



만성호흡기질환(Chronic Respiratory Diseases) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

만성호흡기질환은 6개월 혹은 1년 이상 지속되는 질환으로 급성 질환과는 다르며, 장기간 동안 서서히 진행되면서 전염되지 않는 비감염성 질환이다. 만성호흡기질환에는 천식, 만성폐쇄성폐질환(폐기종, 만성기관지염) 등이 있으며 완전한 치료가 어렵고 증상도 비슷하게 나타난다.

천식은 만성 기도 염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 나타내는 질환이며, 가역적인 호기 시 기류 제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 질환으로 정의된다.

천식 치료약제는 조절제와 증상 완화제로 나누며, 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 규칙적으로 사용하고, 증상 완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로 필요할 때만 사용한다. 또한 이들 약제들의 제형은 흡입제, 경구제, 주사제, 패치제 등 다양하다. 이 중 주로 사용하는 흡입제는 약물을 직접 기도에 전달하여 고농도의 미세 약제 성분이 기도점막으로 투여되므로 전신 부작용은 최소화할 수 있다는 장점이 있다.

최근 호산구성 천식에 사용하는 약제들이 소개되고 있으며, 이 약제들은 전호산구성(pro-eosinophilic) 싸이토카인 IL-5 등을 표적으로 한 생물학적 제제이다. 현재 anti-IL5 항체로 mepolizumab (제품명: 누칼라주, Nucala[®])을 선두로 하여 reslizumab (제품명: 신퀘어 주, Cinqair[®]), lebrikizumab(국내 없음) 등이 있고, anti-IL13 항체로 tralokinumab (국내 없음) 및 benralizumab (국내 없음) 등이 있으며, anti-IL4 & IL13 항체로 dupilumab (국내 아토피피부염에만 승인) 등이 미 FDA에서 승인되었거나 승인 절차 중에 있다.

Mepolizumab은 세계 최초의 anti-IL5 항체로 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody, IgG1 kappa)이며, 미 FDA 승인에 이어 국내에서는 2016년 4월 '치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/ μ l 이



상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 $300 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 이상의 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법'으로 승인되었다.

Dupilumab (두필루맙, 제품명: 듀피젠티 프리필드 주, Dupixent[®])는 IL-4R α 억제제로 2018년 10월 미 FDA에서 '12세 이상 천식 환자의 치료'에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 인간 단클론 IgG4 항체로서 IL-4와 IL-13 수용체 복합체를 가지고 있는 IL-IL-4R α 에 특이적 결합하여 IL-4와 IL-13을 억제한다. 이 약제는 2017년 3월 미 FDA와 2018년 3월 국내에서 '국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료에서 이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여'에 승인된 바 있다.

만성폐쇄성폐질환은 비가역적 기류 제한으로 장기간에 걸쳐 진행되는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 소기도 질환과 폐실질 파괴(폐기종)가 복합적으로 작용하여 발생한다. 소기도의 만성염증은 기도 섬유화에 의해 구조적 변화를 일으켜 소기도를 좁아지게 한다. 또한 폐실질 만성염증은 가스 교환 장소인 폐포를 파괴하여 폐포와 소기도의 연결이 끊어지고 폐의 탄성반동이 감소되어 호기 시 기도가 좁아지거나 개방되지 않아 기류제한이 발생한다.

만성폐쇄성폐질환 치료제는 크게 기관지 확장제, 스테로이드, PDE4억제제로 구분한다. 기관지 확장제는 만성폐쇄성폐질환 치료의 중심 약제이며 효과 및 부작용 등을 고려하여 흡입제를 우선 사용하고 지속적인 증상이 있는 경우에는 속효성보다는 지속성 기관지 확장제 사용을 권장한다.

Reverfenacin (레베페나신, 제품명: 유펠리 흡입액, Yupelri[®])은 최초의 1일 1회 복용 분무형 장기지속형 무스카린 길항제로서, 2018년 10월 미 FDA에서 만성폐쇄성폐질환 환자들을 위한 유지요법제로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

특히 천식의 경우 2007년 개발된 최초의 생물학적 제제 omalizumab이 알레르기 천식에 승인된 이후 중증의 천식 치료를 위한 생물학 제제의 개발의 줄이 잇고 있다. 이를 생물학적 제제들이 임상현장에서 고질적인 호산구성 천식 치료에 좋은 결과를 도출하길 기대해본다.

▣ 천식

천식 치료약제는 조절제와 증상완화제로 나누며, 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 규칙적으로 사용하고, 증상완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로 필요할 때만 사용한다. 또한 이들 약제들의 제형은 흡입제, 경구제, 주사제, 패취제 등 다양하다. 그중 주로 사용하는 흡입제는 직접 기도에 전달하여 고농도의 미세 성분의 약제가 기도 점막으로 투여되므로, 전신 부작용은 최소화할 수 있다는 장점이 있다.

■ 조절제

▲ 흡입용

- ICS

ICS는 지속성 천식의 치료 약제 중 가장 효과적인 항염증 약제로 가능한 모든 천식 환자에서 사용할 수 있다. ICS는 천식 증상을 감소시키고 폐기능을 개선시켜 삶의 질을 호전시킨다. 또한 기도 염증을 조절하여 기도 과민성, 악화의 빈도 및 중증도 천식으로 인한 사망을 감소시킨다. 그러나 천식을 완치시키기는 못하며 상당수의 환자에서 ICS를 중단하면 수 주에서 수개월 내에 다시 천식 증상이 악화할 수 있다.

ICS는 지속성 천식을 치료하는 항염증 약제 중 가장 효과적이다. 흡입 스테로이드제는 기도 염증을 조절하고 기도 과민성을 호전시키며 폐기 능을 개선시킨다. 이를 통해 임상적으로는 천식 증상을 감소시켜 환자의 삶의 질을 개선하고 천식 악화의 빈도와 천식 사망률을 줄인다. 그러나 약제의 사용으로 천식을 완치시킬 수는 없으므로 ICS를 중단하면 수 주에서 수개월 내에 다시 천식 증상이 악화될 수도 있다.

일반적으로 효과적인 천식 조절을 위하여 ICS의 용량을 증가시키는 것보다 질병 조절제 중 다른 약제를 추가 하는 것이 더 효과적이다. 그러나 천식 조절이 만족스럽지 못한 경우 ICS의 용량을 올리면 심한 천식 악화를 줄일 수 있다.

- ICS/LABA

중간 용량 ICS로 시작하여 천식 조절이 안되면 흡입LABA를 추가할 수 있다. 흡입LABA와의 병합요법이 ICS 단독요법에 비해 천식 조절 상태에 더 빨리 도달한다. 따라서 천식 증상과 약간 증상을 감소시키고 천

식 악화의 발생을 줄이면서 폐기능을 호전시킨다. 아울러 단독요법에 비해 천식 증상과 약간 증상을 감소시키고 폐기능을 호전시키며 흡입SABA의 사용을 감소시키고 ICS의 용량을 줄일 수 있다. 특히 두 약제 성분 복합제는 환자가 사용하기 편리하여 치료 순응도를 높일 수 있다.

흡입LABA에는 formoterol과 salmeterol이 있다. 이 약제들은 기관지 확장제로 기도 염증을 억제하는 효과가 없기 때문에 천식 환자에게 단독으로는 사용하지 않고 ICS와 병합 시 가장 효과적이다. Salmeterol과 formoterol은 기관지 확장 효과와 기관지 수축 예방효과는 유사하지만, formoterol이 salmeterol보다 작용 시 작이 빨라 증상 예방 목적뿐 아니라 증상완화제로 사용할 수 있다.

흡입LABA의 부작용은 심혈관 자극, 골격근 진전, 저칼륨혈증 등이 있으나 경구제제보다 부작용이 더 적다. 또한 흡입SABA와 흡입LABA는 규칙적으로 사용하면 상대적으로 효과가 떨어질 수 있다.

▲ 전신용

- 류코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonist, LTRA)

국내에는 류코트리엔 수용체 길항제로서 montelukast, pranlukast, zafirlukast 등이 있다. 이 약제들은 약간의 기관지 확장 효과와 함께 기침을 줄이고 폐기능을 호전시키며, 기도 염증 및 천식 악화를 감소시킨다. 따라서 경증 지속성 천식 환자에서 ICS 대신 사용할 수 있으나, LTRA의 단독 사용은 저용량 ICS보다 효과는 적다. 하지만 초기 유지 치료에서 ICS를 원하지 않거나 사용할 수 없는 환자, ICS에 심한 부작용을 보인 환자 혹은 알레르기성 비염을 동반한 환자 등의 경우 초기 유지치료로 사용할 수 있다. 특히 아스피린 과민성 천식 환자에서 특히 도움이 될 수 있다. 이 약제의 부작용은 두통, 어지러움, 피로감 등 가벼운 중추신경계 부작용이 매우 드물게 발생할 수 있다.

- Methylxanthine계 약제

국내에는 Methylxanthine계 약제로서 theophylline, acebrophylline, acepifylline, aminophylline, bamifylline, doxofylline 등이 있다. 이 약제들은 장기간 사용하는 조절제로서 효능에 대한 연구는 부족하며 일차적 조절제로서의 역할은 제한적이다. 하지만 ICS를 사용해도 천식 조절이 되지 않는 환자들에 대해서 추가 약제로 사용을 고려할 수 있다.

■ 증상완화제**• 흡입SABA**

흡입SABA는 천식의 급성 악화 시 기도 폐쇄를 완화하거나 운동유발 천식 환자에서 운동 전 처치로서 일차적으로 사용할 수 있다. 흡입SABA의 사용이 증가하면(특히 매일 사용하는 경우) 치료 단계를 높이는 것을 고려하여야 한다. 또한 흡입SABA를 사용해도 즉각적이고 지속적인 반응을 보이지 않으면 단기간의 OCS 사용을 고려하여야 한다.

증상이 개선되어 안정화되면 증상완화제를 주기적으로 계속 사용하기보다는 증상이 있을 때 필요에 따라 사용하기를 권장한다. 또한 증상완화제를 이를 이상 지속적으로 사용하게 되는 경우는 천식이 조절되지 않고 있음을 의미한다.

흡입SABA 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)는 생명을 위협하지는 않을 정도의 급성 악화에 사용할 수 있으며, 네뷸라이저(nebulizer)는 생명을 위협할 정도의 급성 악화에 사용하는 것이 추천된다.

■ 중증 천식 조절을 위한 추가 약제**• 항 IgG 항체(Anti-IgE antibody : omalizumab(졸레어, Xolair®)**

Omalizumab은 2007년 국내에 승인을 받은 anti-IgE 항체로 혈청 IgE 농도가 상승한 환자에게서 제한적으로 사용할 수 있는 최초의 생물학적 제제이다. 본 약제는 ICS와 LABA로 천식 조절이 되지 않고 혈청 IgE가 상승되어 있는 심한 알레르기성 천식 환자에 사용할 수 있으며, 증상 악화, 증상완화제 사용 횟수 및 스테로이드의 용량을 감소시킨다. 본 약제는 IgE의 Fc ε 수용체 I(Fc ε RI)과 결합하는 부위에 작용하여 혈중 내 IgE의 수치를 낮추며 IgE와 수용체의 결합을 차단하여 염증세포의 탈과립을 억제한다.

• 경구 스테로이드제(Oral corticosteroid, OCS)

천식이 조절이 잘 되지 않는 경우, OCS를 장기간(2주 이상) 사용하는 경우가 있다. 그러나 부작용의 위험이 크기 때문에 가능한 장기간 사용을 피해야 한다. 천식 환자에서 OCS의 사용에 비해 장기간 ICS의 사용이 치료 지수(therapeutic index)가 더 좋은 것으로 알려져 있다. 만일 장기간 OCS의 사용이 필요하다면, 전신 부작용을 최소화하도록 노력해야 한다.

■ 흡입LAMA

흡입LAMA는 천식 조절이 되지 않는 성인 환자들을 대상으로 시행한 한 연구에서는 salmeterol과 비슷한 기관지 확장 효과를 보였고, 또 다른 연구에서는 ICS와 흡입LABA로 조절이 되지 않는 천식 환자에 tiotropium을 추가 시 때 폐기능을 호전시켰다. 급성 악화의 위험이 높은 중증 천식 환자를 대상으로 1년간 tiotropium을 사용 시 폐기능을 호전시켰으며 악화의 위험을 21% 감소시켰다. 따라서, ICS/LABA 사용에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 tiotropium의 추가를 고려할 수 있다.

■ 호산구성 천식 치료

2014년 GINA(Global Initiative for Asthma)에서 천식은 만성기도염증을 특징으로 하는 이종성(heterogeneous)질환이라고 정의하고 있다. 천식에 관한 연구가 진행되면서 천식 환자들이 역학, 임상 및 병태생리에서 유사성을 보이는 소위 ‘천식 표현형(asthma phenotype)’이라고 불리는 군집으로 분류가 되고 있다.

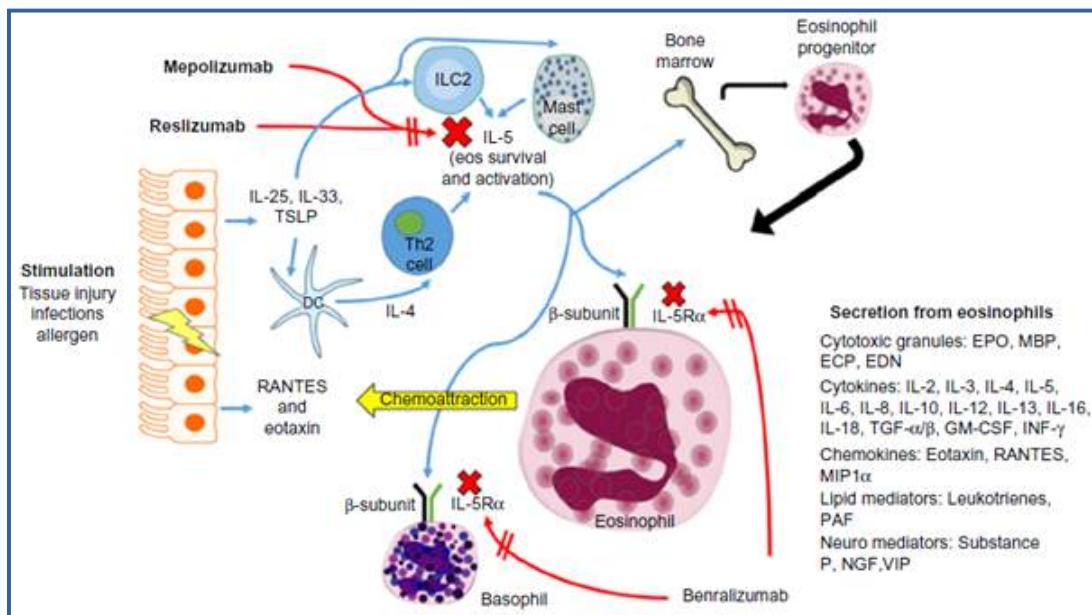
천식 표현형에 따른 치료방침을 권장하지 않았지만, 천식 치료지침에 따른 치료에 불구하고 치료에 반응하지 않는 중증 천식 환자가 전체 천식 환자의 10~20% 정도를 차지한다. 이러한 환자들은 고용량 흡입스테로이드와 전신 스테로이드를 필요로 하는 경우가 많으며, 이로 인한 부작용과 합병증 때문에 새로운 치료방법이 필요한 상태이다. 이에 2014년 ERS/ATS(European Respiratory Society/American Thoracic Society)에서 중증 천식에 대한 새로운 정의를 제시하면서 생물학적 제제를 새로운 치료법으로 언급하고 있다.

• Anti-IL5 항체(anti IL-5 antibody)

Anti-IL5 항체에는 mepolizumab, reslizumab, benralizumab 등이 있다. IL-5는 가장 선택성이 높다고 알려진 호산구 싸이토카인으로 호산구 성숙, 활성, 생존에 중요한 역할을 한다. Anti-IL5 항체는 호산구성 염증을 보이는 환자군(eosinophilic phenotype)에서 증상 호전, 천식 악화의 감소, 폐기능 개선 등의 효과를 보인다고 할 수 있다.

Benralizumab(Fasenra[®])은 IL-5의 수용체 알파 소단위(IL-5R α)에 특이적으로 결합하는 단클론항체로서 2017년 미 FDA로부터 ‘호산구 표현형(eosinophilic phenotype)을 동반한 12세 이상의 중증 천식 환자의 추가 유지 치료(add-on maintenance treatment)’에 승인되었다. 이 약제는 IL-5가 수용체와의 결합을 방해하

는 기존의 약제와 동일한 기전에 추가하여, 항체의존성 세포 매개성 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)에 의해서 호산구와 호염구의 세포자멸사를 유도하는 기전으로 알려져 있다.



Mepolizumab, Reslizumab and Benralizumab(출처 : www.dovepress.com)

• 기타

IL-13 수용체가 표적인 tralokinumab과 lebrikizumab이 승인 절차 중에 있고, daclizumab은 활성화된 임파구의 IL-2 수용체 사슬에 작용하는 IgG 단론 항체로 천식 증상과 폐기능을 호전시켰다는 임상연구가 있다.

1. 메포리주맙(Mepolizumab, 제품명: 누칼라 주, Nucala®, GSK)

누칼라는 IL-5 길항제 인간화 단클론항체(IL-5 antagonist humanized monoclonal antibody, IgG1 kappa)로서 미 FDA로부터 '호산구 표현형(eosinophilic phenotype)을 동반한 12세 이상의 중증 천식 환자의 추가 유지 치료(add-on maintenance treatment)'에 승인되었으며, 기존 지속성 천식치료제와 함께 중증 천식 수반 호흡곤란 병력을 가진 환자에 사용할 수 있다. 이어 유럽의약품청(EMA)에서도 '중증 불응성(refractory) 호산구성 천식 성인 환자의 추가 요법(add-on therapy)'으로 승인되었다.

국내에서는 성인의 중증 호산구성 천식(severe eosinophilic asthma, SEA) 치료제로 '치료 시작 시 혈중

호산구 $150 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 이상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 $300 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 이상의 중증 호산구 성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법'으로 승인되었다.

이 약제는 햄스터 난소 세포에다 유전자재조합 DNA 기술로 만들어졌으며 IL-5를 표적으로 삼는 생물학 제제로서는 유일하게 승인받은 약제이다. 본 약제는 다른 형태의 호산구 상태의 치료와 급성 기관지 수축 혹은 천식 지속상태(status asthmaticus)의 치료에는 제한적이다. 본 약제는 100 mg을 매 4주 1회 대퇴부나 복부 등에 피하주사한다.

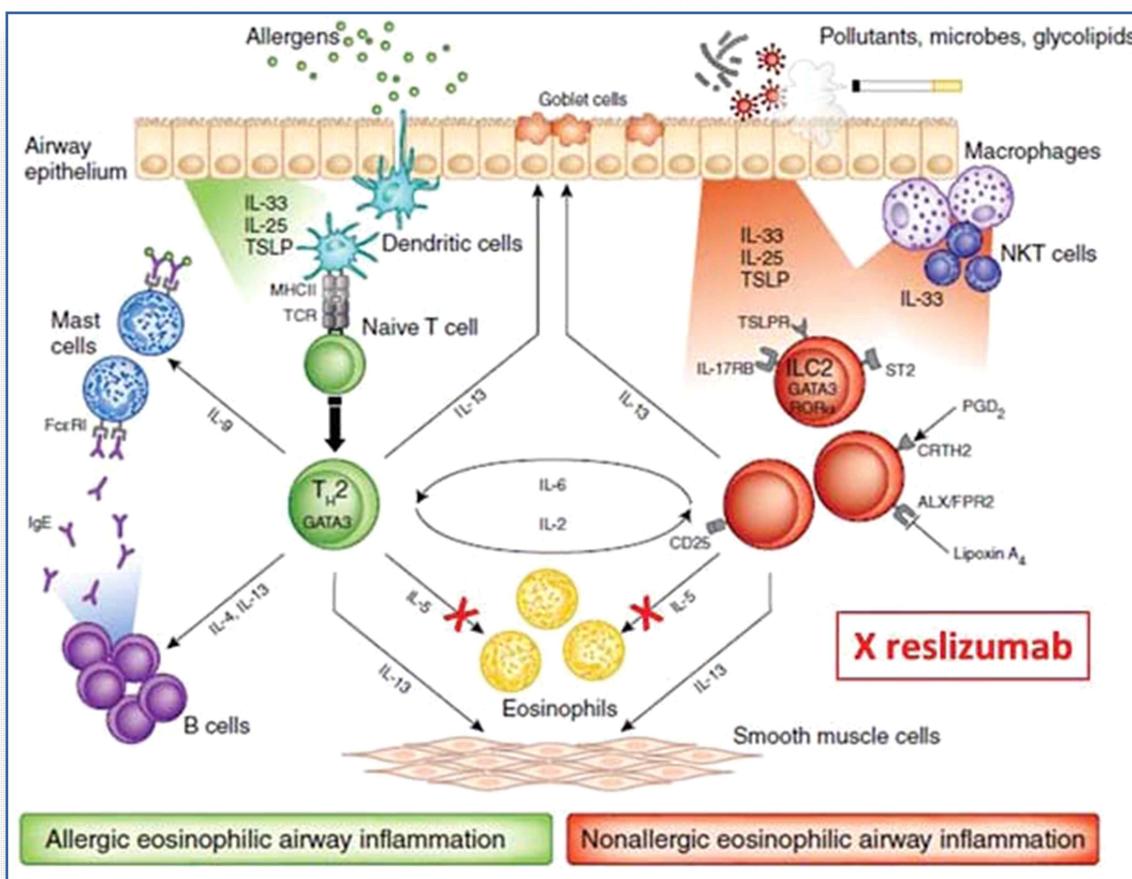
이 약제는 호산구 세포 표면에 표현된 IL-5 수용체 복합체 α -chain에 높은 특이성과 친화성으로 결합하여 IL-5 신호전달과 말초혈액 및 조직 호산구의 과잉표현을 차단한다. 따라서, 폐에서 IL-5를 중화하여 호산구성 염증을 감소시켜 천식의 악화를 감소시키고 천식의 조절을 개선시킨다. 즉, 호산구 성장, 활성화, 생존을 촉진하는 주요인자인 IL-5가 그 수용체에 결합하는 것을 막아 염증 경로를 방해한다.

2. 레즐리주맙(reslizumab. 제품명: 싱퀘어 주, Cinqair®, 한독테바)

싱퀘어는 미 FDA로부터 '호산구 표현형(eosinophilic phenotype)을 가지고 있는 18세 이상의 중증 천식 환자의 추가(add-on) 유지 치료'에 승인받았으며 국내에서는 '성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지요법(치료 시작 시 혈중 호산구수 $400 \text{ cells}/\mu\text{l}$)'에 승인되었다.

이 약제는 만 18세 이상 중증 천식 환자의 보조 유지요법으로 사용되며, 체중에 기반해 $3 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 매 4주 1회 정맥주사한다. 하지만 다른 형태의 호산구 상태의 치료와 급성 기관지 수축 혹은 천식 지속상태(status asthmaticus)의 치료에는 제한적이다. 또한 본 약제는 정맥주입(intravenous infusion)으로만 사용할 수 있고 일회성 정맥주사(intravenous push or bolus)로는 사용할 수 없고 아나필락시스를 관리하기 위해 의료기관에서 전문가에 의해 사용되어야 한다.

이 약제는 인간화 항 IL-5 단클론 항체(humanized anti-IL-5 monoclonal antibody, mAb; IgG-G4 kappa)로 랫트 항 인간 IL-5 39D10 항체 상보성 결정부위(complementarity determining regions, CDRs)를 함유하고 있다. 본 약제는 IL-5 분자에 있는 특이적 항원결정부(epitope)에 결합하고 이는 호산구성 기도 염증(eosinophilic airway inflammation)을 차단한다.



Reslizumab Action(출처: FDA Advisory Committee Briefing Document)

□ COPD

COPD 약제는 크게 기관지 확장제, 스테로이드, phosphodiesterase4(PDE4)억제제로 구분한다. 기관지 확장제는 COPD 치료의 중심 약제이며 효과 및 부작용 등을 고려하여 흡입제를 우선 사용하고 지속적인 증상이 있는 경우에는 속효성보다는 지속성 기관지 확장제 권장한다. 흡입LAMA와 흡입24시간LABA 병합치료가 흡입LAMA 또는 흡입24시간LABA 단독치료보다 폐기능과 증상개선에 효과적이다.

스테로이드는 폐기능이 정상 예측치의 60%인 미만인 경우 증상 호전, 폐기능과 삶의 질 향상, 급성 악화 감소를 위해 ICS사용을 추가할 수 있다. 또한 COPD 환자에게 흡입 및 경구 스테로이드의 장기간 단독 사용은 권장하지 않는다.

PDE4억제제는 FEV1이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택 약제에 추가하여 사용할 수 있다.

■ 기관지 확장제

기관지 확장제에는 흡입 베타-2작용제(inhaled β -2 agonist), 흡입 항콜린제(inhaled anticholinergics), 메틸잔틴(methylxanthine), 기관지 확장제 병합요법(combination bronchodilator therapy) 등이 있다.

기관지 확장제는 일반적으로 기도 평활근의 긴장도를 변화시켜서 FEV1을 포함한 폐기능을 개선하는 약제로, COPD의 폐탄성력의 변화보다는 기도확장을 통해 호흡기류를 증가시킨다.

또한 폐에서 공기를 내보내는 능력을 개선시켜서 안정 및 운동 시의 동적 과다팽장(dynamic hyperinflation)을 줄이며, 운동능력을 향상시키지만 FEV1의 개선 정도로 운동능력의 향상 정도를 예측할 수는 없다.

기관지 확장제는 작용시간에 따라 속효성과 지속성으로 구분하며, 증상 발생을 예방하거나 줄이기 위해 필요 시 혹은 규칙적으로 사용한다. 흡입 속효성 기관지 확장제의 효과는 대개 4~6시간 지속된다. LABA와 LAMA는 약제에 따라 12시간 또는 24시간 이상 약효가 지속된다.

1. 베타-2 작용제(β -2 agonist)

국내에는 흡입SABA로서 salbutamol(albuterol)이 있고 흡입LABA로서 indecaterol, salmeterol, formeterol, vilanterol과 olodaterol 등이 있다. 하지만 salmeterol, formeterol, vilanterol 및 olodaterol은 단독흡입제로 소개되지 않았다.

흡입SABA는 증상 조절을 위해 필요 시 사용하고, 흡입LABA는 규칙적으로 사용하는 것이 안정 시 환자 치료에 더 효과적이다. 즉 흡입SABA는 FEV1의 호전과 증상을 개선시킬 수 있어 증상 조절을 위해 필요 시 사용할 수 있다. 흡입SABA를 규칙적으로 자주 사용하는 것보다 흡입LABA를 규칙적으로 사용하는 것이 안정 시 환자 치료에 더 효과적이다.

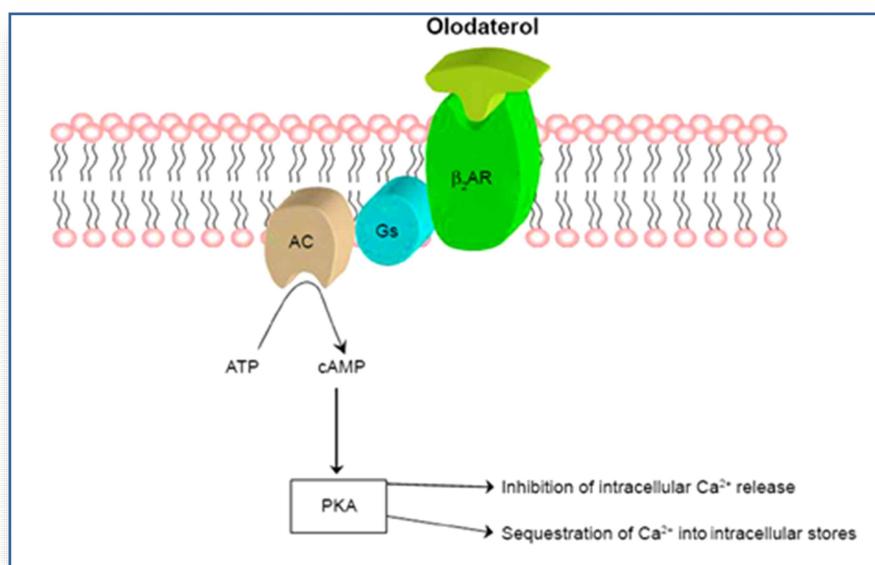
흡입LABA로 이미 치료 중인 환자에게 추가적으로 고용량의 흡입SABA를 사용하는 것은 근거가 부족하며, 부작용이 증가할 수 있어 권고하지 않는다. 흡입LABA들은 흡입LAMA인 tiotropium에 비해 증상, 삶의 질, 폐기능 개선 등은 동등한 효과를 보였으나 급성 악화 예방에는 낮은 효과를 보였다.

이 약제들은 교감신경 자극으로 안정 시 빈맥이 발생할 수 있고, 감수성이 있는 환자에서는 심부정맥이 악화될 수 있다. 투여 경로에 상관없이 고용량으로 치료받는 노인에서 진전(tremor)이 발생할 수 있다. 또한

저칼륨혈증이 발생할 수 있는데 이뇨제를 함께 사용하는 경우에 더 발생한다. 또한 약물을 계속 사용하는 경우 속성내성(tachyphylaxis)이 발생할 수 있다.

※ Olodaterol

Olodaterol은 24시간 지속 베타-2 작용제로 베타-2 수용체를 활성화하여 흥분성 G 단백(stimulated G. protein, Gs)에 결합하여 adenylyl cyclase(AC)를 흥분시키고 세포 내 2차 전령인 cAMP의 농도를 증가시킨다. 이어 cAMP-dependent protein kinase A(PKA)를 활성화시켜 세포 내에 있는 여러 목표를 인산화시키고 myosin light chain kinase의 억제와 MLC phosphatase의 활성을 유도하여 최종적으로 ASM을 확장시킨다. 아울러 PKA는 세포 내 Ca^{2+} 방출을 억제하고 세포 내 저장소 안으로 Ca^{2+} 을 격리시킨다.



Olodaterol: Mechanism of Bronchodilating Action.(출처: www.dovepress.com)

2. 항콜린제(Antimuscarinic agent)

국내에는 흡입SAMA로서 ipratropium^o 있고 흡입LAMA로서 tiotropium, umeclidinium, aclidinium 및 glycopyrronium 등이 있다. 이 약제들은 기도 평활근의 M3 무스카린성 수용체에 대한 acetylcholine(Ach)의 기관지 수축 효과를 차단한다. 또한 흡입SAMA는 잠재적으로 미주신경을 통해 기관지 수축을 유발시킬 수 있는 억제성 신경 수용체 M2를 차단한다. 흡입LAMA는 M3 무스카린성 수용체에 대한 결합 연장 및 M2 무스카린성 수용체와의 빠른 해리를 통해 기관지 확장제의 효과 지속 시간을 연장시킨다.

Acetylcholine은 기도의 감각신경 말단의 흥분에 의해 촉발된 미주신경 반사에 의해 방출된 물질로, 기도에 있는 과도한 양의 acetylcholine은 기관지운동 수축의 긴장을 지속시키는데, acetylcholine에 의해 유도된 기도 평활근(airway smooth muscle, ASM) 수축은 주로 콜린성 무스카린 M3 수용체 활성에 의해 이루어진다.

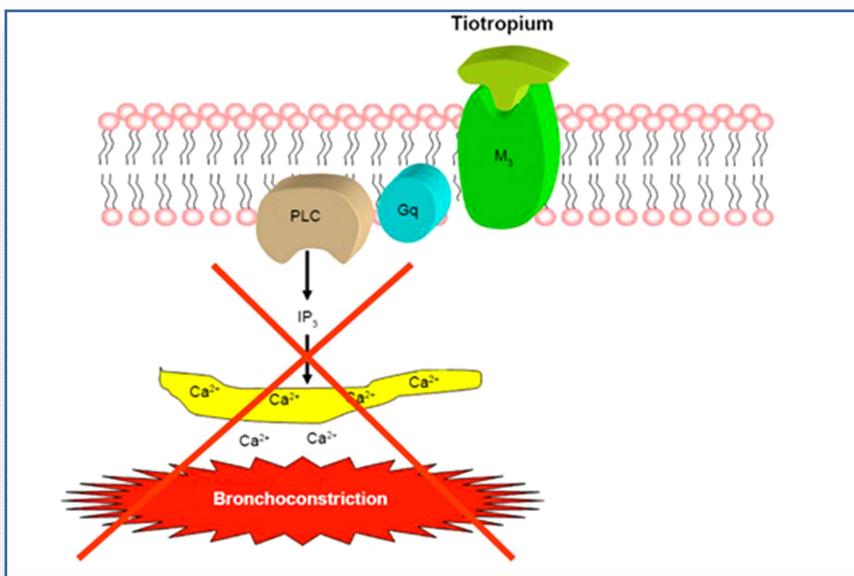
활성화된 콜린성 무스카린 M3 수용체는 기도 세포막 Gq 단백질과의 결합하여 phospholipase C(PLC)의 세포 내 2차 메신저인 inositol 1,4,5-trisphosphate(IP3)과 1,2-diacylglycerol(DAG)를 생성시킨다. 다시 DAG는 protein kinase C(PKC)를 활성화 시켜 Ca^{2+} 에 대한 ASM 수축기구의 민감도를 증가시킨다. 한편 IP3는 sarcoplasmic reticulum과 같은 세포 내 Ca^{2+} 저장소로부터 Ca^{2+} 의 빠른 이동을 통해 Ca^{2+} - 의존성 기관지 수축을 유도한다. 이어 cytosolic Ca^{2+} 량의 현저한 증가는 Ca^{2+} - calmodulin complex, myosin light chain kinase 및 actin - myosin 수축기구의 연속적인 활성화를 시킨다. 또한 COPD에서 M3 수용체 결합 신호전달경로의 무스카린 수용체의 상향조절(upregulation)과 연관된 무스카린 M3 수용체의 과발현(overexpression)로 인해 기관지수축성 콜린성 긴장을 더욱 증가시킨다.

흡입SAMA는 기관지 확장 작용 시간이 8시간 정도이며, 흡입LAMA는 약제에 따라 12시간 또는 24시간 이상으로 급성 악화와 입원의 감소, 증상 및 삶의 질 호전을 가져오며 호흡 재활의 효과를 향상시킨다. 흡입 LAMA 중 aclidinium은 tiotropium과 비슷한 수준의 안정성과 효과가 있다. Aclidinium과 glycopyrronium은 폐기능과 호흡곤란의 개선은 tiotropium과 비슷한 효과를 보이고 있지만 다른 지표들에 대해서는 많은 연구가 없다.

흡입 항콜린제는 흡수가 잘 안 되기 때문에 atropine에서 관찰되는 전신 반응이 잘 나타나지 않는다. 흡입 항콜린제는 치료 용량의 범위가 넓어 상대적으로 안전하게 사용할 수 있다. 주된 부작용은 구강 건조증이다. Ipratropium은 쓴맛이나 금속 맛을 나타내기도 하고 규칙적으로 사용하는 경우 심혈관계 위험을 일부 증가시킨다는 보고가 있다.

※ Tiotropium

Tiotropium은 기도의 무스카린 M3 수용체에 높은 친화력으로 결합하여 24시간 지속하면서 세포 내 2차 메신저의 생성을 억제하고 신호전달 경로의 활성을 차단한다. 따라서 tiotropium의 무스카린 M3 수용체의 차단은 IP3-의존성 Ca^{2+} 이동에 의한 기관지수축을 효과적으로 차단하므로 기관지 확장에서 가장 중요한 역할을 하는 기전이 된다.



Tiotropium: Mechanism of Bronchodilating Action.(출처: www.dovepress.com)

3. Methylxanthin계 약제

국내에는 Methylxanthin계 약제로서 theophylline, acebrophylline, acetylpromazine, aminophylline, bambophylline, doxophylline 등이 있다. 이 약제들은 흡입LABA와 병용 시에는 FEV1과 호흡곤란이 의미있게 호전되었으며, 저용량 thiophylline을 투여하는 경우 급성 악화는 감소시켰으나 폐기능의 개선은 보이지 않았다.

4. 기관지 확장제 병합요법

기관지 확장제 병합요법은 단일 기관지 확장제의 용량을 증가시켜 사용하는 것보다 부작용의 위험은 줄이면서 기관지 확장 효과는 상승시킬 수 있다. 흡입SABA와 흡입SAMA의 병합요법은 각 약제를 단독으로 사용한 경우보다 FEV1과 증상이 개선되었다. 흡입LABA와 흡입LAMA가 하나의 흡입기로 개발되어 여러 약제가 사용되고 있다.

따라서 흡입LABA 혹은 흡입LAMA 만으로 증상이 호전되지 않는 환자들에게 흡입LABA와 흡입LAMA, 흡입LABA와 theophylline, 흡입LAMA와 theophylline과 같이 서로 다른 약제들 간의 병합요법을 할 수 있다. 특히 흡입LAMA와 흡입24시간LABA 병용치료가 흡입LAMA 또는 흡입24시간LABA 단독치료보다 폐기능과 증상개선에 효과적이다.

■ 스테로이드

항염증 기전을 가진 스테로이드에는 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)와 경구 스테로이드(oral corticosteroid, OC)가 있다. ICS에는 단일제와 ICS/LABA 복합제가 있다. 국내외 가이드라인에서 COPD에 ICS 또는 OCS 단독 사용은 안전성 및 유효성에 논란이 많아 원칙적으로 권장하지 않는다. 다만 ICS/LABA 복합제는 단독 제제에 비해 폐기능 향상, 삶의 질 개선에 효과적이다.

ICS의 단독 사용은 위약 군에 비해서 폐기능 개선이나 급성 악화의 감소에 효과를 보였지만 그 효과가 흡입 지속 기관지 확장제에 비해 우월하지 않으며 사망률의 감소에도 유의한 효과를 보이지 못하였다. 또한 장기간 ICS 치료는 지속적인 폐기능 감소의 개선을 보이지 못하였다.

또한 ICS 국소 부작용으로 구인두 진균증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 고 용량 ICS를 장기간 사용하면 전신적 부작용이 나타날 수 있으며 피부 땁, 부신 억제, 골밀도 감소 등이 있으며, 폐렴의 발생을 증가시킨다.

OCS는 안정 시 COPD 환자에게 추천하지 않는다. 그러나 충분한 치료에도 불구하고 증상이 지속되고 다른 선택이 없는 경우 경구 스테로이드가 필요할 수 있으며, 이 경우 최소한의 용량으로 유지해야 한다.

* ICS/LABA

국내에 ICS/LABA 복합제로서 세레타이드(Seretide®, salmeterol/fluticasone), 심비코트(Symbicort®, formoterol/budesonide)가 있으며, COPD 환자 중 FEV1이 정상예측치의 60%이면서 COPD 악화가 잦은 경우 도움이 되며 증상 완화, 폐기능과 삶의 질을 개선하며, 급성 악화의 빈도를 감소시킬 수 있다.

이 약제들은 중등도 이상이고 급성 악화가 있었던 COPD 환자에서 흡입LABA 단독 치료에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시키고 급성 악화를 감소시킨다. 또한 ICS/LABA 복합제에 흡입LAMA를 추가한 3제 병합요법은 ICS/LABA 복합제보다 중등도 이상의 급성 악화를 줄이고 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다.

■ 선택적 phosphodiesterase-4(PDE4) 억제제

국내에는 경구용 선택적 PDE4 억제제로서 roflumilast가 있다. 이 약제는 cAMP의 대사를 방해하여 세포 내 cAMP 농도를 높임으로써 항염증 효과를 나타내고 또한 호중구의 이동과 화학 주성을 억제하는 효과도

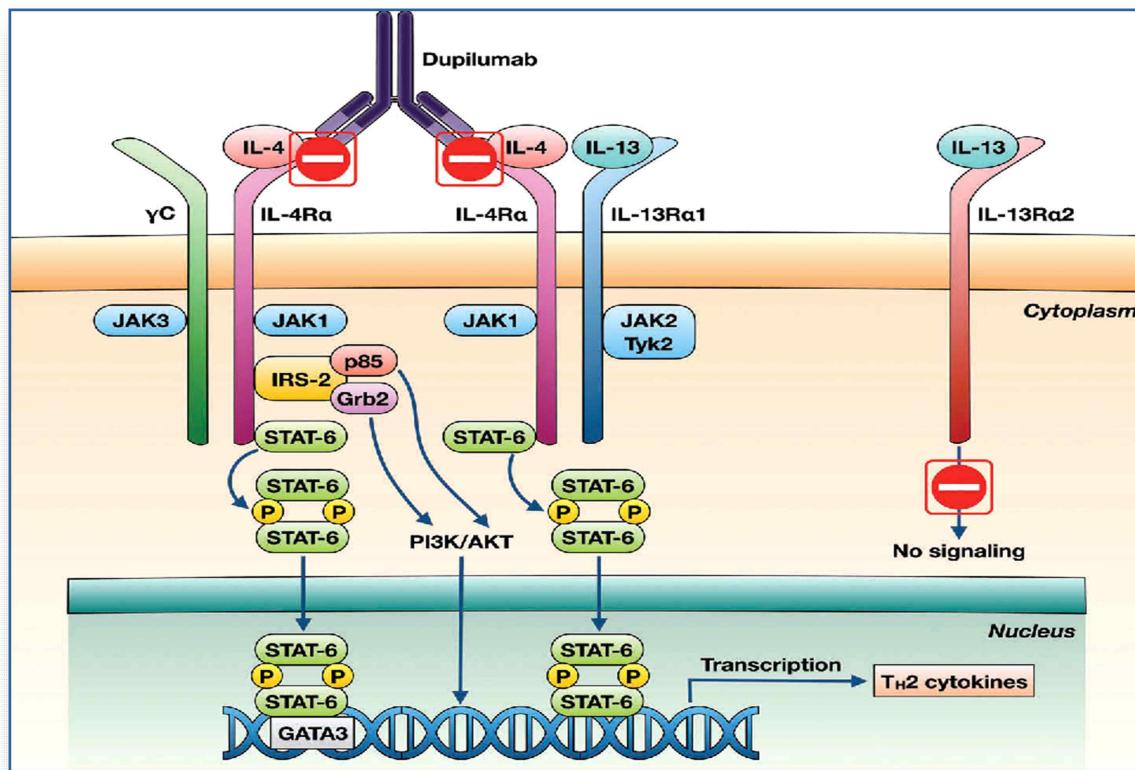
있다. 이 약제는 기관지 확장제는 FEV1과 삶의 질 향상 효과가 있다. 특히 FEV1이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 안정 시 악화를 감소시킨다.

이 약제는 흡입LABA 또는 흡입LAMA를 투여받고 있는 중증 혹은 중등증 이상의 기류 제한이 있는 환자에서 병합요법으로 투약한 경우 단독요법의 투여보다 악화감소 효과가 있다. 이 약제의 가장 흔한 부작용은 설사, 구역 및 체중감소 증상이고 대부분 약물치료의 초기에 발생한다.

신약

■ Dupilumab(두필루주맙, 제품명: 듀피젠프리필드 주, Dupixent®, 사노피-리제네론)

듀피젠프리필드는 최초의 생물학적 제제인 IL-4R α 억제제로 2018년 10월 미 FDA에서 '12세 이상 천식 환자의 치료'에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 인간 단클론IgG4항체로서 IL-4와 IL-13 수용체 복합체를 가지고 있는 IL-IL-4R α 에 특이적 결합하여 IL-4와 IL-13을 억제한다.



이 약제는 2017년 3월 미 FDA와 2018년 3월 국내에서 '국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치

료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료. 이 약은 단독으로 또는 국소코르티코스테로이드와 병용으로 투여'에 승인된 바 있다.

■ 허가 임상

허가 임상은 AS Trial 1, 2 그리고 3로 나누어 진행되었다. AS Trial 1과 2에는 임상시험 전 해에 경구 스테로이드 치료 혹은 응급실 방문 혹은 입원이 요구되는 1회 이상의 천식 악화의 병력을 가지고 환자들이 등록되었다. AS Trial 3은 매일 경구 스테로이드에 규칙적으로 고용량 흡입 스테로이드를 사용하고 추가적인 조절제가 요구되는 환자들이 등록되었다. 세 임상연구에 등록된 환자의 상황은 다음과 같다(Table 5).

Table 5: Demographics and Baseline Characteristics of Asthma Trials

Parameter	Trial 1 (N=776)	Trial 2 (N=1902)	Trial 3 (N=210)
Mean age (years) (SD)	49 (13)	48 (15)	51 (13)
% Female	63	63	61
% White	78	83	94
Duration of Asthma (years), mean (\pm SD)	22 (15)	21 (15)	20 (14)
Never smoked (%)	77	81	81
Mean exacerbations in previous year (\pm SD)	2.2 (2.1)	2.1 (2.2)	2.1 (2.2)
High dose ICS use (%)	50	52	89
Pre-dose FEV ₁ (L) at baseline (\pm SD)	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
Mean percent predicted FEV ₁ at baseline (%) (\pm SD)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
% Reversibility (\pm SD)	27 (15)	26 (22)	19 (23)
Atopic Medical History % Overall (AD %, NP %, AR %)	73 (8, 11, 62)	78 (10, 13, 69)	72 (8, 21, 56)
Mean FeNO ppb (\pm SD)	39 (35)	35 (33)	38 (31)
Mean total IgE IU/mL (\pm SD)	435 (754)	432 (747)	431 (776)
Mean baseline blood Eosinophil count (\pm SD) cells/ mCL	350 (430)	360 (370)	350 (310)

ICS = inhaled corticosteroid; FEV₁ = Forced expiratory volume in 1 second; AD = atopic dermatitis; NP = nasal polyposis; AR = allergic rhinitis; FeNO = fraction of exhaled nitric oxide

1. 천식 악화(exacerbations)

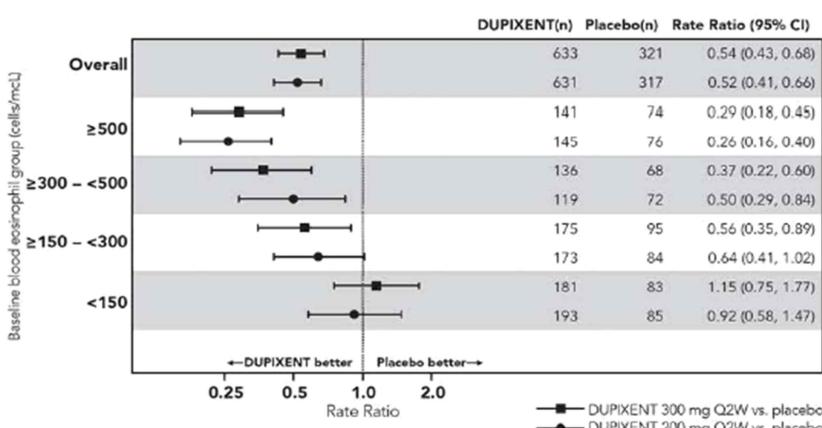
혈중 호산구 300/mcL 이상의 기저치 환자를 대상으로 한 AS Trial 1과 2에서 천식 중증 악화의 비율은 위약군 대비 DUPIXENT 투여군이 유의하게 낮았다(Table 6).

Table 6: Rate of Severe Exacerbations in AS Trials 1 and 2

Trial	Treatment	Baseline Blood EOS ≥ 300 cells/mcL (primary analysis population, Trial 1)		
		N	Rate (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)
AS Trial 1	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	DUPIXENT 300 mg Q2W	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	Placebo	68	1.04 (0.57, 1.90)	
AS Trial 2	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	Placebo	148	1.08 (0.85, 1.38)	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 (0.23, 0.45)
	Placebo	142	1.24 (0.97, 1.57)	

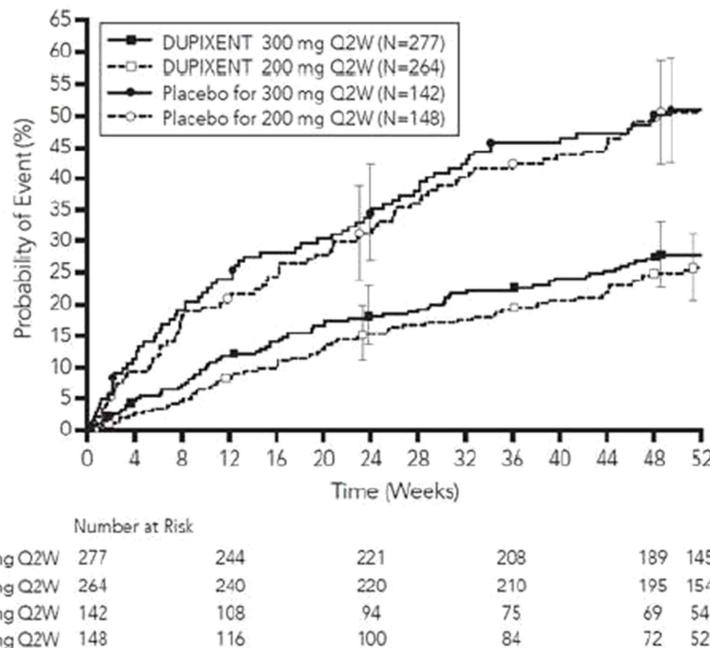
AS Trial 2에서 혈중 호산구 기저치에 따른 위약군 대비 DUPIXENT 투여군의 천식 중증 악화의 연중 발생 비율의 상대적인 위험도가 유의하게 낮았다(Figure 2).

Figure 2: Relative Risk in Annualized Event Rate of Severe Exacerbations across Baseline Blood Eosinophil Count (cells/mcL) in AS Trial 2



혈중 호산구 300/mcL 이상 환자를 대상으로 한 첫 번째 천식 악화 발생에 대한 AS Trial 2에서 위약군 대비 DUPIXENT 투여군이 시간이 경과할수록 유의한 차이를 보였다(Figure 3).

Figure 3: Kaplan Meier Incidence Curve for Time to First Severe Exacerbation in Subjects with Baseline Blood Eosinophils \geq 300 cells/mcL (AS Trial 2)



* At the time of the database lock, not all patients had completed Week 52

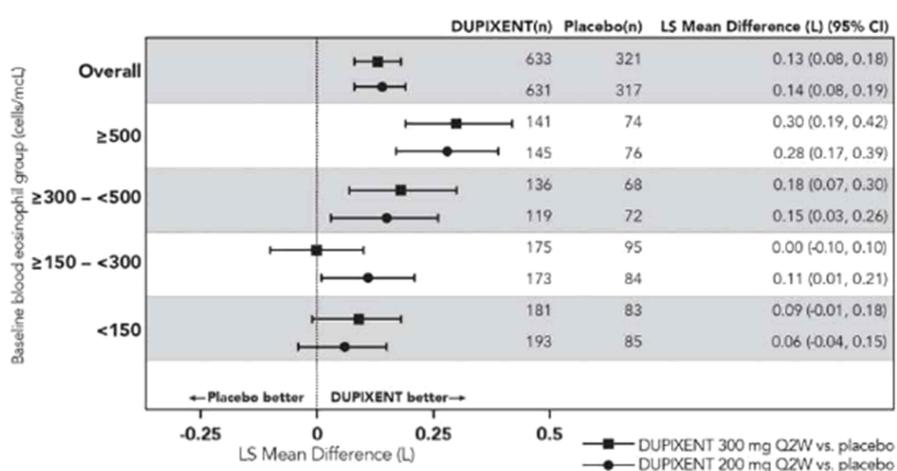
2. 폐 기능(Lung function)

혈중 호산구 300/mcL 이상의 기저치 환자를 대상으로 한 AS Trial 1과 2에서 12주간 위약군 대비 DUPIXENT 투여군의 기저치에 의한 FEV1 평균치가 유의한 차이를 보였다(Table 4).

Table 7: Mean Change from Baseline and vs Placebo in Pre-Bronchodilator FEV₁ at Week 12 in AS Trials 1 and 2

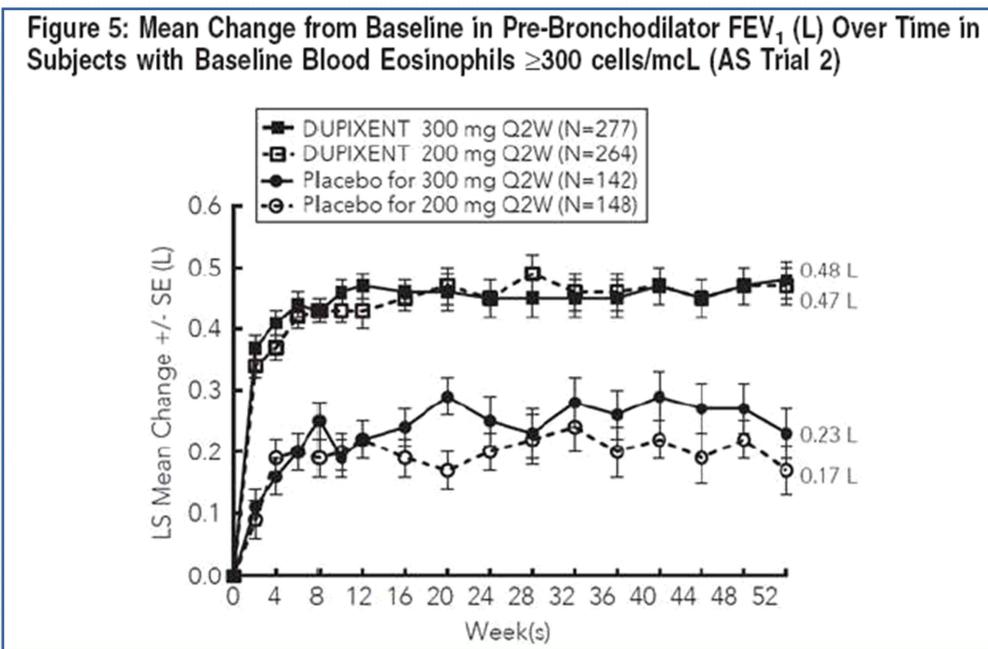
Trial	Treatment	Baseline Blood EOS ≥ 300 cells/mcL (primary analysis population, Trial 1)		
		N	LS Mean Change from baseline L (%)	LS Mean Difference vs. placebo (95% CI)
AS Trial 1	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	DUPIXENT 300 mg Q2W	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	Placebo	68	0.18 (10.2)	
AS Trial 2	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	Placebo	148	0.21 (15.6)	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	Placebo	142	0.22 (14.4)	

AS Trial 2에서 12주간 위약군 대비 DUPIXENT 투여군의 혈중 호산구 기저치에 의한 FEV1가 유의하게 개선되었다(Figure 4).

Figure 4: LS Mean Difference in Change from Baseline vs Placebo to Week 12 in Pre-Bronchodilator FEV₁ across Baseline Blood Eosinophil Counts (cells/mcL) in AS Trial 2

혈중 호산구 300/mcL 이상의 기저치 환자를 대상으로 한 AS Trial 2에서 52주간 위약군 대비

DUPIXENT 투여군의 기저치에 의한 FEV1 평균치가 유의한 차이를 보였다(Figure 5).



결론적으로 DUPIXENT 투여군은 위약군에 비해 천식의 악화율이 유의하게 낮았으며 폐 기능을 향상시켰다. 특히 혈중 호산구 수치가 높은 환자에게 사용하면 천식 증상의 완화 폭이 더 커졌다. 또한 DUPIXENT 투여군에서 스테로이드 투여량이 유의하게 감소한 결과를 보였다. 또한 스테로이드 용량의 감소에도 불구하고 낮은 천식 악화율을 보였고 FEV1은 더 높았다.

■ 레베페나신(Revenefenacin, 제품명 : 유펠리 흡입액, Yupelri®, Mylan)

유펠리는 최초의 1일 1회 복용 분무형 장기 지속형 무스카린 길항제(LAMA로서 2018년 10월 미 FDA에서 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자들을 위한 유지 요법제로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

■ 허가 임상

임상시험에 등록된 환자의 평균 연령은 64세(41세~88세), 현재 흡연율은 48%(평균 1년 53팩)이었으며 기관지 확장제 사용 후 평균 FEV1 55%(10~90)와 FEV1/FVC ratio 0.54(0.3~0.7)이였다. 추가하여 환자 중 37%가 흡입LABA 혹은 ICS/LABA를 사용하였으며 임상연구 기간 동안 이 약제들을 사용하였다.

Trial 1과 2에서 12주째 YUPELRI 투여군(175mcg QD)은 위약군에 비해 FEV1이 임상적으로 유의하게 개선되었다(Table 2). 가장 빈도 높게 수반된 부작용으로 기침, 비인두염, 상기도 감염증, 두통 및 요통 등이었으며 기이성(paradoxical) 기관지 경련이 나타났을 경우 복용을 중단해야 한다.

Table 2: LS Mean Change from Baseline in Trough FEV₁ (mL) on Day 85 (ITT)

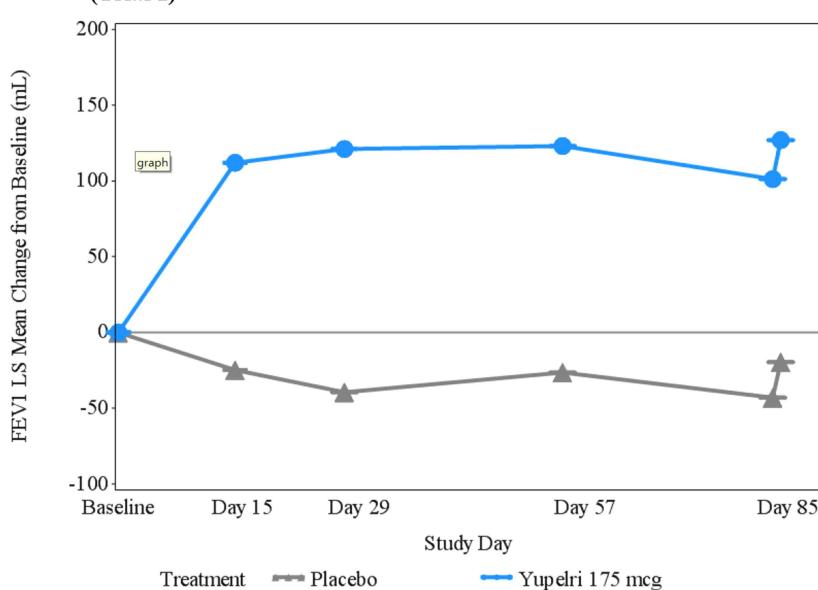
	Trial 1		Trial 2	
	Placebo (N = 209)	YUPELRI 175 mcg QD (N = 198)	Placebo (N = 208)	YUPELRI 175 mcg QD (N = 197)
n*	191	189	187	181
LS Mean (SE)	-19 (16.1)	127 (15.4)	-45 (18.8)	102 (18.5)
LS Mean Difference (SE) from Placebo	--	146 (21.6)	--	147 (25.5)
95% CI for LS Mean Difference from Placebo	--	(103.7, 188.8)	--	(97.0, 197.1)

LS – Least Square, SE – Standard Error

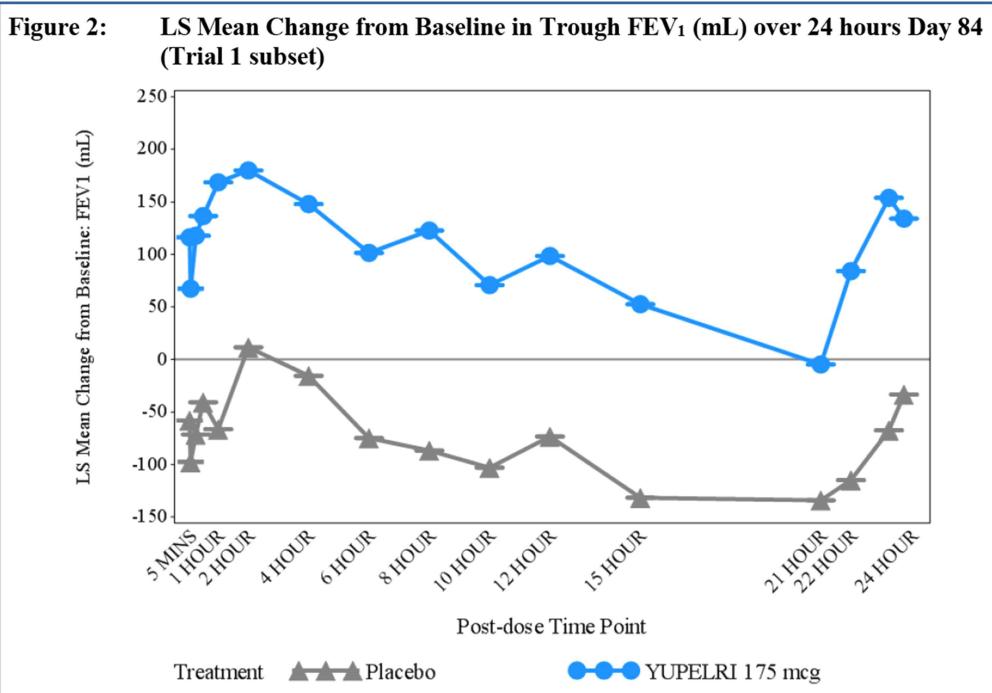
*n=subjects in ITT population used in the statistical analyses.

Trial 1에서 12주간 동안 YUPELRI 투여군은 위약군 대비 trough(저점) FEV1의 유의한 변화를 보였다 (Figure 1).

Figure 1: LS Mean change from Baseline in Trough FEV₁ (mL) over 12 weeks (Trial 1)



Trial 1 subset(일부분)에서 84일째 24시간 동안 YUPELRI 투여군은 위약군 대비 trough(저점) FEV1의 유의한 변화를 보였다(Figure 2).



결론

중증 천식은 천식 환자의 5% 정도이며, 이 중 60%가 호산구성 천식 환자인 것으로 알려져 있다. 그동안 기관지 확장제 등 흡입용 치료제를 고용량 사용해도 호산구성 중증 천식 환자에게는 증상 조절이 힘들어 천식 발작의 빈도가 증가하였다.

이에 현재 anti-IL5 항체로 mepolizumab와 reslizumab이 국내에 소개되었고 최근 anti-IL4 & IL13 항체인 dupiluma(제품명: 뉴피젠틱 프리필드 주, Dupixent®)이 미 FDA에서 호산구 천식에 승인되었다. 이 약제는 인간 단클론 IgG4항체로서 IL-4와 IL-13 수용체 복합체를 가지고 있는 IL-IL-4R α 에 특이적 결합하여 IL-4와 IL-13을 억제한다.

이 약제는 임상 결과에서 위약군 대비 중증 천식 악화율이 유의하게 낮았으며, 폐기능과 천식 조절 기능이 더 우수했으며, 호산구 수치가 높은 환자에서 더 효과적이었다. 특히 경구 스테로이드 사용하는 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 스테로이드 용량이 위약군 대비 50% 이상 감소하고, 스테로이드 용량의 감소에

도 불구하고 기관지 확장제 사용 전 천식 증증 악화율이 감소하고 FEV1은 증가하였다. 이는 스테로이드를 오랫동안 사용하는 천식 환자에서 당뇨병, 백내장, 골다공증 등 스테로이드 부작용의 발생을 줄일 수 있는 점에서 중요한 의미를 가지고 있다. 또한 이 약제는 천식과 아토피피부염을 동반 환자에게도 효과적이라 할 수 있다.

만성폐쇄성폐질환에는 지속성 기관지 확장제인 LAMA와 LABA는 서로 다른 기전에 의해 기관지 확장을 유도하므로 COPD 치료에 있어 가장 중요한 약제가 된다. 이 중 LAMA는 기관지 수축성 콜린성 긴장을 억제하여 COPD에 의한 기류 제한의 원인을 줄여주기 때문이다.

특히 현재 사용 중인 흡입LAMA는 주로 1회 2번 시용하여 24시간 약효가 지속되므로 1일 1회 사용하는 지속성 약제가 필요성이 요구되었다. 최근 미 FDA에서 승인된 Relefenacin(제품명: 유펠리 흡입액, Yupelri[®])은 최초의 1일 1회 사용 흡입LAMA로써 국내에 소개되면 환자의 복약 순응도를 높일 것으로 사료된다.

앞으로 천식 치료를 위한 생물학적 제제의 개발은 계속 진행될 것으로 예상되고, COPD의 경우에도 면역학적 기전이 밝혀지면서 새로운 기전의 생물학적 제제가 개발될 것으로 기대해 본다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE(UPDATED 2016)

COPD 진료지침 2018 개정-대한결핵 및 호흡기학회

천식 진료지침 2015

Korean J Fam Pract. 2012;2:296-303

Korean J Fam Pract. 2012;2:304-310

J Korean Med Assoc 2014 February; 57(2): 155-158

The Korean Journal of Medicine: Vol. 77, No. 4, 2009

대한치과마취과학회지 : 2002; 2: 7 ~ 14

기타 인터넷 자료