

아토피피부염 환자에서 집먼지진드기 항원-자가항체 면역 복합체 치료효과

연세대학교 의과대학 피부과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 피부과²,

연세대학교 의과대학 내과학교실³, 알레르기연구소⁴

이광훈^{1,4}, 최현주^{1,4}, 최유진¹, 김수민², 박중원^{3,4}, 홍천수^{3,4}

Therapeutic effect of *Dermatophagoides farinae* antigen-autoantibody immune complex therapy in atopic dermatitis

Kwang Hoon Lee^{1,4}, Hyun-Joo Choi^{1,4}, Yoo Jean Choi¹, Soo Min Kim², Jung Won Park^{3,4},
and Chein-Soo Hong^{3,4}

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine¹, Department of Dermatology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Cheil Hospital², Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine³, Institute of Allergy⁴, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Exposure to airborne allergens exacerbates symptoms of atopic dermatitis in sensitive patients.

Objective : We attempted to evaluate the therapeutic effect of *Dermatophagoides farinae* antigen-autoantibody immune complex therapy in atopic dermatitis.

Methods : Four patients with atopic dermatitis were treated with antigen-autoantibody immune complex therapy using *D. farinae* antigen for 1 year. The therapeutic effect was evaluated by clinical severity (erythema, excoriations, scale, pruritus, lichenification) and *D. farinae* specific antibodies, skin test to *D. farinae*, total IgE, eosinophil count and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1).

Results : One of four patients had significant improvement in clinical severity and decrease in serum eosinophil count, but three of four patients had no significant improvement in clinical severity, skin test to *D. farinae*, total IgE, specific antibodies and soluble VCAM-1 after allergen-antibody complex therapy except specific IgE to *D. farinae*.

Conclusion : The efficacy of allergen-antibody complex therapy may be limited in some atopic dermatitis patients.

Key words : atopic dermatitis, *Dermatophagoides farinae*, allergen-antibody complex therapy

시 론

아토피피부염은 만성, 재발성 피부질환으로 아

직까지 정확한 병태생리는 완전히 이해되고 있지
않으나 유전적 소인과 함께 면역학적, 비면역학

본 연구는 1997년도 보건 의료기술연구개발사업 (HMP96-M-2-0013)의 지원에 의해 이루어진 것임

통신저자: 연세의대 피부과 이광훈

접수: 99년 6월 17일, 통과: 99년 8월 24일

적 기전이 관여하리라고 생각되고 있다¹⁾. 아토피 피부염의 병인에 있어 공중 알레르겐의 역할에 대해서는 아직 논란이 있지만 환자의 혈청에서 알레르겐 특이 IgE가 증가되어 있으며, 항원 회피요법 후에 임상증상이 현저히 호전되고, 알레르겐을 이용하여 첩포시험을 시행하면 습진성 병변이 유발되는 점 등은 알레르겐이 아토피피부염의 발생에 중요한 역할을 할 것임을 시사한다²⁻⁴⁾. 많은 음식 및 환경 알레르겐 중에서 집먼지진드기 항원은 피부단자시험상 아토피피부염 환자의 약 60% 이상에서 양성 반응을 보이며, 대부분의 환자에서 집먼지진드기 항원 특이 IgE 항체가 발견되고, 집먼지진드기에 노출된 양과 병의 발생 빈도간에 상관성이 보고되었으며, 중등도 이상의 아토피피부염 환자의 가정에서 정상 대조군의 가정보다 집먼지진드기의 수가 많은 것으로 보고된 바 있다^{5,6)}.

아토피피부염의 치료는 주로 일시적 효과를 나타내는 약물요법에 의존하고 있어 보다 효과적인 영구 치료법의 개발이 요구되고 있는 실정이다. 알레르기 질환의 근본적인 치료방법으로 시도되고 있는 면역치료법은 선별된 예에서 시행하면 높은 치료효과를 나타내어 알레르기 질환의 치료에 가장 이상적인 치료법이라고 할 수 있다. 알레르기 질환 환자의 치료를 위한 면역요법으로 특이 알레르겐을 소량으로부터 차츰 증가시켜 반복적으로 투여하는 Noon의 방법⁷⁾이 보편적으로 사용되고 있으나 치료효과가 크지 않으며, 특히 아토피피부염에서 그 효과는 더 떨어지는 것으로 알려져 있다. 근래 특이항원-자가항체 면역복합체를 이용한 새로운 치료법이 시도되었는데, 기존의 면역치료법에 비해 안전하고 치료효과가 높은 것으로 보고되고 있다. 아토피피부염 환자에서도 소량의 항원으로 안전하게, 또 임상적으로 현저한 효과를 보였다는 보고가 있었다⁸⁻¹²⁾.

아토피피부염 환자중 상당수에서 특이 알레르겐에 대한 피부단자시험에 양성을 보이고 혈청 총 IgE 및 알레르겐 특이 IgE 및 혈청 호산구치

가 증가되어 있는 소견 외에도 IgG⁴¹³⁾ 및 가용성 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)¹⁴⁾이 정상 대조군에 비해 증가되어 있는 소견이 관찰되며, 면역 치료후에 알레르겐 특이 IgG가 감소한다는 보고¹⁵⁾가 있어 이러한 지표들이 아토피피부염 환자의 면역학적 이상을 나타내는 지표로서 제시되었다.

본 연구에서는 기존의 치료에 호전을 보이지 않으며 *Dermatophagoides farinae*에 대한 피부반응검사 및 *D. farinae*항원 특이 IgE검사에 양성을 보인 4명의 환자에서 *D. farinae*항원-자가항체 면역복합체를 이용한 면역요법을 시행하고 치료전후에 임상증상 및 면역반응을 조사하여 아토피피부염에서 새로운 면역치료법의 임상적 유용성을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 5월부터 1998년 4월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 피부과 및 알레르기 특수진료소에 내원한 아토피피부염 환자중 기존의 치료방법에 반응하지 않으며, *D. farinae*에 대한 피부반응시험 및 *D. farinae* 특이 IgE 검사에 양성이고, 피부병변이 체표면적의 20%이상 차지하며, 혈청 총 IgE가 3000U/ml 이상으로 높은 평균 연령 21세(범위: 14-26세)의 남자 2명, 여자 2명 총 4명의 환자를 대상으로 하였다. 박탈성 피부염, 급성 피부 감염, 면역결핍 또는 과IgE 증후군, 연구시작전 2개월 이내에 전신적 스테로이드 혹은 면역 억제제 치료를 받은 환자, 최근 6주간 광선치료를 받은 환자, 임산부, 아토피피부염의 증상에 영향을 줄 수 있는 치료를 받고 있는 다른 질환을 가진 환자는 연구대상에서 제외하였다.

치료시작전 연세대학교 임상연구실 위원회의 허가를 받았으며, 모든 대상 환자에서 본 임상연구의 목적, 방법, 효과, 가능한 위험성과 내용 등에 대하여 충분한 설명을 하고 서면동의서를 받

은 후 치료를 시작하였다.

2. 면역복합체 제조

D. farinae 특이 항원-자가항체 면역복합체를 다음과 같이 제조하였다.

1) *D. farinae* 특이 IgG 분리

환자의 혈액을 300ml 채취하여 분리한 혈청 50ml를 33% ammonium sulfate화하여 얼음속에서 1시간 반응시킨 후 초고속 냉동 원심 분리하여 침전물을 얻었으며 이를 0.01M phosphate buffer 16.7ml에 용해시킨 후 24시간 삼투시켰다. 삼투한 혈청추출액을 diethylaminoethyl cellulose (DEAE)(Pharmacia, Sweden) 50ml와 1시간동안 반응시킨 후 일회용 minicolumn (Biorad, Hercules, CA, USA)을 이용하여 DEAE와 결합하지 않은 유출액을 얻었다.

친화성 크로마토그래피에 이용된 *D. farinae* 항원은 연세의대 부설 알레르기 연구소에서 직접 제조하였으며, 이를 in vitro 및 in vivo 방법으로 표준화하여 그 유용성을 확인하였다^{16,17)}. 친화성 크로마토그래피를 제조하기 위해 먼저 *D. farinae* 전충체 조항원 내의 단백질을 Biorad protein assay를 이용하여 정량하였으며, activated sepharose 4B (Pharmacia) 5mg에 10mg의 *D. farinae* 전충체 단백질을 결합시킨 후 minicolumn에 채워넣었다. 제조한 affinity column을 50mM phosphate buffered saline (PBS) 50ml로 세척한 후 DEAE 크로마토그래피 유출액을 3회 반복 통과시켰다. 순차적으로 PBS 50ml로 다시 세척하고 pH 2.7의 50mM citrate buffer로 집먼지진드기 반응 면역글로블린을 추출하였으며, pH 8.0의 1M tris buffer로 중화하였다. 집먼지진드기 친화성 크로마토그래피 추출물 내의 집먼지 반응성 IgG 면역글로블린의 양을 nephelometer (Behring, marburg, Germany)를 이용하여 측정하였다.

2) *D. farinae* 특이 항원-자가항체 면역복합체의 제조

*D. farinae*항원 : *D. farinae* 항원 반응성 특이 항체의 조성비를 결정하기 위해 추출된 집먼지진드기 항원 반응성 항체 일정양을 각기 다른 양의 *D. farinae*항원으로 반응시켜 ELISA 억제 시험을 실시하여 기저 ELISA O.D. 값에 비해 80% 억제되는 *D. farinae*항원 양과 *D. farinae* 반응성 IgG 면역글로블린의 양의 비를 결정하였다. 환자의 *D. farinae* 반응성 IgG 면역글로블린 400ng 당 본원에서 제조한 *D. farinae* 조항원 0ng, 20ng, 40ng, 80ng, 160ng, 500ng, 1000ng씩 넣어 4°C에서 18시간 반응시킨 후 ELISA방법으로 *D. farinae*특이 IgG 광학밀도치를 측정하였다.

적합한 항원 대 항체의 비는 1:4 이었다. 항원 대 항체의 비가 1:4가 되게 조제한 후 제조된 복합체를 0.4% phenol, 0.3% 사람 혈청 알부민에 넣은 다음 소독된 0.4% phenol, 0.9% 생리식염수에 투석한 후 ultrafiltration하여 소량씩 분주한 후 섭씨 영하 70도에 사용 전까지 보관하였다.

3. 면역복합체 접종

제조한 *D. farinae* 특이 항원-자가항체 면역복합체의 접종을 Leroy 등의 결과¹²⁾를 토대로 Table 1과 같이 시행하였다. 첫 용량은 항원 0.25 μ g과 항체 1 μ g의 복합체를 투여하였으며 처음 5주간은 1주 간격으로 접종하였고 그 후 21주째까지는 2주 간격, 그 이후에는 4주 간격으로 피내주사하였다 (Table 1).

4. 치료효과의 평가

1년간 시행한 치료의 효과를 판정하기 위해 여러 임상증상 및 면역반응의 지표가 되는 검사실 결과들을 측정하여 치료 전후 비교하였다. 임상적 평가지표로 피부병변의 홍반, 찰상, 태선화, 인설 및 소양증 정도를 관찰하여 각각, 중증인 경우 3점, 중등도를 2점, 경증을 1점, 병변이 없는 경우 0점으로 하여 치료 전, 치료시작 6개월 후, 치료 1년후 비교하였다. 면역반응의 지표로 *D. farinae* 항원에 대한 피내반응검사, *D. fari-*

nae 항원 특이 IgE, IgG 및 IgG4, 가용성 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), 혈청 총 IgE, 혈중 호산구치를 치료 전후 측정하여 비교평가하였다.

5. 부작용 및 안정성 평가

매 내원시마다 부작용을 확인하기 위한 문진과 이학적 검사를 시행하였고, 치료 전후에 일반 혈액검사, 간기능, 신장기능 검사를 실시하였다.

6. 통계처리

본 실험에서는 통계학적 방법으로 Wilcoxon signed rank test를 이용하였고, p값은 0.05 미만인 경우에 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상적 효과

1년간 면역복합체 치료를 받은 4명의 환자중 1명에서만 전체점수가 치료 전 11에서 치료 후 2

Table 1. Schedule of allergen-antibody complex injections

Week	Antibody(μ g)	Allergen(μ g)
0	1	0.25
1	2	0.5
2	4	1
3	8	2
4	16	4
5	16	4
7	16	4
9	16	4
11	16	4
13	16	4
15	16	4
17	16	4
19	16	4
21	16	4
25	16	4
29	16	4
33	16	4
37	16	4
41	16	4
45	16	4
50	16	4

로 임상증상의 뚜렷한 호전을 보였으나($p < 0.05$), 나머지 3명의 환자는 치료 후에 임상증상의 변화가 뚜렷하지 않았다($p > 0.05$)(Fig. 1). 피부증상별로는 피부병변의 홍반이 치료전 2.3 ± 1.0 에서 치료 6개월후 1.8 ± 1.5 , 치료 1년후 1.8 ± 1.5 로 약간 호전되었으나 통계적 유의성은 없었다. 태선화 및 소양감은 각각 치료 전 2.3 ± 1.0 , 2.5 ± 0.6 에서 치료 6개월후 2.5 ± 0.6 , 2.3 ± 0.5 , 치료 1년 후 2.3 ± 1.0 , 2.0 ± 0.8 로 치료 전에 비해 치료후 유의한 차이를 관찰할 수 없었고, 찰상 및 인설도 각각 치료 전 2.8 ± 0.5 , 2.5 ± 0.6 에서 치료 6개월 후 2.5 ± 0.6 , 2.3 ± 0.5 , 치료 1년 후 1.8 ± 1.3 , 1.8 ± 1.3 으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 임상증상의 뚜렷한 호전을 보인 환자에서는 모든 임상증상의 점수가 치료 후에 감소하였다.

2. 면역학적 검사의 변화

면역복합체 치료를 받은 4명의 환자중 *D. farinae* 항원을 이용한 철폏검사상 치료 전에는 한명의 환자에서만 양성반응을 보였고, 치료 후에는 모두 음성소견을 나타내었다. *D. farinae* 항

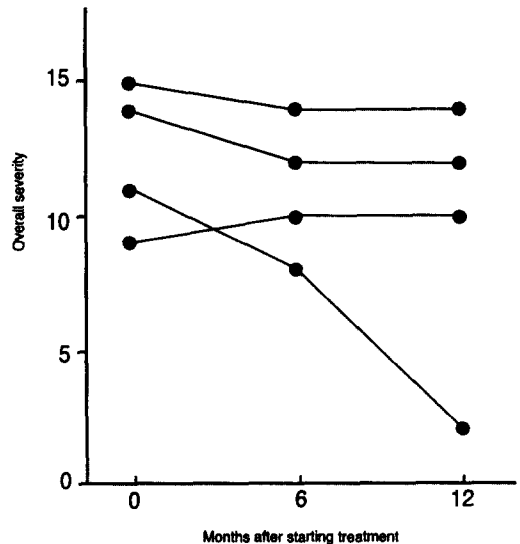


Fig. 1. Comparison of clinical severity between before and after allergen-antibody complex therapy

원에 대한 피내반응시험에서는 모든 환자에서 치료 후에 반응도에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 혈청 총 IgE치도 치료 전에 비해 치료 후에도 유의한 변화를 관찰할 수 없었다(Table 2). 혈중 호산구치는 치료 후에 환자 1, 환자 2에서 각각 치료전 호산구치의 6.7%, 14.9%의 감소를 보였으며, 환자 3, 환자 4에서 59.0%, 51.4%의 감소를 보였다(Fig 3). 환자 3은 치료전후 임상 증상의 뚜렷한 호전을 보였으며 치료전 혈중 호산구치가 1340/ μ l 로 특히 높은 수치를 보였던 환자로 치료 후 550/ μ l로 현저한 감소를 보였다. 환자 4의 경우 혈중 호산구치가 치료전후 51.4%의 차이를 보였으나 치료전 혈중 호산구치가 370/ μ l에서 치료 1년후 180/ μ l으로 정상범위내에서 변화를 보인것으로 큰 의미는 없을 것으로 사료

된다.

D. farinae 항원 특이 IgE치는 치료전후 유의한 차이를 보였으며, *D. farinae* 항원 특이 IgG 및 IgG4의 광학밀도치는 치료 전 각각 0.15 \pm 0.01과 0.12 \pm 0.01이었고 치료 후 0.16 \pm 0.01과 0.15 \pm 0.01, 가용성 VCAM-1치는 치료 전 15.1 \pm 0.2ng/ml, 치료 후 19.9 \pm 0.5ng/ml로 오히려 증가한 결과를 나타냈다(Table 3).

3. 부작용 및 안정성 평가

치료중과 치료후 특별한 부작용은 관찰되지 않았으며 치료 전후에 시행한 일반 혈액검사(혈중

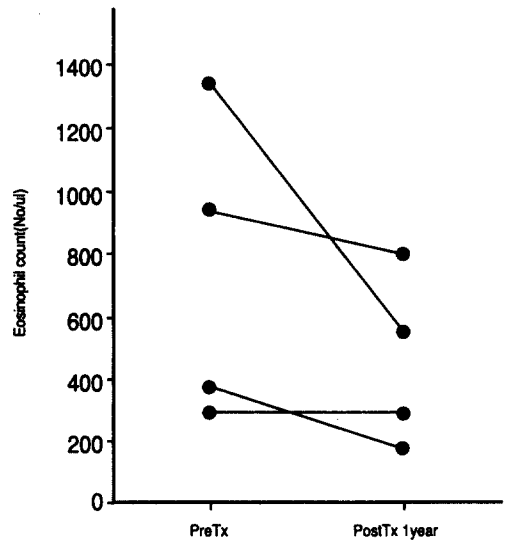


Fig. 2. Comparison of each clinical parameter of 4 patients before and after allergen-antibody complex therapy ($p>0.05$)

Fig. 3. Comparison of eosinophil count before and after allergen-antibody complex therapy

Table 2. Comparison of result of patch test, skin test to *D. farinae*, total IgE, and between before and after allergen-antibody complex therapy

Patients	1		2		3		4	
	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx
Patch test to <i>Df</i>	negative	negative	negative	negative	negative	negative	1+	negative
Skin test to <i>Df</i>	4+	4+	4+	3+	2+	1+	4+	3+
Total IgE(U/ml)	>3000	2777	>3000	>3000	>3000	2707	>3000	>3000

Df : *Dermatophagoides farinae*

Post Tx : 1 year after allergen-antibody complex therapy

호산구치 제외), 간기능, 신장기능 검사상 4명의 환자에서 모두 정상이었다.

고 찰

알레르겐을 이용한 현재의 면역치료방법은 알레르겐을 추출하여 그 추출물을 소량에서부터 점차적으로 양을 증가시키면서 투여한 방법으로 1911년 Noon에 의해 처음으로 시작되었으며, IgE 매개성 질환으로 알려진 비결막염이나 기관지천식, 별독에 심한 반응을 보이는 환자에서 주로 이용되어 왔다⁷⁾. 이러한 면역치료를 받는 환자에서 나타나는 면역반응의 변화는 혈청 IgE, IgG 의 감소¹⁸⁾와 함께 T 세포의 증식능력 감소 및 싸이토카인의 생성 변화¹⁹⁾, 호염기구와 비만세포에서 항원에 의한 히스타민 유리의 감소, 차단항체의 생성 등으로 알려져 있다. 하지만 같은 IgE 매개성 질환임에도 불구하고 비결막염이나 기관지천식과 달리 아토피피부염은 오랫동안 면역치료의 일반적인 적응증이 되지 못하는 것으로 인식되어 왔으며²⁰⁾, 또한 아토피피부염에 대한 면역치료 효과에 관한 보고도 다른 알레르기 질환에 비해 많지 않다.

최근 아토피피부염의 병인에 있어서 면역학적 기전이 차츰 밝혀지면서 이러한 면역학적 반응을 조절하는 새로운 치료들이 시도되고 있고, 최근 표피의 랭겔한스 세포 표면에 IgE 수용체가 규명되면서 알레르겐 특이성 IgE의 역할이 중요한 과제로 대두되고 있다. 이러한 관점에서 알레르겐

이 직간접적으로 아토피피부염의 발병에 관여한다는 것이 유력시되는 만큼 흡입성 알레르겐에 대한 후기 면역반응을 현저히 감소시키는 탈감작 요법이 여러가지 방법으로 시도되고 있다.

의심되는 항원에 노출시 증상의 악화를 경험했던 15명의 아토피피부염 환자에서 그 항원을 이용한 탈감작 치료 후 증상의 호전을 보인 보고가 있었다¹⁾. 하지만 다른 이중맹검 연구에서는 *D. pteronyssinus* 추출물을 이용한 탈감작 치료후 증상의 호전이 없었다.²¹⁾ 또한 기존의 알레르겐을 이용한 탈감작 치료는 피부병변을 오히려 악화시키고 투여하는 항원의 양이 많기 때문에 접종 초기에 특이 IgG, IgE 가 증가할 수도 있다.

이러한 단점을 보완하기 위하여 최근에는 항원-항체 면역복합체를 이용한 치료가 많이 시도되어 왔으며 임상 증상의 뚜렷한 호전을 보였다는 보고들이 많아 아토피피부염의 새로운 치료법으로 주목받아 왔다. 면역복합체를 이용한 면역치료는 항원만을 이용한 기존의 탈감작 치료에 비해 여러 면에서 장점이 큰 것으로 알려져 있다.²²⁾ 즉, 면역복합체 치료법은 면역복합체에 포함되는 항원의 양이 기존의 탈감작 요법에 사용되는 항원의 양에 비해 500-1,000배 이상 적으며, 항원이 IgE에 의해 인식되지 못하는 형태로 투여된다는 점과 피하로 주사하여 투여하는 기존의 탈감작 요법과는 달리 면역복합체를 피내로 주사하여 투여하기 때문에 항원이 체내로 확산될 가능성이 적은 장점이 있다.

Table 3. Comparison of the result of *D. farinae*-specific antibodies, soluble VCAM-1 between before and after allergen-antibody complex therapy

	No. of patients	Pre-treatment	Post-treatment
<i>D. farinae</i> -specific IgE ^a	4	3.3±1.0	2.8±1.5
<i>D. farinae</i> -specific IgG ^b	4	0.15±0.01	0.16±0.01
<i>D. farinae</i> -specific IgG4 ^c	4	0.12±0.01	0.15±0.01
Soluble VCAM-1(ng/ml)	4	15.1±0.2	19.9±0.5

a : described as from 0 to 4+, b, c : optical density at 450 nm
The values represent mean±standard deviation.
Post-treatment : 1 year after allergen-antibody complex therapy

또한 면역복합체 치료 시행후 임상증상의 호전 뿐 아니라 알레르겐 특이 IgE, IgG가 감소된 결과도 보고되었으며²³⁾ 항알레르겐 항체의 생성을 감소시키는 anti-idiotypic 항체의 증가²⁴⁾도 증명된 보고가 있다. 최근에는 알레르겐과 특이항체의 F(ab')₂ 분질로 면역복합체를 제조하여 치료를 시도한 방법²⁵⁾도 소개되어 동종 면역 반응의 유발 위험을 감소시키고 알레르겐-항체 복합체에 첨가물을 첨가시키거나 이미 저장된 감마글로블린으로부터 분리된 특이항체를 사용할 수 있는 가능성도 제시되고 있다.

본 연구에서 항원-자가항체 면역복합체 치료를 받은 4명의 환자중 1명에서 뚜렷한 임상증상의 호전과 함께 혈중 호산구치의 현저한 변화를 보였다. 연구 대상자가 적기 때문에 치료효과에 대해 단정적인 결론을 내리기는 어렵지만 항원-자가항체 면역복합체 치료는 아토피피부염 환자의 일부에서는 효과적인 치료방법일 수 있을 것이라고 생각된다.

이전에 문헌에 보고되었던 아토피피부염 환자에서의 항원-항체 면역복합체 치료 연구들에서 상당수의 환자가 치료후에 임상증상 및 면역반응의 지표가 되는 검사실 결과들의 호전을 보인 반면, 본 연구에서는 치료 효과가 뚜렷하지는 못하였으며, 특히 면역반응의 지표가 되는 여러 검사실 결과들이 치료 후에 거의 변화가 없었고 임상적 중증도의 변화와 잘 연관되지 않았다.

본 연구에 포함되었던 환자들은 비교적 심하고 기존의 치료에 호전되지 않는 피부염을 가지고 있었다는 점 외에 *D. farinae*에 특이하게 과민한 환자로 생각되어 연구대상으로 선정되었다. 이러한 *D. farinae*에 대한 과민성은 기존의 연구들에서 선정하였던 지표들을 참조하여 결정한 것으로, 그 지표로 증가된 혈청 총 IgE, *D. farinae*에 대한 피내반응 검사 및 *D. farinae* 항원에 대한 특이 항체에 양성임을 이용하였다. 그러나 실제로 대부분의 아토피피부염 환자들은 *D. farinae*에 대한 피내반응 검사 및 *D. farinae*항원 특이

항체에 양성반응을 보일 뿐 아니라, 다른 여러 가지 공중 알레르겐 또는 식품 알레르겐에 양성반응을 보인다. 또한 이러한 알레르겐에 노출시의 증상유발이나 그 정도가 이러한 피내반응 검사나 특이항체 양성과 꼭 연관되는 것이 아니기 때문에 본 치료법에 적합한 환자의 선정을 위해서는 각기 다른 임상증상 및 면역학적 이상 소견을 가진 좀 더 많은 환자를 대상으로 시행하여야 할 것으로 생각한다.

본 연구에서 면역반응의 지표로 사용한 여러 검사실 결과가 과연 질병의 심각도와 어느 정도 연관이 있을지 명확하지 않다. 이전의 연구들에서 치료효과의 판정을 위한 지표로, 임상증상과 면역 반응의 지표로서 혈청 IgE, IgG등을 측정, 치료 전후 비교하였고 치료 후 임상 증상의 호전과 함께 이들 지표들도 연관되어 변화가 있음이 보고되었다.

그러나 실제로 혈청 총 IgE, 알레르겐 특이 IgE, IgG, 가용성 VCAM-1 등이 질병의 중증도 또는 임상증상과 연관성이 있는지에 대해서는 논란이 많다. 알레르기 질환의 병인에 있어서 IgE의 역할에 대해서는 위에서 언급하였고, 오히려 IgE보다는 IgG4가 관여된다는 보고²⁵⁾도 있는데, 보고자에 따라 이를 면역 치료 후 증가되는 방어 항체라고 주장하기도 하여²⁶⁾ 아직까지 논란이 많은 상태이다. 가용성 VCAM-1은 혈관내피세포 표면에 표현되어 림프구, 단핵구, 호염기구, 호산구 등과 결합하는 단백질로 아토피피부염의 병인에 있어 중요한 역할을 하리라고 생각된다. 실제로 아토피피부염 환자에서 정상 대조군에 비해 가용성 VCAM-1이 의미있게 증가되어 있다는 보고¹⁴⁾가 있으나 이것이 임상적 중증도와 어느 정도 연관될지는 아직 정확하지 않다. 최근에는 호산구의 과립내에 존재하여 알레르기성 또는 염증반응시에 활성화된 호산구에서 분비되는 eosinophil cationic protein, 가용성 interleukin-2 receptor, 혈중 호산구치 등이 질병의 중증도와 밀접한 연관이 있다는 보고²⁷⁻²⁹⁾가 있으며 Huang

과 Kao 등³⁰⁾은 혈소판의 알파 과립속에 존재하며 혈소판의 응집과 유착에 관여하는 단백질인 thrombospondin등이 질병의 심각도와 밀접하다고 하였다. 본 연구 결과 임상증상의 뚜렷한 호전을 보인 한 명의 환자에서 검사실 검사상 다른 지표들은 치료전후 유의한 차이를 보이지 않았으나 호산구치가 현저하게 감소된 양상을 보였다. 한 명의 환자에서 얻은 결과로 단정지을 수 없지만 호산구치는 치료경과의 판정에 유용할 것으로 사료된다. 이러한 지표들을 결정하는 것은 면역치료를 시행할 환자를 선정하는 문제뿐 아니라 치료효과 판정 및 평가, 또 이를 통해 치료를 종결 또는 중단해야 하는 시점을 결정하는 데에도 유용하게 사용될 수 있으므로 매우 중요하다고 하겠다.

아토피피부염의 병인에 있어, 알레르겐 외적 유발요인과 아토피피부염의 경과에서 발생할 수 있는 자연 치유 등 결과해석상 정확한 면역치료의 효과를 판정하기 위해서는 좀 더 많은 수의 환자에서 시행되어야 할 것으로 생각된다. 면역치료가 널리 시행되려면 환자들이 상당기간 충분한 양의 알레르겐 추출물을 투여받을 수 있는 경제적, 시간적 여건이 갖추어져야 하며, 항원-자가항체 면역복합체 치료의 경우 알레르겐 특이 자가항체를 제조하는 과정이 복잡하고 특수한 설비를 갖춘 기관에서만 시행될 수 있기 때문에 이를 단순화시켜 쉽게 제조할 수 있는 방법이 개발되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

아토피피부염 환자에서 1년간 *D. farinae*를 이용한 항원-자가항체 면역복합체 치료를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

항원-자가항체 면역복합체 치료를 시행한 후 4명의 환자중 1명의 환자에서 임상 증상의 호전 및 혈청 호산구치의 뚜렷한 감소를 보였으나 나머지 3명의 환자에서는 임상 증상, *D. farinae*에 대한 피부반응시험, 혈청 총 IgE, *D. farinae* 항

원 특이항체, 가용성 VCAM-1치에 있어 치료전후 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과로 *D. farinae*를 이용한 항원-자가항체 면역복합체 치료는 일부의 환자에서만 유용한 것으로 사료되며 앞으로 아토피피부염에 대한 새로운 면역학적 접근방법이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Di Prisco de Fuenmayor MC, Champion RH : Specific hyposensitization in atopic dermatitis. Br J Dermatol 101:679-700, 1979
- 2) Randolph Brehler, Axel Hildebrand, Thomas A. Luger : Recent development in the treatment of atopic eczema. J Am Acad Dermatol 36:983-94, 1997
- 3) Rothe MJ : The dust mite and atopic dermatitis. Fitzpatrick's Clin Dermatol 3:29-32, 1995
- 4) Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Rowntree S : The role of dust mite allergens in atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 8:233-47, 1983
- 5) Chapman MD, Rowntree S, Mitchell EB : Quantitative assessment of IgG and IgE antibodies to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Dermatol 72:27-33, 1983
- 6) Colloff MJ : Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. Br J Dermatol 127:322-7, 1992
- 7) Noon L : Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet i:1572-3, 1911
- 8) Jacquemin MG, Machiels JJ, Lebrun PM, Saint-Remy JMR : Successful treatment of atopic dermatitis with complexes of allergen and specific antibodies. Lancet 335:1468-9, 1990
- 9) Machiels JJ, Somville MA, Lebrun PM :

- 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
- 10) Leroy B, Lachapelle JM, Jacquemin MG : Immunotherapy of atopic dermatitis by injections of antigen-antibody complexes. Dermatology 186:276-7, 1993
- 11) Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol 28: 232-9, 1983
- 12) 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
- 13) 조흔정, 최현주, 김동건, 이광훈 : 아토피피부염 환자에서 *Dermatophagoides farinae* 항원에 대한 특이 IgE 및 IgG4 항체. 대한피부과학회지 36:16-22, 1998
- 14) Chun WH, Lee HJ, Lee KH : Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in the serum of patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 136:136, 1997
- 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 1.7:313-5, 1995
- 16) 김철우, 박중원, 홍천수 : 한국산 집먼지진드기 전충체 조항원에서 알레르겐의 표준화 : In vitro 방법에 의한 표준화. 천식 및 알레르기 18:28-39, 1998
- 17) 김철우, 박중원, 홍천수 : 한국산 집먼지진드기 전충체 항원 알레르겐 표준화 : In vivo 방법에 의한 표준화. 천식 및 알레르기 18:232-42, 1998
- 18) Norman PS : Immunotherapy for nasal allergy. J Allergy Clin Immunol 81:992-6, 1988
- 19) O'Hehir RE, Yssel H, Verma S : Clonal analysis of differential lymphokine production in peptide and superantigen induced T cell energy. Int Immunol 3:819-26, 1991
- 20) Saurat JH : Specific hyposensitization for atopic dermatitis: A new era? Dermatologica 182:71-2, 1991
- 21) Glover T, Atherton DJ : A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. Clin Exp Allergy 22: 440-4, 1992
- 22) Saint-Remy JMR, Machiels JJ : Allergen-antibody complexes in the treatment of *Dermatophagoides pteronyssinus* hypersensitivity disease. Clin Exp Allergy 24:1091-4, 1994
- 23) Leroy BP, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : Treatment of atopic dermatitis by allergen-antibody complexes: Long-term clinical results and evolution of IgE antibodies. Dermatology 184:271-4, 1992
- 24) Leroy BP, Jacquemin MG, Lachapelle JM, Saint-Remy JMR : Allergen-sensitive atopic dermatitis is improved by injections of allergen combined with F(ab')₂ fragments of specific antibodies. Br J Dermatol 132:599-603, 1995
- 25) Gwynn CCM, Ingram J, Almosawi T : Bronchial provocation tests in atopic patients with allergen specific IgG4 antibodies. Lancet 1:254-5, 1982
- 26) Nakagawa T, Kozeki H, Katagiri J : Changes of house dust mite-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies during immunotherapy in patients with perennial rhinitis. Int Arch Allergy Appl Immunol 82:95-9, 1987
- 27) Kapp A, Czech W, Krutmann J : Eosinophil cationic protein in sera of patients with ato-

- pic dermatitis. J Am Acad Dermatol 24:555-8, 1991
- 28) Czech W, Krutmann J, Schopf E : Serum eosinophil cationic protein(ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. Br J Dermatol 126:351-5, 1992
- 29) Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B : Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. Dermatology 185:88-92, 1992
- 30) Huang SW, Kao KJ : The relationship between plasma thrombospondin level and the clinical course of atopic dermatitis. Allergy Proc 14:357-61, 1993