

기생충 감염과 알레르기

Parasite Infections and Allergy

용태순

연세대학교 의과대학 환경의생물학교실 및 열대의학연구소

Tai-Soon Yong, M.D., Ph.D.

Department of Environmental Medical Biology & Institute of Tropical Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자주소: 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 환경의생물학교실 및 열대의학연구소

Tel: 02-2228-1841, Fax: 02-363-8676

E-mail: tsyong212@yuhs.ac

투고일자: 2010년 6월 12일, 심사일자: 2010년 6월 18일, 게재확정일자: 2010년 6월 29일

Abstract

There has been a negative association between certain parasite infections at an early age and allergic diseases based on the epidemiological data. Parasitic helminths excrete or secrete products/allergens which develop Th2 responses to increase IgE production and to induce CD4⁺ T cells. Cytokines such as IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13 are produced in parasite infections as similar as in various allergic diseases. The immune responses against helminth infections may cause pathologic effects, and provoke allergic manifestations. However, human hosts use the hypersensitivity response to protect themselves against helminth infection. Meanwhile, the intradermal test would have been used for diagnosis of fluke infections in Korea to take advantage of the hypersensitivity reaction. Chronic infections with parasites in turn induce forms of immune suppression or down regulation.

FoxP3⁺CD4⁺ Treg cells, alternatively activated macrophages, CD4⁺ Tr1 secreting IL-10 and TGF- β , and Th3 cells take part in immunosuppressive regulatory responses. Immunoregulation is likely to play a major part in parasite strategies for survival in a sensitized host. Helminth infections accompanied with immune modulation may protect not only from Th2 inflammation (allergies) but also from Th1 inflammation. CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ T cells play a major role of modulating experimental allergic asthma upon helminth antigen challenges, which is independent of IL-10. Regulatory B cells also can prevent or reverse allergen-induced airway inflammation via an IL-10 mediated mechanism and Treg cells. More researches are necessary to identify parasite derived molecules for the development of new therapeutics to combat allergies and other diseases caused by inappropriate immune responses.

Key Words: Parasite, Helminth, IgE, Allergen, Allergy, Immunoregulation

서론

인류가 깨끗한 물과 잘 정리된 하수 처리 시설을 가지게 되어 기생충 감염을 피할 수 있게 된 것은 오늘날 선진국이라고 불리는 곳에서도 지난 세기에서야 비로서 가능하게 된 일이다. 그 이전에는 사람도 다른 동물들과 마찬가지로 생후 얼마 안 되어 기생충에 감염되곤 했으며, 그러한 상태가 오히려 "정상" 이었다고 생각할 수 있다.¹ 오늘날 세계는 기생충과 여러 감염성 병원체에 쉽게 노출되는 환경에 사는 사람과 그렇지 않은 지역과 환경에서 태어나고 살아가는 사람들이 나뉘어져 살아가고 있다. 결과적으로 서로 다른 환경에 거주하는 사람들 간에 면역기능과 반응성에 있어 상이점이 생기게 되

었다.

임상 증례나 혹은 실험실 연구에서 제시되는 증거들에 의하여 기생충에서 유래하는 물질에는 사람이나 고등동물의 항체 중 특히 IgE와 반응하여 숙주 체내에서 알레르기반응을 유발할 수 있는 항원들이 분명히 포함되어 있음을 알 수 있다. 기생충에서 유래한 물질 자체의 성격과 감작에 필요한 적절한 상황이 함께 작동하여 기생충 감염으로 인한 알레르기 질환이나 증상이 경우에 따라 뚜렷하게 생길 수 있다. 기생충, 특히 기생연충(parasitic helminth)에 감염되면 임상 증상과 함께 혈청 내 특이 IgE 또는 비특이 IgE의 양이 증가하고 혈액 내 호산구의 수가 증가하는 것이 일반적이며, 이 현상은 기생충 감염 여부를 알고자 할 때 첫 단서가 된다. 이러한 면역반응과 생리 현상은 알레르기 질환에서도 거의 똑같이 나타나기 때문에 때로는 진단에 혼동을 가져온다. 아울러 이러한 기생충 감염과 알레르기에서 공통으로 나타나는 병태생리 현상은 학문적으로 매우 흥미 있는 일이기도 하고, 이에 관한 연구의 결과가 관련 질병의 예방과 건강의 유지에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대도 된다.

한편, 개발도상국의 기생충 고도 유행지에서 관찰해 보면 그 감염자의 수가 엄청나게 많은데 비해서 이들에게서 보이는 알레르기질환은 사실 그리 흔히 찾아볼 수 없다. 보통 이런 유행지에서 흔한 기생연충들은 Th2 면역계를 활성화시키는 것이 사실이지만, 동시에 면역계에 일정한 평형상태를 유지하게 만든다. 그러므로 기생충 감염과 연관된 알레르기 증상이 잘 나타나지 않고, 또한 천식을 비롯한 선진국에서 흔히 볼 수 있는 진정한 알레르기 질환은 오히려 적게 발생한다고 알려졌다. 특히 어렸을 때 기생충을 포함한 병원체에 감염된 경험을 가지고 있는지 여부와 알레르기 질환의 발생 확률과는 반비례한다는 많은 역학적인 자료가 있다.² 작은 단위의 연구결과이지만 기생충 관리를 위하여 장기간 다량의 구충제를 투여하였더니 먼지진드기 알레르겐에 대한 반응성이 높아졌다고 하는 보고도 찾아볼 수 있다.³

이 종설에서는 기생충에서 유래한 알레르겐, IgE 반응 물질의 개념, 기생충이 유발하는 알레르기 질환과 증상, 알레르기 반응을 이용한 숙주의 기생충 방어 기전, 기생충 감염 시 유도되는 면역 조절 기전, 기생충 감염에 의한 알레르기 증상의 조절 등에 관하여 이제까지 알려진 지식들을 토대로 간략히 정리, 기술하고자 한다.

본 론

1. 기생충 유발 알레르기

사람이 기생연충에 감염된 후 이로부터 유래된 물질에 대하여 IgE를 생성하는 것은 흔한 현상이다. 기생충 감염률이 높은 열대지역의 유행지에서는 이 현상이 기생충에 의해 야기되는 것으로 보통 짐작한다. 그러나 그렇지 않은 선진국에서는 알레르기질환인지 기생충 감염인지 감별 진단이 필요한 경우가 생긴다. 경우에 따라서는 손쉬운 진단검사 기법으로 얻은 실험실 자료만으로는 구분이 어렵다.

기생충 감염으로 인해 나타나는 알레르기질환이나 관련 증상은 각 기생충의 감염에 따라 개별적으로 관찰된바 있으며, 오래 전부터 이미 알려져 교과서적인 지식이 된 것들도 있다. 예를 들면 세계적으로 현재 약 10억 이상의 감염자가 있을 것으로 추산하는 회충(*Ascaris lumbricoides*) 감염 시 나타나는 현상이다. 회충에 감염되면 두드러기, 기관지천식, 복통 등이 생기는데 이는 소위 회충의 분비된 대사산물(회충독)에 대한 알레르기 반응이라고 알려졌다. 특히 기침과 호흡기 증상을 동반하는 Löffler증후군은 회충의 유충이 폐를 이행할 때 내어 놓은 대사산물 등에 대한 반응으로 생기는데 알레르기 반응이 그 기전이라고 생각하고 있다. 감염자의 수를 고려하면 이런 현상은 인류에게 아주 흔하게 일어나고 있다고 짐작할 수 있지만, 재감염이 계속 일어나고 있는 만연지역에서는 이로 인한 특이 소견을 인지할 수 없고, 질환의 형태로도 잘 나타나지 않는다. 사상충증의 경우 유사한 현상이 기술되었는데, 열대성 호산구증다증(tropical eosinophilia)은 기침, 천식과 함께 호산구증다증, 혈청 내 IgE증가, 사상충에 대한 특이 항체가의 상승 등을 보이는 임상증후군을 일컫는다. 이는 사람 고유의 사상충 혹은 드물게 동물에 기생하는 사상충에 감염되었을 때 숙주의 면역체계의 과민반응이 원인이 되어 일어난다고 한다.⁴ 사상충 유래 물질 중에는 말벌 독의 알레르겐이나 두비니구충(*Ancylostoma duodenale*)으로부터 얻은 분비배설항원의 구조와 상동성이 있는 물질(VAL-1)이 존재한다는 보고도 있으며,⁵ 차차 구체적인 분석이 이루어지고 있다.

개회충(*Toxocara canis*)은 보통 유충내장이행증(visceral larva migrans)을 일으키는 것으로 알려져 있지만, 이 기생충의 감염으로 인한 두드러기, 습진, 가려움증 등의 피부 증

상을 나타내는 사례들을 종합한 보고도 있다. 이는 전적으로 개회충 항원에 대한 알레르기 증상으로 판단되었으며, 구충제를 투여하면 증상이 없어지는 것으로 확인되었다.⁶ 우리나라에서는 이 감염증을 의심하는 사례가 호산구증다증, IgE 및 항원에 대한 특이 IgG의 상승, 아울러 영상 소견에서 보이는 폐의 침윤 등을 근거로 보고된 바 있다.⁷

문헌상 알레르기의 원인체로 많이 보고 되고, 또 연구도 이루어지고 있는 기생충 중 대표적인 것으로는 고래회충의 유충인 아니사키스(*Anisakis simplex*)를 들 수 있다.⁸⁻¹¹

아니사키스 유래 알레르겐은 단백질이며 Ani s 1, Ani s 2, Ani s 3, Ani s 4 등으로 명명되었다. 이에 대한 감각이나 알레르기 반응은 여타 식품 알레르기 등과 마찬가지로 특이 항원(알레르겐)에 대한 유전적인 소인을 가진 사람에 있어서 나타난다고 알려졌다. 아니사키스 알레르기의 경우 아니사키스증(anisakiasis)의 병태에서 알려져 있는 바와 같이 살아 있는 기생충이 위장관을 파고 들면서 통증이나 병리현상이 생기는 것이 아니므로 기생충의 생존 여부가 알레르기 증상을 일으키는데 문제 되지 않는다. 아니사키스 알레르기는 기생충에 의하여 알레르기가 유발된 매우 전형적인 형태로 생각할 수 있다. 증상을 일으킨 해당 물질을 기생충 유래 알레르겐이라고 할 수 있으며, 알레르겐의 명명 규정에 따라 위와 같이 이름을 붙이는 것이 온당하다고 생각한다. 문헌에 따라서는 숙주의 IgE와 반응하는 물질을 알레르겐이라고 간주한 경우도 찾아볼 수 있으나^{12, 13} 전형적인 경우라고 할 수 없으며, 기생충에서 유래한 물질이 비록 IgE와 반응성을 나타낸다고 하더라도 감염자에서 이와 연관된 알레르기 증상의 발현을 찾아볼 수 없다면 알레르겐이라고 부르는 것은 합당하지 않다.

한편, 개발도상국에서 살펴보면 대단히 많은 기생충 감염이 일어나고 감염률도 많은 것에 비하여 위와 같이 정의되고 알려진 기생충 유래 알레르겐의 종류는 그다지 많지 않다. 실제로 기생충 감염은 되었지만 유전적인 소인에 의해 이러한 면역학적인 반응이 전혀 일어나지 않거나, 혹은 증상이 뚜렷이 나타나지 않을 수도 있다는 것을 부인할 수는 없다. 그러나 경미한 증상이 있는 경우는 인지하기 어렵고 또한 간과하게 되는 것이 중요한 이유라고 생각한다. 향후 기생충 유래 물질 등에 대한 상세한 연구가 이루어지고, 감염이 된 경우 나타나는 신체 증상, 특히 알레르기와 유관한 증상의 발현 여부를 보다 명확히 도출해 낼 수 있다면 이러한 목록이 늘어날 가능성이 충분히 있다. 특히 IgE 생성을 유도하는 기생충 유

래 물질과 사람의 주거 환경 주위에서 찾아볼 수 있는 알레르겐의 구조 사이에 많은 유사점이 있다는 것을 인정하고, 장구한 세월에 걸쳐 진화한 기생충과 숙주 상호 간의 관계를 생각하면 더욱 그러하다.¹⁴

2. 숙주의 기생연충에 대한 Th2형 면역 반응(알레르기)을 이용한 방어

숙주의 기생충에 대한 방어 기작과 IgE 매개 알레르기 사이에 유사한 점이 많다는 점은 매우 잘 알려졌다. 즉, 장내 기생충 감염의 경우 다음과 같은 현상이 관찰된다고 오래 전부터 기술되었다. IgE 농도가 상승하고, 조직이나 혈액에서 호산구 수가 증가하며, 인체 점막에서 IgE/비만세포가 작동한다. 다량의 호산구와 중성구가 점막에 침투한다. 점막 상피세포의 투과성이 증가하여 장관 내에 혈장이 축적하며, 점액이 다량 생성된다. 평활근이 과민한 반응을 보이며, 연동운동이 증가하는 것 등이다. 이러한 현상들은 leukotriene, prostaglandin 등 다양한 생리활성물질들의 복합적인 관여로 나타나는데 이는 마치 알레르기로 인한 천식의 병태생리와 유사하다.¹⁵ 기생연충 감염에 있어서 두드러진 특징은 Th1형 면역 반응보다 Th2형 면역 반응이 상대적으로 더 활성화된다고 하는 점이다. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 등의 cytokine을 분비하는 CD4⁺ T세포의 수가 증가하며 결과적으로 이들 cytokine의 분비의 총량이 늘어나는 것을 볼 수 있다. 최근 연구에 의하면 이와 같은 일련의 Th2형 면역반응과 cytokine의 생성은 IL-25가 결정적인 요소가 된다고 한다. IL-25는 IL-17A와 IL-17RA receptor들과의 상호작용을 통하여 이런 결과를 가져오는데 이는 알레르기 반응과 기생충 감염 때 차이가 없다고 한다.¹⁶ 비만세포, 호산구, 호염구 등이 혈액과 해당 부위에 증가하는 것도 특징적이다.

만손주혈흡충과 선모충의 경우에는 호산구와 IgE가 기생충에 대한 방어적인 역할을 한다는 것이 오래 전부터 실험적으로 많이 증명되었다.^{17, 18} 그럼에도 불구하고 아직도 그 역할에 대해 의구심이 있는 것이 사실이며, 다른 기생충증에서 모두 같은 현상이 일어나리라고 짐작하기는 어렵다는 것이 근래 여러 연구자들의 생각이다. 호산구가 결핍되도록 형질 전환시킨 마우스에서 만손주혈흡충(*Schistosoma mansoni*)에 대한 병변이나 방어면역능이 정상 마우스의 면역능과 별 차이가 나지 않는다고 보고된 바도 있다.¹⁹

우리나라에서는 사람에서 일어나는 이러한 알레르기 면역 반응을 기생충증의 진단에 직접 응용한 예가 있다. 즉, 간흡

충증과 폐흡충증의 진단을 위한 피내반응검사는 1960년대에 처음 표준화된 후 상용화되어 지난 40여년 간 꾸준히 이용되었다. 이 검사의 장점은 매우 간단하고, 저렴하며, 빠른 시간(주입 후 15분) 내에 결과를 알 수 있어 편리한 점 등이다. 일반적으로 민감도가 매우 높으나 항원 간의 교차반응 때문에 특이도는 떨어진다고 알려졌다. 또한 구충제를 투여하여 기생충의 감염이 종식된 후에도 10년 이상 장기간에 걸쳐 지속적으로 양성반응을 보인다고 알려졌다. 이 검사는 상기한 두 가지 흡충 감염으로 생성된 IgE가 피내반응검사를 위해 피하에 주입된 소량의 항원과 반응하여 비만세포의 탈과립을 유도하는 등 제1형 과민반응을 보이는 원리를 이용한 것이다. 피부에 항원 접촉 후 생긴 발적과 wheal의 크기를 관찰하여 판독한다. 이 검사는 담도나 폐에 기생하고 있는 기생충에 대한 특이 IgE 혹은 비특이 IgE 항체가 과량 생산되어 검사를 수행하는 부위(상박의 피하)까지 분포하게 되었기 때문에 가능한 일이다. 아마 이들 기생충에 대한 특이 IgE는 기생 부위(간이나 폐)의 인근 림프절(lymph node)에서 많이 생성된 후 신체 각 부위에 이동해 있었을 것으로 추측이 된다.¹³ 또한 매우 장기간 동안 지속하여 존재하는 점도 흥미로운 일이다. 그러나 이 현상이 기생충의 방어기전에 관련했는지, 또는 이 두 가지 흡충에 감염되면 감염 조직에 생긴 병리 현상 외에 어떤 알레르기 증상이 야기되는지 등에 관한 지식은 명확하지 않고 분명히 증명되지도 않았다. 다만 많은 사람에게서 경미하거나 비특이적이고 모호한 증상을 일으켜 인지하지 못 하였을 가능성은 충분히 있다. 한편, 비만세포와 기생충의 항원을 사용한 일부 동물실험 결과에서는 이러한 알레르기 면역반응 기작을 통하여 숙주세포가 기생충을 공격하는 모습을 보여주기도 하였다.²⁰

3. 기생충 감염 시 면역 기능의 조절

위에서 언급한 만손주혈흡충과 선모충의 예를 제외한 다른 기생충에 감염된 경우에 IgE/비만세포 또는 호산구의 작동 기전이 기생충 감염에 대한 방어 수단으로 중요한가는 명백히 증명되지 않았다. 오히려 총 IgE와 비특이 IgE의 양이 크게 늘어나는데 비하여 기생충 항원에 대한 특이 IgE는 피부반응에 양성이나 올 정도의 소량만, 일시적으로, 증가한다고 하며, 이 때 비특이적으로 증가한 IgE는 오히려 비만세포에 있는 receptor를 포화시켜 특이 알레르기 반응이나 이를 통한 기생충에 대한 방어기전을 약화시키는 것으로 알려졌다.²¹ 그러나 최근에는 이 가설의 신뢰성보다는 조절T세포

(Treg)나 그로부터 유래한 cytokine의 영향으로 설명하는 것이 더 인정을 받고 있다.²²⁻²⁴

기생충 감염에 있어서 Th2 반응이 강하게 나타나는 것은 위에서 기술한 바와 같이 혼란 사실이고 경우에 따라서는 이는 기생충 감염에 대한 방어기전으로 쓰인다. 그러나 다른 한편으로는 기생충 감염이 면역조절 기능에 깊이 관여한다는 것이 알려졌다. 즉, FoxP3⁺ CD4⁺ 조절T세포,²⁵ 활성화된 대식세포 (alternatively activated macrophages),²⁶ IL-10과 TGF- β 를 분비하는 CD4⁺ Tr1 세포,²⁷ Th3세포 등을 활성화시켜 면역기능을 조절한다고 점차 알려졌다.^{28, 29} IL-10을 생산하는 세포는 다소 불분명하여 Tr1 세포, 조절B세포, 혹은 대식세포 등에서 생산되는 것으로 생각되는데, IL-10은 강력한 면역조절능력을 가진 것만은 분명하다. 이와 같이 기생충 감염은 숙주의 면역기능을 조절한다. 일반적으로 기생충의 급성 감염에 비해 주로 만성 감염에 있어서 기생충 유래 항원에 대한 알레르기 증상 발현을 억제하거나 기생충 감염이 알레르기 질환으로 발전하는 것을 막는 것으로 생각되고 있다.

4. 기생충 감염과 알레르기 반응

지난 수년 간 어떻게 기생충을 포함하여 병원체의 감염이 알레르기를 억제하는가에 대하여 큰 관심이 모아졌다. 박테리아나 바이러스는 Th1반응을 증가시키기 때문에 상대적으로 Th2반응을 억제한다는 것에 대한 이해가 쉬웠지만, 기생충 감염의 경우에는 Th2반응을 강하게 유도함에도 불구하고 유사한 병태생리 기전을 가진 알레르기질환을 방지하는데 대해서 설명이 조금 어려웠다. 기생충의 경우 diacylated phosphatidylserine은 수지상세포(dendritic cell)에서 Th2반응을 유도하지만 mono-acylated lysophosphatidylserine은 조절T세포의 발달을 촉진한다. 예를 들어 주혈흡충의 lyso-phosphatidyl serine은 TLR2를 통하여 조절수지상세포(DCreg)를 유도하여 조절T세포를 증가시킨다고 한다.³⁰ 박테리아의 경우는 LPS가 일정한 면역관용을 유도하는 것이 알려졌다.³¹ 기생충이나 원충 혹은 다른 박테리아나 바이러스 등에 만성적으로 감염되어 있으면 이로부터 유래한 항원물질은 점막에 존재하는 림프선 조직, MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)를 지속적으로 자극하게 된다. 또한 항원가공세포(APC; antigen-presenting cell)와 조절T세포로 하여금 조절 네트워크를 작동하게 만든다. 그리하여 이 세포들로 하여금 TGF- β 와 IL-10을 생성하게 만든다. 이는 비만세포의 탈과립을 억제하고, pro-

inflammatory cytokine의 생성을 감소시키며, 혹은 기도 상피세포의 반응 강도를 약하게 함으로써 기도의 염증반응을 억제하게 만든다. 이로 인하여 알레르기 반응과 증상을 감소시킨다.³² 기생충에 대한 방어기전에 깊이 관여하는 것으로 설명되는 IgE, 비만세포, 호산구 등의 면역계가 이러한 상황에서는 알레르기 병리(allergic pathology)에 참여하지 않는다고 한다.

IL-10 receptor를 중립화시키고 CD25⁺ T세포를 고갈시킨 만손주혈흡충/마우스/ovalbumin 알레르기 모델 연구에 의하면 IL-10과는 독립적으로 CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ 조절T세포가 결정적인 역할을 하는 것을 알 수 있었다. 즉 실험적으로 호흡기 알레르기를 일으킨 마우스에서 이 세포가 알레르기 반응을 크게 억제하는 것이 관찰되었다.³³ 다른 연구에 의하면 CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁻ T세포가 다량의 IL-10을 생성하는 반면, CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ T cells은 IL-10을 생성하지 않는다고 한다.³⁴ (Fig. 1) 종합하면 CD4⁺CD25⁺ 조절T세포는 세포 상호간의 접촉이 중요한 것으로 생각되며 상대(target)세

포의 IL-2R α 를 억제함으로써 작동한다.³⁵ 한편, 장내 선충 감염은 호흡기 알레르기 증상을 완화하는 반면 피부의 아토피 피부염에 대해서는 별로 영향을 미치지 못한다는 연구 결과가 보고된 바 있는데 이는 기생충의 감염이 미치는 면역기능의 조절이 신체조직에 따라 선별적으로 다르게 나타난다는 것을 보여주어 흥미롭다.³⁶ 최근 연구결과에 따르면 조절T세포만 아니라 조절B세포도 역할을 한다고 한다. 실험동물을 사용한 연구에 의하면 이 조절B세포는 CD1d 발현에 의존하여 IL-10을 통하여 작동하며, CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ 조절T세포를 통하여 TGF- β 와는 독립적으로 기도에서 생기는 알레르기 반응을 방어하거나 되돌릴 수 있다고 한다.^{37, 38}

기생충을 이용하여 알레르기나 자가면역질환을 치료해 보고자 하는 시도가 계속되고 있다. 돼지편충(*Trichuris suis*)을 사용한 연구는 상용화되기도 하였으며,³⁹ 구충(hookworm)을 사용하여 알레르기질환의 증상을 완화해 보고자 하는 연구도 일부 성공적이라고 보고되고 있다.⁴⁰ 그러나 아직까지 기생충에 의한 이 면역조절 기전은 완전히 이해되지 않았다. 이 기전을 더욱 명확히 밝히고 그러한 생리작용에 관여하는 활성물질을 규명하는 것이 필요하다. 그것이 가능하다면 이를 이용하여 알레르기 질환이나 자가면역질환의 치료에 특히 유용한 생물 약제 개발이 가능할 것으로 사료된다.

결론

기생충은 알레르겐이나 또는 이와 유사한 구조를 지닌 자체 물질을 포함하고 있는데, 이를 감염 중 분비, 배설하여 숙주가 알레르기질환 때 보이는 것과 같이 Th2 면역병리반응을 나타나게 한다. 이러한 반응은 경우에 따라 숙주 조직에 병변을 만들거나 알레르기증상이 나타나게 하는 해로운 면도 있지만, 기생충 감염 혹은 이로 인한 병변으로부터 자신을 방어하는데도 유용하게 작동하는 기전으로도 생각된다. 기생충 감염은 이와 같이 숙주에서 알레르기 면역반응을 유도하는 것이 사실이지만 한 편 이를 조절하는 면역기능을 동시에 활성화시킨다. 이는 기생충이 체내에서 오랜 기간 살아갈 수 있는 기전이 되기도 하고, 기생충 감염이 다른 종류의 항원에 대한 면역 반응 혹은 알레르기 반응을 낮추어 알레르기 질환이나 자가면역질환의 증상을 완화시키는 효과를 가져오기도 한다. 향후 이에 관한 연구를 더 진행하여 구체적인 활성 물질을 밝혀내고 이를 응용한 약제를 개발한다면 알레르

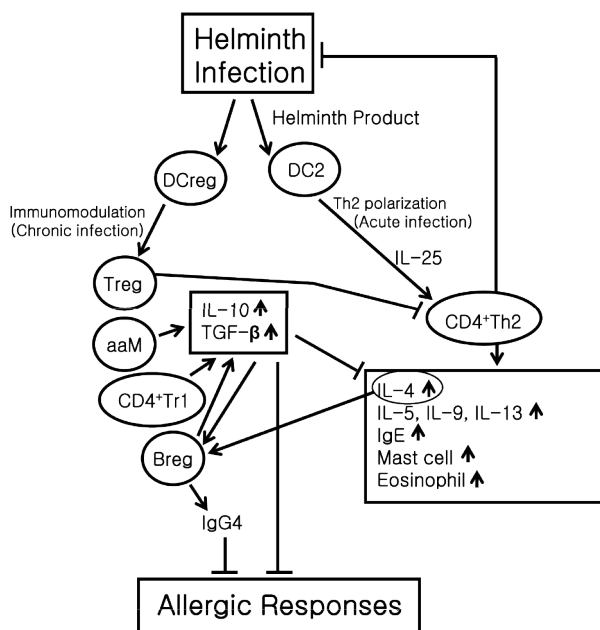


Fig. 1. Helminth infections and allergic responses. Th2 polarization is a characteristic phenomenon of acute helminth infections. Helminthic infections, however, tend to be chronic. A parasite-induced immunomodulation is helpful to sustain parasites in the host, and may have a down-regulatory effect on allergic responses.

DCreg: regulatory dendritic cells, DC2: type 2 dendritic cells, Treg: CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells, aaM: alternatively activated macrophage, Breg: regulatory B cells

기나 비정상적인 염증 반응을 보이는 면역질환의 치료에 유용할 것이다.

References

1. Bell RG. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol* 1996;74:337-45.
2. Cooper PJ. Intestinal worms and human allergy. *Parasite Immunol* 2004;26:455-67.
3. van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverijn JH, Missinou MA, Borrmann S, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004;189:892-900.
4. Yong T, Shin H, Lee K, Park G, Ree H, Im K. Human Parasitology. Seoul: Jungmunkag; 2004.
5. Murray J, Gregory WF, Gomez-Escobar N, Atmadja AK, Maizels RM. Expression and immune recognition of *Brugia malayi* VAL-1, a homologue of vespelid venom allergens and *Ancylostoma* secreted proteins. *Mol Biochem Parasitol* 2001;118:89-96.
6. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:1031-42.
7. Yoon YS, Lee CH, Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT. Impact of toxocariasis in patients with unexplained patchy pulmonary infiltrate in Korea. *J Korean Med Sci* 2009;24:40-5.
8. Moneo I, Caballero ML, Gonzalez-Munoz M, Rodriguez-Mahillo AI, Rodriguez-Perez R, Silva A. Isolation of a heat-resistant allergen from the fish parasite *Anisakis simplex*. *Parasitol Res* 2005;96:285-9.
9. Cho SW, Lee HN. Immune reactions and allergy in experimental anisakiasis. *Korean J Parasitol* 2006;44: 271-83.
10. Audicana MT, Kennedy MW. *Anisakis simplex*: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:360-79.
11. Choi SJ, Lee JC, Kim MJ, Hur GY, Shin SY, Park HS. The clinical characteristics of *Anisakis* allergy in Korea. *Korean J Intern Med* 2009;24:160-3.
12. Shaw RJ, McNeill MM, Maass DR, Hein WR, Barber TK, Wheeler M, Morris CA, Shoemaker CB. Identification and characterisation of an aspartyl protease inhibitor homologue as a major allergen of *Trichostrongylus colubriformis*. *Int J Parasitol* 2003;33:1233-43.
13. Yong TS, Park SJ, Lee DH, Yang HJ, Lee J. Identification of IgE-reacting *Clonorchis sinensis* antigens. *Yonsei Med J* 1999;40:178-83.
14. Fitzsimmons CM, Dunne DW. Survival of the fittest: allergology or parasitology? *Trends Parasitol* 2009;25: 447-51.
15. Moqbel R. Helminth-induced intestinal inflammation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:719-27.
16. Barlow JL, McKenzie AN. IL-25: a key requirement for the regulation of type-2 immunity. *Biofactors* 2009;35: 178-82.
17. Gurish MF, Bryce PJ, Tao H, Kisselgof AB, Thornton EM, Miller HR, Friend DS, Oettgen HC. IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis*. *J Immunol* 2004;172:1139-45.
18. King CL, Xianli J, Malhotra I, Liu S, Mahmoud AA, Oettgen HC. Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J Immunol* 1997;158: 294-300.
19. Swartz JM, Dyer KD, Cheever AW, Ramalingam T, Pesnicak L, Domachowske JB, Lee JJ, Lee NA, Foster PS, Wynn TA, Rosenberg HF. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil lineage-ablated mice. *Blood* 2006;108:2420-7.
20. Ahn YK, Soh CT. [Fates of degranulated mast cells and extruded granules responded to homologous antigen in rats infected with *Clonorchis sinensis*]. *Kisaengchunghak Chapchi* 1977;15:93-9.

21. Erb KJ. Helminths, allergic disorders and IgE-mediated immune responses: where do we stand? *Eur J Immunol* 2007;37:1170-3.
22. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009;39:20-32.
23. Maizels RM. Infections and allergy - helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol* 2005;17:656-61.
24. Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2003;3:733-44.
25. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2005;202:1199-212.
26. Herbert DR, Holscher C, Mohrs M, Arendse B, Schwegmann A, Radwanska M, Leeto M, Kirsch R, Hall P, Mossman H, Claussen B, Forster I, Brombacher F. Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology. *Immunity* 2004;20:623-35.
27. Wohlleben G, Trujillo C, Muller J, Ritze Y, Grunewald S, Tatsch U, Erb KJ. Helminth infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation. *Int Immunol* 2004;16:585-96.
28. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, Kegel C, Disch R, Schmidt-Weber CB, Blaser K, Akdis CA. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
29. Moncayo AL, Cooper PJ. Geohelminth infections: impact on allergic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1031-5.
30. van der Kleij D, Latz E, Brouwers JF, Kruize YC, Schmitz M, Kurt-Jones EA, Espevik T, de Jong EC, Kapsenberg ML, Golenbock DT, Tielens AG, Yazdanbakhsh M. A novel host-parasite lipid cross-talk. Schistosomal lyso-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization. *J Biol Chem* 2002;277:48122-9.
31. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
32. Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol* 2001;22:372-7.
33. Pacifico LG, Marinho FA, Fonseca CT, Barsante MM, Pinho V, Sales-Junior PA, Cardoso LS, Araujo MI, Carvalho EM, Cassali GD, Teixeira MM, Oliveira SC. *Schistosoma mansoni* antigens modulate experimental allergic asthma in a murine model: a major role for CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells independent of interleukin-10. *Infect Immun* 2009;77:98-107.
34. Freeman CM, Chiu BC, Stolberg VR, Hu J, Zeibecoglou K, Lukacs NW, Lira SA, Kunkel SL, Chensue SW. CCR8 is expressed by antigen-elicited, IL-10-producing CD4⁺CD25⁺ T cells, which regulate Th2-mediated granuloma formation in mice. *J Immunol* 2005;174:1962-70.
35. Baumgart M, Tompkins F, Leng J, Hesse M. Naturally occurring CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells are an essential, IL-10-independent part of the immunoregulatory network in *Schistosoma mansoni* egg-induced inflammation. *J Immunol* 2006;176:5374-87.
36. Hartmann S, Schnoeller C, Dahten A, Avagyan A, Rausch S, Lendner M, Bocian C, Pillai S, Loddenkemper C, Lucius R, Worm M, Hamelmann E. Gastrointestinal nematode infection interferes with experimental allergic airway inflammation but not atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1585-96.
37. Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, Mangan NE, Atzberger A, Fallon PG. Regulatory B cells prevent and

- reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1114-24 e8.
38. Liu Z, Liu Q, Bleich D, Salgame P, Gause WC. Regulation of type 1 diabetes, tuberculosis, and asthma by parasites. *J Mol Med* 2010;88:27-38.
39. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825-32.
40. Falcone FH, Loukas A, Quinnell RJ, Pritchard DI. The innate allergenicity of helminth parasites. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;26:61-72.