

Trend Focus

천식 치료의 최신지견

저자 윤누리

서울대학교병원 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

천식은 전 세계적으로 가장 많은 비용을 소모하는 질병 중 하나로 사회경제적 부담이 큰 질병이다. 2004년부터 2005년까지 우리나라 천식의 직접 비용은 9620억 원으로 추산되었고 특히 조절되지 않는 천식 환자에서 조절되는 환자에 비해 3.6배, 중증 천식 환자는 5.3배 더 많은 비용을 지출하고 있었다.

본 원고에서는 천식 치료의 최신 지견으로서 국내 천식 진료지침에 대해서 알아보고, 특히 증상이 잘 조절되지 않는 중증 난치성 천식의 정의와 그에 따른 치료제, 이외에 최근 허가된 천식 치료제 및 연구 중인 약물에 대해서도 살펴보고자 한다.

키워드

천식, 천식 진료지침, 천식 치료제, ICS, SABA, 중증 천식, 생물학적 제제, 항 IgE 제제, 항 IL/5R 제제, 항 IL-4R 제제, 테제펠루맙, 3제 복합제

2021년 한국 천식 진료지침 개요

2021년 한국 천식 진료지침은 국내 천식 역학과 2021년 GINA (Global Initiative for Asthma) 가이드라인에서 제시한 치료전략을 반영하고 있다.

단계별 치료전략을 살펴보면 1단계에서는 질병조절제로 필요시 저용량 흡입스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)/포르모테롤(formoterol) 사용을 권고하였다. 대안적인 전략으로 속효성 베타2 항

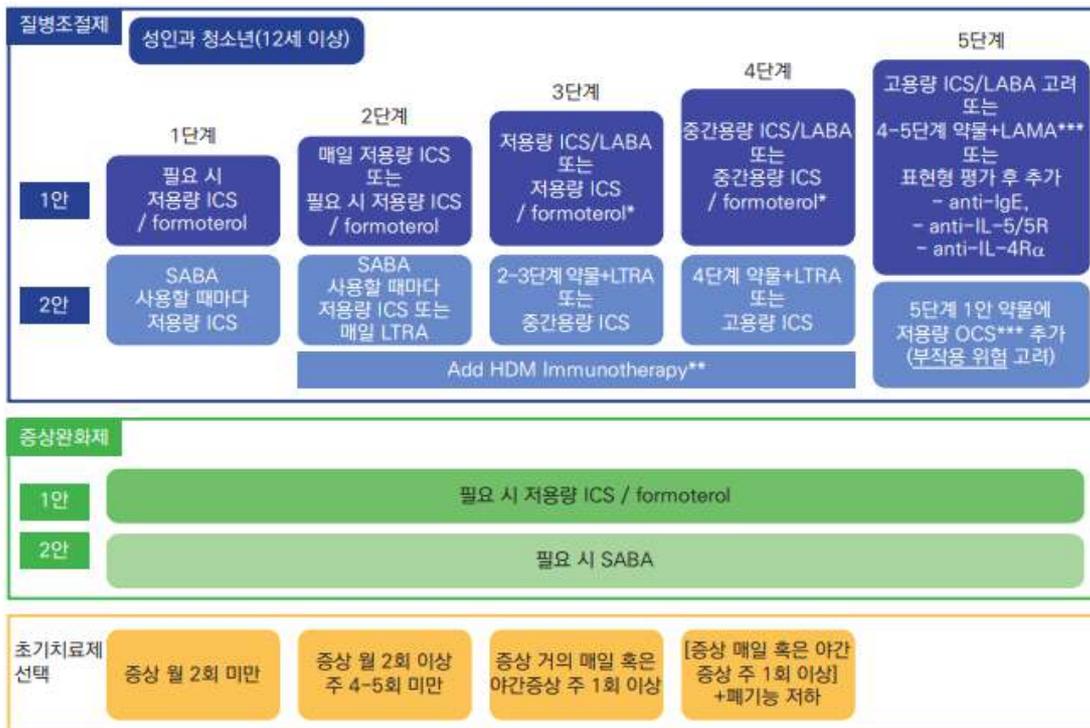
진제(short-acting beta-agonists, SABA)를 사용할 경우에는 저용량 ICS를 병용하도록 했다.

2단계에서는 매일 저용량 ICS 또는 필요할 경우 저용량 ICS/formoterol 사용을 권고하고, 대체 조절제로 SABA를 사용할 경우에 저용량 ICS를 병용하거나 단독으로 류코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonists, LTRA)를 사용하도록 제시하였다.

3단계에서는 저용량 ICS/지속 베타2 항진제(long-acting beta-agonists, LABA), 또는 저용량 ICS/formoterol 사용을 권고하였고, 대체 조절제로는 중간용량 ICS를 사용하거나 2-3단계 약물+LTRA 사용을 추천하였다.

4단계에서는 중간용량 ICS+LABA 또는 중간용량 ICS/formoterol 사용을 1안으로 권고하고 2안으로는 4단계 약물+LTRA 또는 고용량 ICS 사용을 추천하였다.

5단계에서는 고용량 ICS+LABA를 사용하거나 환자의 표현형에 따라 여기에 장시간 무스카린 길항제(long-acting muscarinic receptor antagonists, LAMA)인 티오토로피움, 항 IgE 제제(오말리주맵), 항 IL/5R 제제(메폴리주맵, 레슬리주맵, 벤라리주맵), 항 IL-4R 제제(두필루맵)를 추가해서 사용할 수 있다.



*질병조절제와 증상완화제로 동시 사용하도록 처방 받은 환자, **FEV1 > 70%, HDM 감작, 비염 동반된 경우 고려, ***티오토로피움 추가(≥6세), ICS/LABA/LAMA 3제(triple) 복합제 사용(≥18세)
ICS: 흡입 스테로이드, LABA: 지속 흡입 베타2 항진제, SABA: 속효 흡입 베타2 항진제, LTRA: 류코트리엔 조절제

그림 1. 천식 증상 조절과 위험 최소화를 위한 단계적 접근 (2021년 대한천식알레르기학회 천식진료지침)

중증 난치성 천식의 치료 전략

1. 정의

난치성 천식은 GINA 4-5단계의 치료(중간용량 또는 고용량 흡입 스테로이드와 2차 조절제, 또는 전신 스테로이드 유지)가 필요하거나 이러한 치료에도 조절되지 않는 천식을 의미한다. 부적절한 흡입기 사용, 낮은 약물 순응도, 흡연 또는 조절되지 않는 동반 질환이나 악화인자, 부정확한 진단 등에 의해 천식 치료에 어려움이 있는 경우도 포함한다.

중증 천식은 난치성 천식의 일부로 최대로 최적화된 고용량 흡입 스테로이드/지속 베타2 항진제 치료에 대한 높은 순응도와 천식유발인자 조절에도 불구하고 조절되지 않거나 고용량의 천식 약물을 줄이면 악화되는 천식을 의미한다.

2014년 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS)/미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS) 진료지침에서는 조절되지 않는 천식을 다음 4가지 중 1가지에 해당하는 경우로 정의하였다.

- 1) Asthma control questionnaire (ACQ) > 1.5 또는 Asthma control test (ACT) < 20, 또는 GINA 진료지침의 '조절 안 됨'인 경우
- 2) 3일 이상 전신 스테로이드 치료가 필요한 천식 악화가 연 2회 이상 발생한 경우
- 3) 천식 악화로 인하여 병동이나 중환자실에 입원하거나 기계호흡이 필요한 정도의 심한 천식 악화가 연 1회 이상 있는 경우
- 4) 기관지확장제 투여 후에도 기류제한(FEV1 < 80%)이 지속되는 경우

2. 치료전략

중증 천식으로 진단된 환자는 Th2 염증반응의 표현형을 평가하는 검사를 진행한다. 혈액 호산구 수 $\geq 150/\mu\text{L}$ 또는 FeNO $\geq 20\text{ppb}$ 또는 객담 호산구 수 $\geq 2\%$ 또는 임상적으로 천식이 알레르겐에 의해 유발되었다고 생각될 때 Th2 염증 반응이 존재하는 것으로 간주한다.

Th2 염증반응을 동반한 중증 천식으로 판단되고 생물학적 제제(항 IgE 항체, 항 IL-5/5R 항체, 항 IL-4R α 항체 등) 투여가 가능한 환자라면 투여를 시작한다. 생물학적 제제는 최소 4개월을 투여한 뒤 치

료 반응을 평가한다. 생물학적 제제에 치료 반응이 좋다면 6개월에서 12개월 치료를 지속하도록 하고 경구 스테로이드를 우선적으로 줄이거나 중단한다. 흡입 스테로이드는 치료 시작 3개월에서 6개월에 줄여볼 수 있으나 최소한 중간용량 이상의 흡입 스테로이드는 유지한다. 생물학적 제제 치료 4개월째에 치료 반응이 좋지 않다면 다른 종류의 생물학적 제제 투여를 고려해볼 수 있다.

생물학적 제제 약물의 특징

1. 항 IgE 항체

항 IgE 항체인 오말리주맙(omalizumab)은 혈액 내를 순환하는 IgE에 결합하는 단클론 항체로 5단계 천식 치료에도 잘 조절되지 않는 6세 이상의 알레르기 중증 천식 환자에게 투여 할 수 있다. 매 2~4주마다 피하로 주사하고 용량과 주사 간격은 총 혈청 IgE 수치와 몸무게에 따라 결정한다.

중증 천식 환자에서 오말리주맙은 중증 악화와 경구 스테로이드 사용량을 감소시키며 이러한 효과는 5년 이상 사용하여도 지속된다고 알려져 있다. 오말리주맙은 대체로 안전한 약물로 평가되는데 주사부위 피부 반응이 가장 흔한 부작용이다. 0.2% 미만에서 아나필락시스가 발생하였다고 보고되었으며, 아나필락시스의 발생 유무는 주사 후 30분~2시간 동안 관찰하도록 한다.

2. 항 IL-5/5R 항체

IL-5는 2형 사이토카인으로 호산구의 성장과 생존에 필수적이다. IL-5 또는 그 수용체에 대한 항체 치료는 중증 호산구 천식 환자에서 추가할 수 있는 치료이다. 우리나라에서는 현재까지 18세 이상 성인에서 3가지 약물이 허가되었으며 메폴리주맙(mepolizumab)과 레슬리주맙(reslizumab)은 항 IL-5 항체이며 벤라리주맙(benralizumab)은 항 IL-5 수용체 항체이다.

1) 메폴리주맙

매달 100 mg을 피하로 주사한다. 중증 악화와 경구 스테로이드 사용 용량 감소 효과가 보고되었다. 치료 효과는 최소 4개월 주사 후 평가하는 것을 추천하며 4.5년까지 장기간 사용한 연구에서 효과와 안전성이 유지되었다.

2) 레슬리주맙

매달 3 mg/kg로 정맥 주사한다. 중증 악화를 감소시키는 효과가 보고되었다. 투여 후 2년까지 장기간 사용한 연구에서 효과와 안전성이 유지되었고, 아나필락시스 발생이 보고되었으므로 이에 대한 주의가 필요하다.

3) 벤라리주맙

첫 3번은 4주 간격으로 30 mg, 이후 8주 간격으로 피하주사한다. 중증 악화와 경구 스테로이드 사용 용량 감소 효과를 보였다. 환자의 아토피 상태와 상관없이 동일한 약물 효능을 보였으며 2년까지 장기간 사용한 연구에서 효과와 안전성이 유지되었다.

3. 항 IL-4R α 항체

두필루맙(dupilumab)은 IL-4 수용체 α 에 대한 단클론 항체로 IL-4와 IL-13의 신호전달을 동시에 억제하며, 잘 조절되지 않는 중증 호산구 천식 환자에서 사용하는 약제로 추가할 수 있다.

스테로이드 의존성 중증 천식 환자에게는 초회 600 mg 피하주사 후 2주 간격으로 300 mg을 투여하며, 스테로이드 비의존성 중증 천식 환자에게는 초회 용량으로 400 mg을 피하주사 후 2주 간격으로 200 mg을 투여하거나 또는 600 mg을 피하주사 후 2주 간격으로 300 mg을 투여한다.

최근 허가된 천식 치료제

1. ICS+LABA+LAMA 3제 복합제(상품명: 에너제어 브리즈헬러® 외)

현재 우리나라에서 천식 환자에서 사용할 수 있는 3제 복합제로는 에너제어 브리즈헬러®(모메타손/인다카테롤/글리코피로니움)가 허가되어 있다. 2020년 12월 허가된 후 2021년 9월에 LABA+ICS 유지요법으로 적절히 조절되지 않는 성인 천식 환자의 천식 유지요법에 대해 보험 급여가 인정되었다. 에너제어 브리즈헬러®의 폐기능 개선 효과는 고용량 ICS+LABA(플루티카손/살메테롤, 모메타손/인다카테롤)와 비교한 IRIDIUM 연구를 통해 확인되었다.

우리나라에 허가된 다른 ICS+LABA+LAMA 3제 복합제로는 트렐리지 엘립타®(플루티카손/유메클리디

늄/빌란테롤)가 있다. 현재 우리나라에는 천식 환자를 대상으로는 허가되지 않은 상태로 2021년 6월 성인에서 LABA+ICS 또는 LABA+LAMA로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법으로 허가되었으나, 지난 9월 FDA에서는 CAPTAIN 임상3상 연구를 바탕으로 18세 이상 천식 환자를 대상으로 적응증을 확대하여 허가하였다. 트렐리지 엘립타®는 천식과 COPD 유지 치료를 위해 미국에서 승인된 최초의 1일 1회 흡입하는 3제 치료법으로 COPD와 천식에 대한 FDA 승인 용량은 플루티카손 푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 100/62.5/25 mcg이다.

2. 테제펠루맵(상품명: Tezspire®)

테제펠루맵(tezepelumab)은 천식 발병과 관련된 상피세포 유래 사이토카인인 TSLP (thymic stromal lymphopietin)을 차단하는 인간 단클론 항체(human monoclonal antibody)이다.

NAVIGATOR는 12~80세의 조절되지 않는 중증 천식 성인·소아청소년 환자를 대상으로 테제펠루맵의 유효성과 안전성을 입증한 다기관 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구로 테제펠루맵을 투여한 환자는 위약을 투여 받은 환자보다 악화가 적고 폐 기능, 천식 조절 및 건강 관련 삶의 질이 더 우수한 것으로 나타났다.

이외에 졸레어®(오말리주맵) 치료 적합 여부에 따라 NAVIGATOR에 포함된 알레르기 천식 환자에서 테제펠루맵의 유효성·안전성을 평가한 추가연구에서 테제펠루맵이 졸레어®(오말리주맵) 치료가 적합한 알레르기 환자뿐만 아니라 적합하지 않은 환자에게도 효과적임을 입증하였다.

이러한 연구 결과를 바탕으로 2021년 12월 테제펠루맵(상품명: Tezspire®)은 기존 승인된 생물학제제와 달리 알레르기, 호산구, 2형 염증성 천식등 바이오마커와 관계없는 12세 이상 소아와 성인의 중증 천식 환자의 추가유지요법으로 FDA 승인을 받았다.

최근 연구 중인 약물

1. 아스테골리맵

아스테골리맵(astegolimab)의 작용경로는 천식 감수성과 관련이 있다. 천식 악화를 유발하는 흡입 알레르겐, 오염 물질 및 호흡기 바이러스는 상피 유래 알라민(alarmins)인 IL-33의 방출을 유도하는데

human IgG2 mAb인 아스테골리맵 IL-33 수용체인 ST2를 선택적으로 억제한다. 중증 천식에 승인된 생물학적 요법들은 주로 혈중 호산구 상승(type 2-high) 환자에게 도움이 되지만 혈액 호산구(type 2-low)가 낮은 환자에게는 제한점이 있는데, 아스테골리맵의 기전인 IL-33 신호 전달 억제는 천식 환자에서 더 넓은 병원성 경로를 표적으로 하는 이점이 있다.

조절되지 않는 중증 천식이 있는 환자군에서 아스테골리맵의 효능, 안전성 및 약동학적 특징 등을 평가한 결과, 아스테골리맵은 호산구가 낮고 적절하게 조절되지 않는 중증 천식 환자를 포함한 광범위한 환자 집단에서 천식악화율(asthma exacerbation rate, AER)을 감소시켰다. 해당 임상연구에서 유효성 평가 변수는 다음과 같았다.

- A. 1차 유효성 평가변수: 치료 52주 후 천식 악화율(AER)이 위약에 비해 감소하는 것
- B. 2차 유효성 평가변수: 52주간 치료 기간 중 첫 번째 천식 악화까지의 시간과 기관지확장제 전 FEV1의 기준선으로부터의 변화, 천식 QOL 설문지 점수, 5개 항목 천식 조절 설문지 점수, 속효성 약물사용 정도(short-acting rescue therapy use), 밤에 깨는 정도(nighttime awakenings), 천식 일일 증상 중증도를 포함함

2. 이테페키맵

이테페키맵(itepekimab)은 IL-33 단클론성 항체이다. IL-33은 천식 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환)에서 역할을 하는 세포 손상에 대한 반응으로 Th2 면역 반응을 촉진하는 상피세포 유래 사이토카인이다. 천식 및 COPD에서 이테페키맵의 효능을 평가하기 위해 다음과 같이 2건의 무작위 대조 임상시험이 수행되었다.

- A. IL-33 또는 그 수용체 IL1RL1을 암호화하는 유전자에서 천식 관련 변이를 확인하고 COPD의 위험도 수정 후 중등도에서 중증 COPD 환자를 대상으로 2상 위약-대조시험
- B. 중등도에서 중증 천식 환자를 대상으로 IL-4 및 IL-13의 다운스트림 신호전달 경로를 억제하는 두 필루맵과 함께 이테페키맵을 평가하는 2상 위약-대조시험

중등도-중증 천식 환자에서의 연구결과, 이테페키맵과 두필루맵의 병용요법은 천식조절소실(loss of asthma control)을 감소시키고 폐 기능을 개선했지만, 각 약물 단독요법보다는 우월하지 않았다. 이테페키맵은 IL-33 또는 그 수용체와 관련된 문제가 있는 환자에서 향후 선택지로서 고려될 수 있을 것이다.

약사 Point

- 천식에서 SABA 단독치료는 성인과 청소년에서 더 이상 추천되지 않는다.
- Th2 염증반응을 동반한 중증 천식으로 판단되면, 생물학적 제제 투여가 가능할 경우 투여를 시작할 수 있다.
- ICS+LABA+LAMA 3제 복합제는 ICS+LABA 복합제에 비해 증상이 악화될 가능성을 낮추고 폐기능을 개선하는데 효과적이었다.
- 테제펠루맵(tezepelumab)은 바이오마커와 관계없는 12세 이상 소아와 성인 중증 천식환자의 추가 유지요법으로 2021년 12월 FDA 승인되었다.
- 이테페키맵(itepekimab)은 IL-33 또는 그와 관련된 수용체에 이상이 있는 천식 환자에게 향후 선택지가 될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. 대한천식알레르기학회 천식진료지침 2021
2. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021 Oct 28;385(18):1656-1668.
3. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Nov;9(11):1288-1298.
4. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Sep;148(3):790-798.
5. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 13;21(1):266.
6. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):1000-1012.

7. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Jan;9(1):69-84.

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
