

# 집먼지진드기에 감작된 호흡기 알레르기 환자에서 집먼지진드기 항원-자가특이항체 복합체 면역요법의 1년 성적

연세대학교 의과대학 알레르기내과, 생화학·분자생물학교실\*, 알레르기 연구소  
박중원·고시환·윤영연·김철우·김경섭\*·홍천수

## One year result of *Dermatophagoides farinae* antigen-specific autologous antibody complex immunotherapy in respiratory allergic patients sensitized to house dust mite

Jung Won Park, Si Hwan Ko, Yeoung Yoon Yun, Cheol Woo Kim, Kyung Sup Kim\*  
and Chein-Soo Hong

Department of Internal Medicine, Biochemistry·Molecular Biologoy\*, Institute of Allergy,  
Yonsei University College of Medicine, Korea

**Background** : Although good clinical effects have been reported, immunotherapy with house dust mite (HDM) antigen-autologous specific antibody complex (IC-IT) is not yet accepted as an effective immunomodulating tool in HDM allergic diseases. We aimed to prove the clinical effect of IC-IT in HDM sensitized respiratory allergic subjects.

**Method** : Six HDM sensitized respiratory allergic subjects were enrolled. Autologous *D. farinae* specific IgG was purified with DEAE ion exchange and affinity chromatography. After one year of IC-IT treatment the clinical effects were analyzed with symptom scores, methacholine PC<sub>20</sub>, ELISA assay of *D. farinae* specific antibodies and intradermal skin reactivity.

**Result** : The rhinitis symptom score significantly improved after a one-year administration of IC-IT ( $1.23 \pm 0.30$  vs.  $0.37 \pm 0.15$ ,  $p < 0.05$ ), but no significant differences were found in asthma symptom score, intradermal skin reactivity to *D. farinae* and ELISA optic absorbances of *D. farinae* specific IgE, IgG, and IgG subclasses. Methacholine PC<sub>20</sub> values improved in all 6 patients who were administered with IC-IT ( $0.35$  vs.  $1.66$  mg/ml,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion** : IC-IT may be efficient for management of HDM atopic asthma. Further studies are needed before clinical application of IC-IT in house dust mite atopic subjects.

**Key words** : immune complex immunotherapy, house dust mite

### 시 론

면역요법은 곤충독 알레르기에서는 치료효과가 매우 뚜렷하며 가장 효과적인 치료법으로 알려져 있다. 반면 호흡기 알레르기 질환 및 피부질환에서는 치료 효과가 신속, 현저하지 않으며 면역요

법중 아나필락시스가 유발되어 사망한 경우도 보고되고 있어 일부에서는 임상적인 효용성에 대해서 부정적인 입장을 표명하기도 한다<sup>1)</sup>. 이에 많은 연구자들이 면역요법의 치료효과와 안정성을 향상시키고자 노력하였으나, 기존의 면역요법에

본 연구는 보건과학기술연구개발과제 (HMP-96-M-2-0013)의 지원으로 이루어졌음

통신저자:연세대 내과 홍천수

접수:99년 2월 25일, 통과:6월 16일

비해 뛰어난 치료법은 현재까지 개발되지 않고 있다<sup>2-6)</sup>.

항원-자가특이 항체 복합체에 의한 IgE 면역 반응 억제효과는 동물실험을 통해 확인된 바 있으며<sup>7,8)</sup>, 최근 집먼지진드기 알레르기성 기관지천식과 아토피피부염환자에서 집먼지진드기 항원-자가 특이 항체 복합체를 이용하여 면역요법을 실시한 결과, 기존의 면역요법에 비해 월등히 높은 임상효과와 안정성을 보고하고 있으나<sup>9-15)</sup>, 항원-자가항체 복합체 면역요법의 임상 효과에 대해서는 아직 정립되어 있지 않다.

이에 본 연구에서는 집먼지진드기에 감작된 호흡기 알레르기 환자에서 집먼지진드기 항원-자가 특이항체 복합체 면역요법의 임상 효과를 확인하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

집먼지진드기 아토피성 기관지천식 환자 6명(1명; 아토피성 피부염 동반)을 대상으로 *D. farinae* 항원-자가특이항체 복합체 면역요법의 임상효과를 분석하였다. 대상환자의 평균 연령은 29.7±5.7세 이었고 남:여 비는 5:1 이었다. 이들 모두 *D. farinae* 항원으로 시행한 피부단자 시험에 4+ 반응이 관찰되었고 병력상 천식에 합당한 호흡기 증상이 있었고 메타콜린 기관지유발 시험에 양성이었다. 미국 NHLBI 천식치료지침<sup>16)</sup>에 따라 천식의 중증도를 구분하였을 경우 경중 지속형이 2예 그리고 중등중 지속형이 4예 였다. 전 예 모두 budesonide를 1일 800 µg을 흡입하였으며 필요시 속효성 β<sub>2</sub> 흡입제를, 1명은 cromolyn을 추가 흡입하였다.

### 2. *D. farinae* 특이 IgG 추출 및 *D. farinae* 항원-특이 자가항체 복합체 제조

Machiels 등<sup>12)</sup> 이 제시한 방법을 원용하여 제조하였다. 환자 혈청 50ml를 33% ammonium sulfate화한 후 얼음 위에서 1시간동안 반응시킨

후 초고속 냉장 원심분리하여 단백질 침전물을 얻었으며 이를 0.01M phosphate buffer 16.7ml에 용해시킨 후 분자량 12,000 dalton 통과 가능한 삼투막으로 0.01M phosphate buffer에서 24시간 삼투시켰다. 삼투한 혈청추출액을 diethylaminoethyl cellulose (DEAE)(Pharmacia, Sweden) 50ml와 1시간동안 반응시킨 후 일회용 mini-column (Biorad, Hercules, CA, USA)을 이용하여 DEAE와 결합하지 않은 유출액을 얻었다. Affinity column은 다음과 같은 방법으로 제조하였다. Affinity 크로마토그래피법에 이용된 *D. farinae* 항원은 연세의대 부설 알레르기 연구소에서 직접 제조한 항원을 이용하였다<sup>17,18)</sup>. 먼저 *D. farinae* 조항원내의 단백질을 Bradford 방법으로 단백질 정량 시약(Biorad, Hercules, CA, USA)을 이용하여 정량하였으며 활성화된 Sepharose 4B(Pharmacia, Upsala, Sweden) 5gm에 10mg의 *D. farinae* 전체체 단백질을 결합시킨 후 mini-column에 채워 넣었다. 제조한 affinity column를 50mM phosphate buffered saline (PBS) 50ml로 세척한 후 DEAE 크로마토그래피 유출액을 3회 반복 통과시켰으며, 순차적으로 PBS 50ml로 다시 세척하고 5 mM citrate buffer (pH 2.7)로 집먼지진드기 항원에 특이적인 IgG 항체를 추출하였으며 1M Tris buffer로 중화하였다. Affinity 크로마토그래피 유출액내의 *D. farinae* 특이 IgG 면역 글로블린의 양은 nephelometer (Behring, Marburg, Germany)를 이용하여 측정하였다. 추출된 집먼지진드기 자가항체와 *D. farinae* 항원의 조성비는 ELISA 억제 실험에서 80%가 억제되는 항체 : 항원비 (약 5:1)로 정하였다. 이에 따라 *D. farinae* 조항원 (Bayer Co. Elkhart, IN, USA)과 추출된 자가항체를 1:5비로 혼합한 후 이를 사용할 때까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

### 3. 기관지천식 및 비염 증상점수 산정

면역요법 효과관정을 위해 기관지천식과 비염

증상을 정량화하여 측정하였다. 기관지천식의 증상점수는 Table 1에 기술한 바와 같이 산정하였다. 비염 증상점수는 코 막힘, 코 가려움증, 비루, 재채기 4가지 항목에 대해서 증상이 있으면 1점, 없으면 0점으로 기록한 후 이를 합산하였다.

#### 4. 메타콜린 PC<sub>20</sub>값 산정

메타콜린은 분무기 (Devilbis 646; Devilbis Co. PA, UK)를 이용하여 5회 최대 흡입하도록 하였고, 흡입후 3분에 FEV<sub>1</sub>을 측정하였다. 메타콜린 흡입 농도는 0.075mg/ml부터 2배씩 증량하여 최대 25mg/ml 까지 흡입하였으며, FEV<sub>1</sub>이 20%이상 감소하면 중단하였다. PC<sub>20</sub>값은 FEV<sub>1</sub>값이 기저치 보다 20% 감소한 메타콜린 농도로 정하였다.

#### 5. *D. farinae* 특이 IgE, IgG 및 IgG 아형 측정

*D. farinae* 특이 IgE, IgG, 그리고 IgG 아형은 ELISA 방법으로 측정하였다. 먼저 각 *D. farinae* 조항원을 carbonate buffer (pH 9.6)에 20 µg/ml 되게 한 후, 96 well polystyrene microplate (Costa, Cambridge, MA, USA)에 well 당 50 µl 씩 넣은 후 4°C에서 18시간 반응시켰다. Phosphate buffered saline-0.1% Tween<sub>20</sub> (PBS-T) 로 2회 세척한 후 1% bovine serum albumin phosphate buffered saline-Tween<sub>20</sub> (BSA-PBS-T) 용액으로 상온에서 1시간 동안 반응시

켜 비특이적인 단백결합을 차단시켰다. 특이 IgE 는 희석하지 않은 환자의 혈청을, 특이 IgG 와 IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> 아형은 1:100으로 희석한 혈청 그리고 IgG<sub>4</sub>는 1:10으로 희석된 혈청을 이용하여 측정하였다. 측정하고자 하는 환자의 혈청을 well 당 50 µl씩 넣은 후 상온에서 1시간 반응시키고 PBS-T로 3회 세척하였다. Biotin이 결합된 polyclonal antihuman IgE (Vector, Burlingame, CA, USA), polyclonal goat antihuman IgG (Tago, Burlingame, CA, USA), monoclonal antihuman IgG<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> (Sigma, St. Louis, MO, USA)를 각각 1:500으로 희석하였고 이를 well당 50 µl씩 넣어 상온에서 1시간 반응시킨 후 PBS-T로 3회 세척하였다. 1:500으로 희석된 streptavidin-peroxidase (Sigma, St. Louis, MO, USA)를 50 µl씩 넣은 후 30분간 반응시키고 PBS-T로 5회 세척하였다. 그후 ABTS [2,2-azinobis-ethylbenzthiazoline sulfonic acid (Sigma, St. Louis, MO, USA) 25mg을 50mM citrate buffer 50ml에 녹인 후 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50 µl씩 첨가] 용액으로 5분간 발색시킨 후 2mM NaN<sub>3</sub> 용액으로 반응을 중단시켰고 이를 410nm에서 ELISA 판독기 (Dynatec, Alexandria, CA, USA)로 흡광도를 측정하였다.

**Table 1.** Symptoms score of bronchial asthma

Score \ Symptom	Dyspnea	Coughing	Sputum discharge	Limitation of Activity	Nocturnal symptoms
0	None	None	None	No limitation	None
1	A Little of the time	Minimal	Few	A little limitation	A little disturbance of sleep
2	A Good bit of time	Moderate	Some	Some limitation	Sleep but sometimes awaken
3	Most of the time	Severe	Large	Very limited	Sleepless

### 6. *D. farinae* 조항원에 대한 알레르기 피내시 험 피부반응도

면역요법에 따른 *D. farinae*에 대한 피내 피부 시험의 피부반응도의 변화를 측정하였다. 모든 대상 환자는 검사 전 7일전부터 항히스타민제의 복용을 중지하여 약물에 의한 영향을 배제하였다. 피내반응시험은 검사 항원, 양성 대조시약 (histamine 0.1mg/ml), 그리고 음성 대조시약 (0.5% human albumin-0.4% phenol saline)을 주사하여 4~6mm 되는 수포를 만들어 시행하였으며 15분후 결과를 판독하였다. 피내반응시험 결과는 히스타민 대조시약에 의한 팽진과 항원에 의한 팽진의 면적을 비교(A/H ratio) 하여 결정하였다. 팽진 면적은 IBM PC의 Brain 소프트웨어 및 scanner를 이용하여 측정하였다.

### 7. 면역요법 투여 항원양

*D. farinae* 항원 - 자가특이항체 복합체 면역요법 용량 및 투여 간격은 Machiels 등<sup>12)</sup> 이 제시한 바와 동일하게 하였다 (Table 2).

### 8. 통계분석

모든 값은 평균±평균오차로 표시하였고, 통계는 SPSS 7.5 통계 프로그램을 이용하여 시행하였다. 면역복합체 면역요법에 따른 천식과 비염 증상점수와 *D. farinae* 특이 항체의 ELISA상 흡광도 변화는 repeated ANOVA를 이용하였고, 메타콜린 기관지 과민반응과 피내시험 피부반응도는 Wilcoxon signed rank sum test를 이용하여 분석하였다. P value가 0.05미만인 경우 통계학적 의미를 두었다.

## 연구결과

### 1. 천식 및 비염 증상 점수의 변화

전 예의 환자에서 면역요법중 즉시형 및 지연형의 부작용이 발현되지 않았다. 면역요법전의 천식의 증상점수는  $1.28 \pm 0.36$ , 면역요법 6개월 후  $1.61 \pm 0.38$ , 12개월후  $0.70 \pm 0.29$ 였으며, 각

기간별로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 1A). 면역요법전 비염의 점수는  $1.23 \pm 0.30$  였으며, 면역요법후 6개월에  $1.09 \pm 0.47$ , 12개월에는  $0.37 \pm 0.17$ 로 기저값과 비교하였을 때 12개월에 유의하게 호전되었다 (Fig. 1B,  $p < 0.01$ ).

### 2. 면역요법에 따른 비특이적 기관지과민성의 변화

면역요법전의 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값은 0.35 mg/ml (0.25~0.50mg/ml) 이었으며 면역요법시작

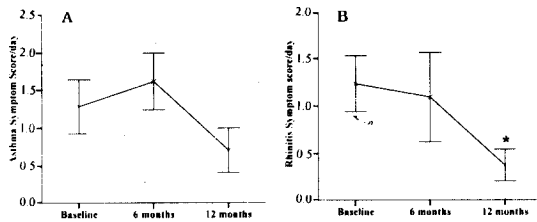
**Table 2.** Injection schedule of *D. farinae* specific autologous IgG-*D. farinae* antigen immune-complex

Weeks	Antibody ( $\mu$ g)	Antigen (ng)
0	0.04	8
2	0.08	16
4	0.16	32
6	0.20	40
8	0.40	80
10	0.40	80
12	0.40	80
14	0.60	120
16	0.80	160
18	1.20	240
20	1.60	320
22	2.00	400
24	2.40	480
26	3.20	640
28	3.20	640
30	3.20	640
32	3.20	640
33	3.20	640
34	3.20	640
36	3.20	640
38	3.20	640
40	3.20	640
42	3.20	640
44	3.20	640
46	3.20	640
48	3.20	640
50	3.20	640
52	3.20	640

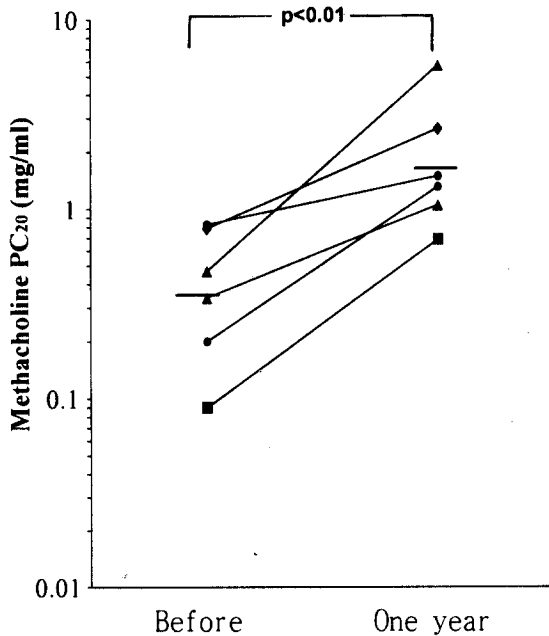
12개월 후에는 1.66 mg/ml (1.23~2.26 mg/ml)로 6예 모두에서 호전되었다(Fig. 2,  $p < 0.01$ ).

### 3. 면역요법에 따른 *D. farinae*에 대한 피내반응 피부반응도의 변화

면역요법전의 피내반응의 allergen/histamine 팽진비는  $1.43 \pm 0.15$  이었고 면역요법 12개월 후에는  $1.83 \pm 0.70$ 으로 두 시점간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(Fig. 3).



**Fig. 1.** Changes of asthma (Figure A) and rhinitis symptoms scores (Figure B) by the immune-complex immunotherapy. Values are expressed with mean  $\pm$  SEM, \* ;  $p < 0.01$ .



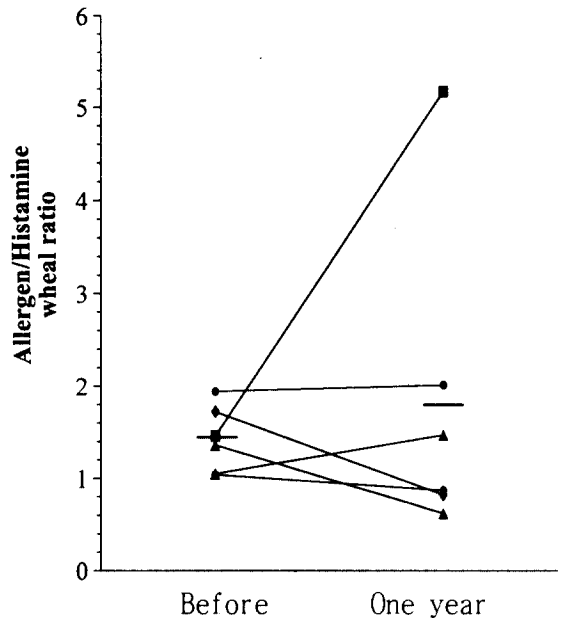
**Fig. 2.** Changes of methacholine PC<sub>20</sub> by the immune-complex immunotherapy

### 4. 면역요법에 따른 *D. farinae* 특이 IgE, IgG, IgG 아형의 변화

집먼지진드기 자가항체-항원 복합체 면역요법 전과 면역요법 후 6개월과 12개월의 *D. farinae* 특이 IgE, IgG, IgG 아형의 농도의 변화를 조사하였다. 면역복합체 면역요법중 환자의 혈청내 *D. farinae* 특이 IgE (0.049, 0.047, 0.037), IgG (0.296, 0.332, 0.318), IgG<sub>1</sub> (0.049, 0.046, 0.036), IgG<sub>2</sub> (0.075, 0.083, 0.095), IgG<sub>3</sub> (0.022, 0.016, 0.031)와 IgG<sub>4</sub> (0.029, 0.024, 0.059)의 ELISA 흡광도 치에 유의한 차이는 없었다(Fig. 4).

## 고 찰

본 연구자는 집먼지진드기 항원-자가항체 복합체 면역요법의 임상효과를 조사한 바 1년간 시행한 환자 6예 모두에서 천식의 특징적인 소견중의 하나인 비특이적인 기관지과민반응과 비염증상 점수가 호전됨을 관찰할 수 있었다. 천식의 증상



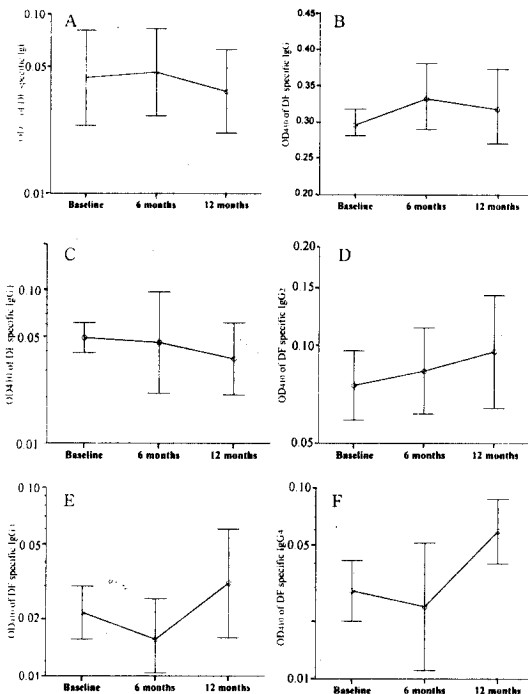
**Fig. 3.** Changes of intradermal skin responsiveness (allergen/histamine wheal ratio) to *D. farinae* by immune-complex immunotherapy

접수는 면역요법 전에 비해 감소하였으나, 통계적인 차이는 없었다. 이러한 소견을 종합해 보면, 집먼지진드기 호흡기 알레르기 환자에서, 집먼지진드기 항원-자가항체 복합체 면역요법이 임상적으로 유용하게 활용될 수 있음을 제시하는 결과로 생각되며, 이는 다른 보고와도 부분적으로 일치한다. 앞서 Machiels 등이<sup>13)</sup> 면역복합체 치료에 의해서 아토피성 천식 환자의 중요한 임상적 특징인 비특이적 기관지과민반응 뿐만 아니라 집먼지진드기에 대한 피부반응도가 현저하게 감소함을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 비특이적 기관지과민반응은 호전되었으나, 집먼지진드기에 대한 과민반응검사상 반응도에는 유의한 차이가 없었다. 이러한 사실은 천식에서 면역복합체 치료가 IgE 면역 반응뿐 아니라 기관지과민반응을

억제하여 임상효과를 발현할 수 있음을 시사하는 것으로 생각된다.

아직까지 집먼지진드기 자가항체-항원 복합체 면역요법의 효과에 대해서 명확하게 증명되지 않은 현 상황에서, 본 자료는 면역복합체의 치료효과를 뒷받침하는 것으로 그 임상적인 의미가 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 Machiels 등이 보고한 방법을 이용하여 환자의 혈청에서 *D. farinae*에 대한 polyclonal IgG 항체를 추출하였으며<sup>12)</sup>, 추출과정에 ammonium sulfate 침강법, DEAE anion exchange 그리고 affinity 크로마토그래피법을 활용하였다. 면역복합체 면역요법은 복합체 제조과정이 간단하지 않고 표준화를 달성하는데 있어서 기존의 면역요법에 비해 많은 어려움이 있으며, 이 방법을 임상에 널리 활용되기 위해서는 기존의 면역요법과의 임상효과를 비교한 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다. 최근 면역복합체 제조과정을 단순화하려는 노력의 일환으로 IgG 항체 전체 대신에 F(ab') fragment와 항원을 결합시킨 복합체를 이용한 방법이 시도되고 있으며<sup>19)</sup>, 이는 allotype 면역 반응을 현저하게 줄일 수 있어 환자 개개인의 혈청 대신에 gamma-globulin 혼합혈청에서 특이 항체를 추출하여 사용할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 동물실험에서는 항체의 Fc부분을 제거할 경우 면역복합체의 항체생성 억제기능이 저하된다는 보고도 있어<sup>8)</sup>, 더 많은 임상경험이 축적되어야 할 것으로 생각된다.

현재까지 면역복합체 면역요법의 임상효과는 기존의 면역요법에 실패한 집먼지진드기 아토피성 기관지천식환자를 대상으로 Machiels 등<sup>12,13)</sup>이, 중증의 아토피피부염 환자를 대상으로는 Leroy 등이<sup>9-11)</sup> 유일하게 보고하였고, 기존의 면역요법에 비해 그 치료효과가 높음을 간접적으로 주장하고 있으나, 본 면역요법이 기존의 면역요법과 비교하였을 때 치료효과가 어느 정도 월등한 지에 대해서는 명확하지 않다. 알레르기 질환에서 면역요법의 작용기전에 대해서는 아직까지



**Fig. 4.** Changes of *D. farinae* specific IgE (Fig. A), IgG (Fig. B), IgG1 (Fig. C), IgG2 (Fig. D), IgG3 (Fig. E), IgG4 (Fig. F). There were no significant differences in *D. farinae* specific immunoglobulins level during the immune-complex immunotherapy.

명확히 밝혀지지 않았으나 동물모델 및 기존의 실험자료를 바탕으로 여러 가지 가설이 제시되고 있다. 첫번째, 항 idiotype 항체의 역할을 강조하고 있다. 이는 정상적인 면역 반응의 하나이며, 항원을 인식하는 idiotype을 지닌 항체의 생성을 억제하는 효과가 있고<sup>20)</sup>, 면역복합체 면역요법에 의해 항 idiotype 항체가 증가한다는 보고가 있다<sup>15)</sup>. 두번째 가설은 항체가 세포내 항원처리과정에 관여하여, 항원이 특정 T 세포에 전달하는 것을 현저하게 억제한다는 것이다<sup>21, 22)</sup>. 궁극적으로는 항체가 항원 epitope과 결합하여 Th<sub>2</sub> 세포의 활성화 과정을 억제한다는 것이다. 또한 IgG 항체와 항원을 결합시킬 경우 IgG 수용체를 지닌 특정 항원전달세포가 면역반응에 주로 관여할 것이며, 이로 인해서 활성화되는 T 세포의 아형에도 차이가 있을 것이라는 가설도 있으며<sup>8)</sup>, 비반세포의 표면에 존재하는 저친화성 IgG 수용체와 고친화성 IgE 수용체가 cross-linking됨에 따라 비반세포의 과립분비가 억제된다고 보기도 한다<sup>23)</sup>. 아직까지 면역복합체 면역요법 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않지만 면역복합체의 효과에 대해서는 동물 모델에서 잘 증명되고 있다. 흰쥐에서 난 알부민과 특이 항체를 동량 혹은 항체 초과상태로 혼합하여 전처치할 경우 난 알부민에 대한 항체 생성량이 감소되었다는 보고가 있으며<sup>7)</sup> 마우스 모델에서도 항원-항체 복합체를 항원 유발 전에 투여할 경우 용량의존적으로 항원에 의한 IgE 항체 증가를 억제한다는 실험 결과가 있다<sup>8, 24)</sup>.

본 면역요법중에 *D. farinae* 특이 IgE 및 IgG 측정치는 유의한 변화를 찾을 수 없었다. 기존의 면역요법후 특이 IgE는 일시적으로 증가한 후 감소하며 특이 IgG는 현저하게 증가하는 것으로 보고되고 있다<sup>25, 26)</sup>. 그러나 Jacquemin 등<sup>14, 15)</sup>은 면역복합체에 의해 특이 IgE 뿐만 아니라 특이 IgG도 감소하는 것으로 보고하고 있으며, 특히 IgE 보다는 IgG가 많이 감소될수록 치료효과가 높은 것으로 보고하고 있다. 면역복합체 면역요

법은 치료에 사용된 항체와 동일한 epitope을 인식하는 항체만 특이적으로 감소하는 것으로 보고하고 있으며<sup>15)</sup> 이는 면역복합체 면역요법에 polyclonal 항체를 사용해야 치료효과를 얻을 수 있음을 시사하고 있다. 또한 IgG 항체가 병리기전에 매우 중요한 루푸스의 마우스 모델에서 dsDNA-항 dsDNA 항체 복합체를 투여할 경우 신우염의 중증도, 생존율이 호전된다는 보고도 있다<sup>27)</sup>. 본 연구에서는 면역복합체 면역요법에 의해서 *D. farinae* 특이 IgE 및 IgG 측정치에 유의한 변화를 관찰할 수 없었으며, 적어도 특이 IgG가 증가하는 소견은 관찰되지 않아 기존의 면역요법과는 차이가 있음을 확인할 수는 있었다. 또한 본 면역복합체 면역요법중 연구자 등은 점종환자에서 특별한 부작용을 경험하지 않아 본 면역요법이 비교적 안전함을 알 수 있었다. Saint-Remy 등에 의하면 집먼지진드기 알레르기 환자에서 3,000번 면역복합체를 점종하는 과정에서 전신적인 부작용이나 심한 국소 부작용을 경험하지 못한 것으로 보고하고 있다<sup>28)</sup>. 이는 환자에게 투여된 알레르겐의 양이 640ng으로 기존의 면역요법에 비해 1% 미만의 매우 적은 양을 투여하였고, 항원이 IgG 항체와 결합되어있어 비반세포 혹은 호염기구의 표면에 있는 IgE 항체와 반응하는데 방해가 되기 때문으로 생각한다.

면역복합체 면역요법시 적정 치료용량에 대해서는 아직 명확하지 않다. 그러나 Machiels 등<sup>12, 13)</sup>이 면역복합체 저용량 투여군(항원:0.08~0.32  $\mu$ g, 항체:0.4~1.6  $\mu$ g)과 고용량 투여군(항원:0.64~2.56  $\mu$ g, 항체:3.2~12.8  $\mu$ g)의 임상효과를 비교한 경우에도 투여용량에 따라 치료효과의 차이는 없는 것으로 보고하였다. 그러나 이들이 투여한 항원 용량은 기존의 면역요법과 비교하였을 때 1% 미만이었다. 기존의 면역요법의 경우에는 투여 항원용량에 따라 치료효과가 증가하며, 가능한 최고 용량의 항원을 투여하는 것이 권장되고 있고, 저용량의 항원으로 면역요법을 실시할 경우 치료효과를 기대하기 어려운 것으로

보고하고 있다<sup>29,30)</sup>. 이러한 관점에서 볼 때 면역 복합체 면역요법을 임상에 도입하기 전에 투여 항원용량에 따라 나타나는 임상치료 효과, 부작용에 대해서는 추후 반드시 밝혀져야 할 연구과제로 생각된다.

## 결 론

연구자 등은 집먼지진드기 자가항체-항원 면역 복합체 면역요법중 부작용을 경험하지 않았으며, 집먼지진드기에 감염된 호흡기 알레르기 환자에서 어느 정도 치료효과가 있음을 확인하였다. 그러나 실제 임상에서 널리 활용하기 전에 기존의 면역요법과 항원-특이자가항원 복합체 면역요법 간의 임상효과 비교, 면역복합체 투여용량과 치료효과 및 부작용 발현간의 연관성에 대해서 밝혀져야 할 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR et al. : A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med.* 336:324-31, 1997
- 2) Frankland AW, Augustin R : Prophylaxis of summer hay fever and asthma: Controlled trial comparing crude grass pollen extracts with isolated main component. *Lancet* 1: 1055, 1954
- 3) Ishizaka K, Kishimoto T, Delespese G, King TP : Immunogenic properties of modified antigen E. I. Presence of specific determinants for T cells in denatured antigen and polypeptide chain. *J Immunol* 113:70-7, 1974
- 4) Hendrix SG, Patterson R, Zeiss CR, Suszko IM : Further studies on the safety of polymerized antigens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 67:124-8, 1981
- 5) Juniper EF, O'Connor J, Roberts RS, Evans

- S, Hargreave FE, Dolovich J : Polyethylene glycol-modified ragweed extract: Comparison of two treatment regimens. *J Allergy Clin Immunol* 78:851-6, 1986
- 6) Bitoh S, Wakefield R, Lang GM, Sehon AH : Inhibition of the effector phase of IgE-mediated allergies by tolerogenic conjugates of allergens and monomethoxypolyethylene glycol. *Int Arch Allergy Immunol* 107:316-8, 1995
- 7) Hall EP, Gault EA : Regulation of rat IgE responses by immune complexes. *Immunology* 61:415-9, 1987
- 8) Da Costa PSG, de Macedo MS, Perini A : Suppression of mouse IgE response by immune complexes. *J Allergy Clin Immunol.* 86:496-502, 1990
- 9) Leroy BP, Lachapelle JM, Somville MM, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : Injection of allergen-antibody complexes is an effective treatment of atopic dermatitis. *Dermatologica* 182:98-106, 1991
- 10) Leroy BP, Lachapelle JM, Jacquemin M, Saint-Remy JMR : Treatment of atopic dermatitis by allergen-antibody complexes: Long-term clinical results and evolution of IgE antibodies. *Dermatology* 184: 271-274, 1992
- 11) Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MC, Saint-Remy JMR : A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes : A double-blind placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 28: 232-239, 1993
- 12) Machiels JJ, Somville MA, Lebrun PM, Lebecque SJ, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : Allergic bronchial asthma due to Dermatophagoides pteronyssinus hypersensitivity can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes. *J Clin Invest* 85:1024-35, 1990



- 13) Machiels JJ, Lebrun PM, Jaquemin MG, Saint-Remy JM : Significant reduction of nonspecific bronchial reactivity in patients with Dermatophagoides pteronyssinus- sensitive allergic asthma under therapy with allergen-antibody complexes. *Am Rev Respir Dis* 147:1407-12, 1993
- 14) Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : Specific down-regulation of anti-allergen IgE and IgG antibodies in humans associated with injections of allergen-specific antibody complexes. *Therapeutic Immunology* 2(1):41-52, 1995
- 15) Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : Epitope-specific down-regulation of anti-allergen antibodies following injection of allergen-antibody complexes in hypersensitive patients. *Int Arch Allergy Immunol* 107:313-5, 1995
- 16) National Heart, Lung, and blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention: Diagnosis and classification. NHLBI/WHO workshop report. Publication number 96-3659, 1995, pp48-61.
- 17) 김철우, 박중원, 홍천수 : 한국산 집먼지진드기 전충체 조항원에서 알레르겐의 표준화: In vitro 방법에 의한 표준화. *천식 및 알레르기* 18: 28-39, 1998
- 18) 김철우, 박중원, 홍천수 : 한국산 집먼지진드기 전충체 조항원에서 알레르겐의 표준화: In vivo 방법에 의한 표준화. *천식 및 알레르기* 18: 232-42, 1998
- 19) Leroy BP, Jacquemin MG, Lachapelle JM, Saint-Remy JMR : Allergen-sensitive atopic dermatitis is improved by injection of allergen combined with F(ab')<sub>2</sub> fragments of specific antibodies. *British J Dermatol* 132: 599-603, 1995
- 20) Malley A : Immunotherapeutic potential of idiotype/antiidiotype regulation of the IgE response. *Immunol Today* 4:163-6, 1983
- 21) Watts C, Lanzavecchia A : Suppressive effect of antibody response on processing of T cell epitopes. *J Exp Med* 178:1459-63, 1993
- 22) Manca F, Fenoglio D, Kunkl A, Cambiaggi C, Sasso M, Celada F. Differential activation of T cell clones stimulated by macrophages exposed to antigen complexed with monoclonal antibodies. *J Immunol* 140:2893-8, 1988
- 23) Da ron M, Malbec O, Latour S, Arock M, Fridman WH : Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J Clin Invest* 95:577-85, 1995
- 24) Fillion LG, Lee WY, Sehon AH : Suppression of the IgE antibody response to ovalbumin in mice with a conjugated of ovalbumin and isologous  $\gamma$ -globulins. *Cell Immunol* 54:115-28, 1980
- 25) 김미경, 김유영, 왕용수, 차창용 : 집먼지 진드기에 과민한 기관지천식 환자에서 면역요법중 혈청내 특이 IgG 항체의 변동. *알레르기* 6:166-75, 1986
- 26) 홍천수, 박중원 : 호흡기 알레르기 환자의 면역치료중 *D. farinae*의 주알레르겐 (Der fl 및 Der fII)에 대한 IgE 및 IgG 아형의 변화에 대한 연구(초록). *알레르기* 11:568, 1991
- 27) Burny W. Lebrun P, Cosyns JP, Saint-Remy JMR : Treatment with dsDNA antibody complexes extends survival, decreases anti-dsDNA antibody production and reduces severity of nephritis in MRLlpr mice. *Lupus* 6:4-17, 1997
- 28) Saint-Remy JMR : Modulation of anti-allergen immune responses by allergen- antibody complexes. *Adv Exp Med Biol* 409:417-24, 1996
- 29) Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, et al. : Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol.* 88:27-32, 1991

30) Creticos PS, Marsh DG, Proud D. Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Friedhoff L, et al. : Responses to ragweed pollen nasal challe-

nge before and after immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 84:197-205, 1989