臨床耳鼻：第21卷 第1號 2010 online©ML Comm
J Clinical Otolaryngol 2010;21:25-32 □특 집□

설하면역치료

가천의과학대학교 의학전문대학원 길병원 이비인후과학교실
김 선 태

Sublingual Immunotherapy

Seon Tae Kim, MD, PhD
Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Gil Medical Center, Gachon University, Incheon, Korea

설하 면역치료의 역사적 배경

지금까지 알레르기 면역치료의 기준은 피하 주사 요법(Subcutaneous immunotherapy, SCIT)이다. 그러나 이러한 피하주사 요법은 효과가 검증되었지만 치료과정 중의 안전성과 부작용이 항상 문제가 되어왔다. 이러한 SCIT의 부작용을 줄이고 안정성을 높이는 방법으로 설하요법(Sublingual Immunotherapy, SLIT)이 20여년 전부터 시행되어 왔으며 최근 이들의 치료 결과가 발표되면서 널리 사용되고 있다.

SLIT은 1986년에 처음으로 이중맹검에 의한 무작위 검사(double blind, placebo controlled, random controlled test, DBPC-RCTs)가 보고되었으며[1] 1993년에 European Academy of Allergy and Clinical Immunology(EAACI)에서 SLIT이 감작을 위한 효과적인 투여 방법으로 볼 수 있다고 발표되었다.[2] 5년 후인 1998년에는 WHO에서도 SLIT을 성인에서 피하주사요법에 대한 대체 수단으로 사용될 수 있다고 하였고[3] 2001년에는 ARIA 보고서에서 소아와 성인에서 SLIT을 SCIT에 대한 유효한 대체 수단이라고 하였고[4] 이는 2008년 ARIA update에 의해 확인되었다.[5] 최근까지 50개가 넘는 DBPC-RCTs가 발표되었고 여러 개의 대규모 연구를 통해 SLIT이 성인과 소아에서 placebo에 비해 유의하게 효과가 있음이 보고되었다.[6] 특히 대부분의 연구에서 SLIT이 안전하다는 데에는 동의하고 있으며 지난 20년간 단지 6개의 아나필락시스만이 보고되었다. 현재까지 미국을 제외한 대부분의 나라에서 사용 중인데 미국에서는 아직 SLIT이 FDA의 승인을 받지 못하였다.

교신저자 : 김선태, 405-706 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의과학대학교 의학전문대학원 길병원 이비인후과학교실
전화 : (032) 460-3764 · 전송 : (032) 467-9044
E-mail : rhinokim2002@hanmail.net

설하면역치료의 기전(Mechanisms of SLIT)

구강 점막에는 Langerhans 세포, 상피세포 및 단핵세포 등이 있어 IL-10, TGF-β와 activin 등을 생산하여 구강 내성을 지키는데 중요한 역할을 한다.[7] 이중 Langerhans세포들의 표면에는 FcεR1, Major Histocompatibility Complex(MHC) class I과 II, T 세포에 대한 높은 항원 표현성을 가지고 있다.[8] 이러한 Langerhans cell과 T세포의 상호 작용이 구강 점막 내에서 국소적으로 일어나며, 동물 실험에 의하면 이러한 상호작용은 주변의 임파절에서 일어남을 보여주고 있다.[8,9] Langerhans cell이 naive T-cell과 작용하면 allergen-specific regulatory T-cell의 생성을 유도한다. 또한 allergen-specific memory TH2 세포와 반응하여 기능을 억제하거나, regulatory 또는 TH1 표현형으로 전환되게 할 것으로 추측된다.[8,10] 이러한 억제 작용은 피하면역요법과 마찬가지로 B-세포를 IgE 보다 IgG4나 IgA

로 전환하는 것도 포함된다.

설하면역치료의 면역학적인 효과 (Immunologic Effects of SLIT)

알러젠에 대한 면역치료는 사람에서 항원 특이적 면역관용을 제공한다. 피하면역주사치료(SCIT)는 알레르기 TH2매개성 염증을 억제하고, T reg을 유도하며, TH2에서 TH1으로 면역 전환을 하고, T세포의 세포사멸을 유도하여 항원 특이적 IgG의 발현을 증가시킨다. 동위원소를 이용한 연구에서 설하 자극 후에 알러젠이 적어도 2시간 최대한 18시간에서 20시간까지 구강 점막에 존재하는 것을 보여 주었다.

특이 항체 수준

꽃가루 설하면역치료 동안에 수 주 내에 항원 특이적 IgE의 증가가 일어나는데 이러한 초기의 증가는 IgE의 계절적 증가를 막고 이는 다시 항원 특이적 IgG/IgG4의 증가가 따라온다. 이러한 증가는 모두 시간 및 항원 양에 비례하여 증가하였으며 SCIT하는 동안에 관찰된 것보다는 덜 하지만 그 효과가 적어도 2년간 진행되는 것을 보여주었다.[11,12] 일부 연구에서는 임상 효과가 없이 IgG4의 증가만 보여주었고, 일부 연구에서는 집먼지를 이용한 SLIT에서 IgG 수준의 차이가 없음을 보여주었다.

Effector cells

설하면역 치료 후에 비강 점막에서 호산구, 중성구와 ICAM-1의 발현이 감소하였다.[13] ECP와 호산구의 감소가 전부는 아니지만 여러 연구에서 관찰되었다.[14,15]

T세포 및 싸이토카인

SLIT 치료 전, 후에 호흡기 알러젠에 대한 주변 T세포의 반응은 매우 다양하다. 자작나무[16]와 잔디[17]에 대해 치료 받은 환자들에서 T세포 형성 반응이 감소하는 것을 보여주었으나 다른 연구에서는 감소하지 않았으며[18] HDM 치료 환자에서는 좀 더 약한 경향을 보여주었다.[19] T세포 싸이토카인 생산은 매우 다양하였으며, 일부에서는 interferon-γ의 증가와 TH2 싸이토카인의 감소를 보여주었지만 다른 연구에서는 변화를 보여주지 못했다.[18] 또한 여러 연구에서 SLIT치료 후에 주변 T세포에서 생산하는 IL-10이 일정하게 증가하는 양상을 보여주었지만[16,20] 모든 연구에서 그렇지는 않았다.[18] 따라서 좀 더 유용한 계획안을 가지고 대량의 환자들을 대상으로 하는 면역학적 연구가 필요하다.

결 론

SLIT의 면역학적 기전은 알레르기 염증 반응을 억제하고, IgG4 등 혈액내 항체 수준을 변화시키며, 알러젠에 의한 T세포의 반응 변화는 SCIT과 비슷한 기전을 보여준다. 비록 결과에 변화가 있지만 그 기저에는 IL-10을 생산하는 regulatory T세포의 형성을 유도한다.

요약하면 설하면역 치료는

1) 수 시간 동안 설하점막에서 알러젠을 유지한다.

2) 항원 특이성 IgE의 초기 상승과 계절성 IgE의 상승을 막음

3) 항원 특이적 IgG4 및 IgE blocking 활동의 적당한 상승

4) 호산구의 억제, 목표 장기에서의 adhesion molecules의 감소

5) peripheral T세포에서 IL-10의 증가 등의 면역

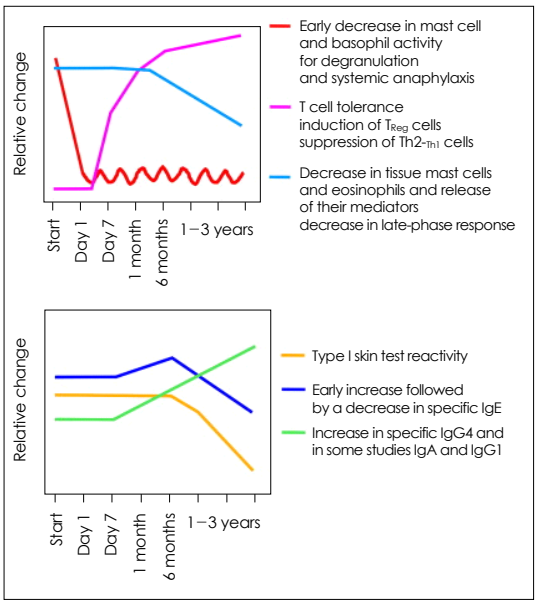

Fig. 1. Immunologic changes during the course of allergen-specific immunotherapy (Akdis M, J Allergy Clin Immunol. 2007).

학적 효과를 보인다.

설하면역치료의 임상 효과

SCIT과 마찬가지로 SLIT의 임상적 효과는 증상 점수와 알러젠에 노출 시 약물 사용 빈도 등을 평가 기준으로 하였다. 지금까지 무수한 RCT가 보고되었지만 DBPC-RCTs가 가장 이상적이고 신뢰할 만한 연구 방법이다.

이중맹검에 의한 무작위검사(double blind, placebo controlled, random controlled test, DBPC-RCTs)

1986년 이후 SLIT에 대한 60개의 DBPC-RCTs가 보고되었다. 이중 26개는 잔디에 대해서, 15개는 집먼지, 5개는 Parietaria, 11개는 다른 화분 추출물에 대해 시행되었다. 치료 기간은 4개월에서 4년이었는데 이중 19개는 6개월 미만의 연구 이었다. 대부분의 연구는 비염만 있거나 비염과 천식이 같이 있는 환자들에서 시행되었다. 사용된 알러젠의 양은 SCIT에서 사용된 양의 5배에서 375배에 이르렀고 매달 사용하거나 또는 전체적으로 사용한 알러젠의 양은 보고자 마다 매우 다양하였다. 효과 측정에 있어 전통적인 증상점수(0점에서 3점)와 약물사용 양의 기록을 기준으로 하였으며 그 외에 다른 측정 방법 등을 사용하였다. 이중 20개의 연구는 18세 이하의 소아를 대상으로 하였다. 전체 60개의 연구 중 48개의 연구는 전체적으로 하나 또는 그 이상의 지표에서 효과가 있었다고 하였고, 12개의 연구는 거의 효과가 없다고 하였다. 이중 4개의 연구는 전혀 부정적인 결과를 보여주었고, 8개의 연구는 부분적으로 또는 무시할 만한 효과만을 보여주었다.

최근 3년 동안 grass pollen tablet으로 수백 명을 대상으로 한 DBPC-RCTs연구에서 증상 점수와 약물 사용빈도에 있어 placebo에 비해 효과가 있으며 SLIT의 효과가 사용 양에 비례한다고 하였다.[21] 그러나 164명을 대상으로 grass에 대해 DBPC-RCT한 연구는 치료그룹과 placebo그룹간의 차이를 보여주지 못했다.[22] 대부분의 DBPC-RCT 연구는 비결막염에 대한 SLIT의 효과를 보았고 천식에 대해서는 이차적인 평가를 하였다. 천식에 대한 SLIT의 효과를 평가한 연구는 오직 8개가 있었는데 대부분 증상과 약물사용에 있어 유의한 효과를 보았다고 보고하였다.[23,24]

결론적으로 SLIT이 알러젠에 따라 차이가 있지만 전체적으로 효과적이다. 대규모 연구에 의하면 비록 연구의 다양성이 크기 때문에 결론이 제한적이기는 하지만 성인 및 소아의 알레르기 비염, 천식 등에 SLIT이 효과적임을 보여주고 있다.

Meta-Analyses

알레르기 비염에 대한 SLIT치료에 첫 번째 메타연구는 979명의 환자를 대상으로한 22곳의 연구에 의해 이루어졌다. 이 연구는 placebo에 비해 SLIT이 훨씬 더 효과적이었다고 결론지었다.[25] 최근 1,000명 이상의 소아 및 성인 천식환자들을 대상으로 하는 25개의 다기관 연구에서 천식 증상만을 제외하고, 증상과 약물 사용을 합한 점수, 폐기능 및 전체적인 개선 등에서 SLIT이 유의하게 효과적이었다고 보고하였다.[26] 소아 알레르기 비염(4세에서 18세) 환자 484명을 대상으로 한 10개의 연구에서도 증상 점수와 약물 사용에 있어 SLIT이 placebo에 비해 유의하게 효과적이었다고 하였다.[27] 그러나 이러한 연구들은 연구 디자인, 기간, 결과 측정 및 포함 대상 등에 있어 매우 다양성을 보여주었기 때문에 균일하지 않은 연구(heterogeneity)에 해당한다고 하겠으며 따라서 이러한 메타연구는 제한적인(suggestive) 증거만을 제시한다고 하겠다.

SCIT과의 비교

SCIT과 SLIT의 치료 효과를 비교한 연구는 6개인데 이중 5개의 연구는 SLIT의 효과가 SCIT과 유사하다고 보고하였다. Grass pollen에 대한 SLIT치료시 증상 점수와 약물 사용으로 판단한 임상적 효과가 SCIT과 동일하다고 하였고,[28] 자작나무 꽃가루에 대한 치료 효과를 비교한 결과 임상적 효과가 SLIT 그룹은 1/3 정도 감소하였고, SCIT 그룹은 약 1/2로 감소하여 전체적인 치료면에서는 차이가 없다고 하였다. 그렇지만 SCIT에서는 grade 6의 부작용이 3~4건 정도 있었는데 SLIT에서는 없었다고 하였다.[29] 한편 43명의 집먼지 진드기에 대한 비염 환자를 대상으로 혈액내 면역학적 변화를 비교한 연구에서 SCIT에서만 의미 있는 변화를 보여주었다.[30] 다른 집먼지 진드기에 대한 연구에서는 임상적 증

상의 개선은 SCIT에서 보다 즉각적이었는데 특히 천식에서 그러하였고[31] 이에 비해 SLIT은 비염 증상을 보다 더 잘 조절하였다고 하였다. 최근 41명의 자작나무 알레르기 환자를 비교한 연구에서도 시즌중에 증상 점수에 있어 양군간의 차이가 없었다.[32]

다른 병에 대한 SLIT의 효과

지금까지 호흡기 알레르기 이외에 식품 알레르기, latex 알레르기, 아토피 피부염, 곤충독 알레르기 등에 대한 SLIT을 이용한 연구에서 긍정적인 결과를 보여주었다. 해즐럿 및 복숭아에 대해 알레르기가 있는 환자에서 SLIT이 구강 자극 역치를 유의하게 증가시켰다고 하였다.[33] 집먼지 진드기 대해 알레르기가 있으면서, mild-to moderate 아토피 피부염 환자를 9개월간 SLIT으로 치료 시에 SCORAD 점수가 유의하게 감소되는 것을 보여주었다.[34]

안 전 성

SCIT에 비해 SLIT의 가장 큰 장점은 안정성에 있다.

부작용의 분류 및 빈도

면역 치료의 부작용에 대한 체계적인 분류시스템이 아직 정립되어 있지 않다. 구강점막반응은 SLIT의 국소반응으로 약 75%의 환자에서 발생하였는데 주로 초기 치료 시기에 발생하였다. SLIT치료를 받은 2,939명의 환자에서 용량 조절이 필요하거나 중단이 필요한 부작용이 생긴 경우는 244명이었다. 이들 부작용의 대부분은 위장관 증상, 비결막염증상, 두드러기 등이다. 1,688명의 환자를 대상으로 한 연구에서 placebo그룹은 152명(11.7%)에서 부작용을 보였으나 면역치료그룹에서는 353명(21%)에서 823개의 부작용을 보고하였다(2.9 per 1,000 doses).[35]

심각한 부작용

지금까지 58개의 연구에서 3,984명의 환자를 대상으로 한 연구에서 아마도 14번의 SLIT과 관계된 심각한 부작용이라고 보고되었지만 치명성을 보인 경우들은 없었으며 대부분의 심각한 부작용은 천식 발작이었다. 다른 것으로는 복통 및 구토, 구개수의 부종, 48시간 이상 지속된 두드러기 등이다.[35,36]

지금까지 4개의 SLIT과 관련된 아나필락시스 반응이 보고되었는데 1) 다항원(multi allergen)으로 처음 치료시작 후 3일째에 일어난 경우[37] 2) 꽃가루 철이 최고조에 달했을 때 mixed pollen으로 치료한 11세 소아에서[38] 3) latex에 대한 집중치료를 시작한 4일째[39] 4) 유지 치료시 3주간의 공백이 있었는데 전에 사용한 양보다 6배 이상 용량을 사용한 경우가[36] 보고되었다. 이에 비해 SCIT에 의한 사망률은 2에서 2.5백만 주사에 한 번 확률로 일어나고, 거의 치명적인 경우는 경우(심한 호흡 장애나 혈압 저하)는 23회/년, 5.4회/백만 주사시 일어나는 것으로 보고되었다.[40]

SLIT에서 부작용을 일으키는 위험인자

SCIT의 위험인자로 알려져 있는 계절의 진행 정도, 과거의 부작용 전례, 용량과 증감 스케줄 등이 SLIT의 아나필락시스 경우에도 관여할 수 있지만 아직까지 SLIT에서 부작용을 일으키는 특정한 위험인자들은 알려져 있지는 않다. 대부분의 아나필락시스 반응을 보인 환자들은 천식을 동반한 경우이었으며 SLIT에서 투여하는 알러젠의 양과 부작용 발생률 또는 심각 정도 사이에는 일정한 관련이 있지 않았다. SCIT에서는 급속치료(rush therapy) 등과 같이 급속히 증량하는 경우에 부작용이 생기는 경우가 많은데 이와는 달리 SLIT에서는 초기치료 단계의 스케줄과 부작용 발생율과는 관련이 없다. 대부분의 SLIT연구는 단일 항원을 가지고 한 연구이다. 여러 항원을 가지고 SLIT의 안정성에 대한 연구에서 단일항원을 사용한 그룹과 여러 항원을 동시에 사용한 그룹에 있어 부작용 발생률에 있어 유의한 차이가 없었다.[41,42]

호흡기 알레르기의 예후에 대한 SLIT의 영향

호흡기 알레르기는 자연적인 진화과정이 있다. 즉 소아에서 아토피행진 등이 이에 해당한다. 알레르기 비염이 천식이 발생하는데 독립적인 위험요소로 작용할 수 있으며 자주 천식으로 진행하는 것은 잘 알려져 있다. 약 16%에서 40%의 비염 환자가 나이가 들면서 천식으로 발전하며,[43,44] 비염 환자에서 천식으로 발전할 위험성

이 2.2배에서 5.4배까지 높다고 알려져 있다.[45] 호흡기 알레르기의 또 다른 자연적인 과정은 성인과 소아 모두에서 시간이 감에 따라 새로운 항원에 피부 감작이 된다는 것이다.[46] 따라서 이러한 호흡기 알레르기의 자연적인 진화과정을 차단하면천식이 새로 생기거나 새로운 항원에 감작이 되는 것을 막을 수 있다. 이러한 효과는 이미 SCIT에서 40년 이상 증명이 되었으며 SCIT에 의한 이러한 천식 발생 차단 효과는 7년 이상 지속되었으며 또한 새로운 항원에 대한 감작되는 것을 예방하는 효과를 보여주었다.[47] SLIT에서는 이러한 질병을 변환시키는 효과가 밝혀진 역사가 10년밖에 되지 않았다.

천식 예방

SLIT이 비염이 있는 소아에서 천식이 생기는 것을 억제한다는 연구에서 113명의 grass pollen에 대해 알레르기 비염이 있는 5세에서 14세의 소아에서 약물과 SLIT을 병행한 그룹과 증상 치료만 한 그룹을 3년 후에 비교하였을 때 증상 치료만 한 그룹에서 천식의 발생이 3.8배 이상 높았다.[48] 다른 연구에서 216명의 알레르기 비염이 있으면서 천식이 있거나 가끔 증상이 있는 소아를 대상으로 SLIT과 약물 치료를 병행한 그룹과 대조군으로 약물만 사용한 그룹을 비교한 연구에서 3년 동안 오직 SLIT 그룹에서만 유의하게증상과 약물 점수의 감소를 보여주었다. 또한 이중 196명의 환자를 3년 후 관찰한 결과 SLIT 그룹에서는 1.5%, 대조군에서는 30%에서 천식이 지속되는 것을 보여주어 약 4배 이상의 차이를 보여주었다.[49] 이러한 소아에서 천식발생의 예방효과는 기존의 SCIT에서 보여준 것과 유사한 결과이다.

새로운 항원에 대한 감작 예방

아직까지 SLIT이 새로운 항원에 대해 감작을 막는 효과에 대한 이중 맹검 검사 결과는 없다. 한 연구에서 511명을 대상으로 SLIT으로 치료한 군과 약물로만 치료한 군에서 3년 후에 새로운 항원에 대한 감작을 비교한 결과 새로운 항원에 감작이 일어난 경우는 38% 이고 SLIT을 받은 경우는 5.9% 이었다.[50] 다른 연구에서도 소아를 대상으로 3년 후에 비교한 결과 SLIT으로 치료받은 경우는 새로 감작이 일어나는 경우가 SLIT군에서는 4/130 예이고, 대조군에서는 23/66예 이었다.[49]

장기간 효과

SLIT에 대한 장기간의 효과를 본 연구는 거의 없다. 60명의 소아를 대상으로 한 연구에서 SLIT으로 5년간 치료한 군과 약물 치료만 받은 환자를 비교하였을 때 치료 후 천식 발생에 있어 대조군은 처음과 별 차이가 없었으나, SLIT군은 치료 초기에 비해 5년 후 훨씬 유의하게 천식 발생률이 낮았으며, 이러한 효과는 SLIT을 그만 둔 후에도 다시 5년간 지속되었다.[50]

집먼지 진드기 알레르기 환자에서 SLIT으로 치료한 후 15년간 추적 관찰한 연구에서 각각 3년, 4년, 5년간 SLIT을 각각 사용한 그룹에서 4년간 사용한 그룹이 가장 임상적 효과와 장기적인 효과가 좋았다고 하였다. 또한 SLIT을 4년간 받은 환자들은 이 치료를 그만두고 7년 후에도 그 증상 점수가 다른 1년이나 3년을 치료받은 그룹에 비해 유의하게 개선되는 것을 보여주었다.[51]

소아에서의 SLIT

비 염

SLIT에 대해 소아에서 70여 개의 연구가 시행되었는데 이중 최근 10개의 DBPC-RCT meta-analysis가 시행되었는데 placebo group에 비해 증상과 약물 사용에 있어 유의한 차이가 있었다고 보고하였다.[27] 88명의 계절성 알레르기 비염 환자에서 2개의 tree-pollen에 대해 18개월간 SLIT을 시행한 경우 사용한 양에 비례해서 증상과 약물사용에 있어 유의하게 감소하였다.[52]

천 식

천식이 있는 소아에서 2년간 SLIT으로 치료한 후에 placebo group에 비해 증상 점수와 약물 사용에 있어 유의하게 호전이 되었다.[24] 97명의 소아 천식이 있는 환자에서 집먼지 진드기에 대한 SLIT을 시행한 결과 증상 점수와 폐기능에 개선 효과를 보여주었다.[53] 그러나 다른 2개의 DBPC 연구에서 HDM에 대한 SLIT의 치료 효과는 부정적이었다.[54]

다른 알레르기 질환

아토피 피부염이 있는 소아들[55]과 cow-milk에 대해 알레르기가 있는 소아에서는[56] SLIT이 긍정적인 결과

를 보여주었지만 좀 더 연구가 필요하다.

SLIT에 대한 가이드라인

초기 가이드라인은 전문가들에 의한 임상적 연구와 의견에 주로 의지하여 이루어졌지만 현재는 가이드라인을 만드는데 근거중심의학(evidence based medicine, EBM)이 필수적인 요소로 알려져 있다.[57,58] ARIA가이드라인은 EBM으로 처음 만들어진 것이다.[59,60] 알레르기 비염 환자들에서 면역치료를 위한 선택 기준은 1) 증상이 일 년 내내 지속되거나 또는(and/or) 2) 적당한 약물치료에 잘 조절되지 않는 환자들(SCUAD, Severe Chronic Upper Airway Disease) 이거나 3) 약물 치료에 부작용이 있었거나 4) 약물치료를 원하지 않는 사람들(주사요법을 거부하거나 상습적이거나 장기간의 약물을 원하지 않는 경우) 등이다. 기존의 무작위 연구에서는 이러한 기준에 맞는 환자들을 포함하고 있지는 않다. 또한 아직까지 환자들의 나이에 대해서는 논란의 여지가 있다. 새로운 연구들에서는 SLIT이 학령기 어린이들에게 효과적이나 아직까지 취학 전(preschool) 아이들에 대한 연구는 없다. 취학 전 아이들에 대해서는 현재 안전성에 대해 1단계 임상 연구가 아직 시행되고 있다. 따라서 가이드라인에 따르면 5세 이후에서 면역 치료를 권유하고 있다.[61]

SLIT 치료 환자의 선택기준

환자들이 SLIT에 적응증이 되기 위해서는 반드시 피부반응 검사나 serum IgE 항체 검사 등으로 확인된 항원에 대해 IgE 감작이 있고, 환자들이 민감한 항원에 노출 시 임상적 증상과 연관성이 있어야 한다. 즉 특정한 알러젠 양의 증가에 의한 면역 조절이 항원에 자연 노출되었을 때 생기는 알레르기 증상을 막아주기 위해서는 반드시 알러젠이 임상적으로 확인이 되어야 한다. 많은 사람들에서 피부반응 검사에 양성이거나 혈청 특이 IgE가 IgE>0.35 kU/L 이더라도 증상이 발현되지 않는다. 따라서 면역치료 대상이 되는 환자들을 잘 선택하는 것이 치료 효과를 높이는데 중요한 역할을 할 수 있다. 면역치료 필요성의 판단 기준은 증상이 약물에 의해 감소되는 정도, 증상을 조절하는데 필요한 약물의 양과 종류, 효과적인 항원 회피가 가능한지 등에 의한다.[62,63] 단항원에 감작된 환자들이 SLIT에 이상적인 후보들이지만 다항원에 감작된 환자들에게도 단항원 치료가 효과적임이 증명되었다.

SLIT을 초기치료로도 고려할 수도 있다. 즉 약물치료에 대한 실패가 SLIT을 사용하는데 있어 반드시 필수적인 선행요소는 아니다. 따라서 SLIT은 호흡기 알레르기 치료 전략에 있어 초기 치료로 제안될 수도 있다.

중심 단어 : 알레르기 비염 · 설하면역치료.

REFERENCES

1) Scadding GK, Brostoff J. *Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. Clin Allergy 1986;16 (5):483-91.*
2) Immunotherapy. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 1993;48 (14 Suppl):7-35.*
3) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102 (4 Pt 1):558-62.*
4) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Aria Workshop Group World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108 (5 Suppl):S147-334.*
5) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 Suppl 86:8-160.*
6) Passalacqua G, Durham SR. *Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2007;119 (4):881-91.*
7) Zemann B, Schwaerzler C, Griot-Wenk M, Nefzger M, Mayer P, Schneider H, *et al. Oral administration of specific antigens to allergy-prone infant dogs induces IL-10 and TGF-beta expression and prevents allergy in adult life. J Allergy Clin Immunol 2003;111 (5):1069-75.*
8) Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Bergé S, Appel T, *et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcepsilonRI expression. J Allergy Clin Immunol 2003;112 (1):141-8.*
9) Allam JP, Peng WM, Appel T, Wenghoefer M, Niederhagen B, Bieber T, *et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. J Allergy Clin Immunol 2008;121 (2):368-74.e1.*
10) Van Wilsem EJ, Van Hoogstraten IM, Brevé J, Scheper RJ, Kraal G. *Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. A local affair. Immunology 1994;83 (1):128-32.*
11) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut

A, *et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007;120 (6): 1338-45.*

12) Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, *et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. J Allergy Clin Immunol 2008 ;121:512-8.e2.*

13) Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, *et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. Int Arch Allergy Immunol 2005;136 (3): 287-94.*

14) Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, *et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. Lancet 1998;351 (9103):629-32.*

15) Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S, *et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. Pediatr Allergy Immunol 2003;14 (3):216-21.*

16) Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. *Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. J Allergy Clin Immunol 2007; 120 (3):707-13.*

17) Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D, *et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. Int Arch Allergy Immunol 1999; 120 (3):218-24.*

18) Rolinck-Werninghaus C, Kopp M, Liebke C, Lange J, Wahn U, Niggemann B. *Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. Int Arch Allergy Immunol 2005;136 (2):134-41.*

19) Fenoglio D, Puppo F, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, Tosca MA, *et al. Sublingual specific immunotherapy reduces PBMC proliferations. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2005;37 (4):147-51.*

20) Ciprandi G, Cirillo I, Fenoglio D, Marseglia G, Tosca MA. *Sublingual immunotherapy induces spirometric improvement associated with IL-10 production: preliminary reports. Int Immunopharmacol 2006;6 (8):1370-3.*

21) Dahl R, Stender A, Rak S. *Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy 2006;61 (2):185-90.*

22) Röder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. *Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. J Allergy Clin Immunol 2007;119 (4):892-8.*

23) Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, *et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 1999;54 (3):249-60.*

24) Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. *Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 2000;55 (9):842-9.*

25) Wilson DR, Torres LI, Durham SR. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2):CD002893.*

26) Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. *Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. Allergy 2006;61 (10):1162-72.*

27) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, *et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97 ((2):141-8.*

28) Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. *Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. Clin Exp Allergy 1996;26 (11):1253-61.*

29) Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. *Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Allergy 2004;59 (1):45-53.*

30) Piazza I, Bizzaro N. *Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to Dermatophagoides pteronyssinus. Ann Allergy 1993;71 (5): 461-9.*

31) Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. *Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82 (5): 485-90.*

32) Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola GB, Di Cara G, Frati F. *Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39 (4):119-22.*

33) Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, Bartra J, Tella R, *et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100 (3):283-4.*

34) Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, *et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2007; 120 (1):164-70.*

35) Stewart GE 2nd, Lockey RF. *Systemic reactions from allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992;90 (4 Pt 1):567-78.*

36) Blazowski L. *Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. Allergy 2008;63 (3):374.*

37) Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. *Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. Allergy 2006;61 (10):1235.*

38) Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. *Anaphylaxis*

to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. Allergy 2007;62 (5):567-8.

39) Antico A, Pagani M, Crema A. *Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. Allergy 2006;61 (10):1236-7.*

40) de Groot H, Bijl A. *Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. Allergy 2009;64 (6):963-4.*

41) Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, Canonica GW, *et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. Allergy 2008;63 (12):1637-9.*

42) Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. *The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. Allergy 2008;63 (3):375-6.*

43) Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Di Pede F, *et al. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. Allergy 2005;60 (3):343-9.*

44) Lombardi C, Passalacqua G, Gargioni S, Senna G, Ciprandi G, Scordamaglia A, *et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years. Respir Med 2001;95 (1):9-12.*

45) Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, *et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA (2)LEN. Allergy 2007;62 Suppl 84:1-41.*

46) Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, Canonica GW, *et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. Allergy 2006;61 (10):1209-15.*

47) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, *et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy 2007;62 (8):943-8.*

48) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, *et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2004;114 (4):851-7.*

49) Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, *et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101 (2):206-11.*

50) Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, *et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. Clin Exp Allergy 2003;33 (2):206-10.*

51) Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. *Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life. Int Arch Allergy Immunol 2007;142 (1):70-8.*

52) Valovirta E, Jacobsen L, Ljørring C, Koivikko A, Savolainen J. *Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. Allergy 2006;61 (10):1177-83.*

53) Bahçeciler NN, Işik U, Barlan IB, Başaran MM. *Efficacy of sublingual immunotherapy in childrenwith asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. Pediatr Pulmonol 2001;32 (1):49-55.*

54) Hirsch T, Sähn M, Leupold W. *Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. Pediatr Allergy Immunol 1997;8 (1):21-7.*

55) Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, *et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2007;120 (1):164-70.*

56) de Boissieu D, Dupont C. *Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. Allergy 2006;61 (10):1238-9.*

57) Bousquet J, Bieber T, Fokkens W, Humbert M, Kowalski ML, Niggemann B, *et al. Consensus statements, evidence-based medicine and guidelines in allergic diseases. Allergy 2008;63 (1):1-4.*

58) Sackett DL, Rosenberg WM. *The need for evidence-based medicine. J R Soc Med 1995;88 (11):620-4.*

59) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group World Health Organization. *Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108 (5 Suppl):S147-334.*

60) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 Suppl 86:8-160.*

61) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, *et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;81 (5 Pt 1):401-5.*

62) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102 (4 Pt 1):558-62.*

63) Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. *Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol 2006;117 (5):1021-35.*