



서울 광진구 구의동 243-71  
(대성빌딩 1층)  
[별지 제41호서식]

공증인 신문식 사무소

(전화) 453-2727  
(팩스) 453-2955

Registered No. 2015 - 4414

# NOTARIAL CERTIFICATE

SHIN MOON SIK NOTARY OFFICE

243-71, Kuui-Dong, Kwang Jin-Ku  
Seoul, KOREA



원저 논문

고초열 증상 완화를 위한 광선치료 장치의 꽃가루 시험 연구



J. C. Emberlina, R. A. Lewisb

a영국 Worcester, Worcester 대학교 꽃가루 및 공중생물학 국립연구팀장

b영국 Worcester, Charles Hastings Way, Worcestershire 왕립병원 호흡계 및 일반의학 자문

서신용 주소: Professor J. C. Emberlin, Director, National Pollen and Aerobiology

Research Unit (NPARU), University of Worcester, Worcester WR2 6AJ, UK.

전화: þ44 1905 855200; 팩스: þ44 1905 855234 이메일: j.emberlin@worc.ac.uk.

키워드: 고초열 -- 잔디 꽃가루 -- 광선치료 -- 유발시험

초록-----

목적: 이 연구의 목적은 성인에게 나타나는 잔디 꽃가루로 인한 고초열 증상에 대한 광선치료(알레르기 완화제 SN-206) 장치로 전달되는 비강내 광선치료 효과를 조사하는 것이다. 이 등록등급 IIA의 의료장치는 지난 15개월간 판매되었으며 유해사례는 보고된 바 없으나 효용성에 대한 평가가 이루어진 바 없다. 이전 연구에서는 광선치료가 알레르기성 비염 증상을 완화할 수 있다고 지적했으나, 이중맹검 플라시보 조절 실험은 실시된 바 없다.

연구설계 및 방법: 실험은 이중맹검, 플라시보 조절 잔디 꽃가루 실험으로 꽃가루가 날리지 않는 시기에 시행되었으며 고초열을 앓고 있는 성인남녀 101명을 대상으로 실시했다. 연구대상자들은 기준 설문지에 대한 반응에 따라 증화 임의 추출로 플라시보 또는 활성그룹에 배정되었다. 모든 연구대상자들은 꽃가루 실험 14일 전에 하루 3회 활성 또는 플라시보 장치를 사용했다. 연구대상자들은 실험 후 2.5시간 동안 모니터링되었다.

주요 결과 측정: 1차 결과 측정은 재채기, 눈물, 콧물, 코 분비물 중 호산구 양이온 단백질(ECP) 양의 정도에 따른 점수로 관찰되었다. 2차 결과 측정은 연구대상자들의 보고(눈 가려움, 코 가려움, 목 가려움, 입/구개 가려움), 코의 최고흡기유량(PiF<sub>n</sub>), 최고호기유량(PEF<sub>n</sub>)에 따라 증상 정도 점수로 나타내었다.

결과: 재채기, 콧물, 눈물, 입/구개 가려움(p 0.05)에서 유의한 증상 완화가 파악되었다. 눈 가려움, 코 가려움, 목 가려움, ECPs, PiF<sub>n</sub>, PEF<sub>n</sub>에서는 유의한 차이가 없었다. 유해사례는 발생하지 않았다.

결론: 장치가 고초열 증상을 유의하게 완화하는 것으로 나타났다. 전자식으로 장치의 효과를 모니터링하고 코막힘이 보고를 통해 모니터링되었다면 이 연구를 더 개선할 수 있었을 것이다. 조치의 유형이 불확실하다. 이 연구는 치료의 장기적 결과를 고려하지 않았다.

## 서론

고초열(계절성 비염)의 유병률은 지난 수십 년 동안 서유럽에서 눈에 띄게 증가했다. 이로 인해 극심한 사회경제적 비용이 부과되고 많은 인구의 삶의 질이 저하된다. 예를 들어 세계에서 유병률이 가장 높은 국가 중 하나인 영국에서는 인구 전체에 대한 유병률이 약 25%이며, 십대의 유병률이 약 38%이다. 유병률 증가 비율은 최근 영국에서 1% p.a. 이하로 증가 속도가 늦춰졌으나 완전히 멈춘 것은 아니다.<sup>1</sup>

처방 또는 처방전 없이 약국에서 다양한 종류의 고초열용 치료제를 구할 수 있다. 하지만 부작용이 있는 제품들이 많으며 임산부와 같은 사람들에게는 적합하지 않을 수도 있다. 이전에 발표된 연구에 따르면 빛의 특정 파장을 코 내부에 노출시키면 알레르기성 비염 증상을 완화할 수 있다고 한다. 이러한 연구는 주로 동유럽에서 이루어졌으며 다년성 비염을 대상으로 실시되었다. 예를 들어 Koreck 외 연구자들<sup>2</sup>은 알레르기성 비염 치료에 자외선(UV-B, UV-A)과 가시광선을 혼합한 광선치료가 효과적인지의 여부를 조사했다. 이 연구는 알레르기성 비염 치료에 광선치료 형태가 효과적인 것으로 결론지었으며 광선치료가 면역성 점막 질환 치료에 새로운 방법을 제시하는 것으로 보았다. 이와 비슷한 긍정적인



결과는 Csoma 외 연구자들<sup>3</sup>이 헝가리에서 실시한 열린 연구를 통해서도 보고되었다. Hu와 Li<sup>4</sup>는 원적외선 효과를 조사했으며 원적외선이 알레르기성 비염 증상을 개선할 수 있는 것으로 결론지었다. Kemeny와 Korec<sup>5</sup>은 적은 양의 UV-B, UV-A, 가시광선을 사용하여 헝가리에서 2개의 열린 연구를 실시하여 작용기구를 조사했다. 이 연구는 광선치료가 세포의 항원 수용력을 감소시키고 합성을 억제하여 일부 세포 유형으로부터 염증성 매개물질을 방출한다고 보고했다. Narrow-band red light 광선치료는 이스라엘에서 Neuman과 Finkelstein<sup>6</sup>의 연구로 조사되었다. 이 연구는 독립적인(폴립이나 그 외 관련 문제없이) 알레르기성 비염의 사례에서 적색광선이 증상을 눈에 띄게 완화하는 것으로 결론지었다.

고초열에 대한 광선치료 효과를 조사하는 이중맹검 플라시보 조절 실험은 실시된 바가 없다. 이 논문에 보고된 실험은 잔디 꽃가루로 인한 성인의 고초열(계절성 비염) 증상에 대한 광선치료 장치 SN-206<sup>1)</sup>의 효과를 조사하는 목적으로 실시되었다. 이 IIA 등급의 의료장치는 콧구멍으로 높게 삽입되는 것과 적외선을 3분 주기로 0.54 joules/cm<sup>2</sup>씩 발사하는 2개의 probe를 포함한다.

실험 이전에 15개월 동안 처방전 없이 판매되었다. 이 기간 동안에 약 5만개가 판매되었다. 유해사례는 보고된 바 없으나 효과가 평가된 적도 없다.

## 환자와 방법

### 기본 연구 설계

실험은 무작위 플라시보 조절 이중맹검, 잔디 꽃가루 실험으로 꽃가루가 날리지 않는 계절(2008년 10월말부터 2009년 1월)에 실시되었는데 고초열을 앓고 있는 성인남녀 101명을 대상으로 실시했다(power calculation으로 결정된 표본 크기). 제외/포함 조건이 적용되었다. 플라시보 장치는 실제 작동되는 장치처럼 보였으나 컬러 플라스틱 커버 때문에 적색 컬러를 띠는 강도가 약한 가시광선을 발사했다. 콧구멍으로 높게 광선을 보내는 대신에 콧구멍 아래 probe의 바닥으로 광선을 발사했다. 플라시보와 실제 장치는 동일한 박스 안에 있었으나 레이블은 A와 B로 나뉘었다. 박스는 이중맹검 유지를 위해 개봉되지 않은 채로 연구대상자들에게 제공되었다.

### 윤리적 측면 고려사항

NHS 윤리승인은 Stanmore에 있는 왕립정형병원(공동 RNOH/ICMS REC)으로부터 2008년 9월에 받았다. 이 연구는 헬싱키 선언을 준수한다.

### 환자

남녀 성인 환자의 수는 총 112명이었으며 평균연령은 26.9세로 연령범위는 18~65세였고 SD(표준편차)는 12.6이었으며 Worcester 지역에서 모집되었다. 이들 중 101명이 실험을 마쳤다(표 1). 표본크기는 다수중점에 근거한 power calculation으로 설정되었다. 주요증상(결과변수) 및 표준편차에 대한 장치의 효과 가능성을 제시한 기준에 발표된 비염 관련 연구를 통하여 실험을 위한 정보를 입수했다. 정보를 통하여 반응변수의 표준편차는 1.5개이고 치료 간 실제 차이는 1.609개인 것으로 가정했다. 양측검정에 대하여

1) 광선치료 장치 SN-206은 영국 Lloyds Pharmacy Ltd.에서 제조, 판매한다.

유의구간(알파)을 0.05로 설정했을 때 power calculation에 따른 각 집단 표본크기 50은 1.00 power를 제공하는 조건이었다. 이것은 기본수준 0.80보다 높은 것이며 일부 연구자들이 연구에서 빠질 수 있도록 했다.

예비 지원자들은 연령, 성명, GP 주소, 지난 2년의 여름 기간 동안 모두 고초열 증상이 있었는지 여부, 증상이 나타났던 달, 7가지 증상(주로 재채기, 눈 가려움, 코막힘, 콧물, 눈물, 두통/피로, 목/입 가려움)의 강도를 없음, 약간, 보통 또는 심함으로 표현, 고초열 치료제 복용 경험 유무, 만약 있다면 처방전 유무, 사용된 치료 상세 설명, 천식 유무, 만약 있다면 스테로이드 복용 여부, 여름철에 천식이 악화되는지 여부, 축농증 여부, 외비 기형 또는 폴립 여부, 잔디 꽃가루 때문에 지난 12개월 동안 피부 테스트를 받은 적이 있는 지 여부, 만약 있다면 결과는 어땠는지 등에 관한 질문을 포함하는 기준 설문지를 실험 이전에 받았다. 조건에 부합하는 연구대상들 중에 전년도에 테스트를 받지 않은 경우, 피부 알레르기 테스트를 하도록 했다. 연구대상자들의 사전동의서를 확보했으며 다음과 같은 포함/제외 조건에 따라 연구대상자를 선정했다. 포함 조건: 약국이나 처방전에 따라 치료를 받아야 했던 고초열 증상이 지난 2년 동안 잔디 꽃가루 계절에 있었어야 함. 지난 2년 이내에 실시했던 skin prick 테스트에서 잔디에 대하여 양성 결과가 나왔어야 함. 18세 이상 성인남녀. 주요 제외 조건은 다음과 같다: 천식 병력. 코막힘을 유발하는 외비 기형. 다년성 비염 또는 코 폴립증. 임신부 또는 수유부. 축농증, 심장질환, 신장질환, 간질환 등 기타 유해한 의학적 상태. 또한 pollen 실험 직전에 연구대상자들은 인터뷰를 받아 다음과 같이 추가 제외 조건을 적용했다: 상기도 바이러스 감염의 경우. 전 주에 경구 항히스타민제를 복용했거나 지난 30일 동안 코르티코스테로이드를 복용한 경우. 질병 증상이 보이거나 이를 보고한 경우. 장치를 정확한 시간에 사용하지 않은 경우. 2일 이상 지속되는 감기증상이나 비염증상이 있거나 치료 기간 동안이나 실험 당일에 독감 증상이 있는 경우. 계절이 아닌 때에도 가끔 비염 증상이 있는 연구대상자들은 장치 사용 동안이나 pollen 실험 기간 동안 이런 증상이 나타나더라도 실험에서 제외하지 않았다.

표 1. 실험을 완료한 연구대상자 101명의 환자 프로파일. 정보는 기준 설문지에서 획득. 이들 모두 protocol에 명시된 제외/포함 조건을 충족시켰다.

	플라시보	%	실제작동장치	%
<b>A. 인구통계 및 증상 프로파일</b>				
집단 내 대상자 수	51		50	
연령				
18--27	31	60.8	26	52.0
28--37	7	13.7	10	20.0
38--47	7	13.7	9	18.0
48--57	5	9.8	3	6.0
58+	1	1.9	2	4.0
성별				
남자	30	58.8	29	58.0
여자	21	41.2	21	42.0
증상 (총 7가지 증상 유형)				
없음	44	12.3	36	10.2
약간	80	22.4	89	25.4
보통	158	44.25	148	42.3
심함	70	19.6	65	18.6
2개 이상 증상에 '없음'으로 응답한 연구대상자 수	13	25.5	11	22.0
2개 이상 증상에 '약간'으로 응답한 연구대상자 수	23	45.1	27	54.0
2개 이상 증상에 '보통'으로 응답한 연구대상자 수	45	88.2	45	90.0
2개 이상 증상에 '심함'으로 응답한 연구대상자 수	21	41.1	18	36.0
<b>B. 알레르기 지시자 프로파일</b>				



피부 알레르기 테스트				
집먼지 진드기 (Der p1)	19	37	17	34
혼합 나무	22	43	18	36
감초	13	25	11	22
고양이	14	27	19	38
고초열 치료				
GP로부터 처방전	16	31	16	32
OTC*	35	69	34	68
고초열에 사용되는 치료제 유형				
안약	18	35	16	32
점비액	27	53	22	44
항히스타민제	36	71	35	78
허브/유사요법	5	10	5	0.6
스테로이드	2	0.4	0	0
기타	1	0.2		0.2

\*두 집단의 프로파일 간에 유의한 차이는 없었다. (p 0.5)

\*QTC= 처방전 없이



## 연구설계

모든 연구대상자들은 꽃가루 실험 전에 14일 동안 5-6시간 간격으로 하루에 3번씩 3분 동안 장치(실제 작동 장치 또는 플라시보)를 사용했다. 이 방법은 제조업체의 추천을 따른 것이다. 연구대상자들은 유해사례 발생 시 즉시 연구센터로 알리도록 안내를 받았다. 이를 위해 24시간 전화 가능한 휴대폰 번호를 연구대상자들에게 제공했다.

각 실험 개시 전에 연구대상자들을 인터뷰하여 상세 절차를 설명했고 제외 조건을 확인했다. 사전동의서를 확인했고 장치 사용을 일일 카드와 연구대상자와의 인터뷰로 확인했다. 기준 증상 점수를 기록했고 호산구양이온단백질(ECPs) 분석을 위해 코 분비물 표본을 채취했다. 이것은 연구대상자들에게 허용되고 재채기나 코 분비물을 더 일으킬 수도 있는 자극을 최소화하는 Knowles 외 연구자들<sup>7</sup>의 방법을 따라서 미리 계량된 Whatman(Whatman Ltd, UK) 1호 필터지 스트립을 콧구멍(왼쪽 오른쪽 별도로)으로 삽입하여 채취했다. 스트립은 Eppendorf 튜브(미리 계량되었고 라벨이 붙은)에 보관하여 분석 때까지 냉동시켰다. 혈액이 오염된 표본은 제외시켰다. 전산화분석시스템(Vitalograph Spirotac 4.20 소프트웨어와 함께 운영되는 Vitalograph 2120)을 이용하여 기준 최고흡기유량(PiF<sub>n</sub>)과 최고호기유량(PEF<sub>n</sub>)을 획득했다.

잔디 꽃가루의 알레르겐(알레르기 유발 항원) 실험(Dactylis glomerata, Allergon AB, Sweden)은 꽃가루가 많은 날(대기 입방미터당 350 그레인)의 알레르겐 양에 해당하는 양을 Morrow-Brown micro spoon<sup>8</sup>으로 콧구멍에 넣어서 실시했다. 이 방법은 이전에 이 연구 저자들<sup>9</sup>이 사용했던 방법이다. 이 실험은 실험실에서 실험자들이 보호복과 마스크를 착용하고 실시했다. Dactylis glomerata(오리새)는 영국에 널리 분포되어 있으며 대기 중에 잔디 꽃가루 양의 대부분을 생성하는 10~12종 잔디들 중의 하나다. 영국 내 약 150여 종에서 잔디 꽃가루의 대부분이 서로 교차반응하는 경우가 매우 많다<sup>10</sup>.

실험 후 기준과 정기 구간에서 재채기, 눈 가려움, 눈물, 콧물, 코 가려움, 목 가려움, 목/구개 가려움을 0=없음; 1=아주 약함, 거의 없음; 2=약함, 가끔 있으나 일상생활에 지장 없음; 3=보통, 항상 있으나 일상생활에 지장 없음; 4=심함, 때로 일상생활이 지장 있음; 5=매우 심함, 항상 일상생활에 지장 있음으로 나누어 점수를 측정했다. 증상 점수는 기준(실험 전)에서 측정하고 나서 실험 후 30초, 6, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150분에서 측정했다.

코 분비물은 기준에서 표본을 채취하고 나서 1, 15, 35, 60, 120분 후에 측정했다. 기준에서 PiF<sub>n</sub>, PEF<sub>n</sub>을 측정하고 1, 15, 35, 60, 120분에서 실험 후에도 측정했다. 실험

전 기준에서 코 분비물 표본을 채취하고 실험을 통해 영국 Sheffield에 있는 Northern 중합병원의 면역학과의 Pharmacia Unicap 시스템을 사용하여 ECP를 분석했다.

1차 결과 측정값에서는 증상(재채기, 콧물, 눈물)의 강도 점수와 코 분비물에 있는 ECP 양을 파악할 수 있었다. 2차 결과 측정값에서는 연구대상자의 보고(코 가려움, 목 가려움, 입/구개 가려움, 눈 가려움)에 의한 증상 점수, PIFn 및 PEFn을 파악할 수 있었다. 연구대상자들은 떠나기 전에 의료직원의 평가를 받았다. 연구대상자들과 연구자들은 어느 것이 실제장치이고 플라시보인지 분석이 완료될 때까지 알지 못했다. 코의 흡기유량과 호기유량의 객관적 측정값을 사용하였으므로 코막힘은 점수를 측정하지 않았다.

## 연구대상자

연구대상자들은 기본적인 질문의 기준 설문지와 인터뷰 답변, 피부 알레르기 테스트 결과에 근거하여 선정했다. 연구대상자들은 연령범위, 성별, 보고한 증상의 강도에 근거하여 층화 무작위 표본으로 A집단(플라시보) 또는 B집단(실제작동장치)로 배정됐다. 배정은 주사위(짝수이면 A(플라시보), 홀수이면 B(실제작동장치))로 결정했다. 두 집단 연구대상자의 신원은 실험 이후까지 비공개로 했다.

## 통계분석

정상 상태 가능성이 적고 순서형 변수 테스트에 사용될 수 있으므로 대부분의 경우에 비모수적 통계가 적용되었다. 예를 들어 유의한 차이를 조사하기 위해 Mann-Whitney U/Wilcoxon 및 Smirnov 테스트를 적용하였다. Student t-test를 포함하는 모수검정은 간격척도 데이터에서 가능한 경우에 사용했다. 개연성 수준은 0.05 이상일 경우 허용되었다. 표준편차(SD)와 신뢰구간(CI)은 비교의 경우 제공되었으나 일부 사례의 경우 데이터 세트가 매우 편향되었다.

표 2. 증상 점수 데이터 요약

증상	플라시보					실제작동장치					%편차	
	총점수	1인당 평균	범위	SD	CI	총점수	1인당 평균	범위	SD	CI	실제/플라시보 총점수	실제/플라시보 총평균
재채기	280	5.5	0-18	4.4	1.2	182	3.6	0-15	3.6	0.9	35	35
눈 가려움	152	3.0	0-13	3.5	1.0	117	2.3	0-20	4.2	1.2	23	23
눈물	163	3.2	0-11	3.2	0.9	88	1.8	0-17	3.4	0.9	46	44
코 가려움	527	10.3	0-22	2.6	0.7	407	8.1	0-38	7.4	2.1	23	21
콧물	697	13.7	0-29	2.3	0.6	494	9.9	0-35	7.1	1.9	29	28
목 가려움	396	7.8	0-28	8.7	2.4	323	6.5	0-30	7.4	2.1	18	17
입 가려움	297	5.8	0-25	8.0	2.2	164	3.3	0-30	6.0	1.7	45	43
총합계	2512	49.3	13-127	26.2	7.2	1775	35.5	3-142	24.8	6.9		

## 결과

실험을 완료한 101명의 성인 연구대상자들(남녀)의 프로파일은 표 1에서 보는 바와 같다. 실험을 완료한 연구대상자 두 집단 간에 기준 설문지에 나타난 특징들에서 유의한 차이는 보고된 바 없다( $p \leq 0.5$ ). 실험은 꽃가루 계절이 아닌 시기에 시행되었으며 연구대상자들은 실험 전에 관련 증상을 조사하여 증상이 있을 경우 연구에서 제외되었으므로 연구대상자들은 실험 전에 증상이 없는 상태였다.

실험을 완료하지 못한 11명 중에 8명은 실험 테스트를 위한 시간 약속을 지키지



못했거나 적당한 날짜에 참여하지 못했고 1명은 장치 사용을 중단했으며 1명은 심각한 바이러스감염 증상이 있었고 1명은 축농증 병력이 있었다.

모든 연구대상자들이 꽃가루 실험에 대해 어느 정도 반응을 보였으나 모든 연구대상자들이 모든 증상을 경험한 것은 아니다. 참여자 1인당 모든 증상에 대한 전체적인 평균점수는 플라시보 집단의 경우 49.3, 실제작동장치 집단의 경우 35.5였다(표 2). 이것은  $p \leq 0.01$ 에서 유의한 차이를 보였다. 유해사례는 발생하지 않았다.

## 각 카테고리에서 증상 평균점수

모든 경우에 플라시보 집단의 증상 평균점수는 실제작동장치 집단의 점수보다 높았다(그림 1, 표 2). 가장 높은 증상 점수는 코 가려움, 콧물, 목 가려움 증상에서 나타났다. 가장 낮은 점수는 눈 관련 증상에서 나타났다.

두 집단 간 증상 총 점수에서 전반적으로 28%의 차이가 있었고 연구대상자 당 평균점수의 경우 전반적으로 27%의 차이가 있었다(표 2). 증상 유형들 간에 다른 비율 차이는 눈물의 총 점수 차이(평균 44%)인 46%에서부터 목 가려움의 총 점수 차이인 18%까지(평균 17%)의 범위 내에 있었다.

## 1차 결과 측정

### 재채기

실험 후 각기 다른 측정 시점에 대한 재채기의 평균점수는 플라시보 집단과 실제작동장치 집단 간에  $p \leq 0.05$ 에서 유의한 차이를 보였다(그림 2). 플라시보 집단의 경우 전반적 평균은 0.62였으며  $SD=0.73$ ,  $CI=0.48$ 이었다. 알레르기 완화 집단의 경우 전반적 평균은 0.42였고  $SD=0.55$ ,  $CI=0.27$ 이었다.

플라시보 집단과 실제작동장치 집단에서 재채기에 대한 개별 참가자들의 총 점수 간에 유의한 차이가 나타났다( $p \leq 0.05$ ). 플라시보 집단의 경우, 총 점수는 280, 평균 5.45,  $SD=4.4$ ,  $CI=1.2$ 였다. 실제작동장치 집단의 경우 총 점수는 182, 평균 3.64,  $SD=3.6$ ,  $CI=0.9$ 였다.

Placebo 플라시보

Active 실제작동장치

재채기	눈 가려움	눈물	코 가려움	콧물	목 가려움	입 가려움
평균 증상 점수						

그림 1. 모든 증상 카테고리에 대한 연구대상자 1인당 증상 평균점수. 재채기, 눈물, 콧물, 입 가려움에서 차이가 유의했다( $p \leq 0.05$ ). 눈 가려움, 코 가려움, 입 가려움에서는 차이가 유의하지 않았다.

Placebo 플라시보

Active 실제작동장치

재채기 평균점수

#### 꽃가루 시험 후 표본 채취 시간

그림 2. 꽃가루 실험 후 시간 별로 재채기의 증상 평균점수. 실험 6분 후 채취한 표본에서 발생한 차이가 가장 커서 유의한 차이가 나타났다( $p \leq 0.05$ ).

#### 콧물

실험 후 각기 다른 측정시간 별로 측정한 콧물에 대한 개인별 평균점수는 유의한 차이를 나타냈다( $p \leq 0.05$ ). 플라시보 집단의 경우, 연구대상자 1인당 전반적인 평균=1.46, SD=3.82, CI=2.50이었다. 실제작동장치 집단의 경우, 연구대상자 1인당 전반적인 평균=1.07, SD=2.81, CI=1.84였다.

플라시보 집단 내 각 참가자의 콧물 총 점수는  $p \leq 0.05$ 에서 실제작동장치 집단의 수치와 유의한 차이를 보였다(Smirnov test). 플라시보 집단 내 콧물에 대한 증상 총 점수=697, 평균=13.7, SD=2.3, CI=0.6이었다. 실제작동장치 집단의 콧물 증상 총 점수=494, 평균=9.9, SD=7.1, CI=1.9였다.

Placebo    플라시보  
Active    실제작동장치

콧물 평균점수

#### 꽃가루 시험 후 표본 채취 시간

그림 3. 꽃가루 실험 후 시간 별로 콧물의 증상 평균점수. 실험 15분 후 채취한 표본에서 발생한 차이가 가장 커서 유의한 차이가 나타났다( $p \leq 0.05$ ).

Placebo    플라시보  
Active    실제작동장치

눈물 평균점수

#### 꽃가루 시험 후 표본 채취 시간

그림 4. 꽃가루 실험 후 시간 별로 눈물의 증상 평균점수. 실험 15분 후 채취한 표본에서 발생한 차이가 가장 커서 유의한 차이가 나타났다( $p \leq 0.05$ ).

#### 눈물

꽃가루 실험 후 시간 별로 측정한 눈물의 증상 평균점수(그림 4)는 플라시보 집단과 실제작동장치 집단 간에 유의한 차이가 나타났다( $p \leq 0.05$ ). 플라시보 집단의 경우 전반적 평균=0.35, SD=0.93, CI=0.61이었다. 실제작동장치 집단의 경우 전반적 평균=0.19, SD=0.51, CI=0.33이었다.

플라시보 집단 내 눈물에 대한 개인별 증상 총 점수는 실제작동장치 집단과 비교하



여 유의한 차이를 보였다( $p \leq 0.05$ ). 플라시보 집단의 평균은 3.16이었으며 SD=3.2, CI=0.9였다. 실제작동장치 평균=1.8, SD=3.4, CI=0.9였다.

### 호산구 양이온 단백질(ECP)

코 분비물의 필터 표본 일부는 ECP 분석에 적합하지 않아서(예: 혈액 오염 흔적), 플라시보 집단에서 49명, 실제작동장치 집단에서 49명의 표본만 채취했다. 결과는 두 집단 모두 광범위한 변화가 나타났다. 기준에서 두 집단 간 ECP 농도 결과에서는 유의한 차이가 없었다. 어떤 경우 표본 내 ECP 농도는 기준에서 실험 후 첫 표본까지 떨어졌다. 변화분석, 평균 간 유의한 차이에 대한 테스트, 분산 차이 테스트를 포함하는 모수/비모수 테스트가 적용되었다. 실험 후 여러 시점에서 측정한 결과의 패턴 비교 또는 특정 표본 시간에서 두 집단 간의 개별적 결과를 비교할 때 유의한 차이가 없었다.

### 2차 결과 측정

#### 눈 가려움, 코 가려움, 목 가려움

실험 후 각기 다른 시점에서 측정한 두 집단에 대한 눈 가려움, 목 가려움, 코 가려움의 증상 평균점수 또는 전반적인 개별적 결과에서는 유의한 차이가 없었다.

#### 입/구개 가려움

실험 후 측정 시간에 입/구개 가려움에 대한 연구대상자별 평균점수는(그림 5) 유의한 차이를 보였다( $p \leq 0.05$ ). 플라시보 집단의 경우 전반적 평균=0.64, SD=0.57, CI=0.42였다. 실제작동장치 집단의 경우 전반적 평균=0.36, SD=0.27, CI=0.24였다.

플라시보 집단의 경우 개별 참가자에 대한 입/구개 가려움의 총 점수는 실제작동장치 집단과 유의한 차이를 보였다( $p \leq 0.05$ ). 플라시보 집단 평균=5.82, SD=8.0, CI=2.2였다. 실제작동장치 집단의 경우 평균=3.26, SD=6.0, CI=1.7이었다.

#### 콧물 패턴

실험 후 시간별 측정한 데이터를 비교할 때 PIF 결과에서는 유의한 차이가 없었다. 이와 비슷하게 개별 연구대상자들의 결과를 고려하여 두 집단 간 데이터를 비교할 때도 유의한 차이가 없었다. 테스트는 연구대상자별 전반적 결과 및 개별 표본시간의 결과에 적용되었다.

실험 후 시간별 측정 데이터를 비교할 때 PEF 결과에서는 유의한 차이가 없었다. 이와 비슷하게 개별 연구대상자들의 결과를 고려하여 두 집단 간 데이터를 비교할 때도 유의한 차이가 없었다.

### 논의

연구대상자에게 주어진 꽃가루 실험 양은 꽃가루가 많이 날리는 날의 잔디 꽃가루 농도에 준하는 양이었다. 꽃가루는 1회 코에 주입되어 확실하게 실험되었다. 연구대상자 전원이 어느 정도 증상을 체험했다. 두 집단 내에서도 강도의 차이가 있었으며 이것은 기준 설문에서 보고된 꽃가루에 대한 민감성 범위를 반영한 것이다. 연구대상자들은 무작위로 플라시보 또는 실제작동장치 집단에 배정되었으나 실험 전에 성별, 연령범위, 보고된

증상의 강도를 매치시켰다. 재채기, 눈물, 콧물의 객관적 징후는 편차를 최소화하기 위해 국립 꽃가루/공중생물학연구팀(National Pollen and Aerobiology Research Unit)의 경험이 풍부하고 숙련된 직원들이 평가했다. 연구대상자 보고 및 배정된 증상 점수로 모니터링한 주관적 증상(눈 가려움, 코 가려움, 목 가려움, 입/구개 가려움)은 증상의 강도에 대한 개별적 참가자들의 의견에 따른 주관적 차이가 있는 것으로 보인다. 눈 가려움, 목 가려움, 코 가려움(플라시보 집단과 실제작동장치 집단 간에 모두 유의한 차이가 없었다) 결과는 집단 간에 거의 차이가 없었다.

Placebo 플라시보  
Active 실제작동장치

입 가려움 평균점수

꽃가루 시험 후 표본 채취 시간



그림 5. 꽃가루 실험 후 시간 별로 입/구개 가려움 증상 평균점수. 실험 6분 후 채취한 표본에서 발생한 차이가 가장 커서 유의한 차이가 나타났다( $p \leq 0.05$ ).

두 집단의 일부 연구대상자들은 꽃가루를 코에 삽입한 후 실험 기간 동안 어느 단계에서 코막힘이 생겼고 일부 표본의 경우 코 폐활량계 수치를 파악할 수 있도록 코로 자유롭게 숨을 쉬지 못했다. PIFn과 PEFn 결과가 이것의 영향을 받았을 수도 있으나 이것이 결과를 왜곡하는데 어느 정도 영향을 미친 것인지는 확실히 결정하기 어렵다. 거의 모든 연구대상자들에게서 어느 정도의 PIFn과 PEFn 감소가 나타났으나 두 집단 간의 차이는 두드러지지 않았다. 코막힘 모니터링으로 비염 증상 정보와 좀 더 포괄적인 분석이 가능할 수 있다.

ECP의 경우 집단 내에서 다양한 변화가 발견되었다. 이것은 호산구성 염증이 알레르기 계절이 아닌 시기에 알레르기 환자들이 꽃가루 삽입 후 120분 이내로 알레르기 반응을 일으키는데 작은 역할을 했다는 사실을 포함하여 몇 가지 요인에 따른 것일 수 있다. 필터에 수집된 분비물의 양은 실험 30분 후 그리고 실험 60분 후에 채취한 표본의 경우 실제작동장치 집단에서보다 플라시보 집단에서  $p < 0.05$  수준으로 더 유의하게 많았다. 콧물 증상에서 이미 두 집단 간에 차이가 나타났으나 이 차이는 ECP 정보를 제공하지는 않는다. 연구대상자 전원에 대하여 실험 후 즉시 증상을 확인했으며 이전 24시간 동안 증상, 특히 알레르기나 감기 증상이 있었는지 질문했다. 증상이 있는 연구대상자들은 제외되었다. 실험 직후 ECP의 일부가 약간 감소한 이유는 확실치 않으나, 분비물 증가에 따른 희석이 원인일 수도 있다. 일부 연구대상자들이 실험 전에 알레르겐에 반응한 것일 수도 있다. 기준 표본과 실험 후 첫 표본 간의 시간 간격은 약 10분이다. 실제작동장치 집단과 플라시보 집단 간에 실험 후 ECP 감소를 나타낸 연구대상자 수는 유의한 차이가 없었다.

14일 동안 매일 4회 3분씩 장치를 사용했다고 해서 직접적인 코 내시경으로 관찰될 만큼 점막이 변화할 것으로 예상하지 않았고 이 실험의 경우 코 점막성 생체검사가 필요하지 않다고 판단하여 장치 사용 후 코에 대한 물리적 검사는 하지 않았다.

실험용 장치 사용에 대한 순응성은 일지기록 카드와 꽃가루 삽입 전



연구대상자와의 인터뷰를 통한 모니터링으로 파악되었다. 이 절차는 연구대상자들이 얼마나 사실대로 정보를 제공해주느냐에 달려 있는 것이었다. 어느 시점에 카드에 전부 기입한 것으로 보였던 연구대상자들도 더 상세하게 질문하여 만약 지시대로 장치를 사용하지 않은 것으로 판단되면 실험에서 제외시켰다. 모든 관찰과 측정에서 비순응성은 변형이나 오류의 원인이 될 수도 있기 때문에 순응성을 전자 형식으로 모니터링 하는 것이 더 유용했을 것이다.

장치는 알려지지 않은 부작용이 있을 수도 있으며 흑색종 같은 비강 내 종양을 유발할 수도 있고 이 때문에 장기간의 충분한 안전성 데이터를 수집할 수 없었던 것으로 파악된다. 그러나 여러 의학적 진단 테스트에 근적외선을 사용하고 태아 두개골 및 뇌를 통한 전달 후 분광학을 위해서도 근적외선이 사용되었다. 부작용이 기록된 바 없는 성인과 아동에게도 광학적 비강 통기도 검사가 사용되었다. 현재까지 장기간의 안전성 데이터를 확립하기 위해 장치를 임상적으로 사용한 사례가 부족했던 것은 분명하다. 장기 안전성은 이 연구에서 고려되지 않았다. 알레르기 치료를 위한 근적외선 사용에 대한 이전 연구 자료들이 부족하고 이 주제에 대하여 발표한 논문도 매우 적은 실정이다.

플라시보의 시각적 효과로 인하여 장치의 플라시보 효과는 배제할 수 있다고 확신한다. 하지만 작용기전이 충분히 이해되지 않는다. 광선 이외에도 어느 정도의 열이 발생한다. 이 열이 점막에 영향을 미쳐 점막으로의 혈액공급을 변경시키고 염증을 유발한 것일 수도 있다. 근적외선 치료는 히스타민을 다량 방출하면서 주로 유지되는 알레르기 실험 동안 나타나는 증상을 줄일 수 있는 것이 분명하다. 이것은 치료법이 히스타민 방출을 변화시켰음을 의미한다. 이러한 작용이 나타난 데는 여러 가지 이유가 있다. 적색 광선은 superoxide dismutase 또는 catalase 작용으로 활성산소류를 억제하는 것으로 알려져 있다<sup>6,11,12</sup>. 적색 광선<sup>13</sup>에 대한 반응으로 칼슘을 운반하면서 변화가 일어나고 칼슘 이동성은 알레르기 반응에서 매우 중요하다<sup>14</sup>. 알레르기 반응에 대한 장치의 효과, 특히 비점막에 대한 반응에 대한 연구도 앞으로 계속 연구되어야 한다.

실험결과를 통해 플라시보 집단과 광선치료 집단에 대한 증상 총 점수 간에 전반적으로 29%의 차이가 있는 것으로 나타났다(평균 28%). 개별 증상 유형별로 연구대상자 1인당 평균에 대한 결과 차이는 눈물 44%에서부터 목 가려움 17%까지의 범위였다. 이러한 결과는 다른 치료 효과를 고려하여 이해해야 한다. 처방전 없이 또는 처방전(설하면역요법 같은 면역요법 제외)으로 구할 수 있는 고초열 약품이나 치료제 중에서는 꽃가루가 많을 때 고초열 증상을 확실하게 제어할 수 있는 제품은 없다. 예를 들어 꽃가루가 가장 심하게 날리는 계절 동안 항히스타민제를 사용하여 예기치 않은 증상이 나타날 수도 있다. 고초열 증상을 완화하고 부작용이 없는 것으로 알려진 치료법으로 약학적 치료에 대한 유용한 대안을 제시하거나 이를 보완할 수도 있다.

이 연구대상자들에게 낮거나 보통 수준의 꽃가루 실험을 하지 못했으므로 알레르기 완화 장치가 얼마나 효과적으로 꽃가루 농도를 낮출 수 있는지에 대하여 명확히 판단하기 어렵다. 고초열 환자들은 꽃가루가 많은 시기에 가장 극심하게 증상을 느끼는 편이기 때문에 이러한 상태의 증상 완화를 조사하는 것이 가장 중요하다.

## 결론

이 이중맹검 플라시보 조절 실험결과는 SN-206 광선치료 장치가 재채기, 콧물, 눈물 같은 고초열의 주요 증상을 현저하게 완화시킨다는 것을 보여준다. 또한 입/구개 가려움 증상을

현저하게 완화시킨다. 실험결과를 통해서는 눈 가려움, 코 가려움, 목 가려움 증상 또는 코 분비물 속의 ECP 양을 유의하게 줄이는데 대해서는 알 수 없다. 실제작동장치 집단과 플라시보 집단 간에 코의 최고호기유량과 최고흡기유량의 유의한 차이는 없었다. 코 막힘의 주관적 판단을 포함시켰다면 증상 모니터링을 더욱 향상시킬 수 있었을 것이다. 장치 작동모드와 장기 사용 시 안전성 여부 등은 앞으로 더 연구되어야 할 것이다.

## 투명성

### 자금 신고

이 실험과 이 논문의 발표는 Lloyds Pharmacy에서 후원하였다. Lloyds Pharmacy는 이 장치 실험을 설계하고 시행하는 역할을 담당하지 않았다. 이 회사는 이 논문의 초안 작성, 저술, 검토에 참여하지 않았으며 어느 단계에서도 원고를 본 적이 없다. 저자들은 후원자와 의견이 같지 않을 수도 있는 이 논문에서 표현된 견해에 대하여 책임을 진다.

### 재정/그 외 관계 신고

J.E.와 R.I.는 재정적 관계가 없다고 밝혔다.

동료 검토자 전원은 CMRO로부터 검토업무에 대한 사례비를 받는다. 동료 검토자 1, 2, 3은 재정적 관련 이익을 공개하지 않았다.



### 감사의 글

저자들은 연구대상자들의 참여에 감사드리며 Sheffield의 Northern 종합병원 면역학과가 ECP 분석을 해준 것에 대해서도 감사드립니다.

## 참고 문헌

1. 브조르크스테인 B, 클레이턴T, 엘우드 P 외 이삭 페이지 III 연구단체. 비염 및 결막염 증상의 세계적 타임 트렌드. 유년기 천식 및 알레르기에 대한 국제 연구 3단계. 소아과 알레르기 면역학 2008;19:110-24
2. 코렉 A I, 코스마 Z, 보다이 L 외. 리노 광선요법: 알레르기성 비염 관리를 위한 새 치료 도구. J 알레르기 임상면역학 2005;115:541-7
3. 코스마 Z, 코렉 A, 이그낙즈 F 외. 비강에 대한 광화학치료(PUVA)는 알레르기성 비염의 임상 증상을 향상시키고 피부에서 급성 과민증 반응을 억제한다. J 광화학 광생물학 B 2006;83:21-6
4. 후 KH, 리 WT. 알레르기성 비염 증상이 있는 환자에 대한 원적외선 치료 효과. IEEE 엔지니어링 의료 생물학 Soc 2007;2007:1479-82



5. 케메니 L, 코렉 A. 알레르기성 비염을 위한 자외선 광치료법 J 광화학 광생물학 B 2007;87:58-65
6. 뉴먼 I, 핀켈스테인 Y. 통년성 알레르기 비염 및 비염증증에 대한 협대역 적색광 광치료법. 알레르기 천식 면역학 연대기 1997;78:399-400
7. 노우레스 G, 타운센드 P, 터너-워윅 M. A 비분비 활동의 표준 여과기법. 임상 알레르기 1981;11:287-92
8. 모로우-브라운 H. 공중생물학과 알레르기학간의 관계. 쉬리파드아가웨에서 공중생물학, 알레르기 및 면역학의 최근 동향 - 주제강연 및 기고, 1장. 뉴햄프셔 출판사, 1994:1-31.
9. 엠베를린 JC 및 루이스 R. 고초열(꽃가루 알레르기) 증상을 억제에 대한 제품의 효능을 평가하기 위한 잡초 꽃가루 비강유발 검사에 의한 비활성 섬유소 가루 이중 맹검 위약 조절 임상시험. EAACI 2006 초록. 국제 표준 도서 번호(ISBN) 3-9810999-0-7; 370.
10. 엠베를린 J. 잔디, 나무 및 잡초 꽃가루. In: 케이 A, 보우스퀘트 J. 홀트 P, 카플란 AP, eds. 알레르기 및 알레르기 질환, 2판, 45장. 영국: 윌리엄-블랙웰, 2008
11. 블라리미로브 야, 고르바텐고바 EA, 팔시모노브 NV 외. 집중 적색광에 의한 수피 옥사이드 불균등화 효소의 광회복. 활성산소 생물학 및 의학 1988;5:281-6
12. 카루 TI, 르야부노바 TS, 포모시니코바 NA.  
헬륨-네온 레이저 이스트 물질대사 작용. IV 카탈라아제 활성화 및 단백질 합성 촉진 사이의 관계. 레이저 생명과학 1993;5:251-7
13. 영 SR, 다이슨 M, 볼튼 P. 대식세포에 의한 칼슘 섭취 광선효과. 레이저 치료 1990;2:53-7
14. 스탬버거 H. 엔도스코픽  
재발 비부비동염 비내 수술의 개념 파트 1. 해부학적, 병리 생리학적인 고려사항. 오토라린 골 머리 목 외과 1986;94:143-7

이 논문의 온라인 버전 링크:

<http://www.cmrojournal.com>

Article CMRO-5084\_3, 발표승인일: 2009년 5월 7일

온라인 발표: 2009년 5월 28일

doi:10.1185/03007990903024699

ORIGINAL ARTICLE

# Pollen challenge study of a phototherapy device for reducing the symptoms of hay fever

J. C. Emberlin<sup>a</sup> and R. A. Lewis<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Director, National Pollen and Aerobiology Research Unit, University of Worcester, Worcester, UK

<sup>b</sup>Consultant in Respiratory & General Medicine, Worcestershire Royal Hospital, Charles Hastings Way, Worcester, UK

Address for correspondence: Professor J. C. Emberlin, Director, National Pollen and Aerobiology Research Unit (NPARU), University of Worcester, Worcester WR2 6AJ, UK.  
Tel.: +44 1905 855200; Fax: +44 1905 855234; j.emberlin@worc.ac.uk.

**Key words:** Hay fever – Grass pollen – Phototherapy – Provocation test

## ABSTRACT

**Objective:** The objective was to investigate the effect of intranasal phototherapy delivered by a phototherapy device (allergy reliever SN-206) on symptoms of hay fever (seasonal rhinitis) due to grass pollen in adults. This registered class IIA medical device had been on sale for 15 months with no adverse effects reported but there had been no assessment of efficacy. Previous research had indicated that phototherapy could alleviate symptoms of allergic rhinitis but no double-blind, placebo-controlled trials had been done.

**Research design and methods:** The trial is a double-blind, placebo-controlled grass pollen challenge conducted out of the pollen season, on 101 adult male and female hay fever sufferers. Subjects were assigned to placebo or active groups by stratified random sampling using responses to a baseline questionnaire. All subjects used active or placebo devices three times a day for 14 days before pollen challenge. Subjects were monitored for 2.5 h after challenge.

**Main outcome measures:** Primary outcome measures were observed severity scores for sneezing,

running eyes, running nose, and the amount of eosinophil cationic proteins (ECP) in nasal secretions. Secondary outcome measures were symptom scores by subject report (itching eyes, itching nose, itching throat, itching mouth/palate), and nasal peak inspiratory flow (PIFn) and peak expiratory flow (PEFn).

**Results:** Significant reductions in severity of symptom scores were found for sneezing, running nose, running eyes and itchy mouth/palate ( $p \leq 0.05$ ). No significant differences were found in the results for itchy eyes, itchy nose, itchy throat, ECPs, PIFn and PEFn. No adverse events occurred.

**Conclusions:** The results show that the device significantly reduced some hay fever symptoms. The study would have been improved if compliance was monitored electronically and if nasal congestion was monitored by report. The mode of action is unclear. The study does not consider long-term implications of the therapy.

## Introduction

The prevalence rate of hay fever (seasonal rhinitis) has increased notably in Western Europe in the last few decades. It imposes a severe socio-economic cost and decreases the quality of life in a large section of

the population. For example, in the UK, which has one of the highest prevalence rates in the world, the prevalence rate for the population as a whole is c. 25% and the rate in teenagers is approximately 38%. The percentage rate of increase in prevalence has slowed to less than 1% p.a. in the UK in recent years but it has not halted<sup>1</sup>.



Many treatments and remedies are available for hay fever either on prescription or on sale over the counter from pharmacies. However, many of these can have side-effects or they may not be suitable for some people, such as pregnant women. Previous published work has indicated that exposure to the inside of the nose with certain wavelengths of light can reduce the symptoms of allergic rhinitis. This work has been done mostly in Eastern Europe and has been on perennial rhinitis. For example, Koreck *et al.*<sup>2</sup> investigated whether phototherapy with a combination of ultraviolet light (UV-B, UV-A) and visible light was effective in treating allergic rhinitis. They concluded that phototherapy was an effective modality in treating allergic rhinitis and that it offered new options for treatment of immune-mediated mucosal diseases. Similar positive results were reported by Csoma *et al.*<sup>3</sup> from an open study in Hungary. Hu and Li<sup>4</sup> examined the effects of far infrared treatment and concluded that it could improve symptoms of allergic rhinitis. Kemeny and Korec<sup>5</sup> conducted two open studies in Hungary using low dose UV-B, UV-A and visible light to investigate the mechanism of action. They reported that the light treatment reduces the antigen presenting capacity of cells, and inhibits synthesis and release of pro-inflammatory mediators from several cell types. The effect of narrow-band red light phototherapy was investigated in a study by Neuman and Finkelstein<sup>6</sup> in Israel. They concluded that in uncomplicated cases of allergic rhinitis (no polyps or other relevant problems), red light illumination led to marked alleviation of symptoms.

No double-blind placebo-controlled trials had been done to explore the effect of phototherapy on hay fever. The trial reported in this paper was conducted with the objective of investigating the effect of the phototherapy device SN-206\* on symptoms of hay fever (seasonal rhinitis) due to grass pollen in adults. This class IIA medical device has two probes which are inserted high into the nostrils and which emit infrared light (652 nm and 940 nm) delivering 0.54 joules/cm<sup>2</sup> per 3-minute cycle.

It had been on sale over the counter for the 15 months prior to the trial. During this time approximately 50 000 units were sold. No adverse effects were reported but the efficacy had not been assessed.

## Patients and methods

### Basic study design

The trial is a randomised placebo-controlled double-blind, grass pollen challenge conducted out of the pollen season (late October 2008 to January 2009),

on 101 adult male and female hay fever sufferers (sample size determined by power calculation). Exclusion and inclusion criteria applied. The placebo devices looked like the active units but emitted low intensity visible light which had a red tinge due to coloured plastic covers. Instead of delivering the light high into the nostrils the light was emitted at the base of the probe beneath the nostrils. The placebo and real units were in identical boxes but were labelled A and B. The boxes were given to the subjects unopened to maintain double blinding.

### Ethical considerations

NHS ethical approval was given at the Royal National Orthopaedic Hospital (Joint RNOH/ICMS REC) Stanmore in September, 2008. The study complies with the Declaration of Helsinki.

### Patients

A total of 112 adult patients, male and female, mean age 26.9, range 18–65 years, SD 12.6, were recruited from the Worcester area. Of these, 101 completed the trial (Table 1). The sample size was set by a power calculation based on a multiple endpoint. The information for this was obtained from previously published research on rhinitis which indicated the probable response effect of the device on the main symptoms (outcome variables) and the standard deviation of these. From these it is assumed that the standard deviation of the response variables is 1.5 units and that the true difference between treatments is 1.609 units. With a significance level (alpha) set at 0.05 for a two-sided test the power calculation indicated that a sample size of 50 in each group was required to give a power of 1.00. This is higher than the default level of 0.80 and allowed for some drop-out of participants.

Potential volunteers were sent a baseline questionnaire before the trial which included questions on age, name and address of GP; whether they had symptoms of hay fever in both of the last two summers, which months they had symptoms in, severity of seven types of symptoms as none, slight, moderate or severe (namely frequent sneezing, itchy eyes, blocked nose, running nose, running eyes, headache/tiredness, itchy throat/mouth); whether they took medication for hay fever, if yes, whether this was with prescription or not, details of the treatments used; whether they had asthma, if yes, then whether they took steroids for it and whether it got worse in the summer months; whether they had sinusitis, nasal deformity or polyps; whether they had been given a skin test in the last

\*The phototherapy device SN-206 is manufactured and distributed by Lloyds Pharmacy Ltd, UK



**Table 1.** Participant profile of the 101 subjects who completed the trial. Information from baseline questionnaires.  
All of these people met the exclusion and inclusion criteria specified in the protocol

	Placebo	%	Active	%
<b>A. Demographics and symptom profiles</b>				
Number in group	51		50	
Age				
18–27	31	60.8	26	52.0
28–37	7	13.7	10	20.0
38–47	7	13.7	9	18.0
48–57	5	9.8	3	6.0
58+	1	1.9	2	4.0
Gender				
Male	30	58.8	29	58.0
Female	21	41.2	21	42.0
Total symptoms (totals for 7 symptom types)				
None	44	12.3	36	10.2
Slight	80	22.4	89	25.4
Moderate	158	44.25	148	42.3
Severe	70	19.6	65	18.6
Number of people reporting two or more symptoms as 'none'	13	25.5	11	22.0
Number of people reporting two or more symptoms as slight	23	45.1	27	54.0
Number of people reporting two or more symptoms as moderate	45	88.2	45	90.0
Number of people reporting two or more symptoms as severe	21	41.1	18	36.0
<b>B. Indicators of allergy profiles</b>				
Skin allergy test				
House dust mite (Der p1)	19	37	17	34
Mixed tree	22	43	18	36
Weed	13	25	11	22
Cat	14	27	19	38
Medication source for hay fever				
Prescriptions from GP	16	31	16	32
OTC*	35	69	34	68
Medication types used for hay fever				
Eye drops	18	35	16	32
Nasal spray	27	53	22	44
Antihistamines	36	71	39	78
Herbal/homeopathic	5	1	3	0.6
Steroids	2	0.4	0	0
Other	1	0.2	1	0.2

There were no significant differences in the profiles of the two groups ( $p \leq 0.5$ )

\*OTC, over the counter

12 months for grass pollen and if so what the result was. Suitable subjects were invited for a skin allergy test, if they had not had one in the previous year. Informed consent was obtained. Selection was then based on the following inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria were: a history of hay fever in the grass pollen season during both of the last 2 years with symptoms that have needed treatment or remedies from pharmacies or on prescription; positive skin prick test result for grass performed within the last 2 years; male and

female adults 18 years old and over. Principal exclusion criteria were; history of asthma; people with nasal deformities leading to obstruction; people with perennial rhinitis or nasal polyposis; pregnant or lactating women; any other adverse medical conditions such as sinusitis, cardiac, renal or hepatic disease. In addition, just before the pollen challenge the subjects were interviewed and the following additional exclusions were applied: subjects with upper respiratory viral infections; subjects who used oral antihistamines in the



previous week or corticosteroids in the last 30 days; subjects who appeared to have or reported any symptoms of illness; subjects who had not used the device for the correct time; subjects who had symptoms of cold or rhinitis lasting more than 2 days or flu during the therapy time or on the day of the trial. Subjects with occasional extra-seasonal rhinitis were not excluded from joining the trial although they were excluded if they were experiencing such symptoms during the use of the device or at the time of the pollen challenge.

## Study design

All subjects used the devices (active or placebo) for 3 min three times a day 5–6 h apart for 14 days prior to pollen challenge. This usage was based on the recommendations provided by the manufacturer. They were instructed to report any adverse effects by telephone immediately to the study centre. A 24-hour mobile number was available for this.

Before the start of each challenge trial the subjects were interviewed to explain the procedures in detail and to check for exclusion criteria. Informed consent was confirmed. Usage of the device was checked from diary cards and interview with the subjects. Baseline symptom scores were recorded and a sample of nasal secretions was taken for analysis for eosinophil cationic proteins (ECPs). This was done by inserting a pre-weighed strip of Whatman number 1 filter paper (Whatman Ltd, UK) into the nostril (left and right separately) following the methodology of Knowles *et al.*<sup>7</sup> which is acceptable to subjects and minimises stimulation that could lead to extra sneezing or secretions. The strips were stored in Eppendorf tubes (pre-weighed and labelled), re-weighed then frozen until analysis. Any with blood contamination were discarded. Baseline nasal peak inspiratory flow (PIFn) and nasal peak expiratory flow (PEFn) were taken (best of three noted) using a computerised analysis system (Vitalograph 2120 operated with the Vitalograph Spirotac 4.20 software).

An allergen challenge of grass pollen (*Dactylis glomerata*, Allergon AB, Sweden) was delivered to the nostrils by a Morrow-Brown micro spoon<sup>8</sup> equivalent to the allergen load on a high pollen count day (350 grains pollen per cubic meter air). This technique has been used previously by the authors<sup>9</sup>. The challenge was delivered in a challenge laboratory with personnel wearing protective clothing and masks. *Dactylis glomerata* is widespread in the UK and is one of the 10–12 grasses that contribute most to the grass pollen load of the air. There is a high degree of cross-reactivity between the majority of grass pollen from the approximately 150 different species in the UK<sup>10</sup>.

At baseline and at regular intervals after challenge scores were taken for sneezing, itchy eyes, running eyes, running nose, itchy nose, itchy throat and itchy throat/palate graded as symptoms 0 = absent, 1 = very mild, symptoms hardly noticeable, 2 = mild, symptoms noticeable intermittently but do not interfere with any normal daily activities, 3 = moderate, symptoms noticeable all the time but do not interfere with any normal daily activities, 4 = severe, symptoms interfere with normal daily activities some of the time, 5 = very severe, symptoms interfere with normal daily activities constantly. Symptom scores were taken at baseline (before challenge) then after challenge at 30 s, 6, 15, 30, 45, 60, 90, 120 and 150 min.

Nasal secretions were sampled at baseline then following challenge at 1, 15, 35, 60 and 120 min. Measures were taken of PIFn and PEFn at baseline, then following challenge at 3, 15, 45, 90 and 150 min. The samples of nasal secretions taken at baseline before challenge and through the trial were analysed for ECPs using the Pharmacia Unicap system by the Department of Immunology, Northern General Hospital, Sheffield, UK.

The primary outcome measures were observed severity scores for symptoms (sneezing, running nose and running eyes) and the amount of ECPs present in nasal secretions. The secondary outcome measures were symptom scores by subject report (itching of nose, itching of throat, itching of mouth/palate, itching of eyes), PIFn and PEFn. The subjects were assessed by a medical officer before leaving. The subjects and researchers did not know the identity of the real or placebo devices until after the analysis was completed. Nasal obstruction was not scored since an objective measure of nasal inspiratory and expiratory flow rate was used.

## Subjects

The recruits were selected on the basis of replies to a baseline questionnaire, an interview covering the baseline questions and the results of a skin allergy test. The subjects were assigned to either group A (placebo) or B (active) by stratified random sample based on age range, gender and severity of reported symptoms. The allocations were made based on throw of a dice (even numbers A (placebo), odd numbers B (active)). The identities of the two groups were blinded until after the trial.

## Statistical analysis

In most cases non-parametric statistics were applied as these do not assume normality and can be used to test ordinal variables. For example the Mann–Whitney



U/Wilcoxon and Smirnov tests were applied to investigate significant differences. Parametric tests, including the Student *t*-test, were used where possible in the cases of interval scale data. The level of probability was set at 0.05 or higher for acceptance. Standard deviations (SD) and confidence intervals (CI) are given for comparisons but in some cases the data sets are highly skewed.

## Results

The profiles of the 101 adult subjects (male and female) who completed the trial are given on Table 1. There were no significant differences in the features reported in the baseline questionnaire between the two groups of subjects who completed the trial ( $p \leq 0.5$ ). The challenge was given outside of the pollen season and the subjects were screened for relevant symptoms before challenge and excluded if they had them, so they were free of symptoms before challenge.

Of the 11 who did not complete the trial, eight did not keep the appointment for the challenge test or could not attend on a suitable date, one stopped using the device, one had symptoms of severe viral infection and one had a previously undisclosed history of sinusitis.

All the subjects had some reactions to the pollen challenge, but not all subjects experienced all symptoms. The overall mean score per participant for all symptoms was 49.3 for the placebo group and 35.5 for the active group (Table 2). These were significantly different at  $p \leq 0.01$ . No adverse reactions occurred.

### Average symptom scores for each category

In all cases the average symptom scores for the placebo group were higher than those in the active group (Figure 1, Table 2). The highest symptom scores were for itching nose, running nose and itching throat. The lowest scores were for the eye symptoms.

There was an overall difference of 28% in total symptom scores between the two groups and an overall difference of 27% for mean scores per subject (Table 2). The percentage differences varied between symptom types, ranging from 46% difference for total scores for running eyes (44% for means) to 18% difference for total scores for itching throat (17% for means).

## Primary outcome measures

### Sneezing

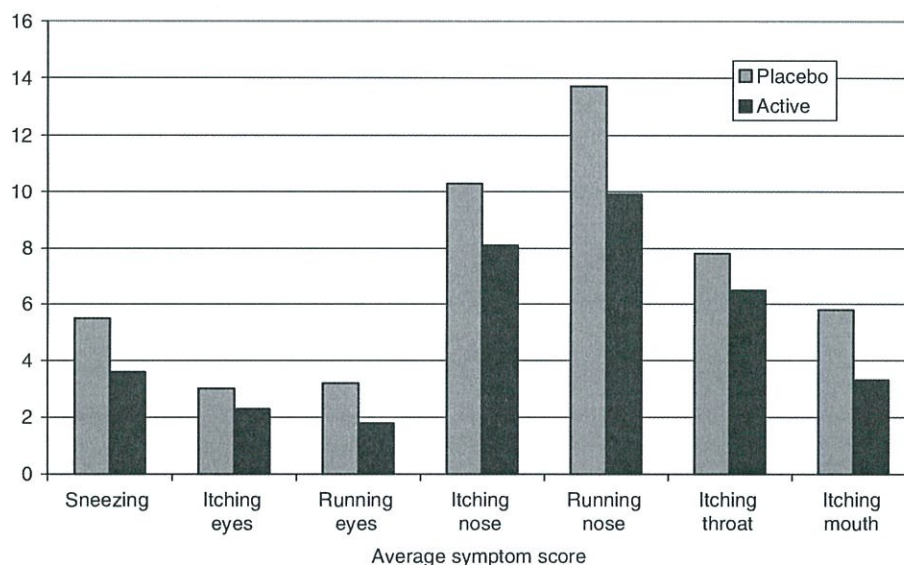
The mean sneezing scores for the different measurement times after challenge were significantly different

Table 2. Summary data for symptom scores

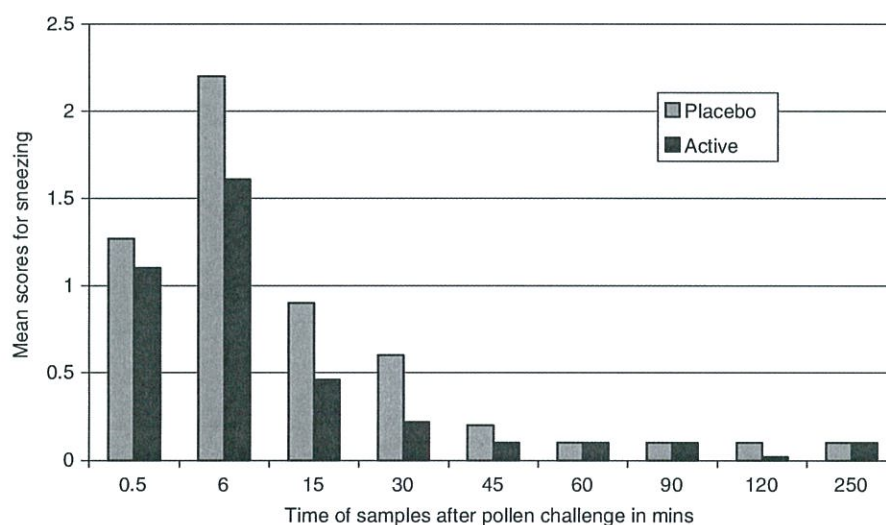
Symptom	Placebo				Active				% Difference	
	Total score	Mean per person	Range	SD	CI	Total score	Mean per person	Range	SD	CI
Sneezing	280	5.5	0-18	4.4	1.2	182	3.6	0-15	3.6	0.9
Itching eyes	152	3.0	0-13	3.5	1.0	117	2.3	0-20	4.2	1.2
Running eyes	163	3.2	0-11	3.2	0.9	88	1.8	0-17	3.4	0.9
Itching nose	527	10.3	0-22	2.6	0.7	407	8.1	0-38	7.4	2.1
Running nose	697	13.7	0-29	2.3	0.6	494	9.9	0-35	7.1	1.9
Itching throat	396	7.8	0-28	8.7	2.4	323	6.5	0-30	7.4	2.1
Itching mouth	297	5.8	0-25	8.0	2.2	164	3.3	0-30	6.0	1.7
Overall total	2512	49.3	13-127	26.2	7.2	1775	35.5	3-142	24.8	6.9

SD, standard deviation; CI, confidence interval





**Figure 1.** Average symptom scores per subject for all symptom categories. Differences were significant ( $p \leq 0.5$ ) for sneezing, running eyes, running nose and itching mouth. Differences were not significant for itching eyes, itching nose and itching mouth



**Figure 2.** Mean symptom scores for sneezing at times after pollen challenge. These were significantly different ( $p \leq 0.5$ ), with the maximum difference occurring in the samples taken at 6 min after challenge

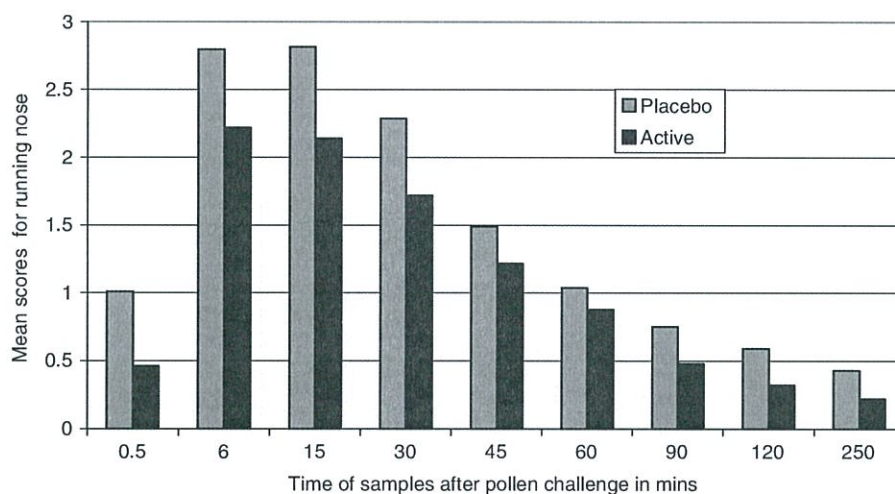
at the  $p \leq 0.05$  level between the placebo group and the active group (Figure 2). For the placebo group the overall mean was 0.62 with SD = 0.73 and CI = 0.48. For the allergy reliever group the overall mean was 0.42 with SD = 0.55 and CI = 0.27.

There was a significant difference ( $p \leq 0.05$ ) between individual participant's total scores for sneezing in the placebo group versus those in the group with active devices. For the placebo group the total was 280, mean 5.45, with SD = 4.4 and CI = 1.2. For the active group the total was 182, mean 3.64, with SD = 3.6 and CI = 0.9.

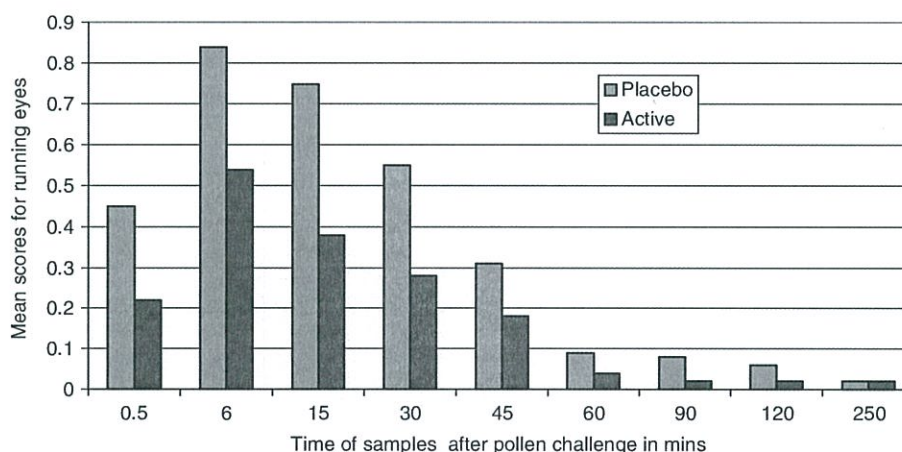
### Running nose

The mean scores per individual for running nose for the different measurement times after challenge were significantly different ( $p \leq 0.05$ ) (Figure 3). For the placebo group the overall mean per subject = 1.46 with SD = 3.82 and CI = 2.50. For the active group the overall mean per subject = 1.07 with SD = 2.81 and CI = 1.84.

Total scores for running nose for each participant in the placebo group were significantly different at  $p \leq 0.05$  from those in the active group



**Figure 3.** Mean symptom scores for running nose at times after pollen challenge. These were significantly different ( $p \leq 0.5$ ), with the maximum difference occurring in the samples taken at 15 min after challenge



**Figure 4.** Mean symptom scores for running eyes at times after pollen challenge. These were significantly different ( $p \leq 0.5$ ), with the maximum difference occurring in the samples taken at 15 min after challenge

(Smirnov test). Total symptom scores for running nose in the placebo group = 697, mean 13.7, SD = 2.3 and CI = 0.6. The total scores for running nose in the active group = 494, mean = 9.9, SD = 7.1, CI = 1.9.

from those in the active group ( $p \leq 0.05$ ). The mean of the placebo group was 3.16, with SD = 3.2 and CI = 0.9. For the active group the mean = 1.8 with SD = 3.4 and CI = 0.9.

### Running eyes

The mean symptom scores for running eyes (Figure 4) for the different measurement times after challenge were significantly different for the placebo group versus those for the active group ( $p \geq 0.05$ ). For the placebo group the overall mean = 0.35, with SD = 0.93 and CI = 0.61. For the active group the overall mean = 0.19 with SD = 0.51 and CI = 0.33.

The total symptom scores for individuals for running eyes in the placebo group were significantly different

### Eosinophil cationic proteins (ECPs)

Some of the filter samples for the nasal secretions were unsuitable for analysis for ECPs, (e.g. traces of blood contamination) so samples from only 49 subjects were analysed from the placebo group and 49 subjects from the active group. The results show a wide variance in both groups. There were no significant differences in the results for the ECP concentrations between the two groups at baseline. In some cases the concentration of ECPs in the samples decreased from the baseline



amounts to the first sample after challenge. Parametric and non-parametric tests including analysis of variance, tests of significant differences between means and tests of differences in dispersion were applied. No significant differences were found either when comparing the pattern of results for the various times after challenge or when comparing the individual results between the two groups at specific sample times.

## Secondary outcome measures

### Itchy eyes, itchy nose and itchy throat

No significant differences were found between the mean symptom scores for itchy eyes, itchy throat and itchy nose for the two groups at different times after challenge or for the results for individuals overall.

### Itchy mouth/palate

The mean scores per subject for itchy mouth/palate at the measurement times after challenge (Figure 5) were significantly different ( $p \leq 0.05$ ). For the placebo group the overall mean = 0.64, with SD = 0.57 and CI = 0.42. For the active group the overall mean = 0.36, with SD = 0.27 and CI = 0.24.

The total scores for itchy mouth/palate for individual participants for the placebo group are significantly different from those for the active group ( $p \leq 0.05$ ). In the placebo group mean = 5.82, SD = 8.0, CI = 2.2. For the active group mean = 3.26, SD = 6.0, CI = 1.7.

### Nasal flow readings

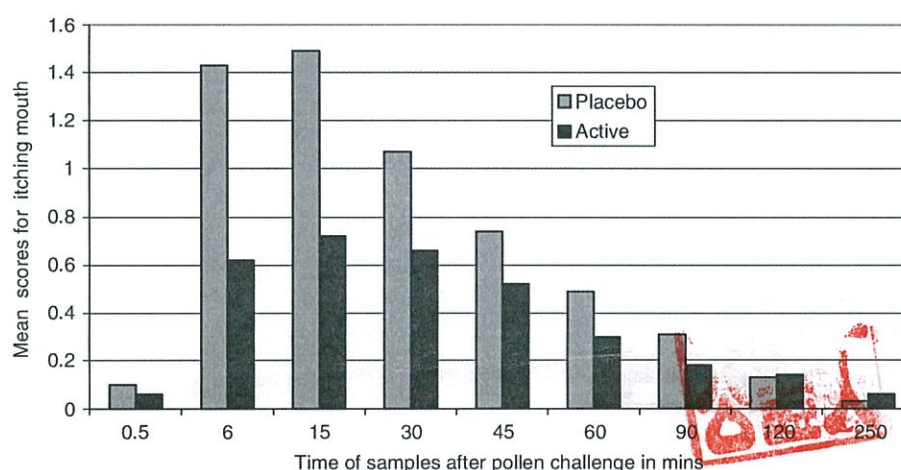
No significant differences were found in the results for PIFn when comparing the data for the measurements at the times after challenge. Similarly no significant

differences were found in the data for the two groups when considering the results for individual subjects. Tests were applied for overall results per subject and for those for individual sample times.

No significant differences were found in the results for PEFn when comparing the data for the measurements at individual times after challenge. Similarly no significant differences were found in the data for the two groups when considering the results for individual subjects.

## Discussion

The amount of pollen challenge given to the subjects was equivalent to the grass pollen concentration on a very high pollen count day. It was delivered to the nose in one dose and so presented a robust challenge. All of the subjects experienced some symptoms. These differed in severity within both groups reflecting the range of sensitivity to pollen reported in the baseline questionnaires. The subjects were assigned to the placebo or active phototherapy groups at random but were matched by gender, age ranges and reported symptom severity before the trial. The objective signs of sneezing, running eyes and running nose were assessed by trained and experienced National Pollen and Aerobiology Research Unit staff in order to minimise variance. The subjective symptoms which were monitored by subject report and assigned symptom scores (itching of eyes, itching of nose, itching of throat, itching mouth/palate) could be prone to inter subject variance due to the opinions of the individual participants about how bad their symptoms were. There were few differences between the groups in the results for itchy eyes, itchy throat and itchy nose (all not significantly different between placebo and active groups).



**Figure 5.** Mean symptom scores for itchy mouth/palate at times after pollen challenge. These were significantly different ( $p \leq 0.5$ ), with the maximum difference occurring in the samples taken at 6 min after challenge



Some of the subjects in both groups had blocked noses at some stage during the trial after pollen challenge and for some samples they could not breathe sufficiently freely through the nose to give a reading into the nasal spirometer. The PIFn and PEFn results may have been influenced by this but it is not possible to determine to what extent this problem may have distorted the results. Nearly all of the subjects had some decrease in PIFn and PEFn after challenge but the differences between the two groups were not marked. The addition of monitoring nasal congestion would have added to the information on rhinitis symptoms and would have given a more comprehensive analysis.

In the case of the ECPs the results showed wide variations within groups. This could be due to several factors including the fact that eosinophilic inflammation has a minor role in allergic subjects out of season in the 120 min after a challenge. The weight of secretions collected on the filters were significantly higher at  $p \leq 0.05$  level in the placebo group than in the active group both in the cases of the sample at 30 min after challenge and at 60 min after challenge. This difference was already detected in the symptom of running noses between the groups and does not provide information about the ECPs. All of the subjects were screened for symptoms in the period immediately prior to challenge and were asked if they had experienced any symptoms, particularly of allergy or cold, in the previous 24 h. Any subjects with symptoms were excluded. It is not clear why a few of the ECP readings reduced slightly immediately after challenge but it may have been because of dilution due to increased secretion. It is also possible that some subjects may have been reacting to an allergen prior to challenge. The time interval between the baseline sample and the first post-challenge sample was about 10 min. There was no significant difference in the numbers of subjects with ECP reduction after challenge between the active and placebo groups.

A physical examination of the nose after use of the device was not made because we did not have any reason to believe that 3 minutes of use 4 times a day for 14 days could possibly produce any alteration of the mucosa sufficient to be detected by direct nasendoscopy and we really did not feel that nasal mucosal biopsy was justified in this trial.

Compliance in the use of the device for the trial was monitored by diary cards and by interview with the subjects before challenge. This relied mostly on the honesty of the subjects. People with cards that looked as if they had been filled in for all or several days at one time were questioned closely about this and were not entered into the trial if it was suspected that the device had not been used as instructed. It would have been useful to monitor compliance

electronically on the devices as non-compliance could have been a source of variance and error across all observations and measurements.

It has been suggested that the device could possibly have unknown side-effects and could cause intranasal tumours such as melanomas, and for this reason, long-term, adequate safety data should be collected. However, near infrared light is used in a multitude of medical diagnostic tests and even used for spectroscopy following transmission through fetal skull and brain. It is also used in optical rhinomanometry in both adults and children with no side-effects having been recorded. Clearly there has been insufficient clinical use of the device to establish long-term safety data at this point. Long-term safety was not considered in this study. Generally there is a lack of previous work on the use of near infrared light in the treatment of allergy and very few papers have been published on this topic.

We are confident that we can rule out a placebo effect of the device due to the visual impact of the placebo. However, the mechanism of action is not fully understood. Apart from the light, some heat is generated. It may be that the mucosal effect of this heat could alter mucosal blood supply and inflammatory effects. It is clear that the near red light therapy was able to reduce symptoms during an allergen challenge which are mainly sustained by massive release of histamine. This indicated that the therapy has modified this histamine release. There are various reasons as to why this may have taken place. Red light is known to suppress reactive oxygen species possibly as a result of activation of superoxide dismutase or activation of catalase<sup>6,11,12</sup>. Changes have also been reported in calcium transport in response to red light<sup>13</sup> and calcium mobility is important in the allergic reaction<sup>14</sup>. Further research is required on the effect of the device on the allergic response, particularly on the reactions in the nasal mucosa.

The results from the trial show an overall difference of 29% between the total symptom scores for the placebo and the phototherapy groups (28% for the mean). For individual symptom types the differences in the results for the means per subject range between 44% for running eyes to 17% for itching throat. These results need to be viewed in the context of the efficacy of other treatments. None of the medications or treatments for hay fever which are available for sale over the counter or with prescription (except immunotherapy, e.g. sublingual immunotherapy) will control the symptoms of hay fever completely when the pollen count is high. For example, break-through symptoms can occur with antihistamine use during the peak of the pollen seasons. A treatment which can significantly reduce some symptoms of hay fever and which has no known



side-effects, could offer a useful alternative or supplement to pharmacological treatments.

We did not undertake a low or moderate pollen challenge in these subjects and so it is not possible to determine how effective the allergy relieving device could be for lesser concentrations of pollen. Hay fever sufferers usually have their most severe symptoms when the pollen count is high so investigating the alleviation of symptoms in these conditions is most important.

## Conclusion

The results of this double-blind placebo-controlled trial show that the SN-206 phototherapy device significantly reduced some of the main manifestations of hay fever, that is sneezing, running nose and running eyes. It also significantly reduced the symptoms of itchy mouth/palate. The results did not show any significant reduction in the symptoms of itchy eyes, itchy nose and itchy throat or in the amount of ECPs present in nasal secretions. The results did not show any significant differences in nasal peak expiratory flow or in nasal peak inspiratory flow between the active and placebo groups. The monitoring of symptoms would have been improved by inclusion of a subjective measure of nasal blockage. Further research needs to be conducted on the mode of action of the device and the safety issues of long-term use.

## Transparency

### Declaration of funding

This trial and the publication of this article were sponsored by Lloyds Pharmacy. Lloyds pharmacy did not have any role in designing or conducting the trial of the device. They had no role in drafting, writing or reviewing this article and have not seen the manuscript at any stage. The authors take full responsibility for the views expressed in this article which may not be shared by the sponsors.

### Declaration of financial/other relationships

J.E. and R.L. have disclosed that they have no relevant financial relationships.

All peer reviewers receive honoraria from CMRO for their review work. Peer Reviewers 1, 2 and 3 have not disclosed any relevant financial interests.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the subjects for their participation, and the Department of Immunology, Northern General Hospital, Sheffield for the analysis of the ECPs.

## References

1. Bjorkstein B, Clayton T, Ellwood P, et al., the ISAAC Phase III study group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis. Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24
2. Koreck A I, Csoma Z, Bodai L, et al. Rinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:541-7
3. Csoma Z, Koreck A, Ignacz F, et al. PUVA treatment of the nasal cavity improves the clinical symptoms of allergic rhinitis and inhibits the immediate-type hypersensitivity reaction in the skin. *J Photochem Photobiol B* 2006;83:21-6
4. Hu KH, Li WT. Clinical effects of far-infrared therapy in patients with allergic rhinitis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:1479-82
5. Kemeny L, Koreck A. Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B* 2007;87:58-65
6. Neuman I, Finkelstein Y. Narrow-band red light phototherapy in perennial allergic rhinitis and nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:399-400
7. Knowles G, Townsend P, Turner-Warwick M. A standardised filter paper technique for assessing nasal secretory activity. *Clin Allergy* 1981;11:287-92
8. Morrow-Brown H. The relationship between aerobiology and allergology. In Shripad Agashe, ed. *Recent Trends in Aerobiology, Allergy and Immunology – a collection of plenary lectures and contributory articles*, Chapter 1. New Hampshire Publishers, 1994:1-31.
9. Emberlin JC and Lewis R. A double blind placebo controlled trial of inert cellulose powder by nasal provocation with grass pollen to assess the efficacy of the product in controlling the symptoms of hay fever. *EAACI 2006 Abstract book*. ISBN 3-9810999-0-7; 370.
10. Emberlin J. Grass, tree and weed pollen. In: Kay A, Bousquet J, Holt P, Kaplan AP, eds. *Allergy and Allergic Diseases*, 2nd edn, chap 45. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2008
11. Vladimirov YA, Gorbatenkova EA, Parcimonov NV, et al. Photoreactivation of superoxide dismutase by intensive red light. *Free Rad Biol Med* 1988;5:281-6
12. Karu TI, Lyapunova TS, Pomosinikova NA. Activation of yeast metabolism with HE-NE laser radiation. IV Relationship between the activity of the catalase and stimulation of protein synthesis. *Lasers Life Sci* 1993;5:251-7
13. Young SR, Dyson M, Bolton P. Effect of light on calcium uptake by macrophages. *Laser Ther* 1990;2:53-7
14. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery-concepts in treatment of recurrent rhinosinusitis Part 1. Anatomic and pathophysiologic considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94:143-7

CrossRef links are available in the online published version of this paper:

<http://www.cmrojournal.com>

Article CMRO-5084\_3, Accepted for publication: 7 May 2009

Published Online: 28 May 2009

doi:10.1185/03007990903024699

# 공증인 신문식 사무소

(전화) 453-2727  
(팩스) 453-2955

위 번역문은 원문과 상위없음을 서약  
합니다.

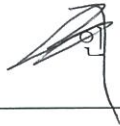
2015년 09월 08일

I swear that the attached translation is  
true to the original.

Sep. 8, 2015

서약인

홍 창 수



Signature



등부 2015년 제 4414호

Registered No. 2015-4414

## 인 증

## Notarial Certificate

위 -----홍 창 수----- 은  
본 공증인의 면전에서 위 번역문이 원  
문과 상위없음을 확인하고 서명 -  
하였다.

Hong, Chang Su personally  
appeared before me, confirmed that  
the attached translation is true to the  
original and subscribed his(her) name.

-----  
-----

-----  
-----

2015년 09월 08일

이 사무소에서 위 인증한다.

This is hereby attested on this  
8th day of Sep. 2015 at this office.

## 공증인 신문식 사무소

## SHIN MOON SIK NOTARY OFFICE

서울동부지방검찰청

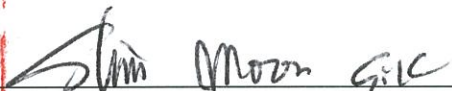
Seoul Eastern

District Prosecutor's Office

서울 광진구 구의동 243-71  
(대성빌딩 1층)

243-71, Kuui-Dong, Kwang Jin-Ku  
Seoul, KOREA

공증인



Signature of the Notary Public

SHIN MOON SIK

본 사무소는 인가번호 제102호에 의거하여  
2006년 04월 19일 법무부 장관으로부터  
공증인 업무를 행할 것을 인가 받았다.

This office has been authorized by the  
Minister of Justice, the Republic of  
Korea, to act as Notary Public Since  
Apr. 19, 2006 Under Law No.102.