ISBN 979-11-956669-0-4

THE KOREAN ACADEMY OF ASTHMA, ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

대한천식알레르기학회

알레르기 면역요법 진료지침

대한천식알레르기학회
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

대한천식알레르기학회

알레르기 면역요법 진료지침

대한천식알레르기학회
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

인사말

알레르기 면역요법(allergen immunotherapy)은 알레르기질환을 완치시킬 수 있는 유일한 치료법으로 1911년 Noon과 Freeman이 꽃가루 알레르기비염 환자에게 처음 시도한 이래 지금까지 100년 이상 알레르기질환의 치료에 이용되고 있습니다.

천식과 알레르기비염, 벌독알레르기에서 그 효과가 검증되었으며, 최근에는 아토피피부염, 식품알레르기까지 그 영역을 확대하고 있으며, 전통적인 투여방식인 피하면역요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT) 뿐만 아니라 최근에는 더 안전하고 간편한 설하면역요법(sublingual immunotherapy, SLIT)까지 널리 이용되고 있습니다.

최근 지속적인 알레르기질환의 증가와 함께 알레르기질환에 대한 사회적인 관심의 증가로 알레르기질환을 완치시킬 수 있는 알레르기 면역요법에 대한 환자와 의료인들의 관심도 나날이 증가하고 있습니다. 대한천식알레르기학회의 면역요법/알레르겐연구팀은 2010년 알레르기 면역요법 전문가 의견서를 통해 알레르기 면역요법의 기본 원칙과 치료방법에 대해 발표한 바 있습니다. 그러나, 전문가 의견서가 발표된 이후로 크게 변화된 의료환경을 반영한 알레르기 면역요법 진료지침 개발에 대한 임상적 요구가 증가하였습니다. 이에 대한천식알레르기학회에서는 그동안 축적된 지식과 변화된 환경을 반영하여 알레르기 면역요법에 대한 기본 지식과 올바른 임상정보, 표준 치료방법 등을 제공하는 알레르기 면역요법 진료지침을 개발하기로 하였습니다.

본 진료지침 개발을 위하여 학회원들 대상으로 시행한 설문조사를 통하여 진료현장에서 실제적으로 필요한 임상적 요구를 파악하였으며, 그간의 알레르기 면역요법에 관한 광범위한 문헌 고찰과 함께 우리나라에서의 현실을 진료지침에 반영하고자 하였습니다. 특히 이번 진료지침에서는 최근 30여년간 임상 경험과 근거가 많이 축적된 설하면역요법을 따로 기술하였고, 학회원들 대상으로 시행한 설문조사에서 수집된 중요 질문사항들을 FAQ (frequently asked questions)로 정리하였습니다.

알레르기 면역요법 진료지침이 실제 의료 현장에서 많은 도움이 되기를 바라며 더 나아가 국민 건강에 기여할 수 있기를 기원합니다. 끝으로 알레르기 면역요법 진료지침 개발에 참여해 주신 지침개발위원님들과 면역요법/알레르겐연구회원님들께 진심으로 감사드립니다.

2023년 5월

대한천식알레르기학회 이사장 **지 영 구**

면역요법/알레르겐연구팀장 **최 정 희**

목 차 CONTENTS

I 진료지침 개발과정 07

1. 배경 및 개발 방법 08
2. 근거수준 08
3. 개발위원 09

II 진료지침 요약 11

III 알레르기 면역요법(Allergen immunotherapy) 17

1. 면역요법의 기전 18
2. 면역요법의 임상 효과 20
3. 대상환자 선정 22
4. 알레르겐의 표준화 및 한국에서 중요한 알레르겐 25
5. 알레르겐의 선정, 처방, 조제 28
6. 투여방법 31
7. 이상반응 34
8. 임상효과의 판정 37

IV 소아면역요법 51

알레르기 면역요법 진료지침

V 설하면역요법(Sublingual immunotherapy, SLIT) 57

1. 작용기전 ········ 58
2. 치료 대상 및 금기 ········ 59
3. 투약방법 ········ 60
4. 치료효과 ········ 62
5. 이상반응과 처치 ········ 63
6. 경과 관찰 및 종료, 자연 경과에 미치는 영향, 지속효과 ········ 65

VI 자주 묻는 질문(FAQ) ········ 71

VII 부록 ········ 77

Table 1. Effective maintenance dose of major component allergen for allergen immunotherapy ········ 78
Table 2. Available allergen extracts for allergen immunotherapy in Korea ········ 80
Table 3. Probable effective dose range for allergen extracts US standardized units 82
Table 4. Example of patient consent form for allergen immunotherapy ········ 83
Table 5. Examples of protocol for allergen immunotherapy ········ 85
Table 6. Subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system (World Allergy Organization) ········ 87
Table 7. Recommended equipment and medications to treat anaphylaxis ········ 87
Table 8. Combined Symptoms and rescue Medication Score (CSMS) ········ 78

I 진료지침 개발과정

1. 배경 및 개발 방법

2. 근거수준

3. 개발위원

I

진료지침 개발과정

1. 배경 및 개발 방법

본 진료지침은 현재 면역요법을 시행하고 있는 의료진 뿐만 아니라 면역요법을 새로 시작하고자 하는 전문의와 개원의도 응용할 수 있도록 이론보다는 실무적인 내용을 주로 다루고자 하였다. 2010년 알레르겐/면역요법 연구팀에서 발표한 면역요법 전문가의견서를 근간으로 하여 그동안 축적된 국내외 문헌을 고찰하고, 현실과 전문가의 경험을 반영한 알레르기 면역요법 진료지침을 개발하고자 하였다.

현재 면역요법/알레르겐연구팀은 내과 35명, 소아청소년과 21명, 이비인후과 전문의 6명의 회원으로 구성되어 있으며, 금번 진료지침 개발을 위해 연구회 회원 24명과 비회원 3명을 포함하여 총 27명의 내과, 이비인후과, 소아청소년과 전문의로 지침 개발팀을 구성하였다.

2022년 4월 12일 첫 모임에서 진료지침의 목차와 집필위원을 확정하였다. 목차는 다음과 같이 정하였다 : (1) 면역요법의 기전 (2) 질환별 임상효과 (3) 임상효과 판정방법 (4) 대상환자 선정 (5) 알레르겐의 선정, 처방, 조제 (6) 투여방법과 이상반응 (7) 설하면역요법 (8) 소아면역요법. 또한, 임상의들의 실제 진료현장에서의 현실적 요구를 진료지침에 반영하기 위하여 대한천식알레르기학회의 학회원을 대상으로 설문조사를 시행 하기로 결정하였다. 설문조사는 2022.6.20~2022.7.31 동안 시행하였으며 총 115명의 학회원이 설문에 참여하였다.

집필위원들은 광범위한 문헌고찰을 토대로 설문조사 결과와 현실을 반영하여 초고를 작성하였으며, 각 목차별 요약문을 마련하였다. 2023년 1월 10일 27명의 개발팀 회의를 통해 요약문에 대한 근거수준을 확정하였다.

이번 진료지침은 광범위한 문헌고찰을 통해 권고안을 기술하는 수준에서 마무리하게 되었으나, 향후 대한의학회 진료지침개발 권고에 따른 체계적 문헌고찰을 통해 근거중심의 내용을 수용한 면역요법 진료지침으로 보강할 예정이다.

2. 근거수준

근거수준의 평가는 GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 접근법을 사용하여 근거수준을 평가했다.[1]

Table 1. 근거수준의 분류

근거수준		정의
근거의 질 (근거수준)	높음 (High)	근거에는 편견, 간접성, 부정확성, 불일치 또는 출판 편견의 위험 없이 잘 설계되고 잘 수행된 RCT 또는 RCT의 메타 분석이 포함된다. 대안적으로, 증거는 매우 큰 효과 또는 다음 중 적어도 두 가지를 가진 잘 설계되고 잘 수행된 관찰 연구를 포함할 수 있다: 큰 효과, 용량–반응 구배 및/또는 역 교란.
	중등도 (Moderate)	근거에는 편견, 간접성, 부정확성, 불일치 또는 출판 편향의 심각한 위험으로 인해 등급이 하향 조정된 RCT 또는 RCT의 메타 분석이 포함된다. 또는 큰 효과, 용량–반응 구배 또는 역 교란으로 인해 업그레이드된 잘 설계되고 잘 수행된 관찰 연구를 증거에 포함할 수 있다.
	낮음 (Low)	근거에는 편견, 간접성, 부정확성, 불일치 및/또는 출판 편향의 매우 심각한 위험으로 인해 두 수준으로 하향 조정된 잘 설계된 관찰 연구 또는 RCT 또는 RCT의 메타 분석이 포함된다.
	매우 낮음 (Very low)	근거는 증례 보고, 증례 시리즈 또는 비체계적인 임상 관찰(예: 임상 경험 또는 전문가 의견)로 구성된다.

참고문헌

1. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-6.

3. 개발위원

1) 운영위원회 (가나다순)

최정희 (한림의대 호흡기알레르기내과)

지혜미 (차의대 소아청소년과)

이화영 (가톨릭의대 알레르기내과)

2) 개발실무위원회 (가나다순)

강성윤 (가천의대 호흡기알레르기내과)
김경훈 (서울의대 소아청소년과)
김주희 (경희의대 소아청소년과)
류광희 (성균관의대 이비인후과)
민진영 (경희의대 이비인후과)
박경희 (연세의대 알레르기내과)
박소영 (중앙의대 호흡기알레르기내과)
성명순 (순천향의대 소아청소년과)
신유섭 (아주의대 알레르기내과)
양은애 (가톨릭의대 소아청소년과)
이영수 (아주의대 알레르기내과)
이용원 (가톨릭관동의대 알레르기내과)
한두희 (서울의대 이비인후과)
하은교 (한림의대 소아청소년과)

3) 자문위원회 (가나다순)

고영일 (전남의대 알레르기내과)
김선태 (가천의대 이비인후과)
남동호 (아주의대 알레르기내과)
박중원 (연세의대 알레르기내과)
심정연 (성균관의대 소아청소년과)
안영민 (장스 소아과)
정은희 (충남의대 소아청소년과)
최선희 (경희의대 소아청소년과)
한만용 (차의대 소아청소년과)

II

진료지침 요약

1. 알레르기 면역요법
2. 소아면역요법
3. 설하면역요법

II

진료지침 요약

1. 알레르기 면역요법

요약	근거수준
면역요법의 기전	
1. 면역요법은 알레르겐 특이 면역반응의 상대적 감소로 정의되는 면역학적 관용과 관련되어 있고 CD4+CD25+ 조절 T세포와 조절 B세포의 발달에 의한다.	High
2. 성공적인 면역요법은 CD4+ Th1 세포의 활성화와 관련되어 있다.	High
면역요법의 임상 효과	
1. 면역요법은 벌독 알레르기의 치료에 효과적이다.	High
2. 면역요법은 알레르기비염의 치료에 효과적이다.	High
3. 면역요법은 알레르기천식의 치료에 효과적이다.	Moderate
4. 구강알레르기증후군에서 면역요법의 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.	Low
5. 집먼지진드기에 감작된 아토피피부염 환자에서 집먼지진드기 면역요법은 효과적이다.	Moderate
대상환자 선정	
1. 면역요법은 임상적으로 연관성 있는 알레르겐에 대한 IgE 감작이 되어 있는 천식 혹은 알레르기결막염을 동반하거나 동반하지 않은 알레르기비염 환자에서 적절한 약물 치료에도 불구하고 일상생활 및 수면에 영향을 주는 중등도-중증의 증상을 동반한 환자에서 시행할 수 있다.	High
2. 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 알레르기 면역요법은 금기이다.	Low
3. 벌독 면역요법은 곤충에 쏘인 후 전신반응을 보인 환자에서 곤충독에 대한 sIgE가 확인된 경우 시행한다.	High
4. 면역요법의 적응증에 특정 상한 혹은 하한 연령 제한은 없으나, 면역요법에 협조적이며 순응할 수 있는 환자에서 고려하여야 하며, 노령에서는 기저질환에 의해서 면역요법의 이상반응이 증가할 위험성과 더불어 비용 효과 측면을 고려해야 한다.	Very low

요약	근거수준
알레르겐의 표준화 및 한국에서 중요한 알레르겐	
1. 면역요법은 용량 의존적 효과를 보이며, 주요 성분항원이 알려져 있는 경우에는 유지요법에 포함된 주요 성분항원 함량이 면역요법의 치료 효과를 예측하는데 도움을 줄 수 있다.	High
2. 면역요법의 임상적 효능이 명확하게 입증된 알레르겐의 종류는 꽃가루, 집먼지진드기, 벌독, 반려동물, 바퀴, 곰팡이(Alternaria, Cladosporium)이다.	High
3. 교차반응을 일으키는 꽃가루 알레르겐 중에서 같은 속(genus)이나 아과(subfamily)에 속하는 꽃가루 중 한가지를 선택하여 면역요법을 시행할 수 있다.	Moderate
4. 임상적으로 의미를 가지는 한가지 혹은 가능한 소수의 알레르겐으로 면역요법을 시행한다.	Very low
5. 한국에서는 집먼지진드기, 꽃가루(자작나무, 참나무, 쑥, 돼지풀, 환삼덩굴, 잔디), 반려동물 등이 면역요법에 포함될 수 있는 주요한 알레르겐이다.	Very low
알레르겐의 선정, 처방, 조제	
1. 알레르겐 추출물 성분의 선정은 노출 병력과 증상 유발 정도, 피부단자시험 및 sIgE 검사 결과를 종합해서 결정해야 한다.	High
2. 알레르겐 추출물은 임상적으로 연관된 알레르겐만 포함하여야 한다. 치료용량으로 투여할 유지농축액에 첨가할 수 있는 항원의 개수는 제한적이다.	High
3. 면역요법 유지농축액은 각 구성 성분에 대해 치료 효과가 있는 것으로 알려진 적정치료용량을 투여하도록 조제하며, 이를 유지용량으로 한다. 그러나 적정치료용량을 견딜 수 없는 경우, 임상적 효과를 경험할 수 있는 더 낮은 농도를 유지용량으로 한다.	High
투여방법	
1. 면역요법을 4-8주 간격으로 3-5년 이상 유지하면 면역요법 종료 이후 증상 및 질병경과의 호전이 장기간 유지된다.	High
2. 유지용량에 도달하면 임상적인 증상의 호전을 관찰할 수 있다.	High
3. 급속 면역요법은 표준 면역요법에 비해 더 빨리 유지용량에 도달할 수 있으며, 적절한 전처치가 이루어진다면 표준 면역요법에 비해 전신반응의 위험성이 증가하지 않는다.	High
4. H1-항히스타민제로 전처치를 하는 경우 전신반응의 빈도를 감소시킬 수 있다.	High
5. 심각한 전신반응이 일어난 경우 일정과 용량을 적절히 조절하여야 한다.	Very low
6. 환자들은 면역요법을 받는 동안 적어도 3개월에 한 번씩 추적관찰 해야 한다.	Very low

요약	근거수준
이상반응	
1. 면역요법 주사 후 발생한 국소 이상반응으로 그 후에 일어나는 전신반응을 예측할 수 없다. 그러나 빈번하게 광범위 국소 이상반응이 나타나는 환자들에서 전신반응이 일어날 위험성은 높을 수 있다.	Low
2. 적절하게 행해진 면역요법 후에 심각한 전신반응이 발생할 위험성은 낮으나 치명적인 반응이 발생할 수 있다.	Low
3. 면역요법 계획을 수정하거나 보류해야 하는지를 판단하기 위해 알레르겐 추출액을 주사하기 전에 환자의 현재 건강상태에 대한 평가가 이루어져야 한다.	Low
4. 면역요법 후에 일어나는 대부분의 전신반응은 주사 30분 이내에 일어나므로, 환자는 주사 후에 적어도 30분간 진료실에서 관찰하여야 한다.	Low
5. 베타차단제와 안지오텐신 전환효소 억제제는 면역요법에 의해 유발된 전신반응의 치료를 어렵게 만들고 회복을 지연시킬 수 있어 주의가 필요하다.	Low
6. 전신 이상반응 발생시 회복가능성이 낮거나 혹은 전신 이상반응에 대한 치료제 사용이 금기인 경우에는 면역요법을 수행할 수 없다.	Low
7. 면역요법은 아나필락시스가 발생할 경우 즉시 인지하고 치료할 수 있는 환경에서 실시해야 한다.	Low
임상효과의 판정	
1. 면역요법에서 증상 개선과 약물사용량의 변화를 반영하는 임상 지표가 일차적인 효과판정법이다. 천식환자에서는 폐기능[forced expiratory volume in 1 second (FEV1) 또는 peak expiratory flow rate (PEFR)]의 변화, 비염환자에서 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS)와 복합증상-약물사용점수(Combined Symptoms and rescue Medication Scores, CSMS)를 측정하는 것이 임상적으로 유용한 방법이 될 수 있다.	High
2. 면역요법을 받는 환자들에서 혈청 sIgE와 sIgG4의 측정과 피부반응시험은 경과 관찰에 고려해 볼 수 있다.	Very low

2. 소아면역요법

요약	근거수준
1. 소아에서의 면역요법은 새로운 알레르겐 감작을 예방할 수 있고, 알레르기비염이 천식으로 이행하는 것을 감소시키는 등 알레르기 행진을 억제하여 향후 알레르기질환의 발생을 감소시킬 수 있다.	High
2. 소아에서 면역요법은 대부분 효과적이다. 성인과 마찬가지로 알레르기비염, 천식, 벌독 알레르기 등의 질환에서 SCIT 또는 SLIT을 권장하는데, 면역요법을 위해 주로 사용하는 알레르겐의 종류는 집먼지진드기, 꽃가루, 벌독, 반려동물 등으로 성인과 유사하다.	High
3. 소아의 면역요법은 안전성 등의 이유로 5세 이상에서 시행할 것을 권장한다. 이보다 어린 소아에서 면역요법을 시 행할 경우 주사요법에 대한 어려움이 있을 수 있으므로 SLIT을 고려한다.	High
4. 소아에서 면역요법은 SCIT과 SLIT 모두 효과적이므로 환자 또는 가족의 선호도, 비용, 순응도 등에 따라 결정한다.	High

3. 설하면역요법(Sublingual immunotherapy)

요약	근거수준
작용기전	
1. 원인 알레르겐에 대한 면역반응을 변화 시켜서 말단기관의 민감도(allergen-specific peripheral tolerance)를 감소시킨다.	High
2. 면역요법 초기(4-12주)에는 조절 T세포의 증가와 이에 따른 IL-10과 같은 사이토카인의 증가, Th2 세포의 감소가 나타나고, 면역요법이 1년이상 지속되면 항원에 대한 Th2에서 Th1으로의 면역반응 치우침이 발생한다.	High
3. sIgE 농도는 면역요법 초기에는 증가하다가 점차 감소한다. 반면, 특이 IgG4, IgG1, IgA 농도는 점차 증가한다.	High
4. 구강의 점막은 정상적으로 면역관용이 일어나는 곳이다.	High

요약	근거수준
치료 대상 및 금기	
1. SLIT을 고려할 수 있는 대상은 통상적인 알레르기비염 치료약물로 증상이 충분히 조절 되지 못하는 환자, 치료약물에 이상반응을 보이는 환자, 장기간의 약물치료에 대한 우려와 이를 줄이고 싶어하는 환자이며, SCIT 시행 중 전신 이상반응을 경험하여 환자가 SCIT을 지속하는 것을 원치 않는 경우, 주사치료에 대한 거부감 등을 포함하여 SCIT에 순응도가 낮은 환자에서는 특히 SLIT을 적극적으로 고려할 수 있다.	High
투약방법	
1. SLIT을 위한 알레르겐 선정은 환자가 항원에 노출되는 정도와 이로 인한 증상의 유발 정도, 그리고 피부단자시험 및 혈청 sIgE 검사 결과를 종합하여 임상적으로 의미가 있는 알레르겐으로 결정한다.	High
2. 집먼지진드기와 꽃가루 알레르겐에 대한 SLIT은 알레르기비염과 천식환자에서 그 효과가 입증되었다.	High
치료 효과	
1. 알레르기비염에서 SLIT은 증상을 완화시키고 약물사용을 감소시킨다.	High
2. SLIT의 치료효과 판정은 증상호전과 약물사용의 감소로 한다. 이를 평가하기 위해 VAS, CSMS를 사용할 수 있다.	High
3. 면역요법을 받는 환자들에서 경과관찰 중 치료효과 판단을 위해 혈청 sIgE 및 sIgG4의 측정과 피부반응시험을 고려해 볼 수 있다.	Very low
이상반응과 처치	
1. SLIT의 첫번째 투약 후 30분 동안 병원에서 환자를 관찰해야 하며, 아나필락시스에 대처할 수 있는 장비와 의료진의 감독이 필요하다.	Low
2. SLIT 환자들에게 발생할 수 있는 이상반응과, 그에 대한 대처법을 숙지할 수 있도록 정보를 제공해야 한다.	Very low
경과 관찰 및 종료, 자연 경과에 미치는 영향, 지속효과	
1. SLIT은 최소 3년 이상 치료하며, 치료 중단 후에도 장기간 효과가 지속된다.	High

III

알레르기 면역요법

1. 면역요법의 기전
2. 면역요법의 임상 효과
3. 대상환자 선정
4. 알레르겐의 표준화 및 한국에서 중요한 알레르겐
5. 알레르겐의 선정, 처방, 조제
6. 투여방법
7. 이상반응
8. 임상효과의 판정

III

알레르기 면역요법(Allergen immunotherapy)

1. 면역요법의 기전

| 요약 |

1. 면역요법은 알레르겐 특이 면역반응의 상대적 감소로 정의되는 면역학적 관용과 관련되어 있고 CD4+CD25+ 조절 T세포와 조절 B세포의 발달에 의한다. (High)
2. 성공적인 면역요법은 CD4+ Th1 세포의 활성화와 관련되어 있다. (High)

알레르기 면역요법(allergen immunotherapy, 이하 면역요법)의 기전은 매우 복잡하고 명확하게 밝혀지지 않았기 때문에, 면역요법의 정확한 기전이나 임상 효과를 설명하는 연구들이 끊임없이 진행되고 있다. 면역요법은 비만세포와 호염기구에서 분비되는 히스타민을 줄여주고, IL-4, IL-5, IL-13, IL-9와 같은 대표적인 제 2형 염증 매개체 감소와 호산구수의 증식 억제 및 염증조직 내 호산구수 감소를 가져온다.[1] 면역요법은 궁극적으로 Th2 면역반응에서 Th1 면역반응으로 균형을 맞추어 가는 것으로 면역요법의 주요 기전은 CD4+ CD25+ 조절 T세포와 조절 B세포, IgG4 농도의 증가를 통한 면역관용의 유도이며,[2-4] 장기간 면역요법을 시행하면 조기반응 뿐 아니라 후기반응도 억제된다.[5]

저용량이 아닌 고용량의 알레르겐에 노출되면, 조절 수지상세포가 증가하고, 수지상세포는 IL-12, IL-27, IL-10을 분비하며 CD86의 발현을 감소시킨다.[6] 분비된 IL-12와 IL-27에 의하여 조절 T세포가 증가하고, IL-10은 말초 T세포, 단핵구, 대식세포를 억제한다.[7] IL-10은 Th2 세포로부터 IL-5의 생성을 억제하고, 호산구의 수와 기능을 억제하며, 비만세포의 수를 줄이고 탈과립을 예방한다.[8] 조절 T세포는 IL-10과 IL-35, TGF-β와 같은 사이토카인을 분비한다.[7] IL-10, TGF-β는 FOXP3 유도를 통하여 CD4+CD25- T세포를 CD4+CD25+ T세포로 전환한다.[5] 또한 IL-10과 IL-35는 조절 B세포를 유도하는데 조절 B세포는 알레르겐 특이 IgE (allergen-specific IgE, sIgE) 생산을 억제하고 알레르겐 특이 IgG, IgG4, IgA (allergen-specific IgG/gG4/IgA, sIgG/sIgG4/sIgA)를 유도한다.[1,9] 이 중 특히 sIgG4는 알레르기 sIgE와 같은 항원결정기(epitope)를 갖기 때문에, 알레르겐이 IgE와 결합하는 과정을 경쟁적으로 방해하는 차단항체로, 결국 비만세포와 호염기구의 활성을 억제한다.[5] (Fig 1) 이러한 sIgG4의 증가는 투여된 알레르겐의 용량과 연관성이 있고, 알레르겐에 대한 면역반응을 조절할 수 있

으나, 면역요법의 효능과의 연관성에 대해서는 논란이 있다. 이는 연구마다 sIgG4와 임상효과간의 연관성이 일관되지 않아 결론을 내릴 수 없기 때문이다.[10,11] sIgG4는 보통 면역요법으로 10-100배 정도 증가하는데, 이러한 sIgG4의 양적인 증가와 더불어 sIgE를 방해하는 차단항체로서의 활성도가 함께 중요할 것이라고 추측된다.[12]

최근에는 면역요법이 type 2 innate lymphoid cells (ILC2s)을 조절하는 기전들이 밝혀지고 있다.[13] 면역요법은 IL-10를 생산할 수 있는 ILC2s를 유도할 수 있고, 이렇게 유도된 IL-10+ ILC2s의 증가는 임상증상의 호전과 관련성이 높았다.[14] 또한 면역요법 과정 중 훈련된 면역반응으로 혈액내 CD25 발현을 갖는 type 1 ILCs이 증가한다. 이러한 증거들은 면역요법에서 ILCs가 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.[14]

면역요법은 알레르겐 투여 경로에 따라 피하면역요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT), 설하면역요법(sublingual immunotherapy, SLIT), 경구면역요법(oral immunotherapy, OIT), 림프절내면역요법(intralymphatic immunotherapy, ILIT), 경피면역요법(epicutaneous immunotherapy, EPIT) 등으로 나눌 수 있다. 상대적으로 SCIT과 관련된 연구가 많지만, 투여경로에 따른 기전의 차이가 크지 않을 것으로 예상하고 있다.[15] sIgG4 차단항체 생산이 SCIT이 6~10주 정도 소요되는 것에 반하여 SLIT에서는 24주 정도 소요되어 다소 길었으며, IgG+ 기억 B세포는 치료 후 1-3년 까지 유지되었다.[16,17]

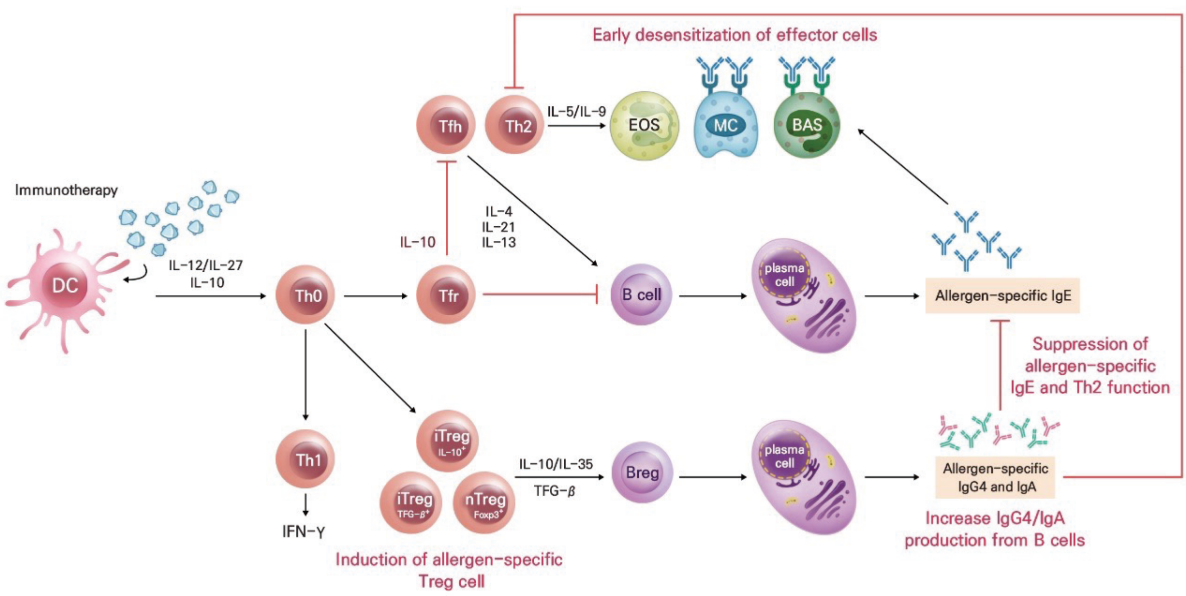

Fig 1. 알레르기 면역요법의 기전

BAS: basophil; Breg: regulatory B; DC: dendritic cell; EOS: eosinophil; Foxp3: Forkhead box P3; IFN: Interferon; Ig: Immunoglobulin; IL: Interleukin; iTreg: inducible regulatory T; MC: mast cell; nTreg: natural regulatory T; Tfh: follicular helper T; Tfr: follicular regulatory T; TGF: transforming growth factor; Th: T helper

2. 면역요법의 임상 효과

| 요약 |

1. 면역요법은 벌독 알레르기의 치료에 효과적이다. (High)
2. 면역요법은 알레르기비염의 치료에 효과적이다. (High)
3. 면역요법은 알레르기천식의 치료에 효과적이다. (Moderate)
4. 구강알레르기증후군에서 면역요법의 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. (Low)
5. 집먼지진드기에 감작된 아토피피부염 환자에서 집먼지진드기 면역요법은 효과적이다. (Moderate)

1) 벌독 알레르기

벌독을 이용한 SCIT은 벌독에 의한 아나필락시스 병력이 있는 환자에서 효과적이다.[18] 벌독 면역요법은 벌독으로 인한 전신반응의 위험을 최대 98% 감소시킨다. 따라서 벌에 쏘였을 때 전신반응이 있고, 벌독에 대한 sIgE의 증가가 있는 환자는 SCIT을 권고한다.[19] 벌독 SCIT의 목표는 첫째로 생명을 위협하는 반응을 예방하는 것이며, 둘째로 곤충에 쏘인 것과 관련된 불안을 완화시켜서 삶의 질을 향상시키는 것이다.[20]

2) 알레르기비염

최근의 체계적인 문헌고찰은 SCIT과 SLIT이 알레르기비염 환자에서 비강 및 눈 증상을 개선하고 약물의 사용량을 줄임으로써 실질적인 임상 효과가 있음을 확인하였다.[21,22] Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 지침에서 면역요법은 소아와 성인 모두 약물 치료에 잘 반응하지 않는 중등도 또는 중증의 간헐적이거나 지속되는 알레르기비염의 치료에 사용하도록 권고한다.[23] 면역요법은 꽃가루와 집먼지진드기, 동물털, 곰팡이 등에 의한 알레르기비염의 치료에 효과적임이 증명되었다.[24-27] 면역요법은 알레르기비염 환자의 삶의 질을 향상시키고, 향후 천식으로 진행하는 것을 예방하며 새로운 알레르겐의 감작을 줄이는 효과가 있다. 3년 이상 충분한 기간 치료를 유지하면 면역요법 중단 후에도 임상 효과가 장기간 지속된다.[28,29]

3) 알레르기천식

면역요법은 알레르기천식에서 천식 증상과 약물 사용, 알레르겐 특이 기도과민성을 호전시킨다.[30] SCIT과 SLIT 모두 알레르기천식에서 천식 증상과 약물 사용을 줄이는데 중등도 이상의 근거가 확인되었으며,[31,32] 천식을 조절하는 데 필요한 흡입 코르티코스테로이드의 용량을 줄이는 효과가 있어 코르티코스테로이드의 잠재적 이상반응을 줄일 수 있다.[33,34] 소아 천식에서도 SCIT과 SLIT 모두 천식 증상을 감소시키고, 약물 사용량을 줄임으로 임상

효과를 얻을 수 있다.[35,36]

4) 구강알레르기증후군

사과에 증상이 있는 구강알레르기증후군 환자에서 자작나무 꽃가루에 대한 SCIT 및 SLIT을 시행하였을 때, 사과에 대한 구강알레르기증후군 증상은 의미있게 호전되지 않았다.[37-39] 하지만 최근에 시행된 무작위임상시험에서 구강알레르기증후군 환자에게 자작나무 SLIT을 시행하였을 때, Mal d1 특이 IgG4 가 증가하고 구강알레르기 증상이 의미있게 개선되었음을 보고하여, 일부 환자에서 자작나무 꽃가루 면역요법이 구강알레르기증후군의 증상 개선에 도움이 될 수 있음을 보였다.[40-44] 구강알레르기증후군에서 면역요법의 효과에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

5) 아토피피부염

집먼지진드기에 감작된 아토피피부염 환자를 대상으로 시행한 연구에서 SCIT은 SCORAD 점수와 약물 사용량을 의미있게 감소시켰으며,[45,46] 1,957명의 성인과 소아 환자를 대상으로 한 메타분석 결과에 따르면 집먼지진드기에 대한 SCIT 또는 SLIT은 아토피피부염의 SCORAD 점수 호전[Odds ratio (OR) 1.53, 95% Confidential interval (CI): 1.31-1.78]과 삶의 질 개선(OR 1.44, 95% CI: 1.03-2.01)에 유의한 효과를 보였다.[47] 또한 면역요법과 위약을 비교한 8건의 무작위 시험에 대한 메타분석에 따르면 면역요법은 흡입 알레르겐에 감작된 아토피피부염 치료에 효과가 있다는 것이 입증되었다(OR 5.35, 95% CI: 1.61-17.77).[48] 하지만 분석에 포함된 연구들 간에 항원의 종류와 용량, 치료 기간, 환자의 연령 및 질병 중증도 등에 상당한 이질성이 있어 아토피피부염의 치료효과에 대해서는 해석에 주의가 필요하다.

6) 식품알레르기

구강알레르기증후군을 제외한 식품알레르기에서 SCIT 과 SLIT에 대한 근거는 없다. 22건의 OIT 임상시험에 대한 메타분석 연구에서 982명의 피험자를 대상으로 우유, 계란, 땅콩으로 면역요법을 시행하였을 때, 치료 효과에 상당한 이득이 있는 것으로 나타났다[Relative risk (RR) 0.14, 95% CI: 0.08-0.24].[49] 하지만 OIT 중단 후 효과에 대해서는 계란과 우유를 대상으로 한 4건의 연구만으로 메타분석이 진행되었고, OIT의 장기적인 이득은 확인되지 않았다(RR 0.29, 95% CI: 0.08-1.13). 결론적으로 경구면역요법은 면역요법 시행 중 임상 반응을 유발하는 역치를 증가시키므로, 4-5세의 지속적인 우유, 계란, 땅콩알레르기를 가진 소아에게 권장할 수 있다.[50]

3. 대상환자 선정

| 요약 |

1. 면역요법은 임상적으로 연관성 있는 알레르겐에 대한 IgE 감작이 되어 있는 천식 혹은 알레르기결막염을 동반하거나 동반하지 않은 알레르기비염 환자에서 적절한 약물 치료에도 불구하고 일상생활 및 수면에 영향을 주는 중등도-중증의 증상을 동반한 환자에서 시행할 수 있다. (High)
2. 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 알레르기 면역요법은 금기이다. (Low)
3. 벌독 면역요법은 곤충에 쏘인 후 전신반응을 보인 환자에서 곤충독에 대한 sIgE가 확인된 경우 시행한다. (High)
4. 면역요법의 적응증에 특정 상한 혹은 하한 연령 제한은 없으나, 면역요법에 협조적이며 순응할 수 있는 환자에서 고려하여야 하며, 노령에서는 기저질환에 의해서 면역요법의 이상반응이 증가할 위험성과 더불어 비용 효과 측면을 고려해야 한다. (Very low)

면역요법의 적응증과 금기는 Table 2에 요약하였다. 면역요법은 알레르기비염 혹은 알레르기비결막염을 강하게 시사하는 증상이 있는 경우에 시행하여야 한다.[51-53] 또한, 알레르기천식 환자에서 약물 치료에도 불구하고 원인 알레르겐에 노출될 때 빈번하게 증상이 발생하는 경우에도 시행할 수 있다.[54] 증상을 유발하는 원인 알레르겐을 확인하는 것은 면역요법을 처방하는데 필수적이다. 따라서 알레르겐 sIgE 감작에 대한 증거(피부반응시험 또는 혈청 sIgE가 양성)가 있으면서 알레르겐에 노출될 때 증상이 있어야 한다.[52] 성분항원 검사(component resolved diagnostics)가 원인 알레르겐을 정하는데 도움을 줄 수 있지만 이에 대한 근거는 충분하지 않다. 또한 비강 혹은 결막유발시험을 이용하여 표적 기관에서 알레르기 감작의 임상적 연관성을 확인해 볼 수 있으나 의료현장에서 보편적으로 적용하기에는 현실적인 제한이 많으며, 그 유용성과 진단 기준에 대해서도 아직 명확하지가 않다.[28]

면역요법은 약물치료에도 불구하고 일상 생활이나 수면에 영향을 미치는 중등도-중증 증상을 가진 알레르기비염 환자가 대상이 되는데, 이는 ARIA 분류로는 중등도-중증 간헐적 혹은 지속적 알레르기비염에 속한다.[23] 또한, 면역요법은 비염의 장기간의 치료 효과를 적극적으로 바라거나 약물치료로 잘 조절되지 않는 경우, 약물치료에 대한 이상반응 등의 이유로 장기적인 치료가 어려운 경우, 환자가 장기간의 약물치료를 줄이기를 원하는 경우, 그리고 알레르기비염이 있는 소아에서 천식 발생과 새로운 항원에 대한 감작을 예방하기 위한 잠재적인 질병 조절 효과를 기대하고자 할 때 고려될 수 있다.[55] 면역요법 제품은 알레르기비염에 대한 치료효과가 임상시험을 통해 증명된 것을 사용해야 한다.[56,57] 집먼지진드기, 반려동물과 같은 실내 알레르겐에 의해 증상이 유발되는 경우에는 면역요법 시행 전에 HEFA 필터가 장착된 공기청정기, 비투과성 침구, 청소와 같은 회피요법을 고려할 수 있다. 그러나 회피요법이 알레르겐의 실내 농도를 낮출 수 있지만 증상 완화의 효과는 제한적이다.[58-65]

벌독 면역요법은 곤충에 쏘였을 때 아나필락시스를 경험했고, 벌독에 대해 sIgE를 가진 모든 연령대의 개인에게 적용된다. 벌독 피부반응검사는 아나필락시스 반응을 경험한 환자의 65%에서 양성으로 매우 유용한 것으로 알려져 있지만 현재 한국에서는 시약이 공급되지 않아 시행하지 않고 있으며, ImmunoCAP 검사로 원인 벌 종류를 규명하고 있다. ImmunoCAP 검사를 보면 벌독 아나필락시스에서 꿀벌과 말벌독에 모두 양성인 경우를 종종 볼 수 있으며, 이는 말벌과 꿀벌독간의 교차항원성에 기인하는 경우가 많다. 원인 벌을 규명하는데 있어서 성분항원 검사가 도움이 될 수 있다. 꿀벌독의 경우에는 Api m 1이, 말벌독에는 Ves v 5가 꿀벌과 말벌에 교차 반응이 없이 특이적어서 원인 벌을 찾는데 유용하게 사용된다.[66] 곤충에 쏘였을 때 피부에만 국소 반응이 있었던 경우에는 일반적으로 벌독 면역요법이 권장되지 않지만, 면역요법이 국소 반응의 크기와 증상이 나타나는 기간을 감소시킨다는 보고가 있다. 따라서 노출을 피하기 어렵고, 심한 국소 피부반응이 나타난 16세 이상 청소년과 성인에서는 혈청 sIgE를 확인한 후 벌독 면역요법을 시행할 수도 있다. 16세 미만에서는 피부 국소반응만 있는 경우 면역요법은 권장되지 않는다. 벌독 면역요법은 심각한 아나필락시스 반응을 경험할 가능성에 대한 우려를 줄이고 환자가 야외에서 일상 생활을 할 수 있도록 함으로써 환자의 삶의 질을 향상시키는 데에 목적이 있다.[20] 하지만, 현재 우리나라에서는 벌독 면역요법 제품이 식약처의 판매승인을 받지 못하였고, 수급이 불안정하여 본 지침서 작성중인 현 시점에서는 현장에서 시행하는 데에 어려움이 있다. 조만간 이러한 문제점이 해결되어 우리나라 벌독 아나필락시스 환자에서 면역요법이 시행될 수 있기를 기대한다.

의사는 면역요법의 위험이 예상되는 이득보다 클 수 있는 절대적 또는 상대적 금기 사항에 대해서도 고려하여야 한다(**Table 2**).[55] 약물치료로 조절되지 않는 중증 천식 환자는 면역요법에 의한 아나필락시스가 발생하였을 때 사망할 위험도가 높으므로 절대적 금기사항에 해당한다. 면역요법을 시작하기 위한 특정 상한 혹은 하한 연령 제한은 없으나, 6세 미만의 소아 혹은 고령자에서는 특별한 주의가 필요하다. 특히 5세 미만의 어린이는 SCIT 시 주사에 협조하기 어려울 수 있어서 상대적 금기 사항이 되며, 5세 이상 소아에서 주사에 대한 거부감이 없는 경우 SCIT 이 가능하다.[54] 반면에 SLIT의 경우 3세 이상의 알레르기 비염 환자를 대상으로 효과와 안전성에 관한 몇몇 연구가 있으나 대규모 환자를 대상으로 한 연구는 5세 이상에서 시행되었다.[21,67,68] 한편 고령자의 경우 면역요법과 관련된 이상반응 발생에 따른 위험이 증가할 수 있는 동반 질환이 있는 경우가 많다. 임산부, 악성종양 또는 면역 결핍, 자가면역질환 환자에서도 특별한 고려가 필요하다. 일반적으로 임산부에서 면역요법을 새로 시작할 수는 없으나 임신 전부터 치료를 받은 경우에는 계속 유지 할 수 있다.[69,70] 일부에서는 자가면역질환, 면역결핍증후군, 또는 악성 질환의 환자에서 면역 체계에 부정적인 영향을 줄 가능성에 대하여 우려하지만, 알레르기 면역요법이 실제로 해롭다는 설득력 있는 증거 역시 없다.[69] 각 제품에 대한 특정 금기 사항에 대해서는 제품특성요약서를 검토한다.

Table 2. 알레르기 면역요법의 적응증과 금기

적응증
1. 알레르기비염 ▸ 알레르기피부검사나 혈청 특이 IgE 검사를 통해 흡입 알레르겐에 대한 감작이 확인되고 해당 항원 노출 시 알레르기 비염 증상이 발생하는 환자에서 다음 중 한 가지 이상을 만족해야 한다. (1) 알레르겐 회피나 약물 치료에 대한 효과가 만족스럽지 않은 경우 (2) 견디기 힘든 약물 이상반응이 있는 경우 (3) 약물의 장기적인 투여를 원하지 않을 때 (4) 비염 환자가 천식 발생이나 새로운 알레르겐 감작에 대한 예방을 원할 때
2. 천식 ▸ 알레르기 피부검사나 혈청 특이 IgE 검사를 통해 흡입 알레르겐에 대한 감작이 확인되고 해당 항원 노출 시 천식 증상이 발생하는 환자에서 다음 중 한 가지 이상을 만족해야 한다. (1) 알레르겐 회피나 약물 치료 중에도 치료 반응이 만족스럽지 않은 경우 (2) 견디기 힘든 약물 이상반응이 있는 경우 (3) 약물의 장기적인 투여를 원하지 않을 때*
3. 벌독 알레르기 ▸ 벌목류(꿀벌과, 말벌과, 개미과)에 쏘였을 때 아나필락시스에 합당한 전신 과민반응(특히 혈압 저하 혹은 호흡곤란/천명)이 발생하였으며 알레르기피부검사나 혈청 특이 IgE 검사를 통해 해당 알레르겐에 대한 감작이 확인된 소아와 성인 ▸ 벌목류(꿀벌과, 말벌과, 개미과)에 쏘였을 때 아나필락시스가 아닌 전신 피부반응이 발생하였으며 알레르기피부검사나 혈청 특이 IgE 검사를 통해 해당 알레르겐에 대한 감작이 확인된 16세 이상 청소년과 성인(16세 미만 청소년이나 소아에서 피부 증상만 있는 경우 대개 면역요법이 필요하지 않음)
금기증
1. 절대적 금기 ▸ 조절되지 않는 천식 혹은 중증 천식 ▸ 악성 종양이나, 치료에 반응하지 않는 활동성 자가면역질환 등을 포함한 중증 질환 ▸ 임산부에서 새로 시작하는 면역요법† ▸ 호산구성 식도염‡
2. 상대적 금기 ▸ 부분적으로 조절되는 천식 ▸ 베타차단제 혹은 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용 중인 환자 ▸ 심각한 심혈관계 질환 (예, 관상동맥질환, 심한 부정맥, 조절되지 않는 고혈압) ▸ 관해 상태의 전신 자가면역질환 혹은 특정 장기에 국한된 면역질환 ▸ 심각한 정신적 장애 혹은 질환 ▸ 선천적 혹은 후천적 면역결핍증 ▸ 면역요법에 대한 전신 과민반응의 병력 ▸ 5세 미만의 소아 ▸ 낮은 순응도

* 흡입 스테로이드나 류코트리엔 수용체 길항제와 같은 천식조절제를 규칙적으로 투여하는 환자에서는 천식이 잘 조절되더라도 약제를 중단하지 않고 유지할 것을 권장하며 환자가 규칙적인 약물 투여를 강력히 원치 않거나 약물 순응도가 떨어지는 경우에는 천식 증상이 발생할 때만이라도 흡입용 스테로이드와 함께 속효성 혹은 지속성 베타2항진제)를 흡입할 것을 차선책으로 추천한다.

† 임산부에서 면역요법을 새로 시작할 수는 없으나 임신 전부터 치료를 받은 경우에는 유지한다.

‡ SLIT에 국한한다.

4. 알레르겐의 표준화 및 한국에서 중요한 알레르겐

| 요약 |

1. 면역요법은 용량 의존적 효과를 보이며, 주요 성분항원이 알려져 있는 경우에는 유지요법에 포함된 주요 성분항원 함량이 면역요법의 치료 효과를 예측하는데 도움을 줄 수 있다. (High)
2. 면역요법의 임상적 효능이 명확하게 입증된 알레르겐의 종류는 꽃가루, 집먼지진드기, 벌독, 반려동물, 바퀴, 곰팡이(Alternaria, Cladosporium)이다. (High)
3. 교차반응을 일으키는 꽃가루 알레르겐 중에서 같은 속(genus)이나 아과(subfamily)에 속하는 꽃가루 중 한가지를 선택하여 면역요법을 시행할 수 있다. (Moderate)
4. 임상적으로 의미를 가지는 한가지 혹은 가능한 소수의 알레르겐으로 면역요법을 시행한다. (Very low)
5. 한국에서는 집먼지진드기, 꽃가루(자작나무, 참나무, 쑥, 돼지풀, 환삼덩굴, 잔디), 반려동물 등이 면역요법에 포함될 수 있는 주요한 알레르겐이다. (Very low)

1) 알레르겐 표준화

면역요법을 시행하는데 가장 큰 문제점은 면역요법 시에 사용되는 알레르겐 추출물이 제조회사마다 각각 다른 방법으로 알레르겐 함량과 역가를 표시한다는 데 있다.

우리나라에서 처방 가능한 SCIT 용 알레르겐 제품을 집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*와 *Dermatophagoides pteronyssinus* 각각 50 : 50 혼합물) 추출물 기준으로 비교할 경우, 미국의 Hollister-Stier 사는 미국 FDA에서 표준화된 알레르겐을 통해 제정한 역가 단위인 AU/mL (Allergy Unit/mL)로 표시하고 있으나 독일 Allergopharma 사는 자체적으로 사용하는 생물학적 역가 표시 단위인 TU/mL (Therapeutic Unit/mL)로 표기하고 있으며, 영국 Allergy Therapeutics 사는 정확한 알레르겐의 단백질 전체 농도나 알레르기 항원성 역가를 표시하지 않고 있다. 더욱이 독일 Allergopharma 사와 영국 Allergy Therapeutics 사는 면역관용을 유도하는 면역원성(immunogenicity)을 유지하면서 급성 과민반응을 일으키는 항원성을 낮추기 위해 알레르

겐에 포름알데하이드나 글루트알데하이드를 결합시켜 단백질 변성을 유도한다. 그러나 이러한 allergoid 제품은 한 연구에서 면역원성과 항원성이 모두 낮은 것으로 보고되었으며,[71] 단백질 변성으로 인해 다른 제품과의 항원성을 비교하기가 어렵다. 또한 동일한 역가의 알레르겐이 포함되어 있어도, 함께 사용되는 면역보강제(수산화알루미늄, 타이로신 등)의 종류에 따라서 실제 치료효과가 달라질 수도 있다. 한편 국내에서 시행된 상기 3종의 집먼지진드기 면역요법 시약의 알레르겐 역가를 비교한 연구에서 Hollister-Stier 사, Allergopharma 사, Allergy Therapeutics 사 시약의 순으로, 집먼지진드기 알레르겐의 단백질 농도와 알레르기 항원성 역가가 분포한다고 보고되었다.[72] 면역요법시 투여된 알레르겐 용량과 면역요법의 임상 효과가 정비례한다는 원칙에 따르면 알레르겐 역가가 높은 시약을 선택하는 것이 더 좋은 임상효과를 나타낼 것으로 추측할 수 있다. 하지만 회사마다 알레르겐 추출 과정에서 사용하는 원재료가 차이가 있어, 예를 들면 집먼지진드기 충체만을 이용한 경우와 집먼지진드기 충체와 배설물을 동시에 추출한 경우로, 어떤 시약이 우수한 지를 단적으로 판단하기 어려운 실정이다.[73] 이에 대한 대안으로 알레르겐에 포함되어 있는 주요 성분항원이 알려져 있는 경우에는 그 성분항원의 함량이 면역요법의 치료 효과를 예측하는데 도움을 줄 수 있다(**부록 Table 1**). 그러나 우리나라에서 처방 가능한 면역요법 제품들 중에는 알레르겐이나 주요 성분항원의 함량이 표기되어 있지 않거나 주요 성분항원이 정립되어 있지 않은 알레르겐도 있으므로, 해당 알레르겐과 주요 성분항원에 대한 양질의 임상시험이 수행되었는지 확인해 보고 각 의사들이 개별적으로 판단하여 항원을 선택하여야 할 것이다.

2) 알레르겐 선정 시 고려할 사항

최근까지 이중맹검위약대조연구를 통하여 면역요법의 효능이 명확하게 입증된 알레르겐으로는 다양한 종류의 꽃가루(자작나무, 돼지풀, 잔디), 집먼지진드기, 벌독, 반려동물, 바퀴, 곰팡이(*Alternaria, Cladosporium*)가 있다. 이들 면역요법의 효과는 잔디 꽃가루 혼합물을 제외하고는 대부분 단일 종류의 알레르겐을 이용하여 면역요법을 시행한 경우였다.[19,28,74,75] 면역요법에서 기대하는 효과를 얻기 위해서는 올바른 알레르겐 선정이 매우 중요하다. 이를 위해 피부단자시험이나 혈청 sIgE 검사를 통해 원인 알레르겐을 확인할 수 있다. 혈청 sIgE 검사에는 수십 여종의 항원에 대해 반정량적인 IgE 농도를 제시하는 multiplex (MAST 등) 검사가 있으며, 하나의 항원에 대해 정량적인 IgE 농도를 제시하는 singleplex (ImmunoCAP, Immulite) 검사가 있다. 또한 다중감작, 교차반응, 다중알레르기를 감별하기 위해 성분항원에 대한 검사를 시행해볼 수도 있다. 이를 테면 피부단자시험에서 나무, 잔디, 잡초 꽃가루 모두에 양성반응을 보인다면, 이는 panallergen에 의한 교차반응으로 다중감작일 가능성이 있다. 이러한 경우 자작나무 꽃가루의 주요 성분항원인 Bet v 1, 큰조아재비의 Phl p 1, 쑥의 Art v 1, 돼지풀의 Amb a 1 등의 성분항원이 양성인 경우에는 다중알레르기로 판단할 수 있다.[76] 그러나 피부단자시험이나 혈청 sIgE 검사에서 양성 이라 하더라도 증상이 없는 경우도 있으므로 면역요법을 위한 원인 알레르겐을 찾기 위해 다음과 같은 3가지 조건이 충족되어야 한다.

① 알레르기 피부단자시험 또는 알레르겐에 대한 혈청 sIgE가 명확하게 확인되어야 한다.
② 감작된 알레르겐에 대해서 잦은 빈도로 실생활에서 노출되어야 한다.
③ 감작된 알레르겐에 노출 시 알레르기 증상이 발생되어야 한다.

알레르기 환자의 적게는 10%에서 많게는 90%에서 두가지 이상의 알레르겐에 감작 되어 있다고 보고되고 있으며, 치료를 요하는 알레르기 환자의 50~80% 정도는 다중감작으로 확인되고 있다.[77-81] 국내 연구를 통해 다중감작은 나이가 들수록 증가하는 추세를 보이며 매년마다 단일감작에 비해 다중감작의 비중이 점점 증가되고 있었다.[82,83] 또한 국내 알레르기 전문의를 대상으로 시행한 연구에서 응답자의 87%가 두가지 이상의 알레르겐으로 면역요법을 수행하고 있다고 보고한 바 있다.[84] 그러나 국외 연구의 사례를 통해 다중감작된 알레르겐의 50%에서 무증상 감작군이 존재한다고 보고된 바 있어, 다중감작의 검사 결과를 그대로 수용하기 보다는 환자가 호소하는 증상과 원인 알레르겐과의 상관성을 판단하는 것이 필요하다. 한편 면역요법을 위한 알레르겐 선택에 있어 유럽에서는 단일 혹은 가능한 한 적은 수의 알레르겐을 선택하는 데 비해, 미국에서는 검사에서 양성반응을 보이는 알레르겐을 대부분 포함하는 경향이 있다. 이 두 방법 중 어느 것이 더 효과적인지는 논란이 있으며 현재까지는 알레르겐 선택 시 단일 종류 혹은 가능한 적은 수의 알레르겐을 포함하는 것이 일반적으로 권장된다.[85,86]

3) 한국에서 중요한 알레르겐

국내 환경에서 중요한 흡입 알레르겐으로는, 집먼지진드기, 잡초 꽃가루(쑥, 돼지풀, 환삼덩굴), 나무 꽃가루(자작나무, 참나무 등), 잔디 꽃가루, 반려동물, 곰팡이 등이 있으며,[87] 해당 알레르겐에 대해서 면역요법을 시행할 수 있다.[88] 집먼지진드기는 면역요법 치료 시약으로 임상에서 가장 많이 사용되고 있으며 국내 연구에서 가장 많이 면역요법의 효과가 보고된 알레르겐이다.[84] 기후와 환경 변화에 따라 국내 알레르기질환의 증가와 함께 꽃가루에 감작된 환자도 증가하고 있어 알레르기질환의 원인으로 꽃가루는 여전히 중요하며, 국내에서 3~5월에 나무(자작나무, 참나무 등), 5~9월 잔디, 8~10월 잡초(쑥, 돼지풀, 환삼덩굴) 꽃가루가 주로 관찰된다.[82] 하지만 이러한 꽃가루 중에 현재 환삼덩굴 꽃가루에 대한 면역요법은 가능하지 않다. 이들 꽃가루 알레르겐을 선택할 때에는 계절에 따른 증상 변화와 함께 각각 교차반응을 고려하여 선택하는 것이 타당하다. 최근 반려동물을 키우는 가구가 증가하고, 국내 연구를 통해 반려동물에 노출된 성인의 20-30% 내외에서 알레르기 증상이 있는 것으로 확인되어 반려동물에 의한 알레르기질환이 큰 문제로 대두되고 있으며 피부단자시험과 함께 혈청 sIgE 검사를 동시에 시행할 때 반려동물 접촉 시 발생하는 알레르기 증상을 가장 잘 예측할 수 있는 것으로 보고되었다.[89,90] 곰팡이 알레르겐은 실내외 흡입 알레르겐 공급원으로 작용할 수 있고 알레르기 환자의 5~20%에서 곰팡이에 감작되어 있는 것으로 보고되고 있으나 다른 흔한 실내외 알레르겐과 종종 동시에 양성 반응을 보이기 때문에 쉽게 간과될 수 있다.[91] 따라서 집먼지진드기와 꽃가루 알레르겐과 함께 개, 고양이, 실외 곰팡이(*Alternaria, Cladosporium*)도 면역요법에 포함될 수 있으나 외국과 달리 반려동물이나 곰팡이 알레르겐 면역요법의 임상효과에 대한 국내 연구는 드물다.

국내에서는 SCIT 으로 영국 Allergy Therapeutics, 독일 Allergopharma 그리고 미국의 Hollister-Stier사의 제품이 도입되어 있으며, 각 제품별로 주문 가능한 알레르겐의 종류에는 차이가 있다. 반면 SLIT으로는 이탈리아 Lofarma, 프랑스 Stallergenes Greer, 덴마크 ALK-Abelló 제품이 도입되어 있으나 현재는 모두 집먼지진드기에 대한 면역요법만 가능하다(**부록 Table 2**).

5. 알레르겐의 선정, 처방, 조제

| 요약 |

1. 알레르겐 추출물 성분의 선정은 노출 병력과 증상 유발 정도, 피부단자시험 및 sIgE 검사 결과를 종합해서 결정해야 한다. (High)
2. 알레르겐 추출물은 임상적으로 연관된 알레르겐만 포함하여야 한다. 치료용량으로 투여할 유지 농축액에 첨가할 수 있는 항원의 개수는 제한적이다. (High)
3. 면역요법 유지농축액은 각 구성 성분에 대해 치료 효과가 있는 것으로 알려진 적정치료용량을 투여하도록 조제하며, 이를 유지용량으로 한다. 그러나 적정치료용량을 견딜 수 없는 경우, 임상적 효과를 경험할 수 있는 더 낮은 농도를 유지용량으로 한다. (High)

1) 알레르겐의 선정

알레르겐 추출물의 구성성분을 선정하기 위해서는 신중한 병력청취, 환경적 노출 인식, 꽃가루, 곰팡이, 반려동물, 집먼지진드기나 바퀴와 같이 알레르기질환을 유발하는 것으로 증명된 알레르겐에 대한 해당 지역의 공중생물학(aerobiology)에 대한 이해가 필요하다. 또한 대상 알레르겐에 대한 면역요법이 명확하게 증명된 약제를 처방하는 것을 추천한다. 지역의 공중생물학적 정보는 다양한 웹사이트를 통해 이용 가능하다. 우리나라의 경우 꽃가루에 대해서는 한국 꽃가루알레르기 연구협회 꽃가루예보(http://www.pollen.or.kr) 등의 웹사이트에서 제한적이지만 이용할 수 있다. 임상적 관련성이 있는 알레르겐을 면역요법에서 누락시키는 것은 치료효과를 감소시킬 수 있다. 반면 임상적 관련성을 확인하지 않고 sIgE가 검출되는 알레르겐을 모두 포함시키는 것은 필수 알레르겐의 농도를 희석시켜 치료효과를 감소시킨다. 또한, 최근 한국인의 활동 반경이 전세계로 확대되면서, 국내에 없지만 외국에서 중요한 흡입 알레르겐에 감작되는 경우가 있으며, 이러한 경우 그 환자의 여건에 따라서 면역요법을 계획하여야 한다.

2) 면역요법의 처방 및 조제

(1) 면역요법의 처방 및 조제: 면역요법 대상 알레르겐 선정 후 상세한 처방이 필요하다. 처방의사는 상세히 처방전을 작성하여야 하며, 면역요법 처방전 서식에는 환자의 정보, 처방한 사람 및 시약에 포함된 알레르겐 정보가 반드시 있어야 한다. 또한 대상 알레르겐에 대한 면역요법이 명확하게 증명된 약제를 처방하는 것을 추천한다.

(2) 초기 치료용량: 각 회사가 제공한 초기치료용 면역요법 시약을 매뉴얼에 따라서 단계적으로 증량 한다. SCIT에서는 제품에 따라서 과민반응의 위험이 높은 환자를 위해 좀더 희석된 초기치료용 면역요법 시약을

제공하기도 하고 피부시험을 통해 초기치료 농도를 결정할 것을 권고하기도 한다. 한편, SLIT에서는 초기치료용 면역요법 시약이 제공되지 않고 곧바로 유지치료용 시약을 투여하는 제품도 있다.

(3) 적정 치료용량: 면역요법 시약은 각 구성성분에 대해 치료 효과가 있는 것으로 증명된 농도로 투여하도록 조제한다. 계획된 적정치료용량을 유지목표로 지칭한다. 적정치료 용량을 견딜 수 없는 경우에는, 더 낮은 용량에서 임상적 효과를 경험할 수 있으며, 이 용량을 유지용량으로 한다. 다수의 연구에서 유지용량으로 1.6~24μg의 major allergen이 포함된 알레르겐 추출액을 투여하는 것이 효과적인 것으로 증명되었다 **(부록 Table 1, 3)**.[73, 92-98]

(4) 알레르겐 혼합의 원칙: 면역요법 시 여러 종류의 알레르겐 추출액을 혼합 처방하는 경우가 있다. 복수의 항원을 혼합할 경우, 희석 효과에 의해 각각의 알레르겐의 유효농도가 달라질 수 있으며, 제품에 따라 혼합 가능한 항원의 개수가 제한될 수도 있다. 따라서 가능한 최소의 알레르겐을 포함시키기 위해, 처방의사는 다음과 같은 혼합원칙을 고려하도록 한다.

① 교차반응하는 추출물의 혼합: 우리나라에서는 성분항원 검사가 제한적이기 때문에 교차반응, 다중감작, 다중알레르기를 정확히 구분하기는 어렵다. 이러한 현실적인 제한점을 감안하여 우선 임상적으로 중요한 알레르겐 간의 교차항원성을 고려한다. 우선 나무 꽃가루와 관련해서는 식물학적으로 연관된 많은 꽃가루들이 교차반응하는 경우가 흔하므로 계통학적 분류**(Table 3)**를 참고하여[99] 교차반응하는 속(genus) 또는 아과(subfamily) 내에서 한 가지 꽃가루만 선택해도 충분하다.[99,100] 즉, 나무 꽃가루 중 자작나무와 오리나무 꽃가루 간에 교차항원성이 강하므로 일반적으로 자작나무 꽃가루를 선정한다. 잔디 꽃가루 간에는 일반적으로 교차항원성이 강하지만, 우산잔디(Bermuda grass)는 다른 잔디 꽃가루와 교차항원성이 없다.[100] 잡초 꽃가루 중 쑥과 돼지풀 간에는 교차항원성이 없다.[99] 반면에 쑥과 국화과 식물 간에는 교차항원성이 강하므로 쑥만 포함시켜도 무방하다.[99] 한편 잡초 꽃가루인 환삼덩굴도 쑥, 돼지풀과 교차항원성이 없으나 환삼덩굴에 대한 면역요법용 알레르겐 추출물은 우리나라에서 가용하지가 않다. 집먼지진드기 중 *D. pteronyssinus*와 *D. farinae*의 주요 알레르겐 간에는 교차항원성이 강하나 일부 알레르겐은 교차항원성이 없다. 따라서 일반적으로 면역요법 시 *D. pteronyssinus*와 *D. farinae*을 1:1로 같이 포함시키고, 적정 치료용량을 결정할 때에는 두 알레르겐을 합산한 값으로 결정한다. 추출물을 혼합하는 경우, **부록** Table 1과 **부록** Table 3의 적정 치료용량이 혼합되도록 조제한다.

② 단백질 분해 효소와 혼합: 곰팡이와 바퀴 추출액에는 단백질 분해 효소가 포함되어 있어 다른 알레르겐과 혼합할 경우 항원성을 훼손시킬 수 있다.[98,101,102] 따라서 바퀴와 곰팡이 추출액은 다른 알레르겐과 다른 병에 조제하도록 한다.

3) 알레르겐 추출물의 관리

(1) 보관: 알레르겐 추출물은 효능 상실률을 줄이기 위해 섭씨 4도에서 보관한다.[103] 농도를 많이 희석할수록 (1 : 10 vol/vol 이상 희석하면) 온도의 영향에 더 민감해지며, 농축된 알레르겐 추출물에 비해 더욱 빠른 속도로 효능을 잃게 되어 유효기간이 짧아진다.[103,104] 알레르겐 추출물의 유효기간은 저장 온도, 보존제 및 살

균제의 존재, 농도, 단백질 분해 효소의 존재, 저장 유리병의 부피 등 여러 인자들을 고려하여 결정된다. 현재 국내에서 가용한 면역요법 제품 중에 의료진이 항원을 혼합할 수 있는 Hollister-Stier사의 알레르겐 희석액에는 알레르겐 항원성을 보존시키기 위해서 0.03% human serum albumin이, 박테리아 증식을 억제하기 위해서 0.4%의 phenol이 포함되어 있다. 또한 원료가 되는 알레르겐은 50% 글리세린에 넣어져 공급되고 있으며, 최종적으로 조제되는 과정에서 글리세린 농도는 자연적으로 희석된다.

(2) 유지농축액의 희석: 면역요법의 증량단계를 준비하기 위해 유지농축액을 순차적으로 희석한다.

(3) 희석농도의 표기: 유지농축액에서 희석된 희석액을 일관되고 통일된 체계로 표시하면, 투약 오류를 감소시킬 수 있다.

(4) 면역치료제 유리용기의 개인화: 면역요법 시 투약오류, 즉 잘못된 용량을 주사하거나 다른 환자에게 주사할 수 있다. 따라서, 알레르겐 추출물의 개별 유지농축액 및 희석액에 환자의 이름, 등록번호, 출생일을 표시하여, 투약오류의 위험성을 줄여야 한다. 주사기 내에서 항원들을 혼합하는 것은 추출물들의 교차 오염 가능성이 있어 권장되지 않는다.

Table 3. 한국에서 알레르기를 일으키는 주요 꽃가루의 계통학적 분류

Allergen	Family	Genus	Common Name
Tree pollen	Betulaceae (자작나무과)	Alnus (오리나무속)	Alder
		Betula (자작나무속)	Birch
		Corylus (개암나무속)	Hazel
	Fagaceae (참나무과)	Quercus (참나무속)	Oak
		Fagus (너도밤나무속)	Beech
	Taxodiaceae (낙우송과)	Cryptomeria (삼나무속)	Japanese cedar
Weed pollen	Asteraceae/Compositae (국화과)	Ambrosia (돼지풀속)	Ragweed
		Artemisia (쑥속)	Mugwort
	Canabaceae (삼과)	Humulus (환삼덩굴속)	Japanese hop
Grass pollen	Pooideae (포아풀아과)	Lolium (호밀풀속)	Rye grass
		Dactylis (오리새속)	Orchard grass
		Phleum (큰조아재비속)	Timothy grass
		Poa (포아풀속)	Kentucky blue grass
	Chloridoideae (나도바랭이아과)	Cynodon (우산잔디속)	Bermuda grass

6. 투여방법

| 요약 |

1. 면역요법을 4-8주 간격으로 3-5년 이상 유지하면 면역요법 종료 이후 증상 및 질병경과의 호전이 장기간 유지된다. (High)
2. 유지용량에 도달하면 임상적인 증상의 호전을 관찰할 수 있다. (High)
3. 급속 면역요법은 표준 면역요법에 비해 더 빨리 유지용량에 도달할 수 있으며, 적절한 전처치가 이루어진다면 표준 면역요법에 비해 전신반응의 위험성이 증가하지 않는다. (High)
4. H1-항히스타민제로 전처치를 하는 경우 전신반응의 빈도를 감소시킬 수 있다. (High)
5. 심각한 전신반응이 일어난 경우 일정과 용량을 적절히 조절하여야 한다. (Very low)
6. 환자들은 면역요법을 받는 동안 적어도 3개월에 한 번씩 추적관찰 해야 한다. (Very low)

1) 일반적 사항

(1) 알레르기 면역요법은 면역요법에 의한 이상반응 발생에 대응할 수 있는 인적 및 물적 자원을 갖춘 의료기관에서 알레르기 전공자 또는 관련 치료 경험이 있는 의사가 시행해야 한다.

(2) 면역요법 전 환자에게 면역요법의 과정, 기간, 예상되는 효과 및 이상반응 등에 대해 설명해야 하며 이를 동의서에 기록해야 한다. 동의서에는 면역요법 시 발생 가능한 이상반응이 포함되어야 하고, 이에 대한 내용도 환자기록지에 기록하여야 한다**(부록 Table 4).**

(3) 면역요법 주사 시작에 앞서 환자가 호소하고 있는 증상 (알레르기 증상 또는 발열이나 감염의 징후 등), 직전 면역요법 후 이상반응 유무, 직전 면역요법 후 경과한 기간에 대한 자세한 검토가 필요하다.[105]

(3) 일반적으로 26-27게이지, 0.5인치 길이의 바늘이 달린 1mL 주사기를 사용하며, 상박의 가운데 1/3 부위의 외측에 피부소독 후 피하주사한다. 투여 시 피부를 집어 들어올려 피하주사가 용이하도록 한다. 근육 및 피내주사는 권장되지 않으며, 정맥내 주사는 어떠한 경우라도 실시하지 않는다.

(4) 면역요법 후 의료진이 최소 30분 이상 이상반응 발생 여부를 관찰해야 하며, 이상이 없다면 귀가하도록 안내한다.

2) 증량단계

(1) 시작용량: 알레르기 면역요법의 시작용량은 제품별로 상이하며, 일반적으로 유지용량의 농도를 1:1000-1:10000 희석한 농도부터 시작하도록 권장한다. 시작용량이 높은 경우 빠른 시간에 유지용량에 도달할 수 있지만, 전신반응의 발생위험성이 높아진다.[106] 따라서, 시작용량을 결정할 때에는 환자의 병력과 증상 여부를 고려하여 결정한다. 꽃가루와 같은 계절성 알레르겐에 감작되어 있는 경우, 증상이 악화되는 계절에 새롭게 면역요법을 시작하는 것은 일반적으로 권장되지 않는다. 통년성 알레르겐의 경우 증상이 심하지 않을 때 면역요법을 시작한다.

(2) 증량단계의 주사간격: 면역요법의 증량방법은 크게 표준(conventional), 집중(cluster), 급속(rush) 및 초급속(ultra-rush) 면역요법으로 나뉜다**(부록 Table 5)**. 표준 면역요법은 1-2주 간격으로 용량을 증량하는 방법이며 일반적으로 2-3개월 후 유지용량에 도달하게 된다. 그 이상의 간격으로 시행하였을 경우에 나타날 수 있는 효과나 이상반응에 대해서는 자세히 알려져 있지 않다. 집중 면역요법은 하루에 2-3회의 면역요법을 시행하는 것으로 유지용량까지 도달하는데 필요한 시간을 단축시킬 수 있다. 급속 및 초급속 면역요법은 연속적으로 면역요법의 주사량을 증량하여 1-3일 만에 유지용량에 도달하는 방법으로, 빠른 증상개선을 기대할 수 있으며 적절한 전처치가 이루어진다면 표준 면역요법에 비해 전신반응의 위험성이 증가하지 않는다.[107-111]

(3) 전처치: 투여 2시간 전 항히스타민제를 투여하여 국소 및 전신 이상반응의 발생을 감소시킬 수 있다.[112] 전처치를 통한 면역요법의 이상반응 예방효과를 확인하기 위해 시행된 이전 연구에서 대부분 H1-항히스타민제를 단독사용(levocetirizine 5 mg, loratadine 10 mg, 또는 fexofenadine 60 mg) 이나 H1-항히스타민제, H2-항히스타민제(ranitidine 300mg), 경구 스테로이드제를(prednisone 60mg) 병합하여 투여하였을 때 우수한 효과를 나타냈다.[113] 전처치 시 H1-항히스타민제 단독사용과 H1-항히스타민제와 H2-항히스타민제를 병합투여를 비교하였을 때 이상반응 감소에는 차이가 없었다.[114] 이전에 H1-항히스타민제로 전처치하였음에도 이상반응을 보였던 경우에는 경구 스테로이드제와 병합투여를 고려할 수 있으며, 급속 또는 초급속 면역요법을 시행하는 경우 하루에 투여되는 알레르겐의 총량이 많아 H1-항히스타민제와 경구 스테로이드제를 병합하는 전처치가 필요할 수 있다.

(4) 증량단계 시 이상반응: 집중 면역요법을 표준 면역요법과 비교한 최근 연구에서 집중 면역요법은 전신 이상반응의 위험성은 증가시키지 않으면서 더 빠른 증상 호전을 보이는 것으로 나타났다.[115] 급속 및 초급속 면역요법의 경우 하루에 투여되는 알레르겐의 총량이 많아 이상반응의 발생가능성 및 중증도가 상대적으로 높다. 급속 및 초급속 면역요법의 증량단계에서 H1-항히스타민제 투여에도 불구하고 이상반응이 발생할 경우 전신 스테로이드제 및 H1-항히스타민제로 전처치를 고려할 수 있다.[116,117] 또한, 같은 알레르겐에 대한 면역요법이라 하더라도 제품별로 알레르겐의 함량과 항원성이 다르기 때문에 상대적으로 높은 알레르겐 함량 및 항원성을 가진 제품으로 알레르기 면역요법을 시작하는 경우 이상반응 발생에 대한 더욱 면밀한 관찰이 필요하다.[118]

(5) 증량단계 시 투여용량의 조절: 예정된 날짜에 면역요법이 시행되지 않았을 경우 용량을 조절하는 것에 대한 체계적 연구는 존재하지 않는다. 그러나 증량단계에서 주사 간격이 길어질수록 이상반응 발생의 가능성이

높다. 예정된 날짜보다 1주 이내로 주사가 지연되면 계속 증량이 가능하며, 8-13일 지연 시 이전 용량 유지, 14-21일 지연 시 이전 용량의 25% 감량, 22-28일 지연 시 이전 용량의 50%를 감량할 수 있다.[69]

3) 유지단계

(1) 일반적으로 면역요법의 유지단계는 4주 간격으로 투여한다. 이때 제품 사용설명서에 표시된 최고용량을 초과하여 투여하지 않도록 주의하며, 장기간의 증상조절 및 질병경과의 호전을 위해 최소 3-5년의 기간동안 면역요법을 유지하도록 권장한다.[29]

(2) 유지단계 시 투여용량의 조절: 증량단계와 마찬가지로 유지단계에서 예정된 날짜에 면역요법이 시행되지 않았을 경우 용량을 조절하는 것에 대한 체계적 연구는 존재하지 않는다. 예정된 날짜에 면역요법이 시행되지 않았고 예정된 날짜보다 4주 이상 경과한 경우 마지막 투여 용량의 1/2 (또는 마지막 투여의 이전 단계) 또는 그 이하의 용량으로 감량하여 투여한다. 일반적으로 예정된 날짜보다 시간이 오래 경과할수록 더 낮은 용량으로 다음 면역요법을 시행하는 것이 권장된다.[57] 감량한 용량에 의해 전신반응이 일어나지 않는다면 이전의 유지용량까지 단계적으로 증량할 수 있다. 면역요법 중 면역요법에 의해 증상이 악화될 수 있으며, 이때는 용량을 늘리지 않고 이전 용량을 유지하거나 감량하는 것을 권장한다.[119]

4) 지속적 관리

(1) 추적관찰: 환자들은 면역요법을 받는 동안 적어도 3개월에 한 번씩 다음의 목적으로 추적관찰을 받아야 한다.
- 효과에 대한 판단
- 안전성에 대한 교육과 이상반응 모니터링에 대한 교육
- 환자 순응도에 대한 교육
- 면역요법 투여 일정 또는 알레르겐 함량의 조절 필요에 대한 판단

(2) 문서와 기록 보관: 알레르겐 추출물의 구성 성분, 면역요법에 대한 설명과 환자의 동의서, 추출물의 투여양과 스케줄 등을 기록하고 문서화하여 보관하여야 한다.

(3) 면역요법 투여 용량의 조절: 다음의 상황에서는 면역요법 투여 용량의 조절을 고려한다.
- 새로 조제된 알레르겐 추출물(new vial)로 교체하는 경우
- 이전 면역요법 후 이상반응이 발생한 경우
- 환자가 이전 주사 스케줄을 놓친 경우
- 꽃가루 알레르겐에 감작된 환자에서 감작된 꽃가루 계절에 면역요법을 시행하는 경우

(4) 알레르기 면역요법 시행 장소: 면역요법은 아나필락시스 등 이상반응이 나타났을 때 즉시 처치할 수 있는 진료실이 주사 장소로 가장 선호된다. 또한 전신 이상반응의 위험이 높은 환자(베타차단제 복용자, 조절되지 않는 천식환자 등)에서는 미리 주의하여야 한다.

(5) 치료 기간: 면역요법의 치료 기간은 치료를 중단하거나 계속할 경우에 발생할 수 있는 이득과 위험을 고려해서 결정해야 한다. 면역요법의 치료기간은 3년 이상 지속할 것을 추천하며, 치료 후에 지속적인 관해상태를

유지할 수 있으나 일부 환자에서는 재발할 수 있다.

(6) 전원: 환자가 면역요법을 받는 동안 다른 병원으로 옮기는 경우에는 기존 면역요법을 지속할지, 새로운 면역요법으로 변경 후 유지할지 여부는 전원을 받고 면역요법을 시행할 의사가 결정해야 한다. 전원 시에는 그 환자의 면역요법 스케줄, 포함된 알레르겐의 종류, 제조회사, 백신 성분(수용성, 글리세린코팅, 표준화, 비표준화 등), 환자의 전신반응 병력(전신반응 종류, 처치법 등), 환자의 순응도 등에 대한 기록을 자세히 전달해야 한다. 기존 일정을 유지한다면 전신반응의 위험도는 실제 증가하지 않지만, 면역요법의 성분이 조금만 변화해도 전신반응의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 면역요법 치료처방이 변경될 경우, 적절한 알레르겐 sIgE를 다시 검사하고, 면역요법 일정 등을 다시 조율해야 한다.

7. 이상반응

| 요약 |

1. 면역요법 주사 후 발생한 국소 이상반응으로 그 후에 일어나는 전신반응을 예측할 수 없다. 그러나 빈번하게 광범위 국소 이상반응이 나타나는 환자들에서 전신반응이 일어날 위험성은 높을 수 있다. (Low)
2. 적절하게 행해진 면역요법 후에 심각한 전신반응이 발생할 위험성은 낮으나 치명적인 반응이 발생할 수 있다. (Low)
3. 면역요법 계획을 수정하거나 보류해야 하는지를 판단하기 위해 알레르겐 추출액을 주사하기 전에 환자의 현재 건강상태에 대한 평가가 이루어져야 한다. (Low)
4. 면역요법 후에 일어나는 대부분의 전신반응은 주사 30분 이내에 일어나므로, 환자는 주사 후에 적어도 30분간 진료실에서 관찰하여야 한다. (Low)
5. 베타차단제와 안지오텐신 전환효소 억제제는 면역요법에 의해 유발된 전신반응의 치료를 어렵게 만들고 회복을 지연시킬 수 있어 주의가 필요하다. (Low)
6. 전신 이상반응 발생시 회복가능성이 낮거나 혹은 전신 이상반응에 대한 치료제 사용이 금기인 경우에는 면역요법을 수행할 수 없다. (Low)
7. 면역요법은 아나필락시스가 발생할 경우 즉시 인지하고 치료할 수 있는 환경에서 실시해야 한다. (Low)

면역요법에 의한 이상반응은 SCIT과 SLIT 모두에서 발생할 수 있으며 면역요법을 시작하기 전에 고려해야 하는 금기사항은 Table 2와 같다.

1) 국소 이상반응

면역요법에 의한 국소 이상반응은 약 26~86%의 빈도로 흔하게 발생한다. 이러한 국소 이상반응으로 이후의 전신 이상반응 발생을 예측하기는 어렵다.[120] 그러나 전신 이상반응이 발생한 환자에서 이전에 국소 이상반응의 발생빈도가 4배 높다는 연구도 있어 빈번하게 광범위 국소반응이 나타나는 환자들에서 전신반응이 일어날 위험성은 높을 것으로 생각된다.[121] 10cm 미만의 국소 이상반응의 경우에는 계획대로 증량 가능하며 환자가 가려움, 동통 같은 증상을 호소할 경우 H1-항히스타민제로 처치가 필요하다. 그러나 주사부위의 팽진 또는 발적의 지름이 10cm 이상인 큰 국소 이상반응의 경우에 예정대로 증량했을 때 전신 이상반응의 가능성이 있어 마지막 투여 용량의 1/2 이하 또는 전단계로 감량하거나 투여 전 H1-항히스타민제와 경구 스테로이드제로 전처치 하는 것을 권장한다.

2) 전신 이상반응

전신 이상반응의 발생 빈도는 표준 면역요법을 받은 환자에서는 1% 미만으로 보고되지만 급속 면역요법을 시행한 몇몇 연구에서는 36%까지 이상반응이 보고되었다.[122,123] 미국에서 시행된 연구에 의하면 심한 호흡부전, 저혈압, 에피네프린 주사의 응급사용 등이 필요한 심한 전신이상반응의 발생빈도는 백만 번의 주사 당 5.4건 정도로 발생했으며,[119] 사망률은 250만 번의 주사 당 1명의 빈도로 발생하였다.[124] 그러므로 비록 면역요법에 의한 심한 전신 이상반응은 흔하지 않지만, 치명적인 전신 이상반응의 가능성은 있다.

전신 이상반응의 경우 70~90%는 주사 후 30분 이내에 발생했다.[119,122,124] 하지만 다른 연구에서는 이상반응의 38%가 주사 후 30분부터 6시간 사이에 발생했으며, 주사 후 2시간 이후에 8% 정도의 이상반응이 발생하였다는 보고도 있어 주사 후 30분 이후에도 주의를 요한다.[125,126] 이러한 점을 고려하여 환자는 주사 후 적어도 30분은 병원에 머물러야 한다. 특히 전신 이상반응 발생 가능성이 높은 환자는 주사 후 30분 이상 병원에 머무르는 것이 바람직하며, 자가주사용 에피네프린 휴대를 고려해볼 수 있다. 심한 전신 이상반응이 발생한 환자의 경우는 면역요법의 이득과 위험에 대하여 다시 한번 고려한 후 면역요법을 계속할지 결정해야 한다.[127]

3) 전신 이상반응의 발생 위험인자

심한 전신 이상반응의 발생 위험인자는 조절되지 않는 천식, 계절적으로 악화되는 시기에 면역요법을 시행하는 경우, 면역요법 주사 용량의 오류, 이전 전신 이상반응 발생력, 베타차단제 복용, 피부반응시험에서 알레르겐에 대한 반응이 강하게 나온 경우, 새로 조제된 알레르겐 추출물(new vial)을 투여할 경우 등이다.[119,124] 부분적으로 조절되거나 조절되지 않는 천식은 면역요법의 금기증에 해당한다. 천식 환자에서 면역요법을 시작하는 경우 충분한 증상 조절이 이루어졌다고 판단될 때 시행할 수 있다.

알레르겐에 대한 피부반응이 높았던 경우와 주사량의 오류를 제외한 다른 위험인자는 약제를 주사하기 전에 환자상태를 미리 평가함으로써 줄일 수 있다. 주사 전 평가의 내용에는 천식 증상, 알레르기 증상의 악화, 베타차단제나 안지오텐신 전환효소 억제제의 복용, 임신을 포함한 최근 건강상태의 변화, 이전 알레르겐 면역주사에 대한 이상반응 등을 포함하여야 한다. 천식환자의 폐기능을 평가하기 위해 최대호기량을 측정하는 것도 도움이 될 수

있다. 심각한 전신질환을 가진 환자는 일반적으로 면역요법을 시행하여서는 안 된다.[127]

4) 아나필락시스

면역요법의 가장 큰 위험성은 아나필락시스이다. 아나필락시스는 아주 드물게 적절한 치료에도 불구하고 치명적일 수 있다. 따라서 면역요법은 아나필락시스 발생시 이를 빠르게 인지하고 치료할 수 있는 의사나 응급치료를 교육받은 의료인의 감독하에 시행되어야 한다. 주사를 직접 시행하는 의료인은 환자의 증상을 면밀히 관찰하고 아나필락시스 발생시 조기에 인지해야 하며 적절한 치료를 할 수 있어야 한다. World Allergy Organization (WAO)에서는 면역주사 이후에 발생할 수 있는 아나필락시스를 증상에 따라 5단계로 구분하였으며, 이는 **부록 Table 6**에 나와 있다.[128] 의료인은 에피네프린 투여 시 약리학적 작용과 약제 이상반응, 투여방법에 대하여 숙지하고 있어야 하며 치료반응이 없을 경우에는 가능한 다른 치료방법에 대하여도 알고 있어야 한다.[127,129,130] 에피네프린이 아나필락시스의 기본 치료이므로 에피네프린 사용이 금기인 질환을 앓고 있는 환자에게는 면역요법을 시행하지 않는다. 아나필락시스 발생 초기에 에피네프린 투여가 필수이며, 적절한 인력, 장비, 약제가 준비되어 즉각 투여할 수 있도록 준비되어야 한다. 아나필락시스의 위험을 감소시키고 아나필락시스의 치료에 필요한 장비는 **부록 Table 7**에 나와 있다.[127]

베타차단제나 안지오텐신 전환효소 억제제 등을 투여 받고 있는 환자의 경우에도 면역요법을 신중하게 시행해야 한다.[29] 베타차단제는 아나필락시스의 중요한 치료제인 에피네프린의 효과를 감소시키므로 주의를 요한다. 베타차단제를 투여 받고 있는 환자에서 조영제에 의한 아나필락시스 발생시 입원률은 거의 9배로 높은 것으로 보고된 바 있다.[125] 안지오텐신 전환효소 억제제도 아나필락시스 발생시 레닌-안지오텐신 시스템 의 보상적 작용을 방해할 수 있어 더 심한 증상을 유발할 가능성이 있다. 특히 이전의 연구에 의하면 안지오텐신 전환효소 억제제 복용이 벌독 면역요법이나 흡입 항원 면역요법에서 아나필락시스 위험을 높이는 것으로 알려져 있기 때문에, 이러한 환자에서 면역요법을 시작하는 경우 안지오텐신 전환효소 억제제 중단을 고려해볼 수 있다.[29] 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 발생한 심근경색, 심한 부정맥, 조절되지 않는 고혈압 등이다.[127]

8. 임상효과의 판정

| 요약 |

1. 면역요법에서 증상 개선과 약물사용량의 변화를 반영하는 임상 지표가 일차적인 효과판정법이다. 천식환자에서는 폐기능[forced expiratory volume in 1 second (FEV1) 또는 peak expiratory flow rate (PEFR)]의 변화, 비염환자에서 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS)와 복합증상-약물사용점수(Combined Symptoms and rescue Medication Scores, CSMS)를 측정하는 것이 임상적으로 유용한 방법이 될 수 있다. (High)
2. 면역요법을 받는 환자들에서 혈청 sIgE와 sIgG4의 측정과 피부반응시험은 경과 관찰에 고려해 볼 수 있다. (Very low)

1) 증상 및 약물 요구량 관련 지표

질병에 대한 주관적 증상 지표의 대표적 예로서 ARIA 가이드라인[131] 에서 제시한 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS)가 있다. VAS는 질병 특이 삶의 질 점수(Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ)를 비롯 약물 요구량 변화와 유의한 상관관계를 보였고,[132] 소아와 성인에서 면역요법 약제 개발을 위한 무작위 임상시험에서 사용되고 있다.[73,133-135] 이 밖에 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)과 유럽 의약청(European Medicines Agency, EMA)은 매일의 비결막염 증상과 약물 요구량을 비염 4개 항목, 결막염 2개 항목, 약제 3종류로 각각 점수화 한 복합증상-약물사용점수(Combined Symptoms and rescue Medication Scores, CSMS)를 임상시험에서 사용하도록 권유하고 있다**(부록 Table 8)**.[136] 하지만 현재까지 이러한 점수체계들을 임상시험 외 실제 환자 진료 중 면역요법의 성공여부를 판단하는 지표로써 그 유용성에 대해 분석한 연구는 제한적이다. 따라서 대부분 증상 호전 정도에 대한 환자들의 보고와 주관적인 평가에 의존하고 있는데, Short form (SF)-12, SF-36과 같은 삶의 질 설문이나 RQLQ와 같은 질병 특이적 삶의 질 측정도 도움이 될 수 있다.[136]

2) 혈액검사

혈청 sIgE는 면역요법 초반에 일시적으로 증가하였다가 감소하나, 면역요법의 예후나 임상 증상과는 연관성이 없는 것으로 알려져 있다. 혈청 총 IgE (total IgE, tIgE) 값의 변화에 대해서는 연구마다 차이가 있다.[137] 집먼지진드기에 대한 SCIT 또는 SLIT 이후 sIgE와 tIgE의 비(sIgE/tIgE ratio)가 비염/천식의 증상호전과 연관성이 있었다는 후향적 분석연구 결과가 보고된 바가 있으나,[138,139] 전향적 무작위연구에서는 증명되지 않았다. 혈청 sIgG4

는 SCIT에 의해 증가하며 비강유발시험을 통한 민감도 감소와 연관이 있었고[140] sIgG4/sIgE 비는 SCIT 중에 피부반응의 감소와 연관이 있었다는 보고가 있으나[141,142] 추가적인 연구가 필요하다. 결론적으로, 이러한 바이오마커들은 면역요법의 효과판정에 사용하기에는 아직 제한점이 많고 측정법의 유용성이 떨어진다는 한계가 있다.

3) 피부시험과 유발시험

피부단자시험, 피내시험, 비강유발시험, 결막유발시험와 같은 유발시험과 비특이적 기관지유발시험, 폐기능검사를 면역요법에 의한 치료 효과를 판정하기 위해 사용할 수 있다.[136,137] 피부반응시험은 치료 약제 개발을 위한 몇몇 임상연구에서 면역요법의 효과 판정 지표로 사용되었으나[143-145] 자연상태에서의 알레르겐 노출을 대변할 수는 없으며, 특히 피내시험은 증상 호전 정도와의 연관성이 증명되지 않아서 실제 임상에서 면역요법의 효과 판정을 위한 지표로 사용될 수 없다.[136,137] 비강/결막 유발시험은 현재까지 검사와 판독법이 표준화되지 않았다. 따라서, 이러한 유발시험들은 면역요법의 효과 판정을 위한 목적으로 질환의 증상변화와 응급약물 요구량 변화 등의 임상적 지표를 대체하여 사용하는데 한계가 있다.

9. 참고문헌

1. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, Zhu R, Kishore U, Renz H. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. J Allergy Clin Immunol 2022;149:791-801.
2. Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. Clin Exp Allergy 2004;34:1209-19.
3. Varona R, Ramos T, Escribese MM, Jimeno L, Galán A, Würtzen PA, et al. Persistent regulatory T-cell response 2 years after 3 years of grass tablet SLIT: Links to reduced eosinophil counts, sIgE levels, and clinical benefit. Allergy 2019;74:349-60.
4. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. Cells 2022;11.
5. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:18-27; quiz 8-9.
6. Zimmer A, Bouley J, Le Mignon M, Pliquet E, Horiot S, Turfkruyer M, et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1020-30.
7. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and

predictive biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1485-98.

8. Schandené L, Alonso-Vega C, Willems F, Gérard C, Delvaux A, Velu T, et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. J Immunol 1994;152:4368-74.

9. van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. J Allergy Clin Immunol 2016;138:654-65.

10. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1982;69:489-93.

11. Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. Allergy 1989;44:412-8.

12. 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.

13. Mitthamsiri W, Pradubpongsa P, Sangasapaviliya A, Boonpiyathad T. Decreased CRTH2 Expression and Response to Allergen Re-stimulation on Innate Lymphoid Cells in Patients With Allergen-Specific Immunotherapy. Allergy Asthma Immunol Res 2018;10:662-74.

14. Eljaszewicz A, Ruchti F, Radzikowska U, Globinska A, Boonpiyathad T, Gschwend A, et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2021;147:1865-77.

15. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. 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.

16. Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, Hew M, Bakx A, Aui PM, et al. Induction of IgG(2) and IgG(4) B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. Allergy 2020;75:1121-32.

17. Couroux P, Ipsen H, Stage BS, Damkjaer JT, Steffensen MA, Salapatek AM, et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG(4) to allergens from all trees in the birch homologous group. Allergy 2019;74:361-9.

18. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:55-9.

19. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2018;73:744-64.

20. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:28-

54.
21. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organ J 2014;7:6.
22. Malling HJ, Bousquet J. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. Clin Allergy Immunol 2008;21:343-58.
23. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.
24. 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.
25. Malling HJ, Stahl Skov P. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VIII. Qualitative and quantitative estimation of IgE in Cladosporium immunotherapy. Allergy 1988;43:228-38.
26. 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.
27. 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.
28. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73:765-98.
29. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-68.
30. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001186.
31. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. Laryngoscope 2014;124:616-27.
32. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. JAMA 2013;309:1278-88.
33. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled

corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2014;134:568-75 e7.

34. de Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomised trial. Respir Med 2014;108:1430-7.

35. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Canonica GW. The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. Curr Drug Saf 2007;2:117-23.

36. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. Chest 2008;133:599-609.

37. 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.

38. 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.

39. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, Francis JN, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. J Allergy Clin Immunol 2007;119:937-43.

40. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1016-25.e43.

41. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-25.

42. Skypala IJ, Hunter H, Krishna MT, Rey-Garcia H, Till SJ, du Toit G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of pollen food syndrome in the UK. Clin Exp Allergy 2022;52:1018-34.

43. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1058-66 e6.

44. Till SJ, Stage BS, Skypala I, Biedermann T. Potential treatment effect of the SQ tree SLIT-tablet on pollen food syndrome caused by apple. Allergy 2020;75:2059-61.

45. Werfel T, Breuer K, Rueff 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.

46. Nahm DH, Lee ES, Park HJ, Kim HA, Choi GS, Jeon SY. Treatment of atopic dermatitis with a combination of allergen-specific immunotherapy and a histamine-immunoglobulin complex. Int Arch Allergy Immunol 2008;146:235-40.

47. Yepes-Nunez JJ, Guyatt GH, Gomez-Escobar LG, Perez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. J Allergy Clin Immunol 2023;151:147-58.

48. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;132:110-7.

49. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:1133-47.

50. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy 2018;73:799-815.

51. 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.

52. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:1597-631.

53. 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;81:401-5.

54. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14:53.

55. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:728-45.

56. Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kundig T, Larenas-Linnemann D, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. World Allergy Organ J 2015;8:29.

57. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the

German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). Allergo J Int 2014;23:282-319.

58. Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 1990;85:1050-7.

59. Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. N Engl J Med 2003;349:237-46.

60. Jeon YH, Lee YJ, Sohn MH, Lee HR. Effects of Vacuuming Mattresses on Allergic Rhinitis Symptoms in Children. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:655-63.

61. Park KH, Sim DW, Lee SC, Moon S, Choe E, Shin H, et al. Effects of Air Purifiers on Patients with Allergic Rhinitis: a Multicenter, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. Yonsei Med J 2020;61:689-97.

62. Stillerman A, Nachtsheim C, Li W, Albrecht M, Waldman J. Efficacy of a novel air filtration pillow for avoidance of perennial allergens in symptomatic adults. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:440-9.

63. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:115-20.

64. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:189-94.

65. Gherasim A, Jacob A, Schoettel F, Domis N, de Blay F. Efficacy of air cleaners in asthmatics allergic to cat in ALYATEC((R)) environmental exposure chamber. Clin Exp Allergy 2020;50:160-9.

66. Muller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and Vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. Allergy 2009;64:543-8.

67. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy 2009;64 Suppl 91:1-59.

68. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005;60:4-12.

69. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S1-55.

70. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. Allergy Asthma Clin Immunol 2015;11:31.

71. Henmar H, Lund G, Lund L, Petersen A, Wurtzen PA. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy. Clin Exp Immunol 2008;153:316-23.

72. Park HS HD, Chae BW. Allergen standarization of dermatophagoides farinae extracts. Korean J Asthma Allergy Clin Immnol 1996;16:7.

73. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, Group UKIS. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:319-25.

74. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001186.

75. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy 2019;74:855-73.

76. Aalberse RC, Acevedo N, Aglas L, Altmann F, Arruda KL, Asero R, et al. Molecular allergology user's guide 2.0. Zurich (Swiss): The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); 2022.

77. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. Pediatrics 2001;108:E33.

78. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J, et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). Ann Epidemiol 2010;20:797-803.

79. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. J Allergy Clin Immunol 2012;129:929-34.

80. Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, Aurnia P, Borrelli P, Cadario G, et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2008;40:77-83.

81. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. Allergy Asthma Clin Immunol 2016;12:2.

82. Kim YJ, Lee MY, Yang AR, Sol IS, Kwak JH, Jung HL, et al. Trends of Sensitization to Inhalant

Allergens in Korean Children Over the Last 10 Years. Yonsei Med J 2020;61:797-804.

83. Kim HY, Shin YH, Han MY. Determinants of sensitization to allergen in infants and young children. Korean J Pediatr 2014;57:205-10.

84. Hur GY, Kim TB, Han MY, Nahm DH, Park JW, Allergen, et al. A survey of the prescription patterns of allergen immunotherapy in Korea. Allergy Asthma Immunol Res 2013;5:277-82.

85. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2) LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. Allergy 2009;64:1507-15.

86. Mahler V, Esch RE, Kleine-Tebbe J, Lavery WJ, Plunkett G, Vieths S, et al. Understanding differences in allergen immunotherapy products and practices in North America and Europe. J Allergy Clin Immunol 2019;143:813-28.

87. Kim TB KK, Kim SH, Kang HR, Chang YS, C.W K, et al. Sensitization rates for inhalant allergens in Korea: a multicenter study. Korean J Asthma Allergy Clin Immnol 2007;23:283-93.

88. 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.

89. Yang MS, Lee SP, Kwon YJ, Lee SM. Dog and Cat Allergies and Allergen Avoidance Measures in Korean Adult Pet Owners Who Participated in a Pet Exhibition. Allergy Asthma Immunol Res 2018;10:155-64.

90. Kang SY, Yang MS, Park SY, Kim JH, Won HK, Kwon OY, et al. The role of allergen-specific IgE in predicting allergic symptoms on dog and cat exposure among Korean pet exhibition participants. World Allergy Organ J 2020;13:100488.

91. Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. Allergy Asthma Immunol Res 2015;7:205-20.

92. 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.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. Anderson MC, Baer H. Antigenic and allergenic changes during storage of a pollen extract. J Allergy Clin Immunol 1982:69:3-10.

104. 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.

105. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006;61 Suppl 82:1-20.

106. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S25-85.

107. Tabar AI, Muro MD, García BE, Alvarez MJ, Acero S, Rico P, et al. Dermatophagoides pteronyssinus cluster immunotherapy. A controlled trial of safety and clinical efficacy. J Investig Allergol Clin Immunol 1999;9:155-64.

108. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of an ultra-rush immunotherapy build-up schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. Int Arch Allergy Immunol 2006;139:153-8.

109. Harvey SM, Laurie S, Hilton K, Khan DA. Safety of rush immunotherapy to multiple aeroallergens

in an adult population. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:414-9.

110. Kim ME, Kim JE, Sung JM, Lee JW, Choi GS, Nahm DH. Safety of accelerated schedules of subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mite extract in patients with atopic dermatitis. J Korean Med Sci 2011;26:1159-64.

111. Lee SH, Kim ME, Shin YS, Ye YM, Park HS, Nahm DH. Safety of Ultra-rush Schedule of Subcutaneous Allergen Immunotherapy With House Dust Mite Extract Conducted in an Outpatient Clinic in Patients With Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:846-55.

112. 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.

113. Wang L, Wang C, Lou H, Zhang L. Antihistamine premedication improves safety and efficacy of allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2021;127:363-71.e1.

114. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 1997;100:458-63.

115. Tabar AI, Echechipía S, García BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gómez B, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus. J Allergy Clin Immunol 2005;116:109-18.

116. Temiño VM, Wu P, Konig J, Fahrenholz JM. Safety of multiple aeroallergen rush immunotherapy using a modified schedule. Allergy Asthma Proc 2013;34:255-60.

117. Rieker-Schwienbacher J, Nell MJ, Diamant Z, van Ree R, Distler A, Boot JD, et al. Open-label parallel dose tolerability study of three subcutaneous immunotherapy regimens in house dust mite allergic patients. Clin Transl Allergy 2013;3:16.

118. Kim JT, Kim H, Kim SH, Kim DJ, Shin Y, Kim JD, et al. Comparison of Allergenic Properties among Commercially Available House Dust Mite Allergen Extracts in Korea. Yonsei Med J 2021;62:86-90.

119. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol 2006;117:169-75.

120. 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.

121. 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.

122. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. Drug Saf 2000;23:323-32.

123. 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.

124. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee AAoAA, Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1129-36.

125. 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.

126. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;115:606-10.

127. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology, American College of Allergy A, Immunology, Joint Council of Allergy A, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S25-85.

128. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J Allergy Clin Immunol 2010;125:569-74, 74 e1-74 e7.

129. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000;30:1144-50.

130. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology, American College of Allergy A, Immunology, Joint Council of Allergy A, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S483-523.

131. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol 2020;145:70-80 e3.

132. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daures JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1349-54.

133. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A, Study G. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. Allergy 2005;60:801-7.

134. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to

Alternaria alternata in children. J Allergy Clin Immunol 2011;127:502-8 e1-6.

135. Moller C, 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.

136. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014;69:854-67.

137. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy 2017;72:1156-73.

138. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1103-10, 10 e1-4.

139. Li Q, Li M, Yue W, Zhou J, Li R, Lin J, et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:210-7.

140. Reisinger J, Horak F, Pauli G, van Hage M, Cromwell O, Konig F, et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. J Allergy Clin Immunol 2005;116:347-54.

141. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. Clin Exp Allergy 2002;32:507-14.

142. 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.

143. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1120-5 e2.

144. 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.

145. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. J Allergy Clin Immunol 1990;85:490-7.

IV

소아면역요법

IV

소아면역요법

| 요약 |

1. 소아에서의 면역요법은 새로운 알레르겐 감작을 예방할 수 있고, 알레르기비염이 천식으로 이행하는 것을 감소시키는 등 알레르기 행진을 억제하여 향후 알레르기질환의 발생을 감소시킬 수 있다. (High)
2. 소아에서 면역요법은 대부분 효과적이다. 성인과 마찬가지로 알레르기비염, 천식, 벌독 알레르기 등의 질환에서 SCIT 또는 SLIT을 권장하는데, 면역요법을 위해 주로 사용하는 알레르겐의 종류는 집먼지진드기, 꽃가루, 벌독, 반려동물 등으로 성인과 유사하다. (High)
3. 소아의 면역요법은 안전성 등의 이유로 5세 이상에서 시행할 것을 권장한다. 이보다 어린 소아에서 면역요법을 시행할 경우 주사요법에 대한 어려움이 있을 수 있으므로 SLIT을 고려한다. (High)
4. 소아에서 면역요법은 SCIT과 SLIT 모두 효과적이므로 환자 또는 가족의 선호도, 비용, 순응도 등에 따라 결정한다. (High)

소아는 성인과 달리 알레르기질환에 대해 효과적인 치료를 하지 않는다면 연속적인 알레르기 행진으로 나타날 수 있다. 알레르기 행진의 원인 가설은 크게 두가지로 볼 수 있는데, 그 중 하나는 어린 시절 환경의 영향에 의해 체내 미생물군 구성이 변하고 그로 인하여 미생물군과 면역체계와의 상호 균형이 적절하지 못하게 되면서 조절 T 세포의 활성이 충분히 일어나지 않게 되어, 면역 조절 기능이 감소하여 알레르기질환이 발생하게 된다는 것이다.[1] 두번째는 피부 장벽의 손상에 의해 선천성 사이토카인이 활성화되고, Th2 염증반응이 증가한다는 것이다.[2] 그러므로 소아면역요법은 소아가 환경적 영향으로 알레르기질환이 발생하였더라 하더라도, 면역 관용을 유도하여 항원에 대한 과민성을 약화시키는 치료법으로, 알레르기질환의 발병 기전에 따른 근본적인 치료라 할 수 있다.

소아에 대한 면역요법은 대부분의 연구에서 매우 효과적이라고 보고하였다.[3,4] 최근 연구들의 결과에서 소아의 면역요법의 효과를 정리해보면 첫째, 천식과 알레르기비염 환아에서 증상 조절에 도움을 주며,[5,6] 아토피피부염에서도 임상적 중증도를 호전시킨다.[1,7] 둘째, 기도과민성을 줄여주고,[8] 알레르기비염이 있는 소아에서 면역요법 후 천식으로의 이행을 감소시킨다.[5,6] 셋째, 면역요법을 시행한 환자에서 새로운 알레르겐 감작을 예방할 수 있다.[5,6] 성인과 마찬가지로 소아에서도 알레르기비염, 천식, 벌독알레르기 등의 질환을 가진 소아에 대해서 주로 면역요법을 권유하고 집먼지진드기와 꽃가루, 벌독 항원에 양성일 경우 권유한다. 유럽의 알레르기치료 지침에 의하면,

알레르기비염 증상이 심하지 않더라도 장기 치료효과를 원하거나 천식을 예방하고자 하는 경우 면역요법을 고려해 볼 수 있고, 조절되고 있는 집먼지진드기에 의한 알레르기천식을 가진 소아에서 증상 및 약물사용을 줄이기 위해 규칙적인 천식 치료에 추가 보조 치료로서 집먼지진드기 SCIT 또는 SLIT을 권장한다.[9] 또한 5세가 넘은 소아에서 벌독에 대한 감작을 확인할 수 있고, 전체적인 피부 증상에 더하여 전신반응을 동반하는 경우 벌독 면역요법을 시행할 수 있다.[10] 그러나 천식 예방을 위해 미취학 아동에서 면역요법을 시행하는 이점은 현재로서는 근거가 없다.[8,11]

면역요법의 시행은 표준화, 상품화되어 있는 알레르겐을 대상으로 하기 때문에 환자에게 증상을 일으키는 원인 알레르겐의 종류에 따라 면역요법의 가능 여부가 결정된다. 현재 일부 꽃가루들과 집먼지진드기에 국한된 흡입 알레르겐에 대한 면역요법의 효과와 안전성이 입증되었다. 그러나 소아에서 반려동물, 곰팡이, 바퀴에 대한 면역요법에 대한 근거는 제한적이며, 표준화된 알레르겐의 부족과 해당 알레르겐 대한 개인의 감작 정도가 다양하여 치료 효과 및 비용 효율에 대한 근거가 아직은 부족하다.[12-15]

면역요법은 안전성 등의 이유로 전문가 견해에 따라 5세부터 시작하는 것으로 확립되었고 대규모 임상시험을 포함한 소아 임상시험의 대부분은 5세 이상의 소아를 포함하여 더 나이가 많은 학동기 소아와 청소년을 대상으로 하였다.[16,17] 어린 소아에서의 면역요법에 대한 근거가 일부 있으나 제한적이며, 5세 미만의 어린 소아는 면역요법의 잠재적 안전성과 알레르기비염을 정확하게 진단할 수 있는 능력에 대한 우려로 인해 무작위시험에 거의 포함되지 않았다. 어린 소아에서는 증상의 호전이나 악화를 분명하게 알기 어려울 수 있고, 이상반응에 대한 증상을 호소하는데 의사소통의 어려움이 있을 수 있다. 특히 SCIT과 관련된 반복적인 주사로 어려움을 겪을 가능성이 높다. 반면 SLIT은 이 나이군에서 비교적 안전한 것으로 보고되며 더 나이가 많은 소아와 유사한 이상반응의 증상과 빈도를 나타냈다.[18-21] 그러나 순응도가 낮을 수 있고, 한 연구에서는 거의 절반의 환자가 처음 수 개월 이내에 치료를 중단하였다.[22]

SCIT과 SLIT은 현재 모두 소아 알레르기비염과 알레르기천식의 효과적인 치료로 인정되고 있다.[8,23] 집먼지진드기에 의한 알레르기비염을 가진 소아에서 SCIT과 SLIT의 효과와 안전성을 비교하는 무작위대조연구들은 두 방법 모두 효과적임을 보고하였으나[24,25] 일부 일대일 무작위대조연구(head-to-head RCT)에서 SCIT이 SLIT에 비해 증상 조절에 더 효과적임을 보고하였다.[26,27] 소아 알레르기천식 환자에서 시행된 SCIT과 SLIT에 대해 각각 30개의 무작위대조연구를 메타분석한 결과 두 방법 모두 천식 조절에 효과적이었다. 그런데 SCIT은 삶의 질과 항원특이 기도과민성을 호전시킨 반면에 SLIT은 그러한 효과를 보이지 않았다.[168] 결론적으로 SCIT과 SLIT은 소아 알레르기비염과 천식에서 모두 효과적인 치료로써 두 방법의 우열성을 논하기에는 아직까지 근거가 충분하지 않다. 두 방법 중 환자 또는 가족의 선호도, 순응도, 알레르겐의 가용성 등에 따라 선택하도록 한다.

소아에서 SCIT과 SLIT의 안전성 프로파일은 대부분의 임상시험에서 철저히 평가되었다.[29,30] SCIT에서 나타나는 대부분의 이상반응은 주사 부위의 국소 반응, 즉 발적, 가려움증 또는 부종이다. 전신반응(예: 천식, 혈관부종, 전신 두드러기, 아나필락시스)이 전체 SCIT 환자의 약 2%에서 보고되었고 매우 드물지만 치명적이거나 거의 치명적인 전신반응이 보고된 바 있다.[31] 일반적으로 SLIT은 주로 구강 점막에 국한된 국소 이상반응을 보일 수 있고, 천식, 두드러기, 복통과 같은 이상 반응이 보고되었다. 호산구성 식도염의 위험이 보고되었고, 현재 호산구성 식도염은 SLIT의 금지 사유가 된다.[32,33]

참고문헌

1. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;132:110-7.
2. Kim J KS, Kim D, et al. Development of airway allergic diseases and immunotherapy in children. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2019;62:261-9.
3. 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.
4. 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.
5. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2020;31 Suppl 25:1-101.
6. Pfaar O, Bousquet J, Durham SR, Kleine-Tebbe J, Larche M, Roberts G, et al. One hundred and ten years of Allergen Immunotherapy: A journey from empiric observation to evidence. Allergy 2022;77:454-68.
7. Yu N, Luo H, Liang D, Lu N. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with atopic dermatitis: a randomized controlled study. Postepy Dermatol Alergol 2021;38:69-74.
8. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:728-45.
9. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J, et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). Ann Epidemiol 2010;20:797-803.
10. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2018;73:744-64.
11. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:18-29.
12. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-68.
13. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolin-Amerigo D, Gonzalez-

Mancebo E, et al. Consensus document on dog and cat allergy. Allergy 2018;73:1206-22.

14. Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, Portnoy JM, Environmental Allergens W. Clinical Evaluation and Management of Patients with Suspected Fungus Sensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:405-14.

15. Portnoy J, Chew GL, Phipatanakul W, Williams PB, Grimes C, Kennedy K, et al. Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: a practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2013;132:802-8 e1-25.

16. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:160-6 e3.

17. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73 e7.

18. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. Clin Exp Allergy 2005;35:560-4.

19. 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.

20. 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.

21. Shao J, Cui YX, Zheng YF, Peng HF, Zheng ZL, Chen JY, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy 2014;28:131-9.

22. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Barberi S, Landi M, Aversa T, et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:688-9.

23. Aalberse RC AN, Aglas L, Altmann F, Arruda KL, Asero R, et al. Molecular allergology user's guide 2.0. Zurich (Swiss): The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)2022.

24. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, et al. Long-Term Effect of Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Dust Mite-Allergic Children With Asthma/Rhinitis: A 3-Year Prospective Randomized Controlled Trial. J Investig Allergol Clin Immunol 2015;25:334-42.

25. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. Clin Exp

Allergy 2010;40:922-32.

26. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Int Arch Allergy Immunol 2012;157:288-98.
27. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. J Allergy Clin Immunol 2011;128:808-15 e7.
28. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:1825-48.
29. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. Ital J Pediatr 2017;43:13.
30. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:300-6.
31. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol 2006;117:169-75.
32. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73:765-98.
33. Arasi S, Passalacqua G, Caminiti L, Crisafulli G, Fiamingo C, Pajno GB. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children. Expert Rev Clin Immunol 2016;12:49-56.

V

설하면역요법

1. 작용기전
2. 치료 대상 및 금기
3. 투약방법
4. 치료효과
5. 이상반응과 처치
6. 경과 관찰 및 종료, 자연경과에 미치는 영향, 지속효과

V

설하면역요법(Sublingual immunotherapy, SLIT)

1. 작용기전

| 요약 |

1. 원인 알레르겐에 대한 면역반응을 변화 시켜서 말단기관의 민감도(allergen-specific peripheral tolerance)를 감소시킨다. (High)
2. 면역요법 초기 (4-12주)에는 조절 T세포의 증가와 이에 따른 IL-10과 같은 사이토카인의 증가, Th2 세포의 감소가 나타나고, 면역요법이 1년이상 지속되면 항원에 대한 Th2에서 Th1으로의 면역반응 치우침이 발생한다. (High)
3. sIgE 농도는 면역요법 초기에는 증가하다가 점차 감소한다. 반면, 특이 IgG4, IgG1, IgA 농도는 점차 증가한다. (High)
4. 구강의 점막은 정상적으로 면역관용이 일어나는 곳이다. (High)

면역요법의 기전은 아직 명확하게 밝혀진 것은 아니며, 지금까지의 연구들을 정리해보면 SCIT과 SLIT의 면역반응의 기전은 유사하지만, 완전히 동일한 변화를 유도하는 것은 아니다.[1] SLIT은 SCIT에서 보여지는 대부분의 전신적인 면역반응 뿐만 아니라, 추가적인 구강점막, 림프절 등의 국소 면역 기전도 중요한 역할을 한다. 면역요법의 기전에서 중요한 것은 말단기관의 항원특이관용(allergen-specific peripheral tolerance)을 만드는 것으로 T세포 [주로 Foxp3+ natural regulatory T (nTreg)세포와 inducible regulatory T (iTreg) 세포)]와 B 세포 모두 면역관용 과정에서 중요한 역할을 한다.[2] Treg 세포를 유도함으로써 항원 sIgE 생성을 억제하고 항원 sIgG4의 생성을 유도, 그리고 수지상세포, T세포, 비만세포, 호염기구, 호산구 등을 억제하는 기능을 함으로써 조직의 조기 및 후기 염증반응을 감소시키게 된다.[2]

SLIT의 경우 알약을 삼키기 전까지 약 5분간 혀밑에 두고 설하 구강 점막조직에 항원이 집중되도록 한다. SLIT에 관여하는 수지상세포는 myeloid dendritic cell 과 Langerhans cell이다. 수지상세포는 설하 구강 점막조직을 통해 들어온 알레르겐을 신속하게 잡는 능력이 있고, IL-10, IL-12, TGF-ß 를 생산하게 된다. 수지상세포에

서 분비된 IL-12, IL-10, IL-27등을 통해 Th1 면역반응을, 그리고 TGF-ß와 IL-10을 통해 Th3 면역반응을 활성화시킴으로써 Th2 면역반응을 감소시키고, 이와 더불어 TGF-ß를 통해 IgA 매개 체액성 면역반응을 활성화한다.[3-5]

SLIT은 SCIT과 달리 혈관계통으로 직접 투여되는 것이 아니기때문에 아나필락시스와 같은 전신 이상반응이 나타날 가능성이 적고 투여한 항원이 혈액내에서 검출될 가능성도 낮다.[1] SLIT에서의 면역반응은 설하 구강 점막조직에 발현되어 있는 상대적으로 고정된 수지상세포 수에 따르기 때문에 그 정도가 피하면역반응에 비해 제한적일 수밖에 없다는 측면도 있다. 그러나, 많은 연구를 통해 일단 유효용량(effective dose)에 도달하게 되면 더 높은 용량을 주어도 더 효과를 보이지 않는다고 보고되었다.[6,7]

2. 치료 대상 및 금기

| 요약 |

1. SLIT을 고려할 수 있는 대상은 통상적인 알레르기비염 치료약물로 증상이 충분히 조절 되지 못하는 환자, 치료약물에 이상반응을 보이는 환자, 장기간의 약물치료에 대한 우려와 이를 줄이고 싶어하는 환자이며, SCIT 시행 중 전신 이상반응을 경험하여 환자가 SCIT을 지속하는 것을 원치 않는 경우, 주사치료에 대한 거부감 등을 포함하여 SCIT에 순응도가 낮은 환자에서는 특히 SLIT을 적극적으로 고려할 수 있다. (High)

SCIT과 마찬가지로, 증상이 지속적이고 심한 알레르기비염 환자에서 임상 증상과 연관된 항원에 대한 sIgE가 알레르기 피부반응시험이나 혈청검사 등을 통하여 입증된 경우 SLIT의 대상이 될 수 있다.[8] SLIT의 고려 대상은 1) 통상적인 알레르기비염 치료약물인 H1-항히스타민제나 국소 약물로 증상이 충분히 조절 되지 못하는 환자, 2) 약물요법의 이상반응을 보이는 환자, 3) 장기간의 약물요법에 대한 우려와 이를 줄이고 싶어하는 환자이며, 4) SCIT 시행 중 전신 이상반응을 경험하여 환자가 SLIT을 지속하는 것을 원치 않는 경우, 5) 주사치료에 대한 거부감 등을 포함하여 SCIT에 순응도가 낮은 환자에서는 SLIT을 적극적으로 고려할 수 있다.[8-12] SLIT의 효과는 성인과 소아청소년에서 입증되어 왔다.[13-16] SLIT을 시작 할 수 있는 최소한의 연령에 대한 정의는 없으며, 유아에서의 SLIT의 안전에 관한 자료를 볼 때 연령은 큰 제한점이 되지 않는 것으로 나타났다.

면역요법(SCIT, SLIT 모두)의 절대적 금기증으로는 1) 조절되지 않는 천식 혹은 중증천식, 2) 악성종양이나 심한 면역질환이 있는 환자이며, 상대적 금기증으로는 1) 고혈압, 관상동맥질환 등으로 베타차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제를 장기간 사용중인 환자(응급 상황에서 에피네프린 사용이 불가능한 환자), 2) 부분적으로 조절되는 천식 환자, 3) 정신적 질환이 있거나 순응도가 낮은 환자, 4) 관해 상태의 면역질환이나 면역결핍증 환자, 5) 면

역요법에 대한 전신반응 과거력이 있는 환자, 6) 2-5세 소아이다(**Table 1**). 그리고, 임신 중 기존의 면역요법의 유지는 가능하나, 새롭게 면역요법을 시작하지는 않도록 한다. 또한, SLIT의 경우 항원 추출물 정제 혹은 용액을 투여하는 과정에서 일부 삼키게 될 수 있고 이 과정에서 항원 추출물이 식도와 접하게 됨으로써 호산구성 식도염이 발생하거나 악화될 가능성이 있으므로 호산구성 식도염의 과거력이 있는 환자는 SLIT을 시행하지 않는 것이 좋다.[8,9,11,12] 환자 선정은 증상과 분명한 연관이 있는 항원이 확인된 알레르기비염 환자에서, 금기증이 없는지 확인하고, 기대효과, 이상반응, 지속기간 등을 환자에게 충분히 설명 후 순응도가 좋을 것으로 기대되는 환자를 대상자로 선정하도록 권고한다.[8]

3. 투약 방법

| 요약 |

1. SLIT을 위한 알레르겐 선정은 환자가 항원에 노출되는 정도와 이로 인한 증상의 유발 정도, 그리고 피부단자시험 및 혈청 sIgE 검사 결과를 종합하여 임상적으로 의미가 있는 알레르겐으로 결정한다. (High)
2. 집먼지진드기와 꽃가루 알레르겐에 대한 SLIT은 알레르기비염과 천식환자에서 그 효과가 입증되었다. (High)

1) 알레르겐 선정

SLIT의 알레르겐 선정은 SCIT과 유사하다. 즉, 알레르겐에 노출되는 정도, 증상의 유발 정도, 피부단자시험 및 sIgE 검사 결과를 종합하여 환자에게 임상적으로 의미 있는 한 종류 혹은 가능한 소수의 원인 알레르겐으로 선택하는 것이 바람직하다.[11,12] SCIT은 항원 추출물을 선택하여 필요에 따라 한가지 이상 혼합하여 치료가 가능한 반면, SLIT은 제품화 되어 있는 약제를 처방하면 환자가 구입하여 자가로 투약하는 방법으로 상대적으로 알레르겐 선택에 제한이 있을 수 밖에 없다.

2) 제형 및 복용 방법

SLIT은 항원 추출물을 구강점막으로 노출시키는 것이기 때문에 점적이 가능한 용액, 침에 잘 녹는 알약 형태로 개발되어 있다. 항원 추출물의 역가 표준화는 치료의 임상효과를 높이는데 중요한데, 알약 제형은 용액 제형에 비하여 투여 용량의 오차를 줄이고 환자들이 쉽게 사용할 수 있어서 복약 순응도를 더 높일 수 있다.[22] SLIT으로 투여하는 알레르겐은 SCIT으로 투여하는 양보다 50-100배 더 높게 투여한다. 현재 집먼지진드기와 꽃가루(ragweed, timothy) 항원 추출물을 이용한 정제 형태의 SLIT만이 FDA 승인되어 있다.

다항원에 감작된 환자에서 다항원 추출물을 이용한 면역요법은 이견이 있을 수 있는 부분으로 북미에서는 비교

적 널리 시행되고 있으나, 유럽에서는 단일 또는 소수의 연관된 항원만을 이용하는 것을 선호하고 있다. 설하 점막의 제한된 흡수능력으로 인해 다항원 추출물을 이용한 SLIT은 효과적이지 않을 수 있으며, 최근 연구에서 다항원에 감작된 환자에서 단일항원을 이용한 면역요법을 통해 충분한 효과를 낼 수 있었다는 보고가 근거가 되고 있다.[15] 그 예로, 큰조아재비(timothy)와 잡초 등을 포함한 여러 항원들에 모두 감작된 환자에서 큰조아재비 추출물 한가지만 이용하여 SLIT을 시행했을 때 증상 개선의 효과가 있었다는 보고가 있다.[17]

복용 방법은 식전 30분, 최소 2-3분이상 혀 밑에 투약 후 머문 후 삼키도록 한다. 일반적으로, 최소한 3년 이상의 치료기간을 권장한다.[8] 좋은 효과를 고려한 치료기간은 약제마다 차이가 있으며 이견을 보이는 부분으로 추가적인 연구가 필요하다.

3) 국내 시판 중인 약제

현재 국내에서 시판 중인 SLIT을 위한 면역치료제는 국내 환경에서 중요한 항원인 집먼지진드기 항원 추출물을 이용한 제품들이다(**Table 4**). 그 종류로는 알레르겐 추출물을 혀 밑에 떨어뜨려 시행하는 용액 형태의 스타로랄300설하액(보령바이오파마/Stallergenes, allergen extract, 집먼지진드기), 혀 밑에 녹여서 사용하는 정제 형태의 액트에어설하정(보령바이오파마/Stallergenes, allergen extract, 집먼지진드기), 아카리작스 12SQ집먼지진드기설하정(한국애보트, allergen extract, 집먼지진드기), 라이스정(신영로파마/Lofarma, allergoid, 집먼지진드기) 등이 있다.

Table 4. 국내 시판중인 SLIT 약제

상품명	스타로랄 설하액	액트에어 설하정 초기 / 유지치료단계	아카리작스 설하정	라이스정
성분명	house dust mites purified extract	European house dust mites purified extract, America house dust mites purified extract	Acarizax 12SQ House Dust Mite Sublingual Tab	Allergoid
제조사	STALLERGENES (France)	STALLERGENES (France)	Abbott	Lofarma (Italy)
판매사	(주)보령바이오파마	(주)보령바이오파마	한국애보트	㈜신영
함량·제형	Allergen extract 집먼지진드기정제추출물 10IR/10mL/vial 300IR/10mL/vial	Allergen extract 아메리카집먼지진드기 정제추출물 유럽집먼진드기 정제추출물 100IR/100mg/정, 300IR/100mg/정	유럽집먼지진드기 정제추출물 6SQ 아메리카집먼지진드기 정제추출물 6SQ	Allergoid 집먼지진드기정제추출물 300AU/정 1,000AU/정
	제형 : 용액	제형 : 설하정	제형 : 설하정	제형 : 설하정

4. 치료 효과

| 요약 |

1. 알레르기비염에서 SLIT은 증상을 완화시키고 약물사용을 감소시킨다. (High)
2. SLIT의 치료효과 판정은 증상호전과 약물사용의 감소로 한다. 이를 평가하기 위해 VAS, CSMS를 사용할수 있다. (High)
3. 면역요법을 받는 환자들에서 경과관찰 중 치료효과 판단을 위해 혈청 sIgE 및 sIgG4의 측정과 피부반응시험을 고려해 볼 수 있다. (Very low)

1) SLIT의 효과

코크란 리뷰에 따르면, SLIT은 알레르기비염에서 위약과 비교하여 유의하게 증상 호전을 보였으며, 약물사용 또한 유의하게 감소하였다.[18] 알레르기비염 증상점수는 표준화 평균차이(standardized mean difference, SMD)가 -0.49 (95% CI, -0.64, -0.34) 감소하였고, 약물사용점수는 -0.32 (95% CI, -0.43, -0.21)의 차이가 있었다. 대부분의 체계적 문헌고찰에서는 위약 대비 SLIT의 효능은 SMD 0.3-0.5 정도로 보고하였고, 치료 기간이 12개월 이상일수록 그 효과는 커진다(SMD, 0.7).[19]

위약 대비 SLIT의 효과를 계절성 알레르겐과 통년성 알레르겐으로 나누어서 비교했을 때, 효과 크기(effect size)는 통년성 알레르겐에서 조금 더 크게 나타났다. 알레르기비염 증상점수는 계절성 알레르겐 -0.34 (95% CI, -0.44, -0.25), 통년성 알레르겐 -0.93 (95% CI -1.69, -0.17)이었으며, 약제사용점수는 각각 -0.30 (95% CI, -0.41, -0.19), -0.43 (95% CI -0.89, 0.02)이었다.[20] 알레르기비염에서 치료약제와 위약 사이의 코증상점수(total nasal symptom score, TNSS)를 비교할 때, 집먼지진드기와 잔디 꽃가루, 잡초 꽃가루 설하정 모두 위약보다 유의하게 증상이 개선되었다.[21]

2) SCIT과 SLIT의 효능 비교

SLIT과 SCIT에 대한 유효성 비교는 대부분 간접 비교에 기반한 메타분석이며, 무작위시험이 거의 없어 둘 중 어느 것이 더 효과적인지에 대한 근거는 부족한 실정이다.[19] 집먼지진드기에 대한 SCIT과 SLIT을 직접적으로 비교한 무작위시험에서, 한 연구는 SCIT이 SLIT보다 3년간의 치료 종료 시 증상개선에 더 효과적이라고 보고하였으나 다른 연구에서는 치료 1년 후 증상점수 및 약물사용점수는 차이가 없다고 보고하였다.[22,23] 두가지 면역요법을 비교한 네트워크 메타분석 연구에서 잔디 꽃가루에 대한 SCIT, SLIT 설하정 및 용액 모두 증상점수 및 약물사

용점수에는 차이가 없었다.[24] 집먼지진드기에 대한 네트워크 메타분석 결과는 SLIT에 비해 SCIT 의 증상개선 효과가 조금 더 큰 것으로 보고하였다.[25]

3) 치료효과 판정

면역요법의 효과 판정에 있어 가장 중요한 지표는 CSMS이다**(부록 Table 8)**.[26] 코증상(코가려움, 재채기, 콧물, 코막힘)과 눈증상(가려움, 충혈, 눈물) 총 6항목에 대해 0-3점으로 표시한다. 약물사용점수는 경구/국소 H1-항히스타민제 1점, 비강내 스테로이드제 2점, 경구 스테로이드제를 3점으로 하여 매일 점수를 매긴다. 증상 점수는 총점을 6으로 나누어 0-3점으로 변환시킨 후 약물사용점수와 더해 총점을 계산한다. 이외에도 삶의 질 측정 도구로 SF-12 또는 SF-36을 사용할 수 있고, RQLQ를 이용하여 증상 개선 정도를 평가할 수 있다.[27-29] 실제 임상에서는 VAS를 이용하는 것도 도움이 된다.[30]

SLIT에서 치료효과를 모니터링 할 수 있는 바이오마커에 대한 근거는 부족한 실정이다. 면역요법의 기전에 따라 혈청 sIgE 는 감소하고 혈청 sIgG4는 증가한다고 알려져 있으나, SCIT보다 차이가 적거나 변화가 없다는 보고도 있다.[9] 잔디 꽃가루에 대한 SLIT을 2년간 시행 후 혈액의 바이오마커를 분석한 연구에서, 혈청 sIgE는 치료 후 1달 째 초기 증가 구간을 거쳐, 치료 기간 동안 유의하게 감소하였으며, 혈청 sIgG4는 치료 후 1년째 약 40배 정도 증가하여 이후 기간 동안 유지되었다.[31] 또 다른 잔디 꽃가루에 대한 SLIT 연구에서, 2-3년간 치료 후 혈액에서 sIgG2와 sIgG4가 양성인 기억 B세포가 증가되었다고 보고하였다.[32] 면역요법에 효과가 있는 환자에서 그렇지 않은 경우보다 진단 당시 혈청 sIgE와 tIgE의 비(sIgE/tIgE ratio)가 높다는 연구 결과도 있었다.[33] 이외에도 혈액을 이용한 다중오믹스분석 및 염기서열분석 등을 통한 기법으로 SLIT에 대한 바이오마커를 발굴하려는 연구가 시도되고 있다.[31]

5. 이상반응과 처치

| 요약 |

1. SLIT의 첫번째 투약 후 30분 동안 병원에서 환자를 관찰해야 하며, 아나필락시스에 대처할 수 있는 장비와 의료진의 감독이 필요하다. (Low)
2. SLIT 환자들에게 발생할 수 있는 이상반응과, 그에 대한 대처법을 숙지할 수 있도록 정보를 제공해야 한다. (Very low)

SLIT은 안전한 치료법으로 알려져 있으며, 전신 이상반응 발생 비율은 약 1.1% 정도로 SCIT (2.4%)보다 상대적으로 낮다.[34,35] SCIT에 비하여 전신 이상반응은 덜 발생하지만, SLIT에서도 아나필락시스와 같은 이상반응이

보고된 바가 있으므로 역시 주의를 요한다.[36] 첫번째 투약 후 반드시 최소 30분 동안 환자를 관찰해야 하며, 아나필락시스에 대처할 수 있는 의료진의 감독이 필요하다. 대부분의 이상반응은 주로 집에서 발생하므로 환자들은 이상반응(특히 심각한 이상반응)에 대하여 인지하고 관리할 수 있도록 충분한 정보를 제공받아야 한다. 만약 1회 이상의 아나필락시스와 같은 심각한 이상반응이 발생한 경우 치료의 이득과 위험에 대해 다시 논의하고 치료를 지속할지 여부를 결정해야 한다.[8,37] 조절되지 않는 중증 천식 또는 SLIT으로 인해 천식의 악화가 반복될 경우에는 주의가 필요하다.[37]

일시적인 국소 점막 반응(구강 소양증, 감각이상, 점막 부종, 인후 자극 등) 또는 복통이 치료 초기에 주로 발생한다.[36] 대부분의 국소 증상은 경미한 정도로 대개 저절로 회복되며, 4%-8% 이하에서 치료 중단으로 이어진다는 보고가 있다.[6,38-40] 환자가 발치 또는 구강 내 수술을 받은 경우, 유치 탈락 후, 입안의 궤양이나 상처가 박생한 경우, 천식 환자가 상기도 감염에 걸린 경우에는 이상반응을 줄이기 위해 일시적으로 치료를 중단할 수 있다(Table 5).

Table 5. SLIT 중 발생 가능한 상황에 대한 대처법

	발생 가능한 상황	전문가 권유
1	1-7일간 약제 중단	용량 감소 불필요
2	8-14일간 약제 중단	용량 감소는 불필요하나 용량을 증량 중이었다면 첫번째 용량부터 재시작
3	〉14일간 약제 중단	의사와 상의하여 다음 용량 결정하고 클리닉에 내원하여 의료진 관찰하에 복용
4	스케일링	24시간 후 복용
5	발치, 잇몸 수술, 헤르페스, 구내염, 궤양 등	완치할 때 까지 복용 중단
6	장염	완치할 때 까지 복용 중단
7	식품 또는 약물에 의한 중등도 이상의 과민반응 발생	중단 하고 72시간 이내 의사와 상담
8	베타차단제	상대적 금기
9	Monoamine oxidase (MAO) 억제제	상대적 금기
10	안지오텐신 전환효소 억제제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)	복용 가능
11	비스테로이드성 소염진통제 (Nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)	복용 가능

6. 경과 관찰 및 종료, 자연 경과에 미치는 영향, 지속효과

| 요약 |

1. SLIT은 최소 3년 이상 치료하며, 치료 중단 후에도 장기간 효과가 지속된다. (High)

1) 경과 관찰 및 종료

면역요법의 효능을 평가하는 대부분의 임상시험에서는 치료 후 1-2년 동안 환자를 추적관찰하였다. 잔디 꽃가루에 대한 SLIT 연구에서 3년간 치료 후 2년간 추적관찰 기간 동안 지속적인 이득을 보였다.[41-44] 집먼지진드기에 대한 SLIT에 대해서는 1년간 치료 후 1년 동안 효과를 지속하였으며,[45] 1년/2년/3년 치료 결과를 비교한 연구에서는 3년간 치료한 경우에 임상적 이득이 더 컸다.[46] 치료 중단 후 장기적인 효과를 얻기 위해서는 최소 3년의 치료가 권장된다.

면역요법의 치료기간은 환자의 임상반응, 중증도, 이상반응 이력, 선호도 등을 고려하여 개별적으로 정해야 한다.[47] 면역요법에 대한 반응을 정기적으로 평가해야 하며, 면역요법 중단 후 재발을 고려하여 치료 이득과 편의성을 고려하여 3년 이상 지속하는 것이 좋다.

2) 자연 경과에 미치는 영향

주로 소아 알레르기비염 환자에서 SLIT의 천식 예방효과에 대해 연구되었으며, SLIT은 천식 발생 감소와 새로운 항원 감작의 감소 효과가 있었다.[48,49] 3년간 SLIT을 받은 경우와 비교하여 면역요법을 시행하지 않은 대조군에서는 3년 뒤 천식 발생률이 3.8배 높았다.[49] 기도과민성이 있었던 소아 환자에서는 SLIT 후 메타콜린 유발시험 양성 비율이 감소하였다.[48] 하지만, 2018년 유럽에서 발표한 무작위임상시험에서, 잔디 꽃가루 알레르기비염으로 진단된 812명의 소아 환자에서 SLIT은 천식의 발생에는 유의한 차이가 없고, 천식 및 비염 증상 조절 및 약제 사용에는 우월한 효과가 있었다.[44] 집먼지진드기 항원에 단독으로 감작된 환자들에서 SLIT을 3, 4, 5년간 시행한 환자를 대조군과 비교하였을 때, 대조군은 적어도 1개의 새로운 항원에 감작된 반면, 치료군에서는 각각 21.4%, 12.5%, 11.7%로 대조군에 비해 낮았으며 치료 기간이 길수록 그 빈도는 줄어들었다.[50] 집먼지진드기(Der p 1, Der p 2) 및 꽃가루(Phl p 1, Par j 1, Bet v 1)에 대한 SLIT을 약물치료만 시행한 대조군과 비교하였을 때 새로운 항원 감작은 SLIT 군에서 유의하게 낮았으며(3.1% vs. 34.8%; OR, 16.85; 95% CI, 5.73-49.13), 경증 지속성 천식 또한 적게 발생하였다(1.5% vs. 28.8%; OR, 0.04; 95% CI, 0.01-0.17).[48]

3) 지속효과

SLIT 중단 후 치료효과가 지속되는가에 대해서는 많은 무작위임상시험을 통해 입증되었다.[51] 잔디 꽃가루에 대한 SLIT을 3년 동안 시행한 후 추적관찰 하였을 때, 치료 종료 후 4년까지도 증상 개선 및 약제사용 감소 효과가 있었다.[52] 집먼지진드기에 대한 SLIT을 3년 시행한 경우 임상적 효과는 치료 후 7년 동안 지속되었고, 4년 또는 5년 치료를 받은 환자의 경우 8년 동안 임상 효과가 지속되었다.[50]

7. 참고문헌

1. Lawrence MG, Steinke JW, Borish L. Basic science for the clinician: Mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;117:138-42.
2. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am 2016;36:71-86.
3. Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol 2008;122:603-9 e5.
4. Mascarell L, Saint-Lu N, Moussu H, Zimmer A, Louise A, Lone Y, et al. Oral macrophage-like cells play a key role in tolerance induction following sublingual immunotherapy of asthmatic mice. Mucosal Immunol 2011;4:638-47.
5. Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcepsilonRI expression. J Allergy Clin Immunol 2003;112:141-8.
6. 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.
7. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1608-14 e6.
8. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73:765-98.
9. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organ J 2014;7:6.

10. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.

11. 대한비과학회. 알레르기비염 업데이트. 2022.

12. 대한천식알레르기학회. 임상의를 위한 진료가이드라인 알레르기비염. 2015.

13. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 2000;55:369-75.

14. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. Pediatr Allergy Immunol 1997;8:21-7.

15. 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.

16. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1631-8.

17. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. J Allergy Clin Immunol 2009;124:150-6 e1-5.

18. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;2010:Cd002893.

19. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:108-352.

20. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD002893.

21. Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1081-8.e4.

22. Xian M, Feng M, Dong Y, Wei N, Su Q, Li J. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma. Int Arch Allergy Immunol 2020;181:71-80.

23. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, Ozcora E, Dirican A. Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2008;70:144-50.

24. Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, Lawton S, Calderon MA. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. J Allergy

Clin Immunol Pract 2015;3:256-66.e3.

25. Kim JY, Jang MJ, Kim DY, Park SW, Han DH. Efficacy of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite Allergy: A Network Meta-Analysis-Based Comparison. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:4450-8.e6.
26. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014;69:854-67.
27. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. J Allergy Clin Immunol 1994;94:182-8.
28. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 1991;21:77-83.
29. Laforest L, Bousquet J, Pietri G, Sazonov Kocevar V, Yin D, Pacheco Y, et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. Int Arch Allergy Immunol 2005;136:281-6.
30. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-68.
31. Barker-Tejeda TC, Bazire R, Obeso D, Mera-Berriatua L, Rosace D, Vazquez-Cortes S, et al. Exploring novel systemic biomarker approaches in grass-pollen sublingual immunotherapy using omics. Allergy 2021;76:1199-212.
32. Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, Hew M, Bakx A, Aui PM, et al. Induction of IgG(2) and IgG(4) B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. Allergy 2020;75:1121-32.
33. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1103-10, 10.e1-4.
34. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy 2017;72:462-72.
35. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:60-70.
36. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012;67:302-11.
37. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual

immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:276-82.e2.

38. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2011;127:64-71, .e1-4.

39. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy 2006;61:185-90.

40. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2014;134:568-75.e7.

41. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. Clin Transl Allergy 2015;5:12.

42. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immunol 2010;125:131-8.e1-7.

43. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2012;129:717-25.e5.

44. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018;141:529-38.e13.

45. Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1840-8.e10.

46. Lin Z, Liu Q, Li T, Chen D, Chen D, Xu R. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:82-7.

47. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S1-55.

48. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.

49. Novembre E, Galli E, 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.

50. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 2010;126:969-75.

51. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. Allergy 2020;75:1107-20.

52. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M, et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 2013;43:568-77.

VI

자주 묻는 질문 (FAQ)

VI

자주 묻는 질문 (FAQ)

Q 1. 면역요법의 효과 판정을 위한 특이 IgE 혹은 특이 IgG4 검사의 추적주기와 목표 수준은 어떻게 되나요?

혈청 특이 IgE는 면역요법 초반에 일시적으로 증가하였다가 점차 감소하나, 면역요법의 예후나 임상 증상과는 연관성이 없는 것으로 알려져 있는데, 집먼지진드기에 대한 피하 또는 설하면역요법 이후 특이 IgE와 총 IgE의 비(sIgE/tIgE ratio)가 비염/천식의 증상호전과 연관성이 있었다는 후향적 분석연구 결과가 보고된 바가 있습니다. 혈청 특이 IgG4는 피하면역요법에 의해 증가하며 비강유발검사를 통한 민감도 감소와 연관이 있었고 특이 IgG4/특이 IgE 비는 피하면역요법 중에 피부반응의 감소와 연관이 있었다는 보고가 있습니다.

따라서, 특이 IgE와 특이 IgG4의 추적과 관련해서는 향후 더 많은 연구가 필요합니다. 그러나, 면역요법의 효과 판정을 위한 유용한 혈청학적 마커가 없는 현시점에서는 실제 임상에서 효과판정의 도구로 이용해 볼 수 있습니다. 효과 판정을 위해 이용한다면 6개월에서 1년 주기로 측정할 것을 권유합니다. ▸ **본문 III. 알레르기 면역요법 [37p], V. 설하면역요법 [63p]**

Q 2. 면역요법 고려 시 연령 제한이 있나요?

특정 상한 혹은 하한 연령 제한은 없으나, 면역요법에 협조적이며 순응할 수 있는 환자에서 면역요법을 고려해야 하며, 노령에서는 기저질환에 의해서 면역요법의 이상반응 위험도가 상승될 위험성과 더불어 비용 효과 측면을 감안해야 합니다. ▸ **본문 III. 알레르기 면역요법 [23-24p], IV. 소아면역요법 [53p], V.설하면역요법 [60p]**

Q 3. 알레르기 검사에서 여러 개의 알레르겐에 양성이 나오는 환자에서 면역요법 대상 항원을 어떻게 선정해야 하나요?

다중 감작과 다중 알레르기 환자를 감별하는 것이 중요합니다. 환자가 일상 생활 중에 잦은 빈도로 알레르겐에 노출되면서 알레르기 증상을 유발하는 알레르겐을 면역요법의 대상 항원으로 선정해야 합니다. 다중 감작이지만 실제로 알레르겐 증상이 없는 경우도 많습니다. 다중 알레르기 환자라 여기는 경우에는 교차반응을 고려해야 합니다. 미국형 집먼지진드기와 유럽형 집먼지진드기가 모두 포함된 경우에는 두 종을 모두 포함해야 하고 꽃가루는 같은 속(genus)이나 아과(subfamily)에 속하는 꽃가루 중 지역적으로 가장 많이 노출되며 강한 알레르기 반응을 보이는 한가지 꽃가루를 선택하여 면역요법을 시행할 수 있습니다. 다중 알레르기 환자에서 주요한 한 종류의 알레르겐을 투여할 지, 여러 종류의 알레르겐을 대상 항원으로 선정해야 할지는 연구자마다 다른 의견을 가지고 있습니다. ▸ **본문 III. 알레르기 면역요법 [26p]**

Q 4. 여러 개의 알레르겐에 대해서 면역요법을 시행하는 경우 실제로 알레르겐을 어떻게 혼합해야 하나요?

미국과 유럽의 면역요법방식에 따라 알레르겐 혼합의 접근 방법에 상당한 차이가 있습니다.

미국방식에서는 일정량의 유지치료기간에 정해진 알레르겐 유지용량을 투여할 수 있도록 혼합하기 때문에 혼합과정에서 알레르겐 농도가 희석되지 않으며, 투여하는 알레르겐의 갯수에 제한이 없습니다. 그러나 유럽방식으로 면역요법을 할 경우에는 여러 개의 알레르겐으로 면역요법을 시행하는 경우에는 혼합 과정에서 각 알레르겐의 농도가 희석되므로 각 알레르겐의 효과적인 적정 치료용량을 확보하기 위해 교차항원성을 고려하여 가능한 적은 수의 알레르겐을 혼합할 것을 권장합니다. 또한 곰팡이와 바퀴 추출액에는 단백질 분해 효소가 포함되어 있어 다른 알레르겐과 혼합할 경우 항원성을 훼손시킬 수 있으므로 바퀴와 곰팡이 추출액은 다른 알레르겐과 다른 병에 조제하도록 합니다. ▸ 본문 III. 알레르기 면역요법 [29p]

Q 5. 알레르겐 면역요법 유지단계에서 다른 제조사의 면역치료제로 교체할 경우 용량 조절은 어떻게 하나요?

현재 다른 제조사의 면역치료제로 교체할 경우 용량조절 방법은 표준화 되어있지 않습니다. 교체한 면역치료제의 시작용량은 환자의 병력, 현재 증상의 정도, 면역치료제의 항원성 등을 고려하여 결정해야 하며, 현재 국내에서 사용가능한 면역치료제 중 Hollister 사의 제품으로 교체할 경우 이는 수용성일 뿐 아니라 다른 제품에 비해 항원성이 높아 충분히 감량하여 시작하는 것이 권장되며 교체 투여 후 이상반응 발생을 면밀히 확인해야 합니다. 또한, 알레르기 비염, 천식, 아토피피부염 등 질환에 따라서 원인 알레르겐에 대한 감작의 정도가 다르기 때문에 알레르기 질환에 따른 주의도 필요합니다. 예를 들어 아토피피부염의 경우 일반적으로 알레르기 비염이나 천식에 비해 원인 알레르겐에 대한 특이 IgE 수치가 높아 상대적으로 적은 알레르겐 용량에서도 이상반응을 나타낼 수 있습니다.

Q 6. 예정된 날짜에 방문하지 않았을 때 용량 조절은 어떻게 하나요 ?

증량단계 시 용량조절: 예정된 날짜에 면역요법이 시행되지 않았을 경우 용량을 조절하는 것에 대한 체계적 연구는 존재하지 않습니다. 그러나 증량단계에서 주사사이의 간격이 증가될수록 이상반응 발생의 가능성이 있으므로 예정된 날짜보다 1주 이내로 주사가 지연되면 계속 증량이 가능하며, 8~13일 지연 시 이전용량 유지, 14~21일 지연 시 이전용량의 25% 감량, 22~28일 지연 시 이전용량의 50%를 감량할 수 있습니다.

유지단계 시 용량조절: 증량단계와 마찬가지로 유지단계에서도 예정된 날짜에 면역요법이 시행되지 않았을 경우 용량을 조절하는 것에 대한 체계적 연구는 존재하지 않습니다. 그러나 일반적으로 예정된 날짜보다 시간이 오래 경과할수록, 더 낮은 용량으로 다음 면역요법을 시행하는 것이 권장됩니다. 감량한 용량에 의해 전신반응이 일어나지 않는다면 이전의 유지용량까지 단계적으로 증량할 수 있습니다. ▸ 본문 III. 알레르기 면역요법 [31-33p]

Q 7. 주사후 경과 관찰 항목, 시간, 장소, 인력에 대한 권고안이 있나요?

전신 이상반응의 경우 대부분 주사 후 30분 이내에 발생하지만 주사 후 2시간 이후에 발생하였다는 보고도 있어 주의를 요합니다. 이러한 점을 고려하여 환자는 주사 후 아나필락시스와 같은 심각한 이상반응 발생 시에 대처할 수 있는 의료진, 장비, 환경이 갖춰진 곳에서 적어도 30분은 머물러야 합니다. 전신 이상반응 발생 가능성이 높은 환자는 주사 후 30분 이상 병원에 머무르는 것이 바람직하며, 자가주사용 에피네프린(epinephrine) 휴대를 고려해볼 수 있습니다. **‣ 본문 III. 알레르기 면역요법 [33p]**

Q 8. 응급처치 키트 구비 항목은 무엇인가요?

아나필락시스 발생시 환자 계측을 할 수 있는 장비들이 필요하며, 청진기, 혈압계, 지혈대, 주사기 등이 이에 해당합니다. 또한 아나필락시스 발생시 즉각적으로 산소 공급이 가능한 마스크, 비강 캐뉼라 등 장비가 있어야 합니다. 아나필락시스 대처를 위한 에피네프린(1:1000), 주사용 H1-항히스타민제, 주사용 스테로이드제, 승압제, 생리식염수 등의 약물도 갖추어야 합니다. **‣ 부록 Table 7 [86p]**

Abbreviations

SCIT | subcutaneous immunotherapy

SLIT | sublingual immunotherapy

OIT | oral immunotherapy

ILIT | intralymphatic immunotherapy

EPIT | epicutaneous immunotherapy

FAQ | frequently asked questions

RCT | randomized controlled trial

sIgE | allergen-specific immunoglobulin E

sIgG4 | allergen-specific immunoglobulin G4

ARIA | Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

OR | odds ratio

CI | confidential interval

RR | relative risk

FEV1 | forced expiratory volume in 1 second

PEFR | peak expiratory flow rate

VAS | visual analogue scale

CSMS | combined symptoms and rescue medication scores

RQLQ | rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire

FDA | Food and Drug Administration

EMA | European Medicines Agency

TIgE | total immunoglobulin E

TU | therapeutic unit

WAO | World Allergy Organization

nTreg | natural regulatory T

iTreg | inducible regulatory T

SMD | standardized mean difference

TNSS | total nasal symptom score

VII

부록

VII

부록

Table 1. Effective maintenance dose of major component allergen for allergen immunotherapy

Allergen	Author	Year	Major allergen	Effective dose	Suboptimal dose
Dermatophagoides	Ewan et al.[2]	1988	Der p 1	11.9 mcg	0.7 mcg
	Haugaard et al.[3]	1993		7.0 mcg	
	Olsen et al.[4]	1997		7.0 mcg	
Short ragweed	Van Metre et al.[5]	1980	Amb a 1	11 mcg	
	Creticos et al.[6]	1985		6 mcg	
	Creticos et al.[7]	1989		12.4 mcg	0.6 mcg
	Furin et al.[8]	1991		24 mcg	2 mcg
Grass	Varney et al.[9]	1991	Phl p 5	18.6 mcg	
	Dolz et al.[10]	1996	Dac q 5 + Lol p 5 + Phl p 5	15 mcg	
	Walker et al.[11]	2001	Phl p 5	20 mcg	
	Frew et al.[12]	2006	Phl p 5	20 mcg	2 mcg
Birch	Bodtger et al.[13]	2002	Bet v 1	12 mcg	
	Khinchi et al.[14]	2004		3.28 mcg	
Cat dander	Hedlin et al.[15]	1991	Fel d 1	17.3 mcg	
	Alvarez-Cuesta et al.[16]	1994		11.3 mcg	
	Varney et al.[17]	1997		15 mcg	
	Ewbank et al.[18]	2003		15 mcg	3 mcg
	Nanda et al.[19]	2004		15 mcg	3 mcg
Dog dander	Lent et al.[20]	2006	Can f 1	15 mcg	3 mcg
Alternaria	Horst et al.[21]	1990	Alt a 1	1.6 mcg	
	Kuna et al.[22]	2011		8.0 mcg	

Table 2. Available allergen extracts for allergen immunotherapy in Korea

Method	Manufacturer	Product name	Allergens	
SCIT	Allergy Therapeutics	Tyrosine S	HDMs	*Dermatophagoides farinae* (북아메리카 집먼지진드기)
				Dermatophagoides pteronyssinus (유럽 집먼지진드기)
			Tree pollen	Alder pollen (오리나무)
				Ash pollen (물푸레나무)
				Beech pollen (너도밤나무)
				Birch pollen (자작나무)
				Hazel pollen (개암나무)
				Oak pollen (참나무)
			Weed pollen	Mugwort pollen (쑥)
				Ragweed pollen (돼지풀)
			Grass pollen	Grass mixed (잔디혼합)[a]
			Mold	Alternaria (알터나리아)
				Cladosporium (클라도스포리움)
			Animal epithelia	Cat hair (고양이털)
				Dog hair (개털)
				Horse hair (말털)
			Insect	Cockroach (바퀴벌레)
	Allergopharma	NOVO-HELISEN Depot	HDMs	Dermatophagoides farinae (북아메리카 집먼지진드기) 50% + Dermatophagoides pteronyssinus (유럽 집먼지진드기) 50%
			Animal epithelia	Cat fur (고양이털)
				Dog hair (개털)
			Mold	Alternaria (알터나리아)
	Allergopharma	ALLERGOVIT	Tree pollen	Birch pollen (자작나무)
				Birch pollen (자작나무) 35% + Alder pollen (오리나무) 30% + Hazel pollen (개암나무) 35%
			Grass, Weed pollen	Grass mixed (잔디혼합)[b] 60%+ Mugwort pollen (쑥) 20% + Rye pollen (호밀풀) 20%
			Grass, Tree pollen	Grass mixed (잔디혼합) 60%+ Birch pollen (자작나무) 20% + Rye pollen (호밀풀) 20%
			Grass pollen	Grass mixed (잔디혼합) 60%+ Rye pollen (호밀풀) 40%

<table>
<tr><th>Method</th><th>Manufacturer</th><th>Product name</th><th colspan="2">Allergens</th></tr>
<tr><td rowspan="14">SCIT</td><td rowspan="14">Hollister-Stier</td><td rowspan="14"></td><td rowspan="2">HDMs</td><td>Dermatophagoides farinae (북아메리카 집먼지진드기)</td></tr>
<tr><td>Dermatophagoides pteronyssinus (유럽 집먼지진드기)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Tree pollen</td><td>Alder pollen (오리나무)</td></tr>
<tr><td>Beech pollen (너도밤나무)</td></tr>
<tr><td>Birch pollen (자작나무)</td></tr>
<tr><td>Oak pollen (참나무)</td></tr>
<tr><td>Tree mixed (수목 혼합)[c]</td></tr>
<tr><td>Grass pollen</td><td>Grass mixed (잔디혼합)[d]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Weed pollen</td><td>Ragweed pollen (돼지풀)</td></tr>
<tr><td>Mugwort pollen (쑥)</td></tr>
<tr><td>Mold</td><td>Alternaria (알터나리아)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Animal epithelia</td><td>Cat fur (고양이털)</td></tr>
<tr><td>Dog hair, Dog dander (개털, 개비듬)</td></tr>
<tr><td>Insect</td><td>Cockroach (바퀴벌레)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">SLIT</td><td>Lofarma</td><td>Lais</td><td rowspan="5">HDMs</td><td rowspan="4">Dermatophagoides farinae (북아메리카 집먼지진드기) 50% +
Dermatophagoides pteronyssinus (유럽 집먼지진드기) 50%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stallergenes Greer</td><td>Staloral</td></tr>
<tr><td>Actair</td></tr>
<tr><td>ALK-Abelló</td><td>Acarizax</td></tr>
<tr><td>Zhejiang Wolwo Bio-Pharma</td><td>Chanllergen</td><td>Dermatophagoides farinae (북아메리카 집먼지진드기) 100%</td></tr>
</table>

a, grass mixed included pollens of Bent, Brome, Cocksfoot, Dogstail, Oat grass, Fescue meadow, Foxtail meadow, Meadow grass, Rye grass, Timothy grass, Vernal, and Yorkshire fog, b, grass mixed included pollens of Kentucky bluegrass, Meadow fescue, Orchard grass, Rye grass, Timothy grass, and Velvet grass, c, tree mixed included pollens of White Ash, River/Red Birch, Black Walnut, Common Cottonwood, American Elm, Shagbark Hickory, Hard Maple, Red Oak, American Sycamore, and Black Willow, d, grass mixed included pollens of Kentucky Bluegrass, Orchard grass, Redtop, and Timothy grass. SCIT, subcutaneous immunotherapy; SLIT, sublingual immunotherapy.

Table 3. Probable effective dose range for allergen extracts US standardized units[23)]

Allergen	Labeled potency	Probable effective dose range or concentration
House dust mites: *D. farinae and D. pteronyssinus*	3,000, 5,000, 10,000 BAU/mL	500~2,000 AU and 30,000 AU/mL
Cat hair/epithelium	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 100,000 AU/mL	6~12μg of Amb a 1 1,000~4,000 AU
Dog, non-standardized	1 : 10 to 1 : 100 wt/vol	15μg of Can f 1
Others, non-standardized	10,000~40,000 PNU/mL	Highest tolerated dose

Table 4. Example of patient consent form for allergen immunotherapy

알레르기 면역요법 환자 설명문 및 동의서

1. 면역요법의 개요

알레르기 면역요법이란 알레르기 천식과 알레르기비염, 아토피 피부염, 곤충독 알레르기 환자에서 적용할 수 있는 근치를 위한 치료법으로 알레르기질환의 원인이 되는 알레르겐을 소량부터 천천히 증량하며 환자에게 투여하여 환자에서 원인 알레르겐에 대한 내성을 유도하여 알레르기질환을 호전시키는 치료법입니다. 알레르기 면역요법은 모든 알레르기 환자에게 적용이 되는 것은 아니며 원인 알레르겐이 확실한 경우, 원인 항원의 회피가 불가능한 경우, 약제 사용에 대한 이상반응이 있거나 약물 요법으로 증상 조절이 힘든 경우에 집먼지진드기, 꽃가루, 곰팡이, 바퀴, 반려동물 등의 기존의 긍정적인 효과가 입증된 항원에서 면역요법을 시도해 볼 수 있습니다. 또한 벌에 쏘였을 때 아낙필락시스를 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 증상과 사용약물의 감소, 기관지 과민증의 개선 등의 치료효과를 보이는 것으로 알려져 있습니다. 또한 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 이상반응을 최소화하기 위해 소량부터 서서히 항원 투여량을 증가시키는 증량단계와 이러한 치료효과가 유지되도록 같은 양을 일정간격으로 투여하는 유지단계의 두 단계로 이루어져 있습니다. 증량 단계에서는 일반적으로 1주일 간격으로 용량을 두 배씩 증가시키는 것이 원칙이나, 국소 및 전신반응 여부나 환자의 상태에 따라 용량을 조절합니다. 전통적인 방법의 표준 면역요법로 시행할 경우 초기 치료기간은 대개 4~6개월이 소요되나 환자의 사정에 따라 급속 면역요법(rush immunotherapy)나 집중 면역요법(cluster immunotherapy)로 기간을 단축시켜서 시행할 수 있습니다. 유지단계에서는 최대 투여 용량으로 4~8주 간격으로 투여를 유지하며, 면역요법의 효과를 보일 경우 3년 이상 유지 치료를 하여야 치료 종료 후에도 지속적인 효과를 기대할 수 있습니다.

4. 발생 가능한 이상반응

면역요법은 원인 알레르겐을 소량씩 증량하여 투여하는 방법으로 과정 중에 일부 국소 및 전신반응이 발생할 수 있습니다. 비교적 흔히 나타날 수 있는 주사 부위의 가려움증, 발적, 경결, 부종 등의 국소반응은 대부분 냉찜질, 항히스타민제 등으로 쉽게 호전됩니다. 하지만 국소반응이 심하게 나타난 경우에는 전신반응의 위험성이 있으므로 주의를 요합니다. 전신 두드러기, 혈관부종, 기도의 부종에 따른 호흡장애, 천식과 비염증상의 급성 악화, 어지러움, 혈압강하, 실신과 같은 전신반응은 주사당 0.01~0.3% 정도로 드물게 나타나는 것으로 알려져 있으나 에피네프린 주사, 산소, 수액, 기관지확장제 투여, 스테로이드 주사 등 즉각적인 응급 치료를 요하므로 각별히 유의해야 합니다. 이러한 전신반응도 적절한 조치에 의해 대부분 호전될 수 되지만 2,500,000 주사당 1회 정도로 매우 드물게 치명적인 이상반응이 발생할 수도 있습니다. 이러한 이상반응은 일부에서 지연형으로 발생하는 경우도 있지만 대부분의 경우 주사 후 30분 이내에 발생하므로 유사시 의료진의 신속한 대처를 위해 주사 후 최소한 30분은 병원에서 관찰하여야 합니다.

5. 면역요법의 조기 중단이 고려되는 경우

면역요법을 시작하여 유지단계 치료를 1년 이상 시행했음에도 불구하고 증상 호전이 없는 경우, 면역요법 중 아나필락시스와 같은 심각한 전신반응이 발생하는 경우, 면역요법 중 환자의 협조가 잘 이루어지지 않는 경우, 면역요법의 금기사항에 해당하는 경우가 새로이 발생하는 경우에는 면역요법 중간에 조기 중단을 고려할 수 있습니다. 면역요법 환자가 임신을 할 경우, 환자가 유지단계에서 이상반응 없이 안정적으로 치료를 받고 있는 경우에는 중단 없이 계속 유지할 수 있습니다. 하지만 임산부에게서 면역요법은 전신반응 발생 가능성 때문에 일반적으로 초기치료를 시작하지는 않습니다.

본 환자는 위의 면역요법의 효과, 방법, 관련하여 발생할 수 있는 이상반응 등 여러 가지 상황에 대해서 충분한 설명을 들었으며 본인의 자유로운 의사에 따라 면역요법에 동의하고 의료진에 협조하여 시행할 것에 동의합니다.

일시: _____ 년 _____ 월 _____ 일

환자: 성명 ________ 서명 ________

연락처 ____________________

법정대리인(필요시): 성명 ________ 서명 ________

연락처 ____________________

주치의: 성명 ________ 서명 ________

연락처 ____________________

Table 5. Examples of protocol for allergen immunotherapy
(프로토콜은 각 병원의 사정에 맞게 변형할 수 있음)

A. Hollister-Stier® (성인)

Vial	Dosage	Conventional
1/1000 (yellow)	0.1 mL	Week 1
	0.3 mL	Week 2
	0.6 mL	Week 3
1/100 (green)	0.1 mL	Week 4
	0.3 mL	Week 5
	0.6 mL	Week 6
1/10 (blue)	0.1 mL	Week 7
	0.3 mL	Week 8
	0.6 mL	Week 9
1/1 (red)	0.05 mL	Week 10
	0.08 mL	Week 12
	0.15 mL	Week 14 혹은 Week 16
	0.2 mL	4주 간격
	0.25 mL	4주 간격
	0.30 mL	4주 간격
이후 4주마다 0.30 ml 유지		

B. Hollister-Stier® (소아)

Vial	Dosage	Conventional
1/1000 (yellow)	0.1 mL	Week 1
	0.2 mL	Week 2
	0.4 mL	Week 3
1/100 (green)	0.1 mL	Week 4
	0.2 mL	Week 5
	0.4 mL	Week 6
1/10 (blue)	0.1 mL	Week 7
	0.2 mL	Week 8
	0.4 mL	Week 9
1/1 (red)	0.025 mL	Week 10
	0.075 mL	Week 12
	0.1 mL	Week 14 혹은 Week 16
	0.12 mL	4주 간격
	0.15 mL	4주 간격
이후 4주마다 0.15 ml 유지		

C. Novo-Helisen Depot®

Vial	Dosage	Conventional	Cluster
Strength 1 (green)	0.1 mL	Week 1	Week 1
	0.2 mL	Week 2	
	0.4 mL	Week 3	Week 2
	0.8 mL	Week 4	
Strength 2 (orange)	0.1 mL	Week 5	Week 3
	0.2 mL	Week 6	
	0.4 mL	Week 7	Week 4
	0.8 mL	Week 8	
Strength 3 (red)	0.1 mL	Week 9	Week 5
	0.2 mL	Week 10	Week 6
	0.4 mL	Week 11	Week 7
	0.8 mL	Week 12	Week 8
이후 4주마다 0.8 mL 유지			

D. Tyrosine-S®

Vial	Dosage	Conventional	Cluster
1 (green)	0.1 mL	Week 1	Week 1
	0.2 mL	Week 2	
	0.3 mL	Week 3	
	0.5 mL	Week 4	Week 2
	0.7 mL	Week 5	
	1.0 mL	Week 6	
2 (red)	0.1 mL	Week 7	Week 3
	0.2 mL	Week 8	
	0.3 mL	Week 9	Week 4
	0.5 mL	Week 10	Week 5
	0.7 mL	Week 11	Week 6
	1.0 mL	Week 12	Week 7
이후 4주마다 1.0 mL 유지			

Table 6. Subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system (World Allergy Organization)[24)]

Grade 1	***1가지 장기에 대한 증상/징후를 보이는 경우*** **피부:** 전신 가려움, 두드러기, 홍조, 또는 열감 또는 혈관부종(후두, 혀, 목젖은 제외) **또는 상기도:** 비염(예, 재채기, 콧물, 코가려움, 그리고/또는 코막힘) 또는 목 이물감 또는 상기도에서 기인한 기침 (폐, 후두, 혹은 기관 제외) **또는 결막:** 충혈, 가려움, 또는 눈물 **기타:** 구역, 쇠맛, 또는 두통
Grade 2	***2가지 이상 장기에 대한 증상/징후를 보이는 경우*** **또는** **하기도:** 천식: 기침, 천명음, 호흡곤란 (예, PEF 또는 FEV1이 40% 미만 감소, 기관지확장제 흡입에 반응) **또는 위장관:** 경련성 복통, 구토, 또는 설사 **또는 기타:** 자궁경련
Grade 3	**하기도:** 천식(예, PEF 또는 FEV1이 40% 이상 감소, 기관지확장제 흡입에 반응하지 않음) **또는 상기도:** 협착음이 동반되거나 동반되지 않은 후두, 목젖, 또는 혀의 부종
Grade 4	**상기도 또는 하기도:** 의식저하를 동반하거나 동반하지 않은 호흡부전 **또는 심혈관:** 의식저하를 동반하거나 동반하지 않은 혈압저하
Grade 5	사망

Table 7. 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 for intravenous injection
- Equipment to maintain an airway

Table 8. Combined Symptoms and rescue Medication Score (CSMS)[1)]

(A) 증상점수		
비증상	(점수 0–3)	0 = 증상 없음 1 = 경증(증상/증후가 있으나 경미하여 쉽게 견딜 수 있음) 2 = 중등도 증상(증상/증후가 분명하나 견딜만함) 3 = 중증 증상(증상/증후가 심하여 견디기 어렵고 일상생활이나 수면을 방해함)
	코가려움	0–3
	재채기	0–3
	콧물	0–3
	코막힘	0–3
결막증상	눈가려움/충혈	0–3
	눈물	0–3
(총) 매일 증상점수(dSS)		0–3 (최대 점수가 3점임, 예시. 총점 18점/6 항목)
(B) 약물사용점수		
	경구 그리고/또는 (안약 혹은 비강내) 비진정성 H1AH	1
	INS 그리고/또는 H1AH	2
	경구 스테로이드제 그리고/또는 INS	3
	그리고/또는 H1AH	
(총) 매일 약물사용점수(dMS)		0–3 (최대 점수가 3점임, 예시. 총점 18점/6 항목)
CSMS	**dSS (0–3) + dMS (0–3)**	**0–6**

H1AH : H1항히스타민제
INS : 비강내 스테로이드제

참고문헌

1. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014;69:854-67.

2. Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S. Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. Clin Allergy 1988;18:501-8.

3. 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.

4. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsan L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. Allergy 1997;52:853-9.

5. Van Metre TE, Adkinson NF, Jr., Amodio FJ, Lichtenstein LM, Mardiney MR, Norman PS, et al. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. J Allergy Clin Immunol 1980;66:500-13.

6. Creticos PS, Adkinson NF, Jr., 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.

7. 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.

8. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. J Allergy Clin Immunol 1991;88:27-32.

9. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. BMJ 1991;302:265-9.

10. Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. Allergy 1996;51:489-500.

11. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2001;107:87-93.

12. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, Group UKIS. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J

Allergy Clin Immunol 2006;117:319-25.

13. 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.

14. 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.

15. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. J Allergy Clin Immunol 1991;87:955-64.

16. 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.

17. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. Clin Exp Allergy 1997;27:860-7.

18. 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.

19. Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1339-44.

20. 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.

21. 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.

22. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to Alternaria alternata in children. J Allergy Clin Immunol 2011;127:502-8 e1-6.

23. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology, American College of Allergy A, Immunology, Joint Council of Allergy A, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S25-85.

24. Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. Allergy 1989;44:412-8.

대한천식알레르기학회

알레르기 면역요법 진료지침

ISBN 979-11-956669-0-4

발　　행　2023년 5월 11일

발 행 처　**대한천식알레르기학회**
[03186] 서울시 종로구 새문안로 92 광화문오피시아빌딩 1329호
Tel. 02-747-0528, Fax. 02-3676-2847
E-mail. allergy@allergy.or.kr

편집제작　**씨엠스**
[07566] 서울시 강서구 등촌동 638-3 강서아이티밸리 10F 1005-3호
Tel. 02-2088-2128, Fax. 070-8672-7681
E-mail. info@pcocms.com

대한천식알레르기학회

알레르기 면역요법 진료지침

비매품/무료
95060
9 791195 666904
ISBN 979-11-956669-0-4 (PDF)

THE KOREAN ACADEMY OF ASTHMA, ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY