

알레르기 질환에서 피하면역주사요법과 설하면역요법

가천의과대학 의학과대학원 길병원 이비인후과학교실

김 선 태

Subcutaneous Immunotherapy vs. Sublingual Immunotherapy in Allergic Disease

Seon-Tae Kim, MD, PhD

Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery, Gachon University School of Medicine, Gil Medical Center, Incheon, Korea

서 론

알레르기 비염은 지난 20년간 서구생활 양식을 하는 나라에서는 항히스타민제나 스테로이드제의 사용에도 불구하고 그 유병율이 두 배 이상 증가하였다. 미국에서는 약 20%, 유럽에서는 약 23%의 유병율을 보이고 있다. 이러한 알레르기 질환을 근본적으로 치료할 수 있는 유일한 방법은 allergen-specific immunotherapy(SIT)를 통한 면역 조절뿐이며 또한 면역 치료는 알레르기 비염에서 천식에 이르는 알레르기 질환의 자연 경과를 예방할 수 있다고 알려져 있다.

면역 치료는 1911년 Leonard Noon에 의해 꽃가루에 대한 알레르기 비염환자에서 처음 시작 된 후 약100년이 경과 하였다. 이후 피하면역 주사요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT)은 면역치료의 주요 방법으로 지난 30년간 면역치료의 기전에 대한 연구는 많이 있어 왔으나 전체적인 위험/효과에 대한 비율에 있어서는 큰 변화가 없었다.¹⁾

지금까지 알레르기 비염에서 SCIT은 그 효과가 이미 검증되었지만 치료과정 중의 안전성과 부작용이 항상 문제가 되어왔다. SCIT의 사용율은 미국에서는 천식과 알
교신저자 : 김선태, 405-220 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의과대학 의학과대학원 길병원 이비인후과학교실
전화 : (032) 460-3324 · 전송 : (032) 467-9044
E-mail : rhinokim2002@hanmail.net

레르기 비염환자 중 2.2%에서 8.6%, 독일에서는 7%로 보고되고 있다. 영국 이비인후과 전문의 중에 오직 6.6%만이 면역치료를 시행한다고 하였다.¹⁾ 최근 20년 전부터 유럽에서는 SCIT의 안정성과 효과를 개선시킨 설하면역치료(sublingual immunotherapy, SLIT)가 개발되어 그 효과가 이미 여러 연구에서 검증되었다.

면역요법의 대상 환자 선정 기준

보통 SCIT은 약물 치료에 잘 반응을 하지 않거나 알레르기비염에서 항원 회피가 어려운 경우, Ig-E에 의한 알레르기성 결막염, 약물치료를 피해야 하는 경우 등에서 이차적인 치료로 추천되고 있다.²⁾ SCIT은 동반된 천식에 대해서는 좋은 효과를 보이나 아주 심한 조절이 안 되는 천식에서는 전신 부작용의 위험 때문에 SCIT을 사용해서는 안 된다(Table 1).

또한 WAO에서 선정한 SLIT을 위한 선택 기준은 1) 꽃가루나 집먼지에 대한 알레르기에 의해 비염이나 비결막염이 있는 경우 2) 적당한 약물치료를 잘 조절되지 않는 환자들(SCUAD, Severe Chronic Upper Airway Disease) 이거나 3) 약물치료를 부작용이 있었거나 4) SCIT 치료를 받는 동안 전신적인 부작용을 경험한 경우 5) 주사 요법을 거부한 사람들 6) 장기간의 약물치료를 원하지 않는 경우 등이다.³⁾ 환자들이 면역치료에 적응증이 되기 위해서는 반드시 피부 반응 검사나 serum IgE

Table 1. Guidelines for the use of subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis

Source	Territory	Recommendation for patient selection
Joint Taskforce on parameters (AAAAAI, ACAAI and JCAAI)	US	IgE-mediated allergy in patients who do not have unstable asthma and whose symptoms are unsatisfactorily managed with other medications
ARIA/GA LENA/WHO/ALLeGen	Europe/worldwide	IgE-mediated allergy where pharmacotherapy has been unsuccessful
EAACI	Europe	Following unsuccessful pharmacotherapy where 1-2 allergens involved
BSACI	UK	Consider after exhausting other treatment options if sensitive to one or two allergens
Wonca, IPAG, IPCRG	Worldwide (primary care)	Consider if moderate-mild or severe intermittent symptoms

AAAAAI : The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI : The American College of Allergy, Asthma and Immunology, JCAAI : Join Council of Allergy, Asthma and Immunology, ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, GA²LEN : Global Allergy and Asthma European Network, WHO : World Health Organization, EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology, BSACI : British Society for Allergy and Clinical Immunology, Wonca : World Organization of Family Doctors, IPAG : International Primary Care Airways Group, IPCRG : International Primary Care Respiratory Group, IgE : Immunoglobulin E

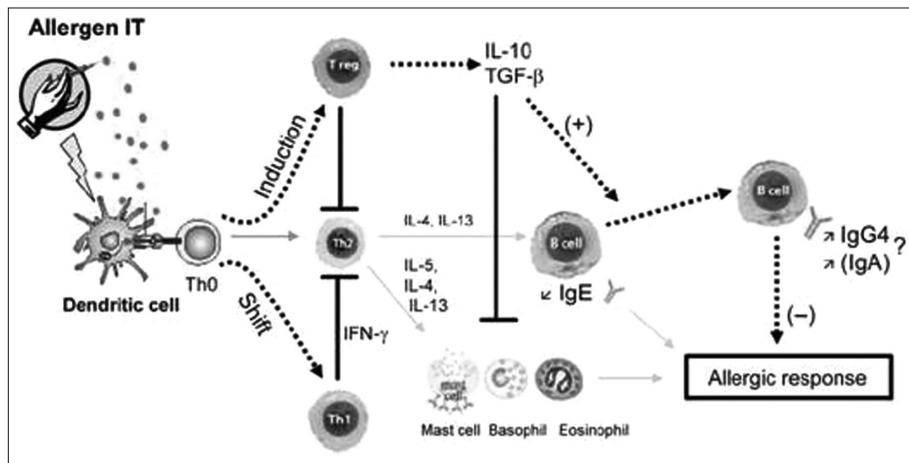


Fig. 1. Schematic representation of the potential immune deviation leading to the beneficial effects of SIT. Allergen SIT results in both a shift in allergen-specific T-cells from Th2 to Th0/Th1 responses and the generation of IL-10 and TGF- β producing Tregulatory (Treg) cells. Allergen-specific Th1 immune responses protect against the development of allergic disorders by inducing the production of IFN- γ , which inhibits the development of Th2 cells. The regulatory cytokines IL-10 and TGF- β induce switching of B cell responses in favor of IgG4 antibodies and IgA antibodies, respectively, and suppress IgE production. IL-10 and TGF- β directly or indirectly suppress effector cells of allergic inflammation such as mast cells and eosinophils thereby preventing release of mediators and late-phase inflammation. Solid gray arrows represent immune response pathway to natural exposure ; dotted arrows represent immune response pathway to IT ; blocked lines represent inhibition.⁴⁾

항체 검사 등으로 확인된 항원에 대해 IgE 감작이 있어야 하고, 환자들이 민감한 항원에 노출 시 임상적 증상과 연관성이 있어야 한다. 많은 사람들에서 피부반응 검사에 양성이거나 혈청 특이 IgE가 >0.35 kU/L 이더라도 증상이 발현되지 않는다. 또한 가이드라인에 따르면 5세

이후에서 면역 치료를 권유하고 있다.⁴⁾

면역요법의 반응 기전

일반적으로 면역 치료가 기존 치료와 다른 점은 특이

항원에 대해 Treg 반응을 증가시키고 Th2 반응을 억제하여 알레르기 반응을 면역학적으로 조절하고 알레르기의 초기 및 후기 임상 증상을 개선하는데 있다. 이러한 증상의 개선은 초기에는 IL-10의 반응을 유도하고 후기에는 antigen specific Ig4의 증가에 의한다. 이러한 항원 특이성 IgG 항체는 항원 특이적 IgE와 관계된 비만세포의 활성화를 막으며 antigen capture와 T-세포에 대

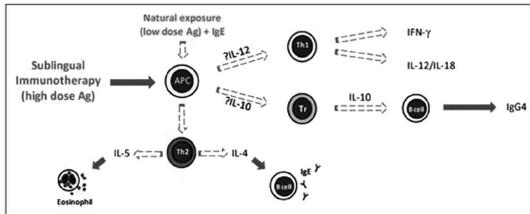


Fig. 2. Postulated mechanisms of sublingual immunotherapy given current evidence. Repeated high-dose allergen acts via antigen presenting cells within the sublingual mucosa. These cells then stimulate the development of regulatory or Th1 cells in preference to Th2 cells. Regulatory T cells may enhance B cell IgG4 production.³⁹⁾

한 발현을 억제한다.⁵⁻⁷⁾ SCIT의 면역 기전에 대해서는 이미 많은 연구가 되어 있으며 IgG4의 증가에 대해서도 확립이 되어 있으나(Fig. 1), SLIT의 면역학적인 기전은 SCIT과 유사하리라 추측되지만 아직도 보고자 마다 다른 결과를 보여주고 있어 그 정확한 기전은 확립이 되어 있지 않다(Fig. 2, 3).

집먼지 진드기에 대해 알레르기가 있는 소아 23명을 대상으로 SLIT과 SCIT그룹으로 나누어 동시에 치료를 시행하여 말초 혈액에서 2년까지의 각종 지표의 변화를 비교한 결과, Specific IgE와 Ig4의 증가는 오직 SCIT 치료군에서만 발견되었고, specific IgE/IgG4 ratio는 양 그룹 모두에서 유의하게 감소 되었다(Fig. 4). SCIT과 SLIT 모두에서 CD4/CD8 ratio가 시간이 감에 따라 증가하였는데, CD4+CD25+의 증가와 CD8+CD25+의 감소는 오직 SCIT그룹에서만 발견되었다. IFN- γ /IL-4의 ratio로 표현되는 Th2에서 Th1으로 이동은 오직 SCIT에 의해 치료 받은 CD4 T세포에서만 발견되었다. 따라

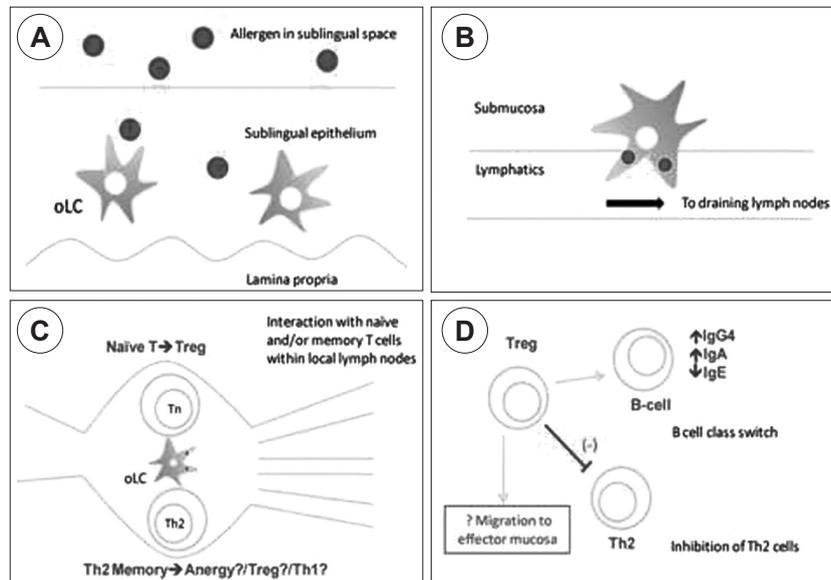


Fig. 3. Proposed pathway of allergen and mechanisms of sublingual immunotherapy within the oral mucosa and local lymph nodes. A : Allergen is taken up by oral Langerhans' cells (oLC) within the sublingual epithelium, possibly mediated by the high-affinity IgE receptor, Fc ϵ RI. B : Following allergen uptake oLCs migrate across the submucosa to draining lymphatic vessels. C : Within the regional lymph nodes (submaxillary, cervical, internal jugular), oLCs present allergen to T cells. oLC may produce IL-10 and TGF- β and up regulate IDO (indoleamine 2, 3-dioxygenase) during interaction with T cells. This may lead to the development of regulatory T cells and Th1 cells and inhibition of Th2 cells. D : Regulatory T cells subsequently encourage B cell immunoglobulin class switching to IgG4 and IgA, likely via the secretion of IL-10 and TGF- β , respectively. Regulatory T cells may inhibit Th2 cells via secretion of these cytokines or by direct cell-cell contact. Regulatory T cells may subsequently migrate to allergen-exposed effector mucosae.³⁹⁾

서 알레르기가 있는 소아에서 치료에 따라 각각 다른 양상의 면역학적 반응을 보였으나 주관적인 임상적 호전에 있어서는 비슷하였다.⁸⁾

면역치료의 임상효과

SCIT의 임상 효과

WAO의 면역치료 가이드라인에 따르면 증상 점수와 약물 사용 점수를 합한 결과를 주요 면역치료에 대한 효과 판정자료로 추천하고 있다. 그 외에 개인 증상 점수의 변화나 환자의 삶의 질에 미치는 영향 등이 포함되었다. 최근 Cochrane에 의한 대규모 연구에서 SCIT의 유효성에 대한 보고에 의하면 SCIT이 계절성 알레르기 비염의 증상을 개선시키고 약물 사용 횟수를 줄이며, 삶의 질을 개선시킨다는 것을 보여주었다. 이 연구는 51개의 논문에 있는 데이터를 기본으로 한 결과를 발표하였는데 15개의 임상 연구에서 플라세보 그룹에 비해 SCIT 그룹에서 유의하게 증상 점수가 감소하였고, 13개의 임

상 연구에서는 유의하게 약물 사용 빈도가 줄었다.⁹⁾

SCIT은 알레르기 비염, 천식, 곤충 알레르기 등의 치료에 효과가 있음이 밝혀졌으며, 일부 아토피 피부염 환자에서 긍정적인 효과를 시사하는 결과들이 있다. 그러나 이 치료는 음식물 알레르기에는 추천되어지지 않으며 구강 알레르기 증상에는 효과가 있을 수도 있다. 가장 좋은 반응은 꽃가루, 집먼지 진드기, 동물의 비듬, 곤충 독 등에서 추출한 것에 대한 것이다. 곰팡이나 고무 알레르기가 있는 경우에는 아직 제한된 결과만 있을 뿐이고 바퀴벌레에 대해서는 아직 그 효과가 보고된 바가 없다. 피하 면역 주사의 효과는 사용 양에 비례하는데 효과적인 양의 1/5나 1/20로는 전혀 효과를 보이지 못한다. 상호 교차 반응을 보이지 않는 항원들을 가지고 혼합하여 하는 치료가 효과적임이 알려져 있다.¹⁰⁾

SLIT의 임상 효과

잔디 꽃가루에 대해 알레르기 비결막을 동반한 천식 환자 114명에서 Grass allergen tablet인 Grazax[®]을 가

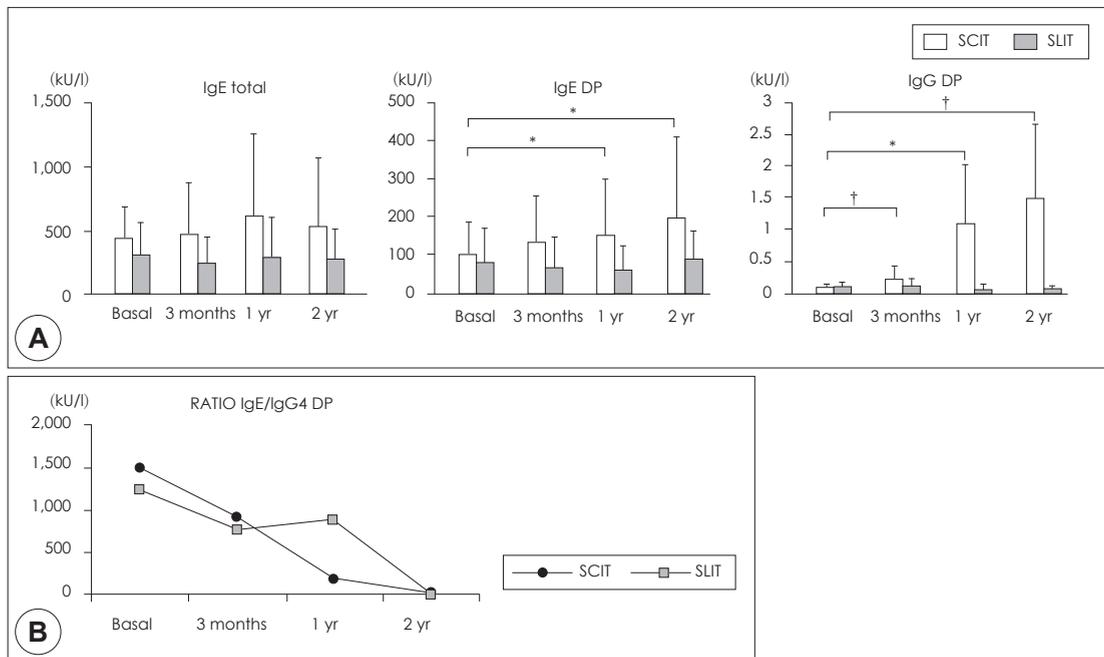


Fig. 4. A : Comparison of total IgE, specific IgE and specific IgG4 to Dermatophagoides pteronyssinus (DP) at different time intervals (before immunotherapy, and three months, 1 yr and 2 yr after beginning treatment) in patients with subcutaneous (SCIT) and sublingual immunotherapy (SLIT). The results are expressed in kU/l as mean \pm s.d. concentration (* : $p < 0.05$, † : $p < 0.005$). B : IgE/IgG4 ratio at different time intervals, in patients with subcutaneous (SCIT) and sublingual immunotherapy (SLIT).⁸⁾

지고 꽃가루 철 전에 10주에서 14주간 치료한 결과 시즌 중에 천식 증세나 약물 사용 횟수에서는 플라세보 그룹과 차이가 없었으나, 비결막염 증상 점수에 있어서는 플라세보 그룹에 비해 증상 점수는 37%, 약물 사용 점수에 있어서는 41% 감소하는 것을 보여주었다.¹¹⁾ 그러나 전문적으로 면역 치료를 의뢰 받는 곳이 아닌 실제적으로 일차 진료에서 조사한 결과 잔디 꽃가루에 대해 알레르기가 있는 6세에서 18세에 이르는 168명의 소아청소년을 대상으로 2년간 SLIT으로 치료한 군과 플라세보 군을 비교한 결과 양 군간의 증상 점수나 약물 사용 점수, 삶의 질 등 치료 효과 면에 있어 유의한 차이가 없었다는 보고도 있다.¹²⁾

이중 맹검으로 집먼지 진드기에 대한 천식환자 85명에 대해 SLIT으로 25개월간 치료한 결과 플라세보 그룹에 비해 폐기능, 기관지 과민성, 삶의 질 등에서 모두 면에서 개선되는 효과를 보여주었다.¹³⁾ 또한 집먼지 진드기에 대한 알레르기가 있는 8세에서 15세 사이의 천식 환자 소아 21명을 대상으로 2년간 SLIT으로 치료한 결과 천식 증상과 약물 사용이 유의하게 좋아졌으며 전반적인 천식 증상에 대한 visual analog score가 플라세보 그룹에 비해 유의하게 개선되었다. 그러나 면역학적 결과에서는 IgE, IgG 또는 IgG4에서는 차이가 없었다.¹⁴⁾ 따라서 SLIT이 알러젠에 따라 차이가 있지만 전체적으로 효과적임이 알려져 있다. 대규모 연구에 의하면 비록 연구의 다양성이 크기 때문에 결론이 제한적이기는 하지만 성인 및 소아의 알레르기 비염, 천식 등에 SLIT이 효과적임을 보여주고 있다.

SCIT과 SLIT의 임상 효과에 대한 비교

SCIT과 SLIT의 치료 효과를 비교한 연구는 6개인데 이중 5개의 연구는 SLIT의 효과가 SCIT과 유사하다고 보고하였다.

20명의 대상을 잔디 꽃가루에 알레르기가 있는 환자들을 대상으로 1년간 SCIT과 SLIT을 각각 시행한 후 총 2년간 비교한 결과 총 알러젠의 양에 있어서는 SLIT이 약 2.4배정도 더 많이 사용하였으나, 양 그룹 모두에서 증상 점수나 약물 사용횟수에 있어 플라세보 그룹에 비해 훨씬 좋아졌으며 양 치료간에 거의 유사한 효과를 보여주었다.¹⁵⁾ 자작나무 꽃가루에 대한 알레르기가 있

는 58명의 환자를 대상으로 2년간 SLIT과 SCIT을 각각 시행한 후 그 결과를 비교하였는데 SLIT은 치료 초기에 비해 증상의 정도가 플라세보에 비해 1/2로 감소하였고 SCIT은 초기에 비해 1/3로 감소하였다. 양 그룹간에 통계학적인 차이는 없었다. 증상 점수와 약물 사용 횟수에 있어 치료한 그룹에서 플라세보에 비해 유의한 차이를 보였다.¹⁶⁾

최근 보고에 의하면 집먼지 진드기에 대해 천식 및 알레르기가 있는 48명의 소아들을 대상으로 1년간 약물 치료한 군(16명), SLIT군(16명), SCIT군(16명)으로 비교한 결과 비염 증상 및 천식 증상에 있어 SLIT군과 SCIT군 모두에서 약물치료 군에 비해 유의하게 증상 및 약물 사용이 감소하였다. 또한 면역 치료 군에서 집먼지 진드기에 대한 specific IgE와 비강 자극 반응에 대한 약물 농도도 증가하였다. SLIT에서는 부작용이 없었으나 SCIT에서는 두 명에서 심각한 부작용을 보여주었다. 따라서 SLIT군과 SCIT으로 치료한 모든 군에서 약물 치료보다 임상적으로 개선되는 효과를 보여주었다고 하였다.¹⁷⁾

알레르기 비염에 대한 SLIT과 SCIT의 치료 효과의 비교에 대한 지금까지 발표된 논문들을 가지고 Cochrane collaboration에 의한 대규모 연구가 시행되었다. SLIT은 979명의 환자를 대상으로 한 22개의 이중 맹검에 의한 플라세보 연구결과 증상 감소는(SMD -0.42), 약물 감소는(SMD -0.43)이었다. 이에 비해 SCIT은 2,871명을 대상으로 한 51개의 연구에서 증상 호전이(SMD -0.73)이었고 약물 개선이(SMD -0.57)으로 나와 SLIT에 비해 SCIT이 치료 효과가 더 효과적임을 보여주었다.¹⁾ 영국의 연구에서도 꽃가루 시즌 전에 미리 면역 치료를 시행한 후 시즌 중에 증상을 보았을 때 플라세보에 대비한 효과의 차이에 있어 SCIT이 SLIT에 비해 두 배 이상 효과적임을 보여주었다.¹⁸⁾

집먼지 진드기에 대한 알레르기 비염이 환자 193명을 대상으로 한 연구에서 SLIT시에 들어간 알러젠의 양이 SCIT에 비해 약 3배 이상 많았다. 양 그룹에서 3년 동안 임상적 개선은 비슷한 양상을 보였으나 치료를 중단한 후 3년간 추적관찰 하였을 때 SCIT그룹에서는 증상의 증가가 없었으나 SLIT그룹에서는 3년간 증상이 증가하였다. SCIT 그룹에서는 또한 비폐쇄의 감소와 집먼지 진드기에 대한 피부 반응 검사상 훨씬 더 좋은 결과를

보여주었다. 따라서 위의 결과들을 보았을 때 SCIT이 SLIT에 비해 훨씬 우수한 반응을 보임을 시사한다.¹⁹⁾

면역 요법의 안전성

SCIT의 부작용

일반적으로 SCIT의 전신 부작용의 발생률은 일반적으로 1,000회 주사에 2회(0.2%) 또는 5%나 7%로 알려져 있다. 다른 보고에 의하면 전신 부작용은 25년간 300,000 주사 후에 주사 횟수당 0.061%(환자 기준 2.1%)에서 발생하였는데 두드러기(59.3%), 가벼운 천식(23.9%)이 가장 많았다.²⁰⁾ 북아메리카에서는 1973년부터 2001년 동안 SCIT 주사로 인해 76명의 직접적인 혹은 간접적으로 치명적인 사고들이 보고되었다. 치명적인 사고(fatal reaction)는 약 2백만 또는 2.5백만 주사마다 한 번 정도 일어났으며, 1985년부터 2001년까지는 매년 평균 3에서 3.4명의 사망이 보고되었다. 2001년에서 2007년 사이에는 추가로 6개의 치명적인 사고가 보고되었다.¹⁾ 1985년부터 2001년 사이에 일어난 치명적인 사고 34예를 검토하여 기여 가능 원인들을 밝혔다. 62%의 경우에서 조절되지 않는 천식이 있었고, 53%에서 과거에 전신 부작용이 있었으며, 꽃가루 시즌이 최고일 때 SCIT을 주사한 경우가 47%이었고, 에피네프린을 늦게 주사한 경우가 43%이었다. 따라서 대부분의 치명적인 경우는 잘 조절되지 않는 천식을 동반하거나, 잘 준비되지 않은 경우에 면역주사를 놓은 경우, 에피네프린을 빠르게 쓸 수 없었던 경우이거나 의학적으로 감독이 제대로 안된 경우 등이었다.²⁰⁾

SLIT의 부작용

SCIT에 비해 SLIT의 가장 큰 장점은 안정성에 있다. 구강점막반응은 SLIT의 국소 반응으로 약 75%의 환자에서 발생하였는데 주로 초기치료 시기에 발생하였다. 이들 부작용의 대부분은 위장관 증상, 비결막염증상, 두드러기 등이다. 1688명의 환자를 대상으로 한 연구에서 플라세보 그룹은 152명(11.7%)에서 부작용을 보였으나 면역치료그룹에서는 353명(21%)에서 823개의 부작용을 보고하였다(2.9 per 1,000 doses).²¹⁾ 지금까지 58개의 연구에서 3,984명의 환자를 대상으로 한 연구에서 아

도 14번의 SLIT과 관계된 심각한 부작용이라고 보고되었고, 4개의 SLIT과 관련된 아나필락시스 반응이 보고되었지만 치명성을 보인 경우들은 없었으며 대부분의 심각한 부작용은 천식 발작이었다. 다른 것들로는 복통 및 구토, 구개수의 부종, 48시간 이상 지속된 두드러기 등이었다.^{21,22)}

면역 요법의 예후

면역 요법이 알레르기 자연 경과에 미치는 영향

호흡기 알레르기의 또 다른 자연적인 과정은 성인과 소아 모두에서 시간이 감에 따라 새로운 항원에 피부 감각이 된다는 것이다.²³⁾ 따라서 이러한 호흡기 알레르기의 자연적인 진화과정을 차단하면 천식이 새로 생기거나 새로운 항원에 감각이 되는 것을 막을 수 있다. 이러한 효과는 이미 SCIT에서 40년 이상 증명이 되었으며 또한 새로운 항원에 대한 감각되는 것을 예방하는 효과를 보여주었다.²⁴⁾ SLIT에서는 이러한 질병을 변환시키는 효과가 밝혀진 역사가 10년 밖에 되지 않았다.

SCIT의 예방 효과

SCIT은 단일항원에 감각된 젊은 성인들에서 면역 치료 기간뿐만 아니라 치료가 끝난 후 수 년까지도 새로운 항원에 감각 되는 것을 예방해준다. 이러한 효과는 다 항원에 감각된 환자들에서는 보여주지 못하였다.¹⁰⁾ 6세에서 14에 이르는 소아에서 timothy나 birch에 대한 알레르기 비염이 있는 환자들을 대상으로 79명은 3년간 피하 면역주사를 맞았고, 72명은 치료 받지 않았을 때, 3년 후 치료 그룹에서는 79명 중 24%에서 천식이 발생하였으나 대조군 76명 중에서는 44%에서 발생하였다. 이러한 효과는 면역 치료가 끝난 후 7년 후에도 비슷한 양상을 보여주었다.²⁵⁾

SLIT의 예방 효과

잔디 꽃가루에 알레르기가 있는 5세에서 14세에 이르는 환자들 118명을 대상으로 3년간 SLIT으로 치료한 군과 약물로만 치료한 군을 비교하였을 때 약물로만 치료한 군에서 3년 후에 SLIT으로 치료한 군에 비해 천식 발생율이 약 3.8배 높았다고 보고하였다.²⁶⁾ 또한 알레르

기 비염 환자 216명의 소아들을 대상으로 144명은 SLIT 치료를 72명은 약물 치료만 시행한 경우 새로운 항원에 감작이 있는 경우는 약물 치료 군에서 34.8%이었고 SLIT 군은 3.1%이었으며 경증의 지속성 천식은 SLIT으로 치료한 군에서 덜 발생하였다. 메타콜린 반응에 양성으로 나오는 비율도 SLIT으로 치료한 군에서만 유의하게 감소하였다.²⁷⁾

지금까지 SCIT은 면역치료가 중단된 이후에도 그 효과가 지속되는 것으로 이미 알려져 있으나 SLIT에서는 아직 그 증거가 불충분하다. 60명의 소아를 대상으로 집먼지 진드기에 대해 천식과 비염이 있는 환자들을 두 개의 그룹으로 나누어 35명은 4~5년간 SLIT 치료를 받은 그룹과 25명은 약물 치료만 한 그룹으로 나누어 SLIT이 끝난 후 5년까지 관찰한 결과 SLIT 그룹에서만 처음에 비해 천식 발생과 약물 사용에 있어 유의한 차이가 있었다. 최고호기속도는 10년 후에도 SLIT 그룹에서 약물치료 군에 비해 유의하게 높았다. 그러나 새로운 항원에 대한 감작에 있어서는 변화가 없었다. 따라서 이 연구는 SLIT이 소아에서 효과가 있으며 그 효과가 SLIT을 중단한 후에도 4에서 5년간 지속된다는 것을 보여주는 결과이다.²⁸⁾

SCIT의 지속 효과

시즌 전에 SCIT 치료를 시작한 경우에는 면역치료의 치료 효과는 매우 빠르게 나타난다. 대부분의 연구가 1년 정도 수행한 결과이지만, 3년간 주사 치료를 받은 경우에도 매년마다 그 효과가 점차 좋아지며, 수 년간 그 효과가 지속되는 것을 보여 주었다.²⁹⁾ 면역치료 후에 재발율에 대한 보고에 있어 108명의 잔디 알레르기가 있는 환자들을 대상으로 3년에서 4년간 면역 치료한 후에 관찰한 결과 매년 점차 알레르기 비염 증세가 재발하는 숫자가 늘었고 치료 중단 후 3년째에는 31%에 달했다.³⁰⁾ 잔디에 대한 면역 치료를 받은 환자 32명을 대상으로 면역 치료 후에도 유지 치료를 계속 받은 그룹과 플라세보를 받은 그룹을 비교했을 때 3년 후 잔디 시즌 동안에 양 그룹간의 증상의 차이는 없었다.³¹⁾ 집먼지 진드기에 대한 12개월에서 96개월 까지 피하 면역 주사를 맞은 후 3년간 추적 관찰 하였을 때 약 절반 정도의 환자에서 재발하였다.³²⁾ 그러나 다른 연구에서는 잔디에 대한 주사 면역 치료를 받은 후 12년까지 추적 관찰하였을 때 거의 증

상이 없거나 새로운 항원에 대한 감작이 없었다.³³⁾ 따라서 재발의 가능성은 면역치료 기간과 피부반응검사 억제 정도와 반비례한다고 하였다. 따라서 이러한 이유 때문에 면역 치료는 3년에서 5년 정도 유지되어야 한다.

SLIT의 지속 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.²⁸⁾

면역 치료의 유지율

피하 면역 주사는 클리닉에서 놓기 때문에 탈락율을 확인하기 쉽다. 2개의 대학 병원에서 조사한 바에 의하면 약 절반 정도의 환자에서 중도 포기하는 것으로 나왔는데 그 이유는 치료의 불편함 때문이라고 하였다.³⁴⁾ 그러나 한 개인 클리닉에서는 1,033명의 면역 치료 환자중 3년 이상 시행한 환자에서 중도 탈락율이 12% 밖에 되지 않았다. 마찬가지로 가장 큰 이유는 불편함이었다.³⁵⁾ 2,774명의 소아들을 대상으로 3년 동안 면역 치료 기간 중에 치료를 포기한 경우를 조사하였을 때 비강내 치료는 73.2%, SLIT은 21.5%, SCIT은 10.9%이었다. 또한 중도 포기한 가장 큰 이유는 비강내 치료인 경우는 국소 비강 증상이 57%이었으며, SLIT은 가격(36%), 효과 없음(25%)이었고, SCIT은 가격(40%), 불편함이 24%으로 조사되었다.³⁶⁾ SCIT은 아나필락시스의 위험과 매 주사 시마다 30분간 관찰하여야 하며 최소한 3년에서 5년간 특히 유지 치료기간에는 한 달에 한 번씩 치료를 받아야 한다는 약속 때문에 환자의 순응도가 낮다. 기존의 치료로는 일 년 후 순응도가 50% 이상 되는 경우는 드물다. 대규모 연구에서 치료 순응도가 첫 해를 지나면 급격히 감소되며 최소 3년 이상 치료하는 경우는 16%에 달한다.¹⁰⁾

면역치료의 효과 발현시기

계절성 알레르기성 비염에서 SCIT은 이차적으로, 늦

게 작용하여 질병을 변화시키는 치료로 인식되어 있다. 그러나 SCIT의 효과가 치료 시작 후 첫 시즌 중에 증상 조절에 있어 약물 치료와 같은 효과를 내는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 5개 이상의 대규모 연구를 검토하였는데, 총 비강 증상 점수와 총 증상 점수가 플라세보 그룹에 비해 치료 군에서 얼마나 감소했는지를 보는 relative clinical impact(RCI)와 양 그룹간의 standardized mean difference(SMD)를 비교하는 effect size(ES)를 가지고 SCIT과 약물치료 군을 각각을 비교하였다. 총 비강 증상 점수에 있어 SCIT의 RCI는 mometasone이나 montelukast에 비해 높았으며, 총 증상 점수에 대한 SCIT의 평균 RCI에 있어서도 desloratadine 보다 높았다. 따라서 SCIT은 적어도 계절성 알레르기 비염의 증상 조절에 있어 치료 첫 시즌과 같은 초기에도 약물 치료와 같은 효과를 보여주었다.³⁷⁾

면역치료제의 복합 치료법

피하면역주사 요법은 작용 시작이 빠르는데 비해 반복해서 사용해야 되고 안정성의 문제 때문에 소아에서 사용하는데 제한점이 있다. 이에 비해 SLIT은 작용 시작이 상대적으로 느린데 비해 안전하다는 점 때문에 SCIT에 대한 대체치료로 여겨지고 있다. 따라서 면역치료의 효과와 안정성을 개선하기 위해 증량 기에는 SCIT을 사용하고, 유지기에는 SLIT을 복합적으로 사용하여 기존 치료와 비교하였다. 51명의 집먼지 진드기 천식을 앓는 어린이들을 대상으로 하여 1) SCIT only, 2) SLIT only, 3) SCIT+SLIT, 4) 약물치료 만 한 그룹으로 나누어 약 18개월까지 치료한 후 비교하였다. SCIT만 한 그룹과 SCIT과 SLIT을 같이한 그룹에서는 천식증상의 발생과 약물 사용 횟수가 처음에 비해 각각 4개월, 12개월, 18개월 때 감소하였으나 SLIT 그룹에서는 오직 12개월에서만 감소하였다. 비염에 대한 visual analog scores는 오직 SCIT과 SLIT을 같이 치료한 그룹에서만 유의하게 좋아졌다. Th1 싸이토카인은 SLIT과 SCIT 그룹 모두에서 증가하였으나 IgG4는 SCIT 그룹과 SCIT과 SLIT을 같이 치료한 그룹에서는 모두 증가하였으나 SLIT 그룹에서는 증가하지 않았다(Fig. 5).³⁸⁾

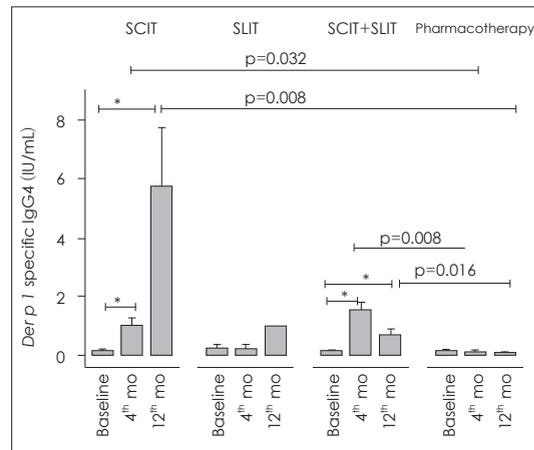


Fig. 5. The median values for Der p 1-specific IgG4 levels at baseline and months 4 and 12. * : p<0.05.

결론

전통적인 면역 치료 방법인 SCIT에 비해 SLIT은 시행된 지 최근 20년 밖에 아직 안되었다. 아직까지 SCIT에 비해 정확한 면역학적 기전도 밝혀져 있지 않았고 치료후에도 specific IgE의 감소나 IgG의 증가 등도 일정하지 않아 그 치료 기전에 대해서도 명확하지 않다. 최근에 다수의 보고에 의하면 임상적 효과 면에서 SLIT이 SCIT의 치료 효과에 근접한다고 보고하고 있으나 아직은 SCIT의 치료 효과가 SLIT 보다는 우월하며, SCIT의 치료 효과가 오랫동안 유지되는 것으로 검증이 되었다. 또한 양 치료 모두 천식 발생에 대한 예방 효과는 비슷한 것으로 보고 있다. SCIT은 그 효과가 확실하나 치명적인 부작용의 발생 가능성이 있고, 매달 병원에 와야 된다는 부담 때문에 환자의 순응도가 떨어지는 단점이 있다. 이에 비해 SLIT의 장점은 SCIT에 비해 전신 부작용이 거의 없고 안전하며, 환자들이 정기적으로 병원에 내원하지 않아도 되며 집에서 본인이 직접 할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 경제적으로 SLIT이 SCIT에 비해 가격이 매우 고가인 점이 단점이다. 향후 알레르기 비염 환자들에게 면역치료는 단순한 약물 치료를 벗어나 보다 근본적이고 알레르기 비염의 자연 경과를 변화시킬 수 있는 치료 방법으로 추천되어지며, SCIT이나 SLIT 등에서 환자의 실정에 맞는 것을 선택하여 이 비인후과 의사들이 보다 적극적으로 참여하는 것이 바

람직하다고 하겠다.

중심 단어 : 알레르기 비염 · 면역요법.

REFERENCES

- 1) Cox L, Calderon MA. *Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a review of treatment practices in the US and Europe. Curr Med Res Opin* 2010; 26(12):2723-33.
- 2) Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3 Suppl):S25-85.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Soyer OU, Akdis M, Akdis CA. *Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31(2):175-90.
- 6) Taher YA, Henricks PA, van Oosterhout AJ. *Allergen-specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement. Libyan J Med* 2010;5:5303.
- 7) Scadding G, Durham SR. *Mechanisms of sublingual immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31(2):191-209, viii.
- 8) Antunez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Torres MJ. *Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(3):210-8.
- 9) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24;(1):CD001936.
- 10) Nelson HS. *Subcutaneous injection immunotherapy for optimal effectiveness. Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31(2):211-26.
- 11) Dahl R, Stender A, Rak S. *Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy* 2006;61(2):185-90.
- 12) Roder 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.
- 13) Bousquet J, Scheinmann P, Guinpepain 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre 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.
- 17) Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. *Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. Clin Exp Allergy* 2010;40(6):922-32.
- 18) Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. *Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. Clin Exp Allergy* 2002;32(4):507-14.
- 19) Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, Ozcora E, Dirican A. *Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(3):144-50.
- 20) Bernstein DI, Epstein T. *Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31(2):241-9.
- 21) Stewart GE 2nd, Lockey RF. *Systemic reactions from allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol* 1992;90(4 Pt 1):567-78.
- 22) Blazowski L. *Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. Allergy* 2008;63(3):374.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. *Preventive effects of sub-*

- lingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):206-11.
- 27) 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.
- 28) Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, Ozcora E, Dirican A. Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(3):144-50.
- 29) Ebner C, Kraft D, Ebner H. Booster immunotherapy (BIT). *Allergy* 1994;49(1):38-42.
- 30) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(7):468-75.
- 31) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):450-3.
- 32) Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61(2):198-201.
- 33) Lower T, Henry J, Mandik L, Janosky J, Friday GA Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;70(6):480-2.
- 34) Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(3):281-6.
- 35) Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Arrigo T, Lombardo F, Incorvaia C, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1380-1.
- 36) Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(4):791-9.
- 37) Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(4):808-815.e7.
- 38) Scadding G, Durham SR. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31(2):191-209, viii.