

집먼지진드기에 감작된 소아 천식 및 알레르기비염에서 피하 및 설하 면역요법 효과 비교

이 은^{1,2}, 김민주¹, 양송이^{1,2}, 유진호¹, 홍수종^{1,2}울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹소아청소년과 소아천식아토피센터, ²알레르기질환 표준화연구센터

Comparison of short-term effects between subcutaneous and sublingual immunotherapies in children with house dust mite-sensitized allergic rhinitis and asthma

Eun Lee^{1,2}, Min-Ju Kim¹, Song-I Yang^{1,2}, Jinho Yu¹, Soo-Jong Hong^{1,2}¹Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, ²Research Center for Standardization of Allergic Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: There have been several studies on comparisons of efficacy between subcutaneous immunotherapy (SCIT) and sublingual immunotherapy (SLIT) in children with house dust mite (HDM)-sensitized allergic rhinitis (AR), without consistent results. This study was conducted to compare short-term effects between SCIT and SLIT in Korean children with HDM-sensitized AR.

Methods: Fifty-three children (mean age, 11.15 ± 2.82 years) with HDM-sensitized AR and with/without asthma (SCIT group, $n = 33$; SLIT group, $n = 20$) were enrolled. Clinical symptom scores and skin prick test results were assessed before, and after 3, 6, and 12 months of immunotherapy. Blood tests, including eosinophils, total serum IgE, and HDM-specific IgE, and adenosine 5'-monophosphate, and methacholine bronchial challenge tests were performed before and after 12 months of immunotherapy.

Results: In the SCIT group, the symptom scores improved after 3 months compared to those before immunotherapy, whereas they improved after 6 months in the SLIT group. Significant decreases in skin reactivity to HDM were observed after 3 months only in the SCIT group. Decreases in total eosinophil counts and improvements in methacholine bronchial provocation tests were observed after 12 months of immunotherapy only in the SCIT group. No difference in severe adverse reactions was noted in either group.

Conclusion: The results of this study suggest that SCIT may have more rapid effects on clinical symptoms and skin reactivity in children with AR, compared to SLIT. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:180-186)

Keywords: Allergic rhinitis, Child, Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus, Immunotherapy

서론

소아 알레르기비염은 알레르기 질환 중 가장 흔하며 점차 증가하고 있는 추세인 알레르기 질환으로,¹⁾ 재채기, 콧물, 코막힘이 심한 경우 수면 및 학교 생활을 포함한 다양한 면에서 삶의 질에 크게 영향을 미친다.²⁾ 알레르기비염의 치료에는 크게 회피요법, 약물요법

및 면역 치료 등이 있지만, 회피요법은 현실적으로 효과적인 적용을 하기에는 제한이 있으며 약물요법의 경우 일시적인 증상 호전은 기대할 수 있으나 이는 알레르기비염의 근본적인 치료법은 아니다.³⁾

항원 특이 면역 치료는 부분적으로는 특정 항원에 대한 탈감각유도를 통하여 알레르기비염 발생과 연관된 면역학적 기전에 영향을 끼쳐 알레르기비염을 효과적으로 치료할 수 있는 것으로 알려

Correspondence to: Soo-Jong Hong  <http://orcid.org/0000-0003-1409-2113>

Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Research Center for Standardization of Allergic Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3379, Fax: +82-2-473-3725, E-mail: sjhong@amc.seoul.kr

Received: December 27, 2014 Revised: April 21, 2015 Accepted: April 27, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

저 있다.⁴⁾ 면역 치료는 투여 경로에 따라 여러가지로 구분할 수 있는데 현재까지 많이 이용되는 것으로는 설하 면역요법 및 피하 면역요법이 있다.⁵⁾ 피하 면역요법의 경우 침습적이며 정기적으로 병원을 내원해야 하는 번거로움 및 과민성 쇼크와 같은 전신적인 합병증의 가능성이 있는 반면, 설하 면역요법의 경우 비교적 비침습적이고 가정에서 투약이 가능하며 심각한 합병증의 동반 가능성이 낮지만 적절한 투여 용량의 확립이 미비하다는 단점이 있다.⁶⁾

지금까지 알레르기비염 및 천식 환자에서 1년 이상 장기간 피하 면역 치료 및 설하 면역 치료의 효과 비교에 대한 다양한 연구들이 있었으나^{4,7,8)} 연구들마다 대상군, 항원의 종류, 질환의 중증도, 백신의 용량 및 치료 기간에 차이가 있어 연구 결과에서 일관성이 부족한 상황이다.^{5,7)} 알레르기비염 및 천식 환자에 대한 피하 및 설하 면역요법의 비교 연구들 중, 일부 연구에서는 피하 면역요법이 설하 면역요법보다 알레르기비염이나 천식의 증상 호전, 약물 사용 빈도 감소, 폐기능 호전 등에 있어 보다 효과적임을 보여주었고,^{7,9)} 또 다른 연구에서는 두 면역요법에서 상기 효과가 유사함을 보여주었다.^{10,11)}

국내 소아에서의 면역 치료에 대한 연구들은 주로 천식 환자를 대상으로 피하 면역요법의 효과에 대한 연구들이 대부분으로,¹²⁻¹⁵⁾ 국내 소아 알레르기비염 환자를 대상으로 한 면역 치료의 효과에 대한 연구는 부족할 뿐만 아니라 피하 및 설하 면역요법의 효과에 대한 비교 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 집먼지진드기에 단독으로 감작된 천식이 동반되거나 동반되지 않은 소아 알레르기비염 환자를 대상으로 피하 면역요법 및 설하 면역요법의 1년 이내 단기간 동안의 증상 및 여러 임상 지표의 호전 여부에 대해 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2010년 4월부터 2012년 8월까지 서울아산병원 소아 천식 아토피 센터에 내원하여 피부단자검사 및 혈액검사를 통한 집먼지진드기 단독 감작이 있는 천식이 동반되거나 동반되지 않은 알레르기비염으로 진단되어 면역 치료를 시행받은 53명을 대상으로 하였다. 알레르기비염은 감기와 상관 없는 재채기, 코막힘, 과다한 수양성 콧물이 있으면서 비경에서 비강 점막의 부종, 청색을 띤 창백한 모양, 또는 수양성 비즙이 동반되어 있을 경우, 소아 알레르기 전문의에 의해 진단되었다. 병력상에서 차가운 공기, 운동, 호흡기 감염 시 또는 천식을 악화시키는 요인이 있을 때 쉼췌거림, 호흡곤란, 또는 심한 기침이 있는 경우, 천식 병력이 있는 것으로 하였고, 가능한 경우에 면역요법 전 및 면역요법 12개월 후 adenosine 5'-monophosphate (AMP) 및 메타콜린(methacholine) 기관지유발검사를 시행하였다.

이들은 모두 면역 치료 시작 전에 시행한 피부단자검사서 집먼

지진드기에만 양성을 보인 만 6세에서 만 20세로 면역요법에 대한 충분한 설명 후 보호자, 경우에 따라서는 환자의 선호도에 따라 피하 면역요법이나 설하 면역요법을 선택하도록 하였다. 전체 대상자 중 피하 면역요법은 33명, 설하 면역요법은 20명을 대상으로 시행하였고 각 면역요법의 효과를 확인하기 위하여 정해진 시기에 증상 점수, 혈액검사, 기관지유발검사, 피부단자검사 등을 시행하였다.

본 연구는 서울아산병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인 하에 연구가 진행되었다(IRB No.2015-0162).

2. 연구 방법

1) 면역요법

피하 면역요법은 독일 Allergopharma사의 Novo-Helisen을 이용하여 초기요법 및 이후 유지요법을 시행하였다. 초기요법은 *Dermaphagoides pteronyssinus* (Der p) 및 *Dermatophagoides farinae* (Der f)가 50:50으로 혼합된 최저농도의 백신(vial 1, 50 TU/mL) 0.1 mL부터 시작하여 1주 간격으로 0.2, 0.4, 0.8 mL로 점차 증량하며 상박에 피하 주사하였다. 이후 농도가 증가된 백신(vial 2, 500 TU/mL; vial 3, 5,000 TU/mL)을 증량하며 1주일마다 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mL로 용량을 증량하였고, 이후에는 유지 치료로 vial 3 0.8 mL을 4주 간격으로 3년 내지 5년 동안 피하주사 하였다.

설하 면역요법의 경우, SLITone (50% Dp/50% Df, SLITone, ALK-Abellø, Madrid, Spain)을 이용하였고 초기요법 없이 200 Specific Treatment Units Abello를 3년 내지 5년 동안 매일 설하 복용하도록 하였다.

2) 혈청 총 IgE 측정, 혈청 특이 IgE 측정, 말초혈액 호산구 수 측정

혈청 총 IgE 농도는 radioimmunometric assay (COAT-A-COUNT Total IgE IRMA, DPC, Los Angeles, CA, USA)로 측정하였고, *Der p* 및 *Der f* 특이 IgE는 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였고 0.35 kUA/L 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 말초혈액 총 호산구 수는 말초혈액을 채취하여 NE-8000 system (Sysmex, Kobe, Japan)을 이용하여 계수하였다.

3) 알레르기 피부단자검사

집먼지진드기를 포함한 55종의 알레르기 추출물(Allergopharma GmbH & Co., Reinbek, Germany)에 대한 피부단자검사는 피하 및 설하 면역요법 대상자 전체에 대해 면역요법 시작 전, 시작 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후에 시행하였다. 음성 대조액으로는 생리식염수를, 양성 대조군으로는 0.1% 히스타민을 사용하였고, 15분 후 피부반응을 관찰하여 팽진의 크기가 3 mm 이상이면 양성 대조군의 팽진 크기 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 양성인 알레르겐(Allergen, A)에 의한 팽진의 장경과 단경의 합을 히스타민

(Histamine, H)에 의한 팽진의 장경과 단경의 합으로 나누어 A/H ratio를 계산하였다.

4) 기관지유발검사

과거 및 현 병력상에서 천식이 의심되는 경우,⁶⁾ 면역 치료 시작 전 및 치료 시작 1년 후에 미국흉부학회의 지침에 따라 AMP 및 메타콜린을 이용하여 시행하였다. 기관지유발검사는 적어도 최근 2주간 호흡기감염의 병력이 없는 상태에서 진행되었다. AMP 기관지유발검사에서는 1초간강제호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 기저치에 비해 20% 이상 감소하거나(provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀) FEV₁이 20% 이상 감소하지 않는 경우 400 mg/mL 농도까지 시행하였다.¹⁶⁾ 메타콜린 기관지유발검사를 위해 메타콜린을 완충 식염수를 이용하여 각 농도로 희석하였고(0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL), 각 환아는 메타콜린을 완충시킨 식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시키면서 각 농도 흡입 후 60-90초 후에 FEV₁을 측정하였다.⁶⁾ FEV₁이 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켰고 용량 반응 곡선에서 2개 전후 시점을 연결하여 FEV₁이 20% 이상 감소하는 메타콜린 농도(PC₂₀)를 계산하였다. 기도과민성은 메타콜린 PC₂₀ ≤ 16 mg/mL을 기준으로 하였다.

5) 알레르기비염 증상 점수

모든 대상자에 대해 면역 치료 전과 면역 치료 시작 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후에 콧물, 코막힘, 재채기, 코 가려움증, 코가 뒤로 넘어감, 알레르기비염이 삶의 질에 미치는 영향에 대한 설문에 각 항목마다 경증 1점에서 중증 5점까지 점수를 주고 이들 점수를 합산하여(범위: 6-30점) 알레르기비염 증상 점수를 구하였다.

6) 면역요법 치료 순응도

치료 순응도는(1년 동안 실제 복용 또는 투여 횟수/1년 동안 복용 또는 투여해야 되는 전체 횟수) × 100으로 계산한 값의 평균값으로 구하였다.

3. 통계 분석

피하 및 설하 면역요법을 시행받은 소아 알레르기비염 환자들의 여러 면역 효과 지표들을 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다. 피하 및 설하 면역요법을 시행받은 그룹 간의 특징은 연속형 자료의 경우 *t* 검정이나 Mann-Whitney 검정을, 범주형 자료의 경우 카이제곱검정(chi-square test)이나 피셔의 정확한 검정(Fisher exact test)를 이용하여 분석하였다. 피하 및 설하 면역요법 그룹 내에서 치료 전과 치료 후 3개월, 6개월, 12개월때의 피부단자검사 및 증상 점수는 대응표본 *t* 검정(paired *t*-test)이나 Wilcoxon 부호순위검정(Wilcoxon signed

rank test)을 이용하였고, 두 그룹에서 치료 전 및 치료 12개월 후의 증상 점수, 피부단자검사, 기관지유발검사, 혈액검사 결과는 *t* 검정이나 Mann-Whitney 검정을 이용하여 분석하였다. *P* < 0.05일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

피하 면역요법군 33명 환아의 평균 연령은 11.73 ± 2.39세, 남녀 비는 26:7 (78.8%), 설하 면역요법군 20명 환아의 평균 연령은 10.20 ± 3.25세, 남녀 비는 16:4 (80.0%)로 두 그룹 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1). 알레르기비염과 천식이 함께 있는 경우는 피하 면역요법군에서는 72.7% (24/33), 설하 면역요법군에서는 65% (13/20)이었고 이 또한 두 그룹 간의 유의한 차이는 없었다. 설하 면역요법군에 비하여 피하 면역요법군에서 호흡곤란이나 전신에 발생한 두드러기와 같은 전신반응은 더 높은 빈도를 보였으나 유의한 차이는 없었고, 주사 부위의 부종이나 가려움증 등 국소적인 부작용은 피하 면역요법군에서 유의하게 더 높은 빈도를 보였다(69.7%, 23/33). 설하 면역요법군에서는 5.0% (1/20)에서 설하 면역제제 복용 직후 전신적인 두드러기 및 또 다른 5.0% (1/20)에서 구강 가려움증을 호소하였다.

Table 1. General characteristics of study population

Characteristic	SLIT	SCIT	<i>P</i> -value
No. of subjects	20	33	
Sex			1.000
Male/female	16/4	26/7	
Age (yr)	10.20 ± 3.25	11.73 ± 2.39	0.055
Skin prick test			
Der f mean wheal	6.96 ± 2.87	7.89 ± 4.64	0.420
Der p mean wheal	8.41 ± 3.16	7.74 ± 2.87	0.429
Asthma	13	24	0.553
Symptom scores, initial			
AR	17.27 ± 2.69	15.85 ± 4.56	0.243
Asthma	17.80 ± 4.60	18.85 ± 6.00	0.720
IMT compliance (%)	82.00 ± 12.64	100.00 ± 0	< 0.001
Adverse effects			
Local reaction	1 (oral itching sensation)	23 (injection site swelling, itching)	< 0.001
Systemic reaction	1 (systemic urticaria)	6 (dyspnea, systemic urticaria)	0.233
New sensitization			0.217
No/yes	16/4	30/3	

Values are presented as number or mean ± standard deviation. Categorical variables were analyzed using chi-square test or Fisher exact test, as appropriate.

SLIT, sublingual immunotherapy; SCIT, subcutaneous immunotherapy; Der f, *Dermatophagoides farinae*; Der p, *Dermatophagoides pteronyssinus*; AR, allergic rhinitis; IMT, immunotherapy.

2. 피하 및 설하 면역요법군에서의 치료 전후 증상 점수 및 집먼지진드기에 대한 피부단자검사(A/H ratio) 변화

피하 면역요법군에서는 피하 면역 치료를 받기 전에 비해 면역 치료 시작 3개월 후부터 유의한 증상 점수의 호전을 보였다($P=0.002$) (Table 2). 피하 면역요법을 시행받은 33명 중 6명은 피하 면역 초기요법 vial 3 투여 중 부작용이 있어 초기 면역요법의 용량을 부작용이 발생한 용량보다 한 단계 낮은 용량으로 변경하였고 이 중 1명은 최대 용량을 0.6 mL까지 적용하였으나 나머지 5명에 대해서는 점차 증량하여 최대용량으로 투여하였고, 특이 부작용 없이 원래의 계획대로 피하 주사하였다. 피하 면역요법군에서 부작용으로 용량 변경이 있었던 6명과 나머지 27명의 증상 점수 비교에서 용량 변경이 있었던 6명의 경우, 피하 면역요법 전에 비해 면역요법 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후 임상 증상의 유의한 호전은 없었고($P=0.125$), 피하 면역요법 중 용량 변경이 없었던 27명에서는 면역요법 전에 비해 면역요법 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후 임상 증상의 유의한 호전을 보였다($P\leq 0.001$). 피하 면역요법을 시행받은 33명의 알레르기비염 환자 중, 부작용 발생으로 인해 피하 면역요법 중 용량 변경이 있었던 6명(18.2%)과 용량 변경이 없었던 27명(81.8%) 사이에 알레르기비염 증상 점수는 유의한 차이가 없었다.

설하 면역요법군에서는 설하 면역 치료를 하기 전에 비해 치료 시

Table 2. Comparison of changes in symptom scores of allergic rhinitis between subcutaneous immunotherapy group and sublingual immunotherapy group

Treatment duration (mo)	Symptom scores (point)				P -value [†]
	SLIT (n=20)	P -value*	SCIT (n=33)	P -value*	
0	17.27±1.22		15.85±0.78		0.327
3	17.03±1.43	0.868	13.33±0.78	0.002	0.025
6	13.74±1.31	0.009	13.41±0.78	0.002	0.829
12	11.81±1.30	<0.001	11.80±0.80	<0.001	0.996

Values are presented as mean±standard error.

SLIT, sublingual immunotherapy; SCIT, subcutaneous immunotherapy.

*Comparisons between baseline and time point in both immunotherapy groups were analyzed using paired t -test or Wilcoxon signed rank test. [†]Comparisons of symptom scores in allergic rhinitis between SLIT and SCIT groups at each time point were analyzed using Mann-Whitney U -tests.

Table 3. Comparison of changes in skin reactivity within and between subcutaneous immunotherapy group and sublingual immunotherapy group

Treatment duration (mo)	Skin prick test, <i>Der p</i> (A/H ratio)				P -value [†]	Skin prick test, <i>Der f</i> (A/H ratio)				P -value [†]
	SLIT (n=20)	P -value*	SCIT (n=33)	P -value*		SLIT (n=20)	P -value*	SCIT (n=33)	P -value*	
0	2.02±0.10		1.99±0.08		0.769	1.80±0.11		1.93±0.08		0.328
3	1.68±0.13	0.014	1.78±0.08	0.015	0.533	1.61±0.12	0.164	1.60±0.07	<0.001	0.985
6	1.82±0.10	0.077	1.60±0.06	<0.001	0.057	1.69±0.08	0.385	1.44±0.05	<0.001	0.014
12	1.75±0.09	0.009	1.45±0.06	<0.001	0.008	1.64±0.08	0.201	1.46±0.06	<0.001	0.070

Values are presented as mean±standard error.

Der f, *Dermatophagoides farinae*; *Der p*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; A/H ratio, allergen (mm)/histamine (mm) ratio in skin prick test; SLIT, sublingual immunotherapy; SCIT, subcutaneous immunotherapy.

*Comparisons of values between 0 month and time point were calculated using paired t -test or Wilcoxon signed rank test. [†]Comparisons of differences between 0 months and 12 months in both SLIT and SCIT groups were calculated using t -test or Mann-Whitney U -test.

작 6개월 때부터 유의한 증상의 호전을 보였다($P=0.009$). 두 면역 치료군에서 면역 치료 시작 전에는 증상 점수의 유의한 차이는 없었으나($P=0.327$) (Table 2), 치료 시작 3개월 후에 유의한 평균 증상 점수 차이를 보였고($P=0.025$) (Table 2), 이후 치료 6개월 후부터는 면역 치료 방법에 따른 두 그룹 간에 증상 점수의 유의한 차이는 없었다.

피하 면역요법군에서는 면역 치료 시작 전에 비해 치료 시작 3개월 후부터 지속적으로 *Der p* 및 *Der f*에 대한 피부반응의 호전을 보였으나, 설하 면역요법군에서는 치료 시작 전에 비해, 치료 시작 3개월 및 12개월 때에만 *Der p*에 대한 피부반응의 유의한 호전을 보였으나, *Der f*에 대해서는 치료 12개월 후에도 유의한 피부반응의 호전은 보이지 않았다(Table 3).

3. 피하 및 설하 면역요법군에서의 말초혈액 총 호산구 수, 집먼지진드기에 대한 특이 IgE, 총 혈청 IgE, 기도과민성 변화 비교

두 면역요법군 모두 치료 시작 전에 비해, 치료 시작 후 12개월 때 말초혈액 총 호산구 수의 감소를 보였으나, 피하 면역요법군에서만 유의한 차이를 보였다(피하 면역요법군, $P=0.010$; 설하 면역요법군, $P=0.076$) (Table 4). 두 면역치료군 모두에서 *Der p* 및 *Der f* 특이 IgE 및 총 혈청 IgE 평균값에서 유의한 차이는 없었다.

두 면역치료군 모두에서 치료 전과 치료 12개월 후 AMP 기관지 유발검사에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 메타콜린 기관지 유발검사에서는 피하 면역요법군에서만 치료 전에 비해 치료 12개월 후 유의한 호전을 보였다($P<0.001$).

고 찰

본 연구는 집먼지진드기에 단독으로 감작된 천식이 동반되거나 동반되지 않은 소아 알레르기비염 환자에 대한 피하 및 설하 면역요법의 단기 효과에 대한 연구로서, 두 면역요법의 효과를 나타내는 지표에 따라 다른 호전 시기를 보임을 확인할 수 있었다. 두 면역

Table 4. Comparisons of clinical and laboratory parameters within and between subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy groups

Parameter	SLIT (n=20)			SCIT (n=33)			P-value [†]
	0 Month	12 Months	P-value*	0 Month	12 Months	P-value*	
Serum eosinophils (μL) (n=53)	683.33±412.69	439.17±209.35	0.076	582.31±357.04	392.31±288.96	0.010	0.682
Specific IgE (kUA/L) (n=53)							
<i>Der p</i>	36.40±35.39	44.32±35.45	0.249	41.33±30.78	40.09±28.32	0.814	0.310
<i>Der f</i>	60.40±40.72	58.67±36.17	0.773	70.91±32.77	62.41±26.68	0.080	0.399
Total serum IgE (kU/L) (n=53)	634.28±656.03	593.66±329.35	0.859	517.60±566.90	709.26±815.63	0.050	0.382
Provocation test							
AMP PC ₂₀ (mg/mL)	36.80±21.72 (n=5)	114.61±167.37 (n=5)	0.686	120.06±117.16 (n=16)	158.88±145.83 (n=16)	0.125	0.869
MCH PC ₂₀ (mg/mL)	4.24±2.06 (n=7)	14.22±11.31 (n=7)	0.063	5.93±6.84 (n=26)	11.80±10.01 (n=26)	<0.001	0.322

Values are presented as mean±standard deviation.

SLIT, sublingual immunotherapy; SCIT, subcutaneous immunotherapy; *Der p*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Der f*, *Dermatophagoides farinae*; AMP, adenosine 5'-monophosphate; MCH, methacholine; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second.

*Comparisons of values between 0 month and at 12 months were calculated using paired *t*-test or Wilcoxon signed rank test. [†]Comparisons of differences in each value between 0 months and 12 months in both SLIT and SCIT groups were calculated using *t*-test or Mann-Whitney test.

요법 모두 면역요법 시행 전에 비해 시행 후 알레르기비염 증상 점수의 호전을 보였는데, 피하 면역요법에서 좀 더 이른 시기인 치료 시작 3개월 때부터 유의한 증상 호전을 보였다. 소아 알레르기비염에 대한 피하 및 설하 면역 치료 후 임상 증상의 호전을 보이는 시기는 치료 시작 12개월, 2년, 3년 후 등 연구에 따라 다양한 호전 시기를 보고하였다.⁷⁾ 이는 면역요법의 투여 경로뿐만 아니라 투여되는 백신의 종류 및 양, 중증도 등 다른 여러 요인이 면역 치료 효과에 영향을 끼치기 때문으로 생각된다. 면역요법의 효과는 면역요법 기간에 따라 면역요법 시작 첫 한 달 때부터 1년 이내의 단기 효과, 3-5년까지의 장기 효과, 3-5년 면역요법 중단 이후의 질병 변경 영향(disease modifying effect)으로 구분할 수 있다.¹⁷⁾ 증상 호전은 계절성 항원 및 연중 항원에 대한 면역 치료 시 볼 수 있는 단기 내 면역요법 효과 중의 하나로,^{18,19)} 본 연구는 설하 및 피하 면역요법이 비교적 조기부터 알레르기비염 증상 호전에 도움이 됨을 보여주는 근거자료로서 의의가 있다.

Der p 및 *Der f*에 대한 피부반응 변화는 피하 면역요법군에서는 치료 전에 비해 치료 시작 3개월 때부터 유의한 지속적인 감소를 보였으나, 설하 면역요법군에서는 유의하지 않으면서 일관되지 않은 패턴을 보였다. 지금까지 천식이나 알레르기비염 환자에서 면역요법에 의한 피부반응 변화에 대한 대부분의 연구에서는 면역요법이 알레르겐 특이 피부반응 감소를 보여주었으나,^{14,15,17)} 본 연구는 연구 기간이 12개월로, 특이 알레르겐에 대한 피부반응 변화를 충분히 평가하기에는 다소 짧은 시기여서 설하 면역요법군에서의 일관된 피부반응 호전을 볼 수 없었지만, 피하 면역요법에서는 이른 시기부터 피부반응이 호전됨을 확인할 수 있었다. 면역치료 후 피부반응 감소는 말초혈액 내 호염기구의 IgE-매개성 히스타민 유리능 감소와 관련이 있을 것으로 생각되며,²⁰⁾ 향후 이에 대해서는 보다 장기적이며 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다.

면역요법의 또 다른 효과로 피부단자검사서 새로운 감각의 발

생을 예방할 수 있는지에 대한 연구들이 있는데 이 또한 현재까지의 연구 결과들에 있어 일관성이 부족하다.²¹⁻²⁴⁾ 본 연구는 위약군이 없는 연구로 위약군에 대비한 각 면역요법의 효과를 논의할 수는 없으나 피하 면역요법군에서 12개월 치료 후 9.1% (3/33)에서, 설하 면역요법군에서는 12개월 치료 후 20.0% (4/20)에서 피부단자검사에서 새로운 항원에 대한 감각이 발생하여 피하 면역요법군에 비해 설하 면역요법군에서 유의하지는 않지만 새로운 감각률이 더 높을 가능성을 시사하고 있지만, 이 효과는 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 총 혈청 IgE의 경우 피하 면역요법군에서는 치료 전에 비해 치료 12개월 후에 유의하지는 않지만 증가하는 경향을 보였고 설하 면역요법군에서는 치료 전에 비해 치료 12개월 후 유의성은 없었지만 감소하는 양상을 보였다. 본 연구와 동일한 기준의 대상군에 시행한 피하 및 설하 면역요법의 면역학적 변화에 관한 연구에서도 본 연구에서 보인 결과와 비슷한 결과를 보여주었다.²⁵⁾ 이는 혈청 IgG가 알레르겐과 알레르겐 특이 IgE의 결합을 방해하거나 IgG 및 IgE의 교차반응 등 복잡한 상호작용을 통해 알레르겐 특이 혈청 IgE의 변화를 야기하게 되므로,^{26,27)} 면역요법에 의한 이러한 지표의 변화를 단순히 알레르겐 특이 또는 혈청 총 IgE의 증감만으로 판단하는 것은 제한이 있을 것으로 생각된다. 또 다른 연구에선 면역요법 후 알레르겐 특이 IgE/IgG4 비율의 감소, 이의 임상적 효과와의 연관성에 대한 연구도 있지만,²⁵⁾ 본 연구에서는 치료 1년 후 IgG4를 측정하지 않아 이에 대한 확인할 수 없었다.

면역요법의 효과에 대한 여러 연구에서 면역 치료 기간과 연관되어 혈청 호산구양이온단백(eosinophil cationic protein) 농도가 감소함을 보여주었는데,^{28,29)} 이는 혈중 호산구의 활성도를 반영하는 지표로 면역요법 시행 시 호산구 감소와 함께 성공적인 면역 치료의 결과로도 판단할 수 있는 지표이다.^{14,15)} 본 연구에서는 두 면역요법 모두에서 유의한 증상 점수의 감소 및 피하 면역요법군에서 면

역 치료 12개월 후 혈중 호산구의 유의한 감소를 보였다.

천식과 알레르기비염이 같이 있는 환자에서는 12개월 면역 치료 후, AMP 기관지유발검사에서는 두 면역요법군 모두 유의한 호전을 보이지 않았으나, 피하 면역요법군에서만 메타콜린 기관지유발 검사에서 기도과민성이 유의하게 호전된 것으로 보였다. 하지만, 본 연구에서는 설하 면역요법군에서 메타콜린 기관지유발검사를 시행한 대상자 수가 적어 설하 면역요법군에서는 기도과민성 변화가 유의하지 않게 나왔을 가능성도 고려해야 할 것으로 생각된다. 소아 천식 환자를 대상으로 시행한 면역요법의 효과에 대한 여러 연구들에서 면역요법의 방법, 중증도의 차이, 백신의 용량, 면역요법 기간, 알레르겐 종류 등 다양한 요인에 따른 차이로 면역요법 후 기도과민성의 호전 여부 및 호전 정도에 차이가 나는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 천식이 동반되거나 동반되지 않은 소아 알레르기비염 환자에서 설하 면역요법을 3년간 시행 후, 메타콜린 기도과민성이 유의하게 호전되었음을 보여주는 연구도 있어³⁰⁾ 피하 면역요법에 비해 설하 면역요법에서는 기도과민성 호전에 보다 장기간이 걸릴 수도 있을 것으로 생각된다.

피하 및 설하 면역요법은 투여 경로는 다르지만, 면역 치료 초기에는 interleukin-10 및 transforming growth factor- β 를 분비하는 조절 T 세포는 증가하면서 Th1 및 Th2 반응은 억제되고 면역 치료를 지속 시 조절 T 세포 반응은 부분적으로 약해지면서 알레르겐 특이 면역반응이 Th2에서 Th1로 변하면서 알레르기비염이나 천식에서 효과가 있는 것으로 알려져 있다.³¹⁻³³⁾ 연구마다 면역 치료 시작 전에 비해 치료 후 임상적 지표 또는 실험실학적 면역 지표의 호전을 보이는 시기에 차이가 있는데 이는 각 면역요법에서 보일 수 있는 축적 알레르겐 용량의 차이에 따라 다른 면역학적 변화가 한 원인이 될 수 있다.³⁴⁾ 또한 본 연구에서는 피하 면역요법의 순응도가 100%인 반면, 설하 면역요법의 경우 82%인 점을 고려하면, 전체 연구 기간 동안 투여된 집먼지진드기 알레르겐의 총 용량의 차이 및 면역요법의 종류 및 상품마다 다른 항원성의 차이가 임상 지표 및 면역학적 지표의 차이의 일부 원인으로 생각된다.

피하 면역요법의 경우 쇼크와 같은 전신적인 부작용의 빈도가 높고 설하 면역요법의 경우 구강 가려움증과 같은 국소적인 부작용의 빈도가 더 높은 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 이는 본 연구에서도 설하 면역요법군에 비해 피하 면역요법군에서 유의하지는 않지만 심한 전신적인 부작용의 빈도가 더 높았고 주사 부위의 부종 및 가려움증과 같은 국소 부작용의 빈도는 설하 면역요법의 구강 가려움증 등과 같은 국소 부작용의 빈도보다 유의하게 높은 양상을 보였다.

본 연구는 알레르기비염 환자에서 면역 치료의 단기 효과 및 피하 및 설하 면역요법의 단기 효과를 비교해 보고자 하였으나 두 면역요법군 모두 50% 이상의 알레르기비염 환자에서 천식이 동반되어 있어 알레르기비염만 있는 환자에서 보이는 면역요법 효과와는 차이가 있을 수 있다. 하지만 알레르기비염만 있는 경우에 비해 천

식과 알레르기비염이 동반된 경우, 면역 치료를 더 적극적으로 고려하게 되고, 두 질환의 comorbidity가 높아 면역 치료를 받게 되는 알레르기비염 환자의 실제 상황을 더 잘 반영할 수도 있을 것으로 생각된다. 본 연구는 증상의 중증도가 다른 적은 수의 천식이 동반되거나 동반되지 않은 소아 알레르기비염 환자를 대상으로 전향적 분석을 통해 연구가 진행되었으나 일부 시점에서의 증상 및 임상적 효과에 대한 결측치가 있다는 한계점이 있다. 또한, 피하 및 설하 면역 치료 효과에 대한 반응은 실제 비교에 사용한 약제의 potency 외에도, 지속적으로 원인이 되는 항원예의 노출 정도, 담배 연기와 같은 비알레르기성 알레르기비염의 악화 인자, 다른 투여 경로에 따른 항원 용량의 차이, 치료 순응도의 차이 등에 의해서도 영향을 받기 때문에³⁵⁾ 본 연구의 결과를 투여 경로에 따른 차이만으로 해석하기에는 조심스러운 부분이 있다. 또한, 본 연구에 사용된 알레르기비염 증상 설문지는 본 연구의 공동 저자가 이전에 시행한 연구에서 사용하였던 설문지와 동일하지만, 지금까지 한국어로 된 동일 설문 항목에 대한 validation 연구는 없다는 제한점이 있다. 이러한 한계점에도 불구하고 집먼지진드기에 단독으로 감작된, 천식이 동반되거나 동반되지 않은 소아 알레르기비염 환자들을 대상으로 국내에서 시행 가능한 피하 및 설하 면역요법의 단기 효과를 비교하고자 한 연구로서의 의의가 있다고 할 수 있다.

본 연구에서는 천식이 동반되거나 동반되지 않은 소아 알레르기비염 환자에 있어 설하 면역요법보다 피하 면역요법이 더 이른 시기에 증상 점수의 호전과 피부반응의 감소 변화를 보이고 치료 12개월 후 말초혈액 내 호산구 수 및 메타콜린에 대한 기도과민성이 호전됨을 보여주었다. 본 연구는 천식이 동반되거나 동반되지 않은 소아 알레르기비염 환자에 대한 피하 및 설하 면역요법의 단기 효과에 대한 연구로 향후 피하 및 설하 면역요법에 대해 면역학적 지표가 추가된 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Kim WK, Kwon JW, Seo JH, Kim HY, Yu J, Kim BJ, et al. Interaction between IL13 genotype and environmental factors in the risk for allergic rhinitis in Korean children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:421-6.e5.
- Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893.
- Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60:1112-5.
- Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1543-56.
- Nelson HS. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:144-9.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG,

- et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
7. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:288-98.
 8. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155-67.
 9. Piazza I, Bizzaro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy* 1993;71:461-9.
 10. 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;40:922-32.
 11. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz 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;82:485-90.
 12. Lee HR. The effect of specific immunotherapy with house dust mite allergen in childhood asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1997;7:23-35.
 13. Lee YJ, Kim YG, Kang HY, Kim KE, Lee KY. A study on clinical characteristics between effective immunotherapy and ineffective immunotherapy in allergic asthma children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1996;6:33-41.
 14. Kim HB, Lee SY, Kim JH, Kim BS, Seo HJ, Hong SJ. A three-year follow-up of D.f- and D.p-specific conventional immunotherapy in asthmatic children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2005;15:26-34.
 15. Kim BS, Kim JH, Lee SY, Hong SJ. Influence of conventional immunotherapy with D.f and D.p on eosinophil, specific IgE, skin test reactivity, and airway hyperreactivity in house dust mite sensitive asthmatic children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2003;13:8-16.
 16. Kang SH, Kim HY, Seo JH, Kwon JW, Jung YH, Song YH, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine and AMP in children with atopic asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:341-5.
 17. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2:8.
 18. Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy: a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002;57:297-305.
 19. Garcia-Robaina JC, Sanchez I, de la Torre F, Fernandez-Caldas E, Casanovas M. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1026-32.
 20. Shim JY, Kim BS, Cho SH, Min KU, Hong SJ. Allergen-specific conventional immunotherapy decreases immunoglobulin E-mediated basophil histamine releasability. *Clin Exp Allergy* 2003;33:52-7.
 21. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
 22. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-302.
 23. Gulen F, Zeyrek D, Can D, Altinoz S, Koksoy H, Demir E, et al. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007;25:7-11.
 24. Asero R. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen north of Milan. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:49-54.
 25. 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;19:210-8.
 26. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2001;19:275-90.
 27. Coggeshall KM. Inhibitory signaling by B cell Fc gamma RIIB. *Curr Opin Immunol* 1998;10:306-12.
 28. Ohashi Y, Nakai Y, Kakinoki Y, Ohno Y, Sakamoto H, Kato A, et al. Effect of immunotherapy on serum levels of eosinophil cationic protein in perennial allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(10 Pt 1):848-53.
 29. Marcucci F, Sensi L, Frati F, Senna GE, Canonica GW, Parmiani S, et al. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT): safety and immunologic implications. *Allergy* 2001;56:1091-5.
 30. 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;101:206-11.
 31. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
 32. Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1108-16.
 33. 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;120:707-13.
 34. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1120-5.e2.
 35. Cox L, Wallace D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:561-99.