

한국의 천식치료 지침 -알레르겐 면역요법-

아주대학교 의과대학 알레르기·면역내과

박 해 심

National Guideline for the Management of Asthma : (4) Allergen Immunotherapy

Hae-Sim Park, M.D.

Department of Allergy & Clinical Immunology Ajou University Hospital Suwon, Korea

알레르겐 특이적 면역요법(이하 면역요법)은 1911년 Noon에 의해 소개된 이래 기관지천식, 알레르기성 비염, 벌독 알레르기 치료에 널리 사용되어 왔다. 최근 천식의 병리기전이 기도내 면역기전에 의한 염증 반응으로 밝혀지고, 이에 따른 항염증제가 적극적으로 도입되면서 면역요법의 적용 범위에도 변화가 있었으며, 또한 부작용으로 인해 일부 국가에서는 사용 제한이 있었다. 최근들어 면역요법이 체내 면역 반응을 변화시킨다는 증거가 제시되고, 면역요법이 천식의 근치를 위한 유익한 치료로 인정되면서 그 중요성이 재조명되었고, WHO와 미국 알레르기 및 천식 학회에서 면역요법의 효능성과 안전성에 대한 보고서를 발표하였다. 면역요법은 그 치료 효과를 극대화하고 부작용을 최소화하며, 또한 부작용 발생시 적절히 대처하기 위해 알레르기 전문의사가 시행하는 것이 원칙이다. 국내에서는 1995년 대한 알레르기 학회 주관으로 '한국에서의 알레르겐 면역치료'에 대해 1차로 지침서를 보고한 바 있으며, 그후 1998년 8월, 대한 천식 및 알레르기 학회에서 이를 보완하여 '기관지천식에서의 면역요법 지침'을 발간한 바 있다.

면역요법의 효능

최근까지 이중 맹검법을 이용한 면역요법의 효과에 대한 연구를 통해 국제적으로 효능이 입증된 항원의 종류로는 꽃가루에서는 수목, 초목, 잡초 꽃가루가 속하며, 우리나라에서 가장 흔한 원인 항원인 두가지 집먼지진

드기(D.farinae, D.pteronussinus)에도 그 효능이 입증되어 있다. 한편 곰팡이의 경우 Alternaria와 Cladosporium에만 유의한 효과가 입증되었으며, 애완 동물 항원의 경우에는 고양이털과 개털에 대한 보고가 있다. 면역요법후 체내에서 관찰되는 면역 반응의 변화는 혈중 특이 IgE 항체 반응이 감소, 특이 IgG 혹은 IgG4 치의 증가와 호염기구를 비롯한 작동 세포의 반응도가 감소할 뿐 아니라, 항원에 대한 T 림프구의 분화가 제2형 조력 T림프구에서 제1형 조력 T림프구 세포로 변환된다는 이론이 설득력있게 대두되고 있다.

적응증 및 금기증

천식 환자에서의 면역요법 적응증을 Table 1에 정리하였다. 가장 중요한 점은 면역요법을 시행해야 할 환자를 판단하고 대상 항원을 결정하는 일이다. 적응증은 환자의 천식 증상과 원인 항원에 대한 IgE-매개 반응과의 연관성이 확실하다고 생각되는 환자를 대상으로 해야 하며, 환자에 따라서 이의 확인을 위해 항원 기관지유발 시험이 필요하다. 국내의 천식 환자들에서 주요 흡입 알레르겐으로 알려진 항원인 두가지 집먼지진드기 (D. farinae, D. pteronyssinus)와 잡초, 수목, 목초 꽃가루가 대상 알레르겐에 포함되어 있다. 동물의 비듬 등 동물 항원은 우선 회피를 시도하는 것이 좋다. 또한 면역요법 시에 항원의 역가가 일정하고 면역력을 얻는데 필요한 특이적 항원만이 들어있는 정제된 백신을 이용해야 한다. 또한 여러 종류의 꽃가루 (특히 목초 화분이나 수목

Table 1. 천식 환자에서의 면역요법 적응증

1. 원인 항원에 대한 IgE-매개반응과 천식 증상과의 연관성이 확실한 경우
2. 항원 회피가 불가능한 경우
3. 약제 사용에 부작용이 있거나 약물 요법으로 증상 조절이 되지 않는 경우
4. 해당항원 : 집먼지진드기 (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), 꽃가루(수목, 목초, 잡초)
6. 환자의 순응도가 좋은 경우

화분)에 동시에 감작된 경우는 항원간의 교차 항원성을 고려하여 항원을 선택해야 하며, 혼합 백신의 경우 가능한 한 항원수를 최소화해야 한다. 알레르기성 비염 환자의 상당수 (50~70%)가 잠재성 천식을 지니고 있으며, 이들에서 지속적인 알레르겐에 노출시 천식으로 진행할 수 있다. 따라서 알레르기성 비염 환자에서 비특이적 기도과민성 유무를 반드시 검사하여 기도과민성이 동반된 경우 이에 대한 적극적인 면역요법을 고려해야 한다. 또한 소아에서 면역요법에 의해 체내 면역학적 변화를 도모할 수 있는 점을 고려한다면, 조기 면역요법은 장기적인 항염증제 치료를 대신할 수 있다.

면역요법의 금기증에 대해서는 Table 2에 정리하였다. 절대 금기증으로는 첫째로, 현재 심한 전신적 면역질환이나 악성종양을 앓고 있는 경우이다. 두번째로, 부작용 발생시 응급처치로 사용되는 에피네프린 사용이 불가능한 경우가 있겠다. 대표적인 것으로 관상동맥질환이나 심한 고혈압으로 베타차단제를 매일 복용해야 하는 경우이다. 그밖에 환자의 순응도가 나쁜 경우이다.

상대적 금기증에는, 영유아 환자 (5세미만)와 중증 천식 환자가 해당되며, 임신중에는 면역요법을 시작하지 않는 것이 좋다.

Table 2. 천식 환자에서의 면역요법의 금기증

절대적 금기증

1. 심한 면역질환이나 악성 종양이 동반된 경우
2. 응급 상황시 에피네프린 사용이 불가능한 질환을 동반한 경우 :
예) 심한 고혈압, 관상동맥질환, 베타 차단제를 장복해야하는 질환
3. 환자의 순응도가 나쁜 경우

상대적 금기증

1. 영유아 (5세미만)
2. 중증 천식

방 법

지금까지 고식적인 치료 방법은 피하주사가 원칙이다. 기간에 따라 초기치료와 유지치료로 나누며 초기 치료는 1주일에 1~2회씩 주사하면서 최대 유지용량까지 증가시킨다. 초기치료시 주사 용량의 증가는 지난번 용량의 두배씩 증가시키는 것이 원칙이나, 국소 혹은 전신 부작용 여부나 환자의 상태에 따라 조절해야 한다. 초기 치료 기간을 단축하기 위해 급속치료 (rush therapy)나 집중치료 (cluster therapy)를 시행할 수 있다.

Table 3. 천식 환자의 면역요법 시작시와 치료중 권장 되는 검사

시작전 검사

1. 증상과 약물사용 지수
2. 기본 폐기능검사
3. 알레르기 피부시험
4. 혈중 면역항체
 - 1) 특이 IgE 항체
 - 2) 특이 IgG 및 IgG4 항체
5. 메타콜린 기관지유발시험
6. 항원 기관지유발시험
7. 항원 비유발시험

면역요법중 검사

1. 매달 검사 사항
 - 1) 증상 및 약물사용 지수
 - 2) FEV1치를 포함한 기본 폐기능검사
2. 매년 검사 사항
 - 1) 알레르기 피부단자시험
 - 2) 혈청 면역항체
 - 1) 특이 IgE 항체
 - 2) 특이 IgG 및 IgG4 항체
 - 5) 메타콜린 기관지유발시험

Table 4. 천식 환자의 면역요법중 경과 관찰에 사용될 수 있는 증상 및 약물사용지수의 예

1. 약물사용지수 점수	
약물 사용 없음	0
흡입제 (베타2 항진제)의 간헐적 사용	1
스테로이드 흡입제 혹은 경구용 테오필린 사용	2
고용량 스테로이드 흡입제($\geq 1\text{mg/day}$)와 지속성 기관지확장제의 사용	3
경구용 부신피질 스테로이드 사용	4
2. 증상지수 점수	
증상 없음	0
경증 간헐성 천식	1
경증 지속성 천식	2
중등증 지속성 천식	3
중증 지속성 천식	4

Table 5. 천식 환자에서 면역요법을 중단해야 하는 경우

1. 1년 이상의 적절한 면역요법후에도 증상 호전이 없는 경우
2. 면역요법중 아나필락시스와 같은 심한 전신 부작용이 동반되는 경우
3. 환자와의 협조가 되지 않는 경우
4. 치료도중 면역요법의 금기증이 새로이 발생된 경우

경과 관찰

면역요법의 임상적 효과와 부작용 발생 유무에 대하여 면밀한 관찰이 필요하다. 면역요법의 효과 판정에는 증상과 약제 요구량의 감소가 가장 중요한 지표가 되는데, 이들 지표를 가능한 객관화하여 관찰하는 것이 필요하다. 아래 Table 3과 4는 치료전과 치료중에 추적 관찰할 항목과 증상 및 약제 요구량에 대한 점수를 나타내었다. 이를 사용하여 면역요법의 치료효과를 객관적으로 기록할 수 있다.

면역요법의 기간 및 종료

치료기간은 적어도 3~5년이 필요하며 그 이상도 요구된다. 총 투여기간이 3년 이내인 경우에는 재발이 많기 때문에 최소한 3년 이상은 유지해야 한다. 면역요법의 종료 기준에 대해서는 학자마다 견해가 다르지만, 충분한 기간 면역요법 후에 최소한 1년 내지 2년간 천식 증상이 소실되거나 현저한 증상 호전이 있을 때 치료 종료를 고려해 볼 수 있다. 그외에 기도과민성의 호전, 항원 기관지유발시험상 후기반응의 소실, 항원에 대한 피부반응도의

감소, 혈중 특이 IgE 항체치 감소 및 혈중 특이 IgG, 및 IgG4 항체치의 증가 등을 보조 지표로 사용할 수 있다.

면역요법을 중단해야 하는 경우

Table 5에서 정리한 바와 같이 유지 요법을 시행한 지 1년이상 경과해도 증상 호전이 없거나, 면역요법중 아나필락시스와 같은 심각한 전신 부작용이 발생한 경우, 면역요법중 환자의 협조가 잘 되지 않는 경우, 치료중 금기 사항이 새롭게 발생된 경우에는 중단해야 한다.

임신시 면역요법

면역요법의 유지요법중 6개월이 지난후 임신이 된 경우에는 임신 기간동안에도 이를 계속할 수 있다. 그러나 임신중에 면역요법을 새로이 시작하는 것은 피해야 한다.

부작용

면역요법 도중에는 부작용 발생에 대해 면밀히 관찰해야 한다. 부작용이 발생하기 쉬운 조건으로, (1) 천식 증상이 심하거나 증상 조절이 잘 안되는 경우, (2) 베타 차단제나 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하는 경우, (3) 고용량의 알레르겐 추출액을 사용하는 경우, (4) 급속 면역요법을 시행하는 경우, (5) 알레르겐 추출액 농도를 급격히 증가시킨 경우, (6) 제조시기가 다른 알레르겐 추출액이나 새로운 약병(new vial)으로 바꿀 때가 해당된다. 부작용의 종류는 주사 맞은 부위에 국한되어 발생

되는 국소 부작용과 전신 부작용이 있다. 전자는 주사 맞은 부위가 가렵고 붓는 경우로 시간에 따라 조기 및 후기 반응으로 나뉜다. 이때 대중요법과 함께 면역주사용량을 감량해야 한다. 전신 부작용으로 비염 혹은 천식 증상이 나타날 수 있고, 비특이적인 것으로 두통, 관절통이 나타나기도 한다. 치명적인 전신 부작용은 항원 투여 후 발생하는 아나필락시스이며, 이때는 신속한 응급 조치와 면밀한 관찰이 필요하다.

유의사항

환자는 주사후 병원에서 30분이상 관찰한 후에 귀가하도록 하고, 면역 주사실에는 응급 상황에 대처할 수 있는 에피네프린, 압박대, 산소, 정맥주사액, 항히스타민제, 부신피질 스테로이드 주사약, 혈압 상승제를 항상 준비해 놓아야 하며, 알레르기 전문의사가 주사하거나 전문 의사의 감독하에 훈련된 간호사가 주사하도록 하는 것이 필수적이다. 주사 용량 조절이 필요한 경우는 상기 열거한 부작용이 발생되거나 천식이 악화된 경우, 감기 등 다른 질환의 발생시 또는 환자가 주사 스케줄을 어겼을 경우들로 대별해 볼 수 있다. 주사를 연기해야 할 경우로는 감기 등으로 발열이나 전신 증상이 있으면 회복된 후로 주사 시기를 늦추어야 하며, 최대호기유속이 정상치보다 20% 이상 감소하고 천식증상이 악화된 경우에도 주사 시기의 연기가 필요하다. 환자가 주사시기를 놓쳐 원래 기간보다 주사 간격이 4주이상 늦어졌을 때 주사용량을 감량해야 하며 8주이상 늦어진 경우 주사용량을 감소하거나 처음부터 다시 시작해야 한다. 천식 발작 등 전신 부작용이 있는 경우 투여량을 줄여야 하며, 주사부위의 종창이 5cm 이상인 경우 투여량을 더 높이면 전신부작용의 위험성이 높아지므로 주의가 필요하다. 그리고 유지치료 단계에서 새로운 면역 주사병으로 바뀔시에도 최소 용량은 전번 최종 투여량의 반을 투여한 후 다시 증량하여 유지해야 한다.

개발중인 면역요법

항원을 변형시키는 방법으로 liposome에 항원을 부착시키거나, 항원의 분자량 혹은 3차원 구조를 변형시켜 면역반응을 증가시키는 방법과, 항원 인지 세포에서 T-림프구와의 전달과정을 차단하는 peptide 치료후 긍정적인 효과가 보고되고 있다. 그의 재조합 항원 (recombinant allergen)이나 항원-항체 면역복합체 치료도 시도되고

있다. 투여 방법을 달리한 치료로는 코점막내 직접 투여하는 방법 (nasal immunotherapy)와 설하 면역요법 (sublingual immunotherapy), 경구 면역요법 (oral immunotherapy)이 시도되며, 일부 항원에서 긍정적인 효과도 보고되어 있다.

결 론

결론적으로 알레르겐 특이 면역요법은 체계적인 진단과정을 통해 정확하게 원인 항원을 규명한 후, 표준화된 시약을 가지고, 충분한 지식을 지닌 알레르기 전문의사의 감독하에 정확한 방법에 따른 면역요법을 시행한다면 체내 면역 반응을 변화시킬 수 있는 효과적인 치료방법이다.

REFERENCES

- 1) European academy of allergy and clinical immunology. Immunotherapy position paper. *Allergy* 43:7-33, 1988
- 2) WHO/IUIS working group report. Current status of allergen immunotherapy. *Lancet*, 4:259-261, 1989
- 3) 조상현 : 한국의 면역치료 현황 및 지침. *알레르기* 15:390-5, 1995
- 4) Report of a BSACI Working Party. Indication and efficacy of allergen immunotherapy in asthma. In position paper on allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 23:7-10 (S), 1993
- 5) 김미경, 김유영 : 면역요법 종결지표로서의 기관지유발 검사의 의의. *알레르기* 13:215-28, 1993
- 6) Bonifazi F, Bilo MB: *Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma : myth or reality?* *Allergy* 52:698-710, 1997
- 7) The Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 98:1001-11, 1996
- 8) Bonni S, Rast G: *Who benefits from immunotherapy?* *Allergy* 52:693-4, 1997
- 9) BSACI Symposium on specific allergy '96. *Clin Exp Allergy* 26:980-5, 1996
- 10) 대한 천식 및 알레르기 학회. 한국의 기관지천식 치료 지침. 면역요법 천식 및 알레르기 18:374-9, 1998
- 11) Machiels JJ, Lebrun PM, Jacquemin MG, Saint-remy JR: *Significant reduction of nonspecific bronchial reactivity in patients with Dermatophagoides pteronyssinus-sensitive allergic asthma under therapy*

- with allergen-antibody complexes. Am Rev Respir Dis 147:1407-12, 1993*
- 12) Wheeler AW, Drachenberg KJ : *New routes and formulations for allergen-specific immunotherapy. Allergy 52:602-12, 1997*
- 13) Ebner C : *Systemic immune response to specific immunotherapy. Clin Exp Allergy 28:781-3, 1998*
-