

## 알레르기질환에서 류코트리엔 조절제의 적용

건국대학교 의학전문대학원 소아과학교실

박 용 민

서 론

알레르기 질환에서 사용하는 약물로 국소 혹은 전신성 스테로이드제가 가장 기본이라고 할 수 있으나 실제 임상에서는 증상 완화를 위해서 혹은 스테로이드제의 사용을 대체하기 위해서 여러 종류의 약물이 사용되고 있다. 그 중에서 가장 대표적인 약물이 류코트리엔 조절제라고 할 수 있다.

### 알레르기질환에서의 류코트리엔 조절제 역할

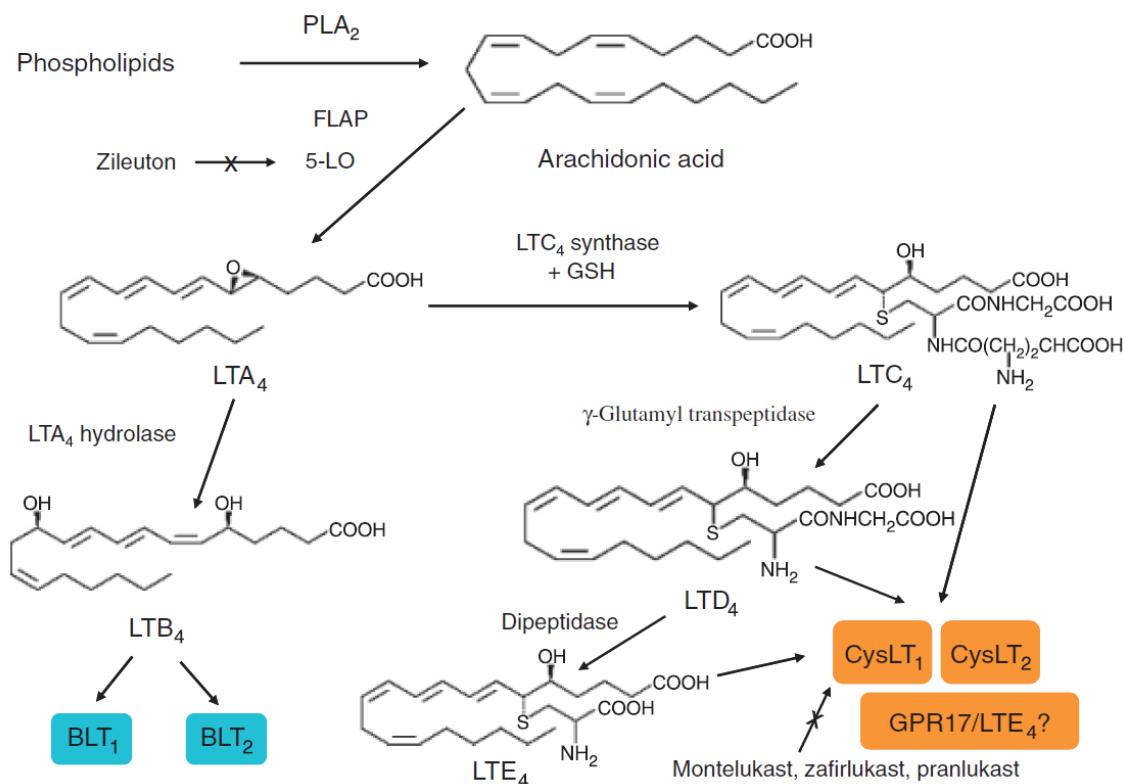
류코트리엔(leukotriene)은 arachidonic acid로부터 유래하는 지질 매개체(lipid mediator)이다. 류코트리엔의 생성과정은 Fig. 1과 같으며 그 중 류코트리엔 C4 (LTC4), LTD4, LTE4를 cysteinyl leukotriene (CysLT)이라고 한다. CysLT는 G protein-coupled receptor (GPCRs) superfamily에 속하는 CysLT 수용체와 결합함으로써 우리 몸에서 biologic effect를 나타낸다. CysLT 수용체 중 CysLT1과 CysLT2에 대해서는 유전자배열까지 밝혀져 있는 상태이다.

류코트리엔 수용체 억제제(leukotriene receptor antagonist, LTRA)로는 montelukast, zafirlukast, pranlukast가 있고 5-lipoxygenase (5-LO) 억제제로는 zileuton이 있으며 LTRA와 5-LO 억제제를 총칭하여 류코트리엔 조절제(leukotriene modifiers)라고 부른다. 현재 국내에서 시판되고 있는 류코트리엔 조절제는 Table 1과 같다.

#### 1. 천식

천식에서의 CysLT의 역할은 이미 잘 알려져 있다. 이들은 기관지 수축, 기관지과민성 유도, 평활근 충식, 기도 부종, 점액분비, 염증세포 화학주성 증가, 염증세포 활성화 등에 관여하고 실제 천식 환자에서의 소변이나 호기농축액(exhaled air condensate)에서 CysLT의 증가가 관찰된다.

류코트리엔 조절제를 천식 환자에게 투여하면 천식 증상 감소, 기관지과민성 감소, 삶의 질 향상, 기관지 수축 억제 등의 효과가 나타난다. 또한 기관지 염증을 억제하여 기관지 점막, 유도객담 또는 기관지폐쇄체



**Fig. 1.** Biosynthetic pathway of leukotrienes (LT), LT receptors, and mechanisms of action of leukotriene modifiers. (CysLT, cysteinyl leukotrienes; FLAP, five-lipoxygenase-activating protein; GSH, glutathione; 5-LO = 5-lipoxygenase; PLA2, phospholipase A2).

**Table 1.** Classifications and doses of leukotriene modifiers

	Montelukast	Pranlukast	Zafirlukast	Zileuton
상품명	싱글레어, 투케어, 모놀레어, 몬테론, 뉴마스트, 류카트린, 몬테루브이, 몬테잘, 애스몬테	씨투스 오논 프라네어 프라카논	아콜레이트	-
용법 / 용량	2~5세 4 mg 6~14세 5 mg 15세 이상 10 mg	전조시럽 10 mg/kg or 450 mg/일 오논 캡슐 225 mg bid	12세 이상 20 mg bid	-

물(BAL)의 염증세포 수를 감소시킨다. 따라서 류코트리엔 조절제는 기관지 수축을 억제하는 것 뿐 아니라 기도의 염증 자체를 감소시키는 효과를 가지고 있다는 것을 알 수 있다.

최근 개정된 2014년 GINA 가이드라인에서 류코트리엔 조절제는 단독요법(monotherapy) 또는 흡입용 스테로이드제와의 병합요법(add-on therapy)으로 사용된다. 류코트리엔 조절제는 흡입용 스테로이드만으로 치료가 충분하지 않는 경우 지속성  $\beta$  항진제(long-acting  $\beta$  agonist, LABA)처럼 병합요법으로 사용하게

된다. 특히 스테로이드가 CysLT의 합성을 억제하는 효과가 제한적이라는 점을 고려하면 류코트리엔 조절제와의 병합은 좋은 효과를 기대할 수 있다(Fig.2).

류코트리엔 조절제는 흡입용 스테로이드제에 비하여 항염증 효과가 떨어지지만 알레르기비염이 동시에 있는 경우, 아스피린 과민성 천식, 스테로이드에 대한 심한 거부감이 있거나 흡입기구를 제대로 사용하지 못하는 경우에는 류코트리엔 조절제를 사용하는 것이 좋다.

류코트리엔 조절제는 순응도가 좋고 투여하기가 간편하며 대단히 안전하다는 점 때문에 특히 소아에서 사용 빈도가 높다고 할 수 있다. 흡입용 스테로이드제에 대한 병합요법으로 천식 치료에 사용되고 있고 일부 연구에서는 12세 이하의 중등증 혹은 중증 천식 환자에서 단독요법으로도 천식의 임상증상이 호전되었다고 보고하고 있다. Garcia 등은 6-14세 사이의 경증 지속성 천식 환자 994명을 대상으로 montelukast 혹은 흡입용 스테로이드를 12개월간 투여하는 다기관 이중맹검 무작위 대조연구(MOSAIC)를 시행하였다. 이 연구에서 류코트리엔 조절제는 흡입용 스테로이드제와 비교하여 응급약물 사용한 날짜에서 차이가 없었다. 따라서 montelukast가 흡입용 스테로이드제와 동일한 효과를 보였다고 할 수 있겠으나 FEV1이나 삶의 질 등을 비교하였을 때에는 흡입용 스테로이드제가 류코트리엔 조절제보다 우월하였다. 이 연구를 통하여

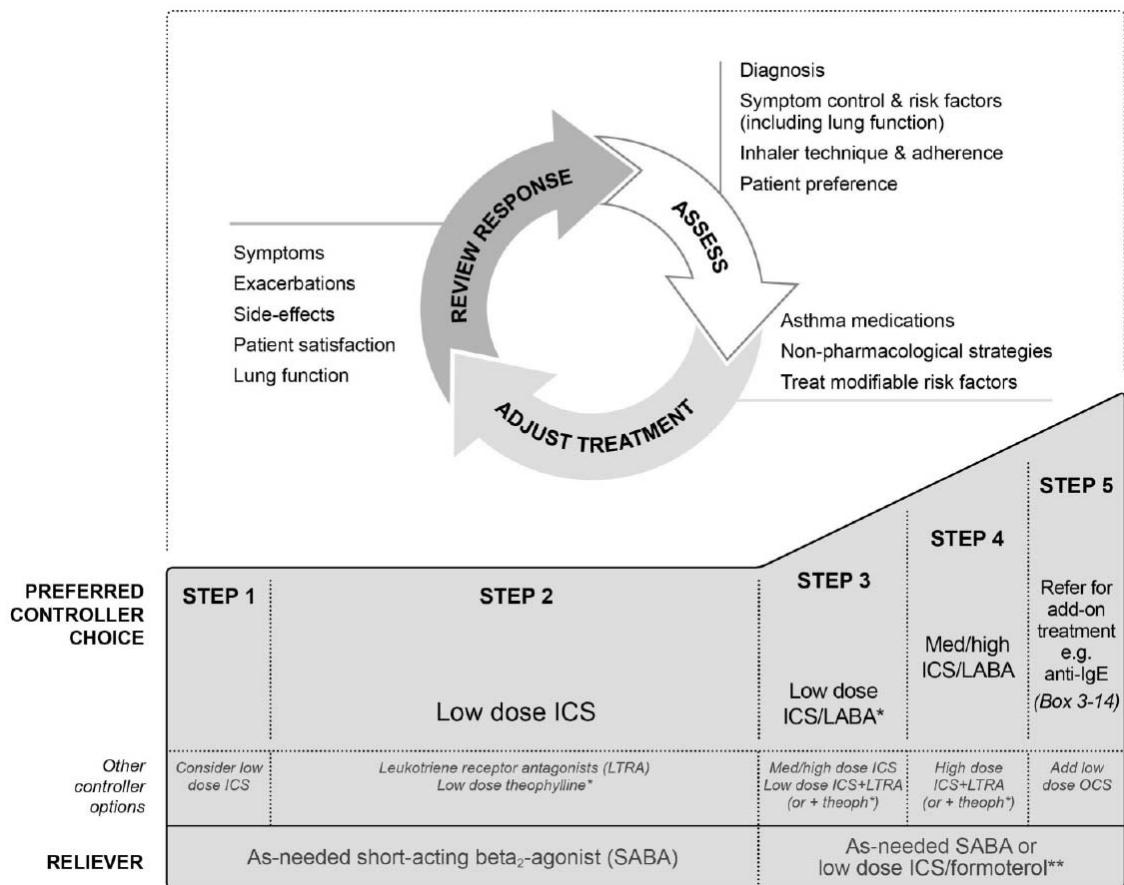


Fig. 2. Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk (GINA 2014).

여 montelukast가 소아에서 장기간 투여되어도 안전하다는 점이 입증되었고 천식의 임상증상을 감소시키는 효과가 있다는 점이 증명되었다. 그러나 약물의 효과만 고려한다면 류코트리엔 조절제가 흡입용 스테로이드제를 대신하지는 못한다고 할 수 있다.

2014년에 일본 알레르기학회에서 발간한 가이드라인(2014 Japanese guideline for childhood asthma)에서는 2세 미만의 소아에서는 step 2에서 저용량 흡입용 스테로이드보다 류코트리엔 조절제를 기본 약물로 사용할 것을 권고하고 있다(Table 2).

천식 유지요법에서 류코트리엔 조절제 효과가 입증된 것에 비해서 천식 급성 악화에서는 그 효과가 입증되지 못하였다.

## 2. 알레르기비염

천식 치료제로 개발되었던 류코트리엔 조절제는 알레르기비염의 치료를 위해서도 사용되기 시작하였으며 알레르기비염에서 류코트리엔 조절제의 효과에 대해서는 이미 많은 연구결과가 보고되었다. 계절성 알레르기비염과 통년성 알레르기비염 환자 모두에서 montelukast를 투여하였을 때 위약군에 비하여 비염 증상이 호전되었다. Montelukast를 단일제제로 투여하였을 경우에도 비록 비강내 스테로이드제 보다는 효과가 적었지만 항히스타민제와는 동일한 정도의 임상적 호전을 보여주었다. 알레르기비염과 천식을 동시에 가지고 있는 환자에서는 위약군에 비하여 montelukast를 투여하는 경우 비염과 천식 증상이 모두 호전되었다. 성인을 대상으로 한 이와 같은 연구 결과는 알레르기비염이 류코트리엔 조절제에 의해 잘 조절될 수 있음을 보여주고 있다. 그러나 Montelukast를 항히스타민제와 함께 병합투여하는 경우 비강내 스테로이드제를 단독으로 투여하는 경우보다 효과가 뛰어나지는 않다.

2010 ARIA 가이드라인에서는 알레르기비염을 통년성과 계절성으로 구분하기 보다는 천식과 같이 비염의 발생빈도와 증상의 중증도를 가지고 분류하기 시작하였고 비염 환자의 중증도와 주된 비염 증상에 따라 치료하는 것을 권고하고 있다. ARIA 가이드라인에서도 주된 알레르기비염 치료 약물로는 비강내 스테로이드제 사용을 추천하고 있다(Fig. 3). 비염 증상에 따른 약물의 효과는 Table 3와 같다.

**Table 2.** Asthma management in children under 2 years of age

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4
Basal therapy	SABA as needed	LTRA &/or DSCG	medium dose ICS	high dose ICS + LTRA
Additional therapy	LTRA &/or DSCG	low dose ICS	LTRA patch LABA	patch LABA theophylline

LTRA, leukotriene receptor antagonist; ICS, inhaled corticosteroid; DSCG, disodium cromoglycate; LABA, long acting beta agonist.

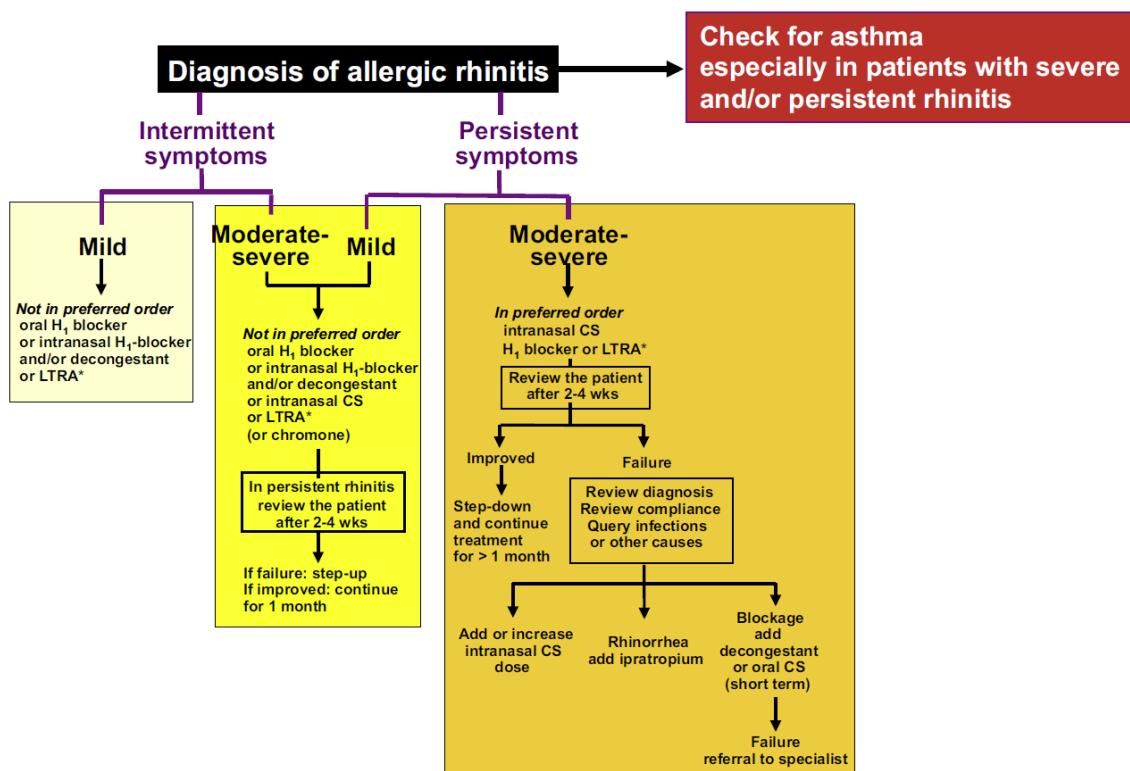


Fig. 3. Recommendation of allergic rhinitis treatment (2010 ARIA).

Table 3. Symptomatic effects of drugs in allergic rhinitis

	Rhinorrhea	Congestion	Sneezing	Itching	Eye symptom
Antihistamine (oral)	++	±	++	+++	++
Antihistamine (nasal)	++	±	++	++	-
Nasal CS	+++	+++	+++	++	++
Decongestant (oral)		+	-	-	-
Decongestant (nasal)		++++	-	-	-
Leukotriene modifier	+	++	+	+	+

(Allergy 2000;55:116-34)

### 3. 바이러스성 호흡기감염에 의한 천명

Bisgaard 등은 respiratory syncytial virus에 의한 세기관지염으로 입원한 3-36개월 환자 130명을 대상으로 montelukast를 투여하여 치료효과를 조사하였다. 이들은 환자를 무작위로 두 군으로 분류한 후 이중맹검법으로 28일 동안 montelukast 또는 위약으로 치료한 후 증상의 변화를 보았는데 montelukast를 투여한 군에서 증상이 없었던 일수가 더 많았고 급성 악화 혹은 급성 악화까지 걸리는 시간 등에서 위약군에 비하여 좋은 효과를 보았다. 이들은 또 상기도 감염에 의하여 간헐적인 천식 발작이 있는 549명의 2-5세 환자를 대상으

로 montelukast 혹은 위약을 48주간 복용하게 한 후 이들의 질병 경과를 관찰하였다. Montelukast를 투여한 환자에서는 급성 악화의 빈도가 감소하였고 첫 증상악화까지 걸리는 시간이 늘어나는 효과가 있었다. 그러나 위약군과 비교하였을 때 경구용 스테로이드제를 투여하는 횟수에서는 차이가 없었다.

또한 2-14세 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 6주 동안 montelukast를 투여한 경우 9월 바이러스에 의한 급성 천식 악화로 인한 예상치 못하였던 병원 방문률 78% 정도 줄였다는 보고도 있다.

이러한 결과는 바이러스 감염에 의한 천명에서도 류코트리엔 조절제가 유용하다는 사실을 보여주고 있으며 향후 바이러스 감염에 의하여 나타나는 천명에서 류코트리엔 조절제의 투여가 천명 환자의 질병경과를 장기적으로도 변화시키는지에 대해서도 규명되어야 한다.

#### 4. 알레르기 피부질환

만성 두드러기 환자의 혈청에서도 류코트리엔치가 상승하였고 아토피피부염 환자의 혈청에서는 LTC4가 증가하였으며 요에서는 LTE4치가 상승하였음이 밝혀진 이후 아토피피부염이나 두드러기 등과 같은 알레르기 피부질환에서의 류코트리엔 조절제 효과에 대한 많은 연구가 시행되었다.

아토피피부염의 치료로는 피부관리, 항원 또는 피부자극 물질의 회피, 적절한 국소 스테로이드제의 사용 등이 기본이지만 일부 환자의 경우에는 이러한 치료에도 잘 반응하지 않으므로 추가적인 치료방법이 필요하다. 그 중 하나가 아토피피부염에서 류코트리엔 조절제를 투여하는 방법이다. 류코트리엔이 천식 환자의 기도에서 염증을 일으키는 것과 같이 아토피피부염 환자의 피부에서 염증을 일으킬 가능성에 대해서는 추론하고는 있지만 아직 증명된 바는 없다. 그러나 아토피피부염 환자에서 zafirlukast를 투여하여 증상의 호전을 보였다는 보고가 나오고 있으며 무작위 대조군 연구에서는 montelukast의 투여가 cetirizine과 유사한 효과를 나타내기도 하였다. 이러한 무작위 대조연구는 일부 소아에서도 보고되고 있으나 아직 소규모의 제한된 환자군을 대상으로 한 연구이므로 앞으로 더 많은 연구가 필요한 분야라고 할 수 있겠다.

#### 부작용

류코트리엔 조절제는 소아부터 성인 연령까지 이미 안전성은 입증되어 있으나 일부 환자에서 간효소 수치 상승이 보고되고 있다. 대부분의 경우 약물 투여를 중단하면 다시 정상으로 돌아오지만 드물게 간기능 부전으로 진행하는 경우도 보고되었으므로 류코트리엔 조절제를 투여하는 동안 정기적인 간기능 검사가 필요하겠다. 일부 환자의 경우 Churg-Strauss 증후군이 나타났으나 아직 인과관계 등은 명확하지 않다. 또한 극히 일부에서 자살충동을 느꼈다는 의약품 시판후조사(post market surveillance)가 있었으나 그 이후에는 이와 같은 부작용을 호소하는 환자들이 없었다.

## 요 약

류코트리엔 조절제는 비록 스테로이드제보다 천식이나 알레르기비염에서 항염증 효과는 떨어지지만 안전하고 약물 투여에 대한 순응도가 높으며 투여가 간편한 장점을 가지고 있다. 현재 천식과 알레르기비염에서의 효과가 인정되어 미국 FAD로부터 승인을 받은 상태이며 바이러스성 감염에 의한 천명 또는 아토피 피부염 등으로 사용 영역이 넓어지고 있다.

## 참 고 문 헌

1. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-62.
2. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007;120:e702-12.
3. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000;55:116-34.
4. 2014 Global Initiative for Asthma Guidelines
5. Scadding GW1, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:370-6.
6. Bousquet J, Demoly P, Humbert M. Montelukast in guidelines and beyond. *Adv Ther* 2009;26:575-87.
7. Nettis E1, D'Erasmo M, Di Leo E, Calogiuri G, Montinaro V, Ferrannini A, et al. The employment of leukotriene antagonists in cutaneous diseases belonging to allergological field. *Mediators Inflamm* 2010;2010. pii: 628171.
8. Welsh E1, Chavasse R, Watts K, Cates C. Leukotriene receptor antagonists for exacerbations of asthma. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:226-7.
9. Pacheco Y1, Freymond N, Devouassoux G. Impact of montelukast on asthma associated with rhinitis, and other triggers and co-morbidities. *J Asthma* 2014;51:1-17.
10. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.
11. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009585
12. Cobanoglu B1, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:203-8.
13. Sardana N1, Santos C, Lehman E, Craig T. A comparison of intranasal corticosteroid, leukotriene receptor antagonist, and topical antihistamine in reducing symptoms of perennial allergic rhinitis as assessed through the Rhinitis Severity Score. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:5-9.
14. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs* 2007;67:887-901.