

[전문가로부터 배우는 알레르기질환 약물 사용법]

면역치료를 통한 체질개선 실화냐?

이재현

연세의대 알레르기내과

체질(體質)의 사전적 정의

❖날 때부터 지니고 있는 몸의 생리적 성질이나 건강상의 특징

표준국어대사전, 국립국어원

❖사람의 품(稟)은 사대오상(四大五常)이 합쳐져 형성된 것이다.

동의보감, 허준

❖Constitution : 유전적 소인과 환경적 요인의 상호작용에 의해
형성되는 개체의 종합적 형질

생명과학대사전, 도서출판 여초

알레르기 체질?

아토피 - Atopy

흔한 흡입 알레르겐에 “감작(Sensitization)”되어 있는
상태로 알레르기질환이 병발할 수 있는 필요 조건인
“유전적인 소인(Genetic predisposition)”을 말함



알레르기 질환 치료의 세가지 원칙

1. 원인 알레르겐 회피

100% 회피 가능한가? 시간과 노력?

2. 지속적인 약물 치료

평생? 죽을 때까지? 지겹다...

3. 알레르겐 특이 면역요법

질환의 자연사를 바꿀 수 있는 치료법

면역요법의 시작

❖Over 100 years...

_ June 10th, 1911

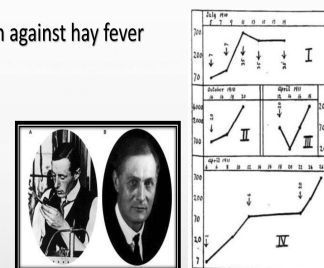
❖“Prophylactic inoculation against hay fever

_ Leonhard Noon

_ John Freeman

❖Grass pollen allergy

_ The first human trial (n=4)



Noon L. Lancet 1911;117(4580):1572-3.

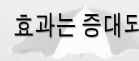
면역요법의 임상적 효과

1. 장기적 근치(long-term disease remission)
2. 새로운 알레르겐 감작 예방
3. 비염에서 천식으로 이행 차단



면역요법의 원칙

- ❖ 면역요법의 효과는 알레르겐의 용량에 의존적이다.
- ❖ 환자가 심각한 유해반응 없이 잘 견딜 수 있는 최대 용량(maximal tolerable dose)을 투여한다.
- ❖ 유지용량 도달 시부터 효과가 있으며 면역요법을 받는 동안 효과는 증대되고, 중단 이후에도 장기간 지속된다.



면역요법의 종류

❖ 피하면역요법 (Subcutaneous IT, SCIT)

- _ 1911년: 첫 시도 by Noon & Freeman
- _ 1960년대: 이중맹검 위약대조 연구



❖ 설하면역요법 (Sublingual IT, SLIT)

- _ 1986년: 첫번째 무작위 대조 연구 출판



면역요법의 기전

❖ 세포 반응 및 사이토카인 분비의 변화

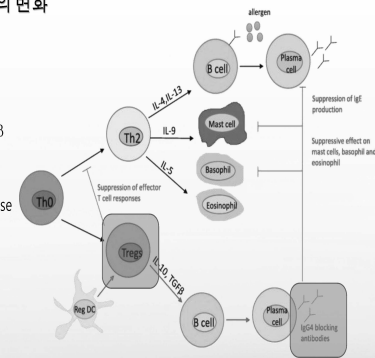
- _ ↓ Allergen specific Th2 cells
- _ ↓ Th2 cytokine: IL-4, IL-5, IL-13
- _ ↑ T regulatory cells
- _ ↑ Regulatory cytokine: IL-10, TGF-β

❖ 알레르겐 특이 IgE

- _ Early increase during build-up phase
- _ Blunting of seasonal increases
- _ Long-term gradual reduction

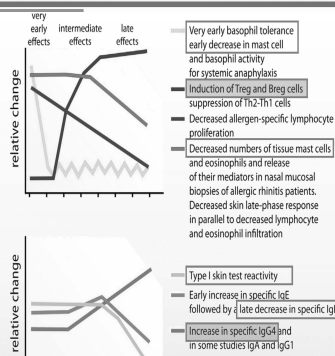
❖ 알레르겐 특이 IgG1 & IgG4

- _ Marked and sustained increase



Arasi S. Ital J Pediatr. 2018;44:80.

면역요법의 기전



Akdis CA. J Clin Allergy Immunol. 2011;127:18-27
Akoc T. Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3:11-20

면역요법의 적응증

❖ 원인 알레르겐에 대한 특이 IgE가 증명된...

- _ 알레르기 비결막염
- _ 천식
 - GINA: 알레르겐 회피가 불가능하고 적절한 약물치료를 통해 증상조절에 실패한 경우
 - ARIA: 천식이 동반된 알레르기 비염
- _ 벌독 아나필락시스
- _ 흡입 알레르겐에 의한 아토피피부염

❖ 사용 가능한 알레르겐

- _ 집먼저진드기, 꽃가루, 개/고양이, 벌독, 일부 곰팡이, 바퀴

Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:525-85
Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:S1-S5

면역요법 선택시 고려사항

- 약물치료, 회피요법에 반응이 불충분한 경우
- 약물치료를 계속할 수 없는 부작용이 발생한 경우
- 장기적인 약물치료를 원치 않거나, 약물의 양, 비용을 줄이기 원하는 경우
- 알레르기 비염과 천식이 동반된 경우
- 알레르기 비염환자에서 천식발생을 예방할 수 있을 경우

Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:S25-85
Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:S1-55

면역요법의 금기증

- ❖ 전신적 면역계 질환자
- ❖ 악성 종양 환자
- ❖ 중증 고혈압 환자 및 에피네프린 사용 불가능 환자
- ❖ 관상동맥 질환자 및 베타차단제 복용자
- ❖ 순응도가 떨어지는 환자

중증 천식
임신

Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:S25-85
Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:S1-55

SCIT vs. SLIT

	SCIT	SLIT
아나필락시스 위험성	있음	거의 없음
약물 투여	병원	가정
알레르겐 혼합	매우 쉬움	제한적
사용 가능한 알레르겐	다수	제한적
비용	합리적	다소 비쌈: 3X SCIT
효과	증명됨	증명됨
질병 조절 효과 (장기 효과)	있음	있음

치료 대상 알레르겐의 선정

❖ 효과가 입증되어 있는 알레르겐

- _ 꽃가루
- _ 집먼지진드기
- _ 개/고양이 털
- _ 바퀴
- _ 곰팡이: *Alternaria*, *Cladosporium*
- _ 곤충독: 벌, 불개미



❖ 우리나라에서 중요한 알레르겐

- _ ? 환삼덩굴
- _ ? 왕참깨

치료 대상 알레르겐의 선정

❖ 원인 알레르겐의 진단

1. 알레르겐 특이 IgE가 증명되었는가?
2. 의심되는 알레르겐에 폭로되고 있는가?
3. 알레르겐에 폭로시 증상이 유발되는가?

알레르기 피부시험 vs. 혈청학적 검사



치료 대상 알레르겐의 선정

❖ 교차항원성 (cross allergenicity)

_ Genus & Family

❖ 우리나라에서 중요한 꽃가루간 교차항원성

수목 화분	오리나무 (Alder)	자작나무 (Birch)
	참나무 (Oak)	너도밤나무 (Beech)
잔디 화분	호밀풀 (Rye grass)	큰조아재비 (Timothy)
	우산잔디 (Bermuda)	
잡초 화분	쑥 (Mugwort)	
	돼지풀 (Ragweed)	
	한삼덩굴 (Japanese hop)	



SCIT 백신 - 종류

❖Allergopharma, Germany

- _ Personalized prescription
- _ Shipping for 2 months
- _ Alum precipitated



❖Allergy Therapeutics, UK

- _ House dust mite
- _ Tyrosine allergoid with MPL



❖Hollister-Stier, USA

- _ Aqueous extract
- _ Personalized prescription
- _ Mix in clinic



SCIT 백신 - 권장 용량

Table, Recommended maintenance dose for SCIT in Severance Allergy Clinic

Allergen	Concentration (bulk)	추천 농도 (mL)
<i>D. pteronyssinus</i> & <i>D. farinose</i>	15,000 AU each (Total 30,000 AU)	0.50
Acetone precipitated Dog hair and dander	Can f 1 180 mcg/ml	0.50
Acetone precipitated Cat hair and dander	10, 000 BAU/mL	2.00
<i>Blattella germanica</i>	1:10 w/v diluted	0.50
Sagebrush/Mugwort	1:20 w/v diluted	0.50
Ragweed	1:20 w/v diluted	0.50
Birch mixture	1:20 w/v diluted	0.50
Oak mixture	1:20 w/v diluted	0.50
Timothy grass	100,000 BAU/mL	0.25
Rye grass	1:20 w/v diluted	0.50
<i>Alternaria</i>	1:10 w/v diluted	0.50
Total		5.0 mL

SCIT 백신 - 조제시 주의점

❖혼합 가능 알레르겐

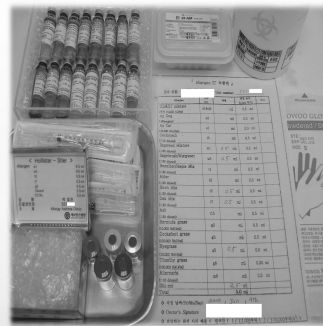
- _ 집먼지진드기
- _ 꽃가루
- _ 동물털

❖혼합 불가능 알레르겐

- _ 바퀴
- _ 곰팡이

❖보관

- _ 4°C 냉장보관



SCIT 접종 스케줄

❖Conventional IT

- _ 1회 / 1일, 1주 간격, 초기치료 기간 3-4개월

❖Cluster IT

- _ 2-4회 / 1일, 1주 간격, 초기치료 기간 1-2개월

❖Rush IT

- _ 1회 / 1-2 시간 간격, 초기치료 기간 3-4일 (입원)

❖Ultra-rush IT

- _ 1회 / 30분-1시간 간격, 초기치료 기간 1일 (입원)

SCIT 접종스케줄

Table, Injection Schedule for SCIT

Dilution, vol/vol				
1:10000	1:1000	1:100	1:10	Concentrate
0.05 mL	0.05 mL	0.05 mL	0.05 mL	0.05 mL
0.10 mL	0.10 mL	0.10 mL	0.10 mL	0.10 mL
0.30 mL	0.30 mL	0.20 mL	0.20 mL	0.15 mL
0.50 mL	0.50 mL	0.30 mL	0.30 mL	0.20 mL
		0.40 mL	0.40 mL	0.25 mL
		0.50 mL	0.50 mL	0.30 mL
				0.35 mL
				0.40 mL
				0.45 mL
				0.50 mL

유해반응 모니터링 - SCIT

주사부위 발적 및 동통

급성 국소 두드러기 및 혈관부종

현 목소리, 복통

호흡곤란

혈압저하 쇼크

- Epinephrine 사용이 필요한 심각
한 부작용 5.4회/100만 shot
- 사망률 1회/250만 shot

유해반응 모니터링 - SCIT

❖ Systemic reaction

- _ Incidence: 2.1 ~ 2.9%
- _ Highly sensitive patient

❖ Fatal reaction

- _ 33 deaths (1985 ~ 2001) related to SCIT
 - 88% (28) : Uncontrolled asthmatics
 - 75% (21) : Oral steroid Tx
 - 52% (18) : occurrence in build-up phase

Nelson HS. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:769-79

유해반응 모니터링 - SCIT

Table. Risk factors for fatal and systemic reaction during SCIT

	Reactions (%)	
	Fatal (n=74)	Systemic (n=143)
History of asthma	74	50
Increasing allergen dose	70	-
High allergen sensitivity	62	-
History of systemic reactions	-	45
Injection during active season	34	36
Late injection	-	14
New extract	-	7
β-Blocker therapy	5	0

유해반응 모니터링 - SCIT

Table. Onset timing of ADR during SCIT

Adverse Reactions	Onset time	Peak onset
Immediate		
Anaphylaxis	0-20 min	5-10 min
Bronchospasm	2-45 min	5-15 min
Acute urticaria	5-45 min	10-20 min
Delayed		
Rhinitis	90-240 min	
Urticaria	120-480 min	

SLIT 백신 - 종류

❖ ALK-Abello : SLITone®, Grazax®

❖ Allergopharma : Novo-Helison Oral®

❖ Allergy Therapeutics : Oral MPL® Grasses

❖ Stallergenes : Staloral® (liquid), Actair® (tablet)

SLIT 백신 - 용량 및 투여 스케줄

❖ SCIT에 비해 50-400배의 고용량 투여

❖ 투여 스케줄

- _ SLITone® - No build-up phase, once daily
- _ Staloral® - 4 drops qd / 8 drops qod
- _ Actair® - 1T daily
- _ 3개월 단위 처방

유해반응 모니터링 - SLIT

❖ Relatively safe than SCIT

❖ Incidence: 1.4회/10만 dose, (1회/285명 - 심각한 부작용)

- _ 경증: 구강점막 소양감, 부종 때로는 동통
- _ 중증: 상기도 증상의 악화

❖ SLIT 도입 후 지금까지...

- _ 사망 없음.
- _ 심한 전신부작용 : 11례

WAO White Book. 2011-2012

면역요법의 효과 판정

❖증상 점수 (symptom score)

❖투약 점수 (medication score)

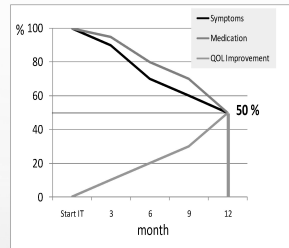
❖천식 환자: FEV1, PEF

❖삶의 질

❖?? Biomarkers ??

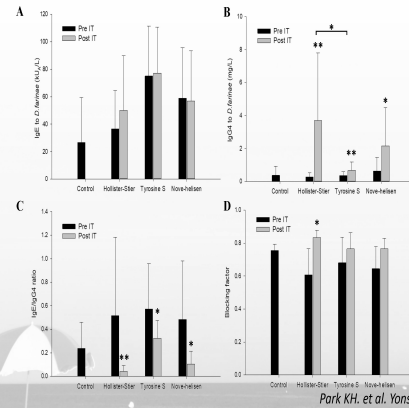
_ ? Specific IgE & IgG4

_ ? Skin test reactivity



Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:S25-85
Cox L. et al. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:S1-55

면역요법의 효과 판정



Park KH. et al. Yonsei Med J. 2016;57(6):1427-1434

Summary

❖면역요법(치료)

_ 알레르기 질환의 근치를 위한 유일한 방법

• 증상 개선, 약물사용량 감소

_ 질환 및 원인 알레르겐을 고려한 선택적 적응

_ SCIT vs. SLIT

• 비용, 안전성, 편리성 등을 고려하여 상황에 맞는 선택

_ 3-5년간의 장기 치료

• 지속적 외래 방문

• 환자 만족도 향상 및 의사/환자 관계 향상

