

## 알레르기질환을 위한 설하면역치료

가천대학교 길병원 이비인후과학교실

김 선 태

서 론

지금까지 알레르기 비염에서 subcutaneous immunotherapy (SCIT)은 그 효과가 이미 검증되었지만 치료과정 중의 안전성과 부작용이 항상 문제가 되어왔다. 최근 20년 전부터 유럽에서는 SCIT의 안정성과 효과를 개선시킨 설하면역치료(sublingual immunotherapy, SLIT)가 개발되어 그 효과가 이미 여러 연구에서 검증되었다.

### 면역요법의 대상 환자 선정 기준

또한 2009년 WAO<sup>1)</sup>에서 선정한 SLIT을 위한 선택 기준은 1) 꽃가루나 집먼지에 대한 알레르기에 의해 비염이나 비결막염이 있는 경우 2) 적당한 약물치료에 잘 조절되지 않는 환자들(SCUAD, Severe Chronic Upper Airway Disease)이거나 3) 약물치료에 부작용이 있었거나 4) SCIT 치료를 받는 동안 전신적인 부작용을 경험한 경우 5) 주사 요법을 거부한 사람들 6) 장기간의 약물치료를 원하지 않는 경우 등이다<sup>2)</sup>(Table 1). 환자들이 면역치료에 적응증이 되기 위해서는 반드시 피부 반응 검사나 serum IgE 항체 검사 등으로 확인된 항원에 대해 IgE 감작이 있어야 하고, 환자들이 민감한 항원에 노출 시 임상적 증상과 연관성이 있어야 한다. 많은 사람들에서 피부반응 검사에 양성이거나 혈청 특이 IgE가 0.35 kU/L 이더라도 증상이 발현되지 않는다. 또한 가이드라인에 따르면 5세 이후에서 면역 치료를 권유하고 있다.<sup>3)</sup>

아직까지 IgE 특이 항원을 제외하고 면역 치료 환자를 선택하거나 치료 효과를 볼 수 있는 biomarker는 없는 실정이다.

**Table 1. Sublingual Immunotherapy: Clinical Indications in the WAO-SLIT Position Paper (2009)<sup>1)</sup>**

- To be eligible for SLIT, patients should have the follow:
  - A clinical history of allergy.
  - Documented ALLERGEN-SPECIFIC IgE positive test.
  - The allergen used for immunotherapy must be clinically relevant to their clinical history.
- Age does not seem to be a limitation.
- Monosensitized patients are ideal candidates for SLIT, and recently single-allergen SLIT has been demonstrated to be effective in polysensitized patients.
- Presently, use of SLIT in latex allergy, atopic dermatitis, food allergy, and hymenoptera venom allergy is under investigation: more demonstrations are needed to support clinical use.
- There is no indication whatsoever for treating non-IgE-mediated hypersensitivity (i.e., nickel sensitivity) with SLIT.
- SLIT may be considered as initial treatment; failure of pharmacological treatment is not an essential prerequisite for the use of SLIT.
- SLIT may be proposed as an early treatment in respiratory allergy therapeutic strategy.
- Special SLIT indications exist in the following patients:
  - Patients uncontrolled with optimal pharmacotherapy (SCUAD).
  - Patients in whom pharmacotherapy induces undesirable side effects.
  - Patients refusing injections.
  - Patients who do not want to be on constant or long-term pharmacotherapy.

### 면역요법의 반응 기전

일반적으로 면역 치료가 기존 치료와 다른 점은 특이 항원에 대해 Treg 반응을 증가시키고 Th2반응을 억제하여 알레르기 반응을 면역학적으로 조절하고 알레르기의 초기 및 후기 임상 증상을 개선하는데 있다. 이러한 증상의 개선은 초기에는 IL-10의 반응을 유도하고 후기에는 antigen specific Ig4의 증가에 의한다. 이러한 항원 특이성 IgG 항체는 항원 특이적 IgE와 관계된 비만 세포의 활성화를 막으며 antigen capture와 T-세포에 대한 발현을 억제한다.<sup>4)</sup> SLIT의 면역학적인 기전은 SCIT과 유사하리라 추측되지만 아직도 보고 자마다 다른 결과를 보여주고 있어 그정확한 기전은 확립이 되어있지 않다.

### SLIT의 임상 효과

2013년 WAO position paper에 의하면 2013년까지 77개의 무작위 이중 맹검에 의한 플라세보 연구 (randomized, double-blind, placebo-controlled (RDBPC) trial) 결과에 의하면 알러겐에 따라 다르지만 대체적으로 SLIT 이 비결막염과 천식에 임상적으로 효과적임을 보여주고 있다. 특히 2009년 이후에 발표된 17개의 RDBPC에서 한 개만을 제외하고는 모두에서 알러겐에 관계없이 유의한 효과를 보여 주었다.<sup>5)</sup>

2002년에 시행된 979명의 환자들을 대상으로 메타 분석이후 2009년 이후 4개의 새로 시행된 메타 분석에 의하면 성인에서의 비염과 결막염, 소아에서의 천식과 비염등에 긍정적인 결과를 보여주고 있다.

### SLIT의 부작용

SCIT에 비해 SLIT의 가장 큰 장점은 안정성에 있다. 구강점막반응은 SLIT의 국소 반응으로 약 75%의 환자에서 발생하였는데 주로 초기치료 시기에 발생하였다. 이들 부작용의 대부분은 위장관 증상, 비결막염 증상, 두드러기 등이다. 지금까지 58개의 연구에서 3984명의 환자를 대상으로 한 연구에서 아마도 14번의 SLIT과 관계된 심각한 부작용이라고 보고되었고, 4개의 SLIT과 관련된 아나필락시스 반응이 보고되었지만 치명성을 보인 경우들은 없었으며 대부분의 심각한 부작용은 천식 발작이었다. 다른 것들로는 복통 및 구토, 구개수의 부종, 48시간 이상 지속된 두드러기 등이었다.<sup>6,7)</sup> 최근 2013년 WAO criteria에서는 이와 같은 부작용에 대해 grade를 매겨서 구분하였다<sup>5)</sup>(Table 2).

### 사용 방법

#### 초기 치료(Initial therapy)

SCIT과는 달리 SLIT에서의 초기치료시 증량 스케줄시 전신적인 부작용은 없다. Rush, ultra-rush, 여러 번 주는 방식이나 수주에 걸쳐 주는 등 초기 치료 요법이 모두 허용이 된다. 약 1000명을 대상으로 grass와 ragweed tablet을 가지고 증량 요법 없이 투입한 결과 WAO grade 1, 2 또는 4에 해당하는 부작용에 대한 보고가 거의 없었다. SLIT을 이용하여 목표 용량에 수분에서 수시간에 도달하게 하는 ultra-rush와 rush

Table 2. WAO Grading system for SLIT local adverse events<sup>5)</sup>

Symptom/sign (see Table 1)	Grade 1 – Mild	Grade 2 – Moderate	Grade 3 - Severe	Unknown severity
Pruritus/swelling of mouth, tongue or lip	Not troublesome	Troublesome	•Grade 2	The treatment is discontinued but there is no subjective and/or objective description of the severity from the patient/physician
Throat irritation	AND	OR	AND	
Nausea	No symptomatic treatment required	Requires symptomatic treatment	•SLIT discontinued because of local side effects	
Abdominal pain	AND	AND		
Vomiting	No discontinuation of SLIT because of local side effects	No discontinuation of SLIT because of local side effects		
Diarrhea				
Heartburn				
Uvular oedema				
<u>Each local adverse event can be early (&lt;30 minutes) or delayed</u>				

induction 스케줄에서도 비슷하게 부작용이 보고되었다. 비록 induction phase가 SLIT의 부작용을 유발하지는 않다고 보고 되지만 대부분의 부작용은 유지단계보다 초기 단계에 나타난다. 그러나 이러한 대부분의 부작용은 용량을 조절하던지 항히스타민으로 조절되었다.<sup>5)</sup>

#### 유지 치료(Maintenance therapy)

SLIT이 시작된 이후 제조업체 별로 각자 고유의 단위로 “therapeutic units” (TU), allergen units(AU), “index of reactivity” (IR)을 사용하여 계량화하여 알러지 치료자로 하여금 제품의 강도에 대한 비교가 어렵게 만들어 났다. 치료 스케줄에 있어 제조 회사별로 많은 다양성을 보여주고 있다. 또한 유지 용량이 SCIT 때보다 동일 회사 제품이어도 5배에서 45배에 이른다. 또한 각 회사별로 주요 항원의 성분이 일정치 않기 때문에 각 회사별 제품을 비교하기도 어렵다(Table 3).

따라서 최근에 여러가지 SLIT 제품에 대해 주요 항원의 농도와 방법의 표준화에 대한 논의가 있어왔으며 2개의 가장 혼한 항원에 대한 Bet v1과 Phl p5에 대한 항체들에 대해 ELISA 방법등으로 분석이 되었다.<sup>5)</sup>

#### 국내에서 시판되는 제품

##### (1) SLITone (ALK-Abello)

1회용 용기에 0.5 mL 들어 있다. 초기 치료는 50 SRU (standardized Reactivity Units)을 5일간 준다. 유지 치료용량은 100 SRU, 150 SRU, 또는 300 SRU으로 증량한다.

Table 3. Daily doses of Phl p 5 in different SLIT preparations<sup>5)</sup>

Manufacturer <sup>**</sup>	Brand (concentration)	Daily doses of Phl p 5 (µg), analysis of Sander et al. 2009 [304]	Daily doses of Phl p 5 (µg), analysis of van den Hout et al. 2010 [306]
Allergopharma	Allerslit forte (715 000 SE/mL)	21.6	n.d.
Allergy-Therapeutics	Oralvac plus (768 000 TU/mL)	0.6	n.d.
ALK-Abello	Grazax (75 000 SQ-T)	5.0	5.0
ALK-Abello	SLIT one (1 000 STU/mL)	0.2	1.4 (SLIT one plus: 2 500 STU/mL)
ARTU Biologicals	Igevac (9 500 BE/mL)	7.8	n.d.
HAL Allergy	Sublivac B.E.S.T. (10 000 AU/mL)	3.6	6.2 (Sublivac FIX: 10 000 AUN/mL)
Immunotek	Sulgen (30 000 TU/mL)	0.9	n.d.
Laboratorios LETI	Tol SL (100 HEPL/mL)	0.2	0.2
Stallergenes	Staloral 300 (300 IR/mL)	8.4	n.d.
Stallergenes	Oralair (300 IR)	n.d.	5.2

(2) LAIS sublingual tablets (Lofarma) (국내 (주)신영로파마)

초기 치료는 300AU 10T를 4 일간 매달 다음과 같이 투여한다. (첫째날-1T, 둘째날-2T, 셋째날-3T, 넷째날-4T), 유지치료는 1000AU를 1주에 2T씩 복용하는데, 한 번에 2T, 혹은 1T씩 2번 복용할 수 있다.

Table 4. Specific characteristics of some SLIT products on the market<sup>5)</sup>

Manufacturer	Brand	Initiation of therapy	Length of induction phase to reach maintenance dose	Maintenance therapy
Allergopharma (manufacturer) InfectoPharm (distributor)	InfectoSlit Gräser (formerly distributed and marketed as Allerslit forte)	Preseasonal start of SLIT is recommended, then perennial therapy	Updosing on 1st day under guidance of physician	4 drops daily, approximately 3 minutes before swallowing, thereafter 30 minutes no drinking or eating
ALK-Abelló	SLIToneULTRA	Perennial start possible	SLIToneULTRA is provided in single-dose containers. Induction phase duration 5–10 days. Start with 50 SRU (Standardized Reactivity Units) for 5 days. Maintenance dose is 100 SRU, 150 SRU, or 300 SRU.	0.5 mL (one single-dose container) daily. Perennial intake.
ALK-Abelló	GRAZAX	Perennial start possible.	No updosing phase needed. Start with maintenance dose, first intake under guidance of physician	One grass pollen tablet daily, dissolves immediately under the tongue. Perennial intake.
Allergy Therapeutics	Oralvac Compact	Perennial start possible	(Classical) Updosing at home over 10 days (bottle 1 to 3) or Updosing on 1st day under guidance of physician (bottle 3)	Dosing with a pump: Daily 3 pumps of bottle 3, minimum of 1–2 minutes before swallowing
HAL Allergy	Sublivac	Perennial start possible	Updosing at home over 5 days	5 drops daily, minimum of 1 minute, preferably 2–3 minutes before swallowing
Laboratorios LETI	TOL forte	Preseasonal perennial	Updosing at home. Maintenance dose reached in 2 days. Single concentration.	Dosing with a pump 2 pumps daily
Lofarma	LAIS Sublingual drops	Pre/coseasonal or perennial therapy	Updosing at home over 4 days	6 drops daily for 120 days minimum (pre/coseasonal treatment) or 6 drops twice per week (perennial treatment). Sublingual intake minimum of 1–2 minutes before swallowing
Lofarma	LAIS sublingual tablets	Pre/coseasonal or perennial therapy	Updosing at home over 4 days	1 tablet daily for 120 days minimum (pre/coseasonal treatment) or 2 tablets per week (perennial treatment) tablet dissolved under the tongue over a minimum of 1 minute
ROXALL	SULGEN Spray	Perennial start possible (also coseasonal)	Direct start with the maintenance dose at home (no updosing necessary)	2 spray doses daily, perlingual 2 minutes before swallowing
Stallergènes	Staloral	Preseasonal or coseasonal start, therapy interruption after season, optional perennial therapy	(Classical) Updosing at home over 11 days or Updosing on 1st day under guidance of physician ('ultra-rush')	8 pumps of bottle with highest concentration daily or optionally 4 pumps daily in perennial therapy
Stallergènes	Oralair	Preseasonal start (recommended 4 months before pollen season), coseasonal treatment, and then therapy interruption after season	Updosing at home over 3 days	One tablet (5-grass extract), dissolving over a minimum of 2 minutes

\* Modified with permission from [308,309].

## (3) 스타로랄(STALLERGENES, 보령바이오파마)

초기 치료는 11일간 시행하는데 1일부터 파란색 바이알(10 IR/ml)을 한방울씩 시작하여, 2일째 두 방울 등 6일까지 증량하여 시행 후, 7일째부터 보라색 바이알(300 IR/ml)을 다시 한 방울부터 시작하여 11일째까지 증량한다. 이후 유지치료에서는 보라색 바이알(300 IR/ml)을 매일 4방울씩 또는 일주일에 3회씩 8방울을 혼밀에 떨어뜨린다(Table 4).

## 면역 요법이 알레르기 자연 경과에 미치는 영향

호흡기 알레르기의 또 다른 자연적인 과정은 성인과 소아 모두에서 시간이 갈에 따라 새로운 항원에 피부 감작이 된다는 것이다.<sup>8)</sup> 따라서 이러한 호흡기 알레르기의 자연적인 진화과정을 차단하면 천식이 새로 생기거나 새로운 항원에 감작이 되는 것을 막을 수 있다. 이러한 효과는 이미 SCIT에서 40년 이상 증명이 되었으며 또한 새로운 항원에 대한 감작되는 것을 예방하는 효과를 보여주었다.<sup>9)</sup> SLIT에서는 이러한 질병을 변환시키는 효과가 밝혀진 역사가 10년 밖에 되지 않았다.

## SLIT의 지속 효과

SLIT에 대한 장기간의 효과를 본 연구는 거의 없다. 60명의 소아를 대상으로 한 연구에서 SLIT으로 5년간 치료한 군과 약물 치료만 받은 환자를 비교하였을 때 치료 후 천식 발생에 있어 대조군은 처음과 별 차이가 없었으나, SLIT군은 치료 초기에 비해 5년 후 훨씬 유의하게 천식 발생률이 낮았으며, 이러한 효과는 SLIT을 그만 둔 후에도 다시 5년간 지속되었다.<sup>10)</sup>

## 면역 치료의 유지율

3년 동안 면역 치료 기간 중에 치료를 포기한 경우, SLIT은 가격(36%), 효과 없음(25%)이었고, SCIT은 가격(40%), 불편함이 24%으로 조사되었다.<sup>11)</sup> 대규모 연구에서 치료 순응도가 첫 해를 지나면 급격히 감소되며 최소 3년 이상 치료하는 경우는 16%에 달한다.<sup>12)</sup>

## 결 론

전통적인 면역 치료 방법인 SCIT에 비해 SLIT은 시행된 지 최근 20년 밖에 아직 안되었다. 아직까지 SCIT에 비해 정확한 면역학적 기전도 밝혀져 있지 않았고 치료후에도 specific IgE의 감소나 IgG의 증가 등도 일정하지 않아 그 치료 기전에 대해서도 명확치 않다. 최근에 다수의 보고에 의하면 임상적 효과 면에서 SLIT ⓠ SCIT의 치료 효과에 근접한다고 보고하고 있으나 아직은 SCIT의 치료 효과가 SLIT 보다는 우월하

며, SCIT의 치료 효과가 오랫동안 유지되는 것으로 검증이 되었다.

### 참 고 문 헌

1. Canonica GW, Sub-lingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2009. *World Allergy Organ J.* 2009 Nov;2(11):233-81.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160.
3. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5 Pt 1):401-5.
4. Scadding G, Durham SR. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):191-209.
5. Canonica GW1, Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014 Mar 28;7(1):6.
6. Stewart GE 2nd, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(4 Pt 1):567-78.
7. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy.* 2008;63:374.
8. Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, Canonica GW, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy.* 2006;61:1209-15.
9. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007;62(8):943-8.
10. 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.
11. Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Arrigo T, Lombardo F, Incorvaia C, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1380-1.
12. Nelson HS. Subcutaneous injection immunotherapy for optimal effectiveness. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):211-26.