

# 알레르기 면역요법의 바이오마커로서 항원 특이 IgE/IgG4 비

정수지,<sup>1,2</sup> 정해빈,<sup>3</sup> 박경희,<sup>4</sup> 박종원,<sup>4</sup> 김주희,<sup>5</sup> 지혜미,<sup>6</sup> 한만용,<sup>6</sup> 최정희<sup>1,2</sup>; 대한천식알레르기학회 면역요법 및 알레르겐 연구팀

<sup>1</sup>한림대학교의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>한림대학교의과대학 폐알레르기연구소, <sup>3</sup>한림대학교의과대학 의학과, <sup>4</sup>연세대학교의과대학 내과학교실, <sup>5</sup>경희대학교의과대학 소아청소년과학교실, <sup>6</sup>차의과대학 소아청소년과학교실

## Allergen-specific IgE/IgG4 ratio as a biomarker of allergen immunotherapy efficacy in house dust mite-sensitized allergic rhinitis

Soo Jie Chung,<sup>1,2</sup> Haebeen Jeong,<sup>3</sup> Kyung Hee Park,<sup>4</sup> Jung Won Park,<sup>4</sup> Ju-Hee Kim,<sup>5</sup> Hye Mi Jee,<sup>6</sup> Man Yong Han,<sup>6</sup> Jeong-Hee Choi;<sup>1,2</sup> on behalf of the KAAACI working group on allergen immunotherapy and allergens

<sup>1</sup>Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong; <sup>2</sup>Pulmonology and Allergy Research Center, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; <sup>3</sup>Hallym University College of Medicine, Chuncheon; <sup>4</sup>Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University, Seoul; <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Bundang CHA Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

**Purpose:** Biomarkers for the efficacy of allergen immunotherapy (AIT) are still lacking. The aim of this study was to investigate the role of allergen-specific immunoglobulin G4 (sIgG4) as a biomarker of AIT using the Korean AIT registry.

**Methods:** We enrolled 26 allergic rhinitis patients with/without asthma received AIT for house dust mites (HDM) and/or other allergens (cat, dog, and pollen) from the Allergen Immunotherapy Database Establishment in Korea, which is non-interventional, multi-center, prospective observational study. Patient enrollment was carried out between 2018 and 2021. Clinical efficacy was evaluated with rhinitis symptom score, medication score and modified combined symptom and medication score (mCSMS), visual analogue scale (VAS), and quality of life (QoL). Allergen-specific IgE (sIgE), sIgG4, and sIgE/sIgG4 ratios were measured at baseline and after three years of AIT. Changes in immunologic markers and clinical outcomes were analyzed over the study period.

**Results:** Significant improvements were observed from baseline to follow-up in medication score ( $\Delta -0.35 \pm 0.69$ ,  $P = 0.023$ ), mCSMS ( $\Delta -0.47 \pm 1.07$ ,  $P = 0.034$ ), and quality of life ( $\Delta -10.96 \pm 12.1$ ,  $P < 0.001$ ). sIgG4 levels significantly increased for *Dermatophagoides pteronyssinus* ( $\Delta 2.34 \pm 2.53$ ,  $P < 0.001$ ) and *Dermatophagoides farinae* ( $\Delta 2.94 \pm 2.15$ ,  $P < 0.001$ ). The sIgE/sIgG4 ratios significantly decreased for *D. pteronyssinus* ( $\Delta -6.52 \pm 9.91$ ,  $P = 0.004$ ) and *D. farinae* ( $\Delta -7.25 \pm 14.64$ ,  $P < 0.001$ ). Notably, the change in sIgE/sIgG4 ratio for *D. pteronyssinus* correlated significantly with changes in VAS scores ( $r = 0.81$ ,  $P = 0.015$ ).

**Conclusion:** The sIgG4 and sIgE/sIgG4 ratio to HDM may be useful biomarkers for the clinical efficacy of SCIT in patients with HDM-sensitized allergic rhinitis. Further studies with a larger population are needed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2025;13:157-163)

**Keywords:** Allergen immunotherapy, Biomarker, Immunoglobulin G4, Immunoglobulin E

### 서 론

알레르기 면역요법(allergen immunotherapy, AIT)은 알레르기 질환의 경과를 변경할 수 있는 유일한 치료법으로, 증상을 완화시

키고, 새로운 알레르겐에 대한 감작 예방과, 알레르기 비염에서 천식으로의 진행을 억제하는데 효과가 입증되어 있다.<sup>1,2</sup> 그러나, AIT의 효과는 환자마다 차이가 있으며, 일부 환자에서는 기대한 만큼의 치료 효과를 얻지 못하는 경우도 있다.

Correspondence to: Jeong-Hee Choi <https://orcid.org/0000-0002-0599-875X>  
Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea  
Tel: +82-31-8086-2928, Fax: +82-31-8086-2482, Email: mdqueen@hallym.or.kr

• This study was supported by a grant from The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology (KAAACI-2019).

Received: April 7, 2025 Revised: May 21, 2025 Accepted: May 21, 2025

© 2025 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/>).

따라서, AIT 치료 효과를 예측하거나 치료 반응을 평가할 수 있는 바이오마커를 개발하는 것은 임상적으로 매우 중요하데 아직까지 환자의 주관적인 또는 객관적인 증상 지표 이외에 유용한 바이오마커는 없는 실정이다.

항원 특이 IgE (allergen-specific IgE, sIgE)는 알레르기 반응의 주요 매개체로, 항원 노출 시 비만세포와 호산구, 호염기구의 활성화를 통해 즉각적인 과민반응을 유도한다.<sup>3</sup> 반면, 항원 특이 IgG4 (allergen-specific IgG4, sIgG4)는 알레르기 반응을 억제하는 차단 항체(blocking antibody)로 작용하여 면역 반응을 유도하는 역할을 한다.<sup>4</sup> AIT 치료과정에서 sIgE 감소와 sIgG4의 증가는 AIT 효과를 나타내는 주요 기전 중의 하나로 보고되었으며 이러한 특성으로 인해 sIgE와 sIgG4는 AIT의 면역학적 변화와 치료 효과를 감시하는 데에 중요한 바이오마커로 주목받고 있다.<sup>5-10</sup> 더욱이, 항원 특이 IgE/IgG4 비(allergen-specific IgE/IgG4 ratio, sIgE/IgG4 비)는 이러한 변화를 종합적으로 반영할 수 있는 잠재적 바이오마커로 보고된 바 있다.<sup>11</sup>

AIT와 관련된 바이오마커는 치료 반응을 모니터링하고, 적절한 환자를 선별하며, 치료 기간을 최적화하는 데 유용할 수 있다. 지금까지 sIgG4, sIgE/IgG4 비 등을 포함한 다양한 후보 바이오마커들이 제안되었으나, 이들 지표와 임상적 효능 간의 상관관계는 명확하지 않아 여전히 논란이 있으며, 이를 규명하기 위한 추가적인 연구가 요구된다. 특히, 이와 관련된 국내 연구는 매우 제한적인 실정이다.

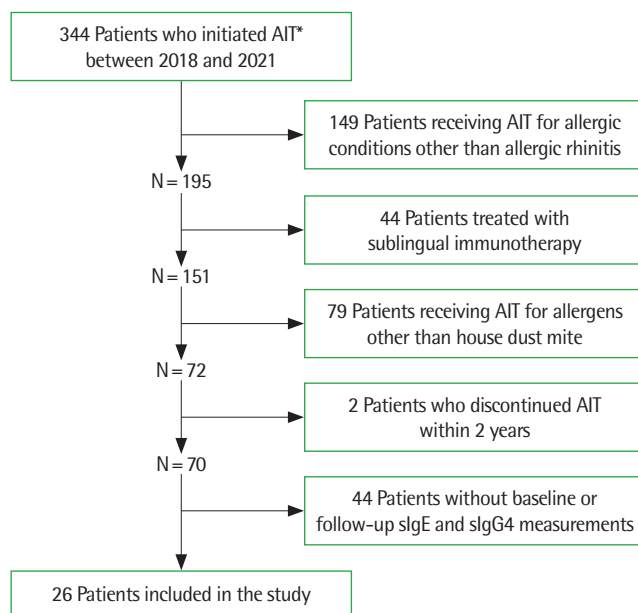
이에 이 연구에서는 국내 알레르겐 면역요법 레지스트리를 활용하여, 집먼지진드기(House dust mite, HDM)에 감작되어 피하면역요법을 2년 이상 시행한 알레르기비염 환자들을 대상으로 sIgG4 및 sIgE/IgG4 비의 바이오마커로서의 가능성을 평가하고, 이들의 임상적 활용 가능성을 검토하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

대상 환자는 한국 알레르기 면역요법 데이터베이스 구축 연구(Allergen Immunotherapy Database Establishment in Korea, AID-EsK)에서 수집되었다. AID-EsK는 알레르기 면역요법을 시행하는 환자들을 대상으로 하는 국내 다기관, 전향적 관찰 연구로서, 9개의 2차 또는 3차 종합병원에서 내과, 소아청소년과, 이비인후과 전문의들에 의해 수행되었다. 연구 대상자는 2018년부터 2021년 동안 알레르기비염, 알레르기결막염, 알레르기천식, 또는 아토피피부염으로 AIT를 시작한 환자들이며, 면역요법 기간 동안 정기적인 추적 평가를 받았다. 이 연구는 헬싱키 선언의 윤리적 원칙을 준수하여 진행되었으며, 모든 대상 환자들로부터 서면동의서를 받았으며, 각 기관윤리심의위원회의 승인을 받았다(HDT 2019-08-005).

모집 기간 동안 AID-EsK 연구에 총 344명의 환자가 등록되었으



**Fig. 1.** Participant flow chart based on inclusion and exclusion criteria. AIT, allergen immunotherapy; sIgE, specific immunoglobulin E; sIgG4, specific immunoglobulin G4. \*AIT is indicated for allergic rhinitis, allergic asthma, and atopic dermatitis.

며, 이 연구에서는 344명 중에 (1) 알레르기비염으로 피하면역요법을 시행한 환자, (2) 집먼지진드기에 감작되어 알레르기 면역요법에 집먼지진드기 항원을 포함한 환자, (3) 2년 이상 면역요법을 유지한 환자, (4) sIgE와 sIgG4를 최소 1회 추적 검사한 환자 26명을 대상으로 분석하였다. 대상 환자의 선정 및 제외 기준에 따른 참여자 흐름도를 Fig. 1에 제시하였다.

### 2. 알레르기검사

알레르겐의 감작 여부는 피부단자시험(Skin prick test, SPT) 또는 sIgE 검사로 진단하였다. SPT는 표준화된 알레르겐 용액, 양성 대조군(히스타민), 음성 대조군(생리식염수)을 환자의 등 또는 전박부에 한 방울씩 점적한 후에, 일회용 주사바늘(25 또는 26 게이지) 또는 란셋을 이용하여 점적 부위를 살짝 찌르고, 15분 후 결과를 평가하여, 팽진의 평균 직경이 3 mm 이상이면 양성 반응으로 판정하였다. 혈청 sIgE 검사는 ImmunoCAP (Phadia AB, Sweden) 또는 MAST (Multiple allegro-sorbent test; AdvanSure AlloScreen, LG Life Scineces, Korea)와 같은 다중 검사법을 사용하였다. 두 검사 모두 class 2 이상을 양성 반응으로 판정하였다. 면역치료 전 혈청 sIgE와 sIgG4를 측정하고, 치료 중 추적 관찰하였다.

### 3. 알레르기비염의 평가

#### 1) Modified combined symptom and medication score

AIT의 임상적 효과를 평가하기 위해서, 증상 점수와 약물 사용

점수를 통합한 modified combined symptom and medication score (mCSMS)를 활용하였다.<sup>12</sup>

증상 점수는 설문 조사 시점 이전 한 달간의 재채기, 콧물, 코막힘, 코 가려움, 결막 가려움, 눈물 등 총 6가지 증상에 대해 평가하였다. 각 증상은 0점(없음)에서 3점(심함)까지 4점 척도로 점수화하였으며, 이를 합산하여 총 증상 점수로 산출하였다.

약물 사용 점수는 설문 조사 시점 이전 한 달간의 알레르기비염 증상 조절을 위한 약물 투약 정보를 수집하였으며, 사용하지 않음(0점), 경구 항히스타민제(1점), 비강 스테로이드제(2점), 전신 스테로이드제(3점)으로 점수화하였다. 증상 점수를 6으로 나누어 항목별 평균화한 값과 약물 사용 점수를 합산하여 mCSMS로 정의하였다.

## 2) 시각 아날로그 척도(visual analogue scale)

시각 아날로그 척도(visual analogue scale, VAS)를 사용하여 지난 한 달간의 비염 증상의 중증도를 평가하였다.<sup>13</sup> 환자는 100 mm 길이의 수평선 위에 증상의 심각성을 표시하였으며, 한쪽 끝은 '증상이 전혀 없음(0 mm)', 반대쪽 끝은 '증상이 가장 심함(100 mm)'을 의미한다. VAS 점수가 높을수록 더 심한 증상을 나타낸다.

## 3) 삶의 질 평가

비염의 증상이 삶에 질에 미치는 영향은 Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)을 참고하여 국내 환경에 적합하도록 일부 문항을 수정하여 평가하였다.<sup>14</sup> 삶의 질 평가는 면역치료 시작 전후에 설문조사를 통해 시행하였다. 이는 15문항으로 구성되어 있으며, 일상생활 및 업무(학교생활 포함), 수면의 질, 여가 활동, 신체적 증상, 환경적 자극에 대한 민감성, 피로감 및 정서적 상태 등 다양한 영역을 포함하여 비염 증상이 삶의 질에 미치는 영향을 포괄적으로 평가하였다. 각 문항은 지난 4주 동안의 경험을 기준으로, 증상의 심각도와 삶의 질에 미치는 영향을 0점(전혀 영향 없음)에서 4점(매우 심한 영향)까지의 5점 척도로 평가하였으며, 총점이 높을수록 삶의 질에 대한 부정적인 영향이 큰 것을 의미한다.

## 4. 통계 분석

연속형 변수는 평균 및 표준편차(standardized deviation, SD)로, 범주형 변수는 빈도(n)와 백분율(%)로 나타내었다. 변수 간 차이는 Mann-Whitney U 검정을 사용하여 비교하였으며, 변수 간 상관관계 분석은 상관계수(spearman correlation coefficient)를 이용하였다. 통계적 유의성은 P 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였으며, 모든 통계 분석은 R 통계 소프트웨어(version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing, Austria)를 이용하여 수행하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자군의 특징

AIDESK에 등록된 총 221명의 환자들 중에서 HDM에 대한 SCIT를 최소 2년간 시행한 성인 환자는 총 26명이었다(Table 1). 평균 나이는  $36.7 \pm 9.0$ 세였고, 이 중 9명(34.6%)이 남자였으며, 20명(76.9%)의 환자에서 알레르기 질환의 가족력이 있었다. 26명 모두 알레르기비결막염 환자였으며, 9명(34.6%)에서 기관지천식을 동반하였다. 26명 모두 Holistier-Stier (USA) 사의 항원을 사용하였으며, 26명 중에 22명(84.6%)이 HDM을 포함한 다중 알레르겐에 대한 SCIT를 시행하고 있었다. 평균 항원의 개수는 3개였으며, 최대 6개의 항원에 대해서 SCIT를 시행하고 있었다. HDM 항원에 꽃가루 항원을 포함한 경우가 3명(11.5%), 고양이 또는 개 항원을 포함한 경우가

**Table 1.** Baseline characteristics of the study subjects (n = 26)

Variable	Value
Age (yr)	36.7 ± 9.0
Male sex	9 (34.6)
Family history of allergic diseases	20 (76.9)
Smoking status	
Never	19 (73.1)
Current	5 (19.2)
Former	2 (7.7)
Allergic diseases for SCIT	
Allergic rhinoconjunctivitis	26 (100)
Asthma	9 (34.6)
Atopic dermatitis	0 (0)
No. of allergens for SCIT	
One	4 (15.4)
Two	7 (26.9)
Three	5 (19.2)
Four	7 (26.9)
Five	1 (3.8)
Six	2 (8.0)
Allergens for SCIT	
HDM	4 (15.4)
HDM+pollen*	3 (11.5)
HDM+pollen*+ <i>Alternaria</i>	1 (3.9)
HDM+cat	4 (15.4)
HDM+dog	3 (11.5)
HDM+dog+cat	5 (19.2)
HDM+cat+pollen*	4 (15.4)
HDM+dog+cat+pollen*	2 (7.7)
Duration of SCIT (mo)	48.6 ± 8.5

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

SCIT, subcutaneous immunotherapy; HDM, house dust mites.

\*One or more of the following pollens: birch, oak, maple mix, rye, mugwort, ragweed.

12명(46.2%), 고양이, 개, 꽃가루 항원을 포함한 경우가 2명(7.7%)이었다. SCIT의 평균 지속 기간은  $48.6 \pm 8.5$ 개월(최소 28개월, 최대 61개월)이었다. SCIT 시작 약 3년 후 각각의 임상지표와 혈청 sIgE, sIgG4의 추적검사를 시행하였다. 평균 측정시기는  $39.8 \pm 10.5$ 개월(최소 11개월, 최대 53개월)이었다.

## 2. SCIT 전후의 임상지표의 변화

SCIT 시작 전과 약 3년 후 추적한 임상지표의 변화를 Table 2에 요약하였다. 증상 점수는 SCIT 전후 유의한 차이를 보이지 않았으나( $\Delta = -0.77 \pm 4.68$ ,  $P = 0.165$ ), 약물 사용 점수는 시작 전후를 비교하였을 때 유의하게 감소하였으며( $\Delta = -0.35 \pm 0.69$ ,  $P = 0.023$ ), mCSMS도 시작 전후 유의하게 감소하였다( $\Delta = -0.47 \pm 1.07$ ,  $P = 0.034$ ). VAS는 시작 전후를 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았으나( $\Delta = -1.06 \pm 3.33$ ,  $P = 0.094$ ), 삶의 질(quality of life)은 시작 전에 비해서 시작 후에 유의하게 감소되어 삶의 질이 호전된 소

견을 보였다( $\Delta = -10.96 \pm 12.1$ ,  $P < 0.001$ ). 한편, 2023년 Carl Skróder 등은 증상 점수, 약물 사용 점수, 통합 증상-약물 점수(CSMS)에 대해 최소 임상적으로 중요한 차이(minimal clinically important difference, MCID)를 기준선 대비 20% 이상의 감소로 정의하였으며, 삶의 질과 관련된 RQLQ는 항목 평균 점수가 0.5점 이상 감소할 때 MCID에 도달한 것으로 간주하였다.<sup>15</sup> 이 연구 결과를 이러한 기준에 따라 평가해보면, 증상 점수는 기준선 대비 10.94% 감소, 약물 사용 점수는 19.34% 감소, mCSMS는 15.77% 감소로 세 지표 모두 MCID에는 도달하지 못하였다. 그러나 삶의 질 점수는 총 점수를 15개의 항목 수로 나눈 항목 평균에서 0.73점의 감소를 보여, MCID 기준을 충족하는 개선을 보였다.

## 3. SCIT 전후의 sIgG4, sIgE, sIgE/IgG4 비의 변화

SCIT 시작 전후의 혈청 sIgE, sIgG4, sIgE/IgG4 비를 항원별로 비교하여 Table 3에 정리하였다. 먼저 HDM 항원의 경우 *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1), *Dermatophagoides farinae* (d2) 모두 치료 전후의 sIgE 값은 유의한 차이를 보이지 않았으나, sIgG4 값은 d1, d2 모두에서 유의하게 증가하였다(d1:  $\Delta = 2.34 \pm 2.53$ ,  $P < 0.001$ ; d2:  $\Delta = 2.94 \pm 2.15$ ,  $P < 0.001$ ). sIgE/IgG4 비는 d1, d2 모두에서 유의하게 감소하였다(d1:  $\Delta = -18.50 \pm 17.83$ ,  $P = 0.004$ ; d2:  $\Delta = -224.62 \pm 463.06$ ,  $P < 0.001$ ).

자작나무 항원(Birch, t3)의 경우 치료 전과 3년 후의 값을 비교하였을 때 sIgE는 유의하게 감소하였으며( $\Delta = -7.36 \pm 13.14$ ,  $P = 0.008$ ), sIgG4는 유의하게 증가하였으며( $\Delta = 3.10 \pm 3.24$ ,  $P = 0.016$ ), sIgE/IgG4 비는 유의하게 감소하였다( $\Delta = -415.40 \pm 493.19$ ,  $P = 0.016$ ).

**Table 2.** Changes of clinical indices after SCIT

Variable	Before	After	Changes ( $\Delta$ )	P-value
Symptom score	7.04 $\pm$ 3.98	6.27 $\pm$ 3.84	-0.77 $\pm$ 4.68	0.165
Medication score	1.81 $\pm$ 0.75	1.46 $\pm$ 0.86	-0.35 $\pm$ 0.69	0.023
mCSMS	2.98 $\pm$ 1.10	2.51 $\pm$ 1.08	-0.47 $\pm$ 1.07	0.034
VAS	5.31 $\pm$ 2.95	4.12 $\pm$ 2.8	-1.06 $\pm$ 3.33	0.094
QoL	26.38 $\pm$ 13.27	15.42 $\pm$ 9.74	-10.96 $\pm$ 12.1	<0.001

Values are presented as mean $\pm$  standard deviation.

SCIT, subcutaneous immunotherapy; mCSMS, modified combined symptom and medication score; VAS, visual analogue scale; QoL, quality of life.

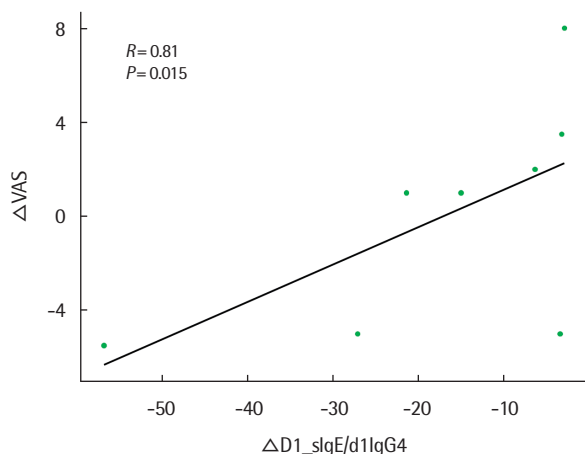
**Table 3.** Changes of sIgG4 levels, sIgE levels, and sIgE/sIgG4 ratio after SCIT

Allergens	Immunologic markers	Before	After	Changes ( $\Delta$ )	P-value
HDM (n=26)	d1_sIgE (kU/L)	5.07 $\pm$ 6.39	6.63 $\pm$ 4.45	1.09 $\pm$ 5.76	0.129
	d2_sIgE (kU/L)	21.50 $\pm$ 28.31	19.13 $\pm$ 18.81	-2.37 $\pm$ 16.12	0.726
	d1_sIgG4 (mg/L)	0.19 $\pm$ 0.08	2.55 $\pm$ 2.55	2.34 $\pm$ 2.53	<0.001
	d2_sIgG4 (mg/L)	0.2 $\pm$ 0.3	2.99 $\pm$ 2.24	2.94 $\pm$ 2.15	<0.001
	d1_sIgE/sIgG4 (kU/mg)	20.84 $\pm$ 20.12	6.19 $\pm$ 8.05	-18.50 $\pm$ 17.83	0.004
	d2_sIgE/sIgG4 (kU/mg)	232.33 $\pm$ 467.09	7.70 $\pm$ 8.35	-224.62 $\pm$ 463.06	<0.001
Birch (n=10)	t3_sIgE (kU/L)	14.41 $\pm$ 18.95	11.82 $\pm$ 11.39	-7.36 $\pm$ 13.14	0.008
	t3_sIgG4 (mg/L)	0.29 $\pm$ 0.34	3.26 $\pm$ 2.82	3.10 $\pm$ 3.24	0.016
	t3_sIgE/sIgG4 (kU/mg)	419.95 $\pm$ 495.28	4.32 $\pm$ 3.02	-415.40 $\pm$ 493.19	0.016
Cat (n=15)	e1_sIgE (kU/L)	27.57 $\pm$ 35.52	31.47 $\pm$ 38.37	-2.02 $\pm$ 8.95	0.726
	e1_sIgG4 (mg/L)	1.11 $\pm$ 1.11	4.76 $\pm$ 3.42	3.61 $\pm$ 2.62	0.002
	e1_sIgE/sIgG4 (kU/mg)	66.69 $\pm$ 147.38	7.44 $\pm$ 10.08	-65.64 $\pm$ 153.04	0.002
Dog (n=10)	e5_sIgE (kU/L)	19.76 $\pm$ 34.95	16.50 $\pm$ 27.79	-11.07 $\pm$ 18.98	0.004
	e5_sIgG4 (mg/L)	1.89 $\pm$ 1.05	3.19 $\pm$ 1.49	1.35 $\pm$ 1.75	0.109
	e5_sIgE/sIgG4 (kU/mg)	21.51 $\pm$ 39.39	6.03 $\pm$ 9.14	-20.92 $\pm$ 37.43	0.016

Values are presented as mean $\pm$  standard deviation.

sIgG4, specific immunoglobulin G4; sIgE, specific immunoglobulin E; SCIT, subcutaneous immunotherapy; HDM, house dust mites; d1, *Dermatophagoides pteronyssinus*; d2, *Dermatophagoides farinae*; t3, birch; e1, cat; e5, dog.





**Fig. 2.** Correlation between changes in sIgE/sIgG4 ratio to D1 allergen and VAS score improvement. VAS, visual analogue scale; d1, *Dermatophagoides pteronyssinus*; sIgE, specific immunoglobulin E; sIgG4, specific immunoglobulin G4.

고양이 항원(Cat, e1)은 sIgE 값은 치료 전후에 유의한 변화를 보이지 않았으나, sIgG4는 치료 후에 유의하게 증가하였으며( $\Delta = 3.61 \pm 2.62$ ,  $P = 0.002$ ), sIgE/IgG4 비는 유의하게 감소하였다( $\Delta = -65.64 \pm 153.04$ ,  $P = 0.002$ ). 개 항원(Dog, e5)의 경우 sIgE 값은 치료 후에 유의하게 감소하였으나( $\Delta = -11.07 \pm 18.98$ ,  $P = 0.004$ ), sIgG4 값은 유의한 변화가 없었으며( $P > 0.05$ ), sIgE/IgG4 비는 치료 전후 유의하게 감소하였다( $\Delta = -20.92 \pm 37.43$ ,  $P = 0.016$ ).

#### 4. 임상지표의 변화량과 sIgG4, sIgE, sIgE/IgG4 비 변화량( $\Delta$ )의 상관관계

HDM의 경우 면역치료 시작 전후 증상 점수의 변화량과 항원별 sIgE, sIgG4, sIgE/IgG4 비 변화량의 상관관계를 분석하였을 때, d1 항원의 sIgE/IgG4 비의 변화량이 VAS 치료 전후 변화량과 유의한 양의 상관관계를 보였으나(d1:  $r = 0.81$ ,  $P = 0.015$ ) (Fig. 2), d1과 d2 항원 모두 나머지 임상지표의 변화량과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $P > 0.05$ ) (Table 4). 나머지 항원들의 경우 어떠한 임상지표의 변화량도 sIgG4, sIgE, sIgE/sIgG4 비의 변화량과 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $P > 0.05$ , respectively, data not shown). 단, 다중검정 보정을 위해 Benjamini-Hochberg 방법을 적용하여  $P$  값을 산출한 결과, d1 항원에 대한 sIgE/IgG4 비의 변화량과 VAS 치료 전후 변화량 간의 연관성도 통계적으로 유의하지 않았다.

## 고 찰

이 연구는 국내 면역요법 레지스트리를 활용하여, 최소 2년 이상 SCIT을 시행한 HDM에 감작된 알레르기비염 환자들을 대상으로 치료 전후 임상지표와 혈청 면역글로불린의 변화를 분석하였다. 그 결과, 약물 사용 점수, mCSMS, 삶의 질 지표가 유의하게 개선되었

**Table 4.** Correlations between immunologic markers and clinical indices after SCIT to HDM

Variable	R	P-value	Adjusted P-value*
$\Delta$ Symptom score vs. $\Delta$ d1_sIgE	0.017	0.966	0.966
$\Delta$ Medication score vs. $\Delta$ d1_sIgE	-0.03	0.939	0.966
$\Delta$ VAS vs. $\Delta$ d1_sIgE	-0.22	0.606	0.966
$\Delta$ mCSMS vs. $\Delta$ d1_sIgE	-0.11	0.781	0.966
$\Delta$ QoL vs. $\Delta$ d1_sIgE	0.10	0.810	0.966
$\Delta$ Symptom score vs. $\Delta$ d2_sIgE	0.43	0.034	0.510
$\Delta$ Medication score vs. $\Delta$ d2_sIgE	0.19	0.376	0.966
$\Delta$ VAS vs. $\Delta$ d2_sIgE	0.26	0.237	0.966
$\Delta$ mCSMS vs. $\Delta$ d2_sIgE	0.39	0.057	0.570
$\Delta$ QoL vs. $\Delta$ d2_sIgE	0.15	0.486	0.966
$\Delta$ Symptom score vs. $\Delta$ d1_sIgG4	0.039	0.905	0.966
$\Delta$ Medication score vs. $\Delta$ d1_sIgG4	-0.17	0.603	0.966
$\Delta$ VAS vs. $\Delta$ d1_sIgG4	-0.041	0.904	0.966
$\Delta$ mCSMS vs. $\Delta$ d1_sIgG4	-0.13	0.696	0.966
$\Delta$ QoL vs. $\Delta$ d1_sIgG4	-0.049	0.886	0.966
$\Delta$ Symptom score vs. $\Delta$ d2_sIgG4	0.049	0.819	0.966
$\Delta$ Medication score vs. $\Delta$ d2_sIgG4	-0.061	0.778	0.966
$\Delta$ VAS vs. $\Delta$ d2_sIgG4	0.13	0.557	0.966
$\Delta$ mCSMS vs. $\Delta$ d2_sIgG4	0.021	0.921	0.966
$\Delta$ QoL vs. $\Delta$ d2_sIgG4	-0.18	0.390	0.966
$\Delta$ Symptom score vs. $\Delta$ d1_sIgE/sIgG4	0.55	0.128	0.768
$\Delta$ Medication score vs. $\Delta$ d1_sIgE/sIgG4	0.11	0.779	0.966
$\Delta$ VAS vs. $\Delta$ d1_sIgE/sIgG4	0.81	0.015	0.450
$\Delta$ mCSMS vs. $\Delta$ d1_sIgE/sIgG4	0.57	0.110	0.768
$\Delta$ QoL vs. $\Delta$ d1_sIgE/sIgG4	0.45	0.230	0.966
$\Delta$ Symptom score vs. $\Delta$ d2_sIgE/sIgG4	0.13	0.554	0.966
$\Delta$ Medication score vs. $\Delta$ d2_sIgE/sIgG4	0.22	0.291	0.966
$\Delta$ VAS vs. $\Delta$ d2_sIgE/sIgG4	-0.054	0.808	0.966
$\Delta$ mCSMS vs. $\Delta$ d2_sIgE/sIgG4	0.22	0.298	0.966
$\Delta$ QoL vs. $\Delta$ d2_sIgE/sIgG4	-0.13	0.540	0.966

SCIT, subcutaneous immunotherapy; HDM, house dust mites; VAS, visual analogue scale; mCSMS, modified combined symptom and medication score; QoL, quality of life; sIgE, specific immunoglobulin E; sIgG4, specific immunoglobulin G4; d1, *Dermatophagoides pteronyssinus*; d2, *Dermatophagoides farinae*.

\*Adjusted P-values were calculated using the Benjamini-Hochberg method for multiple testing correction.

으며, HDM에 대한 sIgG4는 유의하게 증가하고 sIgE/IgG4 비는 유의하게 감소하였음을 보였다. 특히 d1 항원의 sIgE/IgG4 비의 변화량은 VAS 점수의 변화량과 유의한 양의 상관관계를 보여, sIgE/IgG4 비가 AIT의 임상적 반응을 반영하는 유용한 바이오마커가 될 수 있음을 시사하였다.

AIT는 IgE 매개 면역 반응을 조절하여 면역 반응을 유도하여 질환의 경과를 변화시킬수 있는 유일한 치료로, 그 효과를 객관적으로 평가할 수 있는 바이오마커의 개발은 임상적으로 매우 중요하다.<sup>1,2</sup> sIgG4는 알레르기 반응을 억제하는 대표적인 '차단 항체'로서, 알레르겐에 결합하여 IgE와의 경쟁을 통해 비만세포 및 호염기구의

탈과립을 억제하는 기능을 한다.<sup>9,16</sup> 이와 함께 sIgG4는 보체를 활성화하지 않고 Fc 수용체와 낮은 결합 친화도를 보이며, 염증 반응을 유도하지 않아 면역 관용 상태 유지에 기여한다.

여러 연구에서 AIT 시행 후 sIgG4 수치가 유의하게 증가함과 동시에 임상 증상의 호전을 보였으며,<sup>5-10</sup> 특히 sIgE/IgG4 비의 감소가 치료 반응과 밀접하게 관련됨을 보고하였다.<sup>5,16-18</sup>

Wachholz 등<sup>4</sup>은 AIT 치료 후 sIgG4가 증가하면서 IgE와 경쟁적으로 항원에 결합해 알레르기 반응을 차단할 수 있음을 보고하였고, Feng 등<sup>19</sup>의 연구에서는 sIgG4 증가가 HDM에 감작된 천식 환자에서 호염기구 활성화 감소와 연관된다고 보고하였다. 특히 Shamji 등<sup>18</sup>은 비강 내 sIgG4가 IgE 매개 반응을 억제하여 임상 증상 개선에 기여함을 보고하였고, Lai 등<sup>6</sup>은 SCIT를 시행한 소아 환자에서 sIgG4 수치 증가가 증상 개선과 밀접하게 연관되어 있음을 확인하였다. 반면, sIgE는 알레르기 반응의 주요 유도 항체로, AIT 초기에는 일시적으로 증가할 수 있으나 장기적으로는 안정되거나 감소하는 양상을 보인다.<sup>5,8</sup>

이 연구에서도 sIgE는 치료 전후 유의한 변화를 보이지 않았지만, sIgG4는 유의하게 증가하였고, sIgE/IgG4 비는 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 이러한 지표들이 치료 반응의 바이오마커로 활용될 가능성을 뒷받침한다. 특히, 이 연구에서 sIgG4 자체보다 sIgE/IgG4 비의 변화량이 VAS 점수 변화량과 유의한 상관관계를 보였다는 점은 주목할 만하다. 이는 sIgG4의 절대적 수치보다 sIgE에 대한 상대적인 우위가 임상적 개선을 더 잘 설명할 수 있음을 시사하며, 바이오마커로서의 활용 가치가 더욱 크다고 할 수 있다. 이 비율은 AIT의 면역학적 변화를 보다 정밀하게 반영할 수 있는 지표로 제안되어 왔으며, Okamoto 등<sup>11</sup>의 연구에서도 계단 알레르기 환자에서 IgE/IgG4 비가 예후를 예측하는 데 유용하다고 보고하였다.

한편, Bødtger 등<sup>20</sup>은 자작나무 화분 면역치료에서 sIgG4 수치 증가가 임상 효과와 반드시 일치하지 않으며, sIgG4 단독은 치료 효과를 설명하는 데 제한적일 수 있다고 주장하였다. 이는 알레르겐 종류나 개인의 면역학적 특성에 따라 sIgG4의 반응성과 역할이 달라질 수 있음을 시사한다.

흥미롭게도, IgG4 유도는 소아에서 더 뚜렷하게 나타나는 경향이 있으며, 치료 효과 또한 소아에서 더욱 뚜렷하다는 보고도 있다.<sup>6</sup> 이는 초기에 AIT를 시작하는 것이 면역 관용 유도에 유리하다는 점을 시사하며, 연령별 치료 전략 수립에 참고할 수도 있겠다.

sIgG4와 sIgE/IgG4 비 외에도 Treg 세포, IL-10, 호염기구 활성화 검사(basophil activation test) 등 다양한 바이오마커가 연구되어 왔으며, 이들은 면역 관용 유도 과정 또는 즉각적인 과민반응 억제와 관련이 있다.<sup>5,8</sup> 그러나 이들 지표는 측정이 복잡하고 표준화가 어려워 임상 적용에 한계가 있다. 반면, sIgG4와 sIgE/IgG4 비는 비교적 측정이 용이하고 재현성이 높은 장점이 있어, 실제 임상에서 치료

반응 모니터링에 활용될 수 있는 잠재력이 있다.<sup>8,9</sup> 이 연구는 국내에서 시행된 전향적 레지스트리(AIDEsK)를 활용하였다는 점에서 의의가 크다. 기존 연구들은 주로 유럽 또는 미국의 환자군을 대상으로 수행되었으며, 한국인을 대상으로 한 면역학적 바이오마커 연구는 두 건에 불과하였다. 이들 연구는 집먼지진드기 특이 IgE가 집먼지진드기 알레르겐을 이용한 면역치료의 관해를 예측할 수 있는지에 대해 평가하였으나, 하나는 예측 가능하다는 결과를,<sup>21</sup> 다른 하나는 유의한 관련이 없다는 결과<sup>22</sup>를 보여 상충된 결론을 제시하였다. 전반적으로 한국인을 대상으로 한 면역학적 예측인자 연구는 아직 부족한 실정이다. 따라서 이 연구 결과는 국내 환자에게 적용 가능한 면역요법 반응 바이오마커에 대한 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

한편, 알레르기 면역치료 과정에서 임상 지표의 변화와 면역학적 바이오마커 간의 상관관계를 분석한 기존 연구는 단 한 편에 불과하며, 해당 연구에서는 유의한 상관관계가 확인되지 않았다.<sup>23</sup> 이 연구에서는 집먼지진드기에 감작된 알레르기 비염 환자를 대상으로, sIgE/IgG4 비율이 알레르기 면역치료의 효과를 반영할 수 있는 유의한 지표가 될 수 있음을 밝혀내었으며, 임상 지표의 변화와 면역학적 바이오마커 간의 상관성을 최초로 입증하였다.

그러나, 이 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 첫째, 이 연구는 다기관 관찰 연구로서 연구 대상자의 수가 적고, 기관 및 환자별로 면역요법의 시행 방식(항원 종류, 투여 간격, 면역학적 지표인 sIgE 및 sIgG4의 측정 시기 등)에 차이가 있었다. 특히, 면역학적 지표의 측정 시점은 최소 11개월에서 최대 53개월로 다양하였으며, 일부 지표에서는 측정 시점과 변화값 간에 선형적 상관관계가 관찰되었다(부록: Supplementary Table 1). 이에 따라 면역학적 지표의 해석에는 신중한 접근이 필요하다. 둘째, 다수 환자들에서 HDM 외에 다중 알레르겐에 대한 SCIT를 시행하였기 때문에, HDM 단독에 대한 면역 반응을 명확히 분리해 해석하는 데 한계가 있다. 이 연구의 대상 환자들에서 HDM 단독 그룹과 다중 알레르겐 SCIT 그룹에 따른 임상 지표와 면역학적 지표의 분석을 추가로 시행하였지만, 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다(부록: Supplementary Table 2). 셋째, 이 연구는 추적 기간 동안 sIgG4의 동적 변화를 정기적으로 측정하지 않고, 치료 전후의 두 시점만 비교하였기 때문에, 면역학적 변화의 시간적 추이를 분석하지 못하였다. 넷째, 이 연구에서 면역 치료 전후의 endpoint로 평가한 약물사용점수, 증상 점수, mCSMS는 MCID에 도달하지 못하였다. 그러나 참고문헌에서 제시된 CSMS와 RQLQ의 세부 항목은 이 연구에서 사용한 mCSMS 및 삶의 질 항목과 정확히 일치하지 않기 때문에 동일한 MCID 기준을 적용하는 데에는 한계가 있다.

그럼에도 불구하고, 이 연구는 국내에서 드물게 수행된 알레르겐 특이 면역치료(AIT) 관련 면역학적 바이오마커 분석 연구로서 의의가 있으며, 향후 더 큰 규모의 환자군을 대상으로 한 전향적 연

구가 필요하다.

이 연구는 HDM에 감작된 알레르기비염 환자에서 SCIT가 임상 증상과 삶의 질을 개선하며, 혈청 sIgG4의 증가와 sIgE/IgG4 비의 감소가 이러한 개선과 관련이 있음을 보여주었다. 특히, sIgE/IgG4 비는 AIT의 효과를 평가하는 유용한 바이오마커로 활용될 수 있음을 시사한다. 향후 더 큰 규모의 연구와 장기간의 추적 관찰을 통해 이러한 결과를 확인하고, AIT의 개인별 맞춤 치료에 활용할 수 있는 지표를 개발하는 것이 필요하다.

## 부 록

Supplementary Tables 1-2는 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-13-157-s001.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

## REFERENCES

- Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597-31.
- Durham SR, Samantha MW, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
- Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:915-22.
- Shamji MH, James LK, Durham SR. Serum immunologic markers for monitoring allergen-specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:311-23.
- Lai X, Li J, Xiao X, Liu E, Zhang C, Wang H, et al. Specific IgG4 production in children during SCIT. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:372-80.
- Feng M, Qiujuan S, Xuxin L, Xian M, Shi X, Wurtzen PA, et al. IgG4 levels correlate with clinical improvement. *J Immunol* 2018;200:3897-905.
- Jiang Z, Xiao H, Liu S, Meng J. Changes in immunologic indicators during allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and determinants of variability: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy* 2021;35:910-22.
- Nikolov G, Todordova Y, Emilova R, Nikolova M, Petrunov B. Allergen-specific IgE and IgG4 as biomarkers for immunologic changes during subcutaneous allergen immunotherapy. *Antibodies (Basel)* 2021;10:49.
- Yang L, Yang Y, Xu Q, Zhang W, Jiang Q, Li W, et al. Specific IgE and IgG4 profiles of house dust mite components in allergen-specific immunotherapy. *Front Immunol* 2022;12:786738.
- Okamoto S, Taniuchi S, Sudo K, Hatano Y, Nakano K, Shimo T, et al. Predictive value of IgE/IgG4 antibody ratio in children with egg allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:9.
- Frew AJ, Ljorring C, Wolf H, Wüstenberg E, Durham SR, Corrigan CJ, et al. UK immunotherapy study: reanalysis by a combined symptom and medication score. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1998-9.
- Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology* 2017;55:34-8.
- Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:364-9.
- Skröder C, Hellkvist L, Dahl Å, Westin U, Björner L, Karlsson A, et al. Limited beneficial effects of systemic steroids when added to standard of care treatment of seasonal allergic rhinitis. *Sci Rep* 2023;13:19649.
- Schmid JM, Würtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Pretreatment IgE sensitization patterns determine the molecular profile of the IgG4 response during up dosing of subcutaneous immunotherapy with timothy grass pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:562-70.
- Feng M, Su Q, Lai X, Xian M, Shi X, Wurtzen PA, et al. Functional and immunoreactive levels of IgG4 correlate with clinical responses during the maintenance phase of house dust mite immunotherapy. *J Immunol* 2018;200:3897-904.
- Shamji MH, Würtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Nasal allergen-neutralizing IgG4 inhibits IgE-mediated responses in humans. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:718-23.
- Feng M, Zeng X, Su Q, Shi X, Xian M, Qin R, et al. Allergen immunotherapy-induced immunoglobulin G4 reduces basophil activation in house dust mite-allergic asthma patients. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:30.
- Bødter U, Ejrnaes AM, Hummelshøj L, Jacobi HH, Poulsen LK, Svensson M. Is immunotherapy-induced IgG4 a reliable marker? *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:252-8.
- Lee JH, Kim SC, Choi H, Jung CG, Ban GY, Shin YS, et al. A retrospective study of clinical response predictors in subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mites for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:18-24.
- Lee JH, Kim SC, Choi H, Jung CG, Ban GY, Shin YS, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic asthma in a single center of Korea: efficacy, safety, and clinical response predictors. *J Korean Med Sci* 2017;32:1124-30.
- Yang L, Yang Y, Xu Q, Zhang W, Jiang Q, Li W, et al. Specific IgE and IgG4 profiles of house dust mite components in allergen-specific immunotherapy. *Front Immunol* 2022;12:786738.