

구현경

인제대학교 의과대학 일산백병원 호흡기내과

Asthma is a prevalent disease, and it can cause serious attack and even death. The treatment strategy for asthma still needs effective controller, considering number of asthma patients do not achieve asthma control status. The role of long acting muscarinic antagonist (LAMA) had been evaluated in asthma treatment by several trials. These studies confirmed, tiotropium consistently enhances lung function and peak expiratory flow rate in uncontrolled asthma without serious adverse events. Efficacy of tiotropium for asthma control is optimally expected.

Key Words: Asthma, Long acting muscarinic antagonist, Respiratory function

Corresponding author: Hyeon-Kyoung Koo, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Daehwa-dong 2240, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7013, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: gusrud9@paik.ac.kr

1. 서론

천식은 전 세계적으로 약 3억 명 이상의 환자가 존재하며¹, 서구화 및 도시화가 진행되면서 저개발국에서의 유병률은 점차 증가추세이다². 하지만 여러 연구에 따르면 많은 수의 천식환자들이 충분한 조절상태에 이르지 못하여 잦은 응급실 방문과 입원, 사망하고 있다. 최근 유럽에서 시행된 연구에서는 실제 25~45%의 환자가 천식조절이 되지 않았고³, 환자 순응도를 철저히 관리한 임상연구에서도 20% 정도의 환자가 천식조절에 도달하지 못하였다⁴. 전 세계적으로 약 25만 명의 천식환자가 매년 사망하는 것으로 알려져 있는데, 이는 대부분 불충분한 치료와 급성악화에 기인하며¹ 효과적인 천식 치료제의 필요성을 시사한다. 이를 위해 기존에 사용하는 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)와 지속성베타작용제(long acting β_2 adrenergics, LABA) 외에 또 다른 기관지 확장제인 지속성항콜린제(long acting muscarinic antagonist, LAMA)가 새로운 해결책이 될 수 있을 지에 대한 관심이 지속되었고, 여러 무작위 대조군 연구에서 보인 효과를 바탕으로 2015년 GINA 천식진료지침에서는 step 4와 5의 성인 천식환자에 대한 tiotropium의 병합요법이 적응증에 추가되었다. 본 종설에서는 무작위 대조군 연구결과를 통해 각 단계의 천식환자에서 지속성항콜린제의 효과 및 역할에 대해 정리해보고자 한다.

2. 본문

1) 고용량 흡입스테로이드 및 지속성베타작용제와의 병합요법

2011년 Kerstjens 등⁵은 고용량 ICS와 LABA를 사용함에도 천식관련 증상이 조절되지 않고(asthma control questionnaire (ACQ) ≥ 1.5), 폐기능 저하를 보이는($FEV_1 \leq 80\%$, $FVC \leq 70\%$) 107명의 중증천식 환자를 대상으로 tio-

tiotropium을 추가하는 무작위 양측눈가림 교차설계 연구를 수행하였다. 연구대상의 평균 기관지확장제 사용 후(post) FEV₁은 65.3%였고, 이들을 세 군으로 나누어 tiotropium respimat 10 μ g qd, tiotropium respimat 5 μ g qd, placebo를 기저 사용하던 고용량 ICS와 LABA에 8주 간 추가 투여하였으며 휴약기를 두어 각 군을 교차시켰다. 주 평가변수는 peak FEV₁ 변화로 tiotropium 10 μ g 군 및 5 μ g 군에서 각각 170 mL, 139 mL 증가되었고, 최대호기유속(peak expiratory flow, PEF)은 15.3 L/min, 7.9 L/min 호전되었다. 심각한 부작용은 세 군 모두에서 보이지 않았다. 이후 Kerstijnen과 Bateman 등은 동일한 환자군에게 tiotropium respimat 5 μ g qd와 placebo를 추가 투여하는 대규모 임상시험을 다시 진행하였고, 총 912명에게 48주 투여 결과를 비교하였다(PrimoTinA)⁶. 이 연구에서 trial 1에서는 24주 후 peak FEV₁이 86 mL, morning PEF가 21.5 L/min 증가되었고, trial 2에서는 peak FEV₁ 154 mL, morning PEF 23.3 L/min의 증가되었으며, 천식악화와 중증 급성악화 모두 유의하게 감소되었다. 천식조절정도(ACQ)와 천식 관련 삶의 질(asthma quality of life questionnaire, AQLQ)에 대해서는 trial 1은 유의한 차이를 보이지 못했으나, trial 2에서는 유의하게 호전되기는 하였으나, minimally clinically important difference (MICD)에 미치지 못하는 수준이었다. 이 연구에서 역시 유의할 만한 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

2) 중등도 용량의 흡입스테로이드와의 병합요법

Bateman 등⁷은 β_2 -adrenergic receptor gene의 Arg/Arg 단일염기다형성을 가지고 있는 천식환자들 중 중등도 이상의 ICS (\pm LABA)를 사용함에도 폐기능 저하를 보이는(기관지확장제 사용 전(pre) FEV₁ \leq 90% with LABA, preFEV₁ \leq 80% with ICS only) 385명의 환자들을 대상으로 tiotropium respimat 5 μ g qd, salmeterol 50 μ g bid, placebo의 세 군으로 나누어 병용투여하고 16주 후의 결과를 비교하였다. Tiotropium 군은 placebo 군에 비하여 평균 morning PEF의 유의한 증가를 보였고(20.7 L/min), salmeterol 군에 비해 비열등함을 증명하였으나, 호흡곤란이나 천식조절정도(ACQ), 천식관련 삶의 질(AQLQ) 부문에서는 salmeterol 같은 유의한 호전을 보이지는 못하였다. 이후 Kerstjens과 Bateman 등은 다시 중등도의 ICS (\pm LABA)를 사용함에도 천식관련 증상이 있고(ACQ-7 \geq 1.5), 폐기능의 저하가 있는(preFEV₁ 60~90%) 천식환자 2,103명을 대상으로 tiotropium respimat 5 μ g qd, tiotropium respimat 2.5 μ g qd, salmeterol 50 μ g bid, placebo의 네 군으로 나누어 24주 후 peak FEV₁과 trough FEV₁을 비교하였다(MezzoTinA)⁸. Peak FEV₁은 tiotropium 5 μ g, tiotropium 2.5 μ g, salmeterol 군에서 각기 185 mL, 223 mL, 196 mL 통계적으로 유의하게 증가하였고, trough FEV₁은 146 mL, 180 mL, 114 mL 증가, morning PEF는 24.3 L/min, 25.4 L/min, 24.8 L/min 증가하였다. 저자들은 이 연구에서 tiotropium 5 μ g 군과 tiotropium 2.5 μ g이 별다른 결과 차이를 보이지 않은 것은 tiotropium 2.5 μ g 군에 기관지확장제 가역성이 더 높은 환자가 많이 포함되어서라고 설명하였다. 이 연구에서 tiotropium 2.5 μ g 군은 중증 급성악화와 천식의 악화까지의 시간을 증가시켰지만, tiotropium 5 μ g은 모두 유의하지 않았고, salmeterol은 천식의 악화까지의 시간만 늘려주었다. MCID 이상의 삶의 질 향상을 가져온 환자의 비율은 세 군 모두에서 유의하게 증가하였으며, 약제 사용 관련하여 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

3) 저용량 흡입스테로이드와의 병합요법

2010년 NEJM에 Peters 등⁹은 저용량 ICS (beclomethasone 80 μ g bid) 사용에도 폐기능이 저하되어 있고(FEV₁ 40~70%), 천식증상이 지속되는(일주일에 6회 이상의 천식증상 및 증상완화제 사용, 2회 이상의 야간증상) 성인 천식환자 210명을 대상으로 14주간 tiotropium handihaler 18 μ g qd 또는 salmeterol 50 μ g bid를 추가한 군과, beclomethasone 용량을 2배로 증량한 군(160 μ g bid)의 치료효과를 비교하였다(TALC). Morning PEF는 tiotropium 군에서 ICS 증량 군에 비해 25.8 L/min 증가하고, salmeterol 군에서는 19.4 L/min 증가하였으며, 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. PreFEV₁은 tiotropium 군에서는 ICS 증량 군에 비해 100 mL의 유의한 증가를 보였으나, salmeterol 군은 유의한 차이를 보이지 못하였다. 천식조절수준(ACQ)과 천식관련 삶의 질(AQLQ) 측면에서는 tiotropium 군과 salmeterol 군 모두 유의한 호전을 보였으나 두 군 모두 MCID에 미치지 못하는 수준이었다. 이후 Paggiaro 등¹⁰이 저용량 ICS 사용 중 폐기능 저하(FEV₁ 60~90%)와 천식관련증상(ACQ \geq 1.5)를 보이는 465명

의 천식환자를 대상으로 tiotropium respimat 5 μ g, tiotropium respimat 2.5 μ g, placebo를 추가하여 12주 후 치료 효과를 비교하였다(GraziaTinA study). Peak FEV₁은 tiotropium 5 μ g과 tiotropium 2.5 μ g에서 각기 128 L/min, 159 L/min 증가하였고 mean PEF 또한 양 군에서 유의하게 증가되었다. 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

4) Tiotropium respimat의 적절한 용량

중등도 이상의 ICS에 tiotropium respimat 병합요법의 효과를 보고자 했던 MezzoTinA study와 저용량 ICS에 tiotropium respimat 병합요법의 효과를 비교한 GraziaTinA study 모두에서 tiotropium 2.5 μ g을 사용한 군에서 통계적으로 유의하지는 않으나 수치 상으로 tiotropium 5 μ g에 비해 더 높은 FEV₁의 증가를 보고하였으나, Ohta 등¹¹이 일본에서 시행한 tiotropium의 장기 효과를 비교한 연구를 보면 결과는 비교적 명확하다. 이들은 중등도의 ICS 사용에도 천식관련증상이 있고(ACQ7 ≥ 1.5) 폐기능 저하(FEV₁ 60~90%)된 천식환자 285명을 대상으로 tiotropium respimat 5 μ g qd, tiotropium respimat 2.5 μ g qd, placebo 세 군으로 나누어 52주 후 치료 효과와 안정성을 비교하였다. 24주 후 tiotropium 5 μ g과 2.5 μ g 양 군 간에 유의한 효과 차이를 보이지는 않았으나, 52주 후 tiotropium 5 μ g 군에서 tiotropium 2.5 μ g 군에 비해 유의한 trough FEV₁의 증가(112 mL)와 trough PEF의 증가(34.2 L/min)를 보고하였기 때문에 천식 환자에 대하여 tiotropium respimat을 추가할 때는 5 μ g의 용량을 사용하는 것을 추천할 수 있겠다. 이 연구에서 tiotropium의 52주 장기 사용 후에도 심혈관사건을 포함한 특별한 부작용은 차이를 보이지 않았다.

3. 결론

Tiotropium의 병합요법은 흡입스테로이드 사용에도 불구하고 증상조절이 잘 되지 않고 폐기능 저하가 있는 천식 환자에서 폐기능과 최대호기유속을 호전시키고, 급성악화의 빈도를 감소시켜 효과적인 천식 조절에 도움이 될 것으로 기대된다. 현재 COPD 환자를 대상으로 사용 중인 약물이며 임상시험결과로는 비교적 안전한 것으로 여겨지지만, 향후 장기간 사용 시의 안전성과 실효성에 대한 추가 연구가 필요하다.

References

1. World Health Organization, Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases 2007. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
3. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010;19:150-7.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
5. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
6. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
7. Bateman ED, Kommann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
8. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-

- bo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:367-76.
9. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
 10. Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova Z, et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.017. [Epub ahead of print]
 11. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long-Term Once-Daily Tiotropium RespiMat® Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PLoS One* 2015;10:e0124109.