

## 집먼지진드기 면역요법 후 천식이 소실된 성인 천식 환자들의 임상적 특성

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

허규영 · 이현영 · 최길순 · 박한정 · 최성진 · 남동호 · 박해심

### Clinical Features of Patients in Remission after House Dust Mite Allergen Immunotherapy in Adult Asthma

Gyu-Young Hur, Hyung-Youn Lee, Gil-Soon Choi, Han-Jung Park, Sung-Jin Choi, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy & Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Background:** Although allergen specific immunotherapy has been used as the only curative treatment for allergic diseases, there have been few studies that observed the efficacy of immunotherapy in asthmatics.

**Objective:** We attempted to determine clinical parameters for predicting the remission of asthma after immunotherapy with house dust mite extracts.

**Method:** Fifty-six adult asthmatic patients undergoing immunotherapy with house dust mite extracts for more than 3 years were enrolled. They were classified into the remitted and unremitted group according to the results of following methacholine challenge test. Skin reactivity, immunologic findings, spirometry, and airway hyperreactivity were compared between the 2 groups.

**Result:** Twenty-six subjects (46.4%) were in the remitted group and 30 subjects (53.6%) were in the unremitted group. Both onset age of asthma symptoms and starting age of immunotherapy were significantly lower in the remitted group ( $P < 0.05$ , for each). Baseline FEV<sub>1</sub> levels and degree of airway hyperreactivity were significantly better in the remitted group ( $P < 0.01$  and  $0.05$ , respectively).

**Conclusion:** Younger age, earlier immunotherapy as well as better lung function and airway hyperreactivity at baseline can be used to predict the remission of asthma in adults. Therefore, earlier allergen immunotherapy in younger age group might help achieve remission in adult allergic asthma. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2007;27:257-262)

**Key words:** Remission, Bronchial hyperreactivity, Immunotherapy, Asthma

## 서 론

알레르겐 특이 면역요법은 기관지천식, 알레르기비염, 별 독 알레르기 등 알레르기 질환의 유일한 근치요법으로 널리 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 지금까지 알레르기 천식 및 비염의 치료에 월등한 효과가 있다고 보고되었고,<sup>2-4)</sup> 최근 아토피 피부염에서도 긍정적인 결과가 있어 치료에 활용되고 있다.<sup>5,6)</sup> 소아 천식 환자에서는 집먼지진드기 단독 면역요법이 다른 흡입성 항원에 대한 새로운 감작을 예방하는 효과가 있다고 보고되었다.<sup>7,8)</sup> 알레르겐 특이 면역요법의 효과는 증상지수, 피부반응도, 혈청내 특이 IgE 항체치, 기도과민성, 약물요구량 등을

지표로 하여 증명되는데, 비염 및 천식 환자에서 장기간의 면역요법 후 이들 지표가 호전 되었다는 다양한 보고가 있다.<sup>9,10)</sup>

국내에서도 소아 및 성인 천식 환자를 대상으로 집먼지진드기 단독 면역요법 후 치료결과에 대한 다양한 연구가 있었으며, 임상 증상의 호전,<sup>11)</sup> 피부반응도의 감소,<sup>12)</sup> 혈청내 집먼지진드기 특이 IgE 항체치의 감소,<sup>13,14)</sup> 호염기 분비능의 감소,<sup>15)</sup> 기도과민성의 호전<sup>16)</sup> 등의 효과가 보고되었다. 그러나 아직 면역요법 후 기도과민성이 소실된 환자군에서 임상적인 특성을 분석한 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는 성인 천식 환자에서 장기간 집먼지진드기 단독 면역요법을 시행한 후 기도과민성이 소실된 환자의 특성을 분석하여, 면역요법에 따른 예후를 예측할 수 있는 임상 인자를 밝히고자 하였다.

본 연구는 보건의료기술진흥사업의 지원에 이루어진 것임 (A050571).

책임저자: 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

아주의대 알레르기-류마티스내과, 우: 442-749

Tel: 031) 219-5196, Fax: 031) 219-5154

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

접수: 2007년 10월 4일, 통과: 2007년 11월 26일

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

집먼지진드기 특이 항원(Novo-Helisen<sup>®</sup> Depot; Allergophar-

ma, Reinbek, Germany)으로 3년 이상 알레르겐 특이 면역요법을 받고 있는 알레르기 천식 환자들을 대상으로 하였다. 천식은 미국 흉부학회의 기준에 따라, 최근 12개월 이내에 호흡곤란과 천명이 있으면서, 1초 강제호기량(FEV<sub>1</sub>) 변화가 12% 이상이거나 메타콜린 기관지유발검사 상 FEV<sub>1</sub>이 20% 이상 감소하는 흡입 메타콜린의 농도(PC<sub>20</sub>)가 16 mg/mL 이하인 경우로 정의하였다.<sup>17)</sup> 그 중 면역요법 전 시행한 기저 메타콜린 기관지유발검사 상 PC<sub>20</sub>치가 8 mg/mL 이하인 현증 천식 환자 56명을 대상으로 하였다. 면역요법 기간 동안 기관지천식의 증상조절을 위한 천식 약제를 유지하였으며, 원인 항원인 집먼지진드기에 대한 항원 회피를 교육하였다.

알레르기비염, 결막염 및 아토피성 피부염 등 다른 알레르기성 질환의 동반 여부, 흡연력 및 기관지천식의 가족력에 대해 조사하였다. 또한 각 환자의 기관지천식 증상이 발현한 나이, 면역요법 시작 전까지 천식 증상이 있었던 기간 및 면역요법을 시작한 나이 등을 조사하였다.

2. 연구 방법

1) 알레르기 피부단자시험 및 총 IgE, 특이 IgE 측정: 모든 대상 환자에서 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*)를 포함한 흔한 흡입성 항원 50종 (Bencard, Bretford, UK)으로 피부단자시험을 시행하였으며, 원인항원과 히스타민의 팽진비(A/H ratio)가 1 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 아토피점수(atopy score)는 피부단자시험 결과 양성인 항원에 대하여 원인항원과 히스타민의 팽진비를 더한 총 합으로 구하였다. 혈청 총 IgE 수치 및 혈청 특이 IgE를 immunoCAP system (Phadia AB, Uppsala, Sweden)으로 측정하였다. 각 값은 면역요법 기간 동안 매년 추적하여 시행하였다.

2) 메타콜린 기관지유발검사: Dosimeter를 사용하여 각각

의 농도를 5번 흡입하는 방식을 사용하였으며,<sup>18)</sup> 흡입 메타콜린의 농도는 0.31 mg/mL부터 25 mg/mL까지로 하였다. PC<sub>20</sub>이 8 mg/mL 이하이고 천식 증상이 있는 경우, 현증 천식으로 정의하였다. 면역요법 기간 중 메타콜린 기관지유발검사를 매년 추적 시행하여 천식 증상이 소실되었으면서 25 mg/mL 농도의 메타콜린을 흡입하여도 FEV<sub>1</sub>이 20% 이상 감소하지 않는 경우 기도과민성이 소실된 것으로 정의하였다. 추적 관찰기간 동안 천식 증상의 소실과 함께 기도과민성이 소실된 경우 소실군, 기도과민성이 지속적인 경우 지속군으로 각각 분류하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US)를 사용하였으며, 각 값은 평균±표준편차로 표기하였다. 각 군간의 임상 양상 및 검사 결과의 비교는 t-test 및  $\chi^2$ -test 를 사용하였다. P값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

전체 56명의 대상 환자 중 남성이 26명(46.4%), 여성이 30명(53.6%)이었으며, 면역치료를 시작한 연령은 평균 28.21±11.37세였다. 대상 환자 중 50명(98.0%)에서 알레르기비염을 동반하고 있었으며, 48명(85.7%)은 알레르기비염 및 결막염을 동반하고 있었다. 알레르기비염, 결막염 및 아토피성 피부염을 동반한 환자는 7명(12.5%)이었고, 다른 알레르기 질환의 과거력이 없는 경우도 1명(1.8%)이었다. 가족(first-degree

Table 1. Clinical characteristics of study subjects (N=56).

	N (%)
Gender	
Male	26 (46.4)
Female	30 (53.6)
History of other allergic disease	
Allergic rhinitis	50 (98.0)
Allergic rhinitis and conjunctivitis	48 (85.7)
Allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic dermatitis	7 (12.5)
None	1 (1.8)
Family history of asthma	17 (33.3)
Smoking history	5 (9.8)
Onset age of asthma symptoms (yr)	25.08±11.26
Duration of asthma symptoms (yr)	4.11±4.20
Age of starting immunotherapy (yr)	28.21±11.37

Table 2. Laboratory findings of study subjects (N=56)

	N (%)
Log serum total IgE (IU/mL)	2.40±0.51
Sum of A/H ratios (atopy score)	40.29±22.92
A/H ratio to house dust mite	4.61±2.70
Serum specific IgE to house dust mite (kU/mL)	35.59±36.14
Multiple sensitization	37 (67.3)
Sensitized to pollen	11 (20.0)
Sensitized to fungus	19 (34.5)
Sensitized to animal fur	22 (40.0)
Baseline % predicted FEV <sub>1</sub>	91.48±15.39
Baseline PC <sub>20</sub> (mg/mL)	2.00±1.67

A/H ratio = the ratio of mean wheal diameter of allergen to histamine; Atopy score = sum of the ratio of mean wheal diameter of each allergen to histamine; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; PC<sub>20</sub> = the provocative concentration of methacholine inducing a 20% decline in FEV<sub>1</sub> from baseline values.

**Table 3.** Comparisons of clinical features between remitted and unremitted groups.

	Remitted (n=26)	Unremitted (n=30)	P
Gender (male/total)	17/26	9/30	<0.05
Onset age of asthma symptoms	21.83±10.48	28.08±11.31	<0.05
Duration of asthma symptoms	3.42±3.52	4.70±4.69	0.261
Age of starting immunotherapy	24.62±10.51	31.33±11.33	<0.05
Duration of immunotherapy (mo)	43.95±25.02	77.51±35.11	<0.001
Log serum total IgE (IU/mL)	2.35±0.49	2.45±0.53	0.489
Sum of A/H ratios (atopy score)	45.58±25.54	35.55±19.54	0.106
A/H ratio to house dust mite	5.29±2.87	4.00±2.42	0.075
Serum specific IgE to house dust mite (kU/mL)	39.80±35.86	31.63±36.61	0.419
Baseline % predicted FEV <sub>1</sub>	98.24±12.31	85.62±15.55	<0.01
Baseline PC <sub>20</sub> (mg/mL)	2.53±1.50	1.55±1.70	<0.05

A/H ratio = the ratio of mean wheal diameter of allergen to histamine; Atopy score = sum of the ratio of mean wheal diameter of each allergen to histamine; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; PC<sub>20</sub> = the provocative concentration of methacholine inducing a 20% decline in FEV<sub>1</sub> from baseline values.

relatives) 중 기관지천식이 있는 경우는 17명(33.3%)이었으며, 흡연력이 있는 경우가 5명(9.8%)이었다(Table 1).

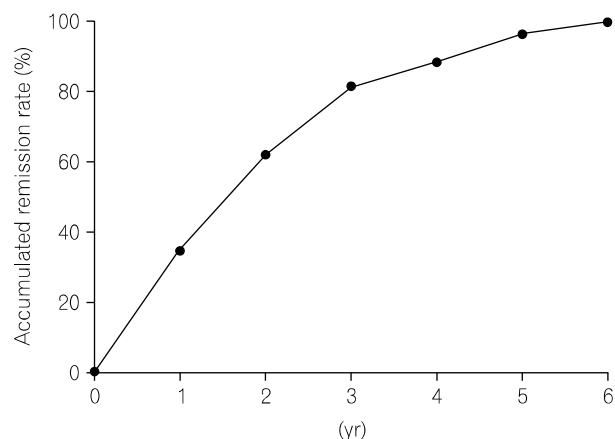
### 2. 면역요법 전 검사실 소견

집먼지진드기 특이 항원 단독으로 면역요법을 시행하기 전 검사실 소견에서, 대상 환자의 평균 아토피점수는 40.29±22.92였으며, 집먼지진드기에 대한 A/H 비는 평균 4.61±2.70이었다. 혈청 내 집먼지진드기 특이 IgE 항체의 수치는 평균 35.59±36.14 (kU/mL)이었다. 기저 FEV<sub>1</sub> 및 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값은 평균 91.48±15.39 (%), 2.00±1.67 (mg/mL)이었다(Table 2).

### 3. 면역요법 후 천식 소실에 따른 임상적 특성 비교

집먼지진드기 특이 항원 단독으로 면역요법을 시행한 뒤 추적 시행한 메타콜린 기관지유발검사 결과 기도과민성과 천식 증상이 소실된 군은 26명(46.4%), 지속군이 30명(53.6%)이었다. 각 군간의 임상적 차이를 비교해보면, 소실군에서 남성이 17명(65.4%), 지속군에서는 남성이 9명(30.0%)으로, 소실군에서 남성의 비율이 유의하게 높았다( $P<0.05$ ). 소실군에서 천식 증상이 발생한 연령이 유의하게 낮았으며(21.8 vs. 28.0세,  $P<0.05$ ), 면역요법을 시작한 연령도 낮았다(24.6 vs. 31.3세,  $P<0.05$ ). 면역요법 전 시행한 혈청내 총 IgE 항체 및 집먼지진드기 특이 IgE 항체 수치는 두 군간에 유의한 차이가 없었으며, 집먼지진드기에 대한 A/H비는 소실군에서 오히려 더 높은 경향을 보였다( $P=0.075$ ). 폐기능에 대해서는, 소실군에서 지속군보다 기저 FEV<sub>1</sub> 및 PC<sub>20</sub>치가 유의하게 높았다(98.24 vs. 85.6%,  $P<0.01$ ; 2.53 vs. 1.55 mg/mL,  $P<0.05$ ).

면역요법을 시행한 기간은 소실군에서 평균 24개월, 지속군에서 31개월로 소실군에서 종료 시기가 빨랐다( $P<0.001$ , Table 3). 완치군에서, 1년 이내에 기도과민성이 소실되는 경



**Fig. 1.** Accumulated remitted rate in remitted group during receiving allergen specific immunotherapy.

우가 34.6%였으며, 61.2%에서 2년 이내에 기도과민성이 소실되었다. 또한 5년 이내에 96.2%에서 기도과민성이 소실되었으나 소수의 환자에서는(3.8%) 6년 이후에 기도과민성이 소실되었다(Fig. 1).

## 고 찰

집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*)는 국내에서 가장 흔한 실내 흡입 알레르겐으로서 알레르기 질환의 발생에 중요한 역할을 한다. 미국 성인의 집먼지진드기의 감작률은 36.3%이며,<sup>19)</sup> 국내에서는 소아에서 33.3%,<sup>20)</sup> 성인에서 18.5~55.2%까지<sup>21,22)</sup> 다양하게 보고되고 있다. 또한 아토피 피부염 및 알레르기비염, 천식과 같은 알레르기 질환이 있는 경우에는 감작율이 90.2%까지 증가되는 것으로 알려져 있으며,<sup>23)</sup> 소아 및 성인 천식 발생에 중요한

위험인자로 알려져 있다.<sup>20)</sup>

알레르기비염 및 천식에서 면역요법의 긍정적인 효과는 오래전부터 증명되어 왔으나, 임상적 호전을 유도하는 기전에 대해서는 아직 완전히 규명되어 있지 않다. 최근에는 면역요법의 중심 기전이 조절 T 세포의 활성화로 인한 면역관용이라는 보고들이 있다.<sup>24-26)</sup> 따라서, 면역요법을 통하여 T 세포 및 B 세포의 조정을 유도하여 호산구, 호염구, 비만세포 등 알레르기 염증 작동세포를 제어시킬 수 있으며, 면역요법을 통해 활성화된 알레르겐 특이 조절 T 세포(regulatory T cell)는 말초 T세포의 면역관용을 유도한다. 장기간 면역요법 후 알레르겐 특이 IgG4, IgG1 및 IgA가 유의하게 증가하고, 특이 IgE가 감소한다. 면역요법 후에는 비만세포 및 호산구 등의 조직내 침윤이 감소하면서 Th2 사이토카인 및 염증 매개체의 분비가 감소하고, T 세포의 IFN- $\gamma$ 의 분비가 증가되어 알레르기 염증반응이 감소한다.<sup>27,28)</sup>

면역요법은 고식적으로는 피하경로를 통하는 것이 표준이나 최근 비강내 혹은 설하경로가 대체경로로 사용될 수 있으며, 동등한 효능을 가지는 것으로 보고되고 있다.<sup>29,30)</sup> 설하 면역요법의 경우 알레르겐이 구강 점막내 수지상세포에서 포획되고 수지상세포가 성숙하여 면역관용을 유도한다.<sup>31,32)</sup> 피하 면역요법의 경우 4~6주간의 유도기간 이후 최대용량으로 증량하여 유지하는 유지기간이 필요하며, 아나필락시스, 두드러기 등 심한 전신적 부작용이 발생할 위험이 있으나, 설하 면역요법의 경우 구강 소양증, 부종, 자극 등 국소적인 부작용만이 수분내 발생하는 것으로 보고되며, 대부분 성인 및 소아에서 안전하게 사용할 수 있다.<sup>33)</sup>

천식 환자를 대상으로 면역요법의 효과를 판정할 때 객관적 지표인 폐기능과 기도과민성을 이차 성과로서 사용할 수 있다. Pifferi 등<sup>34)</sup>은 소아천식 환자에서 환자-대조군 연구를 시행하여 집먼지진드기 단독 면역요법을 받는 경우 대조군보다 기도과민성이 유의하게 호전된다고 보고하였다. 또한 Bousquet 등<sup>35)</sup>은 소아 및 젊은 성인 천식 환자에서 조기에 면역요법을 시행하였을 때 더 좋은 효과를 기대할 수 있다고 하였다. 본 연구결과에서도 기도과민성이 소실된 환자들에서 증상 발생 연령이 더 낮고 조기에 면역요법을 시작하였으며, 기저 폐기능 및 기도과민성이 더 좋은 것으로 나타나, 이러한 특성을 가진 환자들은 면역요법 후 더 좋은 효과를 기대할 수 있겠다.

면역요법은 알레르기 질환을 호전시키나 모든 환자에서 알레르기 증상을 완전히 경감시키지는 않기 때문에, 대부분의 무작위 임상연구에서는 면역요법의 효과를 평가하기 위해서 증상 및 약제 사용량을 일차 성과로 판정한다. 또한 객관적 지표인 폐기능, 기도과민성, 삶의 질 등을 이차 성과로 판단하며, 임상 효과를 반영하고 그 기전을 설명하기 위한

대리지표로서 피부반응도, 기도유발검사, 혈청내 총 IgE, 특이 IgG, IgA, 림프구 분획 및 사이토카인 분비능, 염증지표 등을 사용할 수 있다.<sup>36)</sup> 본 연구에서는 기도과민성뿐만 아니라 평균 67개월 간 추적관찰한 피부반응도, 총 IgE, 특이 IgE 등의 변화를 추가적으로 측정하였다. 피부반응도는 기도과민성 소실 여부와 관계없이 면역요법을 받은 모든 환자에서 유의하게 감소하였으나( $P<0.001$ , data not shown), 소실군과 지속군 간의 유의한 차이는 없었다. 혈청내 총 IgE 및 특이 IgE는 면역요법 전후 두 군 모두 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다.

일반적으로 면역요법은 천식 환자의 65~90%에서 효과가 있다고 알려져 있으며, Marogna 등<sup>37)</sup>은 면역요법과 약물치료를 병행한 경우 약물치료만 시행했을 때 보다 기도과민성이 소실될 가능성이 높다고 보고하였다(59.5 vs. 10.3%,  $P<0.001$ ). 본 연구결과에서도 기도과민성 및 천식 소실률이 46.5%로 유사한 결과를 보여준다.

본 연구는 면역요법 후 기도과민성이 소실되는 환자의 임상 인자를 예측하기 위하여 면역요법을 받는 성인 천식 환자를 대상으로 하였으며, 모든 환자는 적절한 천식 치료제를 사용하도록 하였다. 물론 기도과민성의 소실이 면역요법 자체의 효과뿐만 아니라 흡입 스테로이드 및 베타2-항진제 등 적절한 천식 약제를 사용하여 완치에 도달한 결과일 수 있다. 그러나 Maestrelli 등<sup>38)</sup>은 천식 약물치료와 병합하여 면역요법을 부가적으로 시행하였을 때 기도과민성의 측면에서는 차이를 보이지 않았으나, 대조군에 비하여 약물사용량을 경감시키고, 최대호기유속을 증가시키는 등, 부가적인 면역요법이 천식 호전에 도움이 된다고 보고하였다. 일반적으로 천식 환자에서 천식의 소실률이 매우 낮은 것을 감안하면 성인 천식 환자에서 약물 치료뿐 아니라 면역요법을 추가하여 천식의 소실을 기대할 수 있다.

면역요법의 적절한 종결시점에 대해서는 아직까지 확립된 결과가 없으나 증상이 소실된 경우 3~5년 정도 지속하도록 권장하고 있다.<sup>39)</sup> 종결시점을 결정하는 확립된 지표가 아직 없으나, 국내에서 Kim과 Kim이<sup>16)</sup> 기관지유발검사 상 PC<sub>20</sub> 10 mg/mL 이상을 적절한 종결지표로 제시한 바 있다. 본 연구결과 기도과민성이 소실된 환자에서 면역요법 기간이 더욱 짧았다(3.6년 vs. 6.5년,  $P<0.001$ ). 이렇게 각 군별로 치료기간의 차이를 보이는 것은, 기도과민성이 소실되는 환자에서 기저 폐기능과 기도과민성이 더 좋으며, 빠른시간 내에 기도과민성이 소실되기 때문에 면역치료를 더 빨리 종결하는 경우가 많을 것으로 사료된다. 또한 기도과민성이 소실되는 환자들의 경우 첫 1년에 39.5%, 2년에 약 60%에서 완치상태에 도달하여, 면역요법 후 특이 IgE 및 IgG, IgA 등의 면역학적 변화와<sup>24,40)</sup> 표적기관의 반응 시기가 일치하는 것을 알 수 있다.

또한 본 연구에서 5년 이내에 대부분의 환자가 기도과민성이 소실되었으나(96.2%), 일부 환자에서는 6년째에 기도과민성이 소실되어(3.8%), 일반적으로 권장되는 면역요법의 종료 시점을 일괄적으로 적용하기보다 개별화하여 적용할 필요가 있다.

결 론

장기간의 집먼지진드기 단독 면역요법을 받는 성인 천식 환자들 중 천식 증상이 일찍 발생하거나 조기에 면역요법을 시행하는 경우, 그리고 기저 폐기능 및 기도과민성이 우수한 경우 면역요법 후 기도과민성과 천식이 소실될 가능성이 높다. 따라서 적절한 천식 약물치료와 더불어 폐기능의 저하가 오기 전 조기에 부가적인 면역요법을 시행하는 것이 천식 소실의 유도를 기대할 수 있는 임상인자가 될 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Norman PS. Immunotherapy--state of the art. N Engl Reg Allergy Proc 1985;6:249-54
- 2) Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Yamashita N, Sakane T, et al. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;102:927-34
- 3) Gruber W, Eber E, Miledler P, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. Clin Exp Allergy 1999;29:176-81
- 4) Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2007;119:881-91
- 5) Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. Clin Exp Allergy 2007;37:1277-85
- 6) Cadario G, A GG, Pezza M, Appino A, Pecora MM, Mastrandrea F. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. Curr Med Res Opin 2007;23:2503-6
- 7) Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17: 85-91
- 8) Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. Allergol Immunopathol (Madr) 2007;35:44-51
- 9) Wang H, Lin X, Hao C, Zhang C, Sun B, Zheng J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. Allergy 2006;61: 191-7
- 10) Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. Allergy 2006;61:843-8
- 11) Chae SA, Lee KH, Yoon HS. Follow-up study for symptomatic and laboratory change in bronchial asthma on immunotherapy. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 1993;18:40-5
- 12) Kim MK, Choi BW, Moon HB, Min KU, Kim YY. Changes of skin reactivity in asthmatics with immunotherapy. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 1986;6:15-21
- 13) Kim SY, Lee JS. Changes of specific IgE, bronchial hyperreactivity and sinusitis after immunotherapy in asthmatic children. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 1999;19:152-62
- 14) Shin HC, Choi EJ, Yoon WK, Oh JS. Parameters in immunotherapy of childhood asthma. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 1991;11:427-36
- 15) Shim JY, Kim BS, Cho SH, Min KU, Hong SJ. Allergen-specific conventional immunotherapy decreases immunoglobulin E-mediated basophil histamine releasability. Clin Exp Allergy 2003;33:52-7
- 16) Kim MK, Kim YY. Bronchial provocation test is the most optimal termination-index of immunotherapy in extrinsic bronchial asthmatics. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 1993;13:215-28
- 17) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. Am Rev Respir Dis 1987;136:225-44
- 18) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29
- 19) Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam CL, Marolia H, Walsh D, et al. Current mite, cat, and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults. J Allergy Clin Immunol 2003;111:402-7
- 20) Lee MH, Hong SC, Kim SH, Bahn JW, Chan YS, Kim TB, et al. Prevalence of asthma and atopy in children living in rural areas of Cheju island for an interval of three years. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2002;22:85-91
- 21) Kim HS, Park CW, Lee JS, Cho YJ. The sensitization rate to house dust mites and the prevalence of asthma in healthy young women. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2004;24:103-9
- 22) Kim SH, Hong SC, Bae JM, Lee MH, Kim YK, Cho SH, et al. Distinct effect of sensitization of house dust mite and citrus red mite (*Panonychus citri*) in the development of allergic diseases in 16-18 year old adolescents living in rural areas of Jeju island. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2002;22:92-9

- 23) Huang HW, Lue KH, Wong RH, Sun HL, Sheu JN, Lu KH. Distribution of allergens in children with different atopic disorders in central Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2006;47:127-34
- 24) Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-91
- 25) Ostrokhova M, Ray A. CD25+ T cells and regulation of allergen-induced responses. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:35-41
- 26) Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimäki A, Terho EO. Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:413-9
- 27) Hong SJ, Kim BS. The effect of house dust mite conventional immunotherapy on the production of IL-4 and interferon- $\gamma$  from the peripheral blood T cells in asthmatic children. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2000;20:741-8
- 28) Kang MR, Kim MK, Hahn YS. Differences in allergen-specific Th and Tc cell responses between pre-and post-immunotherapy asthmatics. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:656-65
- 29) Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:277-84
- 30) Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48; quiz 49
- 31) Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 81:11-4
- 32) Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-65
- 33) Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:3-12; quiz -3, 103
- 34) Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002;57:785-90
- 35) Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM, Guerin B, Dhivert H, Skassa-Brociek W, et al. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:971-7
- 36) Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24
- 37) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-10
- 38) Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:643-9
- 39) 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
- 40) Ruiz de Leon Loriga J, Lluch Perez M, Valero Santiago A, Zamorano Calderon M, Huguet Casals J, Malet Casajuana A, et al. Evaluation of immune parameters (including specific IgG4) during immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989;17: 119-27