

아토피피부염에서의 알레르겐 특이 면역요법

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

이 민 경 · 이 광 훈

Allergen-specific Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis

Min Kyung Lee, M.D., Kwang Hoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, Severance Hospital, Cutaneous Biology Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Allergy specific immunotherapy (SIT) has been established as an effective treatment in patients with allergic asthma and rhinitis. Although its efficacy has been relatively controversial in patients with atopic dermatitis, recent controlled trials and meta-analyses have reported significant improvement in subjective symptoms in some patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. There are a few limitations with SIT safety and patient compliance. Efforts are being made to overcome these limitations, including using recombinant allergens and adjuvants, as well as different routes of administration, such as transdermal delivery. Herein, we review the mechanism of SIT in patients with atopic dermatitis, clinical trial results, its use in clinical practice, limitations, and future direction. (Korean J Dermatol 2018;56(2):91~98)

Key Words: Allergen, Atopic dermatitis, House dust mite, Specific immunotherapy

서 론

아토피피부염은 심한 소양감을 특징으로 하는 만성 염증성 피부 질환으로 점차 유병률이 증가하는 추세이다^{1,2}. 아토피피부염은 유전적인 요인, 피부 장벽의 문제와 다른 면역학적 요인 이외에도 미세먼지, 매연분진 등의 새로운 알레르기 항원이 등장하고 집먼지진드기나 동물 털 등의 항원에 대한 노출 증가가 유병률 증가에 기여할 것으로 생각된다³. 피부장벽 기능 이상과 더불어 음식, 꽃가루, 집먼지진드기와 같은 외부 환경의 고분자 알레르기 항원 투과성이 증가하는 것이 아토피피부염 환자의 증상 악화와 밀접한 관련이 있다. 최근 이러한 알레르겐을 이용한 면역요법 (Allergen-specific immunotherapy, ASIT)이 알레르기질환에서 안전하고 효과적인 치료방법으로 인정받고 점차 그 사용이 증가하고 있다. 알레르겐 특이 면역요법은 감작된 알

레르겐을 피하 또는 설하로 투여하는 방식으로, 1911년에 꽃가루 추출물을 피하로 주입한 후 이에 대한 알레르기가 예방되는 것으로 시작되었다⁴. 면역요법은 IgE를 매개로 하는 알레르기비염, 천식, 아토피피부염과 같은 알레르기질환을 갖는 환자에게 감작된 알레르기항원을 반복적으로 투여하여 실제로 알레르기 항원에 대한 능동면역을 유도함으로써 결과적으로 과민반응을 줄여 알레르기를 치료하는 방법이며 알레르기질환에서 유일하게 장기적이며 근치적인 치료가 가능한 방법으로 알려져 있다⁵. 이에 저자들은 아토피피부염에서 알레르겐 특이 면역요법의 기전, 치료방법, 임상적인 효과 등을 포함한 면역요법의 기본에 대하여 그동안의 경험을 토대로 기술하고자 한다.

본 론

1. 아토피피부염에서 집먼지진드기의 역할

아토피피부염은 크게 내인성과 외인성 아토피피부염으로 나눌 수 있다. 증상은 거의 차이가 없지만 내인성 아토피피부염이 다른 아토피 질환이 없고 정상 혈청 IgE 수치를 보이며 알레르겐 특이 IgE가 존재하지 않는 것과 다르게, 외인성 아토피피부염의 경우 아토피의 과거력 또는 가족력이 존재하며 혈청 IgE 수치가 증가하고 항원 특이 IgE가 존재한다는 차이가 있다^{6,7}. 대부분의 아토피피부염 환자가

<접수: 2018. 1. 16, 수정: 2018. 1. 16, 게재허가: 2018. 1. 16.>
*논문을 작성하는데 지원해 주신 우태하·한승경피부과의원 한승경 선생님께 감사사를 드립니다.
교신저자: 이광훈
주소: 03722 서울시 서대문구 연세로 50-1
연세대학교 의과대학 피부과학교실
전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157
E-mail: kwanglee@yuhs.ac

높은 수준의 IgE를 갖기 때문에, 기본적으로 알레르기성 IgE 매개의 병태생리가 대두되어 왔다⁸. 아토피피부염에서 표피수상돌기세포(epidermal dendritic cells)는 IgE와 FcεRI를 발현하는데^{9,10}, 급성기에서 손상된 피부 장벽 사이로 알레르기 항원이 투과되면 표피수상돌기세포에 결합하여 cutaneous lymphocyte antigen-bearing T cell을 끌어들이게 되고 표피의 염증반응이 시작되며 Th2 면역반응이 활성화된다¹¹. 또한 알레르겐 유래 펩타이드가 랑게르한스세포(langerhans cells)에 의해 T세포에 제시되면 Th2 profile이 유도된다. 단핵구는 피부로 이동하여 inflammatory dendritic epidermal cells (IDECs)로 분화되며, IL-1, IL-6, tumor necrosis factor α (TNF-α)와 같은 전염증성 사이토카인을 생성한다¹². 이와 같이 음식이나 외부 환경에 존재하는 알레르겐은 이러한 일련의 과정을 통해 질병의 급성기와 만성기에서 중요한 역할을 한다. 따라서 혈청 IgE와 특이 IgE가 증가되어 있는 외인성 아토피피부염 환자에게 있어서 항원을 회피하는 것은 질병의 악화 예방에 매우 중요하다¹³.

알레르겐 중에서도 아토피피부염의 악화와 관련하여 가장 잘 알려진 항원은 집먼지진드기이다. 이는 90년대 초 처음 알레르기 유발 항원으로 대두가 되었고, 60년대 이후부터는 중요한 악화 요인 중 하나로 인식되기 시작하였다^{14,15}. 우리나라 아토피피부염 환자에서 집먼지진드기 감작률은 약 27.9%~68.8%로 보고되는데¹⁶⁻¹⁸, 특히 집먼지진드기에 대한 감작은 청소년기 이후의 아토피피부염 환자에서 흔하게 발견된다¹⁹. *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p)는 우리나라에서 가장 흔한 집먼지진드기로, 항원성이 높은 입자들은 높은 효소 활성도를 가지고 있어 표피의 밀착연접을 파괴하고, 항원이 피부 깊숙이 침투하도록 한다²⁰. 그 중 serine cysteine proteinase는 호흡기계, 피부에 많이 분포하고 있는 proteinase-activated receptors (PARs)를 활성화시키는 역할을 하며, PAR가 활성화되면 IL-6, IL-8과 같은 다양한 염증반응 매개 물질들이 분비되어서 혈관의 투과도 및 백혈구의 이동을 증가시키며, 과민반응을 유발하여 아토피피부염과 같은 알레르기성 질환을 일으키게 된다²¹. 또한 집먼지진드기는 피부조직의 혈관내피세포를 활성화시켜 ICAM-1, VCAM-1과 같은 부착분자의 발현을 강화하여 아토피피부염에서 피부로 염증세포의 이동을 촉진시킨다^{22,23}. 아토피피부염 환자의 혈청 및 병변에서 증가하는 것으로 알려진 damage-associated molecular pattern (S100A9, S100A8) 발현 또한 Der f에 의해 증가하는 것으로 보고되기도 하였다²⁴.

2. 아토피피부염의 전신치료

아토피피부염의 표준치료는 국소스테로이드와 칼시뉴린 억제제를 사용하여 국소적인 염증반응을 조절하여 증상을 개선시키는 것을 목표로 하지만, 이 제제들의 효과는 흔히 제한적인 경우가 많아 치료받는 중등도 이상의 환자와 의사 모두 질환 조절에 어려움을 겪는 경우가 많다²⁵. 아토피피부염은 단순히 피부염뿐만 아니라 소양감으로 인하여 수

면 장애를 동반하거나, 정신적 스트레스와 함께 대인관계 위축 등 사회생활에도 영향을 미쳐 삶의 질에 영향을 줄 수 있어 이러한 경우 전신 치료를 통해 더욱 적극적인 치료가 필요하다. 소양감을 조절하기 위하여 국소치료와 병용하여 경구 항히스타민제를 사용할 수 있고, 중등도 및 중증의 아토피피부염 환자의 경우 전신 면역조절제를 이용한 치료가 필요하다. 여기에는 단기 스테로이드, 사이클로스포린 등이 보편적으로 사용되며, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil 또한 사용해볼 수 있다²⁶. 하지만 이러한 전신 약제들은 장기간 사용에 따른 약제 독성 및 부작용의 위험으로 적응증에 따라 사용에 제한을 받을 수 있다.

이러한 제한점을 극복하기 위하여 최근 IL-4 수용체에 대한 단클론항체와 같이 아토피피부염의 병인 중 특정 기전을 표적으로 하는 단클론항체가 중증 아토피피부염 환자를 대상으로 활발히 연구되어 임상적인 효과가 보고되고 있으며, 앞으로도 지속적으로 장기적인 부작용이 적으면서 효과를 나타내는 새로운 치료법에 대한 연구 및 개발이 필요한 실정이다^{27,28}.

3. 아토피피부염에서 알레르겐 특이 면역요법

알레르겐 특이 면역요법은 알레르기천식 및 비염, 곤충독 알레르기와 같은 알레르기질환에서 명확하게 임상적인 효과를 나타내는 것으로 입증된 바 있으며, 특히 알레르기로 인한 약물의 필요량도 감소시키고 환자의 삶의 질을 개선하는 것으로 알려져 있다²⁹. 또한 천식환자에서 비특이적인 기관지의 과민반응을 감소시키고 흡입알레르겐 노출시 기관지와 비점막, 피부에서 알레르겐에 대한 과민반응을 감소시킬 수 있다³⁰⁻³². 뿐만 아니라 면역요법은 새로운 알레르겐에 대한 과민반응을 예방하는 효과와 흡입알레르겐에 의한 비염 환자에서 면역치료 시 이차적으로 천식이 발생하는 것을 예방하는 효과가 있다^{33,34}. 또한 충분한 기간동안 면역요법을 시행할 경우 증상의 재발이 발생하지 않는 완전한 관해에 도달하는 경우도 확인되어 이는 알레르기질환의 근본적이고 장기적인 치료에 효과적이라 할 수 있다.

1) 면역요법의 작용기전

알레르겐 특이 면역요법은 반복적으로 감작된 알레르기 항원을 투여함으로써 항원에 대한 감작을 유도하는 방식으로, 항원 특이 반응을 유도하는 것을 목표로 하는 치료법이다. 아직까지 면역요법이 효과를 나타내는 기전은 완벽히 밝혀지지 않았으나 최근 매우 구체적으로 보고되고 있다. 즉 항원 특이 조절 T세포(Tregs) 활성화가 가장 주된 기전으로 생각되고 있다(Fig. 1)³⁵. 면역요법은 항원제시세포(antigen presenting cells) 뿐만 아니라 T세포, B세포의 면역반응을 변화시키고 알레르기 반응에 관여하는 효과기세포(effector cell)의 수 및 기능을 감소시킨다. 면역요법은 항원 유도 Th2 사이토카인 대비 Th1 사이토카인 비율을 증가시키며³⁶, 항원 특이 조절 T세포를 형성하여 effector T cell 반응을 억제하고, 염증조절활성을 갖는 사이토카인 생산을 증가시킴으로써 T 세포 반응을 변화시키게 된다. 조절T세

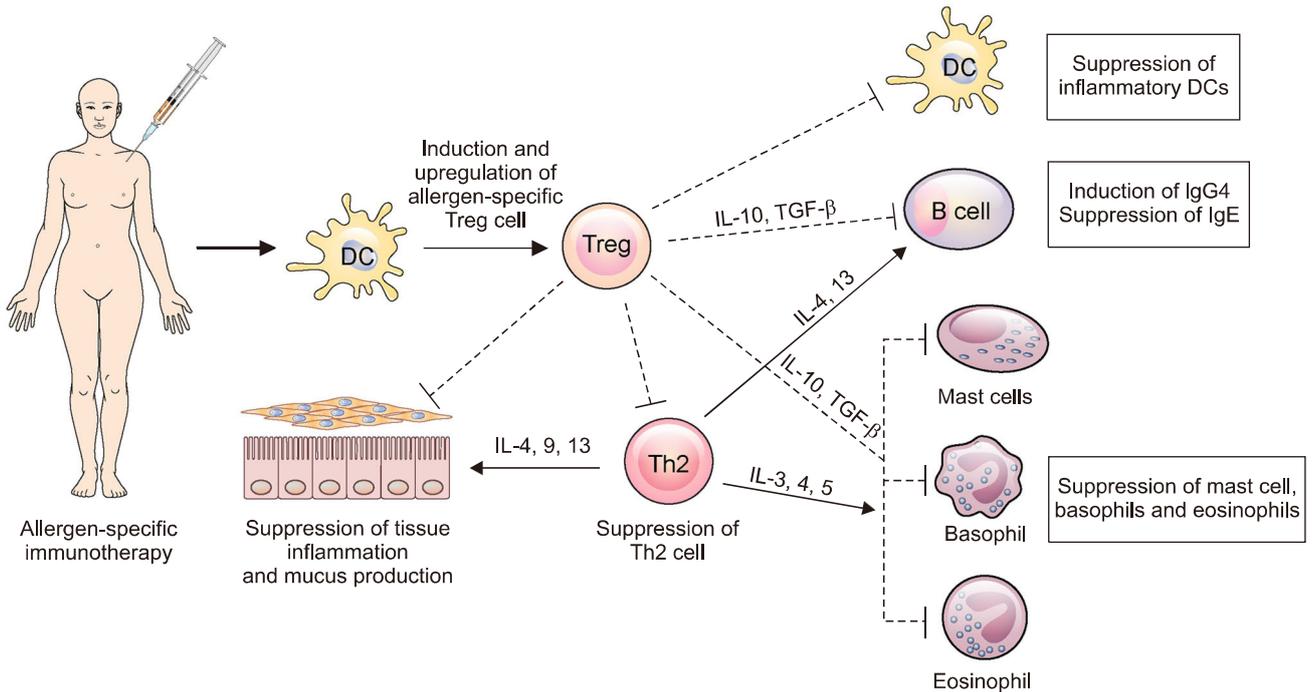


Fig. 1. The mechanism of allergen-specific immunotherapy

포가 활성화되면 IL-10 및 TGF- β 분비를 유도하고 이는 Th2 세포의 활성화를 억제하게 된다. 또한 조절 T세포는 항원 특이 IgE의 생산을 억제하게 되고, 동시에 비염증성 면역글로불린인 IgG4의 발현을 촉진시킨다^{37,38}. Th2로부터 발현되는 IL-4, IL-5, IL-13과 같은 사이토카인들은 비만세포, 호염구, 호산구의 생존과 활성화, 분화에 중요한 역할을 하는데, 면역요법은 이러한 사이토카인 축을 억제하여 효과를 나타낸다. 아토피피부염 발병 기전에 관여하는 것으로 알려진 CC Chemokine, 특히 CCL17이 면역요법 후 임상적인 개선정도와 상관관계를 보이는 것으로 보고되었다³⁹.

2) 면역요법 효과에 대한 임상연구

면역요법의 알레르기비염, 결막염, 천식 환자에서 증상 개선 효과에 대해서는 결정적인 증거들이 많이 보고되고 있지만, 상대적으로 아토피피부염에서의 효과에 관한 결정적 보고들은 적은 편이었다. 하지만 최근 꾸준히 면역요법의 효능과 안정성에 관련된 보고들이 증가하고 있다. 1953년 Diamond가 아토피피부염 환자를 대상으로 면역요법을 시행하여 증상이 호전되는 것을 시작으로⁴⁰, 현재까지 잘 설계된 무작위 대조 시험들이 꾸준히 발표되어 아토피피부염에서의 면역요법의 치료 효과가 입증되어 그 이론적 근거가 강화되었다. 현재까지 소아 또는 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 면역요법의 효과를 입증한 대표적인 무작위대조연구는 다음과 같다(Table 1). 먼저 1974년도 Kaufman 등은 총 52명의 소아 및 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 피하면역요법을 시행하여 효과를 평가하였으며 대조군

에 비해 치료군에서 의미있는 개선 효과를 보였다⁴¹. Glover 등은 24명의 소아 아토피피부염 환자에게 집먼지진드기 항원을 이용한 피하면역요법을 시행한 무작위 이중눈가림 위약대조연구를 진행하였다⁴². Leroy 등은 24명의 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 진피내 Der p 항원을 주입하는 방식으로 이중눈가림 대조연구를 시행하였으며 4개월 경 치료군에서만 의미있는 증상 개선을 나타내 효과를 입증하였다⁴³. 초기 연구에서 약 8개월 간의 치료기간 동안 위약군에 비해 유의한 수준의 효과를 보이지는 못하였으나 이후 진행된 지속적인 투여기간 동안 유의미한 임상적 호전을 보였으며, 이를 통해 증상 개선을 위해서는 좀 더 장기적이 투여가 필요할 것이라 생각해볼 수 있다. 2000년대에 들어서면서 더욱 활발하게 아토피피부염에서 면역요법의 효과에 대한 연구가 이루어졌다. 먼저 20명의 소아 및 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 피하면역요법을 이용한 이중눈가림연구가 시행되었으며 이듬해에는 소아 아토피피부염 환자를 대상으로 설하면역요법을 이용한 연구가 진행되었고, 각각의 연구에서 면역요법 이후 모두 아토피피부염의 중증도를 평가한 객관적인 지표가 의미있게 감소하는 것을 확인하였다⁴⁴. Sanchez 등은 65명의 소아 및 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 피하면역요법을 이용하여 무작위대조연구를 시행하였으며 6개월 후 대조군에 비하여 증상 점수가 유의미하게 감소하였고, 더불어 면역요법을 시행받은 그룹에서 집먼지진드기 특이 IgG4가 증가하는 것을 확인하여 면역요법이 진드기 알레르기항원에 대한 IgG4 반응

Table 1. Summary of randomized controlled trials of allergen-specific immunotherapy

| Year | Authors | Methods | Patient number | Age | Diagnosis criteria | Type of SIT | Type of allergens | Duration of treatment (months) |
|------|-----------------------------------|---------|----------------|-------------|--------------------------|-------------|----------------------------|--------------------------------|
| 1974 | Kaufman and Roth ⁴¹ | RCT, DB | 52 | 2~47 years | By a dermatologist | SCIT | Dander, HDM, molds, pollen | 24 |
| 1978 | Warner et al. ³⁰ | RCT, DB | 20 | 5~14 years | ND | SCIT | HDM | 12 |
| 1992 | Glover and Atherton ⁴² | RCT, DB | 24 | 5~16 years | ND | SCIT | HDM | 8 |
| 1993 | Leroy et al. ⁴³ | RCT, DB | 24 | 17~64 years | Hanifin & Rajka criteria | Intradermal | HDM | 4 |
| 2007 | Pajno et al. ⁴⁴ | RCT, DB | 56 | 5~16 years | ND | SLIT | HDM | 18 |
| 2012 | Sánchez and Cardona ⁴⁵ | RCT, OL | 60 | 3~25 years | Hanifin & Rajka criteria | SCIT | HDM | 12 |
| 2012 | Novak et al. ⁴⁶ | RCT, DB | 168 | 18~66 years | Hanifin & Rajka criteria | SCIT | HDM | 18 |
| 2014 | Qin et al. ⁴⁷ | RCT, DB | 107 | 18~46 years | Hanifin & Rajka criteria | SLIT | HDM | 12 |

SIT: specific immunotherapy, RCT: randomized controlled trial, DB: double-blind, SCIT: subcutaneous immunotherapy, SLIT: sublingual immunotherapy, HDM: house-dust mite, ND: not determined

을 유도함으로써 임상적인 개선 효과를 나타낸다고 보았다⁴⁵. 같은 해 Novak 등은 168명의 성인 아토피 피부염 환자를 대상으로 하여 18개월 간 피하면역요법을 시행하여 무작위 대조연구를 시행하였으며, SCORAD가 50을 넘는 중증 아토피피부염 환자 그룹에서는 유의미한 증상 개선 효과를 보였고, 임상적 효용성은 치료 기간이 길어질수록 더욱 현저하게 나타났다⁴⁶. 가장 최근 시행된 연구에서는 12개월간 107명의 아토피피부염 환자에게 설하면역요법을 시행한 결과를 분석하였고 위약군(53.85%)에 비해 치료군(77.78%)에서 통계적으로 유의미한 증상의 개선을 보였다⁴⁷. 여러 임상연구들이 국내에서는 아토피피부염 환자를 대상으로 면역요법의 효과를 평가한 무작위대조연구는 거의 없으나 저자들은 세브란스병원에서 3년 이상 면역요법을 시행받은 217명의 외인성 아토피피부염 환자를 분석하는 후향적 연구를 진행한 바 있으며, 88.4%의 환자에서 임상 증상의 개선을 확인하였고, 63.9%의 환자는 완전, 혹은 거의 완전한 관해를 보였으며 함께 분석한 혈청 총 IgE 수치 및 호산구 수가 치료 후 감소하는 것을 확인하여 이 치료법이 중등도 내지 중증 난치성 아토피피부염 환자의 일부에서 보다 근치적인 치료로 사용될 수 있을 것으로 제시하였다⁴⁸. 과거에는 집먼지진드기 양성 반응을 보이는 외인성 아토피 피부염 환자에서 면역요법의 효용성에 대해 논란이 있었으나 저자들은 최근의 많은 이중눈가림 위약대조시험들의 메타 분석을 시행한 결과 면역요법은 아토피피부염 환자에게 효율적이고 안전하게 사용할 수 있는 치료 방법이라는 결론을 얻었다⁴⁹.

3) 시행 방법 및 부작용

항원 특이 면역요법은 집먼지진드기, 꽃가루, 일부 곰팡이(*alternaria*), 동물 알레르겐(개, 고양이) 등의 알레르기항원에 대해 과민성이 있는 경우에 효과적이며, 아토피피부염과 관련된 다양한 알레르기항원 중 면역치료를 가장 우수한 치료 효과를 보이는 것은 집먼지진드기로 알려져 있다. 따라서 면역 치료를 시행하기 전 실제로 집먼지진드기에 감작된 환자를 선정해야 하며, 이를 위해 적절한 병력 청취 및 피부단자검사, 특이 IgE 검사 등을 시행하여 대상 환자를 선정하는 것이 중요하다.

면역치료는 투여 경로에 따라서 크게 피하면역요법과 설하면역요법으로 나눌 수 있다. 전통적으로 알레르겐을 상박부 피하에 정확하게 주입하는 피하면역요법이 사용되어 왔으나 최근 새롭게 혀 아래로 매일 일정한 양의 약물을 머금은 후 삼키도록 하는 설하면역요법 적용이 점차 증가하는 추세이다. 설하면역요법은 주사 시 통증이 적고 집에서 스스로 투여가 가능한 편리성이 있으며 심한 전신부작용의 위험이 적다는 장점이 있으나 아토피피부염에서 설하면역요법에 비하여 피하면역요법이 치료효과가 높다고 보고된 바 있어 국내에서 피하요법이 표준적인 치료 방법으로 더 선호된다⁵⁰. 아토피피부염에서 면역요법은 초기치료와 유지치료로 크게 나눌 수 있다. 초기치료기간 동안은 일반적으로 1주 간격으로 낮은 용량에서 시작하여 점차 농도를 증가시켜 약 12주~16주까지 용량을 증가시킨다. 이후 유지용량에 도달하게 되면 유지치료를 들어가는데, 이때부터 일정한 유지용량을 4~8주 간격으로 주사하게 된다. 아직

까지 면역치료의 기간에 대한 명확한 기준은 없으나 치료 효과가 치료 기간에 따라 증가하는 것으로 알려져 있어 3년 이상 충분한 기간동안 유지치료를 해야 한다⁵¹.

피하면역요법에 동반될 수 있는 부작용은 크게 주사 부위에 국한되어 발생하는 국소 부작용과 전신적 면역반응에 의한 전신 부작용으로 나눌 수 있다. 주된 국소 부작용은 주사 부위에 일시적으로 나타나는 홍반, 부종, 팽진 등이며 대부분 특별한 후유증을 남기지 않고 자연적으로 소실된다. 전신 부작용으로는 전신두드러기, 천식 유사 증상, 기도부종으로 인한 호흡곤란 등이 있으며, 특히 아나필락시스가 발생할 경우 생명을 위협할 수 있어 각별한 주의를 요한다. 면역요법 시행 후 상기한 부작용들이 발생하거나 임상 증상이 심하게 악화되는 경우 또는 주사 간격이 장기간 지연된 경우에는 다음 면역요법 시행 시 주사 용량을 줄여서 투여해야 한다.

4. 아토피피부염에서 알레르겐 특이 면역요법의 한계점 및 microneedle patch의 적용

지금까지 논의한 바와 같이 면역요법은 아토피피부염의 치료에서 효과적인 대안이 될 수 있으나 치료 효과, 순응도 및 안전성 면에서 추가적인 개선이 필요하다. 최근 이러한 노력의 일환으로 표준 면역요법에 omalizumab과 같은 추가 치료방법을 병용하거나 알레르겐 추출물을 변화시키거나, 새로운 adjuvant를 사용하는 등의 다양한 시도가 이루

어지고 있다(Fig. 2)⁵². 또한 알레르겐 추출물의 전달 방식을 달리 하고자 연구들이 진행되고 있는데, 피하면역요법의 경우 주사 시마다 통증이 발생하며 초기치료 시에는 환자가 매주 병원을 방문해야 하는 큰 불편함이 있으며 유지를 위하여 3년 이상 장기적으로 주사를 맞아야 하므로 면역요법을 위해서는 환자에게 많은 시간과 비용을 쏟아야 하며 결과적으로는 치료에 대한 순응도가 현저히 떨어지게 되어 임상적 관해에 도달하기 전 치료를 중단하게 될 가능성이 높아진다. 또한 아토피피부염 환자들마다 치료에 대한 반응이 달라서 장기적으로 그 효과를 미리 예측하는데 어려움이 있다. 아직까지 아토피피부염에서 면역요법이 효과를 나타내는 기전이 명확하게 밝혀지지 못하여 치료에 대한 반응을 미리 예측하고 평가할 수 있는 객관적인 표지자(biomarker)가 부재하다는 점도 한계점으로 남아있다.

앞서 언급한 피하면역치료 시의 환자 순응도 저하를 줄이기 위한 대안으로 설하면역요법에 대해 활발한 연구가 이루어졌으나, 설하로 투여하는 경우 천식이나 알레르기비염에 비하여 아토피피부염에서 피하면역요법에서는 그 효과가 불확실하다는 한계가 있다⁵³. 따라서 이러한 기존의 약물 전달 방식의 한계를 극복하고자 위한 노력이 필요하며 이에 대한 대안으로 저자들은 경피약물전달 방식인 microneedle patch를 피부에 부착하여 면역요법의 효과 및 환자 순응도를 높이고자 하는 방식을 개발하고 있다. Microneedle patch는 마이크로미터(μm) 크기의 미세한 바늘로 구성된 패치

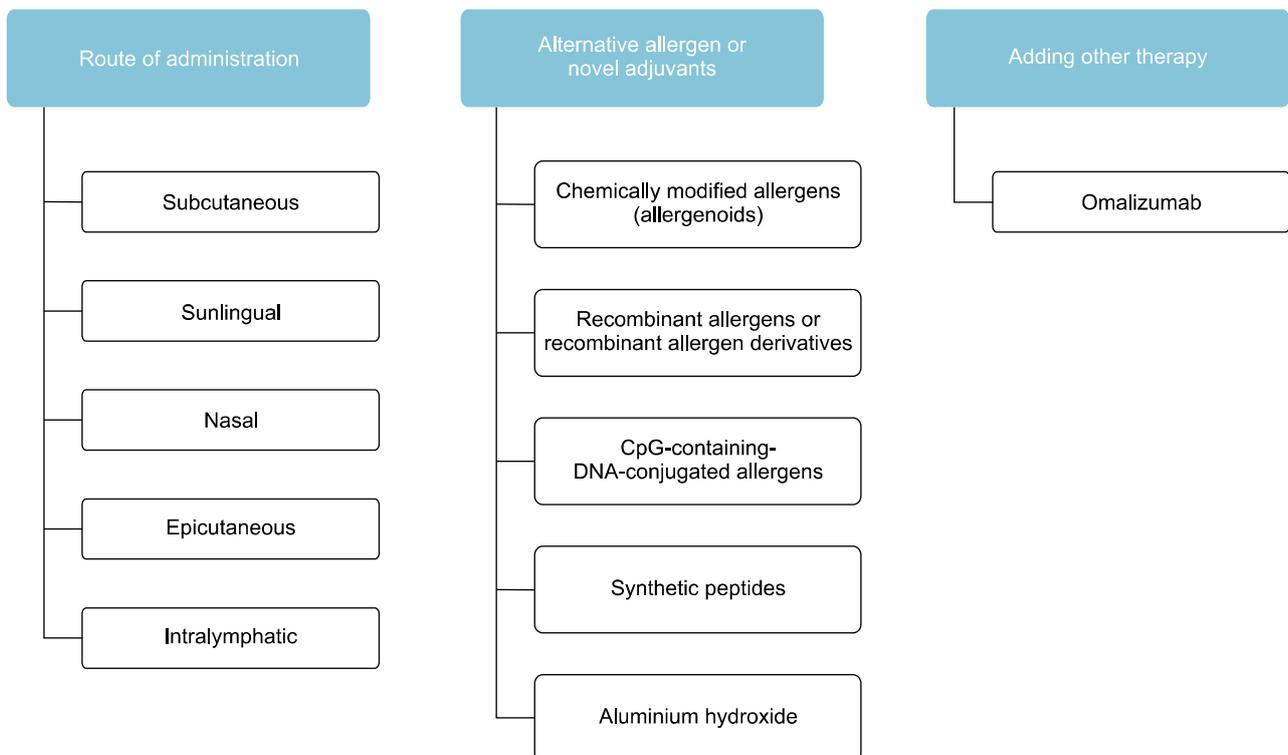


Fig. 2. Current development and future direction of allergen-specific immunotherapy

에 집먼지진드기 항원을 탑재하여 피부에 부착하는 방식으로 본원에서는 Der f 추출물 탑재 microneedle patch의 효과와 안정성을 쥐 실험을 통하여 입증한 바 있다⁵⁴. 4주간 아토피피부염 유도 NC/Nga 쥐에 패치를 적용한 후 특별한 부작용 없이 임상적, 조직학적으로 피부병변이 호전되는 것을 확인하였으며, 실험실적으로 Th2세포성 반응을 감소시키면서 조절 T세포 침윤을 증가시키는 것을 확인하였다. 따라서 추후 경피항원전달시스템인 microneedle patch가 환자의 순응도는 증가시키면서 동시에 만족할 만한 치료효과를 기대할 수 있는 피하면역요법의 효과적인 대안이 될 수 있을 것이라 여겨진다.

결 론

알레르겐 특이 면역요법은 적절한 병력 청취와 알레르기 검사를 통해서 원인 알레르겐이 규명된 환자에서 기존의 표준적인 약물치료에도 증상 조절이 되지 않는 난치성 중등도 내지 중증 아토피피부염 환자, 경구 및 국소 약물 치료를 원치 않는 환자 등에서 시행하면 특별한 부작용 없이 보다 근치적이고 만족스러운 치료 옵션이 될 수 있다. 면역요법에 대한 기초적인 기전과 치료방법, 임상적 효과에 대해 알고 환자에게 적절하게 적용한다면 이는 아토피피부염을 근본적으로 개선시킬 수 있는 치료법이며, 향후 기존의 면역요법에서 나타난 부작용과 한계점을 극복하기 위한 다양한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

REFERENCES

- Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011;131:67-73
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-1258
- Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002;324:1376-1379
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-1573
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-475
- Akdis CA, Akdis M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1618-1621
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001;56:841-849
- Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:361-370
- Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673-680
- Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med* 1992;175:1285-1290
- Sprecher E, Leung DY. Atopic dermatitis: scratching through the complexity of barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1130-1131
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-1494
- Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:541-549
- Voorhorst R, Spieksma FT, Varekamp H, Leupen MJ, Lyklema AW. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen. *J Allergy* 1967;39:325-339
- Miyamoto T, Oshima S, Ishizaki T, Sato SH. Allergenic identity between the common floor mite (*Dermatophagoides farinae* Hughes, 1961) and house dust as a causative antigen in bronchial asthma. *J Allergy* 1968;42:14-28
- Kang SJ, Kim KH, Kim SH. A study on type I allergy to house dust mite in patients with atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 1991;29:285-291
- Yim YS, Park CW, Lee CH. A comparative study of atopy patch test using house dust mite antigens with skin prick test and specific serum IgE level in atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2001;39:1072-1079
- Kim SS, Bang HD, Kim KH, Kim KJ. Evaluation of Pharmacia CAP system FEIA for house dust mites in patients with atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2003;41:1455-1462
- Cho HJ, Choi HJ, Kim DK, Lee KH. *Dermatophagoides farinae*-specific IgE and IgG4 antibodies in atopic dermatitis patients. *Korean J Dermatol* 1998;36:16-22
- Brown A, Farmer K, MacDonald L, Kalsheker N, Pritchard D, Haslett C, et al. House dust mite Der p 1 downregulates defenses of the lung by inactivating elastase inhibitors. *Am*

- J Respir Cell Mol Biol 2003;29:381-389
21. Kawabata A, Kawao N. Physiology and pathophysiology of proteinase-activated receptors (PARs): PARs in the respiratory system: cellular signaling and physiological/pathological roles. J Pharmacol Sci 2005;97:20-24
 22. Choi JG, Choi HJ, Kim SM, Lee KH. Expression of cell adhesion molecules on positive reaction site of patch test with *Dermatophagoides farinae* in atopic dermatitis patients. J Asthma Allergy Clin Immunol 1998;18:483-493
 23. Choi YJ, Choi H-J, Kang DS, Kim SM, Lee KH. The expression of adhesion molecules on skin following prick test with *Dermatophagoides farinae* in patients with atopic dermatitis. Korean J Invest Dermatol 2001;8:175-180
 24. Jin S, Park CO, Shin JU, Noh JY, Lee YS, Lee NR, et al. DAMP molecules S100A9 and S100A8 activated by IL-17A and house-dust mites are increased in atopic dermatitis. Exp Dermatol 2014;23:938-941
 25. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin Immunol 2006;118:152-169
 26. Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, et al. Consensus guidelines for the treatment of atopic dermatitis in Korea (Part II): systemic treatment. Ann Dermatol 2015;27:578-592
 27. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389:2287-2303
 28. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. Am J Clin Dermatol 2017. epub
 29. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. J Clin Invest 1993;92:644-651
 30. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. Lancet 1978;2:912-915
 31. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2001;107:87-93
 32. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1356-1365
 33. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-1397
 34. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-256
 35. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:277-283
 36. 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;27:1007-1015
 37. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. J Immunol 1998;160:3555-3561
 38. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. Clin Exp Allergy 2003;33:1198-1208
 39. Kwon YS, Oh SH, Wu WH, Bae BG, Lee HJ, Lee MG, et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. Exp Dermatol 2010;19:246-251
 40. Diamond HE. Atopic dermatitis caused by inhalant antigens and its immunologic therapy. Ann Allergy 1953;11:146-156
 41. Kaufman HS, Roth HL. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. Ann Allergy 1974;32:321-330
 42. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. Clin Exp Allergy 1992;22:440-446
 43. Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol 1993;28:232-239
 44. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sen-

- sitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-170
45. Sánchez Caraballo JM, Cardona Villa R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *ISRN Allergy Online* 2012;2012:9
46. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:925-931
47. Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermaphagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2014;53:650-655
48. Lee J, Lee H, Noh S, Bae BG, Shin JU, Park CO, et al. Retrospective analysis on the effects of house dust mite specific immunotherapy for more than 3 years in atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2016;57:393-398
49. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:110-117
50. Lee J, Park CO, Lee KH. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:221-229
51. Frati F, Dell'Albani I, Incorvaia C. Long-term efficacy of allergen immunotherapy: what do we expect? *Immunotherapy* 2013;5:131-133
52. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-1296
53. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-1035
54. Kim JH, Shin JU, Kim SH, Noh JY, Kim HR, Lee J, et al. Successful transdermal allergen delivery and allergen-specific immunotherapy using biodegradable microneedle patches. *Biomaterials* 2018;150:38-48.epub