

본 연구에서는 집먼지 진드기에 대한 알레르기가 증명되는 호흡기 천식환자를 대상으로 D.p항원과 D.f항원 추출물을 이용한 면역치료를 시행하여 치료전후의 증상과 기관지 반응성의 변화와 관련 인자들의 상관성을 관찰하고 분석함으로써 면역치료의 임상적 효과를 평가하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1996년 3월부터 2001년 2월까지 이화여자대학교 부속 목동병원 알레르기 클리닉에서 면역치료 중인 환자 30명을 대상으로 하였고 대상 환자는 13세-47세 범위의 남자 14명, 여자 16명으로 한국 천식 및 알레르기 학회의 천식지침서를 기준으로 경증 및 중등 등에 속하는 환자들이었으며 기관지 면역치료 전까지 평균 유병기간은 4.2(±0.73)년이었고 평균치료 기간은 18(±10.2)개월 이었다(Table 1).

### 2. 연구방법

#### 1) 면역치료 방법

대상 환자의 집먼지 진드기 기관지 유발검사, 피부단자시험 또는 RAST결과를 바탕으로 Alergopharma사

에 의뢰하여 제조된 Novo-Helisen Depot을 사용하였다. 항원 추출물의 피하 주사는 초기 용량을 시작하여 주 1회씩 18회 시행한 후 2주마다 12회 시행하고 유지요법으로 1달 간격으로 12회를 투여하는 것을 기본 골자로 하였다(Thomas E et al. 1980 ; Thmas E et al 1982 ; Willian F et al. 1967) (Table 2).

2) 기관지 천식 증상-투약 점수(symptom-medication score)산정 기관지 천식의 주관적 증상의 정량화를 위하여 증상-투약 점수를 Table3에 기술한바와 같이 산정하였고 분류된 5가지 항목의 점수를 합산하여 면역치료 전후를 비교하였다.

#### 3) 메타콜린 PC<sub>20</sub>값 산정

기관지 흡입검사는 Chai 등에 의해 제시된 방법을 사용하였다(Chai H et al. 1975 ; Michaek E et al. 1989). Nebulizer(Pulmo aid compressor/nebulizer model 561 OD)를 이용하여 에어로졸을 생산하고 연결된 Dosimeter(DMS-2 Microprocessor Deliver)를 사용하여 흡입하였다. 기저 폐기능을 측정한 후 생리식염수를 흡입시키고 5분 간격으로 메타콜린 농도 2.5, 6.25, 12.5, 25, 50mg/ml를 흡입하였는데 FEV<sub>1</sub>이 대조 폐기능치에 비해 20% 이상 감소하면 검사를 종료 하였고 그렇지 않은 경우 메타콜린 농도 50mg/ml까지 검사를 시행하였다. 메타콜린 기관지 유발시험 양성은 대조 FEV<sub>1</sub>에 비해 20% 감소되는 메타콜린 농도가 50mg/ml 이하인 경우로 중하였고 메타콜린 농도 50mg/ml에서도

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Characteristics	
Total No. of subjects	30
Age	
Limits (yr)	13 to 47
Mean ±SD	25.9 ± 10.5
Sex	
M	14
F	16
Asthma	
Duration of symptom (yr)	4.2 ± 0.73
FEV <sub>1</sub>	
Mean ±SD	94.9 ± 15.0
Serum IgE	
Limits (IU/ml)	44 to 5000
Mean ±SD	758.9 ± 1126.1

FEV1이 20% 이상 감소하지 않은 경우는 PC<sub>20</sub>을 100 mg/dl로 전하여 치료 전후를 비교하였다(김우경 등 1998 ; Russel J et al. 1987 ; Benjamin et al. 1992). 또한 면역치료 후 PC<sub>20</sub>값이 2배 이상 증가한 군과 2배 미만인 군으로 나누고 치료 전 PC<sub>20</sub>값에 차이가 있었는지 비교하였다.

#### 4) 알레르기 피부단자시험

D.p 및 D.f에대한 피부단자시험의 피부 반응도 면화를

**Table 2.** Immunotherapy schedule

Week	Vial No.	Dose (ml) *
1		0.1
2	1	0.3
3		0.5
4		0.7
5		1.0
6		1.0
7		1.0
8	2	0.1
9		0.3
10		0.5
11		0.7
12		1.0
13		1.0
14		1.0
15	3	0.1
16		0.3
17		0.5
18		0.7

\* : Does were advanced as close as possible to the schedule shown or until the highest tolerated does was achieved. After week 18, patients were treated every week for 3months and then treated once a month for 1year

**Table 3.** Symptom-medication score of bronchial asthma

List score	Nocturnal symptom	Dyspnea	Cough	Rhinitis symptom*	medication
0	None	None	None	None	None
1	Night attack 1-2/mouth	Limitation of strenuous activity	Minimal	One symptom	Bronchodilator
2	Night attack 1-2/mouth	Limitation of routine job activity	Moderate	Two symptom	Corticosteroid inhalation
3	Daily attack	Limitation of daily living	Severs	More then three symptom	Oral corticosteroid

\* : Rhinitis symptoms : sneezing, rhinorhea and nasal stuffnlss

측정하였다. 양성 대조액으로는 히스티민 0.1mg/ml, 음성 대조액으로는 생리식염수를 사용하여 15분 후에 팽진의 크기와 평균치(mm)를 구하여 히스티민에 의한 팽진과 비교(A/H retio)하였다(정지영 등 1999).

### 3. 통계분석

SPSS 통계 프로그램(version 10.0)을 사용하여 모든 값은 평균±표준편차(또는 표준오차)로 표시하였고 각 측정 변수들 사이의 평균의 차이는 T-test를 이용하였다. 측정된 parameter들 사이의 관련성을 알기 위하여 상관 분석을 시행하고 상관계수(Person's correlation coefficient ; r)를 구하였으며 PC<sub>20</sub>값이 0.05 이하일 때 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 면역치료 전후의 전신 증상 및 객관적 검사 결과의 차이 비교

#### 1) 증상-투약 점수(symptom-medication score)의 변화

면역치료 전후의 증상-투약 점수는 치료 전이 8.9±0.29이고 치료 후가 3.4±0.20으로 면역치료 후에 유의한 호전을 보였다(p<0.05).

#### 2) 기관지 과민성의 변화

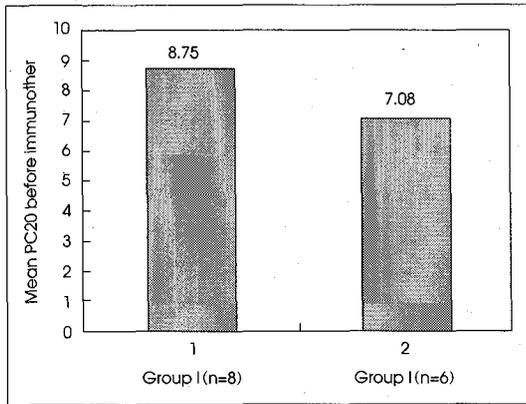
면역치료 전의 메타콜린 PC<sub>20</sub>의 값은 8.04±1.71이고 치료 1년 후가 36.7±11.5로 치료 후에 유의하게 호전되었고(p<0.05), D.p 혹은 D.f 기관지 유발 검사에서 초기 반응소실 1레 지연 반응소실 1레를 관찰하였으나 통계학적 의의는 없었다(p>0.05). 치료 1년 후 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 2배 이상 증가한 군과 2배 미만인 군의

치료 전 메타콜린 PC값을 비교하였을 때 각각  $8.75 \pm 2.75$  ( $n=8$ )와  $7.08 \pm 1.84$  ( $n=8$ )로 유의한 차이는 없었으며 ( $p>0.05$ ) 한 예에서 면역치료 후 PC값이 감소함을 관찰하였다 (Fig. 1).

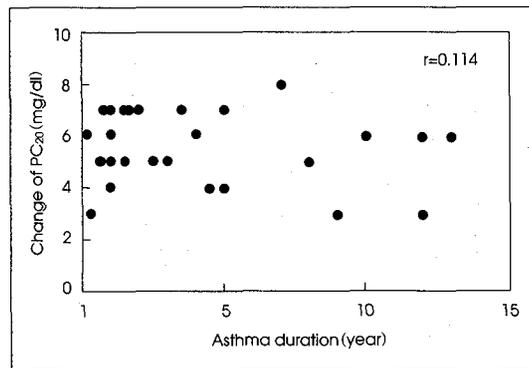
### 3) 피부단자검사의 반응도 변화

D.f의 경우 치료 전의 팽진비가  $2.44 \pm 0.24$ 이고 치료 후가  $2.11 \pm 0.26$ 이었고 D.p의 경우 치료 전의 팽진비가  $2.33 \pm 0.29$ 이고 치료 후가  $2.22 \pm 0.22$ 로 치료 전 후의 유의한 변화를 관찰할 수 없었다 ( $p>0.05$ ).

### 4) 증상의 호전정도, 메타콜린 PC20값의 변화, 그리고 천식 유병기간 사이의 상관계수(Person's correlation



**Fig. 1.** Comparison of PC<sub>20s</sub> before immunotherapy according to change of PC<sub>20</sub>.  
Group I : Patients that showed more than twice increasing in PC<sub>20</sub> after 1 year immunotherapy (Mean  $\pm$  SD ;  $8.75 \pm 2.75$ mg/ml,  $n=8$ ).  
Group II : Patients that didn't show more than twice increasing in PC<sub>20</sub> after 1 year immunotherapy (Mean  $\pm$  SD ;  $7.08 \pm 1.84$ mg/ml,  $n=6$ ).



**Fig. 2.** Correlation between asthma duration and change of symptom-medication score after immunotherapy.

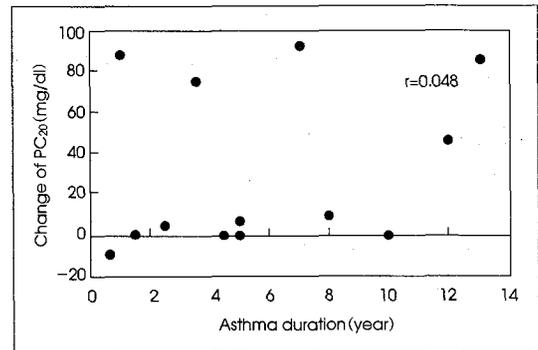
coefficient ;  $r$ )를 구하였으나 각각의 관계에서 유의한 상관성은 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ) (Fig. 2-4).

## 2. 면역치료의 부작용

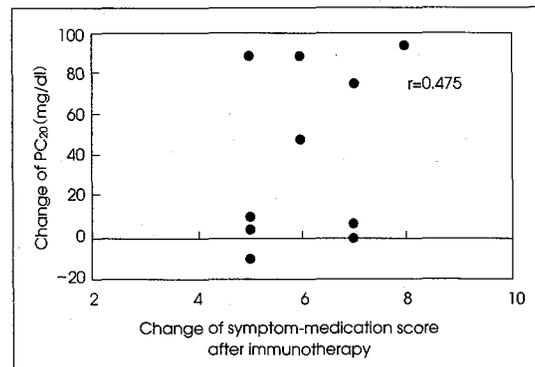
한 예에서는 피하 주사 직후 호흡곤란이 관찰되어서, 다른 한 예에서는 입심으로 용량 조절을 하였으며 주사 부위의 국소적 홍반과 통증은 다수에서 있었으나 용량조절이 필요하지는 않았으며 아나필락시스 등의 중대한 전신 부작용은 발생하지 않았다.

## 고 찰

알레르겐을 이용한 면역치료는 알레르겐에 대한 탈감작을 유도하여 IgE 매개 알레르기 질환을 치료하기 위한 방법으로 현재 세계에서 해마다 약 6천만명의 인구가 치료를 받을 정도로 널리 시행되고 있으며 벌독 알레르기의 치명적 반응 예방과 화분, 집먼지 진드기 알레르기의 치료에도 이용되어 왔으며 최근 천식환자의 지가



**Fig. 3.** Correlation between asthma duration and change of PC<sub>20</sub> after immunotherapy.



**Fig. 4.** Correlation between change of symptom-medication score and PC<sub>20</sub> after immunotherapy.

역적 기도 변화를 예방할 수 있는 치료로 주목되고 있다 (Abramson et al. 1999).

천식은 기도의 호산구, 비만세포, 호염기구와 CD25양성 림프구의 사이토카인, 화학주성인자들(chemokines)을 매개로 한 상호 작용으로 점막에 염증과 손상이 일어나는 것이 주된 병리 기전으로 만성화 경과를 밟게 되면 이차적인 기저막의 비후와 섬유화가 발생하게 된다. 천식 환자가 알레르겐에 노출되면 기도 염증반응이 유발되고 장기적인 노출시 만성 염증이 지속 되므로 이러한 염증반응의 억제를 위해 흡입용 스테로이드제, sodium cromoglycate나 nedocromil sodium 등의 염증세포와 사이토카인의 상호 작용을 차단하는 약물들이 사용되었다. 그러나 근본적인 초기 반응 유발(trigger)의 차단을 위해서는 알레르겐의 회피나 알레르겐에 대한 면역반응의 변화가 필요하다고 인식되었고 면역기전에 대한 연구도 활발하게 이루어졌다. (Jennifer R et al. 1998 ; Peter S et al. 2000). 면역치료 후의 면역학적인 변화로 특이 혈청 IgE의 초기증가와 이후의 감소, Th2 CD4양성 림프구에서 Th1 CD 양성 림프구로의 아형 변동과 IL-4, IL-5 등의 하향조절(downregulation) 등이 보고되었으나 아직까지 확실한 기전이 밝혀지지는 않았다. (강미란 등 1999 ; Kowalski et al. 1998)

대부분의 연구들에서 면역치료 후 기도 염종의 감소와 기관지 과민반응의 감소가 보고 되었다. 1971년 Asa는 집먼지진드기 피부반응 양성과 기관지 유발시험에서 기도협착 소견을 보인 천식아동들을 대상으로 3년간 집먼지진드기 추출물을 이용한 이중맹검 면역치료를 시행한 후 주관적인 임상증상의 호전과 기도과민성의 감소를 보고하였고(Asa K 1971) Warner 등은 집먼지 진드기 면역치료를 받은 환자의 50%에서 기관지 유발검사의 후기 반응이 차단됨을 보고하였다(Warner et al. 1978). 각각의 연구들은 알레르겐 추출물의 차이와 용량의 차이, 표준화의 어려움으로 비교하기 어려웠으나 최근 Abramson 등에 의한 meta-analysis는 천식환자에서 선택적인 집먼지 진드기 면역치료가 효과적이라고 결론을 내렸다(Abramson et al. 1999). 또한 본연구자는 집먼지 진드기 항원을 이용한 면역치료의 임상 효과를 조사한 결과 천식환자에서 비특이적인 기관지 과민반응의 감소와 증상 호전을 관찰하였다.

안전하고 효과적인 면역치료법은 중대한 부작용 없이 적절한 항체반응을 유도해야 하며 전형적인 면역치료법

은 보통 알레르기 반응을 유발하지 않는 저 용량으로 증량 해가는 초기 치료와 같은 양의 주사약을 2~5년정도 3~4 주마다 주사하는 유지요법으로 나누어진다(Thomas et al. 1982).

면역치료로 인한 전신적 부작용은 다양하게 재채기, 기관지 연축, 흉통, 두드러기, 저혈압과 아나필락시스 등이 발생할 수 있는데 대개 투여 30분 이내에 발생하지만 alum-precipitated preparation 사용시에는 수 시간으로 지연 될 수 있다. 위험한 전신반응을 초래할 수 있는 위험인자로는 과량 주사, 천식증상이 심한 경우, 피부 및 생체반응이 평소보다 훨씬 과민한 경우, 원인 항원에 노출되는 계절에 나타나는 증상이 존재할 경우 등이 있다(Bousquet et al. 1995 ; Richard et al. 1987). 본 연구에서는 면역치료 중 아나필락시스 등의 중대한 전신 부작용은 발생하지 않았는데, 최근 치료전환자의 임상적 평가가 선행되고 알레르기 전신반응의 치료가 개선되면서 치명적 부작용의 위험이 상당히 감소되었다.

면역치료의 조건으로는 특정 알레르겐에 노출된 후 증상이 유발되는 과거력, 피부단자검사나 Radioallergosorbent test(RAST)로 검증된 알레르겐, 회피가 불가능한 알레르겐, 안정적인 천식 증상과 부작용에 대한 대비, 환자의 이전 투약 순응도가 좋고 사회경제적 이득이 예상되는 경우를 들 수 있다. 절대적인 치료의 금기증으로는 베타 차단제 사용자와 면역치료로 인한 아나필락시스의 과거력이 있는 경우와 알레르겐 투여시 심폐소생장비가 가동할 수 없는 경우이며 상대적인 금기증으로는 FEV1이 70% 미만, 야간 천식 약화와 20 %이상의 Peak flow의 변동을 보이는 불안정 천식환자, 자가 면역질환자나 악성종양환자, 면역치료시 기도협착 등의 심한 부작용이 발생하는 경우이다. 임신시 면역치료가 태아기형을 유발하지는 않지만 태아의 전신적 알레르기 반응을 유발할 위험이 있음을 고려하여 치료를 시작하지 않는 것을 원칙으로 한다(Peter S et al. 2000).

면역치료의 효과를 판정하는데는 주관적인 증상의 호전유무와 원인 알레르겐에 대한 피부반응도의 감소, 기관지 유발검사의 반응도 감소, 혈청 특이항체 등의 객관적인 검사소견이 이용되며 이중 임상적인 증상의 호전이 가장 중요하다(Benjamin et al. 1992). 본 연구에서는 임상적 호전을 판정하기 위해서 치료 전후의 천식증상과 약물 사용량을 수치화하고 비교하여 면역치료 후의 증상 개선을 관찰하였다. 그러나 증상의 호전과 기관지 유발

검사를 통해 측정된 기관지 과민성 감소 사이의 유의한 관련성은 관찰 하지 못하였고, 면역치료 1년 후 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 2배 이상 증가한 군과 2배 미만인 군의 치료 전 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값을 비교 하였을 때 유의한 차이가 없이 면역치료 전의 비특이적 기관지 과민성은 치료 후의 기관지 반응성 감소를 예측하는 인자가 될 수 없다는 결론을 내렸다.

Michael 등은 메타콜린 기관지 유발검사에 영향을 줄 수 있는 인자를 기술적 인자들(technical factor)과 비기술적인자들(nontechnical factor)로 분류하였고 기술적 인자들에는 에어졸 입자의 크기, Nebulizer output, 흡입시 바이러스에 의한 호흡기 감염, 반응의 일중 변동과 근래의 알레르겐 노출이 있었다고 하였다(Michael et al.1989). 결과에 영향을 줄 수 있는 다른 중요한 인자들로는 기도 협착의 정도와 투약이 있는데, 본 연구의 대상들은 표준화된 방법으로 생산된 에어로졸을 흡입하였고 기본 FEV1 값이 측정치의 70% 이상이었으며 스테로이드 등의 투약 용량이 결과에 영향주는 범위에서 벗어나 있었기 때문에 검사 결과에 대한 이러한 인자들의 영향은 미세하였을 것으로 본다(Mattoli et al.1985). 본 연구에서는 또한 한 예에서 면역치료 1년 후 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 오히려 감소하였으나 증상은 호전되었음을 관찰하였는데 이는 Ressel 등이 지적한 바와 같이 메타콜린 농도를 증가시킬 때 FEV1이 어느 지점에서 최초로 감소되었다가 다시 상승하는 Plateau 반응으로 해석할 수 있을 것으로 생각된다(Russell J et al. 1987).

천식은 기도과민증과 가역적인 기류 장애로 정의되나 기관지 염증의 만성적 경과로 인하여 조직적으로는 비가역적인 기도의 고조변화를 일으켜 일부 기관지 천식 환자에게 약물 치료로 인한 개선 효과를 감소시켰다. 국내의 한 연구에서도 천식의 유병기간이 길수록 폐기능의 저하와 비가역적인 기도 및 폐실질의 구조적 변화가 생김을 관찰하였으며, 이는 장기간 지속된 기도 염증에 의한 기도의 구조변화에 기인한 것으로 보인다(신미승 등 1998) 장기간 지속되는 염증반응의 예방을 위해 조기에 적절한 항염증 약제의 사용이 권장되는 염증반응의 예방을 위해 조기에 적절한 항염증 약제의 사용이 권장되고 있으며 면역치료를 섬유화 등의 이차적인 비가역적 변화가 발생하기 전인 질병 초기에 시행해야 한다는 주장이 제기되고 있다. 또한 면역치료가 질병의 경과에 영향을 준다는 자료들이 제시되고 있으며 본 연구에서도 천

식의 후기 발병의 주요 위험인자인 기관지 과민반응성이 감소하고 증상이 호전되는 긍정적인 결과를 얻었다. 일부에서는 면역치료를 기존의 환경치료와 약물치료에 대한 대체치료가 아니라 예방적 치료로 권유하고 있으며 면역치료의 미래를 예측하기는 어려우나 면역관용 유도 물질과 투여법 등이 현재와는 상당히 달라질 것으로 생각된다. 최근의 anti-cytokine이나 anti-IgE 치료에 대한 관한 연구들이 이러한 동향을 반영하며 앞으로 정확한 기전을 밝히기 위한 더 많은 연구들과 관련 인자들에 관한 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 결론

1996년 3월부터 2001년 2월까지 이화여자대학 부속 목동병원 알레르기 클리닉을 방문한 기관지천식 환자 30명을 대상으로 D.f항원과 D.p항원 추출물을 이용한 면역치료의 임상효과를 분석하였다.

1) 면역치료 전 증상-투약 점수(symptom-medication score)는 치료 전이  $8.9 \pm 0.29$ 이고 치료 후가  $3.4 \pm 0.20$ 로 면역치료 후에 유의한 호전을 보였다( $p < 0.05$ ).

2) 면역치료 전의 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값은  $8.04 \pm 1.71$ 이고, 치료 1년 후에는  $36.7 \pm 11.5$ 로 치료 후에 유의하게 호전되었고( $p < 0.05$ ) D.f와 D.p 기관지 유발검사에서 초기 반응소실 1례와 지연소실 1례를 관찰하였으나 통계학적으로 유의는 없었다( $p > 0.05$ ). 치료 1년 후 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값을 비교 하였을 때 각각  $8.75 \pm 2.75$  ( $n=8$ )와  $7.08 \pm 1.84$  ( $n=6$ )로 유의한 차이는 없었으며( $p > 0.05$ ) 한 예에서 면역치료 후에 PC<sub>20</sub> 값이 감소하였으나 증상은 호전되는 소견을 보였다(Fig. 1).

3) 피부단자검사의 반응도는 D.f의 경우 치료 전의 팽진비가  $2.44 \pm 0.24$ 이고 치료 후가  $2.11 \pm 0.26$ 이었고 D.p의 경우 치료 전의 팽진비가  $2.33 \pm 0.29$ 이고 치료 후가  $2.22 \pm 0.22$ 로 치료 전후의 유의한 변화를 관찰할 수 없었다( $p > 0.05$ ).

4) 증상의 호전정도, 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값의 변화 그리고 천식 유병기간 사이에 각각의 유의한 상관성은 보이지 않았다( $p > 0.05$ ) (Fig. 2-4).

5) 한 예에서는 피하주사 직후 호흡곤란이 관찰되어, 다른 한 예에서는 임신으로 용량 조절을 하였고 아나필락시스와 같은 중대한 부작용은 발생 하지 않았다.

결론적으로 본 연구는 집먼지 진드기에 감염된 천식 환

자의 면역치료가 천식증상을 호전시키고 비특이적 기관지 과민 반응을 감소시켰다.

**중심 단어 :** 면역치료 · 집먼지 진드기 · 알레르기 염증반응.

## References

- 1) 강미란 · 김미경 · 한윤수 : 집먼지 진드기에 대한 면역요법 시행유무에 따른 항원 특이 Th 및 Tc 림프구 반응의 차이. 천식 및 알레르기 1999 ; 19 (5) : 656-665
- 2) 김경섭 · 박상욱 · 박중원 · 홍천수 · 오상환 : 한국산 집먼지진드기 주알레르겐의 분리 및 합성, 천식 및 알레르기 1999 ; 19 (1) : 91-102
- 3) 김우경 · 반준우 · 이병계 · 김윤근 · 조상현 · 민경업 등 : 집먼지진드기에 감작된 비염환자에서 메타볼린에 대한 기관지관민성의 증가, 천식 및 알레르기 1998 ; 18 (2) : 308-15
- 4) 박중원 · 고시환 · 윤영연 · 김철우 · 김경섭 · 홍천수 : 집먼지진드기에 감작된 호흡기 알레르기 환자에서 집먼지 진드기 항원 자가특이항체 복합체 면역요법의 1년 정적, 천작 및 알레르기 1999 ; 19 (4) : 533-534
- 5) 심미승 · 장중현 · 최혜영 · 장운혜 · 박성숙 · 조영주 : 기관지천식 환자들에서 유병기간에 따른 기도의 구조 변화 1998 ; 18 (4) : 701-709
- 6) 정지영 · 오재원 · 이하백 : 피부단자시험을 기준으로 한 두가지 알레르겐 특이 IgE 측정 방법의 효용성 비교, 천식 및 알레르기 1999 ; 19(4) : 535-41
- 7) 천식 치료 지침서, pp375
- 8) Abramson M, Puy R, Weiner J : Immunotherapy in asthma : an updated systematic review. Allergy 1999 ; 54 : 1022-1041
- 9) Abramson M, Puy R, Weiner J : Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomised controlled trials. Am J Resp Crit Care Med 1995 ; 91 : 709-722
- 10) Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D : A controlled trial of immunotherapy of asthma in allergic children. N Engl J Med 1997 ; 336 : 324-331
- 11) Asa K : Risk management in allergen immunotherapy. Acta Paediatr Scand 1971 ; 60 : 264-268
- 12) Benjamin Burrous, Malcolm R. Sears : Relationships of bronchial responsiveness assessed by methacholine to serum IgE, lung function, symptoms and diagnosis in 11-year-old New Zealand children. J Aller Clin Immunol 1992 ; 90 : 376-385
- 13) Chai H, Farr RS, Froelic LA : Standardization of bron-

- chial inhalation challenge procedures. J Aller Clin Immunol 1975 ; 56 : 323-327
- 14) Creticos PS, Reed CE, Norman PS : Ragweed immunotherapy in adult asthma. N Engl J Med 1996 ; 334 : 501-506
- 15) Jean Bousquet, Anne Des Roches, Louis Paradis, Henriette Dhivert, Francois-Bernard Michel : Specific immunotherapy in house dust mite allergy. Clin Reviews in Allergy and Immunol 1995 ; 13 : 151-159
- 16) Jean Bousquet, Piere Calvayac, Bernad Guerin, Adnan Hejjaoui, Henriette Dhivert, Bian Hewitt, Francgen-B. Michel : Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. J Aller Clin Immunol 1985 ; 76 : 734-744
- 17) Jennifer Rolland, Robyn O'Hehir : Immunotherapy of allergy : anergy, d : , letion, and immune deviation. Current Opinion in Immunology 1998 ; 10 : 840-845
- 18) Kowaiski, ML, Jutel, M : Mechanism of immunotherapy of allergic diseases. Aller 1998 ; 53 : 485-492
- 19) Lars Haugaard, Ronald Dahl, Lars Jacobsen : A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite : Clinical efficacy and side effects. J Aller Clin Immunol 1993 ; 91 : 709-722
- 20) Manfred Horst, Adnan Hejjaoui : Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized alternaria extract. J Allergy Clin Immunol 1990 ; 85 : 460-472
- 21) Mattoli S, Rosati G, Mormile F, Ciappi G : The immediate and short-term effects of corticosteroids on cholinergic hyperreactivity and pulmonary function in subjects with well controlled asthma. J Allergy Clin Immunol 1985 ; 76 : 214-222
- 22) Michael E, Weiss, Barbara wheelter, Peyton Eggleston : A protocol for performing reproducible methacholine inhalation tests in children with moderate to severe asthma. Am Rev Respir Dis 1989 ; 139 : 67-72
- 23) Noon L : Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911 ; 1 : 1572-1573
- 24) Peter S, Creticos : The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. J Aller Clin Immunol 2000 ; S559-574
- 25) Peter S, Creticos, Philip S, Norman : Immunotherapy with allergens. JAMA 1987 ; 258 (20) : 2874-2880
- 26) Richard F, Lockey, Linda M, Benedict, Paul C, Turkeltaub, Samuel C, Bukantz : Fatalities fom immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Aller Clin Immunol

- 1987 ; 79 : 660-677
- 27) Russell J, Hopp, Sam J, Weiss, Nicki M, Nair, et al : *Interpretation of the results of methacholineinhalation challenge tests. J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 80 : 821-830
- 28) Smith AP : *Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus antigen : Trial in asthma induced by house dust. British medical journal* 1971 ; 4 : 204-206
- 29) Thomas E, Van Metre, Franklin N, Adkinson : *A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. J Aller Clin Immunol* 1980 ; 66 (6) : 500-513
- 30) Thomas E, Van Metre, Franklin N, Adkinson : *A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. J Aller Clin Immunol* 1982 ; 69 : 181-193
- 31) Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN : *Controlled trial of hyposensitisation to Dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma. Lancet* 1978 ; 28 (1) : 912-915
- 32) William A. Fawcett IV : *Allergen immunotherapy and avoidance. Allergy and Immunology* 1998 ; 25 (4) : 869-883
- 33) William Franklin, Francis C Lowell : *Comparison of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollenosis 1967 ; JAMA, 201 (12) : 95-97*