

[종설]

알레르기 면역요법

허규영, 김태범, 김선태, 한만용, 남동호, 이용원, 손성욱, 이현희, 김우경, 송태원, 김상하,

김세훈, 박중원

대한천식알레르기학회 면역요법 및 알레르겐 work group

교신저자: 박중원

연세의대 내과학교실, 서울시 서대문구 신촌동 성산로 250

전화: 02-2228-1961, Fax: 02-2227-7932

Email: parkjw@yuhs.ac

서론

알레르기 면역요법은 알레르기 환자에게 원인 알레르겐을 점진적으로 투여하여, 알레르겐에 대한내성을 유발하여 질환의 경과를 변경시킬 수 있는 방법으로, 기관지 천식 및 알레르기 비염, 곤충독 아나필락시스에서 효과가 검증된 치료법이다. 우리나라에서도 피하면역요법뿐만 아니라 설하면역요법도 도입되어 내과, 소아-청소년과, 이비인후과, 그리고 피부과 등에서 임상에서 시행하고 있다.

대한 천식 알레르기 학회의 면역요법 및 알레르겐 연구 work group은 2009년, 학회원을 대상으로 우리나라에서의 면역요법 실태를 조사하였다. 우리나라의 알레르기 면역요법 활성화를 위한 필수 조건에 대해 질문하였고, 많은 회원님들이 알레르기 면역요법의 원칙 및 방법에 대한 교육 프로그램 및 자료가 필수적이라는 의견을 제시하였다.¹ 이에 본 work group에서는 지금까지의 알레르기 면역요법에 관한 연구결과를 검토하고 우리나라에서의 면역요법 시행 현실을 감안하여 면역요법의 기전, 원칙, 적응증, 방법 및 절차, 면역요법에서 기대할 수 있는 임상효과, 그리고 우리의 당면 과제를 정리하여 자료를 준비하였으며, 면역요법을 임상에서 시행하는데 도움이 되고자 한다.

면역요법 기전

요약

1. 면역요법에서 면역학적인 변화는 복잡하다. **D**
2. 성공적인 면역요법은 CD4⁺ T_H1 세포의 활성화와 관련되어 있다. **A**
3. 알레르겐 면역요법은 알레르겐 특이 반응의 상대적 감소로 정의되는 면역학적 관용과 관련되어 있고 CD4⁺ CD25⁺ 조절 T 림프구의 발달에 의한다. **A**
4. 면역요법의 효능은 특이 IgE 농도의 감소에 의존하지 않는다. **A**
5. 알레르겐 특이적 IgG 항체 역가의 증가는 면역요법 효과의 정도와 기간을 예측하지 않는다. 그러나 면역요법을 통한 알레르겐 특이 IgG의 증가는 면역요법의 임상적인 효과를 결정하는데 중요한 역할을 한다. **A**

면역요법과 관련된 면역학적 변화는 복잡하여 면역요법의 정확한 기전이나 임상적인 효과를 설명하는 기전들이 끊임없이 밝혀지고 있다. 성공적인 면역요법이 T_H1 CD4⁺ 사이토카인의 변화와 관련되어 있다는 개념을 뒷받침하는 자료들이 있는데 이는 T_H1 반응의 강력한 유도인자인 IL-12 생산의 증가가 기여한다는 것을 나타내고 있다.²⁻⁷ 임상적으로 성공적인 면역요법은 항원 특이적 반응의 상대적 감소, 면역 편차, anergy 등으로 정의되는 면역학적 관용과 관련되어 있다. 그 예로 면역요법에 의해 알레르겐에 대한 림프구 증식 반응이 감소되는 것을 들 수 있다.⁵ 성공적인 면역요법의 결과 조절 T 림프구 집단이 생성되는데 이는 IL-10, TGF- β , 혹은 두 가지 모두를 생산하는 CD4⁺ CD25⁺ T 림프구로 밝혀졌다.⁸⁻¹¹ 벌독,⁸ 잔디 꽃가루 추출물,⁹ 집먼지진드기¹⁰를 이용한 알레르기 면역요법에서 조절 T세포의 역할이 잘 알려져 있다. IL-10은 B세포 항원 특이적 IgE를 감소시키고 IgG4 농도를 증가시키며 비만세포, 호산구, T 림프구가 방출하는 proinflammatory cytokine을 감소시킨다. 그리고 CD28 co-stimulatory 경로를 선택적으로 억제하여 T 림프구의 관용을 유도한다.⁹

알레르기 면역요법은 즉시형, 지연형 알레르기 반응을 모두 차단한다.¹² 알레르겐 면역요법은

알레르겐의 자연적 노출 혹은 유발 후에 피부, 코, 눈, 기관지점막에서 비만세포, 호염기구, 호산구의 동원을 감소시킨다.¹³

면역요법을 받은 환자에서 초기에는 특이 IgE 항체 농도가 증가하다가, 이후 점차적으로 감소되는데, 그렇다 하더라도 치료 전과 비교하였을 때 여전히 높은 수치이다. 많은 환자에서 IgE 항체 농도의 감소가 나타나기 전에 임상적 호전이 일어나며, IgE 항체가 전혀 감소하지 않는 환자에서도 임상적 효과가 나타난다. 이러한 사실은 면역요법의 효과가 특이적 IgE 농도의 감소에 의존하지 않는다는 것을 시사한다.^{14, 15} 면역요법은 특이 IgE 농도가 계절에 따라 증가하는 현상을 억제한다.¹⁶ 특이 IgE 농도가 현저하게 높다 하더라도 면역요법을 받은 환자에서 대개 즉시형 알레르기 반응에 상응하는 현상인 호염기구, 비만세포로부터 분비되는 히스타민 같은 매개체의 방출이 감소되어 있다. 피부, 기도에서 지연형 염증반응의 억제 또한 알레르기 면역요법을 받은 환자에서 일반적으로 나타난다.¹⁷⁻¹⁹

알레르겐 특이 IgA 와 IgG, 특히 IgG4의 혈청 내 증가 또한 면역요법과 관련된다. 알레르겐 특이 IgA의 속성은 아직 규명되지 않았고, 알레르겐 특이 IgG 농도의 증가와 면역요법의 임상적 효과 사이에는 약한 상관관계가 있다.^{20, 21} 면역요법은 알레르겐 특이 IgG의 친화도와 특이도를 변화시킬 수 있다.^{22, 23} 초급속 곤충독 면역요법의 처음 단계 동안 IgG 특이도의 변화 [말벌독 항원에서 IgG가 주로 인식하는 항원결정기(epitope)의 변화]가 면역요법 시작 12시간 이내에 관찰되는 초기 임상적 관용과 동시에 일어난다.²² 이러한 IgG 특이도의 변화는 IgG 역가의 증가보다 선행하고 6개월 이상 동안 유지된다.²³ 면역요법으로 유도된 알레르겐 특이 IgG는 IgE-의존성 히스타민 방출을 막고 이에 수반하여 IgE-매개 항원이 T 림프구에 제시되는 것을 막을 수 있으며, 이를 차단항체라고 지칭한다.²⁴ 그러나 면역요법 중 나타나는 면역학적 변화와 임상적 효능 사이의 관계는 아직도 완전하게 이해하지 못하고 있다.

면역요법의 임상효과

요약

1. 면역요법은 알레르기 비염, 알레르기 결막염, 알레르기 천식, 곤충독 아나필락시스의 치료에 효과적이다. 따라서 면역요법은 이런 환자들에서 가능한 치료 방법으로 고려되어야 한다. **A**
2. 현재까지의 임상 연구를 보면 식품 알레르기 또는 만성두드러기, 혈관부종 환자에서 면역요법의 효과가 없었다. 따라서 이런 환자들에게는 면역요법이 추천되지 않는다. **D**
3. 아토피피부염 환자에서 호흡기 알레르겐에 대한 과민성이 같이 있는 경우에 면역요법이 효과에 대해서는 제한적인 연구 결과만 있다. **C**
4. 면역요법이 구강 알레르기 증상의 개선에 효과가 있는지는 좀더 연구가 필요하다. **C**
5. 증상 개선과 약물사용량의 변화를 반영하는 임상 지표, 천식환자에서는 폐기능 (FEV₁ 또는 PEF_R) 의 변화를 측정하는 것이 임상적으로 유용한 방법이 될 수 있다. 그러나 면역요법을 받는 환자들에서 반복적인 피부 반응 검사는 추천되지 않는다. **A**

1. 면역요법의 효과

1) 알레르기 비염, 알레르기 천식, 곤충독 과민성

다수의 이중 맹검 임상연구를 보면 면역요법이 소아와 성인 모두에서²⁵ 눈 증상을 포함한 알레르기 비염,²⁶ 알레르기 천식²⁷ 및 곤충독 아나필락시스²⁸의 치료에 유의한 효과가 있었다. 면역요법의 효과는 꽃가루,²⁹ 곰팡이,³⁰ 동물 알레르겐,³¹ 집먼지진드기³²와 바퀴³³ 등에 의한 호흡기 알레르기 질환의 치료에 효과적임이 입증되었다.

일부 면역요법의 효과를 보여주지 못한 연구에서는³⁴ 기존 연구들이 치료효과를 보여주기에 검정력이 매우 미미하여 좋아지더라도 우연히 좋아질 수 있을 가능성이 있다고 지적하고 있다 (type II error). 이러한 검정력의 문제를 해결하기 위해 비염²⁸ 및 천식²⁷ 모두에 대한 면역요법에 대한 메타 분석이 시행되었다. 3,188명의 천식 환자들을 대상으로 하는 75개의 연구들의 분석에서 면역요법 후에 천식 증상과 약물치료에 있어 유의한 감소가 있었고 기관지 과민증이 개선되는 것

을 보여주었다.³⁵

알레르기비염에 대한 면역요법은 3년 이상 충분한 기간동안 치료하였으면 이를 중단하더라도 치료효과가 장기간 지속되었으며³⁶ 향후 천식으로 진행되는 위험을 줄여 줄 가능성을 제시하고 있다.³⁷ 또한 면역요법은 이미 한 종류의 알레르겐에만 감작된 환자에서 새로운 알레르겐에 감작되는 것을 예방하여 줄 가능성이 있다.³⁸

2) 식품알레르기, 두드러기, 아토피성 피부염

식품에 대한 IgE 매개 과민반응이 있는 환자들에 대한 면역요법은 현재 연구중이다.³⁹ 지금까지 음식물 알레르기에 대한 면역요법의 효과에 대해 2개의 실험적인 연구가 있었는데 땅콩에 대한 피하면역요법과 헤즐넛에 대한 설하면역요법이다.^{40, 41} 땅콩에 대한 피하면역요법에서 모든 치료 받은 환자들에서 구강 땅콩 자극반응에 대한 면역관용이 증가되었으나 대부분의 환자에서 면역요법 직후 반복적인 아나필락시스가 발생하였는데 이는 유지단계 도중에도 있었다. 따라서 피하면역요법은 임상적으로 너무 위험해서 현재로서는 권장되지 않는다. 일부에서는 알레르겐 항원성이 약화된 변형된 땅콩 추출물로 시행한 면역요법을 시도하고 있다.⁴⁰

현재까지 설하면역요법은 미국 FDA에 승인되지 않았다. 아직까지 음식물 알레르기 환자에서 면역요법을 지지할 만한 충분한 근거가 부족하다. 또한 만성두드러기 및 혈관부종 환자에서 면역요법이 효과가 있다는 근거가 없다.

아토피피부염 환자가 호흡기 항원에 대한 과민성이 같이 있을 때 면역요법이 아토피의 치료에 효과가 있는지에 대해서는 제한적인 결과를 보여주고 있다.⁴² 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 피하면역요법을 시행한 이중 맹검 연구에서 집먼지진드기에 대한 면역요법 용량이 증가함에 따라 SCORAD 점수와 국소 스테로이드 사용 양으로 측정한 아토피피부염의 심한 정도가 개선되는 것을 보여주었으며,⁴² 설하면역요법에서도 효과가 있다는 보고가 있다.⁴³ 그러나 현재로서는 그 효과를 판단하기에 무작위대조군 연구가 충분하지 않다.

일부 연구에서 꽃가루에 대한 면역요법이 구강 알레르기 증후군의 증상이 개선되는 효과를 보여주었지만 다른 연구에서는 그렇지 않았다. 자작나무에 대한 피하 면역요법 결과 구강 알레르기 증후군의 증상이 감소되는 결과를 보여주었고,⁴⁴ 그에 반해 구강 알레르기 증후군의 증상으로

사과 알레르기가 있는 환자에서 꽃가루로 피하면역요법과 설하면역요법을 실시한 연구결과를 보면 어느 치료로도 대조군에 비해 사과 알레르기 증상의 개선에 유의한 차이를 보여주지 못했다. 그러나 계절성 꽃가루병의 증상, 약물사용 정도, IgE 반응 정도는 유의한 감소를 보여주었다.⁴⁵ 면역요법 후에 구강 알레르기 증후군의 구강 증상의 개선에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다

2. 효과의 측정

면역요법의 효과는 객관적인 지표와 주관적인 지표들을 측정함으로써 판정할 수 있다. 객관적인 지표에는 특이 IgG의 증가와 피부반응검사의 반응성의 감소 등이 면역요법의 효과와 관련된 변화들이지만 임상에서 사용되는 실제적인 방법은 아니다.⁴⁶ 면역요법 중에 비정량적인 피부 반응 검사나 IgE 항체 검사는 추천되지 않는다. 그 이유는 피부반응 검사나 특이 IgE 항체의 농도 변화가 환자의 임상적 반응과 밀접한 관계가 있다는 것이 입증되지 않았다. 이런 이유로 대부분의 알레르기 전문의는 과거에 비해 증상이 얼마나 더 좋아졌는지에 대한 환자들의 보고에 의한 주관적인 평가에 의존한다. 그러나 주관적인 평가는 제한점이 있는데, 이는 어떤 치료에서도 생길 수 있는 강력한 위약 효과를 배제할 수 없기 때문이다.

면역요법의 효과를 측정하는 보다 객관적인 방법은 잘 짜인 연구에서 임상적 증상 점수의 변화, 천식환자에서는 최대호기량이나 폐기능 검사의 변화, 병이 조절된 상태로 유지하는데 필요한 약물사용량의 변화를 측정하는 것이다. 성공적인 면역요법은 일반적으로 약물사용의 감소를 가져온다. 또한 질병 특이적인 삶의 질을 측정하는 것도 도움이 될 수 있다.

면역요법 대상환자 선정

요약

1. 알레르기 면역요법은 임상적으로 연관성 있는 항원에 대해 특이 IgE 항체를 가진 환자에서 고려되어야 한다. 회피요법과 약물치료에 의한 증상조절 정도, 조절에 필요한 약물의 종류와 양, 약물 유해반응 등을 고려하여 면역요법을 시작할 것인지 결정해야 한다. **A**
2. 약물치료로 천식이 잘 조절되지 않으면 알레르기 면역요법을 시작하지 않는다. **C**
3. 곤충독 면역요법은 곤충독에 아나필락시스를 보인 환자에서 적극적으로 고려되어야 한다. 전신 반응으로 호흡기, 심혈관계 증상이 있거나, 특이 IgE가 확인될 때 고려된다. **A**
4. 면역요법에 협조적이고 순응하는 환자에서 고려되어야 한다. **D**

알레르기 면역요법은 원인 알레르겐에 의한 IgE 매개 반응과 증상과의 연관성이 확실하다고 생각되는 환자를 대상으로 한다.⁴⁷ 알레르겐 회피 요법이나 약물치료에 의한 증상 호전 정도, 증상 조절을 위해 사용하는 약물 용량과 종류, 약물 사용에 따른 유해반응, 그리고 환자의 장기적 약물 치료에 대한 선호도 등을 고려하여 면역요법 시행여부를 판단한다.⁴⁸ 원인 알레르겐은 기본적으로 알레르기 피부시험 또는 특이 IgE 항체 측정으로 판단한다. 그러나 많은 환자에서 알레르겐 특이 IgE 항체가 있다고 하더라도 의미가 없는 경우가 많으므로 임상적인 판단이 매우 중요하다. 이때 환자가 알레르겐에 실제 노출되는지, 그리고 노출되었을 때 증상이 유발되는지 살펴 보는 것이 원인 알레르겐 규명에 중요하다. 필요한 경우 증상과 알레르겐과의 관계를 확인하기 위한 추가적인 검사를 시행할 수도 있다.

면역요법의 효과를 판단하기 위해 시행한 전향적 무작위 단일- 또는 이중-맹검 위약-대조군 연구에서 면역요법은 알레르기비염과 천식에 효과가 있었다. 일상생활에서 알레르겐 노출 후 증상이 나타나고, 증상을 유발하는 항원에 특이 IgE 항체를 확인할 수 있는 알레르기비염, 알레르기 비염-결막염 및 천식 환자에서 면역요법이 효과적이다. 다만 알레르기 면역요법의 효과는 치료에 포함된 항원에 특이적이므로 문진과 검사를 통해 원인 항원을 밝히고 이를 선택하여 치료하는 것

이 중요하다.

알레르기 면역요법 시행 여부를 결정하는 판단 조건에는 다음과 같은 사항이 있다. ① 알레르기 질환을 앓은 기간과 중증도, ② 장기간 약물 치료에 대한 선호도, ③ 삶의 질, 즉 수면 장애, 직장이나 학교 생활에 지장 여부, ④ 약물이나 환경조절로 환자 증상 호전 정도, ⑤ 약물 부작용, ⑥ 동반질환 유무, ⑦ 알레르기비염의 향후 천식으로의 발전될 가능성, ⑧ 장기적인 약물치료에 대한 환자의 거부감.⁴⁹

알레르기 비염 환자에서 충분한 기간 면역요법을 시행하면 치료 중단 후에도 효과가 지속되고 향후 기관지 천식으로 이행될 위험도를 줄일 수 있다. 뿐만 아니라 알레르기 비염과 기관지 천식을 함께 가지고 있는 환자는 약물 선택이나 환경조절에 어려움이 있을 수 있으므로 면역요법으로 추가적인 이점이 있을 수 있다. 면역요법 여부를 결정할 때에는 이러한 이점을 환자나 환자 보호자에게 충분히 설명한 후 결정하도록 해야 한다. 약물 치료로 조절이 잘 안되는 중증 알레르기 비염환자에서 면역요법은 이러한 추가적인 이득을 얻을 수 있다. 천식환자에서 면역요법을 시행하는 경우에는 특히 아나필락시스의 발생 위험성을 고려해서 치료 여부를 결정해야 한다. 증상이 심하고 약물치료로 조절되지 않는 중증 천식 환자는 전신 부작용 위험도가 높으므로 특히 주의를 요한다. 약물 치료에도 불구하고 증상이 지속된다면 천식이 안정이 된 후에 면역요법을 시행해야 한다.

곤충독에 전신반응을 경험한 환자에서는 곤충독 면역요법을 강력히 권하여야 한다. 16세 이하의 소아에서 비록 곤충독에 피부반응이 있지만 곤충에 쏘였을 때 전신반응이 없는 환자에서는 면역요법이 필요하지 않다. 곤충독 피부반응 검사는 전신 반응을 경험한 환자에서 65%, 그러한 경험이 없는 사람에서는 15%만 양성소견을 보인다. 따라서 피부반응 검사에서 음성 반응을 보여도 그 벌에 쏘였을 때 심각한 전신반응을 보일 수 있으므로 혈청 특이 IgE 검사를 시행하여야 한다. 전신반응을 보이고 피부반응에서 음성 반응을 보인 5-10% 환자에서 혈청 특이 IgE 검사에서 양성소견을 보일 수 있다. 만일 두 검사 모두 음성이 나왔다면 3-6개월 후 다시 시행하도록 한다. 다만 피부시험에서 음성이고 혈청 IgE 검사에서 양성 반응을 보인 환자에서 면역요법 효과 여부를 확인한 연구는 아직 보고된 바 없다. 면역요법을 시행하게 되는 환자들은 아나필락시스와

같은 전신 부작용의 발생을 즉각적으로 표현할 수 있도록 육체적으로나 정신적으로 의사소통에 문제가 없어야 한다.

Table 1. Clinical indications for allergen immunotherapy

Indications for allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, or both:

- symptoms of allergic rhinitis after natural exposure to aeroallergens and demonstrable evidence of clinically relevant specific IgE

AND (one of the following)

- poor response to pharmacotherapy, allergen avoidance, or both;
- unacceptable adverse effects of medications;
- wish to reduce or avoid long-term pharmacotherapy and the cost of medication;
- coexisting allergic rhinitis and asthma;
- possible prevention of asthma in patients with allergic rhinitis

Symptoms of asthma after natural exposure to aeroallergens and demonstrable evidence of clinically relevant specific IgE

AND (one of the following)

- not satisfactory response to pharmacotherapy, allergen avoidance, or both;
- unacceptable adverse effects of medication;
- wish to reduce or avoid long-term pharmacotherapy and the cost of medications;
- coexisting allergic rhinitis and allergic asthma.

Indications for allergen immunotherapy in patients with reactions to Hymenoptera stings:

- patients with a history of a systemic reaction to a Hymenoptera sting (especially if such a reaction is associated with respiratory symptoms, cardiovascular symptoms, or both) and demonstrable evidence of clinically relevant specific IgE antibodies;
 - patients older than 16 years with a history of a systemic reaction limited to the skin and demonstrable evidence of clinically relevant specific IgE antibodies (patients <16 years of age who present with a history of only cutaneous symptoms to Hymenoptera stings usually do not require immunotherapy);
 - adults and children with a history of a systemic reaction to imported fire ant and demonstrable evidence of clinically relevant specific IgE antibodies.
-

설하면역요법의 효과에 대해서는 많은 연구가 있다. 그러나 2005년 이전에 진행된 대부분의

연구는 표준화 및 객관화되어 있지 않다. 최근 2009년 ARIA 가이드라인에서는 성인 및 소아 알레르기비염 환자에서 설하면역요법이 효과가 있다고 하였다. 그러나 천식과 알레르기비염을 같이 가지고 있는 성인 및 소아에서는 부작용과 낮은 효과, 높은 가격 등으로 아직 권고할 정도는 아니다. 소아의 경우 설하면역요법이 가능한 연령에 대한 보고는 아직 적지만 메타분석에 따르면 알레르기비염이 있는 3-18세 소아에서 효과적이라는 보고가 있다.⁵⁰ 가이드라인에서는 5세 이상에서 치료 시작할 것을 권고하였다.⁵¹

Table 2. WAO suggestions for sublingual immunotherapy

High dose SLIT may be indicated in the following cases:

- Carefully selected patients with rhinitis and/or rhinoconjunctivitis caused by pollen and mite allergy
 - Patients insufficiently controlled by optimal pharmacotherapy (SCUAD)
 - Patients in whom pharmacotherapy induces undesirable side effects
 - Patients who have presented with systemic reactions during SCIT
 - Patients refusing injections
 - Patients who do not want to be on constant or long-term pharmacotherapy
-

면역요법의 절대적 금기증으로는 ① 심한 전신 면역 질환이나 악성종양을 앓고 있는 경우, ② 부작용 발생 시 응급처치로 사용되는 에피네프린을 사용할 수 없는 환자, 예를 들어 관상동맥 질환이나 심한 고혈압으로 베타차단제를 매일 복용해야 하는 경우, ③ 환자의 순응도가 나쁜 경우이다. 상대적 금기증으로는 ① 5세 미만의 영유아 환자, ② 중증 천식 환자, ③ 임신 중에 면역요법을 시작하는 것 등이다.⁴⁷

알레르겐의 표준화 및 한국에서 중요한 알레르겐 선정

요약

1. 면역요법의 효과는 용량 의존적이며, 표준화된 시약을 이용하는 것이 중요하다. **A**
2. 이중 맹검 대조연구를 통해 알레르기 면역요법의 임상적 효능이 명확하게 입증된 알레르겐의 종류는 꽃가루, 집먼지진드기, 바퀴, 벌독, 곰팡이(*Alternaria*, *Cladosporium*), 고양이 털, 개 비듬이다. **A**
3. 교차반응을 일으키는 성질의 꽃가루 알레르겐 중에서 같은 속(屬; genus)이나 아과(亞科; subfamily)에 속하는 꽃가루들 중 하나를 선택하여 면역요법을 시행할 수 있다. **B**
4. 임상적으로 의미를 가지는 단 한 종류의 알레르겐 혹은 가능한 소수의 알레르겐으로 면역요법을 실시한다. **D**
5. 한국에서는 집먼지진드기, 고양이 털, 개 비듬, 꽃가루(참나무, 오리나무, 자작나무, 잔디, 쭉, 돼지풀)가 알레르기 면역요법에 포함될 수 있는 주요한 알레르겐이다. **D**

1. 알레르겐의 표준화

알레르기 질환에서 약물치료를 시행하는 경우와는 달리 알레르기 면역요법을 표준화된 방법으로 시행하는 데 있어서 가장 큰 문제점은, 면역요법 시에 사용되는 알레르겐 추출물이 제조회사마다 각각 다른 방법으로 알레르겐 함량과 역가를 표시한다는 데 있다. 우리나라에서 알레르기 면역요법 시에 가장 많이 선택되는 알레르겐인 집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*와 *Dermatophagoides pteronyssinus* 각각 50:50 혼합물) 추출물⁵²을 최종 농도 시약을 기준으로 비교할 경우 독일 Allergopharma 사의 경우 자체적으로 사용하는 생물학적 역가 표시 단위인 TU/ml (Therapeutic Unit/ml) 로 표기하고 있으며, 미국의 Hollister-Stier 사의 경우 또한 미국 FDA에서 제정한 역가 단위로서 AU/ml (Allergy Unit/ml)로 표시하고 있으며, 영국 Allergy Therapeutics 사의 경우 유지병에 포함된 정확한 알레르겐의 단백질 전체 농도나 알레르기 항원성 역가를 표시하지 않고 있다. 국내에서 시행된 상기 3 종의 집먼지진드기 알레르기 면역요법 시약의 알레르겐

역가를 비교한 실험실 연구에서 Hollister-Stier 사 시약, Allergopharma 사 시약, Allergy Therapeutics 사의 시약의 순으로, 포함된 집먼지진드기 알레르겐의 단백질 농도와 알레르기 항원성 역가가 높은 것에서 낮은 것으로 분포된다고 발표된 바 있다.⁵³ 면역요법의 기본 원리 중 투여된 알레르겐 용량과 면역요법의 임상적 효과가 정비례한다는 원칙에 따르면 알레르겐 역가가 높은 시약을 선택하는 것이 더 좋은 임상효과를 나타낼 것으로 추측될 수 있다.⁵⁴ 하지만 전체 역가와 다르게 회사들마다 집먼지진드기 알레르겐을 추출하는 공정에서 사용하는 원재료가 집먼지진드기 자체만을 이용한 경우와 집먼지진드기와 진드기 배양 시에 발생하는 진드기 배설물을 동시에 추출한 경우로 차이가 발생하는 것에 따라 group 1 및 group 2 알레르겐의 비가 달라지게 되어 각각의 알레르겐 추출물간에 어떤 시약이 우수한지를 단적으로 판단하기 어려운 점이 있다. 또한 동일한 역가의 알레르겐이 포함되어 있다고 하여도 알레르겐과 함께 사용되는 면역보강제(수산화 알루미늄, 타이로신 등)의 종류에 따라서 실제 면역요법의 치료 효과가 달라질 수도 있으므로 이러한 여러 가지 상황을 종합하여 의사마다 개별적으로 선택하고 있는 현실이다.

알레르기 면역요법 시약 내에 존재하는 주요 알레르겐의 단백질 함량과 전체 알레르겐의 생물학적 역가에 대해서 제조사들 간에 서로 다른 방법으로 표시하고 있는 문제점을 극복하고자 국제적으로 산업계와 학계가 공동으로 유전자재조합법으로 생산된 주요 알레르겐을 표준시약으로 하여 단클론 항체를 이용한 효소 면역법으로 각각의 면역요법 시약에 포함된 주 알레르겐 농도를 측정하고, 이를 기준으로 의사들이 면역요법을 시행시 적절한 시약을 선택할 수 있도록 하려는 노력이 이루어지고 있다.⁵⁵

면역요법에 사용되는 알레르겐 추출물의 선택과 관련된 현실적 선택을 위하여 현재 진행중인 서로 다른 제조회사들에 포함된 알레르겐의 유효성분의 농도와 역가를 비교할 수 있도록 하려는 국제적인 연구의 노력들이 결실을 맺을 때까지는 면역요법을 시행하는 의사들 각각의 경험과 면역요법에 따른 환자마다의 임상적 호전 정도나 혹은 즉시형 또는 지연형의 알레르기 부작용의 발생여부를 기준으로 하여 환자 개개인에 맞는 적절한 알레르겐 추출물의 종류와 치료 용량을 선택하여야 할 것으로 판단된다.

2. 면역요법에 포함시킬 알레르겐을 선택할 때에 고려할 사항

최근까지 이중 맹검 대조연구를 통하여 면역요법의 효능이 명확하게 입증된 알레르겐으로는 다양한 종류의 꽃가루(잔디, 돼지풀류, 자작나무, 쑥, 개잎갈나무)와 집먼지진드기, 바퀴, 벌독, 그리고 곰팡이 (*Alternaria*, *Cladosporium*)에서 유의한 효과가 입증되었으며, 동물 알레르겐의 경우에는 고양이 털, 개 비듬이 있다.

현재까지 알레르기 면역요법의 효과를 과학적으로 입증한 연구들의 경우 잔디 꽃가루 혼합물인 경우를 제외하고는 모두 단일한 종류의 알레르겐 (집먼지진드기, 돼지풀 꽃가루 등)을 이용하여 면역요법을 시행한 경우들이었다.³⁵ 이에 반해서 알레르기 천식을 가진 소아환자를 대상으로 약 7종까지의 다수의 알레르겐을 혼합하여 면역요법을 시행한 경우 약물 치료만을 시행한 환자들에 비해서 유의한 추가적인 임상효과를 관찰할 수 없었다고 보고 되었다.⁵⁶ 따라서 알레르기 피부반응시험 및 혈청 특이 IgE 검사 결과와 함께 병력상 원칙적으로 환자에게 가장 임상적으로 의미를 가지는 단 한 종류의 알레르겐 혹은 가능한 소수의 알레르겐으로 면역요법을 실시하는 것이 바람직하다. 또한 여러 종류의 꽃가루 (특히 잔디 꽃가루이나 수목 꽃가루)에 동시에 감작된 경우는 항원간의 교차 항원성을 고려하여 항원을 선택해야 한다. 여러 꽃가루 알레르겐들 사이에는 교차 반응을 일으킬 수 있는 경우가 흔하다. 따라서 교차반응을 일으키는 성질을 갖고 있는 여러 종류의 꽃가루 알레르겐에 알레르기를 보이는 환자의 경우 교차 반응하는 꽃가루 알레르겐 중에서 같은 속(屬; genus)이나 아과(亞科; subfamily)에 속하는 꽃가루들 중 하나를 선택하여 면역요법을 시행할 수 있다. 예를 들어 자작나무과의 자작나무, 오리나무, 개암나무의 꽃가루 항원들의 경우는 서로 강한 교차 항원성을 보이기 때문에, 가장 강한 알레르기 반응을 보이는 한 종류의 꽃가루 항원을 선택하여 면역요법을 시행할 수 있다. 또한 참나무과의 너도밤나무, 떡갈나무, 밤나무 꽃가루의 경우도 서로 광범위한 교차 반응을 나타내므로, 지역적으로 가장 많이 노출되며 강한 알레르기 반응을 보이는 한 종류의 꽃가루를 선택하여 면역요법을 시행할 수 있다.

3. 한국의 상황에서 알레르기 면역요법 시에 중요한 알레르겐의 종류

국내 환경에서 주요 흡입 알레르겐으로 알려진 항원인 두 가지 집먼지진드기(*D. farinae*, *D. pteronyssinus*)와 잡초 꽃가루, 수목 꽃가루, 잔디 꽃가루가 호흡기 알레르기 질환 환자들에서 면

역요법에 포함될 수 있는 알레르겐으로 보고 되어 있다.^{52, 56, 57}

국내 연구들에서 가장 많이 면역요법의 효과가 보고된 알레르겐은 집먼지진드기이다. 다음으로 꽃가루 알레르겐을 이용한 면역요법의 효과가 많이 연구되어 있다. 국내에서 흔하게 관측되는 꽃가루로는 3~5월에 수목류(참나무, 오리나무, 자작나무), 5~9월 잔디류, 8~10월 잡초류(쑥, 돼지풀)이다.⁵⁸ 따라서 이들 꽃가루 항원들을 중심으로 면역요법 시 포함될 항원들의 교차반응을 고려하여 선택하는 것이 타당하다.

이에 반해서 국내의 연구들에서 곰팡이 알레르겐이나 동물 알레르겐을 이용하여 면역요법을 시행하여 그 임상 효과를 보고한 연구는 드문 형편이다. 그러나 최근 들어서 집에 애완동물을 사육하는 가정이 급증함에 따라서 점차적으로 애완동물에 의한 알레르기 질환이 큰 문제로 대두되고 있으며, 봄에서 가을철에 *Alternaria*에 감염된 알레르기 환자가 증상을 호소하는 경우도 많다. 따라서 한국의 환경에서는 집먼지진드기, 개 및 고양이와 더불어 꽃가루와 야외 진균 포자가 알레르기 면역요법에 포함될 수 있는 알레르겐의 종류들로 판단된다.

면역요법 알레르겐의 선정, 처방, 조제

요약

1. 알레르겐 면역치료 추출물 성분의 선정은 환경적 노출에 대한 지식을 가지고 관련 증상에 대해 주의 깊게 시행한 병력청취와 피부반응검사 혹은 혈청학적 특이 IgE 항체검사 결과를 종합해서 결정해야 한다. **A**
2. 알레르겐 면역치료 추출물은 임상적으로 연관된 알레르겐만 포함하고 있어야 한다. 치료용량으로 투여할 유지 농축액에 첨가할 수 있는 항원의 갯 수는 희석에 의해 제한된다. **A**
3. 면역요법 유지 농축액은 그 구성 성분 개개에 대해 치료 효과가 있는 것으로 알려진 적정 용량을 투여할 수 있도록 조제되어야 한다. 검증된 적정치료 용량을 유지 목표로 지칭한다. 적정치료용량을 견딜 수 없는 일부 개인들은 더 낮은 농도에서 임상적 효과를 경험할 수 있으며, 이 경우에는 그 유효한 치료 농도를 유지용량이라고 부른다. **A**

1. 알레르겐의 선정

임상적으로 연관된 알레르겐 면역치료 추출물의 구성 성분을 선정하기 위해서는 신중한 병력청취, 환경적 노출 인식, 꽃가루, 곰팡이, 동물 털/비듬, 먼지 진드기나 바퀴와 같이 원인으로 의심되는 알레르겐들에 대한 그 지방 및 지역의 공중생물학(aerobiology)에 대한 이해가 필요하다. 지역 및 지방의 공중생물학적 정보는 다양한 웹사이트를 통해 이용가능 하다. 우리나라에서도 꽃가루에 대해서는, 기상청 보건기상지수 중 꽃가루 농도 위험지수 (http://www.kma.go.kr/weather/lifenindustry/health_06.jsp) 및 화분 알레르기 연구회 꽃가루 예보 (<http://www.pollen.or.kr>) 등의 웹사이트에서 제한적이지만 공중생물학 관련 국내정보를 이용할 수 있다. 임상적 관련성이 있는 알레르겐을 면역치료 추출물에서 누락시키는 것은 치료 효과의 초래할 수 있다. 반면에 임상적 관련성을 확립하지 않고 특이 IgE가 검출되는 알레르겐을 모두 포함시키는 것은 필수 알레르겐의 농도를 희석시켜 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 최근의 한국인의 활동 반경이 전세계로 확대되어, 어떤 환자는 우리나라에 없으나 외국에서 중요한 흡입

알레르겐에 노출될 수 있다. 이 경우에는 그 환자에서 문제가 되는 알레르겐 추출물을 면역요법에 포함하여야 한다. 특정 환자에 있어 실내 알레르겐의 중요성을 결정하는 것은 더욱 어렵다. 몇몇 연구결과, 애완동물이 없는 가구에서 고양이와 개 알레르겐의 실내농도가 의미 있는 수준으로 측정되거나 근교나 도심의 소아천식 환자의 집에서 생쥐 알레르겐 농도가 의미 있게 검출되었다.

2. 알레르겐 면역요법의 처방 및 조제

1) 면역요법의 처방 및 조제

면역요법 대상 알레르겐 선정 후 상세한 처방이 필요하다. 처방의사는 면역요법용 추출액을 처방대로 조제될 수 있도록 상세히 처방전을 작성해야 하며, 면역요법 처방전 서식에는 환자의 정보, 처방한 사람 및 시약에 포함된 알레르겐 정보가 반드시 있어야 한다(부록 1-1, 1-2 참조).

2) 적정 치료용량

면역요법 시약은 그 구성 성분 개개에 대해 치료 효과가 있는 것으로 증명된 농도로 투여할 수 있도록 조제되어야 한다. 계획된 적정 치료 용량을 유지 목표로 지칭한다. 적정 치료용량을 견딜 수 없는 일부 개인들은 더 낮은 용량에서 임상적 효과를 경험할 수 있으며, 그 경우에는 이 용량을 유지용량이라고 부른다. 다수의 연구에서 유지 용량으로 5~20 µg의 major allergen이 포함된 알레르겐 추출액을 투여하는 것이 효과적인 것으로 증명되었다.^{54, 59-67}

Table 3. Probable effective dose range* for allergen extracts US standardized units⁴⁸

Antigen	Labeled potency	Probable effective dose range or concentration
Dust mites: <i>D farinae</i> and <i>D pteronyssinus</i>	3,000, 5,000, 10,000,	500 - 2,000 AU and 30,000 AU/mL
Cat**	5,000-10,000 BAU/mL	1,000 – 4,000 BAU
Grass, standardized	10,000-100,000 BAU/mL	1,000 – 4,000 BAU
Short ragweed	1:10 to 1:20 wt/vol	6 - 12 µg of Amb a 1

	100,000 AU/mL	1,000 – 4,000 AU
Nonstandardized extract, dog	1:10 to 1:100 wt/vol	15 µg of Can f 1
Nonstandardized extracts	1:10 to 1:40 wt/vol or 10,000-40,000 PNU/mL	Highest tolerated dose

3) 알레르겐 혼합 원칙

면역요법시 여러 종류의 알레르겐 추출액을 혼합 처방해야 할 경우가 있다. 복수의 항원을 혼합할 경우에는 희석 효과에 의해 각각 알레르겐의 유효 농도가 달라지므로 혼합 가능한 항원의 개수가 제한된다. 따라서 가능한 최소의 알레르겐을 포함시켜야 하며, 처방의사는 다음과 같은 혼합원칙을 고려하도록 한다.

① 교차반응하는 추출물의 혼합 (Mixing Cross-Reactive Extracts)

면역요법 알레르겐의 선정은 임상적으로 중요한 알레르겐간의 교차항원성을 고려한다. 식물학적으로 연관된 많은 꽃가루들이 교차반응하는 경우가 흔하다.⁶⁸ 교차 반응하는 속(genus) 또는 아과(subfamily) 내에서 한 가지 꽃가루만 선택해도 충분하다.^{68, 69} 예를 들면 자작나무와 오리나무 꽃가루간에 교차항원성이 강하므로 일반적으로 자작나무 꽃가루를 선정한다. 또한 잔디 꽃가루간에는 일반적으로 교차항원성이 강하지만, 우산잔디(Bermuda grass)의 경우에는 다른 잔디 꽃가루와 교차항원성이 없는 것으로 알려져 있다.⁶⁹ 그러나 쑥과 돼지풀간에는 교차항원성이 없다.⁶⁸ 그러나 쑥과 국화과 식물간에는 교차항원이 강하므로 쑥만 포함시켜도 무방하다.⁶⁸ 집먼지진드기중 *D. pteronyssinus* 와 *D. farinae*의 주요 알레르겐 간에는 교차항원성이 강하나 일부 알레르겐은 교차항원성이 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 일반적으로 면역요법 시 *D. pteronyssinus*와 *D. farinae*을 같이 포함시킨다. 그러나 적정 치료용량을 결정할 때에는 두 알레르겐을 더하여 결정한다.

② 단백질 분해 효소와 혼합 (Proteolytic Enzymes and Mixing)

진균과 바퀴 추출액에는 단백질 분해 효소가 포함되어 있어 다른 알레르겐과 혼합할 경우 그 알레르겐의 항원성을 훼손시킬 수 있다.^{65, 70, 71} 따라서 바퀴와 곰팡이 추출액은 다른 병에

조제하도록 한다.^{65, 70, 71} 알레르겐 추출물의 혼합은 알레르겐 취급에 대해 경험이 있고 수련을 받은 사람들에 의해 수행되어야 한다.

3. 알레르겐 면역요법 추출물의 취급

① 보관

알레르겐 추출물은 효능 상실률을 줄이기 위해 섭씨 4도에서 보관한다.⁷² 알레르겐 추출물의 농도를 더 많이 희석할수록(1:10 vol/vol 이상 희석하면), 온도의 영향에 더 민감해지며, 더 농축된 알레르겐 추출물에 비해 더욱 빠른 속도로 효능을 잃게 되어,^{72, 73} 더 많이 희석된 농도들의 유효기간은 더 짧다.^{72, 73} 알레르겐 추출물의 유효기간을 결정함에 있어, 시간 경과에 따른 효능 감소율이 저장 온도, 안정제 및 살균제의 존재, 농도, 단백질 분해 효소의 존재, 저장 유리병의 부피 등, 여러 인자들에 의해 독립적으로 혹은 집단적으로 영향을 받고 있다는 사실을 고려해야만 한다.

② 유지 농축액의 희석

면역요법의 증량단계를 준비하기 위해 유지 농축액의 순차적인 희석액이 만들어져야 한다(Table 4).

Table 4. Procedure for dilutions from the maintenance concentrate (which is termed 1:1 vol/vol), modified⁴⁸

Dilution from maintenance concentrate vaccine	Concentrate volume (mL)	Diluent volume (mL)	Final volume (mL)	Final dilution concentrate
1:1 (vol/vol)	1.0	0.0	1.0	1:1 (vol/vol)
1:1 (vol/vol)	2.0	8.0	10.0	1:5 (vol/vol)
1:1 (vol/vol)	1.0	9.0	10.0	1:10 (vol/vol)
1:10 (vol/vol)	1.0	9.0	10.0	1:100 (vol/vol)
1:100 (vol/vol)	1.0	9.0	10.0	1:1,000 (vol/vol)

All dilutions are expressed as vol/vol from the maintenance concentrate.

③ 희석농도의 표시 (Labeling Dilutions)

유지 농축액으로부터 만들어진 희석액을 위한 일관되고 통일된 체계로 표시할 경우 투여 오류를 감소시킬 수 있다(Table 5).

Table 5. Suggested nomenclature for labeling dilutions from the maintenance concentrate⁴⁸

Dilution from maintenance concentrate	Vol/vol label	No.	Color
Maintenance concentrate	1:1	1	Red
10-fold	1:10	2	Yellow
100-fold	1:100	3	Blue
1000-fold	1:1000	4	Green
10,000-fold	1:10,000	5	Silver

④ 치료제 유리용기의 개인화

주사를 잘못 투여하는 것이 알레르겐 면역요법의 잠재적인 위험 중 하나로, 잘못된 용량을 주사하거나 다른 환자에게 잘못 주사하는 것을 예로 들 수 있다. 알레르겐 추출물의 맞춤형 개별 유지 농축액 및 그 연속적인 희석액들은 그것이 단일 추출물이던 추출물들의 혼합물이던지 간에 환자의 이름과 출생일을 표시하여 준비되면 잘못된 주사(즉, 틀린 환자)의 위험성을 감소시킬 수도 있다(Table 6). 추출물들의 교차 오염 가능성 때문에 주사기 내에서 항원들을 혼합하는 것은 권장되지 않는다.

Table 6. Labels for allergen immunotherapy extracts

Each vial of allergen immunotherapy extract should be labeled in a way that permits easy identification. Each label should include the following information:

- Appropriate patient identifiers might include the patient's name, patient's number, patient's picture, and birth date.
- The contents of the allergen immunotherapy extract in a general way should be included. The detail with which this can be identified depends on the size of the label and the number of allergens in the vial. Ideally, allergens should be identified as trees, grasses, weeds, mold, dust mite, cockroach, cat, and dog. Because of space limitations, it might be necessary to abbreviate the antigens (eg, T, G, W, M, DM, Cr, C, and D respectively [see [Appendix 2](#)]). A full and detailed description of vial contents should be recorded

on the prescription/content form.

- The dilution from the maintenance concentrate (vol/vol) should be recorded. If colors, numbers, or letters are used to identify the dilution, they also should be included.
 - The expiration date should be included.
-

면역요법 치료제의 투여방법

요약

1. 심각한 전신반응이 일어난 경우 면역요법을 지속하고자 한다면 용량을 적절히 줄여야 한다. **D**
2. 급속 면역요법은 표준 면역요법에 비해 더 빨리 유지용량에 도달할 수 있지만, 전신반응의 위험이 증가한다. **A**
3. 항히스타민제로 전처치를 하는 경우 전신반응의 빈도를 감소시킬 수 있다. **A**
4. 유지용량에 도달하면 주사 간격은 흡입 알레르겐의 경우 4주까지, 곤충독 항원의 경우 8주까지 점진적으로 늘릴 수 있다. **A**
5. 유지용량에 도달하면 곧바로 임상적인 증상의 호전을 관찰할 수 있다. **A**
6. 환자들은 면역요법을 받는 동안 적어도 6개월에 한 번씩 추적병원에서 검사를 받아야 한다. **D**
7. 면역요법을 중단한 후에도 어떤 환자들은 임상적인 관해 상태를 유지하는가 하면, 어떤 환자들은 재발하기도 한다. **B**

1. 증량단계

1) 시작용량

시작용량이 너무 낮으면 불필요한 주사 기간이 길어져 효과적인 목표 유지용량에 도달하는 것이 지연된다. 반면, 시작용량이 너무 높으면 전신 부작용의 발생 가능성이 높아진다.⁴⁸

따라서, 시작용량을 결정할 때 환자의 병력 및 피부반응검사 결과에 따라 희석농도를 결정하며, 일반적으로, 유지용 시약을 1:1,000 ~ 1:10,000 (vol/vol) 정도로 희석하여 사용한다.

2) 증량단계의 주사 간격

증량단계의 가장 일반적인 주사 간격은 1 주일에 1-2 회이며, 전신 부작용이 발생하지 않으면 집중(cluster)이나 급속(Rush) 면역요법을 사용할 수 있다.⁷⁴

3) 전신반응에 따른 용량 조절

심각한 전신반응이 일어난 경우 용량을 줄이거나 면역요법을 중단할 것을 고려해야 한다. 용량 조절방법에 대해서는 명확히 연구되지는 않았으나, 일반적으로 전신반응을 보이지 않는

직전의 용량을 다음에 올 때 접종한다. 혹은 이보다 조금 더 낮은 용량으로 줄이기도 한다. 이때, 감량한 용량에 전신반응이 일어나지 않으면 다시 조심스럽게 최대치로 용량을 증량해 볼 수 있다.

4) 증상 악화기 동안의 감량

환자가 민감한 항원에 높은 수준으로 노출되는 기간에 면역요법을 시행하면 전신반응의 위험도가 높아진다. 만일 환자의 증상이 악화된다면 용량을 늘리지 않고 유지하거나 감량할 것을 고려하도록 한다.⁷⁵

5) 투약이 지연될 경우 용량조절

증량기간 동안 투약간격이 상당히 지연되면 이전 용량을 반복하거나 감량한다. 일반적으로, 원래 기간보다 투약간격이 4 주 이상 지연되면, 이전 투여 양의 1/2 를 투약하며, 8 주 이상 지연된 경우에는 1/10 을 투여하고 점차 증량하거나, 처음부터 다시 증량단계를 시작한다.

6) 집중(cluster) 면역요법

집중 면역요법은 더 빨리 유지용량에 도달하도록 매주 1-2 회 방문하며, 매번 2 회 이상 접종한다. 매 주사는 30 분 간격으로 맞는다. 전신 부작용의 발생 빈도는 같거나 약간 높으며,⁷⁶ 집중 면역요법 시작 2 시간 전에 항히스타민제를 투여하면 국소적 혹은 전신 부작용의 발생을 감소시킬 수 있다.⁷⁷

7) 급속(rush) 면역요법

급속 면역요법에서는 표준 면역요법에 비해 더 빨리 유지용량에 도달할 수 있다.^{78, 79} 급속 면역요법 일정은 집중 면역요법보다 빠르며, 하루 동안 주사를 받는 방법부터 4 일이 소요되는 일정까지 다양한 방법이 있다. 초급속(ultrarush) 일정은 3.5-4 시간 가량 소요된다.⁸⁰ 집중 혹은 급속 일정은 유지용량에 빨리 도달하여 증상 개선이 빨리 일어난다는 장점이 있다.^{81, 82} 그러나, 급속 면역요법은 국소 혹은 전신 부작용의 위험을 증가시킨다. 전신 부작용은 마지막 주사 이후 2 시간까지 발생할 수 있으므로, 급속 면역요법을 받는 환자는 30 분 이상 전신 부작용 발생 여부를 관찰해야 한다.

8) 표준 면역요법 시 전처치

항히스타민제 전처치를 하는 경우 심각한 전신 부작용의 빈도를 감소시킬 수 있지만, 전처치를 하더라도 아나필락시스 반응은 발생할 수 있다. 따라서, 주사 당일 항히스타민제 복용

여부를 확인한다. 전신반응의 발생을 줄이기 위한 에피네프린, 스테로이드 등의 전처치 투약은 전신 부작용 발생을 지연할 수 있어 권장되지 않는다.

9) 집중/급속 면역요법 시 전처치

집중 면역요법 시 항히스타민제를 매 방문 2 시간 전에 복용하면 전신 부작용의 발생 횟수 및 중증도를 감소시킨다.^{77, 83, 84} 급속 면역요법 전 스테로이드 및 항히스타민제를 3 일간 투약하면 전신 부작용의 발생 위험을 감소시킨다. 또한, 급속 면역요법 전 항 IgE 단클론 항체(Omalizumab)를 12 주간 투여하는 것도 아나필락시스의 위험을 감소시킬 수 있어 외국에서는 사용하기도 한다.⁸⁵

2. 유지단계

유지용량에 도달하면 호흡기알레르기 환자에서는 2-4 주 간격으로 유지용량의 투여가 권장된다. 곤충독 면역요법을 받는 경우 주사 간격은 8 주까지 연장할 수 있다. 면역요법 주사 간격은 최대의 효과와 안전성이 담보되도록 각 환자마다 개별적으로 조절할 수 있다.

3. 지속적 관리

1) 시간 경과에 따른 증상 호전

환자가 유지용량에 도달하면 곧바로 임상적인 증상의 호전을 관찰할 수 있다.^{54, 62, 82} 호전을 기대할 수 없는 경우는, ① 고농도 알레르겐에 지속적으로 노출될 때 (예; 시즌중 꽃가루 또는 진균 포자 노출), ② 지속적인 유발인자 노출 (예; 담배연기), ③ 원인 알레르겐의 진단이 부정확할 때, 4) 면역요법 유지용량이 권장용량 이하일 때이다.

1 년간의 유지요법 이후에도 임상적인 호전이 없다면, 그 이유를 규명해야 하며, 특별한 이유가 없다면 면역요법의 중단을 고려할 수 있다.

2) 추적 관찰

환자들은 면역요법을 받는 동안 적어도 6 개월에 한 번씩 추적병원에서 검사를 받아야 한다.⁴⁷

- 효과 판정

- 안전성 강화 및 부작용 감시
- 환자의 치료 순응도 판정
- 면역요법을 중단할 수 있는지 결정
- 면역요법의 투약 일정 혹은 알레르겐 함량 조절 여부 결정

3) 치료 기간

치료 기간은 면역요법을 중단하거나 계속할 경우에 발생할 수 있는 이득과 위험을 고려해서 의사와 환자가 결정해야 한다. 규칙적으로 면역요법의 치료반응을 검증하여, 질병의 중증도, 치료를 통한 지속적 이득 여부, 치료의 편의성 등을 고려하여 면역요법을 지속 혹은 중단할지 결정한다. 면역요법이 효과적이면 치료기간은 3 년 이상 지속한다. 일부는 중단하고도 지속적인 관해상태를 유지할 수 있으나 일부는 재발할 수 있다.⁸⁶ 흡입 알레르겐 면역요법의 효과적인 치료기간은 아직 명확하게 제시되지는 않지만, 3-5 년을 적당한 기간으로 제시한다.

4) 문서와 기록 보관

알레르겐 추출물의 구성 성분, 면역요법에 대한 설명과 환자의 동의, 추출물의 투여 등의 기록을 문서화하여 보관한다. (인지동의서, 처방 양식, 투여 양식 등)

5) 주사 투여 방식

알레르겐 추출물의 주사는 26~27 게이지, 1/2 인치 길이의 바늘이 달린 1 mL 주사기를 사용한다.⁸⁷ 상박의 뒷부분 가운데 1/3 부위에 피하주사한다. 피하주사는 알레르겐 추출물이 천천히 흡수되는 반면에 근육주사 및 피내주사는 알레르겐이 상대적으로 빨리 흡수가 되어 전신반응이 발생할 위험이 커지므로 권장되지 않는다. 피부는 집어 올려서 피하주사하며, 다른 알레르겐을 동시에 투약할 때는 새 주사기로 다른 자리에 주사한다.

6) 알레르기 면역요법 주사 장소

의사 진료실이 알레르기 면역요법의 주사 장소로 가장 선호되며, 아나필락시스 등 유해반응에 즉시 처치할 수 있어야 한다. 알레르기 반응의 증후를 조기에 발견하고 치료를 하는 것이 심각한 후유증을 줄일 수 있다.⁸⁸ 전신반응의 위험이 높은 환자 (eg. 베타항진제 복용자, 급성 질환자, 천식 발작, 조절되지 않는 천식환자 등)는 미리 주의하도록 한다.

다음과 같은 경우는 용량 조절이 필요하다.

① 새 약병을 시작할 때, ② 환자가 투여받는 알레르겐의 계절적 노출이 많은 시기 혹은 감작도가 매우 높을 경우, ③ 환자가 예약된 주사 시기를 놓쳤을 경우, ④ 면역주사 후 전신반응이 나타났을 때.

7) 병원 전원

환자가 면역요법을 받는 동안 다른 병원으로 옮기는 경우, 기존 면역요법을 지속할지, 알레르겐 추출물과 일정을 유지할지 여부를 결정해야 한다. 기존 일정을 유지한다면 전신반응의 위험도는 실제 증가하지 않는다.

환자의 전신반응 병력 (전신반응 종류, 처치법 등)이나 환자의 순응도 등에 대한 기록을 자세히 전달하여야 한다. 제조회사, 백신 종류 (eg. 수용성, 글리세린코팅, 표준화, 비표준화 등), 알레르겐 내용물, 농도 등의 약간의 변화가 있어도 전신 반응의 위험이 증가한다. 따라서 면역요법 치료액이 변경될 경우, 적절한 알레르겐 특이 IgE를 다시 검사하고, 면역요법 일정 및 적절한 알레르겐 추출액을 다시 선택해야 한다. 이전과 동일한 추출액으로 치료하더라도 이전 용량에서 시간 간격 등을 고려하여 감량하여 투약한다. 같은 제조회사지만 성분에 변화가 있는 경우 50~90% 정도로 감량한다. 제조회사가 변경되거나 표준화되지 않은 알레르겐을 사용할 경우에는 더 감량하도록 한다.

4. 설하면역요법

설하면역요법은 간혹 부작용이 발생할 수 있지만 기존 피하면역요법에 비하여 대체로 안전하다.^{89, 90} 설하면역요법은 환자가 가정에서 직접 투약한다. 따라서, 발생할 수 있는 부작용을 환자가 인지하고, 처치할 수 있도록 교육받아야 한다.⁵¹

면역요법의 안전성 및 금기증

동국의대 손성욱

요약

1. 면역요법 주사 후 발생한 국소부작용으로 그 후에 일어나는 전신반응을 예측할 수 없다. 그러나 빈번하게 광범위 국소부작용이 나타나는 환자들에서 전신적 반응이 일어날 위험성은 높을 것으로 생각된다. **C**
2. 적절하게 행해진 알레르기 면역요법 후에 심각한 전신적 반응이 발생할 위험성은 낮으나 치명적인 반응이 발생할 수 있다. **C**
3. 면역요법계획을 수정하거나 보류해야 하는지를 판단하기 위해 알레르겐 추출액을 주사하기 전에 환자의 현재 건강상태에 대한 평가가 이루어져야 한다. **B**
4. 알레르기 면역요법 후에 일어나는 대부분의 전신 반응은 주사 30 분 이내에 일어나므로, 환자는 주사 후에 적어도 30 분간 진료실에서 관찰하여야 한다. **C**
5. 베타 아드레날린성 억제제(β -blocker)는 알레르기 면역요법에 의해 유발된 전신반응을 치료하기 어렵게 만들고 회복을 지연시킬 수 있다. **C**
6. 환자가 전신반응이 발생시 회복가능성이 낮거나 혹은 전신반응에 대한 치료가 상대적으로 금기인 경우에는 면역요법을 수행할 수 없다. **C**
7. 피하면역요법은 아나필락시스의 위험을 감소시킬 수 있는 조건 아래에서, 그리고 아나필락시스가 발생할 경우 즉시 인지하고 치료할 수 있는 환경 안에서 실시해야 한다. **C**
8. 설하면역요법은 피하면역요법보다 안전하다. **C**

면역요법에 의한 국소부작용은 약 26%~86%의 빈도로 흔하게 발생한다. 하지만 국소부작용이 이후의 전신부작용 발생을 예측하기는 어려워 보인다.⁹¹ 하지만 전신부작용이 발생한 환자에서 이전에 국소부작용의 발생빈도가 4 배 정도 높다는 연구도 있어서 빈번하게 광범위 국소반응이 나타나는 환자들에서 전신적 반응이 일어날 위험성은 높을 것으로 생각된다.⁹²

국소부작용과 이에 따른 면역요법 방법의 조정 효과의 민감도와 특이도를 조사하기 위한 전향적 연구가 필요하다.

알레르기 면역요법 후 심한 전신부작용의 발생 빈도는 표준 면역요법을 받은 환자의 1% 미만에서부터 급속 면역요법을 시행한 몇몇 연구에서의 36% 이상까지 다양하다.^{93, 94} 연구에 의하면 심한 호흡부전, 저혈압, 에피네프린 주사의 응급사용 등이 발생한 심한 전신부작용의 발생빈도는 1 년에 23 번이며(백만 번의 주사 당 5.4 번의 발생),⁷⁵ 사망률은 1 년에 3.4 명의 빈도(250 만 번의 주사 당 1 번)로 발생하였다.⁹⁵ 그러므로 비록 알레르기 면역요법에 의한 심한 전신부작용은 흔하지 않지만, 치명적인 전신부작용이 발생할 수 있다.

심한 전신부작용의 발생 위험인자는 천식, 계절적으로 악화되는 시기에 면역요법 시행, 면역요법 주사 용량의 오류, 이전의 전신부작용 발생력, 베타차단제 복용, 민감한 피부반응 검사, 새로 조제된 알레르겐 추출물의 투여 등이다.^{75, 95, 96} 또한, FEV₁ 이 전신반응의 예측인자로 제시되어, FEV₁ 이 예측치의 80%미만인 환자 중 73.3%의 환자가 천식증상을 경험하였으나, FEV₁ 이 80%이상인 환자에서는 오직 12.6%의 환자에만 천식증상을 경험하였다($P < 0.0001$).⁹⁷ 증상이 있는 천식, 심한 천식은 면역요법의 위험인자일 가능성이 있다.

높은 과민반응과 주사량의 오류를 제외한 다른 위험인자는 약제를 주사하기 전에 환자상태를 미리 평가함으로써 줄일 수 있다. 주사 전 평가의 내용에는 천식 증상, 알레르기 증상의 악화, 베타 차단제의 사용, 임신을 포함한 최근 건강상태의 변화, 이전 알레르겐 면역반응에 대한 부작용 등을 포함하여야 한다. 천식환자의 폐기능을 평가하기 위해 최대호기량을 측정하는 것도 도움이 될 수 있다. 면역요법 주사전에 환자의 천식 상태는 안정된 상태이어야 하며, 심각한 전신 질환을 가진 환자는 일반적으로 면역요법을 시행하여서는 안된다.⁴⁸

대부분의 경우 면역요법 주사 후 전신증상이 발생하기까지 걸린 시간은 30 분 이내이다.⁹⁶ 70~90%의 전신증상은 주사 후 30 분 이내에 발생했다.^{75, 94, 95, 98} 하지만 38%의 전신증상이 주사 후 30 분부터 6 시간 사이에 발생하였고 8% 전신증상이 주사 후 2 시간 이후에 발생하였다는 보고도 있어 주의를 요한다.^{99, 100} 대부분의 전신적 부작용이 알레르겐 면역요법 주사 30 분 이내에 발생하므로 환자는 병원에 적어도 30 분은 머물러야 한다. 또한 전신부작용이 발생할 가능성이 높은 환자는 에피네프린(epinephrine) 휴대가 필요하며, 이런 환자들은 주사 후 30 분

이상 병원에 머무르는 것이 좋다. 심한 전신부작용이 발생한 환자의 경우는 면역요법의 이득과 위험에 대하여 다시 한번 고려한 후 면역요법을 계속할지 결정해야 한다.⁴⁸ 베타 차단제는 에피네프린의 효과를 감소시키기 때문에 베타 차단제를 투여받고 있는 환자에서 아나필락시스의 위험성은 증가하게 된다.¹⁰¹⁻¹⁰³ 베타 차단제를 투여받고 있는 환자에서 조영제에 의한 아나필락시스양 반응의 발생시 입원률은 거의 9 배로 높다.^{104, 105} 하지만 전신부작용이 발생한 환자에서 베타 차단제 복용력을 비교하였을 때 베타 차단제를 사용한 환자에서 전신부작용의 발생의 차이가 없어서 베타차단제 복용자체가 면역요법과 관련된 전신반응의 빈도를 증가시키지는 않는 것으로 보인다.^{106, 107} 베타차단제를 사용하는 환자가 아나필락시스가 발생하였을 경우 혈관용 글루카곤이 도움이 될 수 있다. 글루카곤은 베타 수용체에 작용하지 않고 adenylyl cyclase 를 활성화하여 작용하므로 에피네프린 투여가 효과가 없을 경우 불응성 기관지수축이나 저혈압 발생에서 도움이 될 수 있다.^{108, 109} 베타차단제를 투여하는 환자에서 면역요법에 따르는 위험성의 정도에 대한 전향적 연구가 필요하며 베타차단제 투여와 면역요법의 치료를 같이 시행하는 경우에는 주의가 필요하다.⁴⁸

심한 전신증상이 발생하였을 경우 회복할 수 있는 능력이 부족한 질환이 있는 환자에서도 면역요법 이외에 다른 치료 방법을 고려해야 한다. 대표적인 예는 심한 폐기능의 감소, 잘 조절되지 않는 천식, 불안정성 협심증, 최근 심근경색의 발생, 심한 부정맥, 조절되지 않는 고혈압 등이다.⁴⁸ 면역요법의 가장 큰 위험성은 아나필락시스이다. 아나필락시스는 아주 드문 경우에 적절한 치료에도 불구하고 치명적일 수 있다. 따라서 면역요법은 아나필락시스 발생시 빨리 인지하고 치료할 수 있는 의사나 응급치료를 교육받은 의료인이 있는 경우에서 시행되어야 한다. 주사를 직접 시행하는 의료인은 아나필락시스 발생시 증상을 조기에 인지해야 하며 필요 시 적절한 치료를 할 수 있어야 한다. 에피네프린이 아나필락시스의 기본치료이다. 의료인은 에피네프린 투여 시 약리학적 작용과 약제 부작용, 투여방법에 대하여 숙지하고 있어야 하며 치료반응이 없을 경우에는 가능한 이유에 대하여도 알고 있어야 한다.^{48, 110, 111} 아나필락시스 발생 초기에 에피네프린을 투여하는 것이 필요하며 적절한 인력, 장비, 약제가 준비되어 즉각 투여할 수 있도록 준비되어야 한다. 아나필락시스의 위험을 감소시키고 아나필락시스의 치료에 필요한 장비는 아래 Table 8.에 나와 있다.⁴⁸ 면역요법을 시행하기 전에 의사는 환자에게 면역요법의

이점과 위험성에 대하여 설명하여야 하며 동의서에는 면역요법 시 발생 가능한 부작용이 포함되어야 한다. 또한 이에 대한 내용을 환자기록지에 기록하여야 한다.

설하면역요법은 피하면역요법에 비하여 안전하다. 2009 년도 WAO position paper 에 의하면 10 만 SLIT dose 당 1.4 번, 285 명의 환자 당 1 번의 심한 부작용의 발생이 있었다.⁵¹ 흔한 부작용은 국소 구강점막의 부작용이며, 심한 전신부작용은 천식 증상의 악화이다. 현재까지 설하면역요법 후 아나필락시스가 발생한 경우로 3 례가 보고되었으며, 설하면역요법으로 인한 사망자는 없다.¹¹²

Table 7. Actions to reduce the risk of anaphylaxis

<ul style="list-style-type: none">● Assess the patient's general medical condition at the time of injection (eg, asthma exacerbation)● Consider obtaining a PEFr before administration of the injection. If the PEFr is significantly less than the patient's baseline value, the clinical condition of the patient should be evaluated before administration of injection.● Adjust the immunotherapy dose of injection frequency if symptoms of anaphylaxis occur and immunotherapy is continued.● Use appropriately diluted initial allergen immunotherapy extract in patients who appear to have increased sensitivity on the basis of history or tests for specific IgE antibodies.● Instruct patients to wait in the physician's office/medical facility for 30 minutes after an immunotherapy injection. Patients at greater risk of reaction from allergen immunotherapy (eg, patients with increased allergen sensitivity or those who have previously had a systemic reaction) might need to wait longer.● Carefully evaluate any patient with a late reaction (eg, persistent large local reaction lasting >24 hours, systemic reaction occurring more than 30 minutes after the immunotherapy injection).● Ensure procedures to avoid clerical or nursing errors (eg, careful checking of patient identification).● Recognize that dosage adjustments downward are usually necessary with a newly prepared allergen immunotherapy extract or a patient who has had a significant interruption in the immunotherapy schedule.

Table 8. Recommended equipment and medications to treat anaphylaxis

-
- Stethoscope and sphygmomanometer;
 - Tourniquet, syringes, hypodermic needles, and large-bore needles (14-gauge);
 - Aqueous epinephrine HCL 1:1000 wt/vol;
 - Equipment to administer oxygen by mask.
 - Intravenous fluid set-up;
 - Antihistamine for injection (second-line agents for anaphylaxis, but H1 and H2 antihistamines work better together than either one alone);
 - Corticosteroids for intravenous injection;
 - Vasopressor;
 - Equipment to maintain an airway appropriate for the supervising physician's expertise and skill.
-

면역요법이 호흡기 알레르기 질환의 자연경과에 미치는 영향

요약

1. 면역요법은 알레르기 질환의 자연 경과를 변화시킨다. **A**
2. 성공적인 면역요법은 천식과 알레르기비염의 유발 위험성을 감소시킨다. **A**
3. 면역요법을 시행한 환자에서 새로운 알레르겐의 감작이 예방될 수 있다. **A**
4. 면역요법이 기관지 과민성의 발생을 호전시킨다. **A**

알레르기비염, 천식 등 호흡기 알레르기는 시간이 지나면서 임상양상이 변화된다. 환경적인 변화에 따라 질환의 임상양상과 중증도가 변화되며, 자연적인 경과로 소아에서는 알레르기 행진이 나타난다. 알레르기비염을 가진 환자의 16-40%가 이후에 천식이 발병되며, 기관지 과민성이 유발된다.^{113, 114} 호흡기 알레르기의 자연경과로 시간이 지나면서 새로운 피부 감작이 유발되며, 성인과 소아에서 같은 양상을 보인다.¹¹⁴ 호흡기 알레르기 질환의 자연 경과를 변화시킬 수 있는 적극적인 예방은 새로운 알레르겐의 감작을 예방하고, 천식 유발의 위험성을 감소시킨다.¹¹⁵

1. 피하면역요법의 영향

피하면역요법에 대한 연구에 의하면 피하면역요법을 받은 소아에서 천식이 유발된 환자가 현저히 적었으며,¹¹⁶ 알레르기비염을 가진 소아의 천식 유발에 대한 예방 효과를 확인하였다.¹¹⁷ 이런 효과는 치료 중단 후 수년간 지속된다. 단일감작 환자에서 피하면역요법을 시행한 경우 새로운 항원에 대한 감작이 발생하는 것을 감소시키며, 성인과 소아에서 모두 그 효과가 수년간 지속된다.¹¹³ Timothy 또는 birch pollen의 피하면역요법 연구에서 치료 3년 동안에 천식의 새로운 발병을 감소시켰고, 치료 후 7년 이상의 관찰에서도 천식 발병율을 감소시켰다.¹¹⁵ 전향적인 연구에서도 면역요법 3-4 년 후 timothy grass 피하면역요법을 중단한 환자와 면역요법을 지속했던 환자의 비교에서 이후 수년간 증상의 중증도가 같았다.¹¹⁴

여러 연구에서 치료 수개월 후 알레르기 피부시험 반응 정도와 증상 및 기도과민성을 모두 호전

시킴이 보고되었다.^{118, 119}

2. 설하면역요법의 영향

설하면역요법의 임상적인 효과와 안전성 및 예방 효과에 대한 연구에서 설하면역요법을 하지 않은 군의 상대적인 천식 발생 위험도는 3.8배 었다.¹²⁰ 천식이 있거나 간헐적으로 증상이 있는 알레르기비염 환자에 대한 연구에서 치료 군에서만 증상-투약점수가 현저히 감소되었다.¹¹⁵ 지속성 천식의 발생과 새로운 알레르겐에 대한 감작율은 치료 군에서 현저히 낮았다.¹¹⁸ 소아에서 천식 발생의 예방 효과는 피하면역요법과 유사하다.^{113, 120} 기관지 과민성에 대한 효과는 설하면역요법이 메타콜린에 대한 기도과민성의 발생을 예방할 수 있다고 하였다.¹²¹ 알레르기비염과 천식이 있는 단일감작 환자의 연구에서도 현저하게 메타콜린 기도과민성이 감소되었다.¹¹⁵ 설하면역요법 치료군이 새로운 알레르겐에 대한 감작율이 현저히 낮았다.¹²⁰ 여러 연구에서 피하면역요법과 유사하게 설하면역요법도 호흡기 알레르기의 자연경과에 효과가 있다고 보고하였다. 그러나 과연 피하면역요법과 설하면역요법이 천식의 발병과 알레르겐에 새로 감작되는 것을 예방하는 지에 대해서 장기적이고 대규모 무작위 연구가 필요한 상태이다.^{121, 122}

소아 면역요법

요약

1. 소아에 대한 면역요법은 효과적이고 치료 효과가 높다. 따라서 소아에게서 나타날 수 있는 알레르기비염, 천식, 벌에 쏘여서 나타나는 과민반응 등에 대해서 약물치료나 알레르겐 회피 요법과 함께 면역요법을 고려해야 한다. 면역요법은 알레르겐에 대한 과민반응의 재발이나 천식으로의 진행을 막을 수 있다. **A**
2. 5 세 미만의 소아들은 면역요법 프로그램에 대한 협조를 얻기가 어려우므로 의사는 면역요법의 실익과 개별화된 치료법을 고려하여 환자를 평가해야 한다. **A**

소아에 대한 면역요법은 매우 효과적임이 알려져 있지만 효과가 없었다는 보고가 있다.^{123, 124} 그러나, 이 연구에서는 도심 내 소아 천식의 중증도와 연관이 있는 중요한 알레르겐인 바퀴가 포함되지 않았다는 것이 제한점이다.^{56, 125} 최근 연구에서 소아에서 면역요법의 효과를 보고한 연구를 종합하여 보면; 첫째, 천식^{25, 37, 126, 127} 과 알레르기비염¹²⁸ 의 환자에서 증상 조절을 개선시킨다. 둘째, 히스타민에 대한 PC₂₀ 를 증가시키고¹²⁷, 셋째, 고양이와 집먼지진드기에 대한 PC₂₀ 를 증가시킨다.^{64, 127} 넷째, 알레르기비염만 있는 소아에서 면역요법 후 천식으로의 이행이 감소한다는 보고가 있다.^{48, 129-132} 다섯째, 최근 많은 보고에서 면역요법을 시행한 환자에서 새로운 알레르겐의 감작을 예방한다고 한다.^{38, 133} 여섯째, 면역요법을 받은 소아에서 증상의 감소와 면역매개물간의 유의성이 증명되고 있다.¹³⁴

면역요법은 5 세 이하의 소아에서는 잘 시행하고 있지 않지만 최근 일부 5 세 미만의 알레르기비염 환자에서 시행하여 천식을 예방시켰다는 보고가 있어 5 세 이하의 소아가 절대적인 금기 사항은 아니다.^{25, 37, 48, 129-132} 단지 시행하지 않는 이유로는 첫째, 현실적으로 5 세 이하에서 증상의 호전 정도나 부작용에 대한 의사소통의 문제점이 있으며, 둘째, 어린 연령에서는 주사 자체가 심리적 상처로 작용할 수 있어 현재로서는 5 세 이상으로 제한하는 부분이 있다. 그러므로 면역요법이 5 세 미만에서 효과가 더 크다고 판단할 경우 시행할 수 있다.^{48, 129-132} 또한 일부 소아

알레르기 전문의는 설하면역요법은 3 세 이상에서도 별다른 유해반응이 없으므로 일찍부터 면역요법이 가능하여 적극적으로 알레르기 행진을 막는 효과를 기대하고 있다.

면역요법의 임상 효과 판정의 방법; 임상 연구방법론

요약

1. 임상적으로 면역요법의 효과를 판정하려면, 증상과 약물 사용 같은 임상적인 지표들이 유용하다; 그러나 면역요법을 하고 있는 환자들에게 반복적으로 피부시험을 시행하는 것은 추천하지 않는다. **A**

면역요법의 효과 판정에는 임상증상지수와 약물사용지수가 가장 중요한 지표가 되며, 이들 지표를 가능한 한 객관화하여 관찰하는 것이 필요하다.^{47, 48, 51} 임상증상지수는 연구에 따라 달라질 수 있으나 예를 들어 천식의 경우는 기침, 천명, 호흡곤란, 가슴이 답답함, 운동시 호흡곤란, 천명 등의 증상이나,¹³⁵⁻¹³⁹ 중증도 분류를 점수화 할 수 있으며,⁴⁷ 알레르기비염의 경우는 콧물, 재채기, 코막힘, 가려움 등을^{135, 137, 138, 140} 알레르기 결막염의 경우는 눈물, 부종, 가려움, 충혈 등을 점수화 할 수 있다.^{137, 138} 약물사용지수는 증상이나 폐기능을 유지하기 위해 사용되는 약물을 점수화한 것이며, 효과적인 면역요법은 대개 약물의 사용을 감소시킨다. 천식의 경우, 예를 들어 베타 2 항진제, 스테로이드 흡입제 (저용량, 고용량), 경구용 테오필린, 경구용 스테로이드 사용 등을 각각 그 항목으로 사용할 수 있다.^{47, 137, 138} 또한 임상증상지수와 약물사용지수를 더한 복합증상약물지수를 사용할 수도 있다.¹³⁸

천식 환자에서 면역요법의 효과 판정을 위한 객관적인 지표로는 임상증상지수와 약물사용지수 외에 반드시 기본 폐기능 검사가 포함되어야 하며, 특히 IgG4 항체, 메타콜린 기관지 유발시험, 호기 NO의 농도, 객담 호산구, 사이토카인 등도 고려해 볼 수 있다.^{47, 136-141} 시작 전과 치료 중, 치료 후에 검사할 수 있으며, 이 검사들의 변화가 효과적인 면역요법과 통상 관계가 있다고 하나 임상적인 반응과의 밀접한 관련이 증명되지는 못해서 실용적이지 않다는 견해도 있다.¹³⁸

면역요법의 효과 판정을 위한 주관적인 지표는 환자가 치료 전에 비해 잘 지낸다는 느낌을 표현하는 것이며, 이것으로 면역요법의 효과를 판정할 수도 있으나 강한 플라시보 효과일 수 있으며 임상에서 이용되고 있으나 신뢰할 만하지는 않다. 삶의 질을 연속적으로 측정하는 것도 도

움이 될 수 있다.

설하면역요법

요약

1. 고용량의 설하면역요법은 성인과 소아의 알레르기비염에서 효과적이다. **A**

최적용량(고용량)의 설하면역요법은 성인과 소아의 알레르기비염에 효과적이다.¹⁴²⁻¹⁴⁶ 설하면역요법은 혀 밑에 알레르겐 추출액을 1-2분 동안 머금고 있다가 삼키는 방법이 일반적이며, 초기에 알레르겐의 용량을 올리는 증량단계를 거쳐 적절한 유지용량으로 유지한다. 유지용량은 매일 투여하는 방법에서 1주일에 한번 투여하는 방법까지 다양하며 적절한 유지용량을 어떤 빈도로 투여해야 하는지에 대한 것은 아직 확립되지 않았다.

잔디 꽃가루 알레르기와 알레르기비염이 있는 855명의 환자를 대상으로 세가지 용량의 설하면역요법과 위약으로 각각 치료하여 결과를 살펴본 연구에서, 꽃가루가 날리기 전에 적어도 8주 동안 가장 높은 용량으로 설하면역요법을 시행한 군에서 위약군보다 증상(21%, $p=0.0020$)과 약물 사용(29%, $p=0.0120$)의 유의한 감소가 있었다.¹⁴⁴

연구를 통하여 평가된 설하면역요법의 알레르겐은 집먼지진드기, 잔디 꽃가루, 돼지풀, 자작나무, 고양이털, 라텍스, *Alternaria* 등이다.¹⁴⁷⁻¹⁵⁴ 설하면역요법은 교차반응이 없는 두 개의 알레르겐 즉, 잔디꽃가루와 자작나무꽃가루에 감작이 된 환자에서도 효과적이었다.¹⁵⁵ 알레르겐은 침에 의해 분해되지 않으며 혀 밑에서 바로 흡수되지 않는다. 방사능이 표지된 알레르겐이 혀 밑에서 48시간 후에도 검출되는 것이 관찰되었다.^{156, 157} 이렇게 오랜 시간 알레르겐이 머무를 수 있는 구강 내 점막은 면역학적 관용에 중요한 환경을 제공한다. 구강 내 점막에는 IL-10, TGF- β 등을 분비하는 Langerhans 세포와 단핵구 등이 풍부한 네트워크를 이루고 있으며, secretory IgA가 분비되어 항염증 효과를 보인다. 설하로 투여된 알레르겐에 의해 Langerhans 세포는 T 림프구와 반응하여 알레르겐 특이 조절 T 림프구를 생성하고, 알레르겐 특이 memory Th2세포와 반응하여 Th2 반응을 억제시키며 반대로 Th1 반응이나 조절 T 림프구 방향을 유도하게 된다. 이러한 결과로 B 세포는 IgE 보다는 IgG4와 IgA를 생산하는 쪽으로 바뀌게 된다. 이러한 기전은 피하면역요법의

기전과 비슷하다. 꽃가루 설하면역요법에서 시작한지 수 주 이내에 부작용과 관련이 없는 알레르겐 특이 IgE가 증가가 관찰되었고 이러한 IgE의 초기 증가 이후에 계절적인 IgE의 증가가 억제되었다. 또한 알레르겐 특이 IgG/IgG4가 증가되며 이러한 증가는 시간과 알레르겐 농도에 의존적이며,¹⁵⁸ 피하면역요법에서 관찰되는 것보다는 미약하지만 최소 2년 동안 지속되었다.^{54, 142}

설하면역요법에서 급속, 초급속 면역요법(20분)과^{149, 157, 159} 증량단계 없이 바로 유지용량을 투여하는 방법 등이 시도되기도 한다.^{143, 144, 160-162} 설하면역요법의 효과는 용량과 관계가 있다는 보고가 몇몇 있었으나^{144, 151, 163} 알레르겐의 용량, 치료기간, 임상적인 효능간의 일정한 관계성을 보여주지는 못했다. 설하면역요법에 관한 연구들의 대부분은 증상점수와 약물사용점수를 호전시킨 것으로 보고되었으나, 무작위 이중맹검 위약대조군 연구들의 약 35%에서는 치료 첫 1년 동안 임상적인 효능이 입증되지 못했다.¹⁶⁴ 이에 설하면역요법의 최적용량을 결정하기 위한 향후 연구가 필요하다.

설하면역요법의 장기적인 효과를 확인한 연구는 많지 않다. 대조군을 포함한 전향적인 한 연구에서 집먼지진드기에 의한 천식과 비염이 있는 60명의 어린이(평균 나이 8.5세)를 10년간 추적 관찰하였다.¹⁶⁵ 35명의 어린이는 4-5년 동안 설하면역요법을 시행하였고, 25명의 어린이는 약물치료만을 시행하였다. 연구 시작시점, 설하면역요법을 마친 시점과 4-5년 후에 각각 천식의 유병률을 비교하였을 때 설하면역요법을 시행한 군에서는 시작시점과 비교하여 유의한 차이를 보였으나 ($p \leq 0.001$) 대조군에서는 차이가 없었다. 이러한 차이는 설하면역요법을 중단한 이후 5년까지 관찰되었다. 집먼지진드기 알레르기가 있는 환자에서 3, 4, 5년 동안 각각 설하면역요법을 받은 환자들을 13년 동안 추적 관찰하였던 연구에서는 4년 동안 설하면역요법을 받은 환자에서 설하면역요법을 중단한 지 7년 후까지 1-3년 동안 설하면역요법을 받은 군과 대조군보다 증상 점수가 의미 있게 좋았다.¹⁶⁶

설하면역요법의 큰 장점 중의 하나는 고용량이라도 안전하며 중대한 부작용이 적다는 것이다.^{151, 162, 167} 이러한 결과는 전향적인 여러 연구의 안정성 결과이며 5세 미만의 어린이에도 적용된다.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ 설하면역요법과 관련된 사망은 없었으나 아나필락시스가 3례 있었다. 그 중 하나는 라텍스 과민성 환자가 라텍스로 급속 면역요법을 시행하던 도중 네 번째 날 최고용량을 투여한 지

20분 만에 아나필락시스를 경험하였다.¹⁷¹ 다른 2 레는 여러 개의 흡입 알레르겐으로 치료를 받았던 환자들이었다. 그 중 하나는 알레르기비염과 천식이 있던 환자가 교차반응이 없는 여러 개의 알레르겐(*Alternaria*, 개털, 고양이털, 돼지풀, 잡초복합, 잔디복합)으로 구성된 설하면역요법을 받던 도중 치료 세 번째 날에 아나필락시스를 경험하였다.¹⁷² 다른 한 경우는 알레르기비염과 천식이 있는 13세 여자 어린이로 꽃가루액을 설하 점적 후 3분 만에 아래 입술이 붓고, 고열과 가슴통증, 오심과 복통이 있었으며, 아나필락시스로 응급실에서 치료 후에 입원하여 경과관찰을 받았다.¹⁷³ 이 반응은 봄철의 최절정기에 일어났으며 유지용량에 도달한 지 한 달이 지나서였다.

충분한 효과에 도달하기 위한 적정 유지용량에 대한 개념이 명확하지 않은 상태에서 설하면역요법에 대한 비용을 예측하는 것은 어려운 일이다. 가장 높은 용량으로 시행한 설하면역요법에서만 효과를 보였던 한 연구에서는 한달 동안의 설하면역요법에 사용된 총 용량이 피하면역요법의 보통 한달 용량의 410배였으며,¹⁵¹ 다른 연구에서는 22.5배였다.¹⁴⁴ 이 정도의 용량으로 설하면역요법의 적정 용량이 결정된다면 설하면역요법의 비용은 상당히 높아질 것으로 생각된다.

설하면역요법은 의료진의 감독 없이 환자가 집에서 투여하는 치료이므로, 처방하는 의사는 부작용의 대처방법이나 투여를 못했을 때의 용량조정 등에 대한 사전 지시가 필요하다. 그러므로 의사는 설하면역요법을 처방하기 전에 환자가 이러한 지시에 잘 따를 수 있을지 확인해야 한다. 3년 동안 설하면역요법에 대한 순응도를 살펴 본 연구에서, 80%이상의 순응도를 보인 경우가 72%, 60-80%의 순응도를 보인 경우가 18%, 60%이하의 순응도를 보인 경우가 10%였다.¹⁷⁴

면역요법 활성화를 위해서 앞으로 해결해야 할 중요 과제

요약

1. 면역요법의 기전, 방법, 효과, 유해반응에 대처 등에 대해서 의료인의 교육이 중요하고, 알레르기 전문의와 일선 의료인간의 협력 체계 구축이 시급하다. **D**
2. 면역요법은 표준화된 시약으로 시행하여야 한다. **A**
3. 한국에서 중요한 꽃가루 [한삼덩굴 (환삼덩굴)] 알레르기와 개미독 (왕침개미) 아나필락시스 환자를 대상으로 한 면역요법 개발이 시급하다. **D**
4. 흡입알레르겐에 감작된 아토피피부염환자에서 면역요법의 효과를 증명할 수 있는 대규모 무작위대조군 연구가 필요하다. **A**
5. 설하면역요법의 기전, 적정 유지용량, 천식에서의 유용성 등에 대한 연구가 필요하다. **A**
6. 아나필락시스의 위험을 줄이고, 면역조절 능력을 강화한 새로운 형태의 면역요법제의 개발이 필요하다. **D**

알레르기 질환은 최근 들어 급증하고 있으며, 환자의 치료 및 관리에 일선 의료인의 역할이 중요하다. 면역요법이 활성화되기 위해서는 알레르기 전문의와 일선 의료인간의 협력체계 구축이 가장 시급한 과제이다. 많은 일선 의료인이 현재 적극적으로 피하 및 설하면역요법을 실시하고 있다. 그러나 적절한 면역요법의 환자의 선정, 처방, 면역요법 치료제에 의해서 발생할 수 있는 유해반응의 조기 진단 및 대처 능력에 많은 차이가 있다. 이는 체계적으로 면역요법에 대해서 교육받지 못함에 기여하는 부분이 많다. 약물요법에 충분히 조절되지 않는 알레르기비염 환자는 면역요법의 중요 대상이며, 약물로 조절되지 않은 천식환자는 면역요법을 받기에 부적절 한 경우가 많다. 적절한 면역요법 환자 선정을 위해서는 약물요법에 대해서도 잘 알아야 하며, 알레르기비염과 비알레르기비염, 알레르기 천식과 비알레르기 천식을 감별할 수 있어야 한다. 안전하고 효과적인 면역요법을 위해서는 피하 및 설하면역요법에 대한 구체적인 교육 프로그램이 잘 갖춰져야 하며, 이를 통해 알레르기 전문의와의 협력 시스템이 구축되어야 한다.

면역요법 치료제에서 시급한 과제 중 하나는 한국에서 시판되고 있는 알레르겐 추출액마다 역가를 표시하는 단위가 제각각이며, 각 추출액의 역가를 서로 비교할 수 없다는 점이다. 한국에는 현재 유럽과 미국의 회사 제품이 시판되고 있다. 미국은 FDA산하의 CBER에서 제정한 알레르겐 역가 표시 기준에 따라 알레르겐 농도를 표시하고 있으나 유럽회사 제품의 경우 회사자체의 규정에 따라 알레르겐을 표준화하며, 자체적으로 정한 역가 표시법에 따라 회사 제품의 알레르겐 농도를 표시하고 있다. 따라서 각각의 회사 제품의 알레르겐의 역가를 직접 비교할 수 없으며, 이로 인해 제품마다 효과 및 안전성에 많은 차이가 있을 수 있다.¹⁷⁵ 전세계적으로 통일된 기준으로 표준화된 알레르겐을 이용하여 알레르겐 추출액을 만들 경우 안정성과 효과가 균일하게 유지할 수 있으며, 이를 통해 호흡기 알레르기 및 곤충독 아나필락시스 환자의 치료에 면역요법이 보편적으로 이용될 수 있을 것으로 본다.

실내 알레르겐의 경우 전세계적으로 집먼지진드기, 애완동물, 바퀴, 아스페르길루스 등이 중요 알레르겐으로 알려져 있다. 그러나 꽃가루, 실외 진균류, 아나필락시스를 유발하는 개미는 나라마다 많은 차이가 있다. 한국에서는 가을철에 한삼덩굴 (환삼덩굴로도 병기됨; *Humulus japonicus*) 꽃가루가 큰 문제를 유발한다.^{176, 177} 미국에서는 *Solenopsis invicta* (imported fire ant)가 개미 아나필락시스의 중요 원인으로 알려져 있고, 이에 대한 면역요법이 활발하나, 한국에서는 *Solenopsis*에 의한 아나필락시스는 보고된 바가 없으며, 왕침개미 (*Pachycondyla chinensis*)가 중요한 원인 알레르겐으로 보고되고 있다.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ 그러나 이들 한국에서 특징적으로 중요한 알레르겐의 경우 면역요법 치료제로 개발되어 있지 않은 실정이며, 이들 알레르겐에 대한 면역요법 치료제 개발이 꼭 필요하다.

면역요법은 알레르기비염, 천식, 그리고 벌독 및 개미독 아나필락시스 환자에서 효과적인 치료법으로 인정되고 있다. 그러나 아토피피부염에서 면역요법의 역할에 대해서 연구한 임상연구는 미흡한 실정이다. 최근 소규모 무작위배정 임상연구에서 피하면역요법과 설하면역요법에 의한 아토피피부염의 임상효과에 대해서 증명하고 있지만,^{42, 43} 아직까지 아토피피부염환자에서 과연 면역요법이 도움이 되는지, 또 어떤 환자군에서 효과적인지 규명되지 않았다. 이를 밝히기 위한 잘 짜여진 대규모 임상연구가 필요하다.^{182, 183}

최근 들어 한국에서도 설하면역요법이 도입되었으며, 앞으로 널리 이용될 것으로 생각된다.⁵¹ 그러나 설하면역요법이 활성화되기 위해서 밝혀져야 할 부분이 많이 있다. 아마도 설하면역요법의 작용기전은 피하면역요법과 별다른 차이가 없을 것으로 여겨진다. 그러나 유도되는 차단항체의 농도가 피하주사에 비해 높지 않으며, 설하면역요법에 의해서 유도되는 조절 T 림프구의 역할에 대해서도 많은 연구결과가 일치하지 않는다.^{184, 185} 설하면역요법이 전 세계적으로 인정받기 위해서는 기전에 대해서 많은 연구가 필요하다. 현재의 연구결과를 종합하면 설하면역요법도 임상 효과가 용량의존적이라는 것에 대해서는 의견이 모아지고 있으나,¹⁸⁶ 아직까지 중요 알레르겐에 대한 적정 치료용량에 대해서 규명되지 않았다. 또한 알레르기비염에 대해서는 임상적 효과에 대해서 여러 메타분석에 효과가 입증되고 있으나,^{50, 146} 천식에서는 이들 메타분석의 결과에 상당한 불일치, 일관성결여가 관찰되어서 논란의 여지가 있다.^{50, 187, 188} 전체적으로 천식에 대해서는 신뢰할 만한 연구 결과가 미흡한 실정이며, 이러한 이유로 WAO가 제정한 설하면역요법 position paper에서는 천식은 적응증에서 제외되어 있다.¹⁸⁹ 따라서 천식에서 설하면역요법의 효과를 증명하기 위한 잘 짜여진 임상연구가 필요하다. 일부 소아 알레르기 전문의는 설하면역요법은 3세 이상에서도 별다른 유해반응이 없으므로 일찍부터 면역요법이 가능하여 적극적으로 알레르기 행진(allergy march)을 막는 효과를 기대하고 있다. 또한 피하 및 설하면역요법 모두 알레르기비염환자에서 투여할 경우 천식의 발병율을 떨어뜨릴 수 있다는 무작위 대조군 연구가 보고되고 있지만,^{190, 191} 과연 면역요법이 알레르기 질환의 자연 경과를 변경시킬 수 있는지에 대해서는 대규모의 체계적인 연구가 필요하다.

면역요법의 유해반응의 발생 빈도를 낮추고 임상효과는 높이기 위해서 새로운 형태의 면역요법에 대해서 많은 연구가 진행되고 있으며, 이를 증명하기 위한 기초 및 임상 연구가 필요하다. 현재 IgE에 대한 항원성은 없지만 면역반응을 유도할 수 있는 알레르겐 peptide 면역요법이 시험적으로 시도되고 있으나 임상적인 효과는 만족스럽지 않다.^{192, 193} 또한 알레르겐의 immunogenicity를 향상시키기 위한 adjuvant 를 추가한 면역요법 치료제를 개발하고 있으나,^{194, 195} 그 효과에 대해서는 아직까지 명확히 증명되지 않았다. 일부에서는 recombinant 기법으로 만든 알레르겐¹⁹⁶ 을 이용하여 면역요법을 시험적으로 시도하고 있다. 또한 oligodeoxynucleotide

(CpG)와 알레르겐과 복합체를 알레르기비염 및 천식환자에서 시험적으로 투여한 임상연구가 보고되고 있으며,^{145, 197} CpG의 비특이적인 면역관용 유도도 치료효과에 일부 기여할 수 있는 것으로 기대되고 있다. 향후 새로운 형태의 면역요법 치료제의 개발과 임상적 효과 검정이 필요하다.

면역요법 용어해설

면역요법 (Immunotherapy)

면역요법은 적응 면역반응(adaptive immune response)을 이해하게 되면서 고안된 치료방법이다. 이후 비정상적인 면역상태를 개선시키기 위해 체내 면역반응을 변화시키는 여러 방법들을 포함하는 용어로 사용범위가 넓어지었다. 초창기에는 면역요법이 미생물에 대한 숙주의 방어력을 향상시키기 위한 능동면역(active immunization)과 수동면역(passive immunization)을 의미하였다. 알레르기 면역요법은 외부 항원을 투약하여 체내 면역반응의 변화를 유도하는 것이므로 능동면역이라고 할 수 있다. 그러나 오늘날의 면역요법의 개념은 비정상적인 면역반응을 극복하기 위해 면역반응을 유도, 강화 또는 억제시키는 치료 방법들을 총칭한다. 최근에 새로이 사용되는 면역요법으로는 항암 면역요법, 수지상세포 면역요법, 종양 입양 T 세포 면역요법(adoptive T cell immunotherapy)과 미생물에 대한 예방접종 등이 있다. 면역 억제를 유도하는 것으로 알레르기 면역요법(allergy immunotherapy)이 있다. 이외에도 다양한 면역요법이 있다.

면역조절 (immune modulation)

정상 혹은 비정상 면역반응을 변형시키는 면역학적 개입을 의미한다. 면역조절을 유도하는 물질을 면역조절제(immune modulator)라고 한다. 이를테면 특정 T 림프구 또는 B 림프구, 혹은 둘 다를 제거하거나, 면역 편위(immune deviation)를 유도하거나, 말초성/중심성 내성을 유도하거나, 다양한 염증 경로를 변경함으로써 면역반응을 조절할 수 있다.

알레르기 면역요법 (allergy immunotherapy)

면역요법의 한 종류이다. IgE 매개성 알레르기 환자에게 특정 알레르기항원을 반복 투여함으로써 일상생활에서 노출되는 알레르기항원으로 인한 증상을 예방하고 염증 반응을 줄여주는 방법을 일컫는다. 알레르기 면역요법은 저감작요법 혹은 탈감작요법이라는 용어와 혼용되어 사용되었으나 이들 간에 차이가 있다.

이 용어는 면역글로불린 주사나 감마 인터페론 주사를 투여할 때 사용하곤 하는 면역주사, 태반주사, 오말리주맵, 히스토글로불린 피하주사 등과 같은 의미로 사용하지 말아야 한다.

탈감작요법 (desensitization)

알레르겐이나 약물에 반응하는 세포의 반응성을 줄이거나 소실하도록 하기 위해 알레르기

항원이나 약물의 투여량을 신속히 증가시키는 방법이다. 탈감작요법은 IgE 매개 면역반응뿐 아니라 다른 기전의 면역반응에도 활용할 수 있다. IgE가 관여하지 않는 Idiosyncrasy 기전에 의한 아스피린 알레르기환자에서의 탈감작요법이 대표적이다. 피부반응 검사에서 양성 소견을 보인 경우에는 탈감작을 통해 양성소견이 줄어들거나 음성으로 전환되기도 한다. 약물에 대한 관용(tolerance)이 탈감작으로 생길 수 있다. 임상적으로는 약물 알레르기의 치료에서 주로 사용되는 용어이다.

아나필락시스 (anaphylaxis)

알레르기 항원에 노출된 후 급성 전신성 면역반응을 말한다. 아나필락시스는 IgE 매개로 일어나기도 하지만 방사선 조영제와 같이 IgE 기전과 상관없이 없는 면역기전 혹은 idiosyncrasy 기전으로도 나타날 수 있다.

증량단계 (build-up phase)

면역요법에서 증량단계란 투여하는 알레르겐 양을 점점 증가시키는 시기를 말한다. 이 시기에서 알레르겐 투여 빈도는 일반적으로 1주일에 1회~3회 정도이다. 보다 빠르게 유지단계에 오르기 위해 투여 간격을 조절할 수 있다. 증량단계에서 투여 간격을 어떻게 잡느냐에 따라서 표준 면역요법, 집중 면역요법, 급속 면역요법으로 나뉘기도 한다.

유지단계 (maintenance phase)

면역요법의 증량단계 진행 중 유지용량에 도달한 후의 치료 단계를 말한다. 유지용량에 이르면 알레르겐 투여 간격을 늘리게 된다. 일반적으로 유지단계에서 유지용량은 일정하다. 투여 간격은 곤충독의 경우 4~8주 정도되고, 흡입 알레르겐의 경우에는 2~4주이다.

유지용량 (maintenance dose)

심각한 국소 반응이나 전신부작용 없이 치료 효과를 볼 수 있는 투여량을 말한다. 유지용량은 면역요법 시작 전에 계산으로 도출한 유지치료 예측량과 다를 수 있다. 유효치료량 (effective therapeutic dose)이라는 용어를 사용할 수 도 있다.

목표 유지용량 (maintenance goal)

치료효과를 위해 예측되는 유지용량을 말한다. 목표 유지용량은 기존에 발표된 연구결과들에 근거를 두고 있으나 유지치료 예측량(projected effective dose)은 아직 확립되어 있지 않다. 모든 환자들이 유지치료 예측량에 잘 견디는 것은 아니며, 일부 환자들은 유지치료 목

표량보다 낮은 투여량에서 치료효과가 나타나기도 한다.

표준 면역요법 (conventional immunotherapy)

알레르기 면역요법의 증량단계에서 알레르겐의 투여 간격을 1주일에 1~2회 주사하여 알레르겐 용량을 증가시키는 경우를 말한다. 전통적으로 이러한 방법으로 면역요법을 시행하였다. 일반적으로 증량단계가 1주일에 1~2회 주사하였을 경우 3~6개월 가량 소요된다.

집중 면역요법 (cluster immunotherapy)

알레르기 면역요법의 증량단계에서 알레르겐의 투여 간격을 하루 동안 농도를 증가시키면서 몇 번이고 시행하는 방법이다. 보통 한번 방문하면 2-3회 투여하게 된다. 표준면역요법보다 1회 방문에 많은 투여 횟수를 시행하므로 빠르게 유지용량에 도달 할 수 있다. 일반적으로 4-8주 이내에 도달한다.

급속 면역요법 (rush immunotherapy)

알레르기 면역요법의 증량단계에서 알레르겐의 투여 간격을 신속하게 올리는 방법이다. 유지용량에 도달할 때까지 15~60분의 간격을 두고 1~3일간 알레르겐 용량을 증가시켜 투여하는 경우를 말한다. 급속 면역요법은 흡입 알레르겐에 민감한 환자에서 전신 부작용 위험도가 높다. 항히스타민과 스테로이드제로 전처치 함으로써 급속 면역요법의 전신 부작용의 위험도를 낮출 수 있다. 곤충독에 대한 급속 면역요법의 전신 면역반응은 그리 높지 않은 것으로 알려져 있다.

알레르겐 추출물

알레르겐 제조사가 만든 혼합된 알레르겐 추출물 또는 알레르기 면역요법을 위해 이용되는 추출물을 말한다. 이는 알레르겐과 다양한 물질이 섞여있다. 알레르기 백신, 알레르기 항원액 등의 용어를 사용하기도 한다.

곤충독 면역요법 (venom immunotherapy, VIT)

알레르겐으로 면역요법에 주로 활용되는 독액으로는 꿀벌과, 말벌과와 개미과 등이 있다. venom이란 '독액'을 일컫으나 면역요법에는 주로 곤충독에 활용되고 있으므로 '곤충독 면역요법'으로 한다. 벌독 면역요법을 봉독 면역요법이라고 하기도 한다. 국내 벌의 종류로는 꿀벌(honeybee), 땅벌(yellow jacket), 말벌(hornet) 등이 있다. 곤충독 면역요법은 이러한 독액을 사용한 면역요법을 일컫는다. 개미 아나필락시스는 개미독으로 시행하지 않고, 개미의

전체 추출액을 이용하여 시행하고 있다. 국내에서는 왕침개미 아나필락시스가 많이 보고되고 있으나 아직까지 면역치료제가 개발되지 않고 있다.

주 알레르겐 (major allergen)

알레르기가 있는 환자의 50% 이상에서 IgE와 결합할 수 있는 알레르겐을 의미한다. 이러한 결합력은 immunoblotting 또는 교차 알레르겐-면역전기영동법(crossed allergeoimmunoelectrophoresis)을 이용하여 확인할 수 있다.

설하면역요법 (sublingual immunotherapy)

1980년대부터 유럽에서 개발되었으며 알레르겐 추출액을 혀 밑에 떨어뜨려서 시행하는 면역요법을 말한다. 최근에는 알레르겐 추출물을 tablet으로 만들어 혀 밑에서 녹이는 방법을 사용하기도 한다. 경구면역요법과는 다르다.

피하면역요법 (subcutaneous immunotherapy)

알레르겐 추출액을 피하주사하면서 시행하는 면역요법이며, 전통적인 방법이다.

부록

부록 1. 1. 알레르기 면역요법 투여 일정표 (1)

부록 1. 2. 알레르기 면역요법 투여 일정표 (2)

부록 2. 1. 알레르기 면역요법 후 전신반응/아나필락시스 치료 기록지

부록 2. 2. 알레르기 면역요법 부작용 중증도 평가 방법

부록 3. 알레르기 피하면역요법 환자 설명문 및 동의서

1. 1. Allergen immunotherapy administration form (1)

환자명:	생년월일:	처방의:
병력번호:	진단:	병원명:
전화번호:		전화번호:

희석배수	1:10,000	1:1000	1:100	1:10	유지용량1:1	면역치료시작날짜: 유지용량시작날짜: 유지용량: 유지요법간격:
병 색갈	은색	초록	파랑	노랑	빨강	
병 번호	5	4	3	2	1	
유효기간	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	

Best FEV1 :

Baseline BP:

Allergen 종류:

	날짜	주사시간, AM/PM	건강상태 이상 ¹	항히스타 민복용 ²	주사받는 팔	병번호 또는 희석배수	투여용량	반응 ³	주사자
1	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
2	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
3	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
4	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
5	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
6	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
7	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
8	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
9	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
10	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
11	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
12	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
13	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
14	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
15	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
16	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
17	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
18	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
19	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
20	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
21	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
22	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
23	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				
24	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				

1. 건강상태 평가 : 알레르기증상 또는 천식증상의 악화, 호흡기계감염, β -blocker 복용, 임신 등의 건강상태 변화, 이전 면역주사 후 부작용 발생 여부를 평가. 만약 이런 변화가 있다면 면역치료 시행여부를 다시 결정하여야 함.

2. 항히스타민제 복용 : 주사투여일에 항히스타민제를 복용하였다면 반응을 일정하게 평가하기 위해 반드시 작성하여야 함.

3. 반응 : 즉시형 및 지연형 반응, 국소 및 전신 반응 모두 포함하여 기재.

면역요법 증량단계 계획 스케줄					
5번병	4번병	3번병	2번병	1번병	

1. 2. Allergen immunotherapy administration form (2)

환자명:	생년월일:	처방의:
병력번호:	진단:	병원명:
전화번호:		전화번호:

희석배수	1:10,000	1:1000	1:100	1:10	유지용량1:1	면역치료시작날짜: 유지용량시작날짜: 유지용량: 유지요법간격:
병 색갈	은색	초록	파랑	노랑	빨강	
병 번호	5	4	3	2	1	
유효기간	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	

Best FEV1 :

Baseline Blood pressure :

Allergen 종류 A:

Allergen 종류 B:

	날짜	주사시간, AM/PM	건강상 태 이상 여부 ¹	항히스 타민복 용여부 ²	주사받 는 팔	병번호 또는 희석배수	투여 용량	반응 ³	주사받 는 팔	병번호 또는 희석 배수	투여 용량	반응 ³	주사자 이름
1	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
2	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
3	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
4	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
5	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
6	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
7	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
8	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
9	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
10	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
11	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
12	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
13	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
14	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
15	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
16	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
17	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
18	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
19	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
20	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
21	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
22	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
23	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				
24	/ /	: ,	Y N	Y N	R L				R L				

1. 건강상태 평가 : 알레르기증상 또는 천식증상의 악화, 호흡기계감염, β -blocker 병용, 임신등의 건강상태 변화, 이전 면역주사 후 부작용 발생 여부를 평가. 만약 이런 변화가 있다면 면역치료 시행여부를 다시 결정하여야 함.
2. 항히스타민제 복용 : 주사투여일에 항히스타민제를 복용하였다면 반응을 일정하게 평가하기 위해 반드시 작성하여야 함.
3. 반응 : 즉시형 및 지연형 반응, 국소 및 전신 반응 모두 포함하여 기재.

면역요법 증량단계 계획 스케줄						
5번병	4번병	3번병	2번병	1번병		

2. 1. 알레르기 면역요법후 전신반응/아나필락시스 치료 기록지

환자명 : _____ 병록번호 : _____ 날짜 : _____

생년월일 : _____ 처방의 : _____

알레르겐 종류 :

전신 반응의 과거력 : _____ 천식의 과거력 : _____

주사 날짜/시간 : _____ 반응 날짜/시간 : _____

희석농도(병번호) : _____ 새로운 병의 첫 번째 주사입니까?: 예 아니오

과거 면역주사 후 전신반응의 과거력 : _____

응급조치 시행 항목

☐ 기도, 호흡, 순환, 지남력 확인

☐ 항히스타민제 사용

☐ 에피네프린 근육 시행

☐ 전신 스테로이드제 사용

☐ 응급실로의 후송

증상 및 증후

호흡기계 :

피부 :

눈/코 :

순환기계 :

기타 :

호흡곤란

두드러기

콧물

저혈압

연하곤란

천명

혈관부종

눈 충혈

홍통

복통, 오심, 설사

기침

전신 소양감

코막힘

어지러움

발한

천음(stridor)

홍조

재채기

두통

시간	호흡수/폐기능	산소포화도	혈압-맥박수	처치, 약물, 검사

퇴원 시간 : _____ 퇴원 시 환자 상태 : _____

퇴원 후 추적 전화 시행 여부 : 예 아니오 추적 전화 시간 : _____

상담 내용 : _____

임상 진단 : 진성 면역주사후의 전신 반응, 전신 반응 의증, 전신 반응 아님.

전신 반응 중증도 : _____

주사용량 조절 : _____

의사 이름/서명 _____

간호사 이름/서명 _____

2. 2. 알레르기 면역요법 부작용 중증도 평가 방법*

국소형

0+ = 무증상 또는 부종이나 팽진이 동반되지 않은 500원 동전크기보다 작은 발적 발생 (or 2.5 cm이하)

1+ = 부종이나 팽진이 동반된 500원 동전보다 큰 발적 발생 (or 2.5 cm이상)

전신형

2+ = 전신 반응 : 피부에만 발생- 피부에 두드러기와 같은 발진 발생

3+ = 전신 반응 : 전신 소양감, 재채기, 코막힘, 구강, 인후부위 소양감, 또는 안면부 혈관부종 동반

4+ = 전신 반응 : 호흡기- 천명, 호흡곤란. 또는 폐기능 감소 동반

5+ = 전신 반응 : 아나필락시스 - 저혈압, 후두부종, 심한 천명음 등, 또는 실신, 복통, 설사, 경련 동반

6+ = 심폐정지

*Portnoy grading에 따른 알레르기 면역요법의 중증도 반응 분류를 일부 변형함⁷⁸

3. 알레르기 피하면역요법 환자 설명문 및 동의서

1. 면역요법의 개요

알레르기 면역요법이란 알레르기 천식과 알레르기비염, 곤충독 알레르기 환자에서 적용할 수 있는 근치를 위한 치료법으로 알레르기 질환의 원인이 되는 알레르겐을 소량부터 천천히 증량하며 환자에게 투여하여 환자에서 원인 알레르겐에 대한 내성을 유도하여 알레르기 질환을 호전시키는 치료법입니다. 알레르기 면역요법은 모든 천식, 비염 환자에 적용이 되는 것은 아니며 원인 알레르겐이 확실한 경우, 원인 항원의 회피가 불가능한 경우, 약제 사용에 대한 부작용이 있거나 약물 요법으로 증상 조절이 힘든 경우에 집먼지진드기, 꽃가루, 곰팡이, 바퀴, 및 애완동물의 털 등의 기존의 긍정적인 효과가 입증된 항원에서 면역요법을 시도해 볼 수 있습니다. 또한 벌에 쏘였을 때 아낙필락시스 속을 경험한 환자에서 시도해 볼 수 있습니다.

2. 면역요법의 효과

면역요법은 환자의 기저 알레르기질환이나 대상 항원의 종류에 따라 효과의 차이를 보일 수 있으나 일반적으로 70-90% 정도의 환자에서 면역요법을 통해 증상 및 사용약물의 감소, 기관지 과민증의 개선 등의 치료 효과를 보이는 것으로 알려져 있습니다. 또한 최근 연구에서는 새로운 항원에 감작을 줄이는 효과가 있고, 알레르기비염 환자에서 천식으로의 진행을 예방하는데도 효과가 있는 것으로 보고되고 있습니다. 이러한 임상적인 효과들은 대개 수개월 후에 나타나기 시작합니다. 증상의 호전 여부 및 사용 약물의 감소가 가장 중요한 치료 반응의 지표입니다.

3. 면역요법의 일정 및 방법

면역요법의 대상 항원은 피부반응검사, 혈청 특이 IgE검사 등 알레르기 검사의 결과와 환자의 증상과의 연관성, 항원 간의 교차반응 여부 등을 고려하여 결정됩니다. 치료일정은 부작용을 최소화하기 위해 소량부터 서서히 항원 투여량을 증가시키는 증량단계와 이러한 치료효과가 유지되도록 같은 양을 일정간격으로 투여하는 유지단계의 두 단계로 이루어져 있습니다. 증량단계에서는 일반적으로 1주일 간격으로 용량을 두 배씩 증가시키는 것이 원칙이나, 국소 및 전신 부작용 여부나 환자의 상태에 따라 용량을 조절합니다. 전통적인 방법의 표준 면역요법으로 시행할 경우 초기 치료기간은 대개 4-6개월이 소요되나 환자의 사정에 따라 급속 면역요법(rush immunotherapy)나 집중 면역요법(cluster immunotherapy)으로 기간을 단축시켜서 시행할 수 있습니다. 유지단계에서는 최대 투여 용량으로 2-4주 간격으로 투여를 유지하며, 면역요법의 효과를 보일 경우 3-5년 이상 유지치료를 하여야 치료 종료 후에도 지속적인 효과를 기대할 수 있습니다.

4. 발생 가능한 부작용

면역요법은 원인 알레르겐을 소량씩 증량하여 투여하는 방법으로 과정 중에 일부 국소 및 전신 부작용이 발생할 수 있습니다. 비교적 흔히 나타날 수 있는 주사 부위의 가려움증, 발적, 경결, 부종 등의 국소 부작용은 대부분 냉찜질, 항히스타민제 등으로 쉽게 호전됩니다. 하지만 국소부작용이 심하게 나타난 경우에는 전신부작용의 위험성이 있으므로 주의를 요합니다. 전신 두드러기, 혈관부종, 기도의 부종에 따른 호흡장애, 천식 및 비염증상의 급성 악화, 어지러움, 혈압강하, 실신과 같은 전신부작용은 주사당 0.01~0.3% 정도로 드물게

참고문헌

1. 허규영. 면역요법 실태조사. 대한 천식 알레르기학회 2009; 29:S730-6.
2. Till SJ, Durham SR. Immunological responses to allergen immunotherapy. Clin Allergy Immunol 2004; 18:85-104.
3. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:1025-34; quiz 35.
4. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:1356-65.
5. Evans R, Pence H, Kaplan H, Rocklin RE. The effect of immunotherapy on humoral and cellular responses in ragweed hayfever. J Clin Invest 1976; 57:1378-85.
6. Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR, Walker SM, Durham SR. Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:254-60.
7. Tulic MK, Fiset PO, Christodoulopoulos P, Vaillancourt P, Desrosiers M, Lavigne F, et al. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:235-41.
8. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. Eur J Immunol 1997; 27:1131-9.
9. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:1255-61.
10. 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.
11. Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimäki A, Terho EO. Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. Clin Exp Allergy 2004; 34:413-9.
12. Durham SR, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Varga EM, Frew AJ, et al. Grass pollen

- immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1490-6.
13. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:151-65.
 14. Bousquet J, Braquemon P, Feinberg J, Guerin B, Maasch H, Michel FB. Specific IgE response before and after rush immunotherapy with a standardized allergen or allergoid in grass pollen allergy. *Ann Allergy* 1986; 56:456-9.
 15. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:261-71.
 16. Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Sobotka AK, Hill BM. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973; 52:472-82.
 17. Creticos PS, Adkinson NF, Kagey-Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76:2247-53.
 18. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:470-80.
 19. Sadan N, Rhyne MB, Mellits ED, Goldstein EO, Levy DA, Lichtenstein LM. Immunotherapy of pollinosis in children: investigation of the immunologic basis of clinical improvement. *N Engl J Med* 1969; 280:623-7.
 20. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:647-60.
 21. Djurup R, Malling HJ. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987; 17:459-68.
 22. Michils A, Baldassarre S, Ledent C, Mairesse M, Gossart B, Duchateau J. Early effect of ultrarush venom immunotherapy on the IgG antibody response. *Allergy* 2000; 55:455-62.
 23. Michils A, Mairesse M, Ledent C, Gossart B, Baldassarre S, Duchateau J. Modified antigenic reactivity of anti-phospholipase A2 IgG antibodies in patients allergic to bee venom: conversion with immunotherapy and relation to subclass expression. *J Allergy Clin*

- Immunol 1998; 102:118-26.
24. Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:915-22.
 25. Cantani A, Arcese G, Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7:90-7.
 26. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22:342-50.
 27. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969-74.
 28. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther* 2000; 22:351-8.
 29. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with *Parietaria*. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999; 54:313-9.
 30. Malling HJ, Djurup R. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VII. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with *Cladosporium*. *Allergy* 1988; 43:60-70.
 31. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:556-66.
 32. Aas K. Hyposensitization in house dust allergy asthma. A double-blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60:264-8.
 33. Kang BC, Johnson J, Morgan C, Chang JL. The role of immunotherapy in cockroach asthma. *J Asthma* 1988; 25:205-18.
 34. Portnoy JM. Immunotherapy for asthma: unfavorable studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:28-32.
 35. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001186.
 36. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with

- partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997; 52:914-20.
37. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children--a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42:793-802.
 38. 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.
 39. Sampson HA. Food anaphylaxis. *Br Med Bull* 2000; 56:925-35.
 40. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:744-51.
 41. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1073-9.
 42. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61:202-5.
 43. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:164-70.
 44. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004; 59:1272-6.
 45. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48:441-8.
 46. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B, Hejjaoui A, Dhivert H, Hewitt B, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. I. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:734-44.
 47. 한국의 기관지천식 치료지침. 대한 천식 알레르기 학회, 1998:345-89.
 48. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:S25-85.
 49. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The

- diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:S1-84.
50. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:141-8.
 51. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91:1-59.
 52. Lim SB, Park IY, Lee KY, Hong CS. Study on allergen of immunotherapy in allergic diseases. . *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1988; 8:139-49.
 53. Park HS, Nahm DH, B.W. C. Allergen standardization of dermatophagoides farinae extracts. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1996; 16:19-25.
 54. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:319-25.
 55. Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM, et al. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:882-9 e2.
 56. Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336:324-31.
 57. Hur GY, Lee HY, Choi GS, Park HJ, Choi SJ, Nahm DH, et al. Clinical features of patients in remission after house dust mite allergen immunotherapy in adult asthma. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007; 27:257-62.
 58. Oh JW. Development of pollen concentration prediction models. . *J Korean Med Assoc* 2009; 52:579-91.
 59. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:155-61.
 60. Lent AM, Harbeck R, Strand M, Sills M, Schmidt K, Efaw B, et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin*

- Immunol 2006; 118:1249-56.
61. Creticos PS, Marsh DG, Proud D, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF, Jr, Friedhoff L, et al. Responses to ragweed-pollen nasal challenge before and after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:197-205.
 62. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:460-72.
 63. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986; 41:507-19.
 64. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:709-22.
 65. Kordash TR, Amend MJ, Williamson SL, Jones JK, Plunkett GA. Effect of mixing allergenic extracts containing *Helminthosporium*, *D. farinae*, and cockroach with perennial ryegrass. *Ann Allergy* 1993; 71:240-6.
 66. 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.
 67. Pence HL, Mitchell DQ, Greely RL, Updegraff BR, Selfridge HA. Immunotherapy for mountain cedar pollinosis. A double-blind controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:39-50.
 68. Lee YW, Choi SY, Lee EK, Sohn JH, Park JW, Hong CS. Cross-allergenicity of pollens from the Compositae family: *Artemisia vulgaris*, *Dendranthema grandiflorum*, and *Taraxacum officinale*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:526-33.
 69. Leavengood DC, Renard RL, Martin BG, Nelson HS. Cross allergenicity among grasses determined by tissue threshold changes. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:789-94.
 70. Nelson HS, Ikle D, Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:382-8.
 71. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE. Stability of standardized grass, dust mite, cat, and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:151-60.

72. Anderson MC, Baer H. Antigenic and allergenic changes during storage of a pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:3-10.
73. Sridhara S, Singh BP, Arora N, Verma J, Gangal SV. A study on antigenic and allergenic changes during storage in three different biological extracts. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1992; 10:33-8.
74. Tipton WR, Nelson HS. Experience with daily immunotherapy in 59 adult allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:194-9.
75. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:169-75.
76. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:126-37; quiz 37-40, 202.
77. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1207-13.
78. Sharkey P, Portnoy J. Rush immunotherapy: experience with a one-day schedule. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:175-80.
79. Portnoy J, King K, Kanarek H, Horner S. Incidence of systemic reactions during rush immunotherapy. *Ann Allergy* 1992; 68:493-8.
80. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16:79-85.
81. Tabar AI, Muro MD, Garcia BE, Alvarez MJ, Acero S, Rico P, et al. Dermatophagoides pteronyssinus cluster immunotherapy. A controlled trial of safety and clinical efficacy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9:155-64.
82. Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Yamashita N, Sakane T, et al. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:927-34.
83. 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.
84. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;

- 96:600-5.
85. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:134-40.
 86. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51:430-3.
 87. Kanter LJ, Siegel C. Needle sticks and adverse outcomes in office-based allergy practices. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:389-92.
 88. Position statement on the administration of immunotherapy outside of the prescribing allergist facility. Drugs and Anaphylaxis Committee of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:101-2.
 89. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008; 63:374.
 90. 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.
 91. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:840-3.
 92. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:82-6.
 93. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:47-55.
 94. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000; 23:323-32.
 95. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1129-36.
 96. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:660-77.
 97. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush

- protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:797-802.
98. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:6-15.
 99. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:865-70.
 100. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993; 14:347-50.
 101. Javeed N, Javeed H, Javeed S, Moussa G, Wong P, Rezai F. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39:383-4.
 102. Jacobs RL, Rake GW, Jr., Fournier DC, Chilton RJ, Culver WG, Beckmann CH. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:125-7.
 103. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1-5.
 104. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153:2033-40.
 105. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. *Ann Intern Med* 1991; 115:270-6.
 106. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:407-11.
 107. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:606-10.
 108. Sherman MS, Lazar EJ, Eichacker P. A bronchodilator action of glucagon. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:908-11.
 109. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005; 22:272-3.
 110. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:S483-523.

111. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1144-50.
112. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:571-6.
113. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17:286-91.
114. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009; 103:800-12.
115. Cox L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety, and other considerations. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:580-9.
116. 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.
117. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:763-9.
118. Ferrer A, Garcia-Selles J. Significant improvement in symptoms, skin test, and specific bronchial reactivity after 6 months of treatment with a depigmented, polymerized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13:244-51.
119. Ibero M, Castillo MJ. Significant improvement of specific bronchial hyperreactivity in asthmatic children after 4 months of treatment with a modified extract of *dermatophagoides pteronyssinus*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:194-202.
120. Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7:410-20.
121. Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Curr Opin Pharmacol*; 10:276-88.
122. Boquete M, Carballada F, Exposito F, Gonzalez A. [Preventive immunotherapy]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28:89-93.
123. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Ostergaard PA.

- Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 1989; 44:330-5.
124. Karlsson R, Agrell B, Dreborg S, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, et al. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. II. In vitro results. *Allergy* 1986; 41:141-50.
125. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336:1356-63.
126. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55:69-73.
127. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:609-14.
128. Cantani A, Micera M. Is specific immunotherapy safe and effective in children? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4:139-43.
129. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61:198-201.
130. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57:306-12.
131. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:43-6.
132. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61:855-9.
133. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures 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.
134. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Kato A, et al. Serologic study of the working mechanisms of immunotherapy for children with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:1337-46.
135. Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Gomez B, Echechipia S, Aldunate MT, et al. Double-blind,

- placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:67-75.
136. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:263-8.
 137. Purohit A, Niederberger V, Kronqvist M, Horak F, Gronneberg R, Suck R, et al. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1514-25.
 138. Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009.
 139. Kim KW, Kim EA, Kwon BC, Kim ES, Song TW, Sohn MH, et al. Comparison of allergic indices in monosensitized and polysensitized patients with childhood asthma. *J Korean Med Sci* 2006; 21:1012-6.
 140. Stelmach I, Kaczmarek-Wozniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:401-8.
 141. Calamita Z, Saconato H, Pela 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.
 142. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:512-8 e2.
 143. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:434-40.
 144. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:802-9.
 145. Gauvreau GM, Hessel EM, Boulet LP, Coffman RL, O'Byrne PM. Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic airway response. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:15-20.
 146. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis:

- systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12.
147. Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:229-36.
 148. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:425-32.
 149. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:964-8.
 150. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999; 54:968-73.
 151. Andre C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M, Couturier P, Basset D, Cornillon J, et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. Evidence for a dose-response relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131:111-8.
 152. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59:45-53.
 153. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, Azzari C, Novembre E, Pucci N, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1515-22.
 154. Cistero Bahima A, Sastre J, Enrique E, Fernandez M, Alonso R, Quirce S, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:17-25.
 155. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:274-80.
 156. Passalacqua G, Altrinetti V, Mariani G, Falagiani P, Mistrello G, Brizzolara R, et al.

- Pharmacokinetics of radiolabelled Par j 1 administered intranasally to allergic and healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:880-3.
157. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:122-9.
 158. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1338-45.
 159. Rossi RE, Monasterolo G. A pilot study of feasibility of ultra-rush (20-25 minutes) sublingual-swallow immunotherapy in 679 patients (699 sessions) with allergic rhinitis and/or asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18:277-85.
 160. Tripodi S, Di Rienzo Businco A, Benincori N, Scala G, Pingitore G. Safety and tolerability of ultra-rush induction, less than one hour, of sublingual immunotherapy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139:149-52.
 161. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61:185-90.
 162. Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006; 61:181-4.
 163. Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Incorvaia C, Frati F. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2005; 60:952-6.
 164. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1021-35.
 165. 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.
 166. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142:70-8.
 167. Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G, et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy*

- Asthma Immunol 2004; 93:425-30.
168. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:254-8.
 169. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy* 2005; 60:133.
 170. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54:1110-3.
 171. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:1236-7.
 172. Dunskey EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:1235.
 173. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007; 62:567-8.
 174. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59:1205-10.
 175. Larenas-Linnemann D, Cox LS. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:137-45.
 176. Park HS, Nahm DH, Suh CH, Lee SM, Choi SY, Jung KS, et al. Evidence of Hop Japanese pollinosis in Korea: IgE sensitization and identification of allergenic components. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:475-9.
 177. Park JW, Ko SH, Kim CW, Jeoung BJ, Hong CS. Identification and characterization of the major allergen of the *Humulus japonicus* pollen. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1080-6.
 178. Yun YY, Ko SH, Park JW, Hong CS. Anaphylaxis to venom of the *Pachycondyla* species ant. *J Allergy Clin Immunol*; 104:879-82.
 179. Cho YS, Lee YM, Lee CK, Yoo B, Park HS, Moon HB. Prevalence of *pachycondyla chinensis* venom allergy in an ant-infested area in Korea. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:54-7.
 180. Lee EK, Jeoung KY, Lyu DP, Sohn JH, Lim KJ, Hong CS, et al. Characterization of the major allergens of *Pachycondyla chinensis* in ant sting anaphylaxis patients. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:602-7.

181. Kim SS, Park HS, Kim HY, Lee SK, Nahm DH. Anaphylaxis caused by the new ant, *Pachycondyla chinensis*: demonstration of specific IgE and IgE-binding components. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1095-9.
182. Bussmann C, BÖckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1292-8.
183. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:542-6.
184. Dehlink E, Eiwegger T, Gerstmayr M, Kampl E, Bohle B, Chen KW, et al. Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:32-9.
185. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, C E. 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.
186. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:802-9.
187. 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.
188. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno L, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:157-61.
189. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy WHO position paper 2009. in print 2009.
190. Möller G, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:251-6.
191. Novembre E, Elena G, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:851-7.
192. Norman PS, Ohman JL Jr., Long AA, Creticos PS, Geffer MA, Shaked Z, et al. Treatment of

- cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1623-8.
193. Verhoef A, Alexander C, Kay AB, M. L. T cell epitope immunotherapy induces a CD4+ T cell population with regulatory activity. *PLoS Med* 2005; 2:e78.
194. Norman PS, Lichtenstein LM, Marsh DG. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. IV. Efficacy and safety of long-term allergoid treatment of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:460-70.
195. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O. Efficacy and safety of preseasonally-specific immunotherapy with an aluminum-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005; 60:801-7.
196. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 Suppl 2:14677-82.
197. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immunotherapy with a ragweed-Toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006; 355:1445-55.