



천식의 최근 임상연구: 중증천식에 대한 생물학적 제제의 치료효과 중심으로

김상하

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

It is revealed that asthma is not a single disease, but a syndrome with heterogeneity. Approximately 10 to 20% of asthmatic patients remain refractory to current standards for its treatment. This review will discuss several recent clinical trials of asthma, especially in terms of biologics for severe asthma.

Key Words: Asthma, Clinical Trial

Corresponding author: Sang-Ha Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Ilsanro 20, Wonju 26399, Korea
Tel: +82-33-741-0926, Fax: +82-33-741-0928, E-mail: sanghakim@yonsei.ac.kr

1. 서론

천식은 다양한 임상양상을 보이는 이질성(heterogeneity)으로 인하여 일종의 증후군으로 설명되는 질환으로서 대부분의 환자들은 진료지침에 따라 치료했을 때 효과적으로 조절된다. 하지만 중증의 천식 양상을 보이는 환자들은 일반적인 치료에 조절되지 않는 경우가 많으며, 최근 이에 대한 치료를 위해 환자의 표현형(phenotype) 뿐만 아니라 내재형(endotype)을 구분하여 이에 따른 표적치료제를 개발하고자 하는 노력이 이루어지고 있다¹. 특별히 병인기전과 관련된 내재형의 구분에 따른 치료약제로서 생물학적 제제의 개발이 두드러지고 있으며 이에 대한 치료성적을 보고하는 연구들이 줄을 잇고 있다².

본 저자는 이러한 노력들로 최근에 이루어진 중증 천식의 치료를 위한 생물학적 제제들의 대한 치료성적을 확인하고자 진행되었던 연구들을 중심으로 문헌을 검색하여 소개하고자 한다.

2. 중증천식 환자의 급성악화를 줄이고 전신 스테로이드제의 요구량을 줄이기 위한 생물학적 제제의 개발과 치료성적

Mepolizumab은 2012년과 2014년에 각각 DREAM³, MENSA연구⁴의 결과로 중증호산구천식 환자를 대상으로 4주마다 주사하였을 때, 천식의 급성악화를 의미 있게 줄일 수 있음이 확인되었을 뿐만 아니라 천식조절점수를 호전시키며 폐기능 및 삶의 질을 개선시킬 수 있음이 확인된 바 있다. 최근 이 두 연구를 함께 추가적으로 분석하면서 대상이 되었던 중증호산구천식 환자들의 말초혈액 호산구수에 따른 급성악화의 감소정도를 확인한 연구결과가 발표되었다⁵. 말초혈액의 호산구수를 150개, 300개, 400개, 500개 이상으로 구분하여 연간 천식의 급성악화 발생을 두 연구의 대상환자 전체를 대상으로 분석하였을 때, 위약에 비하여 각각 52%, 59%, 66%, 70%의 감소 효과를 확인하였으며 전체적으로는 47%의 천식으로 인한 급성악화를 위약에 비하여 감소시키는 효과를 확인하였다. 뿐만 아니라 두 연구의 결과를 통해서 중증천식 환자에서 말초혈액의 호산구수가 150개 이상만 되어도 mepolizumab을 투여하였을 때 위약과 비교하여 30~39%의 급성악화 발생을 감소시킬 수 있음을 확인하였다. 하지만, 약제의 투여를 중단하였을

때에는 중단 3~6개월 후에 다시 말초혈액의 호산구수가 증가하고 급성악화의 발생이 증가되었다.

한편, mepolizumab 투여로 인한 경구 스테로이드제 용량의 감소효과를 확인하였던 2014년 SIRIUS연구는⁶ 위약과 비교하여 2.39배 용량을 감량시키는 효과를 확인하였고, 평균적으로 처음 사용량의 절반으로 감소된 것을 확인하였다.

Reslizumab은 mepolizumab과 마찬가지로 인터루킨5에 대한 단클론항체로서 개발되었으며, 말초혈액의 호산구가 400개 이상으로 증가된 조절되지 않는 중등도-중증천식 환자에서 투여하였을 때 위약에 비하여 연간 급성악화의 발생을 약 57% 감소시키는 것을 확인하였다⁷. 이러한 효과는 천식조절을 위한 기저약물의 사용을 어떤 약제로 유지하였는지에 상관없이 유의하게 감소되었다. 치료효과는 급성악화의 감소 뿐만 아니라 폐기능의 개선과 삶의 질 개선도 함께 확인되었다.

Benralizumab은 인터루킨5와 관련하여 개발된 단클론항체지만, 상기 두 약물처럼 인터루킨5에 직접적으로 작용하는 것과는 달리 인터루킨5의 수용체인 인터루킨5수용체알파에 대한 단클론항체로 작용하여 호산구의 작용을 억제할 뿐만 아니라 자연세포독성세포(natural killer cell)에 의한 호산구의 아포프토시스를 시키는 약물로 알려져 있으며 최근 그 치료효과가 보고되었다. 2016년에 나란하게 발표된 CALIMA⁸, SIROCCO연구⁹를 통해서 조절되지 않는 중증 천식 환자이면서 말초혈액의 호산구가 300개 이상이거나 지난 1년동안 2회 이상의 급성악화가 있었거나 폐기능검사 에서 기도확장제 투여 전 FEV1이 80% 미만인 경우에 benralizumab의 투여가 위약에 비하여 연간 천식의 급성악화를 36%의 감소를 보이는 것으로 확인되었다. 특별히 말초혈액의 호산구가 300개 이상인 경우에는 약제 투여 4주 후부터 치료 기간이었던 1년 내내 폐기능의 개선이 관찰되었으며, 천식증상점수의 의미 있는 개선이 지속적으로 관찰되었다. 아울러, 중증천식 환자에서 benralizumab의 투여로 인하여 경구 스테로이드제의 용량을 얼마나 감량할 수 있는지 확인하였던 2017년 ZONDA연구¹⁰에서는 위약에 비하여 경구 스테로이드제의 용량을 약 4배 정도 감소시키는 것으로 확인하였다. 이는 처음 경구 스테로이드제 사용량의 75%까지 감량된 것으로 benralizumab 사용 12주 후부터 사용 용량의 감소가 관찰되었다. 특히, 경구 스테로이드제를 하루 12.5 mg 이하로 유지하였던 환자 중에서 54% 환자는 경구 스테로이드제를 완전히 끊을 수 있음을 확인하였다.

Dupilumab은 인터루킨4수용체 α 소단위에 대한 단클론항체로 개발되어 최근 중등중-중증 아토피피부염의 성인 환자에서 치료효과와 안정성이 입증된 바 있다¹¹. 천식 환자를 대상으로 진행된 최근 연구¹²에서는 중등용량-고용량의 흡입 스테로이드제와 지속성 베타2항진제의 복합제제를 사용함에도 불구하고 조절되지 않는 천식환자에서 사용하였을 때, 위약에 비하여 천식의 급성악화를 의미있게 감소시키는 것을 확인하였다. 특별히 말초혈액의 호산구가 300개 이상인 경우는 80%, 300개 미만인 경우는 60%의 급성악화의 감소를 보였으며, 치료기간 내내 위약에 비하여 유의미한 폐기능의 개선이 유지되었다.

최근 type 2 면역반응에 중요한 역할을 담당하는 것으로 잘 알려진 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)에 대한 단클론항체로 tezepelumab이 개발되어 조절되지 않는 천식에 대한 효과를 입증한 연구가 발표되었다¹³. 중등용량-고용량의 흡입 스테로이드제와 지속성 베타2항진제의 복합제제를 사용함에도 불구하고 조절되지 않는 천식으로 지난 6개월 동안 2회 이상의 천식악화를 경험한 환자로, 기관지확장제 투여 전 폐기능검사에서 FEV1이 40~80%인 천식환자를 대상으로 하였을 때, 위약 투여군에 비하여 연간 천식의 급성악화를 61~71% 감소시키는 효과가 입증되었으며, 52주 투여 후 FEV1이 110~150 mL 증가되는 것이 확인되었다. 특히 주목할 것은, Th2 면역반응이 우세한 경우이든 그렇지 않은 상관없이 모든 대상군에서 tezepelumab의 투여로 인한 천식의 급성악화 감소 효과가 관찰되어 향후 경구 스테로이드제의 용량의 감량 효과에도 좋은 결과가 기대되는 약제이다.

3. 결론

대부분의 천식 환자들은 제시된 천식 진료지침의 권고안에 따른 표준화된 치료로 조절상태에 도달 가능하지만, 치료에 반응을 잘 하지 않는 10~20%의 중증천식 환자들을 대상으로 하는 표현형 또는 내재형을 고려한 표적치료제들이 활발하게 개발되어 치료효과가 발표되고 있으며, 이들 약제들은 천식의 급성악화를 감소시키는 효과와 함께 폐기능 및 삶의 질을 개선시키며 경구 스테로이드제의 요구량을 상당량 감량시키는 것으로 소개되고 있다.

References

1. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:3-9.
2. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1347-58.
3. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
5. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4:549-56.
6. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
7. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
8. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
10. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
11. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
12. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44.
13. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936-46.