

설하면역치료제

임 대 현^{1,2} | ¹인하대학교 의과대학 소아과, ²인하대병원 알레르기비염 환경보건센터

Sublingual immunotherapeutics

Dae Hyun Lim, MD^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, ²Environmental Health Center for Allergic Rhinitis, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Sublingual immunotherapy (SLIT) has been developed to prevent the severe adverse effects and anaphylaxis associated with subcutaneous immunotherapy (SCIT) in the early 1980s in European countries. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) expanded the indications for SLIT to include children in its 2001 guidelines. Many studies have proved that SLIT has therapeutic effects and successful immunologic tolerance in allergic patients, especially those with allergic rhinitis/conjunctivitis and asthma. SLIT is associated with a much lower frequency of anaphylaxis and generalized adverse effects and is easier to use than SCIT. The 2010 ARIA guidelines recommended SLIT for use in adults with seasonal and perennial allergic rhinitis (AR) and children with seasonal, but not perennial, AR. The US Agency for Healthcare Research and Quality states that the superiority of administration between SCIT and SLIT is not known, but moderate grade evidence from 2013 favors SCIT over SLIT for allergic nasal and/or eye symptom control. SLIT is a very safe way to correct Th2-mediated allergic diseases; however, more studies are needed to fully measure its therapeutic effects.

Key Words: Sublingual immunotherapy; Subcutaneous immunotherapy

서론

기존 알레르겐 특이 면역피하주사제에 있는 피할 수 없는 부작용 때문에 설하면역치료제가 개발되기 시작했다. 설하면역치료(sublingual immunotherapy, SLIT)는 알레르겐을 혀 밑에 1-2분간 머금고 있다가 삼키는 것으로 그냥 삼키는 경구면역치료제와는 방법이 다르다[1,2]. 알레르겐 특이 면역치료에 대한 연구는 1910년대 초반부터 시작되었으며[3,4], 1986년에 영국 의약품안전위원회(British Committee for the Safety of Medicines)에서 피하주사 면

역치료(subcutaneous immunotherapy, SCIT)의 심각한 부작용과 사망 사례들을 보고하면서 설하면역치료제 연구가 유럽을 중심으로 하여 진행되었고, 1998년에 World Health Organization 전문가 위원회에서 SLIT을 SCIT 대신 사용할 수 있는 면역치료법으로 인정하였으며, 2001년에 Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)는 SLIT 적응증을 소아 연령으로까지 확대하였다. 유럽 특히 프랑스, 독일, 이탈리아에서 주로 처방되고 있다. 2013년 6월까지 SLIT의 무작위 비교연구가 77개 보고되었으며 이중 64개(83%) 연구에서 SLIT의 효과를 보였으나 13개(17%) 임상연구에서는 효과를 보이지 않았다[5,6].

Received: April 9, 2015 Accepted: April 23, 2015

Corresponding author: Dae Hyun Lim
E-mail: dhyunlim@inha.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

제형

SLIT은 알레르겐을 구강점막으로 노출시키는 것이기 때문에 스프레이, 점적, 침에 잘 녹는 알약 형태로 개발되었다.

모화합물(parent compound)의 역가는 100 IR (index of reactivity)/mL로 해당 알레르겐에 감작된 30명 환자에게서 피부단자시험에서 팽진의 직경이 7 mm를 만드는 농도로 정하였다. 알레르겐 추출물의 역가 표준화는 치료의 임상효과를 높이는데 중요하다. 알약 제형은 투여 용량의 오차를 줄이고 환자들이 쉽게 사용할 수 있어서 복약 순응도를 더 높일 수 있다[5].

만드는 회사에 따라서 알레르겐을 낮은 농도에서부터 투약해서 치료농도까지 올려야하는 초기치료가 필요한 제형이 있고 초기치료가 필요하지 않고 처음부터 치료농도로 바로 시작하는 제형이 있다. SLIT으로 투여하는 알레르겐은 SCIT으로 투여하는 양보다 50-100배 더 높게 투여하며 보조제를 사용하지 않는다. 주사가 아니니까 환자가 매번 병원에 오지 않고 집에서 투약하기 때문에 편리하지만 환자와 보호자 스스로가 투약을 챙겨야하고 약품을 보관해야하기 때문에 환자와 보호자의 성향에 따라 순응도가 결정된다.

치료기간은 회사마다 차이가 있다. 최소한 12개월 이상 사용하며 화분 알레르기일 때는 3년 정도를 권장하며 집먼지진드기 알레르기일 때에는 3-5년을 권장한다. 치료비는 각 나라의 의료환경에 따라 다른데 우리나라는 SCIT보다 SLIT 비용이 더 비싸다.

작용기전

항원인식을 하는 면역세포는 수지상세포(dendritic cell)이다. 구강 내 점막에서는 랑게르한스세포(Langerhans cell)가 이러한 역할을 하고 있으며 연구개와 인후 쪽 점막에 분포하고 설하 주변 점막에는 비교적 적게 분포되어있다. 그래서 면역관용을 유도하기 위해서 피하주사 때 사용하는 알레르겐 양보다 더 많은 양을 주게 된다. 항원 노출과 관련하여 나타나는 알레르기 부작용은 비만세포가 주로 관여하는데 구강점막에는 비만세포가 거의 없다. 그래서 고농도의 알레르겐을 설하로 노출시켜도 알레르기 부작용이 없이 면역관용을 유도할 수 있게 된다[7]. 고용량 알레르겐에 노출된 수지상세포는 naive T세포를 통해서 조절 T세포(Treg)를 자극

해서 베타-형질전환성장인자(transforming growth factor beta, TGF- β)와 인터루킨10(interleukin-10, IL-10)을 분비하여 Th₂ 면역작용을 억제시켜 특이 IgE 항체 합성은 줄이고, Th₁ 면역작용을 자극하여 IgG₄ 차단항체를 만들고 IgA 분비를 증가시킨다. 이러한 면역관용을 유도하는데 조절 T세포가 중요한 역할을 하는데, 항원특이면역요법으로 인하여 유발되는 inducible Treg (iTreg)은 SCIT와 SLIT에 따라서 좀 차이가 있는 것으로 알려져있다. SCIT로 유발되는 iTreg은 말초림프절에서 확실하게 만들어져서 IL-10과 TGF- β 를 분비하는데 SLIT은 말초림프절에서 iTreg 세포와 위장관과 점막에서 Th₃ 세포를 만들어서 TGF- β 와 IL-10을 분비하는데 iTreg 세포 형성이 좀 확실하지 않으며 Th₃ 세포는 주로 TGF- β 를 분비하고 IL-10 분비는 확실하지 않은 것으로 보고되고 있다. 이러한 차이 때문인지 SLIT으로 치료한 경우에는 'very early desensitization'이 잘 나타나지 않고, Breg 세포 생성이 잘 안되고, 알레르겐 특이 IgE 감소가 별로 없고, 차단항체인 IgG₄ 증가가 별로 나타나지 않았다[8-11].

기존 알레르겐 특이 면역치료인 SCIT에서 가장 큰 문제는 부작용으로서 전신부작용과 아나필락시스에 대한 두려움이 컸다. 그러나 SLIT으로 인한 부작용은 주로 국소부작용이 거의 대부분이다. 알레르겐을 입안에 머금었다가 삼키기 때문에 입 주변과 얼굴과 목 주변에 나타나는 가려움과 발진과 부종, 재채기와 코 가려움증, 비출혈, 수양성 콧물과 같은 비염 증상의 악화, 눈충혈과 가려움, 안검부종과 같은 결막염 증상의 악화, 두통, 소화불량과 복통 등이 주로 나타난다[6]. 2014년에 호주에서 집먼지진드기로 설하요법을 한 성인에서 아나필락시스 부작용이 보고되었고, 이탈리아에서는 잡초화분 SLIT 치료로 build up을 마치고 유지치료 첫 번 투약에 중증 천식 발작을 보고하였다[12-19].

임상효과

미국 보건복지부(US Department of Health and Human Services)에서 2013년에 SLIT와 SCIT의 치료효과에 대한 보고서를 만들어 일반 국민들에게 발표하였다. 이 보고서에

서는 60개의 SLIT 임상연구를 분석하여 치료효과와 안전성을 분석하였다. 이에 따르면 SLIT이 천식 증상을 매우 유의하게 조절하고, 알레르기비염과 결막염 증상을 유의하게 조절하고 삶의 질을 개선한다고 보고하였다. SCIT과 SLIT의 효과도 비교를 하였는데, 알레르기비염과 결막염 증상 조절은 SCIT가 더 우수하다고 하였으며, 약물 사용빈도를 줄이는 효과는 SLIT이 SCIT에 비해서 좀 떨어진다고 하였다. 소아를 대상으로 한 18개 임상연구에서도 SLIT이 천식 증상을 매우 유의하게 조절하고, 알레르기비염과 결막염 증상과 천식과 비염이 같이 있는 경우에 증상은 유의하게 조절한다고 분석하여 보고하였다[20]. 2010년 ARIA 가이드라인에서는 성인에서는 계절성비염과 통년성비염에 SLIT이 둘 다 효과적이지만 소아에서는 계절성비염에만 효과적이며 통년성비염에는 SLIT을 추천하지 않았다[21].

SLIT은 주로 유럽을 중심으로 사용되고 있으며, 2014년 4월에 Stallergenes (Antony, France)의 잔디화분 SLIT제품인 Oralair가 미국 Food and Drug Administration (FDA)에 의해서 10-65세에서 허가되었고, Merck (Whitehouse Station, NJ, USA)의 잔디화분 SLIT제품인 Grastek이 미국 FDA에 의해서 5세 이상에서 허가되었다. 일본 알레르기비염 가이드라인 2014년판에서는 SLIT을 일본삼나무 (Japanese cedar) 화분중에 국한하여 12세 이상 환자에게 사용하도록 권하고 있다[22].

결론

알레르기 면역관용을 유도하는 치료제로서 피하면역주사는 작용기전이 밝혀지면서 그 치료 효과를 인정받았지만 전신 부작용과 드물지만 계속해서 나타나는 아나필락시스 때문에 유럽에서 1980년대부터 설하면역치료제 연구가 시작되었다. 2001년 ARIA 진료지침은 설하면역치료제를 알레르기비염 치료제로서 성인에게뿐 아니라 소아에게도 적응증을 확장시켰다. 설하면역치료제는 사용하기가 쉽고 전신 부작용과 아나필락시스가 피하주사보다 훨씬 적어서 비교적 안전하게 임상에서 사용할 수 있게 되었다. ARIA 진료지

침 2010년 개정판에는 성인의 모든(계절성과 통년성) 알레르기비염에, 소아는 계절성 알레르기비염에 국한하여 설하면역치료제 사용을 권장하였다. 아직까지는 설하면역치료제가 피하면역주사와 비교하여 면역관용 효과가 더 좋다고 말할 수는 없다. 좀 더 안정적이고 치료 효과가 확실한 설하면역치료제를 만들기 위하여 연구가 진행 중에 있다.

찾아보기말: 설하면역요법; 피하면역치료

ORCID

Dae Hyun Lim, <http://orcid.org/0000-0002-4558-3284>

REFERENCES

1. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-448.
2. Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med* 2008;358:2259-2264.
3. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;177:1572-1573.
4. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;178:814-817.
5. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, Potter PC, Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G, Ryan DP, Brozek JL, Compalati E, Dahl R, Delgado L, van Wijk RG, Gower RG, Ledford DK, Filho NR, Valovirta EJ, Yusuf OM, Zuberbier T, Akhanda W, Almarales RC, Ansotegui I, Bonifazi F, Ceuppens J, Chivato T, Dimova D, Dumitrascu D, Fontana L, Katelaris CH, Kaulsay R, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Manoussakis M, Nekam K, Nunes C, O'Hehir R, Olaguibel JM, Onder NB, Park JW, Priftanji A, Puy R, Sarmiento L, Scadding G, Schmid-Grendelmeier P, Seberova E, Sepiashvili R, Sole D, Togias A, Tomino C, Toskala E, Van Beever H, Vieths S. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *Allergy* 2009;64 Suppl 91:1-59.
6. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderon M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosario N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
7. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-165.

8. Steinke JW, Lawrence MG. T-cell biology in immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:195-199.
9. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:621-631.
10. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Sollner S, Akdis DG, Ruckert B, Akdis CA, Akdis M. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1204-1212.
11. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, Akdis CA. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 2013;68:161-170.
12. Dunskey EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
13. Vovolis V, Kalogiros L, Mitsias D, Galani M, Sifnaios E. Repeated severe anaphylactic reactions to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2012;67(Suppl 96):409-410.
14. Park H. A case of anaphylaxis after the first dose of sublingual immunotherapy with house dust mite. *Allergy* 2011;66(Suppl 94):625-626.
15. De Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009;64:963-964.
16. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008;63:374.
17. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007;62:567-568.
18. Van Dyken AM, Smith PK, Fox TL. Clinical case of anaphylaxis with sublingual immunotherapy: house dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:485-486.
19. Scala G, Ciccarelli A, Calabro C. Adverse reaction to sublingual Parietaria vaccine following an ultra-rush induction. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:116-118.
20. Agency for Healthcare Research and Quality. Allergen-specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and/or asthma: comparative effectiveness review [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013 [cited 2015 Jun 26]. Available from: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=1427&pageaction=displayproduct>.
21. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:466-476.
22. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014. *Allergol Int* 2014;63:357-375.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 항원특이 면역치료법 중에서 최근 각광을 받고 있는 설하 면역치료제의 개발 배경을 시작으로 설하 면역치료제의 제형, 작용기전, 임상효과 및 부작용 등에 대하여 최근까지 보고된 많은 연구 자료들을 근거로 잘 요약하여 기술하고 있다. 특히 현재까지 면역치료제 중 가장 많이 적용되어 왔던 피하 면역치료제와 비교 분석하여 장단점을 잘 제시함으로써 최근 국내에서 알레르기 분야의 많은 임상 의들이 설하 면역치료제의 임상적 적용에 관심을 갖고 있는 시점에서 좋은 참고 문헌을 제시했다는 점에서 의의가 있는 논문으로 사료된다

[정리: 편집위원회]