

Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma

부산의대 내과

박 혜 경

서론

천식은 기도의 만성 염증성 질환으로 흡입스테로이드 등의 약물 치료로 잘 조절되지만 일부에서는 고용량의 스테로이드와 다른 조절제를 사용함에도 불구하고 천식 조절이 어려운 경우가 있다. 최근 천식의 면역학적 기전에 대한 지식들이 축적되면서 천식 환자가 매우 다양한 발병 기전을 가진다는 것이 알려졌고, 천식의 병태생리에 관여하는 인자들을 억제하는 생물학적 제제를 치료에 적용하려는 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 천식 치료제로서는 최초의 생물학적 제제인 항IgE 항체인 오말리주맵(omalizumab)이 소개된 이후, 최근에는 항 IL-5 항체인 메폴리주맵(mepolizumab)과 레슬리주맵(re-slizumab)이 미국 FDA에서 천식 치료제로 승인된 바 있다. 이러한 생물학적 제제의 효과적인 적용을 위해서는 약제에 좋은 치료 반응을 보이는 적합한 환자를 선별하는 것이 중요하다 이를 위해 천식을 표현형과 내재형으로 분류하고 이를 대표하는 바이오마커를 발굴하려는 연구들이 진행되고 있다. 여기에서는 천식의 표현형과 내재형에 대한 분류와 천식제로 사용되고 있거나 개발 중에 있는 생물학적 제제에 대한 최근 연구 결과들을 소개하고자 한다.

천식의 표현형

표현형이란 “유전형과 환경적 요소의 상호작용의 결과에 의해 나타나는 복합적인 관찰 가능한 개체의 특성”으로 병태생리와 직접적인 관계없이 환자가 보이는 모든 임상적인 특징이 분류 대상이 된다. 현재 관찰 가능한 여러 특징들로 이루어진 표현형만으로 질환의 진행 과정이나 치료에 대한 반응을 예측하는 것이 불가능하므로, 임상적인 지표를 클러스팅하고 이에 따른 염증 및 면역학적 특징, 병태생리 및 유전자 등의 연구결과들을 포함한 내재형을 활용하기 시작하였다.^{1,2} 내재형 분류는 더 객관적이고 천식에 대한 이해를 높일 수 있지만, 향후 치료적 유용성에 대한 부분은 검증이 더 필요하

다.^{1,2} 현재까지 천식의 표현형을 분류하는 통일된 기준은 없으며 다양한 분류방법이 시도되고 있다(Fig. 1).

1. 임상표현형(clinical phenotype)

임상형을 이용한 표현형의 분류는 군집분석과 같은 통계적 분석에 기초하여 분류하며 아토피성 천식, 비아토피성 천식이 대표적이다. 임상표현형의 분류에는 발병 연령이 중요한 표현형으로 포함되고, 그 외 고정 기류제한을 보이는 천식, 비만과 동반된 천식 등이 있다.^{3,4}

2. 염증표현형(inflammatory phenotype)

천식 환자의 기도 염증에 관여하는 염증세포의 종류에 따라 호산구, 호중구, 혼합형, 중성구(pauci-granulocytic)성으로 구분할 수 있다.⁵ 호산구성 기도 염증은 호중구성 기도 염증에 비해 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보이지만, 심한 호산구성 염증은 중증 천식 환자에서도 관찰된다.⁶ 호산구성 염증 표현형을 바탕으로 한 분류는 천식 치료제 선택에 이용되어, 중증 천식의 치료에 있어 임상적 지표에 추가하여 객담 호산구를 기준으로 한 약물치료가 추천되고 있다.⁷ 최근 천식 치료제로 개발 중인 생물학적 제제의 선택에 있어서도 혈액 및 객담 호산구수가 유용한 지표로 활용되고 있다.

3. 분자표현형(molecular phenotype)

Woodruff 등은 천식 환자와 건강인의 기도 생검 조직을 이용하여 IL-5와 IL-13의 발현 정도를 비교

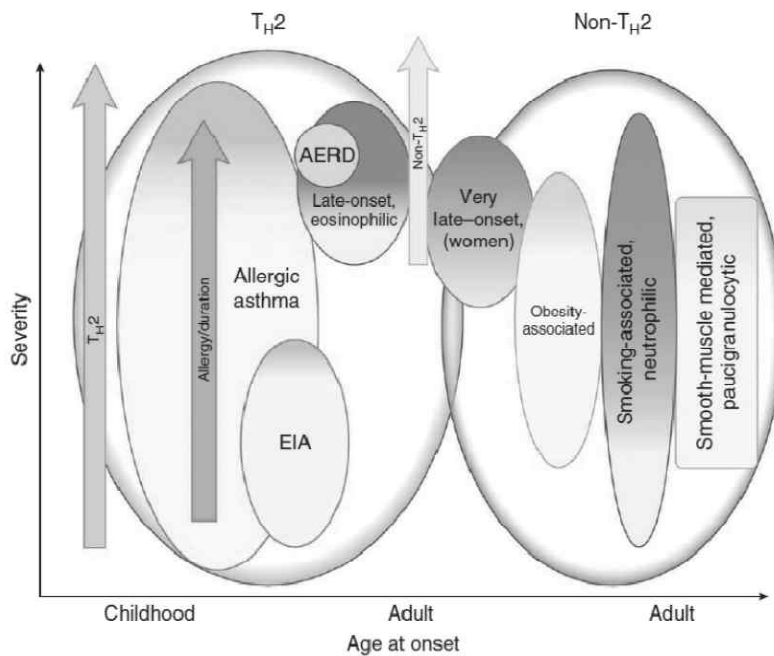


Fig. 1. Theoretical grouping of emerging asthma phenotypes based on the distinction between Th2-high asthma and non-Th2 asthma (adapted from Wenzel SE, Nat Med 2012;18:716-25)

하여, 천식 환자를 고Th2 군과 저Th2 군으로 분류하였다.⁸ 고Th2군은 저Th2군에 비해 기도과민성이 증가되어 있고, 높은 IgE와 호산구 수치 및 광범위한 기도개형을 보였다. 또한 고Th2군에서 흡입스테로이드에 대한 치료 효과가 우수하여, 이러한 분류는 흡입스테로이드에 대한 치료반응을 예측하는 데 유용성을 보였다.⁹ 특히, 고Th2군에서 periostin, CLCA1 및 serpin B2의 발현이 유의하게 증가됨을 보여 이들 지표가 Th2군을 나타내는 유용한 바이오마커로 제안되었다. 저Th2 천식에 대한 발병 기전은 잘 정립되어 있지 못하며, 이 군을 대별하는 바이오마커에 대한 연구도 부족한 상황이다.

천식 치료제로 개발된 생물학적 제제

고Th2 천식 표현형이 알려짐에 따라, 이들 환자군을 대상으로 Th2 면역반응에 관여하는 IgE, IL-4, IL-5, IL-13 등을 억제하는 생물학적 제제를 이용한 임상 연구들이 활발하게 진행되고 있다(Fig. 2, Table 1).¹⁰ 저Th2군 천식 환자를 대상으로 하는 연구는 IL-17이나 TNF α 등을 차단하는 약제를 이용하여 시도되고 있으나 괄목할 만한 결과는 보이고 있지 않다.

1. 항 IgE

오말리주맙은 단일클론성 항 IgE 항체로 생물학적 제제로서는 첫 번째로 승인받고 시판 중인 천식 치료제이다. 순환하는 IgE의 Fc portion과 결합함으로써 유리 IgE 농도를 감소시키고 IgE 수용체와의

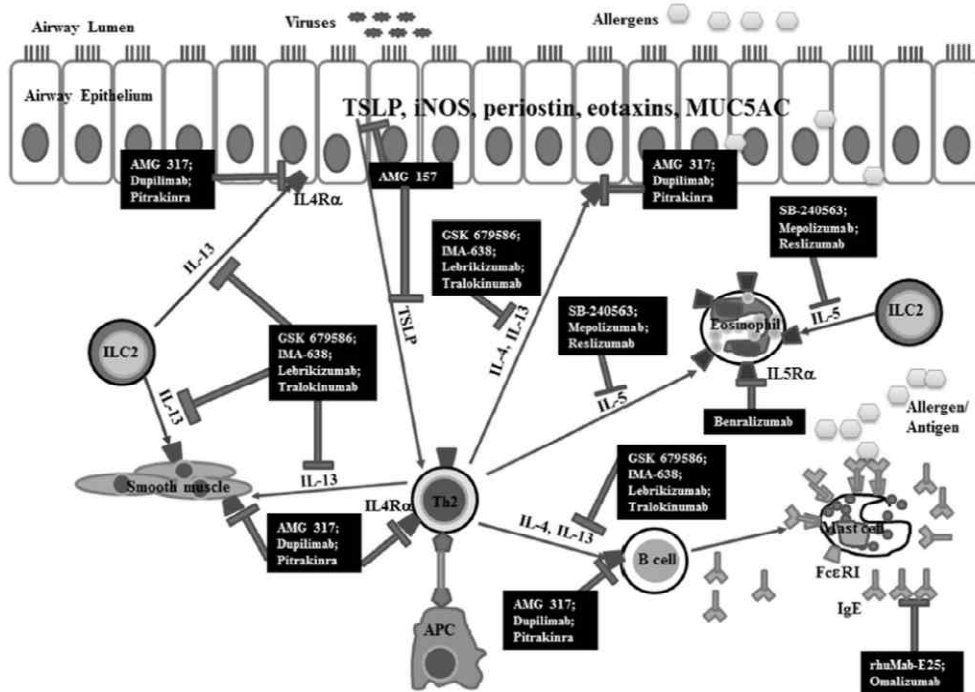


Fig. 2. Biologic agents targeting type 2 cytokine and IgE pathways (adapted from Fajt ML, Wenzel SE, J Allergy Clin Immunol 2015;135:299-310)

Table 1. Biologic agents and their targets in asthma treatment

Target	Treatment	Stage of development
IgE	Omalizumab	Marketed
IL-5	Mepolizumab and reslizumab	Marketed
IL-5R	Benralizumab	Phase III
IL-4R α (IL-4/IL-13)	Dupilumab and pitrakinra	Phase III, phase II
IL-13	Lebrikizumab and tralokinumab	Phase III
IL-17	Secukinumab and brodalumab	Phase II
PGD2 receptor	Qaw039	Phase III

작용을 방해하며, 호염기구와 비만세포에서 수용체의 발현을 감소시켜 화학매개체 분비와 알레르기 염증 반응을 억제하는 효과를 나타낸다.¹¹ 조절되지 않는 중증 알레르기성 천식 환자에서 천식 급성 악화를 감소시키고, 천식 조절 및 삶의 질을 개선하는 효과가 증명되었다.^{12,13} 12세 이상의 통년성 알레르겐에 대한 피부시험 양성 또는 특이 항체 양성인 경우에 적응이 되며, 특정 표현형을 가진 천식 치료제로서 현재 국내에서 시판 중인 유일한 약제이다. 오말리주맵에 치료 효과가 좋은 환자를 선별하는 바이오마커로는 FeNO, 말초혈 호산구, periostin 등에 대한 연구가 이루어지고 있으며, 이들 수치가 높은 경우 오말리주맵에 대한 반응이 좋고, 천식 악화가 적었다는 보고가 있다.¹⁴ 오말리주맵의 투여 기간에 대해 명확하게 정립된 바는 없으나, 투여 중단 후 유리 IgE 농도는 18-20주 내로 기저치로 회복되며 임상 증상도 기저치로 돌아온다고 한다.¹⁵ 최근 연구에서 오말리주맵 투여 중단은 질환의 악화와는 관련이 없으며, 투여 중단 6개월 후에 약 50% 환자에서 오말리주맵의 치료 효과가 지속됨을 보고하였다.¹⁶

2. 항 IL-4/IL-13

IL-4와 IL-13은 Th2 세포와 비만세포에서 발현되어 IL-4 receptor α (IL-4R α)를 공유하여 작용하며, 아토피성 천식의 병인에 있어 주요한 사이토카인이다

레브리키주맵(Lebrikizumab)은 IL-13와 결합하는 단일클론성 항체로 흡입스테로이드로 조절되지 않는 천식 환자에서 레브리키주맵을 투여하였을 때 폐기능이 개선되었다.¹⁷ 이 연구에서 레브리키주맵의 폐기능 개선 효과는 혈청 periostin 수치가 높은 환자군에서 현저하였으나, 이후 시행된 다른 연구에서는 periostin 수치는 폐기능 개선 효과와 관련성을 보이지 않았다.¹⁸ 레브리키주맵의 치료 효과를 예측하는 데 있어 periostin의 유용성을 증명하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

트라로키누맵(Tralokinumab)은 항 IL-13 항체로 중등증-중증 천식 환자에서 폐기능을 개선시키는 효과를 보였으며, 특히 객담 IL-13의 농도가 높거나 혈청 periostin의 농도가 높은 경우에 더 효과적이었다.¹⁹ 최근 중증 천식 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 천식의 급성 악화를 줄이지는 못했으나, 폐기능의 개선과 함께 숙효성 베타 2자극제의 사용 횟수를 감소시켰다.²⁰ 특히, IL-13 활성화를 나타내는 지표인 혈청 dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)와 periostin 농도가 높은 경우에 유의한 결과를 보여, 트라로키누맵의 효과를 예측하는 데 있어 DPP-4와 periostin이 유용한 바이오마커로 활용될 수 있겠다.

3. 항 IL-5

메폴리주맵(mepolizumab)은 IL-5와 결합하는 단일클론항체로 흡입스테로이드로 조절되지 않는 중증 천식 환자를 대상으로 한 초기연구에서 유의한 효과를 보이지 않았으나,^{21,22} 중증 호산구성 천식 환자(객담 호산구 $\geq 3\%$, 혈액 호산구수 $\geq 200/\mu\text{L}$ 또는 FeNO $\geq 50\text{ppb}$)를 대상으로 한 연구에서 천식 악화를 줄이고 경구 스테로이드 투여량을 감소시키는 효과를 보였다.²³⁻²⁵ 2015년 11월 미국 FDA는 12세 이상의 호산구성 중증 천식 환자에서 메폴리주맵을 다른 조절제에 추가하여 사용하는 것을 허가하였다. 현재 메폴리주맵은 오말리주맵에 이어 생물학적 제제로서는 두 번째로 승인되어 시판되고 있는 천식 치료제로 우리나라에서는 2016년 4월에 국내 허가를 취득한 바 있다.

레슬리주맵(reslizumab)은 메폴리주맵과 유사하게 IL-5와 결합하는 단일클론항체이다. 고용량의 흡입 스테로이드로 조절되지 않는 호산구성 천식 환자에서 폐기능과 천식 조절을 유의하게 향상시키는 결과를 보였고, 특히 비용종이 동반된 천식 환자에서 현저한 개선 효과를 보였다.²⁶ 2016년 3월에 18세 이상 중증 호산구성 천식에서 추가 조절제로 사용하는 것으로 미국 FDA의 승인을 받았다.

벤라리주맵(benralizumab)은 탈푸코실화된(afucosylated) 단일클론항체로 호산구와 호염구에 분포하는 IL-5 수용체(IL5R α)와 결합한다. 초기 연구에서 벤라리주맵 1회 투여로 혈중 호산구수를 현저하게 감소시키는 효과를 보였고,²⁷ 이후 조절되지 않는 호산구성 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 급성 악화를 감소시키고 폐기능을 호전시키는 결과를 보였다.²⁸ 특히, 혈중 호산구수가 높은 환자에서 우수한 치료 효과를 보여서, 혈액 호산구수가 벤라리주맵에 대한 치료 효과를 예측하는 마커로 활용될 수 있겠다.

4. 항 IL-17

Th17 세포는 CD4+ T세포의 하나의 아형으로 IL-17A, IL-17F, IL-22과 IL-21를 분비하며, 호중구성 기도염증에 관여한다.²⁹

세쿠키누맵(secukinumab)은 IL-17A와 결합하는 단일클론성 항체로 건선과 류마티스 관절염 등 IL-17 매개 질환에서 치료 효과가 증명된 바 있다. 조절되지 않는 천식 환자군을 대상으로 2상 연구 중에 있다.³⁰

브로다루맵(brodalumab)은 IL-17RA와 결합하는 단클론성 항체로 최근 중등등-중증 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 일차 유효변수인 삶의 질을 유의하게 호전시키지는 못했지만, 사후 분석에서 기도 가역성인 있는 천식군에서는 유의한 효과를 보였다.³¹ 천식 환자에서 브로다루맵의 유효성을 평가하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하겠다.

5. 항 CRTH2

프로스타글란딘 D2(prostaglandin D2, PGD2)는 알레르기 염증반응에서 활성화된 비만세포에서 분비된다. 중증 천식환자의 기관지폐포세척액에서 농도가 증가되어 있고, 천식의 급성 악화에도 관여하며, 2형 바이오마커인 FeNO 농도 및 혈중 호산구수와 연관성을 보였다.³² PGD2는 Th2 세포, 호산구 및 group 2 innate lymphoid cells (ILC)에서 발현되는 chemoattractant receptor-homologous molecules molecule

expressed on Th2 lymphocytes (CRTH2/DP2)와 결합하여 type 2 사이토카인의 분비를 증가시킨다.³³ CRTH2 길항제는 경증 및 중등증 천식 환자에서 천식 관련 삶의 질을 향상시키고, 위약군에 비해 폐기능을 향상시키는 결과를 보였다.^{34,35} 특히, 혈액 호산구수가 250/ μ L 이상인 경증 천식군에서 폐기능의 유의한 개선을 보였다. 중증 천식 대상 연구에서도 객담 호산구수를 감소시키고 삶의 질과 폐기능의 향상을 보여,³⁶ CRTH2가 향후 천식 환자에게 적용할 수 있는 새로운 치료제가 될 가능성을 보여주었다.

결론

최근 천식의 치료에 있어 여러 가지 생물학적 제제들의 효능에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이들 약제를 임상에서 적용하기 위해서는 천식의 다양한 임상형을 반영하는 내재형의 정립과 함께 이를 바탕으로 치료제 선택과 치료 반응 평가에 유용한 바이오마커를 발굴하는 것이 중요하다. 향후 천식 치료에서도 새로운 생물학적 제제를 이용한 개인 맞춤형 치료가 가능하기를 기대한다.

참고문헌

1. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;67:835-46.
2. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
3. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368: 804 - 13.
4. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
5. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
6. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2016
8. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
9. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:15858 - 63.
10. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:299-310
11. Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:1 - 5.
12. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
13. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.

14. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, 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 - 11.
15. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:107 - 13.
16. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014;108:571 - 6.
17. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365: 1088 - 98.
18. Noonan M, Korenblat P, Mosesova S, Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:567 - 74.
19. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41:330 - 38.
20. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, 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.
21. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029 - 36.
22. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144 - 8.
23. Nair P, Pizzichini M, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985 - 93.
24. Haldar P, Brightling C, Hargardon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973 - 84.
25. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198 - 207.
26. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, 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 - 66.
27. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, 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 - 44.
28. Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor a monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879 - 90.
29. Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol* 2013; 25:755 - 60.
30. Morishima Y, Ano S, Ishii Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, et al. Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:609395.
31. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, 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 - 302.
32. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, Uvalle CE, Trudeau JB, Holguin F, et al. Prostaglandin D₂ pathway up-regulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1504-12.

33. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013;14:536-42.
34. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, Bell J, Hunter M, Lewis T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:38-48.
35. Pettipher R, Hunter MG, Perkins CM, Collins LP, Lewis T, Baillet M, et al. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459. *Allergy* 2014;69:1223-32.
36. Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin M, Bacher G, Holzhauer B, et al. Effect of Qaw039, an oral prostaglandin D2 receptor (DP2/CrTh2) antagonist, upon sputum and bronchial eosinophilic inflammation and clinical outcomes in treatment-resistant asthma: a phase 2a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A6361