

원저

# 봉독 면역요법후의 면역학적 변화에 대한 고찰 - 알레르기 질환에 응용 가능성을 중심으로 -

한동하

남천한방병원 한방내과

## Immunological Changes on Allergic Response after Beevenom Immunotherapy

Dong-Ha Han

Department of Internal Medicine, Namchun Oriental Medical Hospital

### Abstract

Beevenom immunotherapy(BVIT) in allergic patients is a well-established treatment modality for the prevention of systemic anaphylactic reactions caused by insect stings. BVIT is accompanied by increases in allergen-specific IgG, particularly the IgG4 isotype, which blocks not only IgE-dependent histamine release from basophils but also IgE-mediated antigen presentation to T cells. Inhibition of T cells after BVIT also involves decreased induction of the costimulatory molecule ICOS, which, in turn, seems to be dependent on the presence of IL-10, also associated with the inhibited status of T cells after BVIT. Suppression of T cells by IL-10 is an active process, which depends on the expression and participation of CD28. Immune tolerance in specific allergen immunotherapy might be a consequence of decreased Th2 or increased Th1 response of allergen specific T lymphocytes. BVIT shifted cytokine responses to allergen from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern, suggesting direct effects on T cells. Many studies showed that severe side effects due to venom immunotherapy are rare. These results suggest that immunological changes after BVIT may be applied to be therapeutic alternative of general allergic diseases including beevenom allergy.

**Key words** : beevenom immunotherapy, immunological change, allergic disease.

## 1. 서론

면역요법(immunotherapy)은 1911년에 Leonard Noon이 들꽃의 꽃가루 회석액을 이용하여 고초열을 대상으로 치료한 것이 최초로 소개된 항원(특이적) 면역요법이다<sup>1)</sup>. 그리고 이후 독 면역요법(venom immunotherapy)이 벌독 및 기타 곤충독 알레르기에 대한 구체적인 치료방법으로 임상에서 활용되고 있다<sup>2)</sup>.

많은 논문에서 면역요법(immunotherapy)이라는 용어를 사용하고 있는데, 독 면역요법(venom immunotherapy

; VIT)<sup>3)</sup>, 항원 면역요법(allergen immunotherapy ; AIT)<sup>4)</sup>, 특이적 면역요법(specific immunotherapy ; SIT)<sup>5)</sup>은 모두 비슷한 의미로 사용되어지고 있다. 특히 독 면역요법(VIT)은 벌독 알레르기를 대상으로 시행된 면역요법을 포함하여 곤충 독 알레르기의 경우에 해당 독 항원을 이용했을 때 붙여지는 이름이고, 항원 면역요법(AIT)은 특정 항원에 의해 일반적인 알레르기 질환을 대상으로 행해지는 면역요법의 경우에 사용되어지고 있다. 특이적 면역요법(SIT)은 이 둘을 포괄한다고 볼 수 있다. 그리고 봉독 면역요법은 일반적으로 독 면역요법으로 통

용되고 있다.

봉독을 이용한 다양한 연구 결과들을 살펴보면 봉독은 cyclooxygenase(COX)-2의 활성억제와 염증유발성 사이토카인의 분비를 억제하고<sup>6)</sup>, 봉독은 부신에 작용하여 항염증 효과를 나타낸다고 했다<sup>7)</sup>. 그리고 현재 봉독은 임상적으로 근골격계 질환에 다용되고 있는데<sup>8)</sup>, 최근의 연구결과들을 살펴보면 면역학적인 기전의 억제를 통하여 자가면역질환에도 활용되고 있음을 알 수 있다<sup>9)</sup>. 그러나 국내의 임상에서는 두드러기나 기타 알레르기 질환이 있는 경우는 봉독시술 대상에서 제외하고 있는 실정이고 알레르기 질환을 대상으로 시행된 연구는 찾아 볼 수 없었다.

이에 저자는 봉독(bee venom), 봉독요법(bee venom therapy) 혹은 독 면역요법(venom immunotherapy)을 대상으로 Pubmed 검색을 통하여 전 세계적인 연구결과를 살펴보는 과정에서 봉독 면역요법(venom immunotherapy)이 적용된 이후의 면역학적인 변화는 T 세포를 아네르기(anergy)로 유도한다는 연구결과들을 접하고 일반적인 알레르기 질환에도 적용될 수 있을 것이라는 가능성을 바탕으로 임상적 활용방안을 모색하고자 이와 관련된 내용을 정리하여 보고하는 바이다.

## II. 본 론

### 1. 일반적인 항원 면역요법의 효과

전통적인 항원 면역요법은 알레르기 증상을 줄일 수 있는 유용한 치료법으로 알레르기 질환의 자연적 원인을 변화시키고, 오랜 기간동안의 임상적 완화를 유도하고 비염이나 천식, 곤충독 아나필락시스를 가지고 있는 환자에게 안전한 치료법으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. 이를 구체적으로 살펴보면, 면역요법의 효과는 첫째, 벌독을 포함한 곤충독 알레르기에 있어 추후의 재접촉에 의한 재반응을 방어하고 둘째, 알레르기성 비염에서 천식으로의 자연적인 진행을 예방하거나 줄이고, 셋째, 한가지 항원에 감작된 어린이에게 있어 다른 새로운 감작을 억제하는 효과가 있다<sup>11)</sup>.

성공적인 항원 면역요법은 알레르기 과민반응과 염증을 하향조절하는 특이적 T 림프구 기능성 전환과 관용에 기초하고 있다. 알레르기성 비결막염과 천식의 피하 항원 면역요법은 여러 가지의 임상적으로 중요한

항원(자작나무, 들꽃, 산쭉 꽃가루, 집먼지, 진드기, 애완동물의 비듬 등)을 이용한 잘 짜여진 연구들에서 성공적으로 평가받고 있고 임상적인 효과를 증명하고 있다. 현재 회피요법 외에 단지 원인이 되는 것을 이용한 치료를 생각해 볼 때, 면역요법은 알레르기 질환의 원인을 자연스럽게 변화시킬 수 있는 것 같다. 특히 꿀벌과 말벌 독에 과민반응을 보이는 경우 봉독 면역요법을 이용하여 치료한 결과는 다른 항원을 이용한 일반적인 항원 면역요법과 비교하여 가장 치료율이 높은 것으로 평가되고 있다<sup>12)</sup>.

### 2. 봉독 면역요법 시 나타나는 면역반응

#### 1) 역반응의 발현율 및 발현시간

역반응(revers reaction)은 예상치 못한 불량반응으로서 일반적으로 불리는 예상되는 부작용(side effect)과는 구별되는 용어로 사용된다.

몇몇의 연구결과는 비교적 역반응의 발현비율이 높은 것으로 나타났는데, Novembre E 등<sup>13)</sup>은 무작위로 추출된 1175명의 어린이를 대상으로 독 면역요법을 시행했는데, 이들 중 벌독에 과민반응이 있었던 어린이들은 약 20%였는데, 이들 중 19.6%는 국소반응이었고, 0.34%는 국소반응과 전신반응이 함께 나타났다고 보고하였다.

Wenzel J 등<sup>14)</sup>의 보고에 의하면 봉독면역요법에 대한 안정성과 환자의 수용력(tolerance)을 평가하기 위해 178명의 환자를 대상으로 7일간 입원시켜 연구하였다. Mueller scale로 평가한 결과 총 17.9%에서 역반응을 보였는데, 8.4%는 grade I(전신적인 반응), 3.9%는 grade II(심한 반응), 3.4%는 grade III, 2.2%는 grade IV, 82.1% 전혀 반응이 없었고 단지 국소적인 정상반응만 나타났다고 보고하였다.

이와는 달리 봉독 면역요법 시행에 따른 역반응이 상대적으로 적고 안전하다는 연구결과로서 Sturm G 등<sup>15)</sup>은 2002년도에 자신들이 8년 동안 시행한 벌독면역요법과 1976년부터 2001년까지 보고된 26개의 연구결과와 서로 안정성과 전신적 역반응의 발현빈도를 비교 연구하였다. 과거력 상 꿀벌과 말벌, 호박벌에 알레르기가 있는 101명의 환자들을 입원시켜 매우 적극적인(ultrarush) 독 면역요법 치료를 시행하였다. 환자의 진단과 선정은 European Academy of Allergology and Clinical Immunology의 권고에 따랐고 1회 4일간의 치료기간을

두고 전신적인 반응의 발현율과 양상을 기록하였다. 52명의 환자는 꿀벌독 치료를 받았고, 49명의 환자는 말벌독 치료를 받았다. 100명(99%)의 환자가 유지용량(100 $\mu$ g)에 도달하였는데, 이들 중 6.9%에 해당하는 환자에서 전체 주사 횟수 중 0.47%에 해당하는 8회에서 전신적인 반응을 관찰할 수 있었다. 전신적인 반응의 수는 꿀벌독을 주사한 경우(12%)가 말벌독을 주사한 경우(2%)에 비하여 다소 높았고, 여자와 남자 환자와의 의미있는 차이는 없었고, 전신적인 반응의 발현빈도는 보고된 평균 17.8%보다 낮은 것으로 보고하였다.

Carballada F 등<sup>15</sup>의 연구에 의하면 봉독면역요법 시 나타나는 불량반응은 총 1.97%에 지나지 않는다고 하여 1차 의료기관에서의 봉독면역요법의 적용은 충분하다고 결론을 지었다.

그 밖에 일반적인 알레르기 질환을 대상으로 해당항원을 이용한 면역요법에 따른 역반응 비율과 발현시간의 보고로서 Machin IS 등<sup>16</sup>은 5,108을 대상으로 한 면역요법을 시행하였는데, 이들은 70.2%는 비결막염과 천식, 17.4%는 비결막염, 1.4%는 천식, 11.2%는 곤충독 알레르기 환자였다. 역반응은 전체 시술자중 0.8%에서 나타났고, 이들 중 85.7%는 시술 30분 이내에 증상을 보였는데, 비교적 심한 국소반응을 보인 경우는 35%였고, 전신적인 반응은 50%에서 관찰되었고 모두 천식환자들 이었다. 역반응을 보인 환자들 중 14.3%는 시술 30분 후에 반응을 나타냈다고 보고하였다. 그럼에도 불구하고 항원 면역요법은 알레르기성 호흡기질환에 안전한 치료방법이고, 면역요법시 항원의 양은 시술에 있어 조절되어 있기 때문에 안전한 환경을 제공하고 있다고 결론지었다.

봉독을 이용한 독 면역요법에 따른 결과로 Youlten LJ 등<sup>17</sup>은 벌독에 과민반응의 과거력이 있었던 109명을 대상으로 봉독면역요법을 시행한 연구에서 국소 혹은 전신반응은 80%에서 30분 이내에 나타났고, 1시간이내에서는 90% 이상이 나타났으며, 5.5%는 2시간 이후에 나타났다고 보고하였다.

## 2) 특이적 IgG의 증가

Goto A 등<sup>18</sup>은 일반인들 대상으로 한 연구에서 벌독에 심한 반응을 보인 군은 특이적 IgG가 상대적으로 높고 특이적 IgE는 상대적으로 낮은 반면에, 가벼운 반응을 보이는 군은 특이적 IgE가 상대적으로 낮고 특이

적 IgG는 상대적으로 높았다고 하였다. 그러나 양봉가는 특이적 IgE가 매우 높으면서 동시에 특이적 IgG가 또한 높았다고 했다. 그러한 연구결과로 볼 때 벌독에 대한 과민도는 비록 특이적인 IgE가 높을지라도 특이적 IgG의 높은 적정량으로서 예방할 수 있을 것으로 보인다는 결론에 도달하였다.

Till SJ 등<sup>19</sup>에 의하면 일반적인 면역요법 또한 항원노출에 대한 조기 및 후기반응을 동시에 억제한다고 했다. 면역요법은 항원 특이적 IgG(특히 IgG4 isotype)의 증가를 동반하는데, IgG는 호염기구로부터 IgE 의존성 히스타민의 분비를 억제할 뿐만 아니라 T 세포가 IgE 매개성 항원을 인지하는 것을 차단하는 역할을 한다고 했다(Figure 1).

Yang X 등<sup>20</sup>도 항체의 생성, 사이토카인의 분비, T 세포의 활성화, 국소적 염증반응의 재개 등과 관련된 면역반응의 많은 양상들은 면역요법 동안 혹은 이후에 유의하게 변화됨이 발견하였다. 특히 꽃가루 알레르기를 가지고 있는 환자에 있어 항원 면역요법에 의한 긍정적인 임상효과를 항원 특이적 IgG4와 IgG1의 비율과 관련된다고 하였다. Michils A 등<sup>20</sup>에 의하면 이러한 특이적 IgG는 봉독면역요법 초기시술 수시간만에 형성되어 초기부터 임상적인 관용을 나타낸다고 했다.

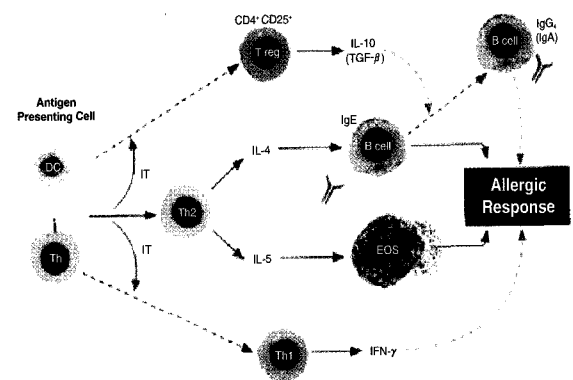


Fig. 1. Summary of the effects of immunotherapy on T-cell response<sup>19</sup>. T reg, T regulatory cell ; DC, dendritic cell ; EOS, eosinophil

## 3) IL-10의 발현과 CD28의 신호차단

일반적인 항원을 이용한 항원 면역요법은 항원에 대한 말초와 점막의 Th2 반응을 Th1으로 수정하는 T 세

포에 작용을 한다고 결론짓고 있다. 최근의 많은 연구는 면역요법 후에 말초혈액과 점막에 IL-10 생산이 증가됨을 보고하고 있다. IL-10은 알레르기반응을 차단할 수 있는 무한한 가능성을 가지고 있는데, 이는 비만세포, 호산구 그리고 T 세포의 반응억제 뿐만 아니라 IgG4와 중쇄결합하려는 B 세포의 작동을 억제하는 기전으로 효과를 나타낸다고 했다(Figure 2)<sup>19</sup>.

Nasser SM 등<sup>20</sup>은 벌독 알레르기를 가지고 있는 환자들을 대상으로 시술부위의 생검을 통하여 IL-10의 상승이 있는지를 확인하였다. 연구결과 면역요법 시술 후에는 IL-4 mRNA는 감소하고 IL-10 protein cell은 증가하였다. 그리고 호산구수도 감소하고 피부의 후기반응 크기 또한 감소하였다. IFN- $\gamma$  mRNA와 IL-13, IL-12는 변함이 없었다. 이러한 결과는 IL-10의 유도가 봉독면역요법에 있어 중요하고 Th1 표현형으로의 전환에 의존적으로 관여하는 것 같다고 추정하고, IL-10 발생은 IL-4 발현과 호산구의 집결을 하향조절하는 것 같다고 결론지었다.

Bellinghausen I 등<sup>21</sup>은 특이 면역요법 시술 동안에 Th2 우위에 있는 면역반응은 항원 특이적 IgE를 줄이는 경향이 있는 Th1 반응으로 변경되고, 항원 특이적 IgG 생산은 증가한다고 했다. 그러나 가장 중요한 것은 면역억제와 조절작용이 있는 사이토카인인 IL-10의 생산이 유도되어 T 림프구 반응을 유도하고 조직의 염증을 방어한다고 강조하였다.

Blaser K 등<sup>22</sup>은 봉독을 이용한 독 면역요법으로 특이적인 T 림프구에 의한 분화와 사이토카인 반응은 특이적 면역요법 7일후에 IL-10의 증가에 따라 일체히 억제되었다고 하였다. 그리고 면역학적 아네르기는 4주 후에 성공적으로 완성되었다고 보고하였다. 이들의 연구에 따르면 IL-10의 작용은 IgE 합성을 억제하고 IgG4를 증강시키는데, 이는 T 세포에 있어 사이토카인 간섭의 특이적 아네르기를 교대로 유도하고, IgE와 IgG4 생산을 반대로 조절한다고 했다. 또한 특이적 면역요법에 적용되는 고용량의 항원은 우선적으로 T 세포에서는 Th1 사이토카인, 기억 B 세포에서는 IgG4 항체 발생을 야기하는데, 더불어서 IL-10에 의한 T 세포의 억제는 활동적인 과정이고 이는 CD28의 발현과 참여에 의존한다고 결론지었다.

Ewan PW 등<sup>23</sup>도 IL-10은 초기에 항원 특이적 T 세포에 의해서 생산되나 후기에는 B 세포와 단핵구에서 생산되고, IL-10은 CD28의 tyrosine phosphorylation을 차단함으로써 CD28의 자극신호를 억제하고 결과적으로 T

세포를 아네르기로 이끈다고 하였다. 또한 사이토카인 유전자 전사와 mRNA 생산을 억제한다고 했다. 독 면역요법에 있어 이러한 임상적인 보호기전은 항체의 변화 이전에 나타나는 것은 추가적인 기전이 작동되는 것으로 여겨진다고 보고하였다(Figure 3).

이와 마찬가지로 CD28의 신호차단에 관한 연구로

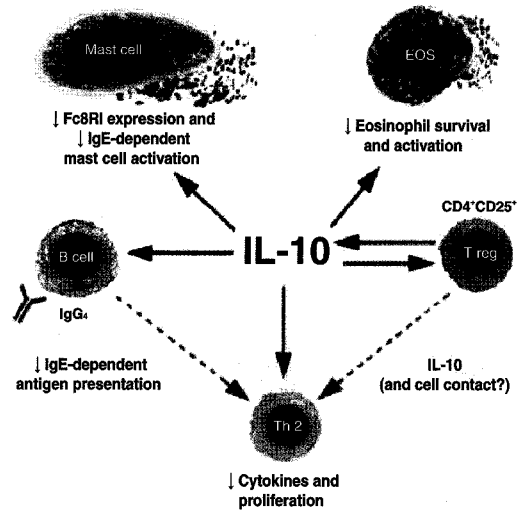


Fig. 2. Summary of the potential anti-allergic properties of IL-10 on different limbs the allergic immune response<sup>19</sup>. EOS, Eosinophil ; T reg, T regulatory cell

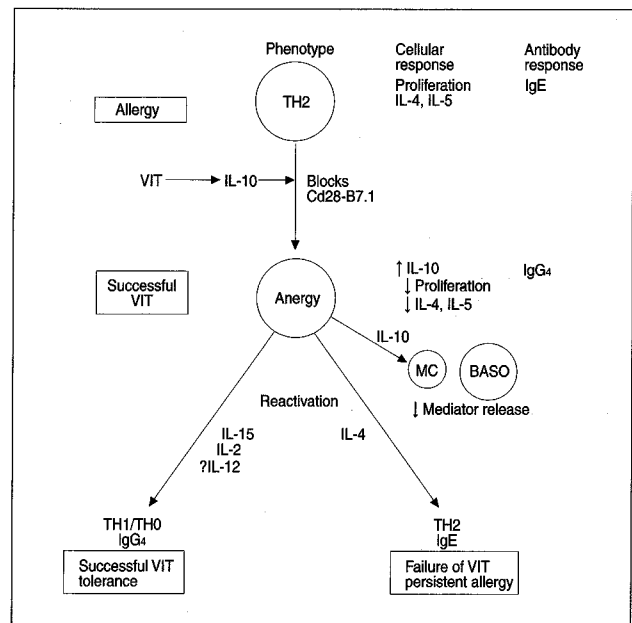


Fig. 3. Immunological changes during venom immunotherapy<sup>23</sup>. MC, mast cell ; and BASO, Basophil

Bellinghausen I 등<sup>3)</sup>은 T 림프구 활성화 후에 유도되는 CD28 수용체의 새로운 인지표인 ICOS(inducible costimulator)을 대상으로 한 연구를 시행하였다. 일반적으로 ICOS가 Th2 작동세포를 조절하는 것으로 알려져 있는데, 이들의 연구에서는 봉독 면역요법 동안에 유도된 IL-10은 ICOS 발현을 억제한다고 했다. Akdis CA<sup>26)</sup>등도 IL-10은 CD28의 T 세포로의 신호를 차단함으로써 말초관용을 나타낸다는 동일한 연구결과를 보고하였다.

#### 4) Th2에서 Th1으로 이행

벌독에 알레르기를 가지고 있는 환자들을 대상으로 한 연구결과 면역요법은 항원에 대한 사이토카인의 반응을 Th2에서 Th1 우세로 패턴을 변화시키며 T 세포에 대한 직접적인 효과로 여겨진다는 연구결과들이 있다<sup>26)</sup>.

Kosnik M 등<sup>26)</sup>에 의하면 곤충독 알레르기 환자들을 대상으로 한 연구에서 특이적 항원 면역요법에 의한 면역적 관용은 저하된 Th2 혹은 증가된 Th1의 결과를 이끈다고 하였다. 면역요법 6개월 후의 알레르기 환자의 말초혈액 내 단핵구세포의 반응은 정상인과 비슷하게 바뀌었다.

Ewan PW 등<sup>26)</sup>도 마찬가지로 독 면역요법시에 IL-10의 초기 생산은 독에 특이적인 Th2 반응을 감소시켜 이와 관련된 사이토카인 생산을 억제하고, Th2로부터 Th1 우세로 전환하여 Th1 관련 사이토카인의 발현을 유도한다고 했다. 따라서 이러한 사이토카인의 DNA sequences에 면역학적인 자극을 주는 것은 항원 비의존적인 Th1 형 사이토카인을 유도하기 때문에 추후 항원을 다시 주입하면 Th2 반응을 익숙하게 피해나갈 수 있을 것이라고 주장하였다.

Magnan A 등<sup>27)</sup>도 독 면역요법의 기전은 항원 특이적 Th2 세포의 관용을 유도함을 기초로 한다고 하면서 이러한 T 세포의 조절기전은 자세하게 알려져 있지 않음을 전제로 하고 단핵구에 의한 IL-12, TNF- $\alpha$  그리고 IL-10과 같은 사이토카인과 관련되어 있다는 기존의 연구결과를 바탕으로 이러한 사이토카인이 발현되는 시기를 연구하였다. 이들은 치료기간동안에 1일째, 15일째, 45일째 ELISA test를 통하여 이러한 세포들을 검사하였는데, 치료기간동안 IL-12, TNF- $\alpha$ 는 15일과 45일째 증가가 관찰되었고, IL-10도 증가되었으나 유의성이 없었다. 따라서 독 면역요법은 IL-12, TNF- $\alpha$ 의 지연된 과생성에 의한 단핵구의 활성을 유도하고 이러한 사이토카인은

독 면역요법 동안의 Th2의 억제와 관련되어 있는 것으로 결론지었다.

일반적인 알레르기 질환을 대상으로 한 면역요법에 관한 연구로 Yang X 등<sup>14)</sup>은 항원 면역요법은 항원 특이적 T 세포의 사이토카인 프로파일에 영향을 미치고, 알레르기 질환을 앓고 있는 환자의 Th2 형 면역반응을 Th0 혹은 Th1 형의 반응으로 전환시키는 효과가 있다고 했다. 비록 Th1이나 Th2 사이토카인의 절대적인 값의 변화가 꽤 가변적이라도 특히 치료의 후기단계에서 Th1/Th2의 비율이 증가함은 많은 논문들에서 일관성을 유지하고 있다는 것에 동조하고 있다. 더불어 적절한 면역요법은 새로운 감작을 막고 알레르기성 비염에서 천식으로 이행되는 것을 방어한다는 것을 보여주고 있다. 그러나 B 세포와 T 세포 반응, 특히 IgG 항체와 Th1/Th2 사이토카인의 생산에 있어서의 변화가 항원 면역요법의 임상적인 효과와 알레르기 질환으로 발전하는 것을 차단하는 주된 기전일지라도 그 밖에 다양한 기전들이 이러한 변화결과에 관련되어 있는 것 같다고 하였다.

### 3. 일반 항원과 봉독 민감도와와의 관련성

Novembre E 등<sup>19)</sup>은 무작위로 추출된 1175명의 어린이를 대상으로 한 봉독 면역요법을 이용한 연구를 행하였다. 이들 중 과거력상 19.40%에서는 벌독에 대한 과민반응이 있었고, 기타 알레르기 질환으로는 비결막염은 20.8%, 천식은 9.78%이었다. 전체 대상자중 흡입형과 식품형 항원에 단 한가지라도 skin-prick test에 양성을 보인 어린이는 30.4%였다. 그리고 봉독 면역요법에 의한 과민반응은 약 20%에서 나타났다. 봉독에 대한 면역학적인 과민반응의 빈도는 이미 보고된 어른과 비슷하였다. 연구자들은 봉독에 대한 양성반응과 일반적으로 알레르기를 일으키는 항원에 의한 체액성 면역의 IgE 반응과 관련된 아토피와 상관성이 있다고 결론지었다. 즉, 동물성 식품에 대한 skin-prick test의 양성반응은 봉독에 대한 양성반응과 유의한 관련성을 갖는다는 것이다.

Schafer T 등<sup>28)</sup>도 일반적인 알레르기 질환(알레르기성 비염, 천식, 아토피 피부염)이나 벌독에 과민반응을 보인 과거력이 있는 277명을 대상으로 혈청내의 총 IgE와 특이적 IgE를 평가하여 연구를 진행하였다. 특이적 IgE는 벌독, 자작나무 꽃가루, 잔디꽃가루, 집먼지 진드기, 고양이털이 대상이 되었다. 연구결과 벌독에 대한

혈청내 특이적 IgE 항체의 수치는 남자, 어린 나이일수록 높았고 자작나무 꽃가루, 잔디풀 꽃가루, 집먼지 진드기에 대한 항체가 있는 경우에 유의하게 높았다. 본 연구에서도 일반적으로 다른 알레르기 원인항원으로 특이적 항체가 형성된 경우에 봉독에 대한 민감도 또한 높은 것으로 보고하고 있다.

그러나 반대의 연구로서 Youlten LJ 등<sup>17)</sup>은 벌독에 과민반응의 과거력이 있었던 109명을 대상으로 봉독면역요법을 시행한 연구에서 나이와 아토피는 전신반응의 의미있는 위험요소가 아니라고 결론짓고 있다.

#### 4. 봉독 면역요법의 안전성

##### 1) 임상적 안전성의 확보

Sturm G 등<sup>18)</sup>은 상대적으로 벌독 알레르기에 위험인자를 갖는 환자들을 대상으로 8년간에 걸친 매우 적극적인 면역요법 치료에 있어, 벌독 알레르기를 가지고 있음에도 불구하고 다소 부작용(side effect)을 갖는 정도로 전신적인 역반응(reverse reaction)의 발현율은 낮았다고 했다. 따라서 응급약(구급약)으로 에피네프린은 전혀 필요하지 않았고, 이 치료는 환자와 의사 모두에게 안전성과 편리성이 증명되었다고 주장하였다.

Rueff F 등<sup>19)</sup>도 봉독면역요법시의 일반적인 역반응의 발생빈도, 병리적인 관점 및 치료적인 관점, 더 나아가 이 요법의 실패에 대한 새로운 기준을 제시하기 위하여 연구를 시행하였다. 그리고 기존의 연구 발표들을 고찰하면서 국소적인 반응이 수시간에서 2일 동안 지속되게 하는 유지용량의 좋은 내성을 보고하고 있다고 했다. 연구자들은 aqueous extracts의 사용과 비교하여 depot extracts를 이용하여 전통적인 용량으로 조금씩 증량하는 방법으로 적용하였을 경우 국소적 그리고 전신적 부작용 빈도는 비교적 낮았음을 보고하였다. 그리고 H1 항히스타민제를 함께 복용하면서 치료를 하면 역반응을 줄일 수 있다고 했다. 그들의 연구에 의하면 환자의 최고 25% 정도는 4-8주 마다 봉독을 1500 $\mu$ g의 일반적인 유지용량으로 재주사하였을 경우에도 항히스타민제등의 별다른 보호장치가 필요치 않았다고 했다. 이러한 환자들은 유지용량을 증가시킴으로서 완전한 보호를 받을 수 있고, 더불어 봉독 면역요법에 의한 심한 부작용은 미약한 것으로 결론짓고, 봉독용량을 200 $\mu$ g이나 그 이상으로 증량했을 때 치료적 효과가 있을 것으

로 제안하였다.

히스타민의 전처치에 관한 연구와 관련하여 Muller UR 등<sup>20)</sup>은 봉독 면역요법은 벌독에 알레르기가 있는 경우에 효과적이지만, 치명적인 부작용을 나타낼 수 있다고 하면서 이러한 치료법의 안전성과 효과를 향상시키기 위해 항히스타민제를 미리 복용시키면 부작용을 줄일 수 있는데, 이는 동물실험 및 임상실험에서도 효과적임이 확인이 되었다고 했다.

Carballada F 등<sup>21)</sup>의 연구도 또한 역반응은 총 1.97%에 지나지 않기 때문에 1차 의료기관에서의 봉독 면역요법의 적용은 충분하다고 했다. Machin IS 등<sup>22)</sup>도 면역요법 시행 중 전신반응은 모두 천식환자들 이였음에도 불구하고 면역요법은 알레르기성 호흡기질환에 안전한 치료방법이고, 면역요법시 항원의 양은 시술에 있어 조절되어 있고 안전한 환경을 제공하고 있다고 결론짓고 있다.

##### 2) 명령에 의한 시술 후 30분간의 관찰

역반응을 줄이고 안정성을 높이기 위해서 시술 후 최소한 30분을 대기시키고 관찰하도록 한 연구결과들이 있는데, Kleine Tebbe J 등<sup>23)</sup>은 항원에 관용을 배울 수 있는 능력정도와 현재의 건강상태를 평가한 후에, 개인적으로 차이가 나도록 조절된 용량이 주입되고, 정확하게 기록되어야 한다고 하고, 반드시 30분정도의 시간동안 기다리도록 명령해야 한다고 주장했다. 그리고 어린이의 경우 적응력과 적용은 성인과 매우 비슷하고, 어린이의 경우 항원 면역요법을 매우 잘 견뎌내고 그 효과 또한 긍정적이기 때문에 안전한 기준을 준수해서 치료에 임하면 문제되지 않을 것이라고 했다. Netti E 등<sup>24)</sup>도 환자는 시술 후 최소한 30분 동안은 관찰되어야 한다고 했고, 준수사항을 적절하게 이행했을 경우에 위험인자는 무시할 수 있다고 하였다.

### III. 고 찰

봉독 면역요법은 벌 알레르기에 대한 효과는 확실하나 시술 중에 나타나는 역반응(revers reaction)에 대한 주의를 기울여야 하는 단점이 있다. 봉독 면역요법시 벌독에 대한 역반응은 총 20%정도까지 나타나기도 하나 전신적인 역반응은 0.34-8.4% 정도로 비교적 적은

편인데<sup>15</sup>, 임상에서 시술시 문제가 될 수 있는 전신적인 역반응이 전체시술 횟수 중 1% 이내이기 때문에 1차 의료기관에서 시술도 안전하다는 연구결과들이 있다<sup>15</sup>. 더불어 일반적인 항원을 이용한 알레르기 환자를 대상으로 한 항원 면역요법의 연구에서도 전체 시술자 중 0.8%만이 역반응을 보였다는 결과도 있어 역반응의 비율은 비교적 낮고 더더욱 전신적인 반응은 매우 적다고 볼 수 있다<sup>16</sup>.

그리고 역반응의 발현 시간은 대부분의 논문에서 역반응을 보인 환자는 80% 정도가 시술 후 30분 이내에 나타나기 때문에 시술 후에 반드시 30분은 명령에 의해 대기시키고 주의 깊은 관찰을 해야 한다고 했다<sup>17</sup>.

봉독 면역요법 및 항원 면역요법 후에 나타나는 면역학적인 반응은 매우 전향적이였다. 벌독에 알레르기를 갖는 경우는 벌독에 대한 특이적 IgE에 의한 것인데, 양봉가들이 벌독에 둔감한 것은 벌독에 대한 특이적 IgG가 형성되어 있기 때문이다<sup>18</sup>. 그리고 벌독 알레르기 환자를 대상으로 한 경우에서도 봉독 면역요법이 성공적으로 끝난 경우에 마찬가지로 특이적 IgG가 형성되어 있어 향후 벌에 다시 쏘인다 할지라도 과민반응을 보이지 않는다는 것이다<sup>19</sup>. 이러한 특이적 IgG는 히스타민의 분비를 억제하고 동시에 T 세포가 항원을 인지하는 것을 차단함으로써 효과를 나타내는 것 같다<sup>19</sup>. 주목할 만 한 것은 특이적 IgG는 봉독면역요법 첫 시술 수시간만에 형성되어 초기부터 임상적인 관용을 나타낸다는 것이다<sup>20</sup>.

다른 면역학적인 반응으로 봉독 면역요법 후의 변화는 바로 IL-10의 발현과 CD28의 신호를 차단한다는 것이다. 최근의 많은 연구는 면역요법 후에 말초혈액과 점막에 IL-10 생산이 증가됨을 보고하고 있다. IL-10은 알레르기반응을 차단할 수 있는 무한한 가능성을 가지고 있는데, 이는 비만세포, 호산구 그리고 T 세포의 반응의 억제, 뿐만 아니라 IgG4와 중쇄결합하려는 B 세포의 작동을 억제하는 기전으로 효과를 나타낸다고 했다<sup>21</sup>. 봉독을 시술한 부위의 생검을 통한 연구에서 봉독 면역요법 시술 후에는 IL-4 mRNA는 감소하고 IL-10 protein cell은 증가하였다. 그리고 호산구수도 감소하고 피부의 후기반응 크기 또한 감소하였다. 이러한 결과는 IL-10의 유도가 Th1 표현형으로의 전환에 의존적으로 관여한다는 것으로 볼 수 있다<sup>22</sup>. 이처럼 면역억제와 조절작용이 있는 사이토카인인 IL-10의 생산이 유도되어 T 림프구 관용을 유도하고 조직의 염증을 방어한다는

이론은 Ewan PW 등<sup>23</sup>의 연구에 집약되어 있다. 그들은 면역요법시에 IL-10의 초기 생산은 T 세포를 아네르기로 유도하고, 동시에 IL-10은 CD28의 tyrosine phosphorylation을 차단함으로써 T 세포를 아네르기로 이끈다고 하였다. 이에 대해 많은 연구결과들이 IL-10이 CD28 자극신호를 억제함으로써 알레르기 반응을 억제한다는데 동조하고 있다<sup>22,24</sup>. IL-10의 CD28의 신호차단 기전은 CD28 수용체의 인지지표인 ICOS(inducible costimulator)의 발현을 억제함으로써 ICOS가 Th2 작동 세포를 조절하는 것으로 연구된 바 있다<sup>25</sup>. 한편 IL-10의 생성은 봉독 면역요법시술 이후 약 1주일정도면 만들어 진다고 하였다<sup>22</sup>.

지금까지 많은 연구결과들인 IL-10이 Th2의 면역활성을 억제하여 아네르기에 도달한다는 연구결과를 보고한 것과 마찬가지로 봉독 면역요법이 항원에 대한 사이토카인의 반응을 Th2에서 Th1 우세로 패턴을 변화시킨다는 연구결과들 또한 쉽게 찾아 볼 수가 있다<sup>25</sup>. 이러한 면역적 관용은 빠르면 4주 만에 T 세포를 아네르기로 유도하고<sup>22</sup> 늦어도 면역요법 6개월 이후면 완성이 된다고 하였다<sup>26</sup>. 반면에 이러한 면역적 관용이 IL-10의 주된 역할이 아니라, 봉독 면역요법 중에 생성되는 IL-12, TNF- $\alpha$ 의 역할이라는 주장도 있다<sup>27</sup>. 어찌되었든 현재까지의 일관된 주장은 봉독 면역요법시에 생성되는 IL-10의 생성은 항원 비의존성인 Th1 형 사이토카인을 유도하기 때문에 추후 항원을 다시 주입하면 Th2 반응을 익숙하게 피해나갈 수 있을 것이라는 주장이다<sup>28</sup>. 일반적인 알레르기 질환을 대상으로 한 면역요법에 관한 연구 결과도 마찬가지로 결론지어지고 있다<sup>19</sup>. 따라서 이러한 면역학적인 경향성의 변화는 IgE 매개성이면서 Th2 우위의 패턴으로 나타나는 일반적인 알레르기 반응 또한 차단하고 억제하는데 일조할 것으로 여겨진다.

몇몇의 연구에서 일반적인 항원에 대한 민감도가 높으면 높을수록 벌독에 대한 민감도 또한 높아진다는 연구결과가 있는 반면<sup>13,29</sup>, 그와 달리 벌독에 대한 민감도는 나이와 아토피는 전신반응의 의미있는 위험요소가 아니라는 연구결과<sup>30</sup>도 있어 향후 이에 대한 면밀한 연구가 필요하다.

그리고 봉독 면역요법은 부정적인 역반응이 항상 나타날 가능성이 있지만 이러한 반응은 준수사항을 철저히 이행하고 주의 깊은 시술을 한다면 최소한으로 억제할 수 있기 때문에 의사와 환자 모두에게 안전하고 평가되고 있다<sup>14,16</sup>. 그리고 역반응을 줄이기 위해서는

시술 전에 미리 H1 항히스타민제를 복용하는 것이 역 반응을 줄임과 동시에 효과도 뛰어나고<sup>29,30)</sup>, 가장 효과적인 시술 용량은 약 2일 정도의 정상적인 국소반응이 나타나는 용량이라고 했다<sup>29)</sup>. 그리고 어린이들이 어른들 보다 관용적으로 봉독면역요법을 받아들이기 때문에 나이는 제외사항이 되지 않는 것 같다<sup>29)</sup>. 중요한 준수 사항 중에 하나는 수술 후 대부분의 역반응이 30분 이전에 발생되기 때문에 최소한 30분은 명령에 의해 대기시키고 관찰을 해야 안전하다고 했다<sup>12,30)</sup>.

결과적으로 봉독 면역요법 시술에 따른 면역학적인 결과는 벌독 뿐만 아니라 다른 항원에 대한 알레르기 반응을 차단할 수 있는 결과를 가져오는 것으로 생각되어진다. 그리고 일반적인 항원요법의 시술 기간이 길게는 4-5년까지도 걸리지만 봉독 면역요법의 시술 기간은 짧게는 4주, 길어도 6개월 정도면 완성된다. 그러나 1차 의료기관에서의 의사와 환자 모두에게 안전성이 보장되는 치료법일 수 있는가에 대한 보다 구체적인 연구결과를 고찰할 필요성이 있고, 봉독 면역요법을 활용한 일반적인 알레르기 질환을 대상으로 한 임상적인 연구가 필요하다고 생각된다.

#### N. 결론

봉독 면역요법 이후에 나타나는 면역학적인 반응을 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 봉독 면역요법은 벌독에 대한 특이적 IgG를 생성함으로써 특이적 IgE의 활성을 차단한다.
2. 봉독 면역요법은 동시에 IL-10을 생성하고 CD28의 신호를 차단하여 T 세포를 아네르기(anergy)로 유도한다.
3. 봉독 면역요법은 동시에 Th2 우세에서 Th1 우세 패턴으로 변화시켜 알레르기 반응을 억제한다.
4. 봉독 면역요법에 의한 상기와 같은 면역학적인 반응은 알레르기 질환의 치료에도 적용될 수 있을 것으로 생각된다.

#### 참고문헌

1. Elliott MJ, Elliot FE, John WY, Charles ER, N. Franklin Adkinson, William WB. ALLERGY Principles & Practice(II) 5th edition. St. Louis : Mosby ; 1998, p. 1050.
2. Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R. Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. Allergy. 2003 Nov ; 58(11) : 1176-9.
3. Bellinghausen I, Klostermann B, Bottcher I, Knop J, Saloga J. Importance of the inducible costimulator molecule for the induction of allergic immune responses and its decreased expression on T helper cells after venom immunotherapy. Immunology. 2004 May ; 112 (1) : 80-6.
4. TePas EC, Umetsu DT. Immunotherapy of asthma and allergic diseases. Curr Opin Pediatr. 2000 Dec ; 12(6) : 574-8.
5. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. Int Arch Allergy Immunol. 2001 Oct ; 126(2) : 97-101.
6. Nam KW, Je KH, Lee JH, Han HJ, Lee HJ, Kang SK, Mar W. Inhibition of COX-2 activity and proinflammatory cytokines(TNF-alpha and IL-1beta) production by water-soluble sub-fractionated parts from bee(Apis mellifera) venom. Arch Pharm Res. 2003 May ; 26(5) : 383-8.
7. Kwon YB, Kim HW, Ham TW, Yoon SY, Roh DH, Han HJ, Beitz AJ, Yang IS, Lee JH. The anti-inflammatory effect of bee venom stimulation in a mouse air pouch model is mediated by adrenal medullary activity. J Neuroendocrinol. 2003 Jan ; 15(1) : 93-6.
8. 윤형석, 김용석, 이재동. 통증관련 봉독연구에 대한 고찰. 대한약침학회지. 2000 ; 3(1) : 157-75.
9. 이홍석, 고희균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길. MEDLINE에서 검색한 봉독과 면역에 대한 고찰. 경희한의대논문집. 1997 ; 20(1) : 353-66.
10. 이웅경, 고희균, 이윤호. 자가면역질환의 봉독요법에 대한 Pubmed 검색을 통한 고찰. 대한침구학회지. 2001 ; 18(6) : 232-9.



11. Yang X. Does allergen immunotherapy alter the natural course of allergic disorders? *Drugs*. 2001 ; 61(3) : 365-74.
12. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kuhr J, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Renz H, Saloga J, Simon J. Allergen immunotherapy-a position paper of the German society for allergology and clinical immunology. *Pneumologie*. 2001 Sep ; 55(9) : 438-44.
13. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, Vierucci A. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. 1998 Jul ; 28(7) : 834-8.
14. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy : a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Dec ; 110(6) : 928-33.
15. Carballada F, Martin S, Boquete M. High efficacy and absence of severe systemic reactions after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003 ; 13(1) : 43-9.
16. Machin IS, Robaina JCG, Bonnet C, de Blas C, Fernandez-Caldas E, Trivino MS, de la Morin FT. Immunotherapy units : a follow-up study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001 ; 11(3) : 167-71.
17. Youten LJ, Atkinson BA, Lee TH. The incidence and nature of adverse reactions to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin Exp Allergy*. 1995 Feb ; 25(2) : 159-65.
18. Goto A, Ohtani M. Measurement of bee venom specific IgG antibody in bee venom hypersensitivity and the relation between the specific IgE antibody and total IgE. *Radioisotopes*. 1983 Sep ; 32(9) : 404-10.
19. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun ; 113(6) : 1025-34
20. Michils A, Baldassarre S, Ledent C, Mairesse M, Gossart B, Duchateau J. Early effect of ultrarush venom immunotherapy on the IgG antibody response. *Allergy*. 2000 May ; 55(5) : 455-62.
21. Nasser SM, Ying S, Meng Q, Kay AB, Ewan PW. Interleukin-10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp venom immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2001 Dec ; 31(12) : 3704-13.
22. Blaser K, Akdis CA, Faith A. Differential regulation of allergen-specific antibodies in allergy and specific immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*. 1999(93) : 243-51.
23. Ewan PW. New insight into immunological mechanisms of venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug ; 1(4) : 367-74.
24. Akdis CA, Joss A, Akdis M, Blaser K. Mechanism of IL-10-induced T cell inactivation in allergic inflammation and normal response to allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001 Jan-Mar ; 124(1-3) : 180-2.
25. McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, Lachmann PJ, Ewan PW. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern : comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 1995 Sep ; 25(9) : 828-38.
26. Kosnik M, Wraber B. Shift from Th2 to Th1 response in immunotherapy with venoms. *Pflugers Arch*. 2000 ; 440(5 Suppl) : R70-1.
27. Magnan A, Marin V, Mely L, Birnbaum J, Romanet S, Bongrand P, Vervloet D. Venom immunotherapy induces monocyte activation. *Clin Exp Allergy*. 2001 Aug ; 31(8) : 1303-9.
28. Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy*. 1996 Jun ; 51(6) : 372-7.
29. Rueff F, Przybilla B. Venom immunotherapy : adverse reactions and treatment failure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug ; 4(4) : 307-11.
30. Muller UR. Recent developments and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug ; 3(4) : 299-303.
31. Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2003 Feb ; 25(1) : 1-11.