

중증천식의 생물학적 제제 치료

이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 내과

김 민 혜

Biologic Treatment of Severe Asthma

Min-Hye Kim

Department of Internal Medicine, Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Beyond the existing scope of asthma treatment, a number of biologics have recently been developed based on the immunopathological mechanism of severe asthma. Severe asthma has a wide variety of phenotypes or endotypes, more than half of which are associated with eosinophils or type 2 inflammation. This paper introduces newly developed biologics and those that are under development for treatment of asthma. The most successful biologics developed to date are anti-IgE and anti-interleukin (IL)-5 antibodies, followed by anti-IL-4, anti-IL-13, anti-prostaglandin D2 type 2 receptor, and anti-thymic stromal lymphopoietin antibodies. However, further studies on drugs that target type 1 inflammation are required. (Korean J Med 2018;93:172-180)

Keywords: Asthma; Status asthmaticus; Biological therapy

서 론

대한민국의 천식 유병률은 5-10%로 알려져 있으며, 사망 원인으로 5위에 오를 만큼 국민 건강에 지대한 영향을 미치는 질환이다. 전체 천식 환자의 약 10% 정도를 차지하는 중증천식 환자의 의료비용 지출이 전체 비용의 50%를 차지할 만큼 중증천식은 경제적으로도 매우 큰 부담을 주는 질환이다[1-3]. 이러한 중증천식 환자 중에서도, 낮은 순응도나 환경적 영향, 다른 동반 질환 등에 의한 난치성(difficult-to-treat) 천식과 현재의 표준적인 치료로 천식이 조절되지 않는, 혹은 조절을 위해 전신스테로이드의 유지가 불가피한 치료 불응성(refractory) 천식이 있다[4,5]. 본 논문에서는 치료 불응성

천식인 중증천식을 중심으로 다루도록 하겠다.

중증천식의 정의는 시대를 따라 변화였지만, 가장 최근에는 2014년 European Respiratory Society/American Thoracic Society 가이드라인의 정의가 가장 널리 사용되고 있다[4]. 이 정의에 따르면 앞서 밝힌 난치성(difficult-to-treat) 천식에 해당하는 다른 진단 가능성, 동반 질환, 악화 인자, 순응도 등의 이유를 모두 배제하고, Global Initiative for Asthma (GINA) 가이드라인의 4-5단계 치료에 해당하는 고강도 치료를 시행함에도 불구하고 조절되지 않거나 조절을 위해 전신스테로이드 사용의 유지가 필요한 환자를 중증(불응성) 천식이라고 정의하고 있다[4-6]. 이에 본 논문에서는 고용량의 흡입 스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS)와 지속형 베타

Correspondence to Min-Hye Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Medical Center, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: +82-2-2650-6018, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: mineyang81@ewha.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

자극흡입제(long acting beta agonist) 또는 그 이외의 조절제들의 충분한 사용에도 불구하고 조절이 어려운 중증천식 환자의 치료를 위해 새로 개발된 혹은 개발 중인 생물학적 제제들에 대해 논의하도록 하겠다.

본 론

중증천식의 면역학적 기전-Type 2-high/low 천식 표현형

최근 천식의 다양한 표현형에 대한 연구가 이루어지고 있으며, 중증천식 안에도 그룹마다 임상적 특징이 다른 클러스터로 분류하는 시도들이 늘어나고 있다[7]. 그중에서도 Wenzel 등[8]의 연구에서는 중증천식이 호산구가 높은 type 2 (T2)-high 표현형과 호산구가 낮은 T2-low 표현형의 2가지 염증 반응으로 나뉜다는 것을 발견하였다[8]. Belgian Severe Asthma Registry 연구에서도 객담 호산구 3%, 말초혈액 호산구 188/ μ L, 호기산화질소(exhaled nitric oxide, FeNO) 27 ppb 이상을 기준으로 하여 T2-high 표현형과 그 이하를 T2-low 표현형으로 구분하였으며, 중증천식에서 각각의 표현형이 57%, 43%를 차지하는 것을 발견하였다[9]. 과거처럼 Th2 세포만이 IL-4, IL-5, IL-13과 같은 type 2 사이토카인을 생산하는 것이 아니라 최근에는 group 2 innate lymphoid cell (ILC2)이라는 선천 면역세포에서도 type 2 사이토카인이 상당량 분비된다는 것이 밝혀져서 T 세포만을 의미하는 Th2 염증이라고 하지 않고 type 2 염증이라고 불리는 것이다[5]. T2 염증은 알레르기 성향과 관련이 있을 수도 혹은 없을 수도 있다. 알레르기성 천식에서는 가지세포(dendritic cell)가 상피세포에서 유래한 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)과 같은 활성화 물질이 같이 공존하는 상황에서 Th2 세포를 자극하여 T2 사이토카인, 즉 IL-4, IL-5, IL-13을 생성하게 된다[10]. 비알레르기성 천식에서는, 상피세포의 자극에 대한 반응으로 TSLP가 다른 상피세포에서 유래하는 alarmin들, 즉 IL-25, IL-33과 함께 ILC2 세포를 자극하여 T2 염증, 즉 IL-5, IL-13을 증가시키게 된다[10]. IL-5는 호산구의 동원, 성숙, 생존에 필수적인 사이토카인이며, IL-4와 IL-13은 혈관 내피의 부착 수용체를 증가시켜 호산구가 조직에 침투하도록 돕는다. 호산구는 prostaglandin D2 type 2 수용체(DP2=Th2 세포의 chemotactant receptor-homologous molecule, CTRH2) 활성화에 의한 케모카인 영향으로 폐 점막에 동원된다. prostaglandin D2 type 2 receptor는 T2 림프구, ILC2 세포, 비만세포에 발현

된다[10]. 이렇게 동원된 호산구는 기관지 상피에 손상을 주고 leukotriene 분비로 기관지수축을 일으키기도 한다. 또한 IL-4는 B세포에서 IgE를 생성하도록 하고, IgE는 비만세포에 결합하여 알레르겐과 함께 작용하여 비만세포 탈과립을 유도하여 아이코사노이드와 사이토카인이 분비되고, 기도 염증과 상피세포, 점액샘, 기도 평활근 등을 활성화시킨다. IL-13 역시 기도 평활근 과민성과 점액 과생성에 관여하게 된다[10]. 이러한 T2 염증의 바이오마커로 사용되는 것이 객담 및 혈액 호산구, 호기산화질소, periostin 등이 있다[10].

Type 2-low 혹은 non-type 2 표현형에는 인터페론 감마(interferon-gamma)를 생성하는 Th1과 IL-17 및 IL-22를 발현하는 Th17 면역 반응이 포함되며 이들은 주로 호중구의 증가와 스테로이드 저항성과 관련이 있다[10,11]. Type 2-high 표현형에 비해서는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많고 치료제 개발의 진전이 크지 않지만, 중증천식의 주요한 환자군으로써 향후 개발 가능성이 많이 남아있는 영역이다. 이러한 염증 위주의 기전 외에도 기도 과민성, 기도 개형, 기침 과민성, 반복적인 감염 등의 여러 가지 천식의 원인으로 추정되는 기전들이 있지만, 현재로서는 기도 염증 분야, 그중에서도 호산구가 높은 type 2-high 표현형이 가장 활발한 연구가 이루어지고 있으며, 이들이 중증천식 내에서 상당수를 차지하는 것이 밝혀지면서 이들을 치료 타겟으로 하여 치료제 개발이 시도되고 있다[10].

이렇게 면역학적 기전에 따른 표현형의 차이를 구분하는 것은 기존에 환자의 개별 표현형과 관계없이 단계별 치료하는 것에서 벗어나 환자의 개별 표현형과 내재형(endotype)에 따른 맞춤 치료제를 개발할 수 있는 단초가 되었으며, 현재 다수의 생물학적 제제들의 개발되었고, 개발 중에 있어 개인 맞춤 치료의 시대가 도래하게 되었다.

중증천식 치료를 위한 생물학적 제제

Anti-IgE 치료

항 IgE 치료로 omalizumab (Xolair, Genentech/Novartis, South San Francisco, CA, USA)이 2002년에 승인이 되어 중증천식의 치료를 위해 인정된 첫 생물학적 제제가 되었다. Omalizumab은 IgE의 Fc 부분에 결합하는 항 IgE 단클론 IgG1 κ 항체이다. 이는 비만세포와 호염기구의 세포 표면 수용체에 IgE가 결합하지 못하도록 하여 천식 악화를 일으킬 수 있는 염증 매개체들의 분비를 막는 역할을 한다[12]. 6세 이상

의 흡입알레르기 감작이 확인된 중등증-중증천식 환자의 치료를 위해 GINA 5단계 치료로 사용할 수 있고, 피하주사로 매 2-4주마다 투여하며, 나이, 치료 전 IgE 농도, 몸무게에 따라 용량은 다르다[5,6].

Omalizumab은 천식 악화 횟수와 ICS 용량, 천식 증상, 응급 구제 약물 사용을 줄이며, 1초간 강제호기량(forced expiratory volume-one second, FEV1)과 삶의 질을 향상시켰다[13-15]. 8개의 omalizumab으로 시행한 이중맹검 위약대조 임상 시험을 분석한 메타분석에서도 omalizumab이 천식 악화 비율과 ICS 용량, 응급 구제 약물 사용을 줄이는 것으로 나타났다[16]. Cochrane 메타분석에서는 중등증-중증천식에서 추가 치료제로 사용했을 때 악화를 줄이는 것으로 나타났지만, 전신 스테로이드제 의존성이 있는 환자를 포함한 중증천식 환자들의 하위 그룹 분석에서는 뚜렷한 이득을 증명하지는 못하였다[17]. 또한 IgE 농도는 치료 반응을 예측할 수는 없는 것으로 나타났지만[18,19], T2 바이오마커인 호기산화질소, 말초혈액 호산구, periostin은 치료 반응과 관계가 있었다[20].

부작용 면에서는 위약과 차이를 보이지 않을 정도로 안전한 것으로 나타났으나, 0.14%에서 아나필락시스가 발생할 수 있고, 이는 대부분 주사 후 90-120분에 발생하였으므로, 주사 후에는 충분한 시간 동안 관찰해야 하겠다[5,21]. 매우 작은 리스크이지만 악성 종양의 이슈가 있었으나, 분석에 따르면 악성 종양의 위험도를 증가시키지는 않는 것으로 나타났다[22,23]. 12세 미만의 중증천식 환자에서는 항 IL-5 치료가 아닌 omalizumab을 먼저 고려해야 하며, 알레르기성 비호산구성 중증천식 환자에서 기존 천식 조절제 등의 유지 약물에 대해 추가 치료로 우선 고려해볼 수 있다.

항 IL-5 약/료

현재까지는 항 IL-5 치료로는 mepolizumab과 reslizumab이 승인받아 사용 가능하며, benralizumab은 현재 3상 임상 시험 결과가 발표되어 미국, 유럽 승인은 받았으나 국내 승인이 이루어지지 않은 상태이다.

Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA)은 단클론 항 IL-5 IgG1κ 항체로, 호산구 세포 표면의 IL-5 수용체의 α-subunit에 IL-5가 결합하는 것을 막는 항체이다. 따라서 호산구의 성장, 분화, 동원, 활성화, 생존을 억제하게 된다[5]. 2015년에 12세 이상의 중증 호산구성 천

식의 추가 치료로 미국 식품의약국 승인을 받았으며, 100 mg 씩 4주마다 피하로 투여하게 된다[5]. 2016년 4월, 국내 식품의약품안전처에서 시판 허가를 받아 현재 사용 중에 있다.

Mepolizumab은 지난해 2회 이상의 악화를 겪고 객담 호산구가 3% 이상인 환자에서 악화 위험을 낮추었으나(비교위험도 0.57), 천식 증상이나 FEV1, 기관지과민성에는 영향이 없었으며[24], DREAM 연구를 통해서도 2회 이상의 중증 악화를 동반한 호산구성 천식 환자에서 중증 악화를 감소시키는 효과를 확인하였다[25]. 말초혈액 호산구 150개/μL 이상의 반복적인 악화를 겪는 환자에서도 천식 악화를 감소시켰다[26]. 메타분석에서도 입원을 요하는 악화 비율과 입원이나 응급실 방문을 감소시키는 효과를 확인하였다[27]. 또한 SIRIUS 연구를 통해 20주간 중증 호산구성 천식 환자에게 투여하였을 때, 전신 스테로이드를 50%나 줄이고 악화도 줄였으며, FEV1을 호전시키는 효과도 확인하였다[28,29]. 이후 시행한 천식 관련 삶의 질 연구에서도 24주간 사용하였을 때 위약군 대비 -7.7 ($p < 0.0001$) 차이를 보이며 St George's Respiratory Questionnaire 점수를 호전시켰다[30]. 하지만 약물 중단 후 12개월간 추적 관찰하였을 때 이러한 효과는 유지되지 않았다[31].

부작용 면에서도 비교적 안전하였는데, 다만 과민성 반응, 대상포진, 기생충 감염에 대한 주의 경고는 있다[5]. 12세 이상의 비알레르기성 호산구성 중증천식 환자가 기존 천식 조절제를 사용하면서도 조절되지 않을 경우 고려해 볼 수 있다. 알레르기성 호산구성 천식일 경우 아직까지 omalizumab과 항 IL-5 치료의 비교 연구는 없어 현재로서는 결론을 내리기 어렵다. 피하주사라는 장점이 있기는 하지만 투여 간격이 4주라는 점은 고려해야 한다(Table 1).

Reslizumab

Reslizumab (Cinqair, Teva Respiratory, Frazer, PA, USA)은 단클론 항 IL-5 IgG4κ 항체로, 이 역시 호산구 세포 표면의 IL-5 수용체의 α-subunit에 IL-5가 결합하는 것을 막는 항체이다. 2016년에 미국 식품의약국에서 18세 이상의 중증 호산구성 천식의 추가 치료로 승인되었으며, 국내 식품의약품안전처에서는 2017년 9월에 시판 허가를 받아 사용이 가능해졌다. 4주마다 3 mg/kg 정맥주사로 투여하게 된다.

2개의 평행 연구에서 Reslizumab은 천식 악화 비율(비교 위험도 0.50 [연구1], 0.41 [연구2], $p < 0.0001$)을 줄였고, 천식 증상과 FEV1을 호전시켰으며, 말초혈액 호산구가 400개/μL

이상인 환자에서 호산구 수를 줄이는 데에도 효과가 있었다 [32]. 특히 GINA 5단계 치료를 받고 있는 환자들에서 천식 악화와 폐기능에 있어 더 유의한 호전을 보였다[33]. 물론 직접적인 비교가 있는 것은 아니지만, 한 소규모 연구에서는 이전에 mepolizumab으로 치료하였던 환자와 비교하였을 때, reslizumab 치료군이 객담과 혈액의 호산구를 더 낮추고 FEV1 ($p = 0.004$)과 천식 조절 점수($p = 0.006$)를 호전시키는 것으로 나타났다[34].

부작용 면에서도 위약보다도 낮게 발생할 만큼 안전한 것으로 발표되었다. 다만 매우 드물지만 아나필락시스 반응이 있을 수 있어 투여 중과 투여 후에 모니터링이 필요하며, 악성 종양의 비율은 일반인의 비율과 비슷하였다. 크레아티닌 산화성효소(creatinine phosphokinase)가 증가할 수 있다는 경고가 있기는 하지만 일시적이며 치료 중단을 요할 정도는 아니었다[5]. 18세 이상의 호산구성 중증천식 환자가 기존 천식 조절제를 사용하면서도 조절되지 않을 경우 고려해 볼 수 있다. 4주 간격 투여이며 피하주사가 아닌 정맥주사라는 한계점을 고려해야만 한다(Table 1).

Benralizumab

Benralizumab (MedImmune, Gaithersburg, MD, USA)은 다

른 항 IL-5 항체와 달리 IL-5 수용체의 α -subunit에 결합하는 단클론 항 IL-5 IgG1k 항체로, 호산구의 증식과 활성화를 억제한다. 동시에 자연세포독성세포(natural killer cells) Fc 수용체 FcγRIIIa에 결합하여 항체의존-세포매개-세포독성 기전으로 세포자멸사를 유도하여 다른 수동적인 IL-5 항체보다 호산구를 효과적으로 고갈시킬 수 있다[10,35]. 현재 임상 3상 시험을 마치고 2017년 11월과 2018년 1월에 미국 식품의약국과 유럽에서 12세 이상의 중증 호산구성 천식의 추가 치료제로 승인을 받았다. 아직 국내 허가는 받지 못한 상태로 국내에서는 현재로서는 사용에 제한이 있다. Benralizumab은 피하주사로 8주마다 투여하게 되어있다[5].

Benralizumab은 2상 임상 시험에서 호산구성 천식 환자에서 악화 비율을 41% 감소시켰으며, FEV1과 천식 조절 정도를 호전시켰다[36]. 2개의 3상 임상 시험(SIROCCO, CALIMA)이 이어졌으며, CALIMA 연구에서는 중등도-고강도 천식 치료를 받고 있음에도 불구하고 지난 1년간 2회 이상의 악화를 겪은 천식 환자를 대상으로 30 mg benralizumab 피하주사를 추가 치료제로 4주, 8주 간격으로 사용하였을 때, 악화 비율을 유의하게 줄였고(4주 투여군, 비율비 0.64, 8주 투여군, 비율비 0.72), 8주 투여군에서 유의하게 천식 증상을 호전시켰다[37]. SIROCCO 연구에서는 고강도 치료를 받으면서 다른 조건은

Table 1. Biologics approved for use in treatment of severe asthma

Drug	Subjects	Dose	Frequency	Route	Target	Blood eosinophilia cutoff	Exacerbation reduction rate	Change in FEV1 compared to placebo
Omalizumab	≥ 6 years with proven aeroallergen sensitization	150, 225, 300, or 375 mg based on total IgE and body weight	Every 2 weeks or 4 weeks	Subcutaneous	IgE	-	26%	-
Mepolizumab	≥ 12 years with severe eosinophilic asthma	100 mg	Every 4 weeks	Subcutaneous	IL-5	≥ 300/ μ L	53%	98 mL
Reslizumab	≥ 18 years with severe eosinophilic asthma	3.0 mg/kg	Every 4 weeks	Intravenous	IL-5	≥ 400/ μ L	50-59%	90-126 mL
Benralizumab	≥ 12 years with severe eosinophilic asthma	30 mg	Every 8 weeks	Subcutaneous	IL-5 receptor	≥ 300/ μ L	28-51%	106-159 mL

FEV1, forced expiratory volume in one second.

동일한 천식 환자를 대상으로 하였고, 악화 비율의 감소와 함께(4주 투여군, 비율비 0.55, 8주 투여군, 비율비 0.49) 폐기능의 개선도 확인하였다[38]. 이 두 연구에서 모두 호산구가 300개/ μ L 미만인 환자들에서도 악화 비율을 감소시키는 것으로 나타났고, 4주 간격 투여보다 8주 간격 투여가 더 효과적인 것으로 보였다. 호산구의 정상화가 아닌 고갈시킨다는 점과 8주 간격 투여가 가능한 것은 Benralizumab의 장점이라고 할 수 있겠다. 또한 환자 중증도가 더 높은 SIROCCO 연구에서 CALIMA 연구보다 악화 비율 감소가 더 크게 나타난 것으로 보아 치료 효과는 중증도가 높을수록 커지는 것으로 보이며, 호산구 수치가 높을수록, 악화 횟수가 더 많은 환자일수록 개선 효과가 큰 것으로 나타났다[5,37-39]. 경구 스테로이드 의존성이 있으며 혈액 호산구가 150개/ μ L 이상인 환자를 대상으로 한 연구에서는 스테로이드 용량이 위약에서 25% 감소인 반면, 치료군에서 75%나 감소하였으며, 약 50%의 환자에서 스테로이드를 중단할 수 있었다[40]. 스테로이드 감량에도 불구하고 천식 조절은 유지되고 악화는 감소하였으며 FEV1은 감소하지 않았다.

Benralizumab 또한 비교적 안전한 것으로 보이며, 대부분의 부작용이 경증 혹은 중등증이었지만, 2상 임상시험에서 중증이상반응으로는 benralizumab군에서 급성담낭염, 대상포진, 결절다발동맥염, 자궁 평활근종, 결절홍반이 있었고, 위약군에서 아나필락시스 반응과 폐렴이 발생한 바 있다[36]. 3상 임상 시험에서 가장 흔한 부작용은 천식 악화와 비인두염이었다[37,38]. 아직 국내 승인은 받지 못하였지만 승인 절차가 완료된 후에는 12세 이상의 호산구성 중증천식 환자가 기존 천식 조절제를 사용하면서도 조절되지 않을 경우 고려해 볼 수 있으며, 피하주사면서 8주 투여가 큰 장점인 약물이다.

Anti-IL-4, anti-IL-13 치료

Dupilumab

Dupilumab (Regeneron/Sanofi, Tarrytown, NY and Paris, France)은 IL-4와 IL-13에 의해 활성화되는 type 2 수용체의 일부분인 IL-4 수용체 α (IL-4R α) subunit에 대한 단클론 항체이다. IL-4R α 를 막음으로써 IL-4와 IL-13 두 가지 사이토카인의 효과를 막고자 하는 것이 이론적 배경이다[41,42]. IL-4와 IL-13은 주로 CD4⁺ Th2세포와 ILC2세포에 의해 생성되지만, 비만세포, 호염기구, 호산구 등에서도 분비될 수 있는 중요한 사이토카인이다. 둘 다 천식 환자의 기도와 객담에서 증

가해있어 치료 타겟으로써 충분히 가치가 있다[43].

Dupilumab은 호산구성, 비호산구성 천식에서 모두 좋은 결과를 보인 바 있다. Wenzel 등[8]이 시행한 2a상 임상 시험에서 호산구 300개/ μ L 이상인 중등증-중증 호산구성 천식 환자에서 악화 비율을 87%나 줄였고, 폐기능과 천식 조절도 호전시켰다. 또한 type 2 염증 지표인 호기산화질소와 IgE 농도도 감소시켰다. 하지만 혈액내 호산구 수치는 감소시키지 못하였다[41]. 2b상 임상 시험에서는 중등도-고강도 치료로도 조절되지 않는 천식 환자를 대상으로 2주 혹은 4주 간격으로 24주간 추가 치료제로 사용하였으며, 호산구 300개/ μ L 이상, 미만인 그룹에서 모두 연간 악화 비율을 약 70% 가량 줄이고, FeNO를 감소시켰으며, FEV1, 천식 관련 삶의 질, 천식 조절을 호전시켰다[42]. 흔한 부작용은 주사 부위 반응, 두통, 오심, 상기도감염이었다. 하지만 한 환자에서 과호산구증후군이 의심되어 치료를 중단한 사례가 있어 기저 호산구가 매우 높은 환자에서는 주의가 필요하다[42]. Dupilumab 3상 임상 시험의 결과가 주목되는 가운데, 예비 보고를 따르면, 2주 간격으로 12주간 피하 주사로 사용시, 연간 악화 비율을 줄이는데 이는 호산구 수치가 높을수록 더 효과적이었다(전체적으로 46%, 호산구 150개/ μ L 이상인 경우 60%, 호산구 300개/ μ L 이상인 경우 67% 감소, $p < 0.001$) [10]. 호산구 300개/ μ L 이상인 경우, FEV1을 240 mL 증가시켰으며, 중증의 전신 스테로이드 의존성 천식인 경우, 스테로이드 사용량, 천식 발작을 줄이고, 폐기능을 개선시켰다. 이 역시 호산구 수치가 높을수록 효과가 컸다[10]. 이 외에도 dupilumab은 아토피피부염, 비용종을 동반한 만성 부비동염의 치료에도 효과가 입증되었다[44,45].

Lebrikizumab, tralokinumab

항 IL-13 치료제인 lebrikizumab (Roche, Basel, Switzerland)과 tralokinumab (MedImmune, Gaithersburg, MD)은 기대만큼의 성적을 내지는 못하였다. Lebrikizumab은 중증천식을 대상으로 한 3상 연구 중 하나에서 일차 평가변수인 악화를 줄이지 못하는 것으로 확인되어 현재는 진행이 중단된 상태이다[46]. Tralokinumab은 중증천식 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 FEV1은 개선시켰으나 악화를 줄이는 데에는 실패하였다. 하지만 DPP-4, periostin, 객담내 IL-13 농도가 높은 그룹에서는 효과가 있는 것으로 보여 추가적인 연구가 필요한 상태이다[47]. 이렇게 IL-13을 단독으로 억제하는 치료의 효과가 크지 않은 것을 보면, 충분한 치료 효과를 보기 위해서는 IL-4와 IL-13을 동시에 억제하는 치료가 더 낫다는 것을

추측해볼 수 있다.

그 외의 치료

DP2는 Th2세포, ILC2, 기도상피세포 등 여러 T2 작동세포들의 작용에 관여하는 것으로 알려져 있다. 천식 환자의 기관지세척술 검체에서 DP2가 증가하였으며, 천식 중증도와 DP2 양성 세포의 증가가 관련이 있음도 밝혀졌다[48]. Feviprant (QAW039)는 경구용 항 DP2 치료제로, 객담 호산구 증가가 있는 중등증-중증천식 환자들을 대상으로 12주간 진행한 연구에서 객담 및 기관지 점막의 호산구 염증이 호전되었으며, 천식 증상 조절, 삶의 질, 폐기능도 호전되었다[49]. 또한 DP2는 상피세포와 중간엽세포에도 발현되기 때문에, 처음으로 기관지 평활근의 감소도 확인되었다는 학회 보고가 있었다[10]. 향후 이에 대한 임상 시험 결과의 발표가 기대되고 있다.

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)은 환경적인 혹은 염증적인 자극에 대한 반응으로 분비되는 상피세포에서 유도되는 사이토카인으로, 그 이후의 가지세포, T세포, B세포, ILC2 등 여러 가지 세포에 영향을 미친다. 천식 환자에서 증가되어 있고 질병 중증도와도 관련이 있다[50]. Tezepelumab (AMG 157/MEDI9929)은 TSLP에 결합하는 IgG2 단클론 항체로써, TSLP 수용체와의 상호작용을 막아 천식의 초기와 후기 반응, T2 바이오마커들을 억제한다[51]. 2상 임상시험에서 중등증-중증의 악화를 겪는 천식 환자를 대상으로 3가지 용량으로 투여하였을 때, 모든 용량에서 호산구나 T2 바이오마커 수치와 관계없이 악화를 감소시키고(0.26, 0.19, 0.22 vs. 위약대조군 0.67, $p < 0.001$), 폐기능을 증가시킴을 확인하였다[52]. 부작용은 위약과 비슷하였지만, 심각한 유해반응은 저용량 치료를 받았던 한 환자에서 폐렴과 뇌중풍이 있었고, 중간 용량 투여를 받은 환자에서 Guillain-Barre 증후군이 한 건 있었다[52]. 이번 연구로 천식에서 상피세포 유도 사이토카인의 중요한 역할을 다시 한 번 확인할 수 있었으며, T2 염증에도 효과적이지만 T2 염증보다 상위 수준의 염증 억제를 통해 치료 효과를 얻을 수 있다는 점에서 의미 있는 발견이라고 할 수 있겠다.

T2-low 염증에 대해서는 아직 치료제 개발이 많지는 않은 상태이다. 호중구성 염증을 타겟으로 한 치료들이 효과가 일정하지 않고 부작용이 있어 항 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 치료, 항 CXCR2 치료 등은 현재는 더 이상 진행되지 않고 있다[53-56]. 항 IL-17 치료제인 brodalumab

(Amgen, Thousand Oaks, CA, USA) 역시 치료 효과를 증명하는데 실패한 바 있다[57]. 그 외에도 항 IL-23 치료 연구가 진행되고 있어 결과가 주목되고 있다[10].

결론

중증천식 환자를 위한 생물학적 제제의 개발과 출시가 이어지고 있는 것은, 현재 치료 방식에 명확한 한계가 있음을 감안하면 중증천식의 치료에 있어서 매우 고무적인 일이라고 할 수 있겠다. 다만 많은 생물학적 제제 치료제들이 나올수록 의사들은 각각의 생물학적 제제의 타겟과 치료 기전을 이해해야만 적절한 치료 대상이 될 환자를 선별할 수 있다. 그간 천식 치료에서는 환자 개개인의 표현형과 관계없이 질병 중증도에 따른 단계적 치료를 적용하면 그만이었지만, 생물학적 제제를 사용하기 위해서는 환자 개개인의 표현형, 내재형에 대한 접근이 필수적인 것이다. 이에 중증천식의 개인 맞춤 치료의 시대가 도래하게 되었고 환자의 표현형과 내재형을 알기 위해 들여야 하는 검사와 노력이 수반되어야 하는 시대가 되었다. 하지만 현재까지 바이오마커로 이용되고 있는 지표도 아직까지 그 대표성에 대해 의심을 받고 상태이다. 예를 들면, 기도 염증을 반영하기 위해서는 객담 염증 세포의 관찰이 필요한데, 이는 모든 병원에서 가능한 검사가 아니며, 쉽게 이용하기 위해서 사용하는 말초혈액 세포수는 천식 질병에 대한 민감도나 특이도가 떨어진다[5]. 이외의 IgE 농도, 호기산화질소, periostin 등도 임상적 가치가 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다는 문제가 있다[5]. 또한 고가의 생물학적 제제의 사용이 가능해지면서 의료 비용 문제도 동반되며, 이러한 생물학적 제제 치료를 언제까지 지속해야 하는지도 현재로서는 정해진 바가 없다. 더욱이 생물학적 제제 치료가 천식의 표현형의 기전에 바탕하고 있지만, 그것은 천식 기전의 일부, 한가지 경로일 뿐, 천식 질병 전체의 기전을 막지는 못한다. 따라서 이들이 천식의 자연경과를 변화시킬 수 있는지도 아직은 의문이다. 그리고 아직까지 주로 type 2-high 표현형을 타겟으로 하는 생물학적 제제들이 개발되어 있어, 향후 type 2-low 표현형에 대한 치료제들의 개발도 필요하겠다.

아직까지 중증천식에 있어서는 진단이나 치료에 있어 충족되지 못한 많은 부분들이 있지만, 새로운 생물학적 제제들의 도입은 새로운 중증천식의 치료의 지평을 여는 서막이 될 수 있을 것이다. 향후 여러 가지 생물학적 제제의 선택의 기준에

대해서는 조금 더 명확한 가이드라인이 개발되어야 할 것이며, 중증천식의 type 2-high뿐만 아니라 type 2-low 표현형에 대한 지속적인 연구와 치료제 개발도 이루어져야 하겠다.

중심 단어: 천식; 천식지속상태; 생물학적 치료

REFERENCES

1. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(5 Suppl):S482-S489.
2. Cho SH, Park HW, Rosenberg DM. The current status of asthma in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:181-187.
3. Kim SH, Kim TW, Kwon JW, et al. Economic costs for adult asthmatics according to severity and control status in Korean tertiary hospitals. *J Asthma* 2012;49:303-309.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-373.
5. Katial RK, Bensch GW, Busse WW, et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(2S):S1-S14.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma (GINA), c2017 [cited 2017 Feb 28]. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
7. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PloS one* 2014;9:e102987.
8. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-1008.
9. Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014;108:1723-1732.
10. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2018;48:241-252.
11. Chang HS, Lee TH, Jun JA, et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:29-40.
12. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689-2695.
13. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-190.
14. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-261.
15. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
16. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs. placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
17. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003559.
18. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-1492.
19. Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009;64:1780-1787.
20. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-811.
21. Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-536.e1.
22. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-989.e6.
23. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-567.e4.
24. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-984.
25. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-659.
26. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-1207.
27. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of

- severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1167-1175.e2.
28. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-993.
29. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-1197.
30. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
31. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:921-923.
32. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, 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;3:355-366.
33. Brusselle G, Canvin J, Weiss S, et al. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. *ERJ Open Res* 2017;3:00004-2017.
34. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:38-46.
35. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1237-1244.e2.
36. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879-890.
37. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha 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;388:2128-2141.
38. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez 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, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388: 2115-2127.
39. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64.
40. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-2458.
41. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-2466.
42. Wenzel S, Castro M, Corren J, 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.
43. Dunn RM, Wechsler ME. Anti-interleukin therapy in asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:55-65.
44. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:469-479.
45. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-2303.
46. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016;4:781-796.
47. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:692-701.
48. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, et al. Prostaglandin D₂ pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131: 1504-1512.
49. Gonen S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D₂ receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:699-707.
50. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in pa-

- tients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:104-111.e1-e9.
51. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-2110.
52. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936-946.
53. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-558.
54. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-591.
55. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37:1352-1359.
56. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:797-806.
57. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294-1302.