

기관지천식의 새로운 치료

이화의대 내과

조 영 주

서 론

기관지천식은 만성적인 기도의 염증질환으로 인구의 10%이상이 앓고 있으며 경제적, 사회적인 부담이 지속적으로 증가하고 있는 질환이다.

그동안의 천식의 치료는 기도의 만성적인 염증질환이라는 근거로 염증을 조절하는 항염증치료제인 스테로이드제와 루코트리엔조절제가 가장 중요한 치료제였으며, 이와 함께 기도의 가역적인 수축을 풀어주는 여러 종류의 기관지확장제로 치료를 하였다. 물론 아직까지 이러한 염증조절과 기도확장치료가 주요 치료임에는 변화가 없으나 최근 몇 년간 천식의 표현형 즉 phenotype 과 endotype에 따른 맞춤형 치료에 대한 연구 및 제안들이 주장되고 있다.^{1,2} 따라서 1차적인 항염치료제와 기관지확장에도 잘 조절되지 않는 난치성 천식 혹은 중증 천식에 대한 새로운 약제들의 개발이 많이 이루어지고 있으며 그 가운데에 실제로 담배를 피는 천식환자 중 만성폐쇄성폐질환(COPD)와 천식이 같이 혼재해 있는 ACOS(asthma -COPD overlap syndrome)를 겨냥한 새로운 흡입제가 출시되었다.^{3,4}

본문은 주로 phenotype 과 endotype를 중심으로 개발된 새로 나온 약제 들과 ACOS 를 겨냥한 새로운 약제를 중점으로 소개하고자 한다.

1. 2016년 GINA 가이드 라인에 소개된 새로운 치료제

1993에 처음 보고서가 나온 이후 그동안 수차례의 개정 보완을 거쳐 2016년 최신보고서가 나오게 되었다.⁵ 최근 몇 년 사이 가장 큰 변화는 천식의 중증도를 후향적으로 평가하여 기존의 약제로 잘조절이 되는가 여부로 중증도를 판단한다는 것이다. 즉 1-2단계의 치료제로 조절이 되면 경증, 3단계로 조절되면 중등증, 4-5단계로 조절이 되거나 이 단계까지 치료에도 조절이 안되는 천식은 중증천식으로 분류하였다. 2015년에 비교하여 2016년도에는 5단계 치료에서 기타 조절제로 분류되었던 tiotropium이 1차 선택 치료제로써 추천되었고 mepolizumab가 추가되었다(Fig. 1).

또한 새로 개발된 흡입제가 약제 목록에 추가되었다(Table 1). 중증천식에서는 페노타입에 따른 치료제로

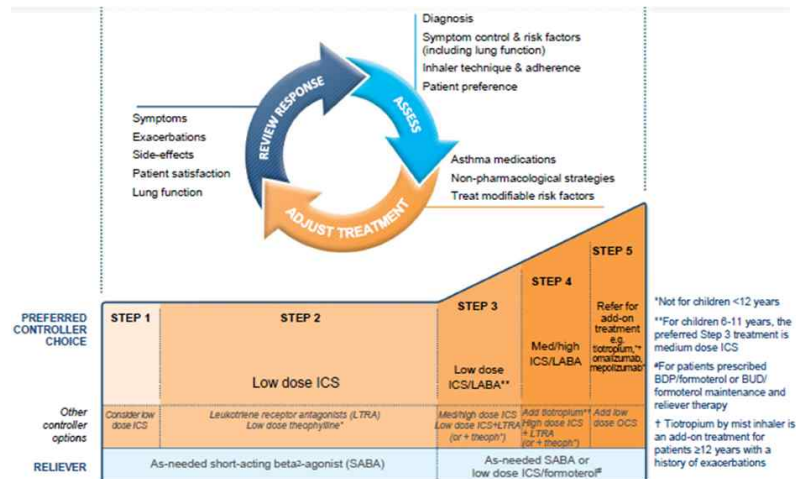


Fig 1. Stepwise management-pharmacotherapy (Adapted GINA 2016, Box 3-5)

Table 1. Low, Medium and high dose inhaled corticosteroids in adults and adolescents (≥ 12 years) (Adapted GINA 2016, Box 3-6)

Inhaled corticosteroid	Total daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclomethasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

- This is not a table of equivalence, but of estimated clinical comparability
- Most of the clinical benefit from ICS is seen at low doses
- High doses are arbitrary, but for most ICS are those that, with prolonged use, are associated with increased risk of systemic side-effects

따로 분류하여 추가치료제로 여러 약제를 소개하였다. 즉 중증 알레르기성 천식에는 omalizumab가, 중증 호산구성 천식에는 mepolizumab(IL-5), AERD(aspirin-exacerbated respiratory disease)에는 LTRA, 천식의 악화를 줄이기 위하여 가래의 분석에 따른 치료를 스테로이드 용량조절로 하는 법도 소개하였다.

2. 새로운 기관지확장제

속효성기관지확장제가 아직도 중요한 증상완화제이지만 이 약제는 이전의 약제 이후 특별히 더 개발된 것은 없다. 최근에 새로 나오는 확장제는 주로 지속형 베타 2 항진제(long-acting inhaled β_2 -agonists:이하 LABAs)와 지속형 무스카리닌 항진제 (long acting muscarinic antagonists:이하 LAMAs)들이다.⁶ 특히 ACOS개념에 대한 발전으로 LABA-LAMA 복합제들이 여러회사에서 개발 시판되고 있다. 이들은 주로 하루1회

흡입하는 이점이 있으며 각각 여러 종류의 흡입기기로 나와 있어서 환자에 따라 그들의 특징과 순응도에 따라 선택의 범위가 넓어진 것도 사실이다. 기존의 하루한번 사용하는 LAMAs(tiotropium, glycopyrrolate, umeclidinium)에 LABAs(indacaterol, vilanterol, olodaterol) 이외에 최근에 하루 한번 사용하는 LAMA인 revefenacin (TD4208), LABA인 abediterol 이 개발 시판되기 시작했다. 고정용량의 LABA-LAMA복합제인 indacaterol-glycopyrrolate, vilanterol-umeclidinium, olodaterol-tiotropium과 하루 두 번 사용하는 formoterol-glycopyrrolate 와 formoterol-aclidinium이 사용되고 있지만 이들 복합제는 천식보다는 주로 COPD를 위해 개발된 약제들이다. 최근에는 ICS-LABA-LAMA의 복합제가 출시될 예정으로 이는 주로 중증의 COPD, 중증의 천식, ACOS 환자에게 이점이 있을 것으로 기대되고 있다. ICS 와 LABA 두가지 복합제의 경우도 최근에는 하루 한번 사용할 수 있는 지속형들이 시판되어 많은 천식환자들이 사용하고 있으며 이는 흡입제의 순응도를 높이는 이점이 있으나 고정적인 사용으로 환자의 상태에 따른 조절이 힘들다는 단점도 있다. 이외에 Muscarinic Antagonist- β 2-Agonists (MABAs)이 개발되어 임상 연구 중에 있다.⁷

3. 새로운 코티코스테로이드제

기존의 하루 2회 사용하는 ICS이외에 하루 한번 사용할 수 있는 fluticasone furoate와 vilanterol의 복합제가 시판되어 사용중에 있다. 최근에는 더 안전한 스테로이드제를 찾기 위한 노력이 지속되면서 여러 종류의 nonsteroidal selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs)가 개발 중에 있다.⁸

4. Phosphodiesterase inhibitors

Phosphodiesterases (PDEs)은 세포내에서 cyclic nucleotides (cyclic AMP and cyclic GMP)을 파괴하는 것으로 PDE 억제제는 일반적으로 항염증효과가 있는 것을 알려져 있다.

그 중 PDE4는 호중구, T세포 대식세포 등에 존재하여 COPD 와 중증 천식의 염증을 억제하는 것으로 선택적인 PDE4 inhibitor인 roflumilast가 COPD 와 ACOS 환자에게 유용하게 처방되고 있다. 일부 환자에서는 효과가 있으나 약제의 부작용으로 많은 환자가 사용하지는 못하고 있는 실정이며 최근에는 이런 부작용을 감안하여 흡입제로 사용할 수 있는 약제들이 연구 중에 있으나 효과가 입증되지 못하고 있으며 다른 여러 선택적인 억제제들이 연구 중에 있다.⁹

5. Kinase inhibitors

다양한 kinase pathway들이 COPD 와 중증천식환자에서 활성화되어 있으며 여러 전사인자들을 활성화시켜 스테로이드 저항성 호중구성 염증반응에 관여한다고 알려져 있다(Fig. 2). 이를 근간으로 여러 kinase 억제제들이 연구되고 약제로 개발되는 노력들이 시도되어 왔으나 아직까지 임상에 유용한 약제는 개발되지 않은 상태이다.¹⁰

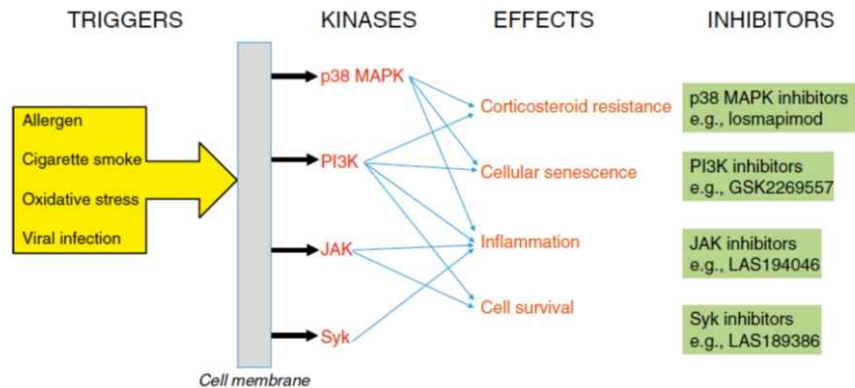


Fig. 2. Kinase inhibitors in development for airway disease. Adapted from ,Gross NJ and Barns PJ .Am J of Repir Crit Care Med 2017, 195:155-166

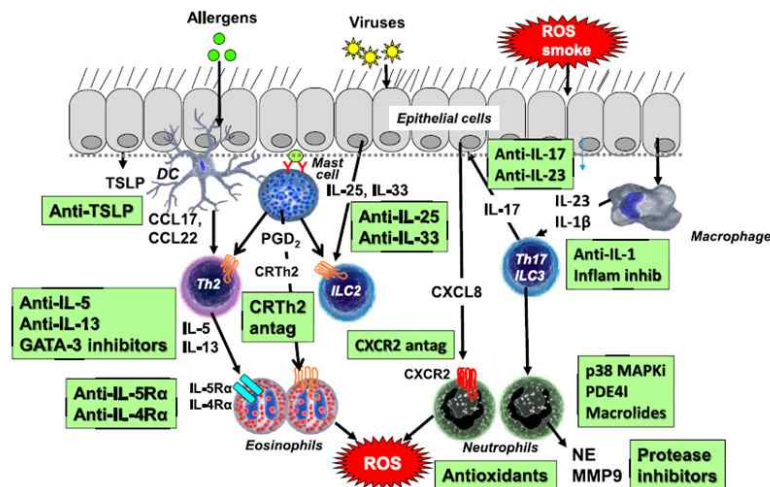


Fig. 3. Targeting inflammation in airway disease. Adapted from ,Gross NJ and Barns PJ .Am J of Repir Crit Care Med 2017, 195:155-166

6. 화학매체의 억제제

lipid mediator, cytokines, chemokines peptides 들을 포함한 다양한 염증의 화학매체들이 천식과 COPD의 복잡한 염증반응에 관여하는 것으로 알려져 있다(Fig. 3).

대부분 연구개발 중에 있으며 이중 cytokine 억제제 일부가 임상연구가 완료되어 곧 환자에게 처방할 수 있게 된다.¹¹

치료에 잘 반응 안하는 호산구성 중증 천식에서 IL-5 blocking 항체, mepolizumab와 reslizumab 와 수용체 (IL-5Rα) 를 표적으로 하는 benralizumab가 개발이 되었다(Table 2). 이러한 항 IL-5 치료제는 천식의 악화를 현저하게 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그 외에 IL-13억제의 약제도 시도가 많이 되었으나 현재는 IL-4 와 IL-13의 공통 수용체인 IL-4Ra를 막는 dupilumab 만이 천식악화를 감소시킨다는 임상결과를 도출하고

Table 2. Exacerbation reduction and lung function in anti-IL-5 biologics*

Drug	Regulatory status	Dosing	Frequency	Route	Blood eosinophilia cutoff [†]	Exacerbation reduction rate [‡]	Change in FEV1 compared with placebo
Mepolizumab	Approved 2015	100 mg	Q4W	SC	≥ 150 cells/μL at screening or ≥ 300 cells/μL in previous year	53%	98 mL
Reslizumab	Approved 2016	3.0 mg/kg	Q4W	IV	≥ 400 cells/μL	50%-59%	90-126 mL
Benralizumab	Phase 3	30 mg	Q4W or Q8W [§]	SC	≥ 300 cells/μL	36% (Q4W) 28% (Q8W) 45% (Q4W) 51% (Q8W)	125 mL (Q4W) 116 mL (Q8W) 106 mL (Q4W) 159 mL (Q8W)

FEV1, Forced expiratory volume in 1 s; IV, intravenous; Q4W, every 4 wk; Q8W, every 8 wk; SC, subcutaneous.

*Patient populations between studies are not the same in regard to clinical characteristics such as exacerbations or severity.

[†] Cutoff value for blood eosinophil counts in patient population.

zRate ratio vs placebo.

xFirst 3 doses every 4 wk.

Adapted from Katial TK et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:S1-S14)

Table 3. Potential biomarker targets for non-anti-IL-5 biologics

Drug	Regulatory status	Dosing	Frequency	Route	Target	Potential biomarker target(s)
Omalizumab [†]	Approved 2002	150<comma> 225<comma> 300<comma> or 375 mg	Q2W or Q4W	SC	IgE	IgE
Tralokinumab	Phase 3	300 mg	Q2W	SC	IL-13	DPP-4<comma> periostin
Dupilumab	Phase 3	200 or 300 mg	Q2W or Q4W	SC	IL-4Ra	Eosinophils<comma> eNO
Lebrikizumab	Phase 3 complete [‡]	37.5 or 125 mg	Q4W	SC	IL-13	Sputum IL-13<comma> periostin<comma> DPP-4

DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4; eNO, exhaled nitric oxide; IL-4Ra, IL-4 receptor alpha; Q2W, every 2 wk; Q4W, every 4 wk; Ra, receptor alpha; SC, subcutaneous.

*Patient populations between studies are not the same in regard to clinical characteristics such as exacerbations or severity.

[†] Data based on phase 3 studies.

zData inconclusive to date.

Adapted from Katial TK et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:S1-S14)

있다(Table 3). 이 항체는 특히 호산구수와 상관없이 효과가 있어서 COPD 나 ACOS 환자에게 효과가 있을 것으로 추정되고 있다.^{12,13}

결론

기관지 천식의 치료는 전통적인 가이드라인 근거의 단계별 치료에서 천식의 Phenotype과 endotype에 따른 환자별 맞춤치료로 변화 발전하고 있다. 중증 난치성천식에서 특히 ACOS타입에 대한 다양한 LABAs, LAMAs 혼합약제의 사용이 최근 중요한 치료로 대두되고 있으며, 생물학적 약제 즉 염증매체를 억제하는 치료제가 개발 연구가 많이 되었으며 이중 한 두가지는 이미 곧 우리나라에서도 치료제로 사용 될 수 있다. 앞으로도 새로운 수많은 치료제들이 개발될 것이며 결국 이는 천식의 타입 별 맞춤 치료 경향으로 발전 될 것이다.

REFERENCES

1. Koczull AR , Vogelmeier CF, Gam H and Renz H. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discovery Today*. 2017;22: 388-96
2. Hizawa N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2016;46:678-87
3. Postma DS and Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241-9.
4. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:531-45
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. Available from: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Accessed October 24, 2016.
6. Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators: current and future. *Clin Chest Med* 2014;35:191-201.
7. Cazzola M, Lopez-Campos JL, Puente-Maestu L. The MABA approach: a new option to improve bronchodilator therapy. *Eur Respir J* 2013;42:885-7.
8. Sundahl N, Bridelance J, Libert C, De Bosscher K, Beck IM. Selective glucocorticoid receptor modulation: new directions with non-steroidal scaffolds. *Pharmacol Ther* 2015;152:28-41.
9. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:81-90.
10. Gross NJ and Barnes PJ. New therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J of Respir Crit Care Med* 2017;195:155-66
11. Dunn RM, Wechsler ME. Anti-interleukin therapy in asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:55-65
12. Katia RKL, Bensch GW, Busse WW, Chipps BE, Denson JL, Gerbe AN. et al. Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:S1-S14
13. Mitchell PD, El-Ghannai AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:38-48.