

## VIII

## 알레르기 질환에서 설하면역요법의 역할(Sublingual Immunotherapy for Treatment of Allergic Diseases)

박성주

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실

Allergen specific immunotherapy is a medical long-term treatment that decreases symptoms for many patients with allergic diseases such as allergic rhinitis, asthma, conjunctivitis, or atopic dermatitis. Subcutaneous immunotherapy is the historical route of immunotherapy and sublingual immunotherapy (SLIT) is currently considered a viable alternative to the subcutaneous route. SLIT is more easily administered in patient's home and has a lower risk of systemic adverse reaction as compared with subcutaneous route. This review will discuss the immune mechanisms, efficacy in several allergic diseases, comparative efficacy with subcutaneous route, and safety of SLIT.

Key Words: Allergic rhinitis, Allergy, Asthma, Immunotherapy, Sublingual immunotherapy

Corresponding author: Seoung Ju Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea

Tel: +82-63-250-1798, Fax: +82-63-250-1633, E-mail: sjp@jbnu.ac.kr

## 1. 서론

알레르기는 항원에 대한 면역관용 조절 장애로 인해 과도한 과민반응이 유발된 것으로 생각되며, 다양한 질환의 형태로 발생한다. 대표적인 알레르기 질환으로는 천식, 알레르기성 비염, 결막염, 아토피 피부염 등이 있고, 질환에 따라 여러 가지 증상으로 나타나게 된다. 항원 특이성 면역요법은 특정한 원인 물질에 제1형 과민성 반응을 일으키는 환자에게 항원을 반복적으로 투여하여 임상적, 면역학적 관용을 유도하는 치료 방법이다<sup>1</sup>. 이러한 면역요법은 임상적 증상의 완화뿐 아니라 알레르기 질환의 자연 경과도 바꿀 수 있는 근본적인 치료이다. 영국의 Noon<sup>2</sup>이 1911년 잔디 꽃가루 추출물을 이용하여 알레르기성 비염에 대한 치료 효과를 처음 발표한 이후, 천식과 같은 다른 알레르기 질환에 대해서도 치료 효과가 보고되며 획기적인 치료 방법으로 받아들여졌다. 항원 특이 면역요법은 100년 이상 알레르기 질환의 증상 경감에 도움이 되는 중요한 치료 방법의 하나로 사용되고 있다.

가장 많이 사용되는 항원 특이 면역요법의 투여 방법은 피하면역요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT)과 설하면역요법(sublingual immunotherapy, SLIT)이다<sup>3</sup>. 피하면역요법은 100년 이상 시행되어진 고전적인 면역요법으로 알레르기 비염과 천식에 대한 치료 효과가 이미 많은 연구를 통해 보고되어 있다<sup>4</sup>. 그러나 주기적으로 의료기관에 방문하여 주사를 맞아야 하는 번거로움과 아나필락시스와 같은 심각한 전신적 부작용을 유발할 수 있다는 위험성이 있기 때문에, 이보다 편리하고 안전한 면역요법의 필요성이 대두되었다. 설하면역요법은 첫 무작위 연구가 1986년에 시행되어<sup>5</sup> 피하면역요법보다 훨씬 짧은 역사를 가지고 있어 임상 연구가 많이 이루어지지 않는 상태이다. 그러나 비침습적 방법으로 주사치료를 따른 절차의 복잡성 없이 환자 스스로 자가 투여가 가능하다는 편리성과 심각한 전신적 합병증

의 가능성이 낮은 안전성을 가지고 있어 국내에서도 도입되어 시행되고 있다. 실제 임상 현장에서는 알레르기 질환을 가진 환자에게 면역요법을 시행할 경우 어떤 투여 방법으로 실행할지 결정해야 하므로, 피하면역요법과 설하면역요법의 각 알레르기 질환에서 실제 임상 적용에 대한 충분한 지식이 필요하다. 이에 본 종설에서는 여러 알레르기 질환에서 설하면역요법의 작용 기전, 치료 효과, 피하면역요법과의 효과 비교, 안전성에 대해 기술하고자 한다.

## 2. 설하면역요법의 작용 기전

면역요법이 알레르기 질환을 호전시키는 기전은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았다<sup>6</sup>. 임상적 사용 경험이 적고 연구의 역사가 짧은 설하면역치료의 경우에는 더욱 그러하다. 그럼에도 설하면역요법에 의해 유발되는 면역학적 변화는 피하면역요법의 경우와 유사하다는 보고가 많다<sup>7,8</sup>. 알레르기성 염증에서는 Th1/Th2 평형이 Th2 주요 염증반응으로 나타나는데, 면역요법을 시행할 경우 Th2로부터 Th1 면역 반응으로 유도된다<sup>8</sup>. 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)가 활성화되어 IL-10과 TGF- $\beta$ 의 분비를 통해 T 세포의 면역 관용에 관여한다. 그러나 설하면역요법 시행 시 조절 T 세포에 의해 유도되는 면역 관용의 항원 특이성에 대해서는 아직 연구가 필요하다<sup>8</sup>. 다른 면역학적 주요 변화로 항원 특이 IgG<sub>4</sub> 합성이 증가하고 항원 특이 IgE의 생성이 감소하여 IgE/IgG<sub>4</sub> 비의 감소를 보인다<sup>7,8</sup>. 차단 항체로 알려진 IgG<sub>4</sub>는 IgE에 의한 항원 인지부터 시작되는 알레르기 염증 반응을 억제한다. 또한 잔디 꽃가루(grass pollen) 항원을 이용한 설하면역요법 후 혈청 특이 IgA가 용량에 비례하여 증가함이 관찰되기도 하였다<sup>9</sup>. 설하면역요법 후 IgA 증가 기전은 아직 밝혀지지 않았으나, 조절 T 세포에 의한 IL-10과 TGF- $\beta$ 의 분비, CD40-CD40 ligand 결합 등이 관여할 것으로 생각된다<sup>10</sup>.

피하면역요법보다 설하면역요법의 작용 기전에서 강조되는 세포는 dendritic cell (DC)이다<sup>8,11</sup>. 구강 점막의 DC가 설하면역요법의 주요 표적 세포로 주장되기도 한다<sup>11</sup>. 구강 점막의 DC에는 myeloid DC (mDC)와 plasmacytoid DC (pDC)가 있는데, 대부분의 구강 점막 DC는 mDC이다<sup>8</sup>. Oral mucosal Langerhans cell (oLC)은 설하면역요법 동안 항원을 부착하여 국소 면역 관용을 유도하는 주요 mDC이다<sup>8</sup>. IL-10을 생산하는 조절 T 세포의 유도나 Th1 면역반응의 상향 조절 등을 통해 설하면역요법에서 발생하는 주요 면역반응을 담당하는 것으로 생각된다<sup>8,11</sup>.

## 3. 설하면역요법의 치료 효과

### 1) 알레르기성 비염에서 설하면역요법의 효과

알레르기 비염에서 면역요법의 효과는 주로 증상의 조절과 사용 약물의 감소를 통해 평가되며, 알레르기 비염이 설하면역요법의 가장 흔한 적용 질환이므로 다른 알레르기 질환들에 비해 가장 많은 연구가 이루어져 있다. 2011년 Radulovic 등<sup>12</sup>이 발표한 메타분석에서는 60개의 알레르기성 비염 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT) 중 49개의 연구, 4,589명(2,333명의 치료군과 2,256명의 위약군)의 결과를 분석하여 발표하였다. 성인을 대상으로 34개의 연구와 소아를 대상으로 15개의 연구가 시행되었고, 다양한 항원에 대한 연구가 포함되었으며, 가장 많은 항원은 집먼지진드기로 8개의 연구가 속했다. 전체적으로 설하면역치료군이 위약군에 비해 의미있게 증상 개선을 나타내었고(standardized mean difference [SMD], -0.49;  $p < 0.001$ ), 약물의 필요성도 유의하게 감소하였다(SMD, -0.32;  $p < 0.001$ ). 이러한 메타분석 결과는 2003년의 Cochrane Review 결과를 확장시킨 결과로, 설하면역요법이 알레르기 비염에서 효과적인 치료 방법임을 증명하고 있다.

알레르기성 비염과 결막염 환자를 대상으로 한 36개(2,985명)의 연구 결과를 분석한 Lin 등<sup>13</sup>의 연구에서는 94%의 연구에서 설하면역요법군이 위약군에 비해 치료 효과를 나타내었다. 그러나 설하면역요법과 치료 효과의 연관성은 14개의 연구(39%)에서 중등도 이상으로 나타나서, 치료 효과에 대한 증거의 정도를 중등도로 규정하였다.

### 2) 천식에서 설하면역요법의 효과

천식에서 설하면역요법의 치료 효과에 대한 연구는 알레르기 비염처럼 다양하고 많지는 않다. 2006년 Calamita

등<sup>14</sup>이 성인과 소아 천식 환자를 대상으로 하는 설하면역요법에 대한 25개의 무작위 대조군 연구를 메타분석하였다. 천식의 증상 점수에 대해 9개의 연구, 303명(150명의 치료군과 153명의 대조군)의 결과를 메타분석하여 보니 설하면역요법군이 대조군에 비해 의미있는 천식 증상의 개선을 보였다(SMD,  $-0.38$ ). 또한 알레르기 증상 점수의 감소(SMD,  $-1.18$ )와 증상 및 약물 사용 점수의 감소(SMD,  $-0.79$ )도 확인되었다. Lin 등<sup>13</sup>은 13개(625명)의 천식 환자를 대상으로 한 설하면역요법의 치료 효과를 분석하여 설하면역요법이 천식의 증상을 통계학적으로 유의하게 감소시킨다고 발표하였다. 분석 연구 수는 알레르기성 비염 대상 연구보다 적으나, 치료 효과의 연관성이 69%에서 나타나 저자들은 그 증거의 정도를 높다고 평가하였다<sup>13</sup>.

### 3) 아토피 피부염에서 설하면역요법의 효과

아토피 피부염은 다른 호흡기 알레르기 질환들에 비해 면역요법의 역할이 아직 정립되어 있지는 않고, 그나마 이루어진 연구들은 피하면역요법에 대한 것들이 대부분이어서 설하면역요법의 효과에 대한 연구는 거의 없다. 최근 Gendelman 등<sup>15</sup>은 아토피 피부염에서 설하면역요법의 효과에 대한 5개의 연구를 분석하여 발표하였다. 5개의 연구 중 4개에서 아토피 피부염의 객관적 측정 수치가 설하면역요법에 의해 통계학적으로 호전되었고, 하나의 연구에서만 중등도 이하의 아토피 피부염에서는 향상하였으나 중증 아토피 피부염에서는 유의한 차이를 나타내지 못한 것으로 분석되었다. 또한 5개의 연구 중 3개의 연구에서 약물 사용에 대해 평가하였는데, 설하면역요법은 아토피 피부염의 약물 사용을 감소시키는 것으로 나타났다. 아토피 피부염에 대한 설하면역요법의 치료 효과에 대한 연구는 아직 그 수가 미미하여, 차후 이를 뒷받침할 만한 연구 결과가 축적되어야 실제 아토피 피부염에서 설하면역요법이 적용될 수 있으리라 생각된다.

## 4. 피하면역요법과 효과 비교

면역치료를 시행하기로 한 경우 피하면역요법과 설하면역요법 중 어떠한 방법으로 치료할지 결정하는데 있어 두 방법의 효과를 비교한 결과를 아는 것은 중요한 문제이다. 하지만 실제 이 두 방법을 직접 비교한 연구는 많지 않다<sup>16</sup>. Mungan 등<sup>17</sup>은 36명의 집먼지진드기 알레르기에 의한 알레르기성 비염과 천식을 가진 36명의 환자를 대상으로 한 연구에서 피하면역요법과 설하면역요법 모두 위약군보다 알레르기 비염의 증상을 개선시키지만, 천식 증상의 개선 효과는 피하면역요법에서만 나타난다고 보고하였다. 또한 Yukselen 등<sup>18</sup>이 발표한 30명의 집먼지진드기 알레르기 환자를 대상으로 한 연구에서도 천식의 증상과 약물 사용이 피하면역요법에서 설하면역요법보다 의미있게 감소했다. 그러나 두 가지 면역요법이 알레르기성 비염이나 천식 증상의 감소에 있어 통계학적으로 의미있는 차이가 없게 나타나기도 하였다<sup>19</sup>. 대상군이 많은 연구로 Tahamiler 등<sup>20</sup>이 집먼지진드기에 알레르기가 있는 193명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 피하면역요법과 설하면역요법이 증상 완화에 있어서는 비슷한 효과를 나타내었지만, 피하면역요법이 비강 항원 자극에 대한 방어 능력이 더 좋은 것으로 나타났다. 최근에 Keles 등<sup>21</sup>은 집먼지진드기에 감염된 51명의 천식 환자를 대상으로 피하면역요법, 설하면역요법, 초기 피하면역요법 후 유지 설하면역요법, 위약군의 4개 군으로 나누어 연구를 시행하였다. 3개의 면역요법군들이 모두 천식 발작 횟수나 흡입용 스테로이드 용량의 감소를 나타내기는 하였으나, 피하면역요법군과 초기 피하면역요법 후 유지 설하면역요법군에 있어서는 이러한 변화가 더 빠른 시간에 나타나고 지속되는 경향을 보였다. 이 결과를 통해 피하면역요법이 설하면역요법보다 더 빠르게 치료 효과를 나타내고 그 효과가 지속될 수 있음을 유추해 볼 수 있겠다. 종합해 보면 알레르기성 호흡기 질환의 증상 경감이나 사용 약물 감소에 있어 피하면역요법과 설하면역요법이 큰 차이를 나타내지는 못하지만<sup>4</sup>, 피하면역요법이 설하면역요법보다 좀 더 효과적이라는 연구 결과들이 반대의 경우보다는 많이 발표되고 있다.

## 5. 설하면역요법의 안정성

면역요법 후 발생하는 부작용에 대한 표준화된 점수화 체계가 없고 보고되는 전신 부작용들이 연구마다 다양하여,

설하면역요법의 경우 부작용에 대해 정확한 통계를 내기는 어렵다<sup>13</sup>. 그러나 일반적으로 설하면역요법은 피하면역요법보다 안전성이 좋은 것으로 여겨지고 있다<sup>4</sup>. 가장 흔한 설하면역요법의 부작용은 국소 반응으로 나타나는 구강점막의 가려움증이나 가벼운 부종이며, 이는 치료 후 며칠 내에 나타났다가 특별한 처치나 면역요법의 용량 조정 없이 호전되는 정도이다. 이러한 국소 반응은 0.2%부터 97%까지 연구마다 다양하게 보고되고 있기는 하지만<sup>13</sup> 일반적으로 60%에서 85% 정도로 비교적 흔한 것으로 여겨지고 있다<sup>14</sup>. 전신 부작용으로는 두드러기, 혈관부종, 천식 등이 있으며, 항원 용량 증가시 많이 나타난다. 중요한 점은 현재까지 생명을 위협할만한 부작용, 사망의 경우는 보고되지 않고 있다는 점이다<sup>3,13</sup>. 그러나 아나필락시스 6예가 보고되기도 하여 설하면역요법의 첫 번째 투여는 적어도 30분 정도 의사 관찰 하에 시행하는 것이 좋겠다는 의견도 대두되고 있다<sup>22</sup>. 대부분의 설하면역요법은 자가 투여로 이루어지고 있으므로 환자나 보호자에게 부작용의 양상이나 대처 방법에 대해 정보를 제공하는 것이 중요하리라 생각된다. 또한 즉각적인 대처를 위해 항히스타민제를 같이 처방해 주는 것도 필요하겠다.

## 6. 결론

알레르기 질환에 대해 약물 치료보다 근본적인 원인 치료를 원하는 환자들이 많이 있고, 정확한 적응증만 적용한다면 면역요법은 알레르기 질환에서 좋은 치료이다. 이전에는 피하면역요법만 사용해왔지만, 설하면역요법도 처방 가능해지면서 방법의 다양성을 제공하고 있다. 설하면역요법은 환자에게는 정기적인 의료기관의 방문 없이 자가 투여가 가능하다는 편리성을 통해, 의사에게는 전신 부작용의 가능성이 낮다는 안전성을 통해 매력적인 면역요법으로 다가오고 있다. 이를 더 유용하게 사용하기 위해서는 아직 정확히 확립되지 않은 적정 치료 기간이나 투여 용량, 여러 항원 동시 투여 방법 등에 대한 좀 더 폭넓은 연구가 필요할 것이다.

## References

1. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30-8.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;177:1572-3.
3. Jutel M. Allergen-specific immunotherapy in asthma. *Curr Treat Options Allergy* 2014;1:213-9.
4. Bauer CS, Rank MA. Comparative efficacy and safety of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:765.e2.
5. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483-91.
6. Aboshady OA, Elghanam KM. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: efficacy, safety, adherence and guidelines. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2014;7:241-9.
7. Jung SY, Kim SW. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:91-6.
8. Jay DC, Nadeau KC. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:473.
9. Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:162-8.
10. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol* 2008;8:421-34.
11. Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:733-9.
12. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893.
13. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
14. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.

15. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:498.
16. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.e3.
17. Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz 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.
18. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:233-41.
19. 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.
20. 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;70:144-50.
21. 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;128:808-15.
22. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30-8.