



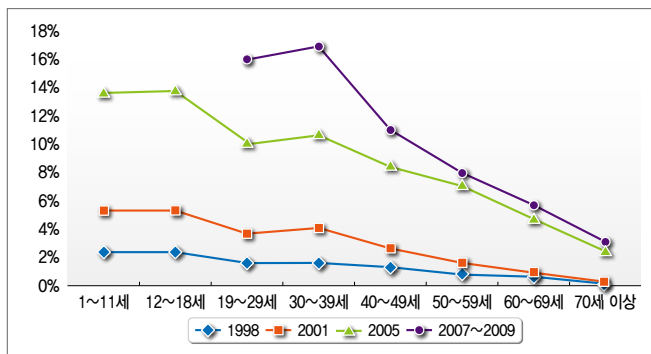
# 알레르기 비염, 천식에서 설하면역요법과 피하주사요법의 임상적 유용성

국내에서 알레르기 비염, 천식의 질병 부담이 꾸준히 증가하고 있다. 국민건강영양조사에 따르면 알레르기 비염의 유병률은 매년 꾸준히 증가하고 있으며, 특히 30세 미만의 젊은 층에서의 증가가 뚜렷하게 나타나고 있다(그림 1). 천식의 경우 10세 미만의 소아에서 높은 유병률을 보이고 연령증가와 함께 감소하다가 50대 이상 고령에서 유병률이 다시 증가하는 것으로 나타났다(그림 2).

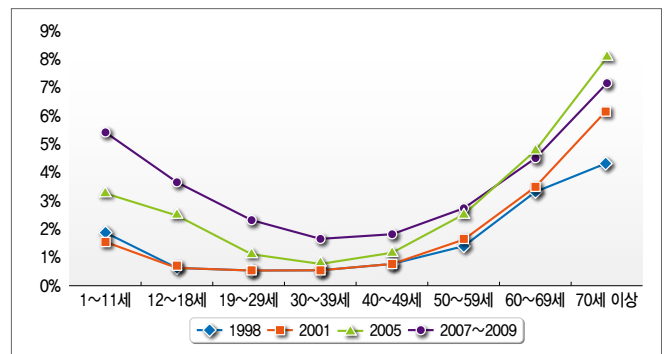
알레르기 비염, 천식 치료법은 회피요법, 약물요법, 면역요법으로 구분할 수 있다. 회피요법은 알레르기 항원에 대한 회피와 환경조절을 환자의 연령, 중증도 등을 고려하여 단계적인 치료를 실시하며, 약물요법은 중증도와 증상에 따라 항히스타민제, 비강용 스테로이드제, 류코트리엔 수용체 길항제, 흡입용 스테로이드제, 베타항진제 등을 사용한다. 면역요법은 원인 항원에 의한 IgE-매개 반응과 증상의 연관성이 확실하다고 생각되는 환자를 대상으로 실시하며, 알레르기 피부반응 검사, 혈청검사 등을 통해 해당 알레르겐이 증상과 직접적으로 연관이 있음을 입증하여야 한다. 이러한 면역요법은 알레르기 질환의 자

연경로를 변화시킬 수 있는 치료법으로 최근 국내에서도 면역요법에 대한 관심이 증대되고 있다. 하지만 현재까지 국내에서 면역요법에 대한 임상적 유용성, 안전성에 대한 검토가 이루어지지 않아 본 연구에서는 체계적 문헌고찰을 통해 우리나라에서 많이 사용되고 있는 피하주사면역요법과 설하면역요법에 대한 유용성, 안전성에 대한 근거를 확인하였다.

국내의 주요 데이터베이스 검색과 국내 관련 학회지 수기검색 결과 최종 167건의 문헌이 선택되었다. 이 중 설하면역요법은 115건, 피하주사면역요법은 45건, 두 면역요법을 직접비교한 문헌은 9건이었다. 이들 문헌에서 주로 제시하고 있는 1차 효과지표는 증상약물점수(Symptom Medication score)<sup>1)</sup>, 증상점수(Symptom Score)<sup>2)</sup>, 약물점수(Medication Score)<sup>3)</sup>이고, 추가적으로 전신부작용(Systemic Adverse Reactions), 국소부작용(Local adverse reactions), 전체 부작용(Total Adverse Reaction)<sup>4)</sup> 등이 있었다.



〈그림 1〉 연령에 따른 연도별 알레르기 비염 유병률

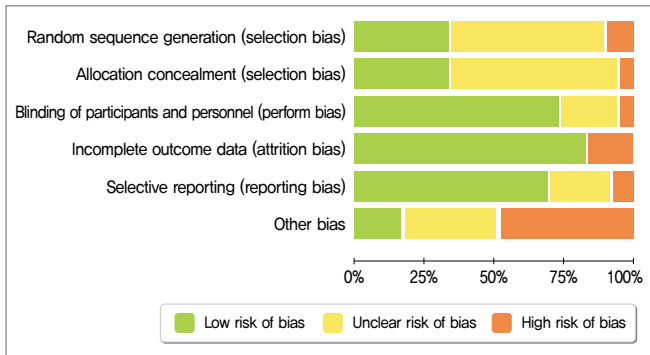


〈그림 2〉 연령에 따른 연도별 천식 유병률

1) 증상약물점수: 증상점수와 약물점수의 합계로 임상에서 가장 우선적인 변수로 논의되나 실제 보고한 연구는 많지 않음. 2) 증상점수: 임상적 증상의 변화를 점수화한 것으로 천식의 경우 기침, 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 운동 시 호흡곤란 등을, 알레르기 비염의 경우 콧물, 재채기, 코막힘, 가려움 등의 증상이나 중증도 분류를 점수화함. 3) 약물점수: 증상조절약제의 사용량을 점수화한 것임. 4) 전신부작용과 국소부작용의 구분 없이 부작용으로 구분한 경우를 의미함.

### 피하주사면역요법

피하주사면역요법 문헌들의 질평가 결과, 자료의 완결성, 이중맹검, 선택적 보고로 인한 편향의 위험은 상대적으로 낮은 것으로 나타났으나 무작위배정의 질이 낮아 편향의 위험이 높은 것으로 나타났다.



〈그림 3〉 피하주사면역요법과 위약군의 문헌 질평가

피하주사면역요법 대비 위약대조군 무작위배정 비교임상시험에 대한 메타분석 결과 비염환자에서 위약군에 비해 증상약물점수, 증상점수, 약물점수가 유의하게 낮아 증상개선을 보이지만 전신부작용, 국소 부작용은 유의하게 더 많이 발생하는 것으로 나타났다. 천식환자에서는 증상약물점수가 위약군에 비해 유의하게 낮아져 위약군에 비해 유의한 증상개선을 보였으나, 전신부작용이 더 많이 발생하였다.

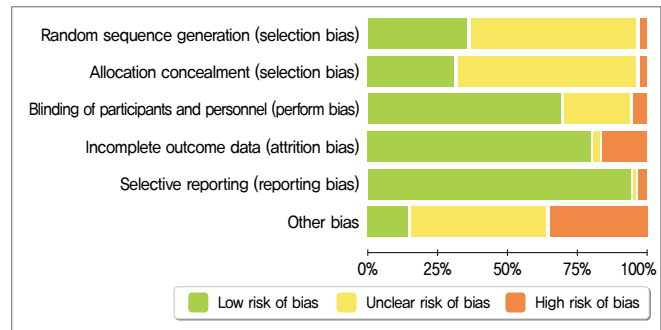
〈표 1〉 피하주사면역요법의 메타분석 결과

구분	비염		천식	
	연구 수	환자 수	연구 수	환자 수
증상약물점수	4	264	2	53
증상점수	11	727	6	358
약물점수	9	662	5	367
전신부작용	7	380	10	540
국소부작용	5	336	6	203
전체부작용	5	229	3	157

\* 증상약물점수, 증상점수, 약물점수의 요약통계량은 SMD(Standardized Mean Difference)를 사용하고, 전신부작용, 국소부작용, 전체부작용은 RR(Relative Risk)을 사용함.

### 설하면역요법

설하면역요법 문헌들의 질평가 결과 자료의 완결성, 선택적 결과보고 항목에서는 편향의 위험이 낮았으나, 배정은폐나 무작위 방법에 대한 기록이 잘 되어 있지 않고, 재정지원이 명확하지 않는 등 편향위험이 높은 문헌들이 존재하였다.



〈그림 4〉 설하면역요법과 위약군의 문헌 질평가

설하면역요법 대비 위약대조군 무작위배정 임상시험연구를 대상으로 한 메타분석 결과 비염환자에서 위약군에 비해 설하면역요법이 증상약물점수, 증상점수, 약물점수가 유의하게 낮아 증상개선에 더 효과적이었지만 부작용(국소부작용, 전체 부작용)은 위약군에 비해 유의하게 더 많이 발생하였다. 천식환자의 경우 증상점수, 약물점수가 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았고, 설하면역요법을 사용 시 위약군에 비해 알레르기 비염 증상이 개선되었으나 전체 부작용이 유의하게 많이 발생하는 것으로 나타났다.

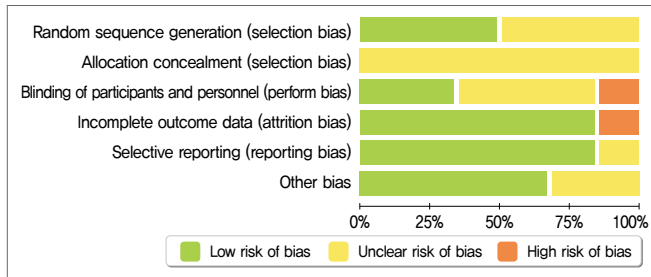
〈표 2〉 설하면역요법의 메타분석 결과

구분	비염		천식	
	연구 수	환자 수	연구 수	환자 수
증상약물점수	11	1,689	2	99
증상점수	53	5,217	11	715
약물점수	40	3,932	9	483
전신부작용	14	1,056	3	131
국소부작용	14	720	4	161
전체부작용	51	6,397	14	1,702

\* 부작용의 요약통계량을 RR(Relative risk)로 나머지 항목에서는 SMD(Standardized mean difference)를 사용함. + 두 군 모두 발생 건수가 0건으로 분석되지 않음.

### 설하면역요법과 피하주사면역요법의 비교

두 면역요법을 직접 비교한 6개의 문헌의 질을 평가했을 때, 자료의 완결성, 선택적 결과 보고 항목에서 편향의 위험이 낮았지만, 배정 순서, 무작위 방법, 이중맹검에 대해서는 자세하게 보고한 연구가 상대적으로 적었다.



〈그림 5〉 설하면역요법과 피하주사면역요법의 문헌 질평가

비염에서 두 면역요법을 비교한 문헌 중 증상약물점수를 보고한 문헌은 한 건으로 피하주사면역요법과 비교하여 설하면역요법의 증상약물점수가 유의하게 낮아 비염에서는 설하면역요법이 증상개선에 더욱 효과적이었음을 알 수 있다. 그러나 비염 또는 천식환자에서 증상점수와 약물점수를 별도로 구분하였을 경우 두 군 간의 차이가 통계적으로 유의하지 않아 해석에 주의가 필요하다. 천식환자를 대상으로 두 면역요법을 비교한 문헌은 없었다.

〈표 3〉 피하주사면역요법 대비 설하면역요법의 메타분석 결과

구분	비염			천식		
	연구 수	환자 수	SMD/RR* [95% 신뢰구간]	연구 수	환자 수	SMD/RR* [95% 신뢰구간]
증상약물점수	1	34	-0.87 [-1.58, -0.16]			
증상점수	2	222	0.34 [-0.43, 1.12]*	2	222	0.34 [-0.43, 1.12]*
약물점수	1	29	-0.42 [-1.15, 0.32]*	1	29	-0.42 [-1.15, 0.32]*
전신부작용	3	272	0.77 [0.54, 1.09]*	3	272	0.77 [0.54, 1.09]*
국소부작용	2	56	0.23 [0.03, 1.99]*	2	56	0.23 [0.03, 1.99]*
전체부작용	-	-	-	1	24	0.17 [0.01, 3.23]

\* 부작용의 요약통계량을 RR(Relative risk)로 나머지 항목에서는 SMD(Standardized Mean Difference)를 사용함.  
+ 비염 and/or 천식을 보고한 문헌들만 선택되었으며, 따라서 비염, 천식결과가 동일함.

체계적 문헌고찰 결과를 종합해보면 알레르기 비염, 천식환자에서 설하면역요법과 피하주사면역요법 모두 효과적인 치료법으로 판단되지만 두 군 간의 임상적 유용성을 비교 평가하기에는 근거가 불충분하였다. GRADE<sup>5)</sup>를 통해 문헌들에 대한 근거수준을 평가한 결과 전체적으로 매우 낮은 수준으로 평가되었다.

본 연구는 단일 면역요법에 대한 임상적 유용성을 확인하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행한 선행연구와 달리 면역요법에 대한 포괄적이고 체계적인 문헌고찰을 시행하였다는 점에서 그 의의가 있다고 판단되나 이와 관련하여 몇 가지 한계점도 존재하였다. 첫째, 본 연구에서의 체계적 문헌고찰의 선택·배제기준을 충족하는 국내 연구가 부재하였으며, 대부분이 북아메리카, 유럽에서 이루어진 연구들로 국내 적용 시 주의가 필요할 것으로 판단된다. 또한 표준 진료지침에서는 면역요법의 치료기간을 적어도 3~5년 정도 요구하고 있지만 대부분의 무작위배정 임상시험연구들은 단기간의 효과만을 관찰하고 있는 한계가 있었다. 둘째, 메타분석 결과 이질성이 크게 나타나 하위그룹분석, 메타회귀분석을 시행하였으나 임상적으로 혹은 연구설계 측면에서 의미 있는 원인을 확인할 수는 없었다. 이는 선행연구들에서도 동일하게 지적된 문제들로 개별 무작위배정 임상시험연구 자체 설계 및 효과지표 정의의 이질성(증상점수 및 약물점수를 산출하는 체계의 이질성, 부작용 정의의 이질성), 면역요법 치료제의 비표준화로 인한 문제들이 이질성의 원인이 될 가능성이 높은 것으로 제안되었다(Wilson 등, 2009; Calamita 등, 2006). 이러한 한계점을 극복하고 국내에서 비염, 천식환자들을 대상으로 면역요법을 적절하게 사용하기 위해서는 향후 대규모 환자들을 대상으로 기존 약물요법 대비 피하주사면역요법, 설하면역요법이 갖는 임상적 효과와 안전성에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다. 이러한 연구들이 축적되어 근거가 확립되면 알레르기 비염과 천식 면역요법 치료결정 여부를 정확히 판단할 수 있을 것으로 생각된다.

#### 참고문헌

Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD002893.

Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. Allergy. 2006;61(10):1162-72.

5) GRADE: 방법론 학자, 진료지침 개발자 등이 근거의 수준과 권고 강도의 등급화를 위해 제시한 등급화 방법임(김수영 등, 2011).

#### ✦ 연구진

신상진, 송현진, 박선영, 정예지, 박주연, 안정훈(한국보건 의료연구원), 예영민(아주대학교병원 알레르기내과)