

집먼지진드기에 대한 설하면역치료 초기 단계에서 발생한 아나필락시스 1례

을지대학교 의과대학 소아과학교실

최수영 · 박청수 · 윤지현 · 안영민 · 박화영

=Abstract=

A Case of Anaphylaxis after the First Dose of Sublingual Immunotherapy with House Dust Mite

Soo Young Choi, MD, Chung Soo Park, MD, Ji Hyun Yoon, MD,
Young Min Ahn, MD, PhD, Hwa Young Park, MD, PhD

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

The advantages of sublingual immunotherapy (SLIT) are its friendly route of administration and less frequent occurrence of severe side-effects. The most frequently reported events were irritation of the throat and oral itching. According to the recent data, the number of side effects seems to be dose-dependent. We report on one case of anaphylaxis after the first dose of SLIT with house dust mite drop. A 10-year-old girl suffered from severe allergic rhinitis with perennial symptoms and asthma for which a low dose inhaled corticosteroid was used. Her allergy workup disclosed a positive skin prick test to *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, birch, hazel tree, alder, dog, cat, platane, and acacia pollens. We started SLIT (Pangramin SLIT, ALK-Abello, Madrid, Spain) with *D. pteronyssinus* and *D. farinae*. Fifteen minutes after the first dose taken at home, she experienced local irritation, lip swelling, facial rash, rhinorrhea and cough. Provocation test was performed in the clinic with the same drug (0.00015 µg/drop, 1.6 STU/mL of *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, respectively). After twenty minutes, she reported lip swelling, perioral wheals, rash and cough. Wheezing was aggravated, and peak expiratory flow rate (PEFR) dropped by 13% compared to prechallenge PEFR. We stress to have the first dose of SLIT taken in the clinic with an observation period. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:238-241]

Key Words : Sublingual immunotherapy, Anaphylaxis

서 론

설하면역치료(sublingual immunotherapy, SLIT)는 피하면역치료(subcutaneous immunotherapy, SCIT)와 마찬가지로, 성인 및 소아의 알레르기비염, 천식 치료에 효

과적이며,¹⁾ 치료 후 새로운 알레르겐에 대한 감작률이 감소하고,²⁾ 알레르기비염에서 천식으로의 진행을 막을 수 있는 것으로 보고되고 있다.³⁾ 또한 SCIT에 비해 매번 병원을 방문해서 주사를 맞지 않아도 되고, 약물을 집에서도 쉽게 투여할 수 있으며, SCIT에서는 빈번히 발생하는 아나필락시스 등의 치명적인 부작용의 발생 빈도가 매우 드물다고 알려져 있어 최근 호흡기 알레르기 질환의 근본적인 치료로서 주목 받고 있다.⁴⁾ SLIT 시 생기는 부작용의 대부분은 구강 점막 반응으로 한 보고에 의하면 약 75%에서 발생하였다고 하였는데 주로 초기 치료 시기에 발생하였고, 위장관 증상,

접수: 2011년 7월 18일, 수정: 2011년 7월 21일,

승인: 2011년 7월 29일

책임저자: 박화영, 서울시 노원구 한글비석길 14

을지병원 소아과학교실

Tel : 02)970-8223 Fax : 02)976-5441

E-mail : phyyoung@eulji.ac.kr

비결막 증상, 두드러기 등의 용량 조절이 필요하거나 중단이 필요한 부작용이 생긴 경우는 약 8% 정도라고 하였다.⁵⁾ 또한 급성 부작용의 대부분은 초기 시작 단계 보다는 알레르겐의 용량을 올리는 단계에서 생기는 것으로 보고되고 있다.^{6,7)}

저자들은 천식과 알레르기비염을 가진 환자에서 SLIT을 시도하던 중 초기 치료 시작 단계에서 아나필락시스를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 김○○, 여아, 10세

주 소: 집먼지진드기에 대한 SLIT 초기 치료 시작 단계에서 약물 투여 시마다 발생한 입술 부종, 얼굴 주위 발진, 재채기, 콧물 및 가래

현병력: 환자는 아토피피부염과 아나필락시스의 과거력은 없었으며, 7세경부터 시작된 천식 및 알레르기비염으로 본원에서 스테로이드 흡입제, 비강 내 스테로이드, 항히스타민제와 항류코트리엔제로 치료받았다. 천식은 잘 조절되었으나, 콧물, 코막힘과 재채기가 매일 생활에 불편을 줄 정도로 지속되었다. 비염 증상은 계절에 따라 악화되지는 않으면서 연중 지속되는 양상이었다. 약물만으로는 알레르기비염 증상 조절이 어려워 집먼지진드기에 대한 SLIT (Pangramin SLIT, ALK-Abello, Madrid, Spain)을 시작하였다. 환자에게 투여된 Pangramin SLIT은 *Dermatophagoides pteronyssinus*와 *Dermatophagoides farinae*가 각각 50%씩 포함된 액체로, 초기 치료 시작 단계로서 *D. pteronyssinus*와 *D. farinae*가 각각 0.00015 µg/drop (1.6 STU/mL) 함유된 Pangramin SLIT을 1방울씩 혀 밑에 점적기로 직접 떨어뜨려 완전히 흡수될 때까지 3분간 머물고 있다가 삼키도록 하였다. 그러나 환자는 Pangramin SLIT 1방울(0.00015 µg/drop, 1.6 STU/mL of *D. pteronyssinus* and *D. farinae*)을 투여할 때마다 비염 증상이 악화되고, 발진 및 입술 부종을 보여 임의 중단 후 내원하였다.

과거력 및 가족력: 재태연령 40주, 출생체중 3.4 kg으로 정상질식분만 하였고, 알레르기 질환에 대한 가족력 없었다.

진찰소견: 몸무게 29.4 kg (25-50 백분위수), 키 140 cm (75백분위수)였고, 신체 활력 증후는 혈압 120/75 mmHg, 호흡수 25회/분, 맥박수 80회/분, 체온 36.6℃이었다. 환자는 아파 보이지 않았고, 흉곽은 대칭적으로 팽창되었으며, 흉골 상부의 함몰은 없었고 양 폐야에서 경한 천명이 들렸으나, 그 외에 특이소견 없었다.

검사실 소견: 과거 메타콜린(methacholine) 유발검사 시 forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity 89%, PC₂₀ 17.2 mg/mL였고, 피부단자시험에서 *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, 고양이 상피, 개 상피, 느릅나무, 플라타너스, 아카시아, 소나무, 너도밤나무, 오리나무, 개암나무, 자작나무 및 참나무에 대해 양성이었다.

유발검사: 환자가 사용하고 있는 Pangramin SLIT (0.00015 µg/drop, 1.6 STU/mL of *D. pteronyssinus* and *D. farinae*) 1방울을 설하 투여 후 3분간 머물고 있다가 삼키도록 하였다. 투여 전후로 혈압과 최대호기속도(peak expiratory flow rate, PEFR)를 측정하였다. Pangramin SLIT 투여 20분 후에 입술 부종과 얼굴에 발진이 생겼고, 기침과 천명이 심해졌으며, PEFR이 투여 전에 비해 13% 감소하였으나, 혈압의 변화는 없었다.(Table 1)

임상 경과 및 치료: Pangramin SLIT 투여 후 입술 부종, 얼굴 발진이 있으면서 천명이 악화되고, PEFR이 투여 전보다 감소하여 아나필락시스로 진단하였다. 기관지 확장제를 흡입시키고 항히스타민제 투여 후 호전되어 에피네프린은 투여하지 않았다. SLIT은 중단하였다.

고 찰

알레르기 면역치료는 원인이 되는 알레르겐에 대한 탈감작을 유도하여 알레르기 질환을 치료하는 것으로 초기에는 꽃가루 항원에 의해 발생하는 건초열 혹은 계절성 알레르기 비염을 치료하는데 사용되었으나, 현재는 꽃가루 이외에도

Table 1. The results of Pangramin SILT provocation test

	Pre-challenge	Post-challenge
Symptoms	No	Cough
Physical examination	Mild wheezing	Lip swelling, perioral wheal, rash, and wheezing aggravation
PEER (mL/min)	310	270 (13% ↓)
BP (mmHg)	120/75	120/70

SILT, sublingual immunotherapy; PEFR, peak expiratory flow rate; BP, blood pressure.

벌, 집먼지진드기, 동물 비듬, 곰팡이 등의 항원으로 인한 알레르기 질환의 치료로 널리 사용되고 있다.⁸⁾

알레르기 면역치료 중 SCIT는 효과적이기는 하나 치료 과정 중의 안전성과 부작용이 항상 문제가 되어왔다. 1986년 영국에서 SCIT 시행 후 치명적인 부작용이 발표된 이후 아나필락시스의 위험과 이를 예방하기 위한 절차상의 복잡성 때문에 피하주사가 아닌 경비, 구강, 설하 등의 대체 투여 경로가 연구되었다. 이 중 SLIT는 비침습적이며, 자가 복용이 가능하고, SCIT에 비해 부작용의 빈도와 중증도가 현저히 낮아서 SCIT을 대체할 수 있는 방법이며, 2008년 British Society for Allergy and Clinical Immunology에서는 SLIT이 알레르기비염과 천식에 효과가 있으며, 안전한 면역 치료임을 발표하였다.⁴⁾

SLIT의 부작용은 대부분이 구강 내 국소 자극이고, 드물게 복통, 두드러기, 천식 유발 등도 보고되었으나 SCIT에 비해서 안전한 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 천식 및 비염을 가진 3-18세의 환자 433명을 대상으로 단일 혹은 다수의 화분 항원으로 SLIT 치료 후 추적 관찰하면서 부작용을 살펴본 보고에 의하면 총 178례에서 부작용이 관찰되었는데, 165례(93%)에서 구강 내 소양감과 부종 등의 경미한 부작용이 있었고, 13례에서 용량 경감이 필요한 정도의 복통과 기침 등의 중등도 부작용이 있었다고 보고하였다. 하지만 에피네프린이나 기관지확장제가 필요한 경우는 없었다고 하였다.⁹⁾ 다른 보고들에 의하면 부작용의 대부분은 용량을 증량하는 단계에서 발생하였다.^{6,7)}

SLIT 부작용에 대해 1,688명의 환자를 대상으로 한 연구에서 위약(placebo) 그룹은 152명(12%)에서 부작용을 보였으나 SLIT 그룹에서는 353명(21%)에서 823개의 부작용을 보고하였다.(2.9 per 1,000 doses)⁵⁾ 그러나 저혈압이나 사망과 같은 전신적 반응에 관한 부작용은 없었다고 하였다.

현재까지 SLIT과 관련된 아나필락시스에 대한 보고는 5증례로 1) 곰팡이, 개 비듬, 돼지풀, 풀 등의 여러 항원(multiple allergens)으로 치료한 31세 여자,¹⁰⁾ 2) 라텍스에 대해 면역 집중치료를 받았던 36세 여자,¹¹⁾ 3) 꽃가루가 최고조에 달한 계절에 집먼지진드기와 혼합화분(mixed pollen)으로 치료를 시작 한 11세 여자,¹²⁾ 4) 집먼지진드기로 유지 치료 중 3주간의 공백이 있었는데, 재사용 시 전에 사용한 양보다 10배 이상 용량을 사용한 16세 여자,¹³⁾ 5) 목초류 화분 정제(grass pollen tablet)로 처음 치료 시작 시 전신 급성 반응을 보인 2명의 환자이었다.¹⁴⁾ 본 증례의 경우 집먼지진드기 단일제제로 SLIT초기 치료 시작 시 아

나필락시스를 보인 최초의 증례라고 할 수 있겠다.

SCIT의 경우 문헌상에 보고된 아나필락시스는 대개 면역요법을 시행 후 20-30분 이내에 발생하는 것으로 알려져 있으나 30분에서 6시간 사이에 발생하는 경우도 약 30% 정도에서 있으므로 면역요법을 시행한 후 최소한 30분간 환자를 주의 깊게 관찰하여야 하며, 전신적 부작용이 나타날 수 있는 고위험군 환자, 이전에 전신적 부작용의 병력이 있는 환자의 경우에는 전신적 부작용이 지연되어 나타날 가능성을 염두에 두어야 한다.¹⁵⁾ SLIT에서의 아나필락시스는 그 보고가 많지 않아 임상경과가 밝혀진 바는 없으나 SCIT에서와 비슷할 것으로 사료된다. SCIT에서 심한 부작용의 위험인자로 알려져 있는 계절, 과거의 부작용 유무, 용량과 증감 스케줄 등이 SLIT의 전신 부작용에도 관여할 수 있겠지만, 아직까지 SLIT에서 부작용을 일으키는 특정한 위험인자들이 밝혀져 있지는 않다. SLIT에서 아나필락시스 반응을 보인 대부분은 천식을 동반한 경우이었으며, 여러 가지 혼합항원을 투여하는 경우에 발생하는 경향이 있었다. 투여하는 알레르겐의 양과 부작용 발생률 혹은 부작용 정도 사이에 일정한 관련이 있지는 않았다.^{9,16)} 본 증례에서도 천식을 동반하고 있어 아나필락시스를 보였던 다른 보고들과 일관된 특징을 보여주고는 있으나, 추후 SLIT의 전신 부작용에 대한 위험인자를 규명하는 연구가 더 진행되어야 하겠다.

본 환자에서 저혈압이 관찰되지는 않았으나, 구강 주위의 발적 및 입술 부종이 있었고, 호흡기 증상이 악화되며, 폐기능의 감소가 있었으므로 아나필락시스로 진단할 수 있었다.¹⁷⁾ 본 환자에서는 에피네프린 투여 없이 증상이 호전되었으나, 에피네프린의 투여가 점막 부종을 줄임으로써 상기도 폐쇄를 예방하거나 치료할 수 있고, 저혈압과 속을 예방하거나 치료할 수 있으므로 혈압이 감소하지 않은 아나필락시스라 하더라도 에피네프린이 1차 투여 약제로 권고되고 있다.¹⁸⁾

본 증례에서 저자들은 천식과 비염을 가진 환자에서 집먼지진드기에 대한 SLIT을 시도하던 중 초기 치료 시작 단계에서 아나필락시스를 경험하였다. SCIT보다 SLIT에서 아나필락시스와 같은 심한 부작용에 대해 보고가 많지 않다는 것이, 실제로 SLIT에서 전신 부작용이 거의 일어나지 않는다는 것을 의미하지는 않을 것이다. SLIT이 의료인의 관찰이 이루어지지 않는 환자의 집에서 투여되므로 부작용이 있더라도 간과될 가능성이 있고, 지금까지의 SLIT이 심한 천식보다는 주로 알레르기비염 치료에 쓰여 왔으므로 심각한 부작용이 적게 보고되었을 수도 있다. 따라서 SLIT 부작용이 SCIT에 비해 중증도가 낮고 빈도가 적은 것은 사실이

나, 용량을 올리는 단계뿐 아니라 환자에 따라서는 면역 치료 시작 단계에서도 급성 전신적 알레르기 반응을 일으킬 수 있으므로, 첫 번째 투여는 병원에서 하는 것이 바람직하며 보호자에게도 급성 과민반응의 가능성을 설명하는 것이 중요하겠다.

요 약

SLIT은 SCIT에 비해 비교적 안전하다고 알려져 있으며, 부작용은 용량을 증가시키는 단계에서 주로 보고되었다. 저자들은 집먼지진드기에 대한 SLIT 초기 치료 시작 시 아나필락시스를 일으킨 환자를 경험하였기에 보고하는 바이며, 첫 번째 투여는 병원에서 하는 것이 바람직하며 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Krouse JH. Sublingual immunotherapy for inhalant allergy: cautious optimism. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:622-4.
2. 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;33:206-10.
3. 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.
4. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.
5. Stewart GE 2nd, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(4 Pt 1):567-78.
6. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:277-84.
7. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369-75.
8. Cohen SG, Evans R 3rd. Allergen immunotherapy in historical perspective. *Clin Allergy Immunol* 2004;18:1-36.
9. 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;63:1637-9.
10. Dunskey EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanec GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
11. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1236-7.
12. 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.
13. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008;63:374.
14. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009;64:963-4.
15. Rhee CS. Immunotherapy for allergic rhinitis: current and future. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005;48:1312-22.
16. Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. *Allergy* 2008;63:375-6.
17. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-80.
18. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.