

임파선내항원특이면역요법

강성윤,^{1,*} 정주현,^{2,*} 이상민,¹ 이상표¹

¹가천대학교 의과대학 길병원 호흡기알레르기내과, ²가천대학교 의과대학 길병원 이비인후과

Intralymphatic allergen-specific immunotherapy

Sung-Yoon Kang,^{1,*} Joo Hyun Jung,^{2,*} Sang Min Lee,¹ Sang Pyo Lee¹

¹Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Although allergen-specific immunotherapy (AIT) is a standard treatment for allergic diseases, only 5% or less of patients in whom AIT is indicated have been receiving immunotherapy because AIT needs a long-term therapeutic duration of up to 5 years. To overcome this limitation of conventional AIT, Kündig and his colleagues first introduced intralymphatic immunotherapy (ILIT) in patients with allergic rhinitis, publishing their results in 2008. Since then, 10 clinical trials that evaluated therapeutic efficacies and adverse effects of ILIT have been conducted. This article reviews the clinical trials of ILIT and suggests unmet needs in research fields of ILIT. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:53-65)

Keywords: Allergen, Immunotherapy, Injections, Intralymphatic

서론

지금으로부터 100여 년 전 미국에서 Leonard Noon과 John Freeman은 알레르기비염 환자를 대상으로 항원특이면역요법(allergen-specific immunotherapy, AIT)을 처음으로 시행하여 그 치료 효과를 *Lancet* 학술지에 게재하였다.¹ 그러나 이 시기에는 아직 동시대의 오스트리아의학자인 Pirquet가 제창한 알레르기의 개념이 보편화된 시기는 아니었으며, 다만 두 연구자는 건초에 있을 것으로 추정되는 독소에 대한 면역을 유도하고자 하였고, 해당 연구는 “건초 열에 대한 예방접종(prophylactic inoculation against hay fever)”이라는 논문 제목으로 발표되었다. 그러나 일반적인 감염질환에 대한 예방접종과는 달리 항원특이면역요법은 수개월내지는 수년에 걸쳐서 일정한 간격으로 항원을 접종해야만 알레르기 증상이 완화되는 효과를 보였으며, 20세 중반 이후 일본의 Ishizaka 부부에 의해서 알레르기 면역반응의 주요 항체인 IgE가 발견되고 알레르기의 주요 기전인 Th2 세포에 의한 적응면역반응에 대한 개념이 확립

되고 나서야, 항원특이면역요법이 면역관용을 통해 알레르기질환 환자에서 우세한 Th2 면역반응을 억제하여 알레르기 증상을 조절할 수 있음을 이해하게 되었다.

비록 약물치료가 비염이나 천식과 같은 알레르기질환이 있는 환자의 대다수에서 효과를 나타내고 있으나, 일부 환자에서는 약물 치료의 효과가 떨어지거나 약물부작용, 환자의 비선호 등으로 약물 투여가 어려운 경우가 있다. 항원특이면역요법은 이러한 환자에서 적극적으로 고려할 수 있는 대안이며 알레르기질환의 자연경과를 근본적으로 바꿀 수 있는 장점도 있다. 그러나 3-5년의 장기간 치료가 필요하기 때문에 실제로 치료 대상이 되는 환자의 5% 이내에서만 시행되고 있다.² 결과적으로 알레르기질환은 지금까지도 우리나라를 포함한 전세계에 걸쳐서 개인과 사회에 직간접적인 경제적 부담을 주고 있다.³⁻⁵

이에 기존의 항원면역요법의 한계를 극복하는 새로운 치료법을 도입하여 알레르기질환을 좀더 적극적으로 치료함으로써 알레르기질환으로 인한 개인과 사회의 부담을 줄이려는 시도들이 있었다.

Correspondence to: Sang Min Lee <https://orcid.org/0000-0002-9568-2096>

Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: +82-32-460-2634, Fax: +82-32-469-4320, E-mail: sangminlee77@naver.com

*These authors contributed equally to this study as co-first authors.

This study is generously supported by national research foundation of Korea with the government fund provided by the ministry of Education (NRF-2015R1D1A1A02061943).

Received: April 3, 2019 Revised: May 2, 2019 Accepted: May 2, 2019

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

본 논문에서는 표적 항원의 추출물을 초음파 유도 하에 서혜부 림프절에 투여하는 임파선내항원특이면역요법(intralymphatic allergen-specific immunotherapy) 혹은 임파선내면역요법(intralymphatic immunotherapy)에 대해서 다루고자 한다.

임파선내면역요법의 도입

20년 전에 스위스 취리히대학의 의학자인 Thomas M Kundig는 “Geographical concept of immunogenicity”를 제창하였다.⁶⁻¹³ 그의 개념을 개략적으로 설명하면 다음과 같다. 우선 특정 항원에 부합하는 T 세포나 B 세포는 1,000만개 중에 하나이므로 특정 항원에 대한 적응면역이 활성화되기 위해서는 항원이 그만큼 많은 숫자의 T 세포나 B세포를 만나야 한다. 문제는 독감 생백신과 같이 살아있는 바이러스가 인체에 침입하는 경우에는 인근 림프절로 쉽게 유입되어 림프절 안에서 바이러스의 특이적인 T 세포와 B세포를 자극하여 적응면역을 활성화시키는 반면에 항원특이면역요법에서 피하나 설하로 투여된 알레르겐 추출물과 같이 비특이적인 단백질이나 펩타이드는 수천 혹은 수백만 개 중 하나만이 인근 림프절로 유입될 뿐이고 대다수는 접종부위에 남게 된다. 결과적으로 감염 질환을 예방하기 위한 백신은 대부분은 단 1회, 혹은 수 개월간격으로 2-3회의 투여만으로 해당 질환에 대한 예방효과를 기대할 수 있으나, 항원특이면역요법에서는 적어도 수십-수백 배의 투여 용량과 횟수가 필요하며 결과적으로 3-5년의 장기간 치료 과정이 필요하게 된다. 이러한 항원특이면역요법의 한계를 극복하기 위해 Thomas M Kundig는 Gabriella Senti 등과 함께 잔디 꽃가루에 의한 계절성 알레르기비염 환자를 대상으로 피하면역요법용 항원추출물을 초음파유도 하에 서혜부 림프절에 주사하는 임파선내면역요법을 처음 시도하였고,¹⁴ 이후 스위스, 스웨덴, 덴마크, 미국, 한국에서 알레르기비염 환자를 대상으로 잔디 꽃가루, 나무 꽃가루, 고양이, 개, 집먼지진드기 항원에 대한 임파선내면역요법의 치료 효과와 부작용을 평가하는 임상연구가 시행되었다.¹⁵⁻²⁴

임파선내면역요법에 대한 임상연구

현재까지 보고된 임파선내면역요법 관련 임상연구는 Table 1과 같다.

스위스의 Senti 등¹⁴이 처음 임파선내면역요법을 도입한 연구에서는 잔디 꽃가루에 의해 증상이 유발되는 계절성 알레르기비염 환자를 임파선내면역요법 시험군(58명)과 피하면역요법 시험군(대조군, 54명)으로 무작위 배정하여 두 면역요법의 치료효과와 부작용을 비교하는 형태로 진행되었다. 이 연구에서 임파선내면역요법 시험군에서는 표적항원을 1,000 SQ-U (standardized quality unit)의 용량으로 총 3회에 걸쳐서 4주 간격으로 초음파유도 하에 서혜

부 림프절에 주사하였는데, 이러한 프로토콜은 이후에 시행된 대부분의 임파선내면역요법 임상연구에서 채택되었다. 한편 피하면역요법에서는 총 54회에 걸쳐서 표적항원을 피하 주사하였다. 이후 연구자들은 고양이 항원에 의한 알레르기비염 환자 20명을 대상으로 재조합 고양이 항원을 이용한 임파선내면역요법의 치료효과와 부작용을 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상연구(randomized double-blind placebo-controlled trial)를 통해 평가하였다.¹⁵

스웨덴에서는 Hylander 등¹⁶이 자작나무 혹은 잔디 꽃가루에 의한 계절성 알레르기비염 환자 15명을 대상으로 임파선내면역요법에 대한 탐색연구와 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상연구를 시행하였고, 수년 후에는 연구 대상자 수를 36명으로 확대하여 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상연구 결과를 발표하였으며,¹⁷ 최근에는 자작나무와 잔디 꽃가루에 동시에 감작된 계절성 알레르기비염 환자 60명을 대상으로 양측 서혜부에 각각 자작나무와 잔디 꽃가루에 대한 임파선내면역요법을 동시에 시행하는 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상연구를 시행하였다.¹⁸ 한편 스웨덴의 다른 연구자인 Ahlbeck 등¹⁹도 자작나무 혹은 잔디 꽃가루에 의해 증상이 유발되는 알레르기비염 환자 8명(각 항원에 대해서 4명)을 대상으로 공개라벨 단일시험군 형태의 임상연구(Open-label, single group assignment)를 시행하여 최근 그 결과를 발표하였다.

덴마크에서는 Witten 등²⁰이 자작나무 꽃가루에 의한 계절성 알레르기비염 환자 43명을 대상으로 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상연구를 진행하였는데, 기존의 임파선내면역요법 연구와는 달리 표적 항원인 잔디 꽃가루를 큰조아제비(*Phleum pratense*)에 한정하였으며, 연구 대상자를 총 3개의 시험군으로 배정하여 첫 번째 시험군은 6회에 걸쳐서 표적항원을 림프절에 주사하였고, 두 번째 시험군은 3회에 걸쳐서 표적항원을 림프절에 주사하고 나머지 3회는 생리식염수를 주사하였으며, 나머지 군은 대조군으로서 6회에 걸쳐서 생리식염수를 림프절에 주사하였다. 한편 덴마크의 다른 연구자인 Schmid 등²¹도 큰조아제비 꽃가루에 의한 계절성 알레르기비염 환자 7명을 대상으로 공개라벨 단일시험군 형태의 임상연구를 시행하였다.

유럽 이외의 지역에서는 미국의 Patterson 등²²이 큰조아제비 꽃가루에 의한 계절성 알레르기비염을 앓고 있는 15-24세의 젊은 성인과 청소년 15명을 대상으로 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상연구를 시행하였고, 우리나라에서는 본 연구자가 집먼지진드기, 개, 그리고/혹은 고양이에 의해 증상이 유발되는 통년성 알레르기비염 환자 11명을 대상으로 공개라벨 단일시험군 형태의 임상연구를 시행하였다.^{23,24}

현재까지 보고된 임파선내면역요법 임상연구를 정리하면 다음과 같다.

- (1) 대부분의 연구에서 자작나무 꽃가루 혹은 잔디 꽃가루가 표적 항원이었으며, 두 연구에서만 고양이, 개, 집먼지진드기와

Table 1. Protocols of ILIT clinical trials (up to 2018)

Study	Study design	Allergen type	Product type/ manufacture	Dose	Interval	Injections	Placebo	Subjects with verum, n	Subjects with placebo, n	Subjects receiving SCIT, n
Senti et al. 2008 ¹⁴	Open-label randomized controlled	Grass pollen	Aluminium hydroxide-adsorbed grass pollen extract (Allutard SQ; ALK-Abello)	1,000 SQ-U	4 Weeks	3	NA	58	NA	54
Senti et al. 2012 ¹⁵ Freiberger et al. 2016 ²⁸	Randomized double-blind placebo-controlled	Cat dander	Aluminium hydroxide (Alhydrogel 2%; Brenntag Biosector, Frederikssund, Denmark) adsorbed MAT-Fel d 1, a recombinant nonglycosylated fusion protein consisting of 291 amino acids (manufactured by Strathmann Biotec GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany)	1 µg (1st injection) 3 µg (2nd injection) 10 µg (3rd injection)	4 Weeks	3	Aluminium hydroxide (Alhydrogel 2%; Brenntag Biosector, Frederikssund, Denmark) in saline	12	8	NA
Hylander et al. 2013 ¹⁶	Open-label pilot+ randomized double-blind placebo-controlled	Birch/Grass pollen	Aluminium hydroxide-adsorbed, depot birch pollen or grass pollen (Alutard; ALK-Abello)	1,000 SQ-U	4 Weeks	3	Allergen diluents without aluminium hydroxide (ALK Abello)	7	8	7
Hylander et al. 2016 ¹⁷	Randomized double-blind placebo-controlled	Birch/Grass pollen	Aluminium hydroxide-adsorbed, depot birch pollen or grass pollen (Alutard; ALK-Abello)	1,000 SQ-U	4 Weeks	3	Alutard (ALK Abello, Horsholm, Denmark)	21, including 7 of [16]	15, including 8 of [16]	NA
Heiklqvist et al. 2018 ¹⁸	Randomized double-blind placebo-controlled	Birch/Grass pollen (one allergen given each side)	Aluminium hydroxide-adsorbed, depot birch pollen or grass pollen (Alutard; ALK-Abello)	1,000 SQ-U	4 weeks	3	Alutard (ALK Abello, Horsholm, Denmark)	30	30	NA
Ahlbeck et al. 2018 ¹⁹	Open-label, single group assignment	Birch/grass pollen	Aluminium hydroxide-adsorbed, depot birch pollen or grass pollen (Alutard; ALK-Abello)	1,000 SQ-U	4 weeks	3	NA	8	NA	NA
Witten et al. 2013 ²⁰	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Grass pollen	Aluminium hydroxide-adsorbed grass pollen extract (Alutard, Phleum pratense, ALK-Abello)	1,000 SQ-U	≥ 2 Weeks	6 or 3	Saline	14 (6 active injections)/ 15 (3 active injections)	14	NA
Schmid et al. 2016 ²¹	Open-label, single group assignment	Grass pollen	Aluminium hydroxide-adsorbed grass pollen extract (Alutard, Phleum pratense, ALK-Abello, Hoersholm, Denmark)	1,000 SQ-U	4 Weeks	3	NA	7	NA	NA
Patterson et al. 2016 ²²	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Grass pollen	Aluminium hydroxide-adsorbed grass pollen extract Center-AI Phleum pratense (ALK, Round Rock, TX, USA)	50 PNU (1st injection) 100 PNU (2nd injection) 250 PNU (3rd injection)	4 Weeks	3	Normal saline with phenol	7	8	NA
Lee et al. 2017 ²³ , 2018 ²⁴	Open-label, single group assignment	House dust mite, dog and cat	Aqueous allergen extracts (HollisterStier, New Orleans, LA, USA)	3 AU for Df, Dp, 1 AU for cat 1 mg for dog (1st injection) 9 AU for Df, Dp, 3 AU for cat 3 mg for dog (2nd injection) 30 AU for Df, Dp, 10 AU for cat 10 mg for dog (3rd injection)	4 Weeks	3	NA	11	NA	NA

ILIT, intralymphatic immunotherapy; SCIT, subcutaneous immunotherapy; SQ-U, standardized quality units; NA, not available; MAT, modular antigen transporter; PNU, protein nitrogen unit; AU, allergy units; Df, *Dermatophagoides farinae*; Dp, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

같은 통년성 실내항원이 표적 항원이었다.^{15,23}

(2) 대부분의 연구에서 표적 항원은 단일 항원이었으며, 두 연구에서만 여러가지 항원을 섞어서 투여하거나, 두 개의 항원(자작나무 꽃가루와 잔디 꽃가루)을 양측 서혜부 림프절에 각각 투여하였다.^{18,23}

(3) 대부분의 연구에서 4주 간격으로 3회에 걸쳐서 림프절 주사를 시행하였으며, 한 연구에서만 3회 주사를 시행하는 시험군과 함께 6회 주사를 시행하는 시험군도 배정하였으나 투여 간격은 2-4주 사이로 짧았다.²⁰

(4) Senti 등¹⁴이 공개라벨 무작위배정의 형태로 피하면역요법과 림프절면역요법을 비교한 임상시험을 발표한 이후 대부분의 연구가 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상시험의 형태로 진행되었으며, 세 연구에서만 공개라벨 형태의 탐색 연구로 진행되었다.^{19,21,23}

임파선내면역요법의 치료효과

현재까지 보고된 임파선내면역요법의 치료효과는 Table 2와 같다.

우선 Senti 등¹⁴에 의해 처음 보고된 임파선내면역요법 임상연구에서는 임파선내면역요법 시험군에서 치료 전에 비해 면역요법 개시 1년째와 3년째에 피하면역요법 시험군과 동등한 정도로 1차성 유효성 평가지표인 알레르기비결막염 증상과 천식 증상, 그리고 기침 증상이 완화되었다. 증상구제약물의 사용과 관련해서는 치료 후 첫 알레르기 계절(allergy season or pollen season)에서 임파선내면역요법 시험군이 경구 항히스타민제의 사용빈도가 피하면역요법 시험군보다 오히려 낮았고, 비강분무용 코르티코스테로이드, 점안용 항히스타민제와 천식 치료를 위한 흡입용 코르티코스테로이드, 지속형 베타2항진제의 사용빈도는 피하면역요법 시험군과 동등하였다. 비항원유발검사에서는 표적항원에 대한 비반응도 감소가 임파선내면역요법 시험군에서는 면역요법 개시로부터 4개월 후부터 명확하게 관찰되기 시작하였는데, 이는 면역요법 개시로부터 1년째에 비로소 비반응도의 감소가 관찰된 피하면역요법 시험군보다 빠른 것이었다. 또한 이러한 비반응도 감소 효과는 면역요법 개시로부터 3년 후에도 두 시험군에서 동등하게 유지되었다.

고양이 항원을 대상으로 한 Senti 등¹⁵의 두번째 임파선내면역요법 임상연구에서는 비항원유발검사에서 증상을 유발하지 않는 최대항원농도(maximally tolerated allergen concentration)를 1차 유효성 평가지표로 설정하였다. 위약 대조군에서는 이러한 최대항원농도가 치료 전과 비교하여 치료개시 12주 후 3배 증가하였는데 비해 임파선내면역요법 시험군에서는 74배나 증가한 것이 확인되었다. 또한 면역요법 개시 300일 째에 연구 대상자의 일부(시험군의 12명 중 8명, 대조군의 8명 중 5명)에서 설문한 mini-rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (mRQLQ)중 알레르기비결막염

증상 평가 항목에서 시험군이 대조군보다 코막힘, 콧물, 재채기, 코가려움의 비염 증상이나 눈가려움, 눈물, 작열감, 부종의 결막염 증상이 전반적으로 완화된 경향을 확인하였으나, 평가한 연구 대상자의 수가 적어서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 한편 이 연구에서는 구제약물의 사용빈도에 대해서는 보고되지 않았다.

Hylander 등¹⁶이 2013년에 보고한 임상연구에서는 자작나무 혹은 잔디 꽃가루를 표적 항원으로 임파선내면역요법을 시행하였을 때 면역요법 후 첫 알레르기 계절에서 1차 유효성 평가지표인 알레르기 증상은 시험군이 위약대조군보다 유의하게 개선되었을 뿐만 아니라, 시험군의 50%에서 구제약물의 사용빈도가 감소하였다. 또한, 시험군에서 비유발검사 중 항원 유발 30분 후 비증상점수(nasal symptom score)가 면역요법 개시 4개월 후 치료 전보다 유의하게 감소하였으나, 대조군과는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Hylander 등¹⁷이 2016년에 보고한 후속 임상연구에서도 자작나무 혹은 잔디 꽃가루를 표적 항원으로 임파선내면역요법을 시행하였을 때 1차 유효성 평가지표인 알레르기 증상은 치료 후 첫 알레르기 계절에서 시험군이 위약대조군보다 유의하게 개선되었으나, 구제약물의 사용 빈도는 유의하게 감소하지는 않았으며, 면역요법 개시 4개월 후와 면역요법 후 첫 알레르기 계절에서 시행한 비유발검사에서의 비증상 점수도 유의하게 감소하지 않았다. 단, 임파선내면역요법 시험군에서 치료 후 알레르기 증상이 유의하게 개선된 12명에서 코르티코스테로이드 비강분무제나 점안액의 사용빈도가 감소하였으며, 이들 중 비유발검사를 시행한 9명에서 항원유발 30분 후의 알레르기 증상도 유의하게 감소되었다.

최근 Hylander의 공동연구자들이 자작나무와 잔디 꽃가루에 동시에 감작된 알레르기비염 환자를 대상으로 두 항원을 양측 서혜부에 각각 림프절주사하는 임파선내면역요법 임상연구를 보고하였는데, 1차 유효성평가지표인 큰조아제비 꽃가루를 이용한 비유발검사 중 총비결막염점수(total nasal and ocular symptom score)와 비염점수(nasal symptom scores)가 면역요법 개시 8-11개월 후 시험군에서 유의하게 감소하였다.¹⁸ 또한 알레르기비결막염과 관련된 삶의 질 설문 중 콧물, 코막힘, 재채기이나 코, 구강, 입천장의 가려움과 같은 코 증상이나 피곤, 갈증, 두통, 싫증, 집중력 및 노동력 저하와 같은 기타 증상, 그리고 좌절, 불안, 화, 짜증, 당황의 감정 상태가 면역요법 이후 첫 자작나무 알레르기 계절(봄)에서 시험군이 대조군보다 유의하게 개선되었고, 면역요법 이후 첫 잔디 알레르기 계절(여름)에서도 이러한 증상이 개선되는 성향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 한편, 알레르기비결막염과 관련된 삶의 질 설문에서 전체 점수나 수면장애와 관련된 점수도 면역요법 이후 첫 자작나무와 잔디의 알레르기 계절에서 개선되는 성향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고, 시각상사척도를 통한 증상 총점수는 두 계절에서 시험군과 대조군이 유의한 차이가 없었다. 증상 구제약물과 관련해서는 면역요법 이후 첫 자작나무와 잔디의 알레

Table 2. Therapeutic effects of ILIT clinical trials (up to 2018)

Study	Alleviation of allergic symptoms	Therapeutic effect (time point of evaluation)	Reactivity to allergen in NAPT or CAPT
Senti et al. 2008 ¹⁴	VAS seasonal allergic symptom scores Lower than baseline and comparable to SCIT group (1 year, 3 years after ILIT)	Oral antihistamine Less use than SCIT group (At the 1st post-ILIT pollen season) NCS, ICS/LABA, antihistamine eye drop Comparable to SCIT (At the 1st post-ILIT pollen season)	Max. tolerated allergen concentration in NAPT Higher than baseline and SCIT group (4 months after ILIT) Higher than baseline and comparable to SCIT group (1 year, 3 years after ILIT)
Senti et al. 2012 ¹⁵ Freiberger et al. 2016 ²⁸	Nasal and eye symptom scores in mRQLQ Tend to be lower than SCIT group (300 days after ILIT)	NA	Max. tolerated allergen concentration in NAPT 74-fold higher than baseline Higher than placebo (13 weeks after ILIT)
Hylander et al. 2013 ¹⁶	VAS seasonal allergic symptom scores Improved more than placebo group (at the 1st post-ILIT pollen season)	Less use than baseline in half of active ILIT group (at the 1st post-ILIT pollen season)	Nasal symptom scores in NAPT Lower than baseline, comparable to placebo group (4 months after ILIT)
Hylander et al. 2016 ¹⁷	VAS seasonal allergic symptom scores Improved more than placebo group (at the 1st post-ILIT pollen season)	Comparable to baseline (at the 1st post-ILIT pollen season) Less use than baseline in improved sub-population of active ILIT group (4 months after ILIT and at the 1st post-ILIT pollen season)	Nasal symptom scores in NAPT Comparable to baseline and placebo group (4 months after the initiation of ILIT and at the 1st post-ILIT pollen season) Lower than baseline in improved sub-population of active ILIT group (4 months after ILIT and at the 1st post-ILIT pollen season)
Hellkvist et al. 2018 ¹⁸	RQLQ nasal and none-nose/eye symptoms, emotional function Lower than placebo group (at the 1st post-ILIT birch season) Tend to be lower than placebo group (at the 1st post-ILIT grass season) RQLQ sleep disturbance and total score Tend to be lower than placebo group (at the 1st post-ILIT birch, grass season) VAS overall improvement Comparable to placebo group (at the 1st post-ILIT birch, grass season)	NCS and/or antihistamine tablet Reduced use more frequent, Increased use less frequent than placebo group (at the 1st post-ILIT birch, grass season) Beta2-agonist inhalation in asthma patient Reduced use only in active group (at the 1st post-ILIT birch season) Increased use only in placebo group (at the 1st post-ILIT birch season)	Total nasal and ocular symptom scores in NAPT with timothy allergen Lower than baseline (8–11 months after ILIT) Nasal symptom scores in NAPT with timothy allergen Lower than baseline (8–11 months after ILIT)
Ahlbeck et al. 2018 ¹⁹	RTSS Lower than baseline (after the 3rd post-ILIT pollen season) RQLQ Lower than baseline (after the 3rd post-ILIT pollen season)	Medical score excluding ICS and LABA for asthma, but including montelukast Comparable to baseline (after the 3rd post-ILIT pollen season)	Provocative concentration of birch extract in CAPT Comparable to baseline (after the 3rd post-ILIT pollen season)
Witten et al. 2013 ²⁰	Average daily total combined SMS Comparable to placebo group Even higher in 3-injections active ILIT group than placebo group (During the 1st 2-week peak grass season after ILIT) VAS global assessment and RQLQ Comparable to placebo group (During the 1st 2-week peak pollen season after ILIT)	NA	
Schmid et al. 2016 ²¹	Daily combined SMS Tend to be lower than pre-ILIT pollen season (at the 1st post-ILIT grass season) Weekly RQLQ Comparable to pre-ILIT pollen season (at the 1st post-ILIT grass season)		Nasal allergen threshold Higher than autumn following pre-ILIT grass season (during autumn following post-ILIT grass season)

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

Study	Therapeutic effect (time point of evaluation)		Reactivity to allergen in NAPT or CAPT
	Alleviation of allergic symptoms	Use of rescue medication	
Patterson et al. 2016 ²²	Mean TCS Lower than placebo group (During the 1st 2-week peak grass season after ILIT)		NA
Lee et al. 2017 ²³ , 2018 ²⁴	ROLO Lower than baseline (4 and 12 months after ILIT) SNOT-20 Lower than baseline (4 and 12 months after ILIT) Allergic symptoms during exposure to house dust, dog, and/or cat Lower than baseline (4 and 12 months after ILIT)	NCS Less used than baseline (4 months after ILIT) Tend to be less used than baseline (12 months after ILIT) Oral antihistamine, LA, ICS, and LABA Tend to be less used than baseline (4 and 12 months after ILIT) Antihistamine eye drop Comparable to baseline (4 and 12 months after ILIT)	Nasal symptoms during NAPT Tend to be lower than baseline (4 months after ILIT) Lower than baseline (12 months after ILIT) Nasal cavity volume decrease during NAPT Comparable to baseline (4 months after ILIT) Tend to be less than baseline (12 months after ILIT)

Primary endpoints are shown as boldfaces.

ILIT, intralymphatic immunotherapy; VAS, visual analogue scale; SOT, subcutaneous immunotherapy; NCS, nasal corticosteroid; LABA, long-acting beta2 agonist; NA, not available; NAPT, nasal allergen provocation test; CAPT, conjunctival allergen provocation test; ROLO, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire; TCS, total combined symptom and medication scores; SMS, symptom-medication scores; RTSS, rhinoconjunctivitis total symptom score; SNOT-20, Sinonasal outcome test-20; LA, leukotriene antagonist.

르기 계절에서 코르티코스테로이드 비강분무제 그리고/또는 경구 항히스타민제의 사용이 감소한 연구 대상자가 시험군이 위약대조군보다 많았고, 반대로 상기 약제의 사용이 증가한 연구 대상자는 적었다. 또한, 시험군에서만 천식 치료용 흡입 베타2항진제의 사용 빈도가 감소한 연구 대상자가 있었고, 반대로 이 약제의 사용 빈도가 증가한 연구 대상자는 위약 대조군에서만 있었다.

Ahlbeck 등¹⁹은 최근 보고된 공개라벨 단일시험군 형태의 임파선내면역요법 임상연구에서 1차 유효성 평가지표인 비결막염의 총 증상점수(rhinoconjunctivitis total symptom score, RTSS)와 알레르기비결막염과 관련된 삶의 질이 면역요법 이후 3번째 알레르기 계절에서 유의하게 호전된 것을 관찰하였다. 반면에 montelukast를 포함시키되 천식 치료 약제인 흡입용 코르티코스테로이드와 베타2항진제를 제외한 약물 점수나 결막유발검사는 면역요법 이후 3번째 알레르기 계절에서 치료 전과 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다.

한편 Witten 등²⁰은 European Medical Agency (EMA)와 미국 식약청(United States Food and Drug Administration, USFDA)에서 권고한^{25,26} 증상약물점수(symptom-medication scores, SMS)를 1차 유효성 평가지표로 설정하여 연구 대상자들이 증상일지에 기록하도록 하였다. 이러한 증상약물점수는 표적 항원인 큰조아제비의 꽃가루 계절이 절정에 이르는 2주(2-week peak pollen season)동안 위약대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었고, 항원을 3회 투여한 시험군에서는 오히려 위약대조군보다 높았다. 또한, 시각상사척도를 통한 전체증상점수와 알레르기비결막염과 관련된 삶의 질도 시험군과 위약대조군 간에 유의한 차이가 없었다. 이 연구에서는 유일하게 임파선내면역요법이 알레르기 증상을 완화시키는 치료 효과가 없었는데, 임파선내면역요법을 처음 도입한 Kündig와 스위스 및 스웨덴의 다른 연구자들은 림프절주사 간격을 4주 이상으로 유지하지 않은 것이 그 원인일 수 있다고 주장하였다.²⁷

Schmid 등²¹도 큰조아제비에 대한 임파선내면역요법의 치료효과를 공개라벨 단일시험군 형태의 임상연구에서 검증하고자 하였는데, 면역요법 이후 첫번째 잔디 알레르기 계절이 지난 가을에 시행한 비유발검사서 1차 유효성 평가지표인 증상을 일으키는 항원 농도의 역치(threshold)가 치료 전에 비해서 증가하였다. 또한 Witten과 마찬가지로 증상약물점수(SMS)를 평가하였는데, 면역요법 이후 첫번째 잔디 알레르기 계절에서의 증상약물점수가 치료 전에 비해서 감소하는 성향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았고, 알레르기비결막염과 관련된 삶의 질은 치료 전후 차이가 없었다.

Patterson 등²²은 Witten과 마찬가지로 큰조아제비에 대한 임파선내면역요법의 치료효과를 이중맹검 무작위배정 시험대조군 임상연구를 통해서 평가하고자 하였는데, 알레르기 증상과 구제약물 사용을 합산한 총합산점수(total combined score, TCS)가 면역요법 이후 알레르기 계절이 절정에 이르는 2주(2-week peak pollen

season) 동안 시험군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.

한편 본 연구자²³는 전술한 다른 연구자들과 달리 전세계적으로 흔한 실내 항원인 집먼지진드기, 개, 고양이 항원에 대한 임파선내 면역요법의 치료효과를 공개라벨 단일시험군 형태의 임상연구에서 검증하고자 하였으며, 1차성 유효평가인 알레르기비결막염과 관련된 삶의 질(RQLQ)이 면역요법 시점으로부터 4개월과 12개월 후에 유의하게 개선되고 비부비동 증상 관련 20개의 설문으로 구성된 점(sinonasal outcome test-20, SNOT-20)도 유의하게 감소된 것을 확인하였다. 증상구제약물 사용과 관련해서는 치료시점으로부터 4개월째에 코르티코스테로이드 비강분무제의 사용 빈도가 유의하게 줄었으며, 이러한 경향은 통계적으로 유의하지는 않지만 12개월째에도 유지되는 경향을 보였다. 반면에 경구 항히스타민제와 류코트리엔길항제, 그리고 천식 치료를 위한 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성베타2항진제의 사용빈도도 감소하는 경향을 보

였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 항히스타민제 점안액의 사용은 치료 전후 차이가 없었다. 집먼지진드기 항원을 이용한 비유발검사에서 항원 노출에 의해 발생하는 알레르기비염 증상은 면역요법 시점으로부터 4개월 후와 12개월에 점점 감소하여 12개월째에는 치료 전에 비해 유의하게 낮았으며, 비강용적의 감소도 12개월째에 억제되는 경향을 보였다. 후속 보고에서는 일상생활에서 집먼지나 개 혹은 고양이 노출 시에 발생하는 코와 눈의 가려움, 콧물, 재채기, 코막힘, 후비루의 알레르기비결막염 증상들이 치료시점으로부터 4개월째와 12개월째 유의하게 감소하였고, 알레르기 피부반응검사, 비유발검사 및 면역요법 이후 “항원특이면역요법이 알레르기 증상을 완화시킬 수 있다”는 문장에 대한 연구 대상자들의 동의율이 증가하였다.²⁴

현재까지 보고된 임파선내면역요법에 대한 임상연구에서는 기존의 면역요법 임상연구와 마찬가지로 1차 유효성 평가지표로서 시

Table 3. Local and systemic adverse effects of ILIT clinical trials (up to 2018)

Study	Adverse effects during or after ILIT	
	Local	Systemic
Senti et al. 2008 ¹⁴	Pain of intralymphatic injection Tend to be less than venous puncture	Mild allergic reactions of urticaria, angioedema (n=6) Compared to mild (n=18) and severe reactions (n=2) in SCIT group
Senti et al. 2012 ¹⁵ Freiberger et al. 2016 ²⁸	Lymph node swelling Comparable to placebo group	Tend to be lower than placebo group Active group: mild (n=5) and moderate (n=2) reactions Placebo group: mild (n=9) and moderate (n=5) reactions
Hylander et al. 2013 ¹⁶	Discomfort of intralymphatic injection Tend to be less than venous puncture Comparable to SCIT group Late, but not early local reactions Exclusively occurred in active ILIT group (n=5) compared to placebo ILIT group (n=1)	Only 1 late mild nasal symptom, 4 mild early and 2 mild late nasal symptoms in placebo group
Hylander et al. 2016 ¹⁷	Mild early and late local reaction Exclusively occurred in active ILIT group (n=69) compared to placebo ILIT group (n=5)	Only mild early and systemic reactions in both active (n=8) and placebo group (n=10)
Hellkvist et al. 2018 ¹⁸	Large local reactions (>5 cm) only in active group which were alleviated at subsequent injections	Only mild systemic reactions in both active and placebo group
Ahlbeck et al. 2018 ¹⁹	Mostly mild to moderate adverse events such as local reactions at the injection site, tiredness, and mild rhinitis	Mostly mild to moderate adverse events such as local reactions at the injection site, tiredness, and mild rhinitis One severe reaction with a decrease in peak expiratory flow and itch on neck and trunk requiring intramuscular epinephrine injection
Witten et al. 2013 ²⁰	Local swelling at the injection site Exclusively occurred in active ILIT group (n=24) compared to placebo ILIT group (n=0)	All adverse events were mild in both active and placebo groups
Schmid et al. 2016 ²¹	Local swelling (n=1), itching (n=1) at the injection site	Decrease by 19% in PEF, quickly normalized after inhalation of beta2-agonist
Patterson et al. 2016 ²²	Itching (n=2), wheal (n=2), tenderness (n=5) at the injection site in active or placebo group	None
Lee et al. 2017 ²³ , 2018 ²⁴	Pain of intralymphatic injection Comparable to venous puncture Large (>10 cm) local reaction (n=1) Itching (n=6), heating sensation (n=6), erythema (n=6), edema (n=6), pain (n=5), wheal (n=3) at the injection site Pain on right lower quadrant abdomen proximal to injection site (n=1)	Mild systemic reaction (n=1) Moderate systemic reaction (n=1) Severe systemic reaction of anaphylaxis requiring intramuscular injection of epinephrine (n=2)

ILIT, intralymphatic immunotherapy; SCIT, subcutaneous immunotherapy; PEF, peak expiratory flow.

각상사척도(visual analogue scale)를 통해 시각화한 알레르기 증상의 완화 정도나 알레르기비결막염과 관련된 삶의 질(RQLQ), 또는 알레르기증상의 완화 정도와 구제약물 사용의 빈도 감소를 합산한 지표인 총합산점수(TCS) 혹은 증상약물점수(SMS)를 평가하거나 표적항원에 대한 비유발검사(nasal allergen provocation test) 혹은 결막유발검사(conjunctival allergen provocation test)에서 증상을 유발하지 않는 최대항원농도(maximally tolerated allergen concentration) 혹은 역치(threshold)를 평가하였으며, 이러한 지표들이 임파선내면역요법을 시행하고 나서 수 개월에서 수년 뒤, 혹은 임파선내면역요법 후 다음 알레르기 계절에서 개선되었다고 보고하였다.

임파선내면역요법의 부작용

현재까지 보고된 임파선내면역요법의 부작용은 Table 3과 같다.

임파선내면역요법을 처음 도입한 Senti 등¹⁴은 림프절주사로 유발되는 통증이 같은 날 시행한 정맥 채혈보다도 오히려 적은 경향이 있음을 보고하였다. Hylander 등¹⁶의 연구에서도 림프절주사에 의한 통증이 정맥 채혈보다도 적은 성향을 보였고 피하면역요법과는 차이가 없었으며, 본인²³의 연구에서도 림프절주사에 의한 통증은 정맥 채혈과 유의한 차이가 없었다.

통증 이외에 주사부위 부종과 같은 국소반응은 경증 혹은 중등증 정도로 경미하거나 혹은 시험군과 위약대조군에서 차이가 없다는 보고도 있었으나,^{15,19,21,22} 조기 혹은 지연형 국소 반응이 시험군에서만 주로 발생한다는 보고도 있었고,^{16,17,20} 5–10 cm 크기 이상의 심한 국소 반응이 시험군에서 발생한다는 보고도 있었다.^{18,23}

전신과민반응은 대부분의 연구에서 콧물, 재채기, 코 가려움, 눈 가려움, 피부 가려움, 두드러기, 피부발진, 혈관부종, 기침, 호흡곤란, 오심, 복통, 두통, 피로감과 같은 경증 혹은 중등증의 전신반응이 임파선내면역요법 후 발생하였고, 이는 피하면역요법 대조군이 나 위약대조군과 동등하거나 오히려 적었다.^{14–18,20,22} 그러나 소수의 연구에서는 임파선내면역요법 시행 후 피부 증상과 함께 베타2항진제의 흡입이 필요한 폐기능 저하가 동반되거나 에피네프린의 근육 주사가 필요한 중증의 전신과민반응 혹은 아나필락시스도 발생하였다.^{19,21,23}

결국 대부분의 연구에서 임파선내면역요법 후 경증에서 중등증의 국소 혹은 전신 과민반응이 발생한다고 보고하였으나, 소수의 연구에서는 임파선내면역요법 후 중증의 국소 혹은 전신 과민반응이 발생할 수 있음을 시사하였다.

임파선내면역요법 이후 면역학적 변화

임파선내면역요법 이후 관찰되는 면역학적 변화는 Table 4와 같다.

임파선내면역요법과 관련된 대부분의 임상연구에서는 기존의 면역요법 연구와 마찬가지로 면역요법 이후 면역학적 변화를 평가하기 위해서 치료 전후 일정 배율로 희석한 항원으로 피부단지시험과 피내시험을 시행하고 혈청내 항원특이 immunoglobulin E (IgE)와 immunoglobulin G4 (IgG4) 항체를 측정하였다.

우선 피부단지시험과 피내시험에서 표적 항원에 대한 피부반응도는 대부분의 연구에서 임파선내면역요법 이후에 감소하거나,^{14,15,19–21} 혹은 감소하였다가 시간이 지나면서 면역요법 이전 수준으로 회복하는 경향을 보이지만,¹⁸ 한 연구에서는 면역요법 이후 표적 항원에 대한 피부반응도가 오히려 증가하였다.²³

항원특이 IgE 항체는 기존면역요법 연구와 마찬가지로 치료 후 그 농도가 감소한다는 보고도 있었지만,¹⁴ 치료 후 농도가 감소했다가 시간이 경과하면서 치료 전 수준으로 다시 증가한다는 보고도 있었다.^{19,20} 또한, 이와 반대로 치료 후 항원특이 IgE 항체가 오히려 증가하거나,¹⁶ 치료 후 증가하였다가 시간이 경과하면서 다시 치료 전 수준으로 감소한다는 보고도 있었으며,²³ 치료 전과 비교하여 유의한 변화가 없었다는 보고도 있었다.^{15,17,18,21,28}

항원특이 IgG4 항체는 기존의 면역요법 연구와 마찬가지로 치료 후 그 농도가 증가한다는 보고가 있었지만,^{19,23} 치료 후 농도가 증가하였다가 시간이 경과하면서 치료 전 수준으로 다시 감소한다는 보고도 있었으며,^{15,18,20,28} 치료 전과 비교하여 유의한 변화가 없다는 보고도 있었다.^{16–18,21}

항원특이 IgE 항체와 항원특이 IgG 항체는 표적항원이 여러 개인 경우에는 항원에 따라서 다양한 양상을 보이기도 하였다.^{18,23}

알레르기피부검사, 혈청 항원특이 IgE와 IgG4 항체의 측정 이외에도 각 연구마다 임파선내면역요법의 치료 기전을 밝히기 위해서 여러가지 실험실적 검사(*in vitro* test)를 시행하였다.

우선, Senti 등¹⁵은 고양이에 대한 임파선내면역요법을 시행한 연구 대상자들의 말초혈액을 채취하여 면역요법에서 사용한 재조합 고양이 항원(recombinant Fel d 1)으로 자극하였을 때 interleukin-10 (IL-10)의 분비가 증가하는 경향을 확인하였고 이러한 IL-10의 농도는 면역요법 후의 혈청 항원특이 IgG4 항체 농도와도 강한 양의 상관관계가 있었다.

Hylander 등¹⁶은 그의 선행 연구에서 면역요법 개시 4개월 후 비세척액에서 염증세포가 감소하고 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)인 IL-8의 농도가 감소하는 경향을 보이며, 말초혈액에서는 CD4+ T 세포가 증가하는 것을 관찰하였다. 그러나 그들의 후속 연구에서는 면역요법 개시 4개월 후 말초혈액에서 CD4+CD25+FoxP3+ 조절 T 세포의 수는 변화가 없었으나 면역요법 시험군에서 면역요법으로 증상이 호전된 연구 대상자들에서 항원에 대한 혈청특이 IgG4 항체의 결합력이 증가한 것을 확인하였다.¹⁷ 한편 연구자들은 최근 자작나무와 잔디 항원에 동시에 감작된 알레르기비염 환자를 대상으로 임파선내면역요법을 시행하였을

Table 4. Immunologic changes in ILIT clinical trials (up to 2018)

Study	Immunologic changes after ILIT (time point of evaluation)			
	Results of SPT and/or IDT	Serum allergen-specific IgE	Serum allergen-specific IgG4	Other immunologic markers
Senti et al. 2008 ¹⁴	Wheat surface to 100,000-fold diluted allergen in SPT Smaller than baseline, comparable to SCIT group (4, 12, 36 months after ILIT)	Lower than baseline Comparable to SCIT group (36 months after the initiation of ILIT)	NA	NA
Senti et al. 2012 ¹⁵ Freiberger et al. 2016 ²⁸	Allergen conc. inducing wheal in SPT/IDT Higher than baseline and placebo group (13 weeks after ILIT)	Comparable to baseline and placebo group (1, 3, and 12 months after ILIT)	Higher than baseline and placebo group (1 and 3 months after ILIT) Comparable to baseline and placebo group (12 months after ILIT)	Production of IL-10 by T cells in PBMC restimulated with rFel d 1 Tend to be higher than baseline (9 weeks after ILIT)
Hylander et al. 2013 ¹⁶	NA	Higher than baseline Comparable to placebo group (4 months after the end of ILIT)	Comparable to baseline (4 months after the end of ILIT)	Inflammatory cells in nasal lavage fluid Lower than baseline and placebo (4 months after ILIT) IL-8 in nasal lavage fluid Tend to lower than baseline Comparable to placebo (4 months after ILIT) Activated CD4+ T cells in PBMC higher than baseline and placebo group (4 months after ILIT)
Hylander et al. 2016 ¹⁷	NA	Comparable to baseline and placebo group (4 months after the initiation of ILIT and at the 1st post-ILIT pollen season)	Comparable to baseline and placebo group (4 months after the initiation of ILIT and at the 1st post-ILIT pollen season)	CD4+CD25+FoxP3+ T cell in PBMC Comparable to baseline and placebo group (4 months after ILIT and at the 1st post-ILIT pollen season) IgG4 affinity Higher in improved 1st subpopulation of active ILIT group than non-improved subpopulation of active ILIT group (At the 1st post-ILIT pollen season)
Hellkvist et al. 2018 ¹⁸	Wheal size in SPT with birch and grass allergen Lower than baseline (14–16 weeks after ILIT) Comparable to baseline (18–21 weeks after ILIT)	Birch-specific IgE Comparable to baseline (14–16 and 18–21 weeks after ILIT) Grass-specific IgE Higher than baseline (14–16 weeks after ILIT) Comparable to baseline (18–21 weeks after ILIT)	Birch-specific IgG4 Comparable to baseline (14–16 and 18–21 weeks after the initiation of ILIT) Grass-specific IgG4 Higher than baseline (14–16 weeks after ILIT) Comparable to baseline (18–21 weeks after ILIT)	Aspirate from lymph node Memory CD4+ T cells CD4+ EM/CM ratio Memory CD8+ T cells CD8+ EM/CM ratio Higher than baseline (14–16 weeks after ILIT) Peripheral blood Central memory Th1 cell (CD4+CCR5+) Regulatory T cell (CD4+CD25+) Higher than baseline (14–16 weeks after ILIT)
Ahlbeck et al. 2018 ¹⁹	Wheal size in SPT Tend to be lower than baseline (after 1st, 2nd, and 3rd post-ILIT pollen season) Comparable to baseline (after 3rd post-ILIT pollen season)	Lower than baseline (after 1st and 2nd post-ILIT pollen season) Comparable to baseline (after 3rd post-ILIT pollen season)	Tend to be higher than baseline (after 1st, 2nd, and 3rd post-ILIT pollen season)	NA

(Continued to the next page)

Table 4. Continued

Study	Immunologic changes after ILIT (time point of evaluation)			
	Results of SPT and/or IDT	Serum allergen-specific IgE	Serum allergen-specific IgG4	Other immunologic markers
Written et al. 2013 ²⁰	Wheal size in SPT and late-phase IDT Lower than baseline and comparable to placebo groups (after 3 or 6 injections of ILIT)	Comparable to baseline (after 3 or 6 injections of ILIT) Higher than baseline (at the 1st post-ILIT pollen season)	Higher than baseline (after 3 or 6 injections of ILIT) Comparable to baseline (at the 1st post-ILIT pollen season)	PBMCs cultured with allergen for 7 days Intracellular T cell cytokine IL-4: tend to be higher than placebo group IL-10: tend to be higher than placebo group IFN- γ : tend to be lower than placebo group FoxP3+CD25+ T cell: Tend to be higher than placebo group (after 3 or 6 injections of ILIT) Grass pollen-induced histamine release Comparable to baseline and placebo group (after 3 or 6 injections of ILIT and at the 1st post-ILIT pollen season)
Schmidt et al. 2016 ²¹	Wheal size in SPT Lower than autumn following pre-ILIT grass season (during autumn following the 1st post-ILIT grass pollen season)	Comparable to baseline (during autumn following the 1st post-ILIT grass pollen season)	Comparable to baseline (during autumn following the 1st post-ILIT grass pollen season)	Grass+IgE+ plasmablasts in PBMC Comparable to baseline (7 days after each allergen injection) Grass+IgE- plasmablasts in PBMC Higher than baseline (7 days after each allergen injection) Basophil reactivity and sensitivity Comparable to baseline (after every injection and after the 1st post-ILIT pollen season)
Patterson et al. 2016 ²²	NA	NA	NA	NA
Lee et al. 2017 ²³ , 2018 ²⁴	Wheal size in SPT and IDT Dp Tend to be higher than baseline (4 months after ILIT) Higher than baseline (12 months after ILIT) Df, dog, and cat Tend to be higher than baseline (4 and 12 months after ILIT)	Dp Higher than baseline (4 and 12 months after ILIT) Df Higher than baseline (4 months after ILIT) Comparable to baseline (12 months after ILIT) Dog and cat Comparable to baseline (4 and 12 months after ILIT)	Dp and Df Comparable to baseline (4 months after ILIT) Higher than baseline (12 months after ILIT) Dog and cat Comparable to baseline (4 and 12 months after ILIT)	

ILIT, intralymphatic immunotherapy; SPT, skin prick test; IDT, intradermal test; IgE, immunoglobulin E; IgG4, immunoglobulin G4; SCIT, subcutaneous immunotherapy; NA, not available; IL, interleukin; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; rFel D 1, recombinant Fel d 1; CD, cluster of differentiation; FoxP3, forkhead box P3; EM, effector memory; CCR5, C-C chemokine receptor type 5; IFN- γ , interferon-gamma; Df, *Dermaphagoides* *goldsteiniae*; Dp, *Dermaphagoides* *pteronyssinus*.

때 면역요법 개시 14-16주 후 서해부 림프절에서 memory CD4+ T 세포와 memory CD8+ T 세포가 증가하고 이들 세포에서 효과기 역세포(effector memory cell) 대 중앙기억세포(central memory cell)의 비율이 증가하는 것을 관찰하였다.¹⁸ 또한 면역요법 개시 14-16주 후 말초혈액에서는 CD4+CCR5+ central memory Th1 세포와 CD4+CD25+ 조절 T 세포가 증가하는 것도 관찰하였다.

Witten 등²⁰은 3번 혹은 6번의 항원림프절주사 이후 연구 대상자의 말초혈액에서 IL-4, IL-10, IFN- γ 의 사이토카인과 FoxP3+CD25+ 조절 T 세포가 증가하는 경향을 확인하였다. 반면에 임파선내면역요법 전후 환자의 혈액으로 시행한 히스타민분비능 검사(histamine release test)에서는 유의한 변화가 없었다.

앞서 언급한 연구자들이 임파선내면역요법의 치료 기전을 밝히기 위해 주로 T 세포를 연구하였으나, Schmid 등²¹은 B 세포의 분화 형태인 형질모세포(plasmablast)를 연구하였다. 이 연구에서는 각 3회의 항원림프절주사 7일째에 림프절 주사를 시행한 서해부 림프절을 흡인하여 형질모세포를 분석하였는데 잔디항원특이 IgE 항체를 분비하는 형질모세포는 유의한 변화가 없었으나 IgE가 아닌 다른 형태(isotype)의 잔디항원특이 항체를 분비하는 형질모세포는 2번째와 3번 림프절주사 이후 각각 7일째에서 치료 전에 비해 유의하게 증가하였다. 한편 면역요법 전후 연구 대상자의 혈액으로 시행한 호염기구자극검사(basophil activation test)에서는 유의한 변화가 없었다.

요컨대, 지금까지 임파선내면역요법 임상연구에서는 기존의 면역요법의 연구에서와 마찬가지로 면역요법을 시행하고 나서 일정 기간 후에 표적 항원에 대한 피부반응검사를 시행하고 항원특이 IgE와 IgG4의 혈청 농도를 측정하였으나, 그 결과가 연구마다 상이할 정도로 다양하게 보고되었다. 또한, 임파선내면역요법의 면역학적 기전을 밝히기 위해서 연구마다 다양하게 혈액, 비침 또는 림프절 흡인액을 채취하여 T 세포, B 세포의 각종 표지자나 사이토카인을 측정하였다.

임파선내면역요법의 미충족 수

2018년 Kündig와 Senti 등¹⁶이 처음으로 임파선내면역요법을 도입한 이후 현재까지 10년 동안 전세계적으로 10개의 임파선내면역요법 임상연구가 발표되었다. 그러나 아직까지 이러한 면역요법을 보편적으로 확대 시행하기에는 면역요법의 프로토콜, 치료효과 및 부작용이 충분히 검증되지는 않았다.

우선 프로토콜과 관련해서는 처음 Senti 등이 제안하고 대부분의 임상연구에서 시행된 것처럼 3회^{14-19,21-23}에 걸쳐서 4주 간격으로 피하면역요법의 1,000배 정도로 더 희석한 항원을 0.1 mL의 용량으로 서해부 림프절에 주사하는 것이 가장 적절할지, 혹은 6회²⁰나 그 이상 림프절주사를 시행하는 것이 더 효과적일지에 대해서는 추

가적인 연구가 필요하다. 또한 임파선내면역요법을 시행하면서 이전 림프절주사 후 중등증 혹은 중증의 국소 혹은 전신반응이 발생하지 않은 경우 추후 림프절주사에서 항원의 농도를 증량^{15,22,23}하는 것이 치료 효과를 극대화할 수 있을지, 혹은 임파선내면역요법 시행 중에 항원 농도를 변화시키지 않고 고정^{14,16-21}하는 것이 적절할지에 대해서도 논의가 필요하다. 한편 항원이 두 개 이상인 경우에는 기존의 면역요법과 마찬가지로 여러 항원을 혼합해서 한 번에 투여하는 것이 적절할지,²³ 혹은 양측 서해부 림프절에 각각 주사하거나¹⁸ 시간 간격을 두고 따로따로 면역요법을 시행하는 것이 효과적일지에 대해서도 연구가 필요하다.

임파선내면역요법이 아직까지는 연구자주도 임상연구의 형태로 이루어지고 있기 때문에 면역요법의 치료효과 검증을 극대화하기 위해서는 면역요법에 사용하는 항원의 성상과 종류에 대해서도 가능한 통일할 필요가 있는데, 대부분의 연구에서는 수산화알루미늄(aluminum hydroxide)에 흡착시킨 항원 추출물을 이용하였으나,^{14,16-21} 소수의 연구에서는 액상 항원 추출물을 사용하거나²³ 재조합 항원을 사용하였다.¹⁵ 항원의 종류와 관련해서는 대부분의 연구에서 계절성 실외 항원인 자작나무나 잔디 항원을 표적항원으로 임파선내면역요법을 시행하였으나,^{14,16-22} 한 연구에서는 통년성 실내 항원인 고양이, 개, 집먼지진드기를 표적항원으로 하였다.^{15,23} 또한 잔디 항원과 관련해서는 표적 항원을 큰조아제비에 한정하는 연구도 있었지만,²⁰⁻²² 그렇지 않고 여러 종의 잔디 항원을 표적 항원으로 임파선내면역요법을 시행한 연구들도 있었다.^{14,16-19}

임파선내면역요법의 프로토콜뿐만 아니라, 면역요법 전후 여러 가지 임상적 혹은 면역학적 지표를 측정하는 시기와 방법을 통일할 필요가 있다.²⁹ 우선, 1차성 유효성 평가지표로서 알레르기비염과 관련된 증상이나 삶의 질을 평가하는 점수를 이용하는 연구도 있었으나,^{14,16,17,19,23} EMA나 USFDA에서 제공한 지침에 따라 증상과 구제약물 사용을 합산해서 평가한 점수를 이용한 연구도 있었고,^{20,22} 표적 항원에 대한 비유발검사나 결막유발검사에서 항원에 대한 민감도(sensitivity)내지는 반응도(reactivity)를 이용한 연구도 있었다.^{15,18,21} 또한, 임파선내면역요법이 도입된 지 얼마 되지 않아서 이러한 지표들이 최대 3년까지만 평가되었기 때문에 임파선내면역요법의 치료 효과가 3-5년 이상의 장기간동안 유지될 수 있는지에 대해서도 추적 연구가 필요하다.

면역학적 지표와 관련해서는 대부분의 임파선내면역요법 임상연구에서 표적 항원에 대한 피부단자시험과 피내시험, 혹은 혈청 항원특이 IgE와 IgG4의 측정을 면역요법 개시 전과 면역요법 개시로부터 일정기간 후에 시행하였다.^{14-21,23} 문제는 면역요법 개시 후 이러한 지표들을 평가한 시기가 조금씩 다를 뿐만 아니라, 자작나무와 잔디 항원과 같이 계절성 항원을 표적 항원으로 임파선내면역요법을 시행한 연구들은 연구 대상자들마다 면역요법을 시행한 시기도 알레르기 계절을 기준으로 조금씩 다르기 때문에 면역요법

시행 후 알레르기 계절에서 이러한 지표를 평가하게 되면, 면역요법 개시일로부터 평가 시기 사이의 기간도 연구 대상자마다 혹은 각 연구마다 조금씩 다르게 된다. 따라서 각 연구마다 면역학적 지표의 변화가 다소 차이가 나는 것은 이러한 시간 차이에 의한 가능성이 있다.

임파선내면역요법의 기전을 밝히기 위해서는 면역요법에서 중추적인 역할을 할 것으로 기대되는 면역세포나 특정 사이토카인 등 바이오마커를 선택적으로 집중해서 평가하면서 그 평가하는 방식도 통일할 필요가 있다. 현재까지 연구에서는 면역요법 전후 말초혈액에서 각종 T 세포와 관련 사이토카인을 측정하거나 항원에 대한 호염기구의 반응도를 측정하였고,^{15-18,20,21} 비세척액에서 염증세포와 전염증성 사이토카인을 측정하였으며,¹⁶ 면역요법을 시행한 서혜부 림프절을 직접 흡인하여 각종 T 세포와 B세포의 분화된 형태인 형질모세포의 변화를 관찰하기도 하였으나,^{18,21} 아직까지 특정 면역세포나 기타 바이오마커를 대상으로 각 연구마다 일관성 있게 집중적으로 평가하지는 않았다.

결론

장기간의 치료 기간이 필요하고 치료 과정 중에 국소 및 전신 과민반응이 발생할 수 있는 기존 항원특이면역요법의 한계를 극복하기 위해서 최근 10년 전부터 임파선내면역요법이 도입되어 10개의 임상연구가 시행되었으나 그 치료 효과와 부작용이 충분히 검증되지 않았으며, 특히 3-5년 이상의 장기간의 치료 효과에 대해서도 추적 관찰이 필요하다.

아직까지 임파선내면역요법 임상연구는 연구자 주도로 이루어지고 있기 때문에 적은 규모와 비용으로 좀더 효율적으로 임파선내면역요법을 검증하기 위해서는 임파선내면역요법에 사용하는 항원의 종류와 성상에 대해서는 선택적으로 집중하고 치료 프로토콜과 함께 평가 항목과 평가 방식을 통일할 필요가 있다. 이를 위해 임파선내면역요법 관련 연구자들은 매년 정기적으로 국제학술대회에 모여서 협의하고 있다.

감사의 글

임파선내면역요법 임상연구에 뜨거운 열정과 헌신적인 노력으로 임해주신 임현주 간호사에게 감사드립니다.

REFERENCES

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Historical document. *Ann Allergy* 1960;18:287-91.
- Kim ST, Park SH, Lee SM, Lee SP. Allergen-specific intralymphatic immunotherapy in human and animal studies. *Asia Pac Allergy* 2017;7:131-7.

- Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma* 2006;43:1-7.
- Ozdoganoglu T, Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:11-23.
- Yoo KH, Ahn HR, Park JK, Kim JW, Nam GH, Hong SK, et al. Burden of respiratory disease in Korea: an observational study on allergic rhinitis, asthma, COPD, and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:527-34.
- Kündig TM, Bachmann MF, DiPaolo C, Simard JJ, Battegay M, Lothar H, et al. Fibroblasts as efficient antigen-presenting cells in lymphoid organs. *Science* 1995;268:1343-7.
- Zinkernagel RM, Ehl S, Aichele P, Oehen S, Kündig T, Hengartner H. Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time-dependent fashion: a geographical view of immune reactivity. *Immunol Rev* 1997;156:199-209.
- Zinkernagel RM. Localization dose and time of antigens determine immune reactivity. *Semin Immunol* 2000;12:163-71.
- Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:537-43.
- Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy: from the rationale to human applications. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011;352:71-84.
- Senti G, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *World Allergy Organ J* 2015;8:9.
- Senti G, Kündig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:25-37.
- von Moos S, Kündig TM, Senti G. Novel administration routes for allergen-specific immunotherapy: a review of intralymphatic and epicutaneous allergen-specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:391-406.
- Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17908-12.
- Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1290-6.
- Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:412-20.
- Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, Eriksson M, Kumlien Georén S, Winqvist O, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res* 2016;17:10.
- Hellkvist L, Hjalmarsson E, Kumlien Georén S, Karlsson A, Lundkvist K, Winqvist O, et al. Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1338-41.
- Ahlbeck L, Ahlberg E, Nyström U, Björkander J, Jenmalm MC. Intralymphatic allergen immunotherapy against pollen allergy: a 3-year open follow-up study of 10 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:626-7.
- Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1248-52.
- Schmid JM, Nezam H, Madsen HH, Schmitz A, Hoffmann HJ. Intralymphatic immunotherapy induces allergen specific plasmablasts and increases

- tolerance to skin prick testing in a pilot study. *Clin Transl Allergy* 2016; 6:19.
22. Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE 2nd, Erwin EA. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116: 168-70.
 23. Lee SP, Choi SJ, Joe E, Lee SM, Lee MW, Shim JW, et al. A pilot study of intralymphatic immunotherapy for house dust mite, cat, and dog allergies. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:272-7.
 24. Lee SP, Jung JH, Lee SM, Joe E, Kang IG, Kim ST, et al. Intralymphatic immunotherapy alleviates allergic symptoms during allergen exposure in daily life. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:180-1.
 25. Gödicke V, Hundt F. Registration trials for specific immunotherapy in Europe: advanced guidance from the new European Medical Agency guideline. *Allergy* 2010;65:1499-505.
 26. 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.
 27. Kündig TM, Johansen P, Bachmann MF, Cardell LO, Senti G. Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:930-1.
 28. Freiberger SN, Zehnder M, Gafvelin G, Grönlund H, Kündig TM, Johansen P. IgG4 but no IgG1 antibody production after intralymphatic immunotherapy with recombinant MAT-Feld1 in human. *Allergy* 2016;71: 1366-70.
 29. Senti G, Freiburghaus AU, Larenas-Linnemann D, Hoffmann HJ, Patterson AM, Klimek L, et al. Intralymphatic immunotherapy: update and unmet needs. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;178:141-9.