

# 소아에서 시행한 초급속 면역 치료의 안전성

조상원,<sup>1</sup> 이근무,<sup>1</sup> 박진성,<sup>1,2</sup> 권재우,<sup>3</sup> 김자경<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>강원대학교병원 소아청소년과, 강원대학교 의과대학 <sup>2</sup>소아과학교실, <sup>3</sup>내과학교실

## Safety of ultrarush allergen subcutaneous immunotherapy in children with allergic disease

Sang Won Cho,<sup>1</sup> Gun Moo Lee,<sup>1</sup> Jin Sung Park,<sup>1,2</sup> Jae Woo Kwon,<sup>3</sup> Ja Kyoung Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kangwon National University Hospital, Chuncheon; Departments of <sup>2</sup>Pediatrics and <sup>3</sup>Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

**Purpose:** Ultrarush immunotherapy (ultra-RIT) is more convenient and higher compliant than conventional immunotherapy, but it has rarely used in clinical practice due to severe systemic reactions. This study aimed to determine the safety of ultra-RIT in children and adolescents.

**Methods:** We investigated 19 patients who received ultra-RIT with the same schedule between January 2011 and May 2016. They were sensitized to house dust mites (HDMs) and/or pollen and had their symptoms associated with positive allergens. Over a 1-day hospitalization period, all patients received ultra-RIT subcutaneously 3 times, increasing at hourly intervals. Systemic reactions were classified according to the World Allergy Organization grade system.

**Results:** Systemic reactions occurred in 14 patients (73.7%). The mean time to adverse reactions after the last injection was 36 minutes, and the majority of systemic reactions were pruritus and urticaria. In addition, the injection of HDM alone or HDM plus pollen caused more than grade 2 systemic reactions in about 50% each of the patients.

**Conclusion:** Since ultra-RIT caused a higher incidence of systemic reactions in children and adolescents, it should be carried out cautiously in the hospitalization rather than the office. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:336-343)

**Keywords:** Immunotherapy, Subcutaneous injections, Allergen, Safety, Pediatrics

## 서 론

알레르기 면역요법은 알레르기 질환의 주요 발병기전인 면역반응에 작용하여 치료 효과를 나타내고<sup>1</sup> 주로 적절히 증상을 조절하는 약물 치료나 환경 회피 요법에도 불구하고 증상의 호전이 없거나 자주 재발하는 환자들에게 많이 시행한다.<sup>2</sup> 면역요법의 장점은 질병의 자연 경과를 바꿀 수 있는 유일한 치료법으로 특히 일부에서는 알레르기비염을 앓고 있는 환자에서 천식의 발병을 예방하며, 소아환자들의 경우 새로운 알레르겐에 대한 감작을 예방한다고 알려져 있다.<sup>1,3-5</sup> 하지만 면역요법은 3년에서 5년간 유지해야 하는 치료 기간과 투여 방법에 따라서 발생하는 환자의 불편감, 치료 시 발생하는 부작용, 치료 효과 판정의 불확실성, 약물 치료제와 알레르기 면역 치료제 간의 경제적 효율성 측면 등이 치료 실패의 요소로

거론된다.<sup>3,6</sup> 이번 연구진은 임상 현장에서 알레르기 면역 치료를 계획할 때, 설하 면역요법의 경우 약제 비용 부담, 피하주사 면역요법의 경우 4-6개월간 잦은 병원 방문으로 인한 환자나 보호자들의 일상생활의 불편감이 면역 치료를 결정하고 지속하는데 어려움을 느꼈다. 그래서 초급속 면역 치료에 대하여 여러 문헌고찰<sup>2,3,7,8</sup>을 하고, 치료 시 발생할 수 있는 부작용과 치료 효과를 따져 보았을 때 면역 치료의 효과가 큰 환자들을 대상으로 고식적 면역 치료 대신 초기 치료 간격을 줄여 빨리 유지 치료를 시작할 수 있는 초급속 면역 치료를 계획하였다.

이에 6년간의 초급속 면역 치료 중 초기 치료에 발생하는 부작용 등의 시행 경험을 정리하여, 앞으로 초급속 면역 치료를 계획하는 의료진에게 예측할 수 있는 위험성을 함께 공유하고 환자와 보호자에게 보다 정확한 정보를 전달하여 치료를 선택할 수 있는 기준

Correspondence to: Ja Kyoung Kim  <https://orcid.org/0000-0001-6724-3400>  
Department of Pediatrics, Kangwon National University School of Medicine, 1 Gangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea  
Tel: +82-33-258-2090, Fax: +82-33-258-2418, E-mail: kjaky@kangwon.ac.kr  
Received: June 6, 2017 Revised: August 16, 2017 Accepted: August 16, 2017

© 2017 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/4.0/>).

을 마련하는 기초 자료 제공을 위해 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이 연구는 2011년 1월부터 2016년 5월의 기간 동안 일제 2차 병원 소아청소년과에 내원하여 천식이나 알레르기비염으로 진단받은 만 6-24세의 환자 중 증상 조절을 위해 1년 이상 약물 치료를 지속하였던 경우나, 보호자가 약물 치료 이외에 완치요법을 희망하는 경우에 알레르겐 면역요법을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자의 천식 진단은 폐기능이 어려운 환자에서는 천식에측인자 (Asthma Predictive Index) 진단 기준<sup>9</sup>에 따라서 진단하였고, 폐기능검사가 가능한 환자에서는 메타콜린 기관지유발검사<sup>10</sup>나 기관지 확장제 반응검사<sup>11</sup>를 통해서 진단하였다. 비염 진단은 Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma 가이드라인 기준<sup>12</sup>에 따라 반복적이거나 장기간 재채기, 코가려움증, 맑은 콧물, 코막힘과 같은 특징적인 증상이 있고, 알레르겐검사인 피부반응시험이나 특이 면역글로불린 E 항체가 한 가지라도 양성 반응이 있을 때 진단하였다.

면역 치료 시작 전 보호자와 환자에게 치료의 스케줄, 면역 치료 효과와 부작용 가능성, 부작용 발생 시의 치료 방법에 대해 설명하고 치료에 동의한 경우 시행하였다.

이 연구는 후향적 방법으로 연구 기간 동안 면역 치료를 시행한 환자 22명 중 같은 스케줄로 초급속 면역 치료를 시행한 총 19명의 의무기록을 조사하였다.

### 2. 방법

#### 1) 알레르겐 선정 방법

면역요법 치료 시약에 포함할 알레르겐을 선정하기 위해 모든 환자에게 피부단자시험을 하였다. 피부단자시험은 양성 대조군으로 0.1% 히스타민과 음성대조군으로 생리식염수를 사용하고, 항원으로 38종(Allergopharma, Reinbek, Germany)을 등에 시행하였고, 양성 대조군인 히스타민의 팽진 크기보다 큰 경우에 양성으로 판정하였다. 피부단자시험 결과에서 양성 항원들 중 잦은 빈도로 실생활에서 노출되며, 알레르겐에 대한 노출과 임상 증상 간의 연관성을 병력으로 확인하여 선택하였다.<sup>13,14</sup> 다항원에 양성을 보인 경우에 한국에서 흔한 항원이면서 임상 증상과 연관성 여부를 판단하여 4개까지 혼합하였으며, 단백질분해 효소를 가진 항원과는 혼합을 하지 않았고, 제조회사에서 권고한 혼합 항원을 주로 선정하였다.<sup>15,16</sup>

#### 2) 초급속 면역 치료 스케줄<sup>8,17</sup>

면역요법 전처치로 치료 1주일 전부터 2세대 항히스타민제(levocetirizine or fexofenadine)를 사용하였고, 면역 치료 시행일부터 2주

간은 기존의 2세대 항히스타민제는 그대로 유지하면서 1세대 항히스타민제(Hydroxyzine, Ucerax, UCB, Brussels, Belgium)를 밤에만 추가하였다.<sup>17</sup> 환자는 토요일 오전에 병동으로 1일간 입원하도록 하였고, 입원 전 자정부터 물 이외의 고형식은 제한을 하였다. 면역요법 제제는 Novo-Helisen Depot (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck, Germany)를 사용하였고, 유지 농도인 알레르겐 5,000 units/mL을 0.1 mL부터 시작해서 유지 용량의 1/2까지 1시간 간격으로 양팔 상박에 교대로 3회 피하 주사하였다. 이후는 유지 치료 스케줄에 맞추어 진행하였다(Fig. 1). 면역요법을 시행한 첫날 부작용 중 국소 부작용에서는 용량 조절 없이 스케줄대로 진행하였고, 전신 부작용이 2개의 기관을 침범한 증상을 보이는 경우에 환자의 상태에 따라서 면역요법을 중단할지 용량을 줄일지 결정하였다.

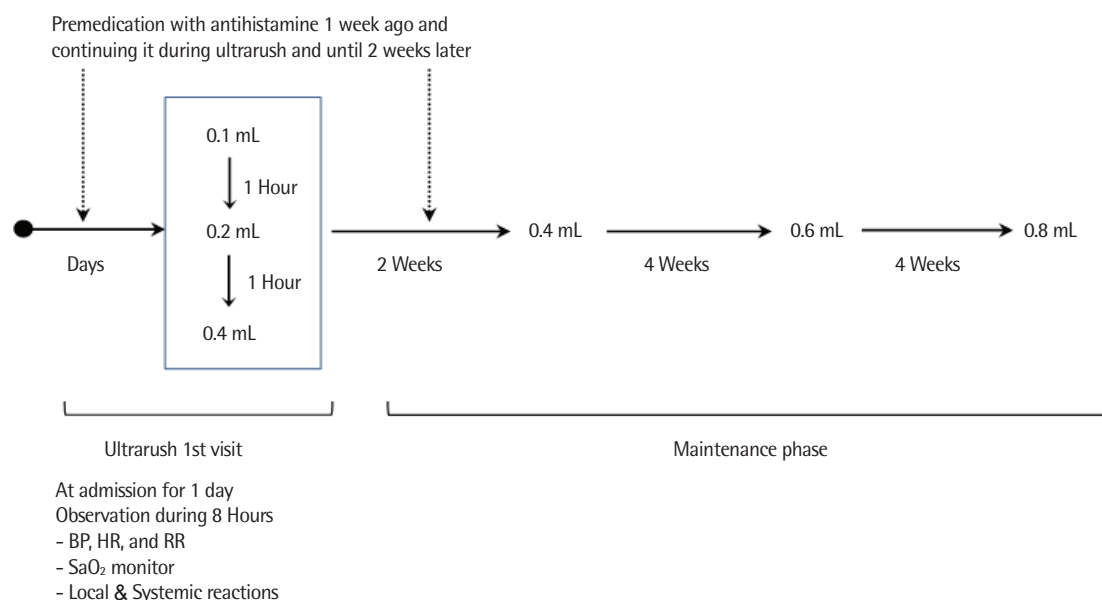
집먼지진드기와 화분을 함께 선택한 경우는 두 병으로 각각 처방해서 접종할 때에는 양쪽 팔에 동시에 동량을 피하 접종하였다.

#### 3) 부작용

부작용 관찰을 위해 주사를 맞는 동안은 1시간 간격으로 혈압, 심박 수, 호흡 수 등의 활력징후와 알레르기 증상을 관찰하였고, 3번째 주사를 맞은 후 8시간까지 혈압, 심박 수, 호흡 수를 4시간 간격으로 측정하였으며, 24시간 후 활력징후가 정상이고 알레르기 증상이 없을 때 퇴원을 시켰다.

부작용 중 국소 부작용은 주사 맞은 부위의 발적이나 부종으로 정의하였다. 발적에서 팽진이 보이면 전신 부작용으로 분류하였다. 전신 부작용은 2010년에 Cox 등<sup>18</sup>이 제시한 세계알레르기기구 피하 면역 치료 전신 부작용 분류 기록(World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system)에 따라서 분류하고 기록하였다. 전신 부작용 분류 기록은 표적기관의 증상과 증상의 중등도에 따라서 grade 1에서 5까지 분류하며, 첫 증상과 징후를 기록하고, 증상 발현 시간을 기록하도록 하였다. 즉 grade 1: 1개의 기관을 포함하며, 피부, 상부 호흡기, 결막과 기타로 울렁거림, 금속성 맛, 두통과 같은 증상을 보일 때, grade 2: 1개 이상의 기관을 침범한 증상이나 징후가 있거나 하부 호흡기, 위장관, 또는 자궁통(uterine cramps)을 보일 때, grade 3: 하부 호흡기 증상으로 기관지확장제 흡입 치료에 반응이 없거나, 상부 호흡기의 부종이 보이는 경우, grade 4: 호흡기 증상으로 호흡부전을 보이거나 심혈관계 증상이 나타나는 경우, grade 5: 사망으로 구분하였다.

부작용의 치료는 가려움증이나 두드러기 발생 시 1세대 항히스타민제(Chlorphenamine, Peniramin, Yuhan, Seoul, Korea)를 근육 주사하고, 30분 내에 증상 호전이 없으면 에피네프린을 근육 주사하였다.<sup>19</sup> 또한 첫 증상으로 가슴 답답함이나 호흡곤란이 발생 시 기관지확장제(Salbutamol, Ventolin, GSK, London, United Kingdom)를 1회 흡입 투여해서 15분간 증상 관찰 후 증상의 호전이 없으면 에피네프린을 근육 주사하였다. 2개의 기관을 침범하는



**Fig. 1.** Protocol for ultrarush immunotherapy. Novo-Helisen Depot (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck, Germany) with allergen concentration 5,000 units/mL was injected 3 times at 1-hour interval for 3 hours subcutaneously.<sup>10</sup> Third injected dose was 50% maximal allergen dose. Maintenance treatment was started at 2 weeks after rapid induction. Antihistamine was taken 1 week prior to immunotherapy and two more weeks before the next visit. BP, blood pressure; HR, heart rate; RR, respiratory rate.

증상을 보이는 경우에는 에피네프린을 먼저 투여하고, 증상에 따라서 1세대 항히스타민이나 기관지확장제 흡입 치료를 병행하고, 전신 스테로이드(Prednisolone, Solondo, Yuhan, Seoul, Korea)는 경구로 하루 2번, 3일간 투약하였다.<sup>20</sup>

#### 4) 통계

통계 분석은 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 빈도 분석과 기술 통계 분석을 통해서 평균값을 구하였다. 통계적 유의성은  $P$  값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다. 초급속 면역요법을 받은 환자들 중 중도 탈락한 5명의 환자와 면역요법을 지속한 환자들로 나누어 나이, 호산구, 총면역글로불린 E의 평균값을 독립표본  $T$  검정(Student  $t$ -test)을 하였고, 항원이나 질환의 차이를 보기 위해 일원 카이제곱 검정(one-way chi-square test)을 하였다. 또한 항원이나 알레르기 질환에 따라 모든 grade의 부작용 빈도나 grade 2 이상의 부작용 빈도 차이를 일원 카이제곱 검정으로 분석하였다.

## 결 과

### 1. 초급속 면역요법을 시행한 환자의 특성

대상 환자 총 19명의 평균 나이는 12.1세(6–24세)였고, 남녀비는 2.1:1로 남자가 많았다. 1명을 제외한 18명(94.7%)의 환자가 알레르기 비염을 동반하였다. 이 중 알레르기 비염만 있었던 환자는 8명

(42.0%)이었고, 동반 질환으로 가장 많은 것은 천식(6명, 31.6%)이었고, 이외에 알레르기 결막염이나 아토피피부염이 함께 있는 경우가 있었다. 피부단자시험에서 원인 항원으로 선정된 것은 집먼지진드기가 11명(57.9%)이었고, 집먼지진드기와 화분을 함께 선택한 경우는 7명(36.8%), 화분 단독인 경우는 1명(5.3%)이었다(Table 1). 대부분의 화분은 자작나무, 오리나무, 개암나무 혼합이 6명이었고, 이 외에 쭉과 돼지풀을 포함한 경우가 2명, 큰조아재비를 포함한 경우가 2명이었다.

초급속 면역요법을 받은 19명의 환자들은 첫날의 면역요법 스케줄을 용량 감량 없이 모두 끝냈다. 이 중 5명이 면역요법의 유지 기간에 중도 탈락하였다. 중도 포기한 이유로 1명은 치료 순응도의 문제로 포기하였고, 2명은 이사와 관련하여 자의로 포기하였다. 나머지 2명은 2년간 치료 유지 후 증상 호전을 보이면서 추가 치료를 원하지 않았다. 중도 탈락군과 면역요법을 지속한 군으로 나누어 비교하였을 때 중도 탈락군에서 연령이 더 높았으나 통계적인 차이는 없었다( $P = 0.103$ ) (Table 1). 또한, 호산구와 총면역글로불린 E의 평균 농도가 면역요법을 유지한 환자들에 비해 높았으나 통계적인 차이는 없었다(호산구,  $P = 0.176$ ; 총면역글로불린 E,  $P = 0.272$ ) (Table 1).

### 2. 안전성

#### 1) 부작용 및 발생 시간

초급속 면역 치료 중 부작용이 없었던 환자(grade 0)는 3명(15.8%)이었고, 주사 부위가 가렵고 붓는 국소 반응을 보인 경우는

**Table 1.** Demographic characteristics in patients with ultrarush subcutaneous immunotherapy

Characteristic	Total (n = 19)	Ultrarush IT cases		P-value
		Continuation (n = 14)	Dropout* (n = 5)	
Age (yr)	12.1 ± 3.9	10.7 ± 2.2	15.8 ± 5.4	0.103 <sup>†</sup>
Male sex	13 (68.4)	10 (71.4)	3 (60)	0.637 <sup>‡</sup>
Eosinophil count (/μL)	305.3 ± 336.6	230.0 ± 300.3	516.0 ± 375.9	0.176 <sup>†</sup>
Total IgE (IU/mL)	522.8 ± 968.0	258.3 ± 235.9	1,263.2 ± 1,762.1	0.272 <sup>†</sup>
Allergen				0.203 <sup>‡</sup>
House dust mite	11 (57.9)	9 (64.3)	2 (40.0)	
House dust mite with pollen <sup>§</sup>	7 (36.8)	5 (35.7)	2 (40.0)	
Pollen <sup>§</sup>	1 (5.3)	0 (0)	1 (20.0)	
Disease				0.356 <sup>‡</sup>
Asthma only	1 (5.3)	1 (7.1)	0 (0)	
AR only	8 (42.1)	4 (28.6)	4 (80.0)	
AR & asthma	6 (31.6)	5 (35.7)	1 (20.0)	
AR & AD	2 (10.5)	2 (14.3)	0 (0)	
AR & AC	2 (10.5)	2 (14.3)	0 (0)	

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

IT, immunotherapy; AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis; AC, allergic conjunctivitis.

\*Those who gave up immunotherapy were classified among the 19 patients who underwent ultrarush allergen immunotherapy. <sup>†</sup>There was no statistical significance comparing the continuation and dropout groups with Student *t*-test. <sup>‡</sup>There was no statistical significance in the both groups, tested by chi-square test. <sup>§</sup>Pollen includes tree pollen (alder, hazel, and birch), grass (rye and timothy), and weeds (mugwort and ragweed).

2명(10.5%)이었다. 전신 부작용을 보인 환자는 14명(73.7%)이었다. 전신 부작용 분류 기록에 따르면 14명 중 1개의 기관을 침범한 증상을 보인 grade 1은 6명(42.9%)이었고, 2개의 기관 침범 증상을 보이나 경한 증상을 보인 grade 2는 5명(35.7%), 1회 벤틀린 흡입 치료에 반응이 없는 천식 증상을 보인 grade 3도 3명(21.4%)이었다. 혈압 저하나 의식 변화를 동반하는 grade 4나 사망 증상을 보인 grade 5는 한 명도 없었다. 최초 부작용 시작 시간은 평균 첫 주사 후 2.6시간(154분)이었으며, 최대 6시간 30분경에 첫 증상이 발생하였다. 첫 증상은 피부 증상으로 가려움증을 동반한 두드러기가 대부분이었고, 기침을 첫 증상으로 보인 경우는 1명이었다. 호흡곤란은 두드러기와 함께 주로 나타났다(8명, 57.1%). 전신 부작용을 보인 환자에게 에피네프린을 투여한 경우는 6건(42.9%)이었다(Table 2). 초급속 면역 치료 처음 3회 주사 후 2주째부터 외래에서 유지 치료를 시행하였는데, 19명의 환자 중 1명에서 2주째 0.4 mL 주사 후 30분 이내에 두드러기와 호흡곤란이 동시에 발생하여 에피네프린 주사 치료를 하였고, 이후 3번째부터는 전신 부작용은 나타나지 않았다. 9명의 환자에서는 첫 6개월 동안 국소부작용으로 주사 부위의 가려움증과 부종을 보였다(표에 표시하지 않음).

## 2) 항원과 부작용

집먼지진드기 단독 면역 치료를 시행한 11명 중 9명(81.8%)에서 전신반응이 나타나고 이중 grades 1, 2, 3은 각각 4명(44.5%), 3명(33.3%), 2명(22.2%)이었다. 화분과 병행한 7명 중에서는 4명(57.1%)에서 전신반응이 나타났고 이중 grade 1은 2명(50%), grade 2는 1명

(25%), grade 3도 1명(25%)이었다(Table 3). 화분을 병행한 군과 집먼지진드기 단독으로 치료한 군 간의 grade 2 이상의 심한 증상을 보인 부작용의 빈도는 통계적으로 차이가 없었다( $P = 0.637$ ) (Table 3). 집먼지진드기 단독 치료한 환자에서 첫 부작용 발생 시간은 2.6시간이었고, 화분과 동시 접종한 환자에서는 첫 부작용 발생 시간이 2.1시간이었다(표에 제시하지 않음).

## 3) 알레르기 질환과 부작용

면역 치료를 한 환자에서 2명이 아토피피부염을 가지고 있었다. 2명 모두 grade 1으로 호흡기 증상은 없이 피부 부작용을 보였다. 천식을 갖고 있는 환자 7명 중 호흡곤란을 보인 경우는 3명(37.5%)이었다. 이 외 알레르기비염만 있거나 알레르기 결막염을 동반한 알레르기비염을 갖는 10명의 환자에서 5명(50%)이 호흡곤란이 있는 grade 2 이상의 부작용을 보였다(Table 3). 동반질환 간에 grade 2 이상의 부작용 발생 빈도 역시 통계적인 차이를 보이지 않았다( $P = 0.668$ ) (Table 3).

## 고 찰

이번 연구 결과를 요약하면 1명의 환자를 제외하고 알레르기비염을 갖는 환자에서 초급속 면역요법을 시행한 결과 14명(73.7%)에서 전신 반응 부작용이 발생하였다. 그러나 심각한 전신 부작용인 grade 4 이상은 없었고, 대부분 24시간 이내에 증상이 사라져 퇴원 후 외래에서 면역요법을 지속하였다.



**Table 2.** Systemic reactions grade of ultrarush subcutaneous immunotherapy

WAO SR grade*	No. of patients (%)	Mean onset time of SR (min)	No. of epinephrine IM† (%)
Grade 1	6 (42.9)	140.3	2 (33.3)
Urticaria	3	287.7	1
Angioedema	1	165	1
Cough	1	143	0
Eye Itching	1	270	0
Grade 2	5 (35.7)	154.5	2 (33.3)
Urticaria and dyspnea	2	232.5	0
Urticaria and wheezing	3	131.3	2
Grade 3	3 (21.4)	142.1	2 (33.3)
Angioedema and dyspnea with urticaria	1	245	0
Urticaria and wheezing‡	2	195	2
Grade 4	0	-	-
Grade 5	0	-	-
Total	14 (100)	154.5 (range, 70–403)	6 (42.9)

WAO SR, World Allergy Organization systemic reaction; IM, intramuscular.

\*In 2010, the WAO systemic adverse events in subcutaneous immunotherapy was as follows: Grade 1 was defined as the presence of sign and/or symptom of 1 organ, such as skin, upper respiratory tract, conjunctival symptoms and so on. Grade 2 was defined as the presence of signs or symptoms involving one or more organs, such as lower respiratory, gastrointestinal, or uterine cramps. Grade 3 was a lower respiratory condition with no response to inhaled bronchodilator therapy. Grade 4 was classified as respiratory symptoms due to respiratory failure or cardiovascular symptoms, and grade 5 as death.<sup>1</sup> †Epinephrine treatment was performed in cases involving more than 2 organs with dyspnea, and also in failure of first treatment. ‡There was no response to inhalation therapy for dyspnea.

**Table 3.** Side effects during ultrarush subcutaneous immunotherapy according to allergen and allergic disease

Variable	Total number	No. of SR (%)	SR ≥ grade 2*, n (%)	P-value
Allergen				0.710 <sup>1</sup>
HDM	11	9 (81.8)	5 (45.6)	0.637 <sup>2</sup>
HDM with pollen	7	4 (57.1)	2 (50.0)	
Disease				0.625 <sup>1</sup>
Asthma only	1	1 (7.1)	0 (0)	0.668 <sup>2</sup>
AR only	8	6 (42.9)	4 (50.0)	
AR & asthma	6	4 (28.6)	3 (37.5)	
AR & AD	2	2 (14.3)	0 (0)	
AR & AC	2	1 (7.1)	1 (12.5)	

SR, systemic reaction; HDM, house dust mites; AR, Allergic Rhinitis; AC, allergic conjunctivitis; AD, atopic dermatitis.

\*Grade 2 or more was accompanied by dyspnea or low respiratory symptoms. <sup>1</sup>According to allergen or allergic disease all systemic reactions were analyzed using the chi-square statistical method. <sup>2</sup>According to allergen or allergic disease grade 2 or more systemic reactions were analyzed using the chi-square statistical method.

1900년대 초부터 시작된 알레르겐 면역요법은 일주일 간격으로 항원의 용량을 점진적으로 증량하는 초기 치료와 치료 효과를 유지하기 위해 3–4주에 한 번씩 시행하는 유지 치료로 구성된 고식적 면역요법과 초기 항원 증량 기간을 줄인 면역요법(accelerated immunotherapy)이 있다.<sup>3</sup> Accelerated 면역요법은 얼마나 빠르게 유지용량으로 올리는가에 따라서 집중 면역요법(cluster immunotherapy)과 급속 면역요법(rush immunotherapy)으로 나누고, 급속 면역요법 중 1–2일 내로 유지용량에 도달하는 경우를 초급속 면역요법(ultrarush immunotherapy)이라 한다.<sup>21</sup> 고식적 면역요법은 치료 효과와 질병 경과 변화나 예방 효과가 있음을 보여주지만,<sup>1,3–5</sup> 초기 치료 시의 잦은 병원 방문이나 부작용 발생을 관찰하기 위한

대기 시간과 같은 환자가 느끼는 불편감 때문에 초기 치료를 시행하는 6개월이나 초기 치료가 끝나고 유지 치료 중 1년 이내에 중단하는 경우가 많았다.<sup>6,22,23</sup> 고식적 면역요법의 단점에 대한 대안으로 제시된 초급속 면역요법은 초기 치료 시기를 줄이기 때문에 환자의 편리성과 순응도를 높일 수 있을 뿐만 아니라 고식적 면역요법과 다른 면역 기전을 통해서 치료 효과가 더 빨리 나타나는 장점을 가지고 있다.<sup>3,17</sup> 특히 벌독 알레르기 환자에서 아나필락시스 예방을 위해 고식적 면역요법은 3개월 걸리는 반면 초급속 면역요법은 수 일 내에 효과를 보이거나 고식적 면역요법을 실패한 환자에서 초급속 면역요법으로 전신 부작용 없이 성공한 결과를 보고하였다.<sup>17,24</sup> 그러나 초급속 면역요법의 단점으로 고식적 면역요법에 비해 초기에

고용량을 투여하기 때문에 전신 부작용이 발생할 가능성이 높다.<sup>3,25,26</sup> 국내 보고를 보면 아토피피부염이 있는 성인을 대상으로 한 연구<sup>8</sup>에서는 25%로 보고하고 있으며, 알레르기비염이나 천식을 가진 소아를 대상으로 한 초급속 면역요법의 연구<sup>7</sup>는 50%로 부작용이 발생했음을 보고하였다. 이번 연구에서는 면역요법 시행 후 발생한 부작용이 73.7%로, 최근의 국내의 연구들<sup>7,8,27,28</sup>과 비교하여 높게 나왔다. 이 연구에서 부작용 발생이 많은 이유로 전처치의 문제나 사용된 알레르겐의 문제, 환자의 질환 연관성, 시행한 스케줄의 문제점 등을 생각해 볼 수 있다. 전처치와 부작용 간의 연관성을 보면 면역 치료 전 항히스타민제와 같은 약제의 전처치에 대해 부작용 발생에 큰 차이가 없다고 한 연구<sup>29</sup>도 있지만, 일반적으로 흡입 알레르겐에 대해서 전처치 없이 시행한 급속 면역요법이 전처치 후 전신 부작용 발생을 현저히 줄였음을 보고하였다.<sup>17,25,26,30</sup> 전처치에 대해서 여러 약제들이 사용되고 있는데 가장 많이 사용하는 것은 항히스타민제이다.<sup>17</sup> 이 연구에서는 모든 환자들에게 면역 치료 7일 전부터 항히스타민제를 복용하도록 하였고, 입원하여 치료 시작 30분 전에 1세대와 2세대 항히스타민제를 함께 복용시켰다. Hyun 등<sup>7</sup>이 시행한 연구에서도 우리와 비슷한 전처치를 사용하였는데, 이 연구에서도 부작용률(50%)이 높았다. 이번 연구에서 환자들이 전처치 기간 중 약제 복용을 잘 하였는지는 확인하지 못하였지만 면역요법 30분 전에 항히스타민제를 복용시킨 방법은 부작용을 줄이는 데 영향을 미치지 못한 것으로 보인다. 좀 더 부작용을 줄일 수 있는 전처치 방법에 대하여 추가적인 연구가 필요하겠다. 부작용이 높았던 또 다른 이유를 생각해 볼 때 우리가 사용한 알레르겐을 생각해 볼 수 있다. 몇몇 연구<sup>3,31</sup>에서 곰팡이나 집먼지진드기 항원이 화분이나 동물 털에 비해 부작용 발생이 높다고 하였다. Hyun 등<sup>7</sup>의 연구에서도 부작용 발생이 높았던 이유를 집먼지진드기 항원에 있을 것이라고 추정하였다. 이번 연구에서도 면역 치료를 시행한 19명의 환자 중 1명을 제외하고 18명이 집먼지진드기가 포함된 약제를 투여하여 집먼지진드기의 영향을 생각해 볼 수 있다. 그러나 화분을 병합한 군과 집먼지진드기 단독군 간에 부작용의 차이는 없어서 화분의 병합이 부작용을 증가시키지는 않았다( $P = 0.637$ ) (Table 3). 성인 아토피피부염 환자에게 집먼지진드기 면역요법을 시행했던 Nahm 등<sup>8</sup>의 연구에서는 26%의 부작용 발생을 보고하였고, 몇몇 국외 연구<sup>32,34</sup>에서는 집먼지진드기 항원보다는 화분에서 부작용 발생률이 높거나 거의 차이가 없다고 보고하고 있어서 항원에 대한 반응이 연령이나 환자가 갖는 질환의 특성에 따른 차이가 있는지, 우리나라에서 시행하고 있는 면역 치료 시약의 특성에 문제인지 추가적인 연구가 필요하다. 또 다른 이유로 부작용에 환자가 갖는 질환의 영향을 살펴보았을 때 천식 환자에서 1초간강제호기량(forced expiratory volume in 1 second)이 70% 이하이거나 피부단자시험에서 민감하게 반응하는 환자가 부작용 발생 위험이 높다고 하였다.<sup>3</sup> 어떤 연구에서는 잘 조절되지 않는 천식

환자에서 면역 치료를 시행하는 경우에 치명적인 부작용이 발생했음을 보고하기도 하였다.<sup>35</sup> 다른 연구들과 달리 이번 연구에서는 7명의 천식 환자가 포함되었는데, 5명의 환자에서 전신 부작용이 발생하였고, 3명(37.5%)에서 grade 2 이상을 보였다. 호흡곤란을 동반한 경우도 천식을 갖는 환자보다는 알레르기비염 증상이 주로 발생한 환자(10명) 중 6명(60%)이 grade 2 이상을 보였다. 그러나 통계적으로 의미 있게 부작용을 증가시키는 질환과의 연관성을 찾을 수 없었다( $P = 0.668$ ) (Table 3).

마지막으로 스케줄에서 사용한 주사 용량이 부작용 발생을 높였는가이다. 이번 연구에서 시행한 스케줄은 Nahm 등<sup>8</sup>이 시행했던 스케줄을 응용하여 적용하였다. 그런데 Cardona 등<sup>29</sup>이 보고한 집먼지진드기 초급속 면역 치료의 안전성에 대한 연구 결과를 보면 575명의 환자 중 전신 부작용을 보인 환자는 8명이었다고 보고하였다. 그들이 시행한 집먼지진드기 면역약제는 depigmented polymerized mites (Leti, Madrid Spain)로 전처치 없이 첫날 0.2 mL, 0.3 mL 투여 후 한 달 간격으로 0.5 mL 피하 주사하였는데, 이 초급속 면역 치료 스케줄이 안전하게 면역 치료를 할 수 있는 방법임을 강조하였다. 이번 연구에서는 하루에 1시간 간격으로 0.1 mL, 0.2 mL, 0.4 mL로 총 0.7 mL를 투여하였는데, 성인과 비슷한 투여량이 부작용을 증가시켰음을 추측해 볼 수 있다(Fig. 1). 특히, 부작용이 발생하는 시점을 보면 첫 접종 후 평균 2.6시간(Table 3, 평균 154.5분)에 발생하였다. 이는 마지막 약제 투여 30분 후에 나타나서, 마지막 약제 용량이 중요하며, 부작용 발생을 감소시킬 수 있는 요소일 가능성이 높다. 또한 3명의 환자가 두 번째 접종 후 가려움증이나 두드러기, 기침의 부작용 발생이 있었으나 용량 조절 없이 세 번째 접종을 시행하였다. 이 중 2명에서 grade 2 이상의 부작용을 보여서 투여량이 부작용 발생에 큰 영향을 주었을 것으로 생각한다.

그러나 이번 연구에서도 다른 연구들에서처럼<sup>7,8,25,27-31</sup> 심각한 전신 부작용인 grade 4 이상은 없었고, 대부분 24시간 이내에 증상이 사라졌다. 첫 증상은 가려움증과 두드러기 증상이 대부분이었다. 전신 증상에서 가장 흔한 것은 비염이나 비염결막염 증상, 전신 가려움증, 기침이 가장 흔하다고 보고하였으나<sup>18</sup> 이번 연구에서는 피부 증상이 많았고, 호흡곤란은 동시에 또는 시간 간격을 두고 발생을 하였다. 전신부작용 발생 시 치료로 에피네프린을 사용한 경우는 6건(42.9%)이었다. 아나필락시스의 치료에서 에피네프린을 적극적으로 투여할 것을 권고하고 있는데<sup>20,26,36</sup> 이번 연구에서 보면 grade 1에서도 2건의 에피네프린 사용이 있었다. 초급속 면역 치료는 많은 연구<sup>7,8,25,27-31</sup>에서 치명적인 부작용 발생이 거의 없었다고 보고하지만 여전히 발생할 수 있기 때문에 전신부작용 발생 시 적극적인 에피네프린의 치료가 나쁜 결과를 예방해 줄 것으로 기대한다.

이번 연구의 가장 큰 한계는 초급속 면역 치료를 시행한 환자 수가 너무 적다는 것이다. 이로 인해 부작용에 영향을 미치는 여러 요소를 비교하기 어려운 점과 분석에서 높은 수치를 보였다. 그러나 초

급속 면역 치료에 대해 관심을 가지고 계획하는 의료진들에게 이번 연구 결과는 경험을 공유할 수 있는 계기를 제공했다고 생각한다.

알레르기 질환 치료에서 면역 치료의 중요성이 강조되고 있다. 초기 면역 치료 스케줄에 부담을 느끼거나, 빠른 면역 치료의 효과를 보길 원할 때 초급속 면역 치료를 고려해 볼 수 있으나 이번 연구에서 보면 생각보다 높은 전신 부작용이 발생하여, 이에 대한 즉각적인 치료가 개인병원이나 바쁜 외래에서 하기는 어려운 부분이 있다. 그러므로 초급속 면역 치료를 계획할 때는 특히 소아에서는 안전한 시행을 위해서 입원을 통해 전신 부작용의 발생을 적극적으로 관찰하고 치료하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
- Roche AM, Wise SK. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4 Suppl 2:S51-4.
- Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:126-37.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurès 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;99:450-3.
- 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.
- Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:281-6.
- Hyun SE, Kim HY, Kwak JH, Shin YH, Seo JY, Han MY. Safety and efficacy of the ultra-rush immunotherapy with extracts of Dermatophagoides pteronyssinus in children. *Korean J Pediatr* 2008;51:868-73.
- Kim ME, Kim JE, Sung JM, Lee JW, Choi GS, Nahm DH. Safety of accelerated schedules of subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mite extract in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci* 2011;26:1159-64.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
- 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.
- The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Korean Guideline for Asthma [Internet]. Seoul: The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Korean Guideline for Asthma; 2015 [cited 2017 Mar 28]. Available from: [http://www.allergy.or.kr/file/150527\\_01.pdf](http://www.allergy.or.kr/file/150527_01.pdf).
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
- Esch RE. Allergen immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:659-60.
- Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929-34.
- Lee KU, Kim KE. A study on the method of exclusion on unnecessary allergens from the vaccines for immunotherapy. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1988;8:150-64.
- Lee KY, Kim KE. Diagnosis and management of allergic disease. Seoul: Hangeukuihaksa, 2001.
- Calabria CW. Accelerated immunotherapy schedules. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:389-98.
- Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74, 574.e1-574.e7.
- Schaefer P. Urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2011;83:1078-84.
- Kemp SF, Lockey RF, Simons FE; World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008;63:1061-70.
- Nahm DH. Present and future of allergen immunotherapy for allergic diseases. *J Korean Med Assoc* 2015;58:433-40.
- Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Puccinelli P, Liuzzo M, Scurati S, et al. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:247-51.
- Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:381-7.
- Goldberg A, Confino-Cohen R. Rush venom immunotherapy in patients experiencing recurrent systemic reactions to conventional venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:405-10.
- Hejjoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:925-33.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
- Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T. Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:e31-8.
- Morais-Almeida M, Arêde C, Sampaio G, Borrego LM. Ultrarush schedule of subcutaneous immunotherapy with modified allergen extracts is safe in paediatric age. *Asia Pac Allergy* 2016;6:35-42.
- Cardona R, Lopez E, Beltrán J, Sánchez J. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:90-5.
- Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy* 1994;73:409-18.
- Akmanlar N, Altıntaş DU, Güneşer KS, Yılmaz M, Bingöl G. Comparison of conventional and rush immunotherapy with der PI in childhood respiratory allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:213-8.
- Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Musabak U, Sener O. Safety of subcuta-

- neous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2015;37:280-6.
33. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernández E, Muñoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003;33:470-4.
  34. Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-60.
  35. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Fatalities following allergen immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27:147-58.
  36. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282-319.