

면역요법과 국소용 스테로이드제 분무의 병용요법이 알레르기비염 환자의 삶의 질에 미치는 영향

건국대학교 의학전문대학원 이비인후-두경부외과학교실

홍석찬 · 정용수 · 김진국 · 조재훈 · 박홍주

The Effect of the Combined Use of Immunotherapy and Topical Steroid on the Quality of Life in Allergic Rhinitis Patients

Seok-Chan Hong, MD, Yong-Soo Jeong, MD, Jin-Kook Kim, MD,
Jae-Hoon Cho, MD and Hong-Ju Park, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The management of allergic rhinitis includes allergen avoidance, pharmacotherapy, and immunotherapy. Only a few studies have compared the clinical efficacy of the two treatments. We conducted a study to compare the efficacy of immunotherapy (IT), a topical steroid (TS), and combined therapy (IT+TS) in allergic rhinitis. **Materials and Methods** : The three groups (IT : 11 patients, TS : ten patients, IT+TS : ten patients) were treated for six months and were evaluated using questionnaires and a physical exam before and after treatment. **Result** : Overall symptoms were reduced after six months of treatment in all groups. In the IT+TS group, signs and symptoms diminished more than those in the IT or TS groups. Difference in skin test sensitivity among the groups was not statistically significant. **Conclusion** : Combined use of immunotherapy and a topical steroid was more effective than either therapy alone in reducing the signs and symptoms of allergic rhinitis.

KEY WORDS : Allergic rhinitis · Immunotherapy · Topical steroid.

서 론

알레르기 비염은 비루, 재채기, 비폐색이 주된 증상으로, 이비인후과 질환 중 매우 흔한 질환이며, 서구에서는 10~30%의 유병률을 가지고 있다고 보고되고 있고, 국내에서도 환자가 꾸준히 증가하는 추세이다. 이에 따라 알레르기비염의 치료방법 및 효과, 치료 만족도에 대한 관심이 점차 커져가고 있다.¹⁾

알레르기비염의 치료는 크게 회피요법, 약물요법 및 면역요법이 있으며, 약물요법이 기본적인 치료방법이지만 질병

의 근본치료법이라기 보다는 증상을 완화하는 방법이다. 현재 사용하고 있는 면역치료는 질병의 면역학적인 기전을 되돌릴 수 있는 근본치료법이지만, 장기간의 치료 기간과 고비용 및 환자의 낮은 순응도 및 심각한 아나필락시스의 가능성의 문제점이 있다.²⁾

기존의 연구에서는 국소 스테로이드 요법과 면역 치료 단독 요법의 효용성에 대하여 비교한 발표는 많이 있었으나, 두 치료의 복합 요법에 대한 연구 결과는 없었다. 본 연구에서는 국소 스테로이드 요법과 면역치료, 그리고 두 치료의 복합요법의 치료 효용성에 대해서 비교 분석 해보고자 한다.

대상 및 방법

2008년 7월부터 2009년 3월까지 본원 알레르기 클리닉에서 알레르기 비염 증상이 있고, 알레르기 피부 반응 검사

This work was supported by the Konkuk University Medical Center Research Grant 2008.

논문접수일 : 2009년 10월 5일 / 심사완료일 : 2009년 12월 16일

교신저자 : 홍석찬, 143-729 서울 광진구 화양동 4-12

건국대학교 의학전문대학원 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (02) 2030-7661 · 전송 : (02) 2030-5299

E-mail : 20050692@kuh.ac.kr

에서 집먼지 진드기에 강양성을 보였고, 일부 동물 항원 및 초목의 항원에는 약반응을 보인 60명의 환자를 대상으로 하였고, 만성부비동염, 만성비후성비염, 비중격 만곡증이 있는 환자는 제외되었다. 환자는 면역치료 단독으로 한 군(IT, Immunotherapy), 국소용 스테로이드제 분무 단독으로 한 군(TS, Topical steroid), 면역치료와 국소용 스테로이드제 분무 치료를 병용으로 한 군(IT+TS, Immunotherapy+Topical steroid)의 3군으로 나누었고, 면역치료가 포함된 두 군(IT, IT+TS군)에서는 약물 요법으로 증상 개선이 되지 않은 환자를 대상으로 하였다. 29명의 환자가 외래 치료 도중 추적 관찰이 안되었다.

지속적으로 외래 경과 관찰을 한 31명의 환자의 평균 나이는 22세였고, 남녀 비는 0.9 : 1(남자 15명, 여자 16명)이었으며, 환자의 과거력상 특이한 소견은 보이지 않았다. IT 군은 11명, TS 군은 10명, IT+TS 군은 10명 이었다. 인체 실험 시 IRB를 통과하는 것이 당연하나, 여러 여건상 IRB를 시행하지를 못하였습니다.

국소 스테로이드 요법은 Nasonex nasal spray®(mometasone furoate)을 사용하였으며, 초기에는 1일 2회 양측 비강에 분무를 하였고, 증상이 완화 되면 분무 빈도를 1일 1회로 줄이면서 외래 경과 관찰을 하였다. 면역 치료는 집먼지진드기에 대한 추출물을 이용하여 만든 점진적 탈감작 요법 주사제인 Tyrosine-S(신광신약)을 사용하였다. 모든 환자는 6개월 동안 외래 추적 관찰을 하였고, 치료를 받기 전과 6개월 후의 설문지와 이학적 검사 및 피부 반응 검사를 통하여 치료의 효과를 조사하였다. 세군 모두에서 항히스타민제의 복용은 환자의 증상이 심할 때만 일시적으로 사용을 하였다.

설문지는 본원에서 만든 설문지를 사용하였고, 설문지의 내용은 8개 문항으로 구성되어 있었으며, 코 막힘 정도, 수양성 비루, 재채기, 후각 감퇴, 코 가려움, 안구 증상, 후비루, 두통 등의 각 항목에 대하여 조사하였다. 각 항목에 대해 전혀 해당이 되지 않을 때를 0점, 경미 하게 해당될 때를 1점, 중증도에 해당 시 2점, 심한 경우 3점, 매우 심한 경우 4점으로 점수를 부여하여, 8개의 항목의 총합(0~32점)으로 증상의 전반적인 정도를 측정 하였다. 이학적 검사는 4개의 항목으로 구성되어 있어 비강내의 수양성 비루 정도, 하비갑개의 종창 정도, 창백도 정도, 자청색 빛 정도를 5단계로 기준을 미리 나누었으며, 각 항목의 상태에 따라 점수를 부여 하였다. 정확한 증상 및 이학적 검사의 비교를 위해 모든 환자는 한 사람의 관찰자에 의해 진찰 및 설문을 실시 하였다.

피부 단자 검사는 아메리카 집먼지 진드기(*D. pteronyssinus*), 유럽 집먼지 진드기(*D. farinae*), 개와 고양이 털 등 7가지 추출물과 히스타민(양성 대조군), 생리 식염수(음성 대조군)를 이용해 시행하였고, 접촉 15분 후 나타난 팽진의 크기를 측정하여 양성 대조군과 크기가 같은 3+ 이상을 양성으로 하였고, 피부 반응 검사의 정도는 각 항원의 반응도의 합산으로 정하였다

통계 분석은 SPSS v13.0 프로그램의 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 각군의 치료를 받기 전후를 비교하였으며, 세 군간의 치료의 효과를 비교하기 위해서는 Kuskal-Wallis H test를 이용하였으며, 사후 분석을 위해 각각의 두 군간에 Mann Whitney test를 이용하였으며, 통계적 유의성의 기준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

주관적 검사(설문조사)

전체 환자군에서 6개월 치료 후 전반적인 증상은 15.7점에서 10.7으로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$). 각각의 군에서의 전반적인 증상은 IT군에서 15.2점에서 10.6점, TS군에서 16.9점에서 14.1점, IT+TS군에서 14.9점에서 7.4점으로 통계적으로 유의하게 감소를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 1).

객관적 검사(이학적 검사, 피부 반응 검사)

각각의 군에서는 이학적 검사 및 피부 반응 검사 점수는 호전을 보였으나, 항상 통계적으로 의미가 있지는 않았다. 하지만 TS+IT군에서는 모든 항목에서 통계적으로 유의하게 호전을 보였다($p < 0.05$)(Fig. 2-4).

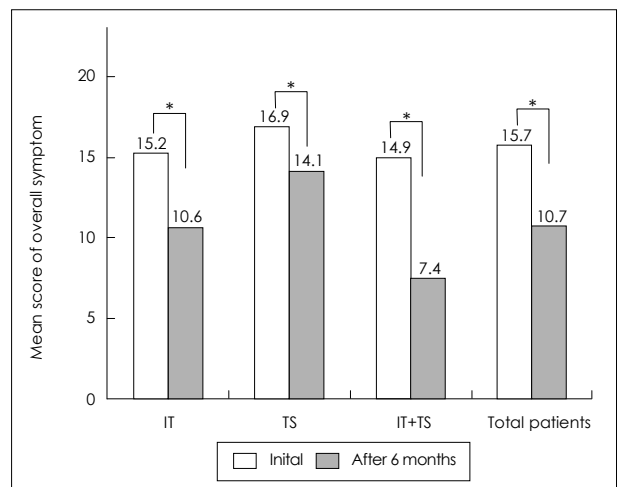


Fig. 1. Change of overall symptom scores after 6 months. * : $p < 0.05$. IT : patients with immunotherapy only, TS : patients with topical steroid therapy only, IT+TS : patients with combined use of immunotherapy and topical Steroid therapy.

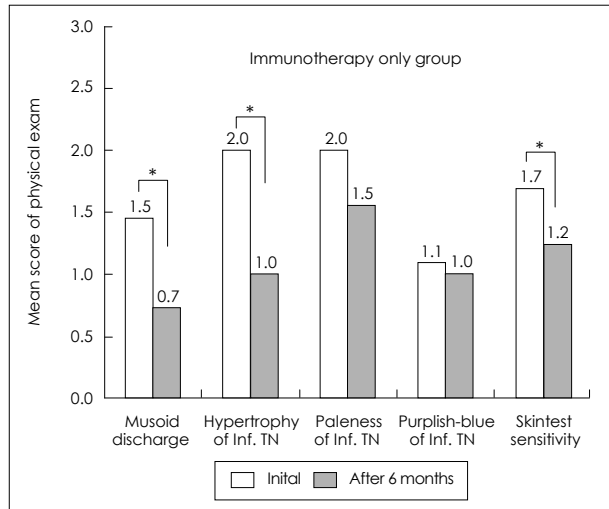


Fig. 2. Change of physical exam scores after 6 months in immunotherapy only group. *: $p < 0.05$. Inf.TN : Inferior turbinate.

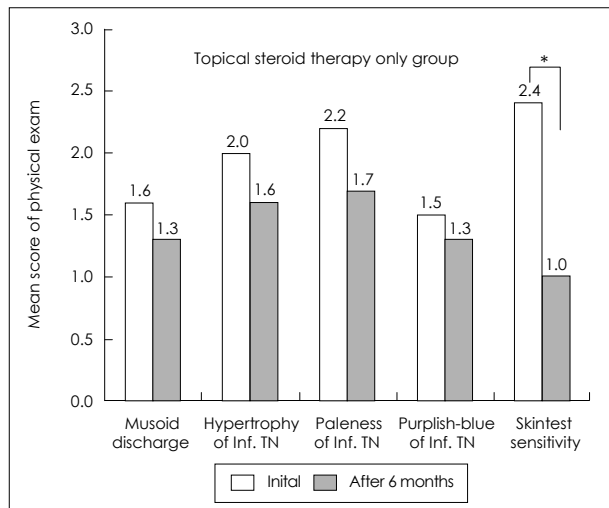


Fig. 3. Change of physical exam scores after 6 months in topical steroid therapy only group. *: $p < 0.05$. Inf.TN : Inferior turbinate.

3군간의 치료 효과 비교

IT vs. TS 그룹

IT 그룹과 TS그룹 사이의 치료 효과를 비교하였을 때, 주관적 증상의 호전도는 IT그룹이 더 효과가 있었으나 통계적 의미는 없었다($p > 0.05$). 객관적 검사에서는 검사항목에 따라서 호전이 보이는 부분이 달랐으며, 통계적 의미는 없었다(Fig. 5).

IT vs. TS vs. IT+TS 그룹 사이의 비교

세군 사이의 치료 효과를 비교를 하였을 때, 주관적 증상의 호전도는 IT+TS그룹이 나머지 두 그룹에 비해서 통계적으로 의미 있게 더 효과가 있었으며($p < 0.05$), 객관적 검사

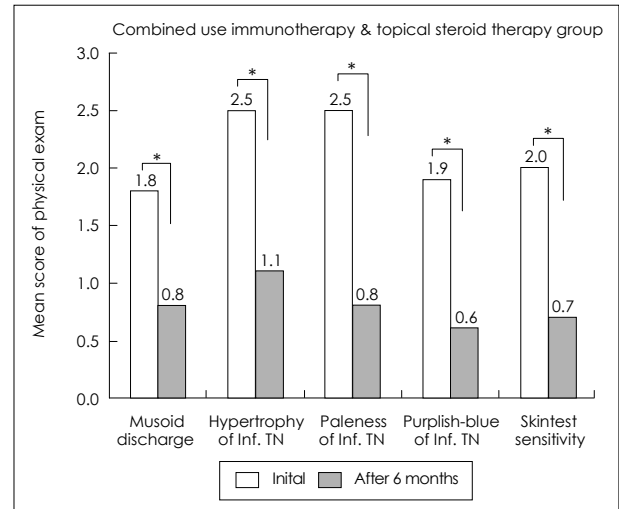


Fig. 4. Change of physical exam scores after 6 months in combined use of immunotherapy & topical steroid group. *: $p < 0.05$. Inf.TN : Inferior turbinate.

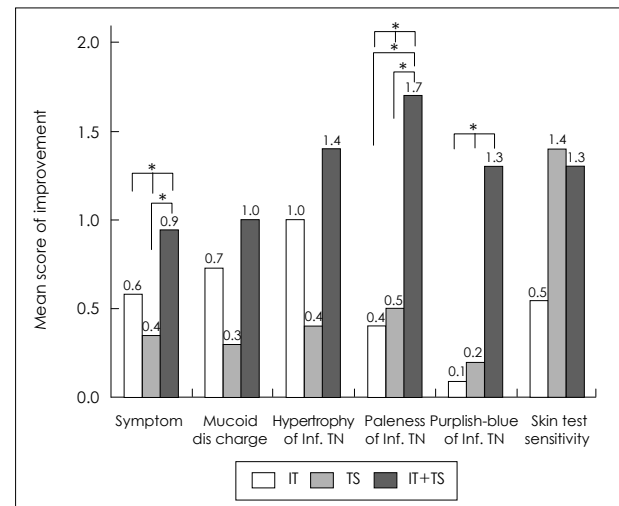


Fig. 5. Comparison of overall symptom & physical exam scores among 3 groups. *: $p < 0.05$. IT : patients with immunotherapy only, TS : patients with topical steroid therapy only, IT+TS : patients with combined use of immunotherapy and topical Steroid therapy, Inf.TN : Inferior turbinate.

에서도 IT+TS그룹이 모든 항목에서 효과가 있었으나 비강의 창백도, 비강의 자줏빛 항목에서만 타 군에 비하여 통계적으로 의미 있게 호전을 보였다(Fig. 5).

고 찰

현재까지 알려진 알레르기 비염의 치료법에는 회피요법, 약물요법, 면역요법 등이 있다.³⁻⁵⁾ 가장 확실하고 안전한 치료방법은 회피요법 이지만, 완전한 회피요법은 현실적으로 불가능하고, 그 결과 또한 만족스럽지 못한 경우가 있다. 알레르기 비염의 기본이 되는 치료법은 약물 요법으로 항히

스타민제와 스테로이드제제가 주로 사용되며, 다른 치료에 비해 부작용이 비교적 적으며, 알레르기 비염의 증상의 완화는 있을 수 있지만 면역학적인 기전을 되돌리는 근본적인 치료방법이 아니다.³⁾⁵⁾ 이에 반해 면역치료는 항원에 대한 면역 관용을 유도하기 위해 항원을 직접 피하 주사하는 방법으로, 알레르기 비염의 근본적인 치료를 가능하게 하는 치료법이다. 특히 약물치료와는 달리 면역치료는 장기간의 관용을 유지할 수 있는 것으로 알려져 있다.³⁾⁸⁾

일반적으로 원인 항원에 대한 IgE 매개 반응이 확실하고, 원인 항원의 회피가 불가능하거나, 회피 및 약물 요법에 효과가 없는 경우, 약물의 부작용이 심하고 환자가 투약을 거부하는 경우, 계절성 비염의 증상이 2년 이상 반복하는 경우, 통년성 비염의 증상이 수개월 이상 지속되는 경우, 천식의 발병 위험이 있는 경우에 면역 요법을 시도하지만,⁶⁾ 그 동안의 문헌상으로 보고된 결과로는 약물요법과 면역요법의 치료 성적에는 큰 차이가 없다고 알려져 있다. 본 연구에서도 약물 요법과 면역요법의 치료 성적에서도 주관적 증상 및 이학적 검사에서도 두 군간의 치료 효과의 차이는 보이지는 않았다.

국소용 스테로이드제는 활성 T세포 혹은 비만세포로부터 Th2형 사이토카인, 즉 IL-4, IL-5의 분비를 감소시켜 IgE 생성과 호산구증다증을 억제하며, 코점막에서 Langerhans 세포를 감소시켜 항원제시가 일어나는 것을 억제한다. 다른 한가지 기전은 phospholipase A2를 억제하는 lipocortin-1을 증가시켜 아라키돈산의 대사과정을 억제하여 루코트리엔, 프로스타글란딘 및 혈소판활성화인자와 같은 지방성 매개물질의 합성을 억제하는 것이다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 면역요법의 기전은 크게 T 림프구의 반응성 변화와 항체반응성 변화로 설명된다. Th1 면역반응을 유발하여 알레르기 반응을 억제하며 여기에는 IL-12의 증가가 관여하는 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹¹⁾ 또한 차단 항체인 IgG1, IgG4, sIgA의 농도를 증가시키며, 차단 항체인 IgG4 항체는 IgE와 경쟁적으로 알레르겐에 결합하여 항원 특이 T 림프구 반응을 억제함으로써 알레르기 반응을 차단하는 역할을 한다.²⁾¹²⁾¹³⁾ 국소용 스테로이드제와 면역요법의 병합 요법으로 면역반응을 매개하는 사이토카인의 분비를 보다 강하게 억제하므로 단독요법에 비해 더 효과적인 결과가 나오는 것으로 생각 할 수 있으며, 보다 정확한 기전에 대한 연구를 위해서는 분자생물학적인 실험이 필요할 것으로 사료 된다.

면역요법 후에 피부 단자 검사의 반응도의 변화에 대해서, Drachenberg 등⁶⁾은 풀과 나무 화분에 알레르기 반응을 보이는 환자군에서 단기간의 면역요법을 시행 후 면역요법 전에 비해 면역요법 후의 피부 단자검사 반응도가 현저하게

감소하였다고 보고했고, Varney 등⁷⁾도 집먼지 진드기에 의한 알레르기비염을 가진 환자에서 면역요법 후 36%의 감소를 보였다고 보고했다. 본 연구에서도 면역요법 전과 후의 피부 단자검사의 반응도를 비교하였는데 모든 군에서 피부 반응 검사의 반응도가 감소하였고 통계적으로도 의미가 있었다. 보다 정확한 항체 반응의 변화를 측정하기 위해서는 MAST 등의 검사가 필요하지만, 비용의 문제 및 환자의 낮은 순응도로 인하여 시행하지는 못하였다.

면역요법의 경우에는 그 효과가 입증된 항원이 꽃가루, 집먼지 진드기 등에 한정되어 있으며, 효과가 발현될 때까지 상당한 시간이 걸리며, 적어도 3~5년 이상 지속적으로 시행하여야 하며, 면역 요법 치료 기간 동안 증상이 심한 경우 약물요법을 병행하여야 한다.⁶⁾ 기존의 연구에서는 국소 스테로이드 요법과 면역치료의 병합요법의 효용성에 대해서 발표된 연구는 매우 드물다. 대부분의 치료에서는 국소 스테로이드 요법 단독이나, 면역치료 단독 요법이 사용되고 있지만, 두 치료의 병합 요법은 각각의 부작용을 최소화 하면서 치료효과를 높이는 또 다른 대안으로 생각해 볼 수 있다. 본 연구 결과에서 병합요법을 시행한 군에서 단독요법을 한 군에 비해 알레르기 비염의 주관적인 증상이 유의하게 더 호전이 되었으며, 이학적 검사상에서도 비강의 창백도, 자주 빛 정도에서 유의하게 호전을 보였다. 다만 추적기간이 짧으므로 향후 장기간의 추적 관찰을 할 예정이며, 보다 정확한 치료 효과를 비교하기 위해서는 위약(placebo)을 이용한 환자군-대조군 연구(Case-control study)가 필요할 것으로 생각이 된다.

결 론

본 연구에서는 알레르기비염의 치료에서 기존의 국소 스테로이드 요법, 면역 요법의 단독 치료 보다는, 두 치료의 병합요법이 보다 더 알레르기비염의 증상 및 신체 검사 소견이 향상이 된 것으로 결과가 나왔다. 국소 스테로이드 요법 및 면역 요법의 병합 요법은 두 치료법의 부작용은 최소로 하고 그 효과를 최대로 하는 치료방법으로 생각 해볼 수 있다. 앞으로 병합요법에 대해 보다 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 알레르기 비염 · 면역 치료 · 국소 스테로이드 요법.

저자역할(Author Contributions)

홍석찬, 정용수, 김진국, 조재훈, 박홍주는 본 연구에서 모든 자료에 접근할 수 있으며 자료의 완전성과 자료 분석의 정확성에 책임

을 지고 있습니다. 연구 기획 : 홍석찬, 정용수. 자료 해석 및 분석 : 홍석찬, 정용수. 논문초안 : 홍석찬, 정용수. 논문수정 : 홍석찬, 정용수. 연구 총괄 : 홍석찬.

REFERENCES

- 1) Park KH, Cho JS, Lee KH, Shin SY, Moon JH, Cha CI. Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ) as an evaluator of perennial allergic rhinitis patients: The first report. *Korean J Otolaryngol* 2002;45:254-62.
- 2) Yoon JH, Lee SH, Lee HM, Lee JS, Kim KS, Jang YJ, *et al.* Treatment Guidelines for Allergic Rhinitis. Jungang Moonhwa Co;2003. p.65-75.
- 3) Fell WR, Mabry RL, Mabry CS. Quality of life analysis of patients undergoing immunotherapy for allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 1997;76(8):528-32, 534-6.
- 4) Jeon SY. Controversies in management of allergic rhinitis: Immunotherapy vs. medical therapy. *J Clinical Otolaryngol* 2000;11:23-6.
- 5) Jeon SY. Recent advance in the treatment of allergic diseases: Immunomodulation with gene transfer. *J Clinical Otolaryngol* 1999;10:25-7.
- 6) Drachenberg KJ, Heinzkill M, Urban E, Woroniecki SR. Efficacy and tolerability of short-term specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A (MPL) for children and adolescents. *Allegol Immunopathol (Madr)* 2003;31:270-7.
- 7) Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1076-82.
- 8) Cho JH, Lee DH, Kwun YS, Cho JE, Yoon HR, Suh BD. Clinical evaluation of Livostin® (Levocabastine) in the treatment of perennial allergic rhinitis (open single center clinical trial). *J Clinical Otolaryngol* 1999;10:46-52.
- 9) Reider N, Reider D, Ebner S, Holzmann S, Herold M, Fritsch P, *et al.* Dendritic cells contribute to the development of atopy by an insufficiency in IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):89-95.
- 10) Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S, *et al.* Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: Reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997;27(9):1007-15.
- 11) Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993;178(6):2123-30.
- 12) Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Sobotka AK, Hill BM. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973;52(2):472-82.
- 13) Malbec O, Fong DC, Turner M, Tybulewicz VL, Cambier JC, Fridman WH, *et al.* Fc epsilon receptor I-associated lyn-dependent phosphorylation of Fc gamma receptor IIB during negative regulation of mast cell activation. *J Immunol* 1998;160(4):1647-58.
- 14) Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey SA. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *New Engl J Med* 1987;316:1506-10.
- 15) Svensson C, Andersson M, Persson CGA. Albumin, bradykinin, and eosinophil cationic protein on the nasal mucosa surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:828-33.