

# 즉시형 식품알레르기 치료를 위한 경구면역치료

이수영<sup>1,2</sup><sup>1</sup>아주대학교 의과대학 소아청소년과, <sup>2</sup>수원시 환경성질환 아토피센터

## Oral immunotherapy for the treatment of immediate type food allergy

Sooyoung Lee<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon; <sup>2</sup>Suwon Center for Environmental Disease and Atopy, Suwon, Korea

Food allergies continue to increase exponentially and therapies that can modify the natural course of disease is a recent top priority of the research. IgE-mediated food allergy represents both a promising and an intriguing disease of application for allergen specific immunotherapy. In particular, oral immunotherapy (OIT) may offer a novel effective therapeutic modality for persistent and severe forms of food allergies. In such patients, avoidance of the causative foods only may be insufficient because of the risk of unplanned exposure to causative foods. In patients with cow's milk, hen's egg, and peanut allergies, several recently published studies, including meta-analysis, confirmed the overall benefit of OIT. However, the definitive evidence of efficacy and safety with long-term therapeutic or disease-modifying effects is limited. In current protocols, entry indications, and initial-escalating-maintenance doses, the form of antigens, durations, and follow-up periods await to be standardized. Most of the clinical trials of OIT demonstrate effective desensitization, but the ability for inducing long-term tolerance remains to be improved, and the ratio of risks versus benefits of OIT should be considered in detail. The ultimate goal is extending OIT to primary care practice, but at this time, OIT remains within the purview of allergy specialists in terms of associated risk-benefit ratios, related safety, and long-term tolerance induction. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:229-235)

**Keywords:** Food allergy, Oral immunotherapy, Safety, Tolerance

### 서론

식품알레르기의 병인과 면역관용의 획득, 근본적인 치료법 등 최근 들어 식품알레르기에 대한 연구들이 많이 진행되어 많은 도움을 주고 있지만, 원인으로 확인된 식품을 제한하는 것 외에는 식품알레르기 치료를 위한 근본적이고 확실한 치료법은 아직 개발되지 못한 실정이다.<sup>1,2)</sup> 현재로서 가장 확실한 예방 및 치료법인 식품제거 식이는 철저하고 광범위한 제한이 필요하고 우발적인 노출에 의한 증상 유발이 가능하며, 식품유발성 아나필락시스 환자에서 발생하는 사망의 40%~100%가 다양한 경로의 외부 식품 섭취에 기인한다.<sup>3-5)</sup> 따라서 아나필락시스 등의 심각한 식품알레르기의 치료를 위한 보다 효과적이고 적절한 치료법의 개발이 필요한 실정이며 최근 원인 식품에 대한 면역관용을 유도할 목적으로 시행되는 경구

면역치료법 개발 연구가 활발하게 진행되고 있다. 경구면역치료는 1908년 심한 난백알레르기 증상을 보이는 소아에서 처음 보고<sup>6)</sup>되었으나 별 진전이 없던 중 약 100년이 지난 최근에 주로 난백, 우유, 땅콩에 대한 비교적 정리된 경구면역치료 연구들이 보고되었다.<sup>7-26)</sup> 그러나 현재까지는 치료 프로토콜과 항원의 표준화, 대상 환자 선정의 애매함, 빈번하고 예측 불가능한 부작용의 발생, 치료 효과 판정의 다양성, 면역관용 획득에 대한 근거부족 등 식품알레르기 치료를 위한 경구면역치료법 개발에는 여전히 풀어야 할 문제가 많다.<sup>1,2,27,28)</sup> 이에 본 중설에서는 IgE 매개성 식품알레르기의 근본적인 치료를 위한 경구면역치료의 방법, 기전, 대상, 효과, 부작용 등에 대하여 전반적으로 알아보고자 하며 향후 심각한 식품알레르기 환자의 치료를 위해 임상에 활용 될 수 있기를 기대하며 정리해 보고자 한다.

Correspondence to: Sooyoung Lee  
Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, 206 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea  
Tel: +82-31-219-5160, Fax: +82-31-219-5169, E-mail: jsjs87@ajou.ac.kr  
Received: September 3, 2014 Revised: September 14, 2014 Accepted: September 14, 2014

© 2014 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

## 본 론

### 1. 탈감작(desensitization)과 면역관용(tolerance)

식이 단백질에 대한 정상적인 장관면역계(gut-associated lymphoid tissues, GALT)의 반응은 경구면역관용(oral tolerance, OT) 유도이며 OT는 1911년 Wells와 Osborn<sup>29)</sup>에 의하여 실험동물에서 처음 증명되었다. 실험동물에서는 고용량의 식이단백의 경구 투여에 의하여 항원 특이 T 세포에서 무반응(anergy) 혹은 클론결손(clonal deletion)이 일어남으로써 면역관용이 유도되며, 이 경우 T 세포는 특이적 항원에 노출되어도 클론이 팽창하지 못하거나, 팽창하더라도 다양한 사이토카인을 분비하는 대신 제한적으로 interleukin 10 혹은 transforming growth factor (TGF) 만을 분비하는 조절 세포만이 활성화 된다.<sup>30,31)</sup> 한편 저용량의 식이 단백질이 반복적으로 경구 투여되면 면역 억제 기능을 지닌 항원 특이적 조절 T 세포(regulatory T-cell, Treg)를 유도한다. TGF- $\beta$ -producing CD4+ T helper-3 세포(Th3), 장관 유래 항원 특이 CD4+CD25+ Foxp3+ T 세포(iTreg)가 이에 속하여 이들은 식이 단백질에 대한 경구면역관용 유도에 중요한 역할을 한다.<sup>32,33)</sup>

식품알레르기 환자에서 장기간 시행하는 경구면역치료(oral immunotherapy, OIT)의 치료 효과는 원인 식품에 대한 면역관용이 유도되었나 하는 것이 중요하며, OIT의 효과를 제대로 평가하기 위해서는 탈감작(desensitization)과 면역관용(tolerance)에 대한 이해가 필수적이다. 탈감작은 일정한 양의 원인 식품을 지속적으로 투여하고 있는 동안에 경구유발시험을 시행한 경우 증상이 유발되지 않는 상태를 말하며, 이는 근본적인 면역조절 반응의 변화 없이 비만세포나 호중구 등의 세포의 변화에 의해 가능하다. 따라서 이상 상태에서는 일정 기간 동안 OIT를 중단한 후 다시 경구유발시험을 시행하면 증상이 유발되므로 진정한 의미의 치료 효과가 있다고 보기 어렵다. 반면 OIT에 의한 면역관용은 해당 식품을 일정 기간 이상 동안 섭취하지 않은 후에도 경구유발시험에 의하여 증상이 나타나지 않는 상태를 말하며, 이는 앞서 언급한 Treg 혹은 기타의 T 세포에 의하여 매개된 고식적인 경구면역관용의 유도에 기인하며 OIT를 중단하고도 최소한 수개월 이상 이러한 현상이 유지될 수 있을 것으로 기대된다.<sup>34)</sup> 그러나 현재까지의 연구들에 의하면 수년 이상 장기간의 OIT를 시행한 경우 탈감작의 성공률은 대부분의 연구에서 70% 이상에 달하지만, 면역관용의 획득은 극히 일부의 연구를 제외하고는 30% 전후에 머물고 있다.<sup>7,13,14,17,22,25,26)</sup> (Table 1). 따라서 OIT의 효과를 높이기 위한 프로토콜 개발이 필요하다.

### 2. 경구면역치료의 대상

식품알레르기의 증상은 즉각적이고 생명을 위협하는 수준이거나 질환이 만성적이어서 환자와 가족의 삶에 큰 영향을 주는 경우도 있지만 단순 두드러기이거나, 구강알레르기증후군 등 다소 생활

에 불편은 있지만 증상이 경미하고 생명을 위협하지 않는 질환도 있다. 따라서 OIT는 환자에게 총체적으로 이익인지를 꼭 따져서 시행하여야 한다. 특히 생명을 위협 받지 않는 증상을 지닌 식품알레르기 환자에서의 OIT는 위험과 이득의 비를 철저히 고려하여 시행하여야 하며, 우유나 계란에 알레르기가 있는 영유아는 자연적으로 면역관용이 잘 일어나기 때문에 심한 증상이 있다 하더라도 OIT를 3세 이전에 시작하지 말고 기다려 보는 것이 타당하다.<sup>35-37)</sup> 따라서 이러한 이유들로 OIT는 학술적으로는 인정되고 있지만 임상에서는 아직은 치료법으로 추천되고 있지 않다. 한편 식품 감작이 증명된 아토피피부염 환자에서도 스테로이드와 피부 관리로 피부염이 관리되고 심각한 즉시형 반응이 동반되지 않는다면 식이제한이 별 도움이 안 되며 더욱이 OIT의 시행은 심사숙고하여야 한다.<sup>1)</sup> 따라서 식품알레르기 환자에서의 OIT 대상은 3세 이상의 즉시형 식품알레르기 환자 중에서 심각한 증상을 보이는 경우 고려해 볼 수 있다고 요약할 수 있겠다.

### 3. 경구면역치료의 방법

식품알레르기의 치료를 위한 경구면역치료는 OIT, specific oral desensitization, specific oral tolerance induction 등으로 불리고 있으나 흔히 OIT라고 한다. 1908년 심한 증상을 보이는 난백 알레르기 환자에서 OIT가 처음 보고된 이후<sup>6)</sup> 약 100년이 지나서 OIT가 다시 식품알레르기의 근본적인 치료법으로서 재조명 받게 되었고, 최근 10년 동안 의미 있는 연구들이 이루어졌는데 소규모이기는 하지만 무작위 대조 연구와 메타분석도 이루어졌다.<sup>17,38-41)</sup> 이들 연구에서 대상 연령은 주로 5세 이상이며, OIT를 시행한 식품은 우유, 계란, 땅콩, 일부 견과류로 국한되어있고, 프로토콜이 매우 다양하고 항원의 양과 치료 기간, OIT의 성공 여부를 판단하는 기준이 다양하다. 이러한 이유로 OIT는 아직 표준화 작업이 이루어져 있지 않고, 임상에 직접 적용하기보다는 연구를 위하여 시행되고 있는 단계이지만, 최근 아나필락시스 등 생명을 위협하는 식품알레르기가 증가하고 있으며 더욱이 자연소실 비율이 줄어들고 있어서 이러한 환자들을 위한 근본적인 치료법으로서 OIT에 거는 기대가 커지고 있다.<sup>1,27,28)</sup>

일반적으로 식품알레르기 환자에서의 OIT는 입원하여 경구유발시험을 시행하여 증상 유발 역치를 구한 후 이어서 초반 급속 면역요법을 시행하고, 증상 없이 먹을 수 있는 최대 용량을 정하고, 해당 용량을 퇴원 후 집에서 매일 섭취하고 유지하면서, 1-2주마다 외래에 방문하여 용량을 올리고 집에서 매일 유지치료를 하는 방법으로 진행된다. 그 후 일상에서 1회에 섭취하는 기본적인 최대 용량에 도달하면 동일 용량으로 수개월-수년 동안 집에서 매일 섭취하도록 하고, 재차 유발시험을 시행하여 탈감작 성공 여부를 확인한다.<sup>7-24,38-42)</sup> 또한 탈감작 상태를 넘어 경구면역관용이 유도되었는지를 확인하기 위해서 최소한 2-4주 이상 유지치료를 중단한 후 다

**Table 1.** Studies that have assessed for tolerance as an outcome after oral immunotherapy

Reference	Subject, protocol and result	Allergen	Tolerance rate
Buchanan et al. <sup>13)</sup> (2007)	Open label, 1-16세 소아 7명 대상, 24개월 동안 OIT를 시행한 후 DBPCFC를 시행. 모든 환자에서 24개월 후 탈감작 성공. 그 후 3-4개월 동안 OIT를 중지하고 다시 OFC 시행한 결과 2명에서 통과함.	Egg	2/7 (29%)
Vickery et al. <sup>15)</sup> (2010)	Open label, 3-13세 소아 8명이 OIT를 시작하여 2명은 탈락하고 6명은 300-3600 mg의 난백으로 유지치료를 하면서 OIT를 완료함(18-50개월). 그 후 1달 동안 OIT를 중지하고 DBPCFC를 시행하여 6명 모두 통과함.	Egg	6/8 (75%)
Blumchen et al. <sup>22)</sup> (2010)	Open label, 3,2-14.3세 소아 23명 대상. OIT 전 DBPCFC를 시행한 후 1주 동안 급속 초기 OIT를 시행. 그 후 500 mg의 땅콩에 도달할 때(0-20주)까지 증량하고, 땅콩 500 mg에 도달하면 8주 동안 유지치료. 그 후 OIT를 2주 중단한 후 DBPCFC 시행.	Peanut	14/23 (61%)
Staden et al. <sup>7)</sup> (2007)	RCT, 우유 혹은 계란 알레르기가 확인된 0,6-12,9세 소아 대상. OIT은 25명과 제한 식이군 20명을 대상으로 무작위로 나누어 11-59개월 동안 치료함. OIT군은 유지치료 완료 후 2달 동안 치료를 중단하고 DBPCFC를 시행함.	Egg, cow's milk	16/25 (64%) in OIT group vs. 7/20 (35%) in control group
Burks et al. <sup>17)</sup> (2012)	RCT, 5-11세 소아 55명 대상. 40명은 OIT군, 15명은 위약대조군. 치료 22개월 때 OIT군의 75%가, 위약치료군의 0%가 OFC를 통과함. 22개월 OFC를 통과한 30명 중 29명은 2달 동안 OIT를 중단하고 24개월에 다시 OFC를 시행하여 이중 11명이 통과함.	Egg	11/40 (28%) in OIT group vs. 0/15 (0%) in control group
Keet et al. <sup>25)</sup> (2012)	RCT, Open label, 6-17세 소아 30명 대상. 초반 DBPCFC 후 SLIT으로 초반 치료 후 SLIT 유지치료군, 즉 SLIT/SLIT군(n=10, 7 mg)과 SLIT/OITA군(n=10, 유지용량 2,000 mg), SLIT/OITB군(n=10, 유지용량 1,000 mg)으로 나누어 최종 60주 때 OFC 시행한 결과 각각 1명, 6명, 8명에서 통과함. 통과한 15명에서 1-6주 치료를 중단하고 OFC를 시행한 결과 SLIT/SLIT 1명, SLIT/OITA 5명, SLIT/OITB 3명에서 통과함.	Cow's milk	SLIT/SLIT (10%) vs. SLIT/OITB (30%) vs. SLIT/OITA (50%)
Vickery et al. <sup>26)</sup> (2014)	Open label, 1-16세 소아 39명 대상. 하루 4,000 mg의 땅콩 섭취를 목표로 증량하여 유지치료 시행하여 최대 5년 동안 OIT 시행. 39명 중 15명(38,5%)은 부작용, 개인 사정, 탈감작 실패 등의 이유로 탈락하였고, 24명이 최종 치료 목표를 달성하였고, 이중 12명(50%)이 4주 동안 치료를 중단하고 DBPCFC를 시행한 결과 통과함.	Peanut	12/40 (50%)

OIT, oral immunotherapy; DBPCFC, double blind placebo controlled food challenge; RCT, randomized controlled trial; OFC, oral food challenge; SLIT, sublingual immunotherapy; OITA, oral immunotherapy group A; OITB, oral immunotherapy group B. Reviewed and summarized from references 7,13,15,17,22,25,26.

시 유발시험을 시행해 보는 과정이 필요하며, 면역관용이 유도된 경우만이 진정한 의미의 OIT의 성공이라 할 수 있다.<sup>17,25-27)</sup> 다양한 식품알레르기가 있지만, 2014년 현재까지도 치료를 위해 OIT를 시도한 경우는 우유, 계란, 땅콩과 일부의 견과류, 밀가루에 국한되어 있으며, 대상 환자의 증정도, 연령, 초기 용량, 증량 방법, 결과의 판정 등은 연구마다 다양하다. 그러나 목적, 개념 및 기본적인 방법은 동일하므로, 본 고에서는 이해를 돕기 위해 우유 알레르기 치료를 위한 OIT를 예로 들어 실제적인 방법들에 대하여 요약해 보고자 한다.

우유 알레르기 치료를 위한 OIT는 1990년대 말부터 본격적으로 연구되었다. 2004년에는 Meglio 등<sup>24)</sup>은 매일 200 mL (단백량 6,700 mg)의 우유를 증상 없이 마실 수 있는 것을 목표로 6개월의 프로토콜로, 5-10세의 21명의 소아를 대상으로 OIT를 시행하였다. 초기 용량은 0.06 mg의 우유 단백질로 시작하였고 21명 중 3명은 실패, 15명(71.4%)은 200 mL까지 성공, 3명(14.3%)은 40-80 mL까지

무증상으로 마실 수 있는 부분적 성공을 보였다. 2008년에 Skripak 등<sup>8)</sup>은 건조 탈지분유를 사용하여 첫날 우유 단백질 0.4 mg으로 시작하여 30분마다 양을 2배씩 올려 50 mg (누적 98.7 mg)까지 올리는 것을 목표로 입원하여 초기 급속면역요법을 시행한 후 퇴원하여 마지막 용량으로 집에서 매일 치료하면서 7-14일마다 외래에 방문하여 75, 100, 130, 170, 225, 295, 385, 500 mg (생우유 기준 15-18 mL) 까지 증량하고 이 때 증상이 없으면 동일 용량을 13주 동안 유지한 후 다시 유발시험을 시행하였다. 이때 2,540 mg 미만에서 증상이 유발되는 경우는 치료가 실패한 것으로 판정하여 다시 우유를 금식하도록 하였다. 그러나 이 두 연구는 아나필락시스 등의 심한 전신 반응을 보이는 환자는 배제하고 시행되었다. 반면 2012년 Alvaro 등<sup>42)</sup>은 5-15세 44명의 아나필락시스 환자와 22명의 기타 즉시형 알레르기 환자를 대상으로 OIT를 시행하였다. 이 연구에서는 Martorell 등<sup>11)</sup>이 보고한 프로토콜을 이용하여, 첫날 1:100으로 희석한 생우유를, 그리고 둘째 날은 1:10으로 희석한 생우유를 1시간



간격으로 증량하였고 그 후 이어서 희석하지 않은 2.5 mL의 생우유로 시도하였다. 이 후 마지막 용량으로 집에서 매일 유지치료를 하고 1주마다 외래에서 제시된 프로토콜에 의거하여 증량하면서 총 200 mL(우유 단백질 7,000 mg, 제품마다 차이가 있을 수 있음)를 목표로 시행하였다. 경구면역치료 1년 후 두 군 모두 우유 단백질 특이 IgE 항체와 카제인 특이 IgE 항체가 의미 있게 감소하였고, 23-26주 후 두 군 모두 최종 용량에서 각각 79.5%와 72.7%의 환자에서 탈감작에 성공하였고 16%와 27%에서는 중간 용량에서 부분적인 탈감작에 성공하였다.

저자의 경우는 아주대학교병원에서 우유에 의한 아나필락시스로 진단된 4세 이상의 환자 3명을 대상으로 Martorell 등<sup>11)</sup>의 방법 중 초기 급속면역치료 프로토콜을 변형하여 OIT를 시행하였다. 이 중 2명의 환자에서는 초기 급속면역치료 단계에서 3일 만에 4 mL까지 증량할 수 있었고, 퇴원 후 외래에서 12주-16주 후에 생우유 150-200 mL에 도달하였으며 현재 각각 11개월과 12개월째 하루 200-400 mL까지 우유와 우유가 포함된 다양한 간식을 증상 없이 섭취하고 있다. 이 중 한 명은 유지치료를 하는 동안 우유를 먹고 운동을 하거나 감기가 걸린 경우 2차례의 아나필락시스를 경험하여 자가용 에피네프린을 사용하였다. 또 다른 1명은 입원하여 초기 급속 치료 과정에서 4일 만에 일반적인 용량을 상회하는 40 mL까지 증량하여 퇴원하였고, 다른 2명에 비하여 유지 과정에서 부작용도 적었다.

한편 우유 OIT의 시행 중 장기간 유지치료를 시행하는 과정에서 매일 최종 용량(200 mL)의 우유를 섭취하는 것이 불가능하거나 불편한 경우를 극복하고자 2013년 Pajno 등<sup>43)</sup>은 유지치료를 진입하고 경구유발시험을 통과한 32명의 환자를 대상으로 매일 섭취군과 주 2회 섭취군으로 나누어 1년 동안 유지치료를 시행하여 비교하였다. 그 결과 각각 8명과 9명에서 이상반응을 경험하였는데 이는 모두 천식 등의 기저질환과 운동과 연관된 이상반응이었다. 따라서 일단 목표 용량에 도달하여 유지치료를 하는 경우 매일 섭취하는 것과 주 2회 간헐적으로 섭취하는 방법 사이에 효과와 부작용 면에서 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 아주대학교병원에서 OIT를 시행 받고 있는 환자들의 경우는 되도록 우유를 200 mL 매일 먹도록 교육하고 있지만, 경우에 따라서는 우유 대신 상응하는 간식(치즈, 요플레, 케익 등)으로 대체하여 우유 단백질의 양을 계산하여 섭취하도록 허용하고 있으며, 이에 따른 추가적인 부작용은 없었다.

계란 알레르기<sup>13-19)</sup>와 땅콩 알레르기<sup>20,22,23,26)</sup>의 경우도 연구자들에 따라 프로토콜이 다양하며 본고에서는 개별 방법에 대한 설명은 생략한다.

#### 4. 우유, 계란, 땅콩을 이용한 경구면역치료의 효과

앞에서 서술한 바와 같이 현재까지 보고된 다양한 OIT 연구들을 종합해 보면 여전히 표준화된 프로토콜이 없고 대상 환자의 연

령과 수가 제한적이며, 치료 용량과 기간이 다양하고, 대조군을 사용하지 않은 연구들도 많아 결론을 도출하기 어렵다. 그래도 최근 몇몇 메타분석 연구들과 이중맹검 위약대조군 연구들에 의하면 OIT는 식품알레르기 환자에서 근본적인 치료법으로서의 가능성은 인정받고 있다.<sup>38-41)</sup> 현재까지 주로 연구된 대상 식품은 우유, 계란, 땅콩이며 이에 대한 가장 믿을 만한 연구들을 간단히 알아보고자 한다.

2012년 Cochrane meta-analysis<sup>41)</sup>에서는 우유 알레르기 OIT 관련 2,111개의 보고들 중에서 최종적으로 선별된 16개의 보고들과 연속된 5개의 대조군 임상 연구<sup>8-12)</sup>를 대상으로 OIT의 효과에 대하여 메타분석을 하였다. 총 196명의 즉시형 우유 알레르기 환자 중 OIT를 시행한 경우는 106명이었고 대조군은 90명이었다. OIT를 시행 받은 환자의 62%가 1일 섭취량(200 mL)을 성공적으로 마실 수 있었고, 27%는 부분적 성공(10-184 mL)을 한 반면, 대조군에서는 각각 8%와 0%의 결과를 보였다. 한편 OIT를 진행하는 동안 106명 중 97명이 부작용을 경험하였으나 대부분 국소반응이었고, 11명 중 한명 꼴로 에피네프린이 필요하였다. 보고자들은 우유 알레르기에서의 OIT 연구 관련 메타분석을 시행한 결과 연구들이 소규모이고 근거가 부족하고, 프로토콜이 표준화되지 못한 점, 장기적인 관용이 이루어지지 못한 점 등의 이유로 실제로 임상에 적용하기 전에 더 많은 연구가 필요하다고 결론지었다.

Burks 등<sup>17)</sup>은 2012년 5-11세의 55명의 계란 알레르기 소아를 대상으로 건조 난백 가루를 이용하여 22개월 동안 대조군시험(맹검 시험은 아님)을 시행한 결과를 보고하였다. 초기 40명은 OIT를 시행받았고, 15명은 대조군이었으며, 초반 dose-escalation, build-up, 그리고 유지치료 시기를 거쳐 10개월과 22개월에 각 군에서 동일한 계 난백 가루를 이용하여 경구유발시험을 시행하였다. 대조군에서는 10개월에 시행한 경구유발시험에서 모두 실패한 반면, OIT군에서는 10개월에 55%에서, 그리고 22개월에 75%의 환자가 경구유발 시험을 성공적으로 통과하였다. 더욱이 22개월 후 4-6주 동안 유지 치료를 중단하고 24개월에 시행한 경구유발시험에서도 40명 중 11명(28%)이 성공적으로 통과하였고 그 후 36개월까지 계란을 안전하게 섭취할 수 있었다. 따라서 연구자들은 난백 알레르기 환자에서 OIT에 의하여 상당 부분의 환자가 탈감작이 가능하며 일부의 환자에서는 면역관용이 유도됨을 확인하였다. 계란 알레르기 환자에서의 OIT는 조리하지 않은 난백을 사용한 프로토콜이 대부분 사용되고 있지만<sup>7-19)</sup> 최근 Sudo 등<sup>44)</sup>은 고열(베이킹)로 조리한 계란을 이용하여 입원하지 않고 면역 치료를 시행하는 프로토콜도 소개하였다. 자연소실이 어려울 것으로 판단되는 계란 알레르기 환자 43명을 대상으로, 30명은 집에서 1주에 2-3회씩 증상 역치량의 조리된 계란으로 치료한 OIT군, 13명은 단순 제한식이를 한 대조군으로 하여 1년 및 2년 후 유발시험을 시행하였다. 결과적으로 1년 후에는 OIT군 30명 중 9명(30%), 2년 후에는 30명 중 17명(57%)이 32 g

의 계란을 증상 없이 섭취할 수 있었고, 대조군에서는 제거식을 한 후 1년에 32 g의 계란을 섭취할 수 있었던 환자는 0명이었다. 따라서 연구자들은 치료 기간은 길지만 중증 알레르기 환자에서도 부작용이 거의 없이 효과를 볼 수 있고, 집에서 간헐적으로 치료할 수 있는 장점이 있는 새로운 방법임을 보고하였다. 본 저자의 경우도 소량의 삶은 난백에 증상을 보이는 환자를 대상으로 밀가루 알레르기가 없는 경우 난백이 함유된 베이킹 빵을 이용하여 경구유발시험을 시행한 후 무증상으로 섭취할 수 있는 최대 용량으로 6개월 이상 집에서 유지하도록 부분적 OIT를 시행하고 있으나 대조군과의 비교 분석은 시행하지 못하였다.

미국과 유럽에서 최근 가장 문제가 되며 자연관용이 획득되기 어려운 땅콩 알레르기는 우유, 계란과 더불어 OIT가 필요한 3대 중요 대상 질환이며, 특히 아나필락시스 등의 심한 증상을 보이는 환자에서 비교적 안전하게 효과를 본 연구와 대조군 연구, 메타분석 연구 등 의미 있는 연구들이 이루어졌다.<sup>20-23,40</sup> 이 중 Varshney 등<sup>23</sup>은 땅콩가루와 위약을 이용하여 이중맹검 위약대조군 연구를 시행하였다. 대상은 1-16세의 소아 환자였고, OIT군은 19명으로 시작하여 3명은 부작용으로 탈락하였고, 대조군은 9명이었으며, 초기 땅콩 OIT 용량은 0.1 mg이었다. OIT 시작 1년 후에 땅콩 20알에 해당하는 5,000 mg의 땅콩 단백을 증상 없이 섭취하는 것을 목표로 경구유발시험을 시행한 결과 OIT군 16명은 모두 성공하였고 대조군에서는 유발시험 역치의 중앙값이 280 mg (0-1,900 mg)으로 한 명도 경구유발시험을 통과하지 못하였다. 치료 효과가 있는 경우 Treg의 수, 땅콩 특이 IgG와 IgG4가 증가, 특이 IgE의 일시적 증가와 피부반응도의 감소를 확인하였다. 한편 땅콩 특이 IgE 항체가 7 KU/L 이상인 1-16세의 소아 39명을 대상으로 OIT를 시행한 Jones 등<sup>21</sup>의 연구에서는 최종적으로 10명(25%)의 환자가 중도 탈락하였고 남은 29명 중 27명이 탈락작에 성공하여 3,900 mg의 땅콩을 섭취할 수 있었다. 반면 Blumchen 등<sup>22</sup>은 땅콩 특이 IgE 항체와 연령의 중앙값이 95.6 KU/L 및 5.6세인 환자를 대상으로 OIT를 시행한 결과 최종적으로 56%의 환자가 탈락작에 성공하여 500-2,000 mg을 섭취할 수 있었고, 35%의 환자는 심한 부작용으로 치료를 중도 탈락하였다. 따라서 땅콩 알레르기 환자에서 OIT는 부작용이 경미하고 증상 유발 역치를 의미 있게 증가시키는 경우도 많지만, 심각한 부작용이 초래되어 중도 치료를 포기하는 경우도 많다.

한편 OIT의 가장 중요한 궁극적은 과연 얼마나 오래 유지요법을 하여야 하며, 그 후 치료를 얼마나 오래 중단하여도 무반응성이 유지될 것인가, 즉 경구면역관용을 획득할 수 있는가이다. 이에 관련된 믿을 만한 연구는 Keet 등<sup>25</sup>이 2012년에 시행한 우유 경구면역요법연구로, 15명의 우유 알레르기 환자에서 48개월 동안 유지치료를 시행한 후 6주 동안 치료를 중단하고 경구유발시험을 시행한 결과 9명(60%)에서 무증상으로 성공하여 면역관용이 유도되었음을 확인하였다. 또한 2014년 Vickery 등<sup>26</sup>은 1-16세의 땅콩 알레르기

환자 39명을 대상으로 최대 용량 4,000 mg의 땅콩으로 OIT를 시행하여 경구면역관용이 유도됨을 확인한 최초의 연구이다. 결과적으로 39명 중 24명에서 4,000 mg의 땅콩 단백질로 성공적으로 탈락작되었고, 이 중 12명(50%)이 4주 동안 치료를 중단한 경구유발시험을 통과하여 면역관용이 유도되었음을 확인할 수 있었다. 다만 본 연구는 pilot 연구로서 대조군 연구가 아니며, 면역관용 확인을 위한 경구유발시험 시점이 환자들마다 차이가 많아 OIT 시작일 이후 평균 1,453일(최장 5년)이었다는 제한점이 있다. 또한 본 연구의 희망적인 결과와는 달리 현재까지의 다른 연구들은 면역관용 획득에 실패한 경우도 많아 OIT에 의한 면역관용이 획득 가능 여부는 아직 속단하기 어려운 실정이며, 이해를 돕기 위해 면역관용 획득을 최종 평가 한 몇몇 연구들을 Table 1에 정리해 보았다.<sup>13,15-17,25,26</sup>

### 5. 경구면역치료의 부작용

식품알레르기 환자에서 시행되는 OIT는 거의 모든 환자의 대부분에서 적어도 한번 이상의 이상반응을 초래하며, 경미한 증상이 주류이지만 심한 이상반응으로 인하여 에피네프린 주사 등 즉각적인 치료가 필요한 경우도 종종 있으며, 부작용으로 인한 OIT를 유지하지 못하는 경우도 있다.<sup>1,7,8,17,45</sup> 우유 OIT의 경우 100%에서 부작용이 나타난다는 보고도 있지만, 부작용으로 인한 전반적인 중도 탈락률은 20% 미만이라고 보고되었고<sup>7,9,45</sup> 계란의 경우는 78%의 부작용과 20%의 탈락률이 보고되었다.<sup>17</sup> 땅콩 OIT의 경우 심한 부작용으로 인하여 35%까지 중도 탈락이 보고되기도 하였고, 또 다른 연구에서는 초기 급속 치료 과정에서 93%의 환자가, 그리고 유지치료 과정에서 46%가 부작용을 경험하며, 초기 급속 치료 시 호흡기 증상 및 위장관 증상의 빈도가 79% 및 68%로 높았고 12%가 치료를 중단하였다.<sup>22,46</sup>

OIT에 의한 이상반응은 환자 개인의 활동량과 전신 상태, 기저 질환 등에 따라 다르며, 최근에는 OIT의 유지치료 중에 발생하는 이상반응을 최소화하기 위하여 예방적 항히스타민제를 사용하는 경우도 있고, 심한 이상반응을 예방하기 위해서 anti-IgE를 전처치 혹은 함께 투여하면서 OIT를 시행하기도 한다.<sup>2,27,28</sup> OIT를 하는 동안 비염, 호흡곤란, 천식, 전신 두드러기, 저혈압 등이 동반되는 경우는 OIT를 중단하고 이 치료를 지속할 것인지 여부를 재평가하는 것이 권장된다.<sup>1</sup> 한편 이익과 손실의 비를 고려할 때 아나필락시스 등의 심한 증상을 보이는 환자에서는 그 필요성이 상대적으로 크며, 성공하는 경우 더욱 획기적인 도움을 줄 수 있으므로 시도할 가치가 충분하지만, 이들 환자에서는 OIT의 초기 급속 치료는 물론 유지치료 기간 중에도 심한 이상반응을 경험할 가능성이 높아 주의가 필요하다. 본 저자의 경우도 우유 아나필락시스 소아에서 OIT를 시행하는 과정에서 초기 급속요법 기간뿐 아니라 유지치료를 시행하는 동안에도 수차례의 아나필락시스 반응을 경험하였으나, 위기를 극복하고 현재 12개월 동안 치료를 유지하고 있다. 이와 같은 경

험을 하는 환자에서 OIT를 지속할지 중단할지는 환자 삶의 질에 대한 다양한 요인들, 환자와 의료진의 치료 의지, 그리고 치료의 어려움을 모두 종합하여 환자의 이득과 손실을 철저히 계산하여 판단하여야 한다.

## 결론

최근의 다양한 연구들과 메타분석들에 의하면 IgE 매개성 식품 알레르기의 치료를 위해서 OIT는 희망적인 메시지를 주고 있지만 임상 적용을 위해서는 아직 중요한 고려사항들이 있다.<sup>1,2,27,28,38,39)</sup> 따라서 2014년 현재로서는 OIT는 세계적으로 식품알레르기 전문가 집단에서도 학술적 연구는 활발히 진행되고 있지만, 실제 임상에서의 적용은 아직 고려되고 있지 않다.

첫째는 대상의 선정이다. 예를 들어 OIT가 시도되고 있는 우유, 계란, 땅콩 알레르기 중, 우유와 계란 알레르기의 경우는 나이가 들면서 자연적으로 면역관용이 일어나는 경우가 많고 제거식이 가 용이하며, OIT 시행에 따르는 잦은 부작용과 치료 기간이 길다는 점 등이 고려되어야 하며 따라서 OIT를 시작하기 전 충분한 시간을 가지고 자연적 관용이 유도되는지 확인할 필요가 있다. 반면에 아나필락시스를 포함한 심한 전신 증상을 보이는 식품알레르기 환자의 경우는 철저한 제거식이 어렵고 유발적 식품 노출에 의하여 빈번하게 증상이 유발되는 등 자연소실을 기다리는 것보다는 적극적인 관용유도가 필요하다. 따라서 OIT는 적용 대상을 선별하는 것부터 신중을 기할 필요가 있다. 둘째는 충분한 기간 동안 OIT를 시행 받은 후 단순한 탈감작이 아닌 면역관용이 유도되느냐 하는 것인데, 현재까지의 연구들은 이 부분에 대한 충분한 증거는 없다. 다만 최근의 몇몇 연구들에서는 OIT를 받은 일부의 환자에서 면역관용이 유도됨을 확인할 수 있었고 이에 대한 추가적인 연구가 필요하며 보다 발전적인 결과가 기대된다. 셋째는 OIT 과정 중 부작용의 빈도가 높다는 것이며, 대부분의 경우 경미하지만 일부에서는 에피네프린의 사용이 불가피한 경우도 있고 치료를 포기하는 경우도 있다는 것이다.

결론적으로, OIT는 식품알레르기에서 타당한 새로운 치료법으로 제시되고 있지만, 효과와 안정성, 적용 대상, 치료 용량과 프로토콜, 치료 기간, 부작용 감소를 위한 해법 등 풀어야 할 문제들이 남아 있으며, 최종의 목표인 일반 임상에서의 적용을 위해서 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

## REFERENCES

- Pajno GB, Cox L, Caminiti L, Ramistella V, Crisafulli G. Oral immunotherapy for treatment of immunoglobulin E-mediated food allergy: the transition to clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014; 27:42-50.
- Keet CA, Wood RA. Emerging therapies for food allergy. *J Clin Invest* 2014; 124:1880-6.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1016-8.
- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.
- Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet* 1908;1:716
- Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 1154-60.
- Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
- Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:376-81.
- Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1297-304.
- Salmivesi S, Korppi M, Makela MJ, Paassilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr* 2013;102:172-6.
- Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
- Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010;59:43-51.
- Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:444-50.
- García Rodríguez R, Urrea JM, Feo-Brito E, Galindo PA, Borja J, Gomez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1289-96.
- Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233-43.
- Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:75-83.
- Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:66-74.
- Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64: 1218-20.
- Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292-300.
- Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut



- anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83-91.
23. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:654-60.
  24. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.
  25. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-55.
  26. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:468-75.
  27. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:512-20.
  28. Khoriaty E, Umetsu DT. Oral immunotherapy for food allergy: towards a new horizon. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:3-15.
  29. Wells HG, Osborne TB. The biological reactions of the vegetable proteins. I. Anaphylaxis. *J Infect Dis* 1911;8:66-124.
  30. Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6688-92.
  31. Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995;376:177-80.
  32. Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1994;265:1237-40.
  33. Curotto de Lafaille MA, Kutchukhidze N, Shen S, Ding Y, Yee H, Lafaille JJ. Adaptive Foxp3+ regulatory T cell-dependent and -independent control of allergic inflammation. *Immunity* 2008;29:114-26.
  34. Plaut M, Sawyer RT, Fenton MJ. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases-US Food and Drug Administration Workshop on Food Allergy Clinical Trial Design. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:671-8.e1.
  35. Eriksson NE, Möller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U, Zolubas M. Self-reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:70-9.
  36. Gamboa PM, Cáceres O, Antepara I, Sanchez-Monge R, Ahrazem O, Salcedo G, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 2007;62:408-14.
  37. Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, Sicherer S, Wood R, Vickery BP, et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:31-2.
  38. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2011;96:259-64.
  39. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:363-74.
  40. Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009014.
  41. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009542.
  42. Alvaro M, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Domínguez O, Piquer M, et al. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. *Eur J Pediatr* 2012;171:1389-95.
  43. Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, Crisafulli G, Aversa T, Messina MF, et al. Comparison between two maintenance feeding regimens after successful cow's milk oral desensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:376-81.
  44. Sudo K, Taniuchi S, Takahashi M, Soejima K, Hatano Y, Nakano K, et al. Home-based oral immunotherapy (OIT) with an intermittent loading protocol in children unlikely to outgrow egg allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:11.
  45. Passalacqua G, Landi M, Pajno GB. Oral immunotherapy for cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:271-7.
  46. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286-91.