

V

When should we consider the use of macrolides in asthma patients?

박한기

경북대학교 의과대학 칠곡경북대병원 알레르기내과

Macrolide antibiotics, which reversibly bind to ribosomes, are commonly used for treating respiratory infections by inhibiting RNA-dependent protein synthesis. They are characterized by a macrocyclic lactone ring, which is either 14- [erythromycin, clarithromycin and roxithromycin], 15- [azithromycin], or 16-membered (spiramycin, josamycin, and midecamycin).

Macrolides, especially azithromycin, are known to have not only antibacterial but also immunomodulatory effects. Numerous in vivo and in vitro experiments have provided evidence that macrolides modulate neutrophil, eosinophil, and lymphocyte activity. Therefore, they can be used to treat chronic inflammatory diseases, including severe asthma, bronchiectasis, COPD, cystic fibrosis, and chronic rhinosinusitis. A recent double-blind randomized controlled trial demonstrated that azithromycin is particularly effective in reducing asthma exacerbations. Thus, the GINA guideline recommends considering the addition of azithromycin in step 5 of adult asthma that is not controlled even with high-dose ICS/LABA.

However, the long term use of macrolides requires the emergence of resistant bacterial infection to be taken into consideration. In addition, gastrointestinal side effects, such as diarrhea, are common. Therefore, the long term use of macrolides requires careful selection.

Herein, the mechanism of immunomodulation of macrolides, their indications, and precautions in patients with asthma have been discussed.

Key Words: Asthma, Macrolide, Anti-Inflammatory Agents, Exacerbation

Corresponding author: Professor Han-Ki Park, MD, PhD

Department of Allergy and Clinical Immunology, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea

Tel: +82-53-200-2617, Fax: +82-53-200-2029, Email: hann33@gmail.com

1. 서론

Macrolide계 항생제는 macrocyclic lactone ring을 포함하고 있고 그 구조에 따라 14각형(erythromycin, clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin), 15각형(azithromycin), 그리고 16각형(josamycin, midecamycin, rokitamycin, spiramycin)으로 분류된다¹. Macrolide계 항생제는 세균의 50S 리보솜에 가역적으로 결합하여 RNA 의존성 단백질 합성을 억제함으로써 정균(Bacteriostatic) 효과를 나타내어², *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Moraxella*와 같은 호흡기 감염의 흔한 원인균이나 *Mycoplasma*, *Legionella*와 같은 비정형폐렴의 원인균에 효과적이기 때문에 호흡기 감염에서 현재까지도 흔하게 사용되고 있는 항생제이다³. 하지만 macrolide계 항생제는 세균에의 주된 작용이외에도 항염증작용(특히, 기도 염증), 장관운동성 조절,

항암작용 등의 다른 작용이 알려져 있어 감염성 질환 이외에도 종종 활용되고 있고, 그 기전에 대해서도 상당한 관심을 받고 있다. 이에 본 종설에서는 Macrolide의 기도 항염증작용의 기전에 대한 고찰과 천식에서의 활용법 및 주의점에 대하여 정리하고자 한다.

2. 본론

1) 천식 조절을 위한 Macrolide의 활용(랜드마크 연구 및 가이드라인)

천식에서는 과거 연구에서 Macrolide의 의미 있는 효과를 증명한 연구가 많지 않았는데, 다만 2013년 Throax에 보고된 AZISTAT연구에 따르면 중증천식환자에서 Primary outcome이었던 급성 악화 측면에서 전체 환자에서는 대조군과 Azithromycin 투약군 간에 차이를 보이지 못하였으나, 비호산구성 천식으로 한정하였을 때 의미 있는 급성 악화의 감소 효과가 나타났다고 보고하였다⁴. 하지만 2015년 Cochrane review에 따르면 경구스테로이드가 필요한 천식 악화, 천식의 조절도, 천식의 삶의 질, 폐기능, 긴급구조약제 사용빈도 등의 측면에서 긍정적인 경향성을 보이는 지표도 있으나 대체로 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 못하였다⁵. 그러나, 2015년까지의 대부분의 연구는 항생제의 종류, 용법, 용량, 사용기간 등이 다양하여 천식에서의 macrolide계 항생제의 효능을 평가하는데 한계가 있었다. 또한 모든 연구에서 6개월 이내 사용 후 효과를 판정하여 장기간 사용시의 효과에 대해서는 확인할 수 없었다⁶.

이러한 배경에서 2017년 Lancet에는 비교적 많은 환자에서 잘 디자인된 이중맹검환자대조군 임상연구가 보고되었다(AMAZES study)⁷. 흡입스테로이드와 지속성 베타길항제의 사용에도 불구하고 조절되지 않는(Asthma control questionnaire (ACQ) ≥ 0.75) 천식 환자를 무작위 배정하여 213명의 Azithromycin군과 207명의 대조군의 각각 등록되었고, 48주간 투약 및 관찰하였다. Azithromycin의 용법은 주 3회 500 mg 투약하였다. 본 연구에서는 Azithromycin군에서 48개월간 급성 악화의 빈도와 삶의 질 지표에서 매우 유의한 호전을 나타냈고, 천식 조절도(ACQ) 및 폐기능지표 역시 의미 있는 호전을 나타내었다. AMAZES study의 대상환자군의 특징을 살펴보면 평균연령 60세 가량의 비교적 고령의 환자, 체질량지수 29 kg/m² 내외로 비만환자가 많이 포함되었고, 평균 ACQ 6.15 이상 그리고 고용량 스테로이드 사용이 85%로 대부분 중증 천식이 등록되었던 연구였다.

AMAZES study 이후 GINA 가이드라인에서는 성인 환자에서, 고용량 흡입스테로이드를 사용함에도 증상이 조절되지 않는 중증 천식 환자에서 주 3회 azithromycin 용법을 Evidence B로 추천하고 있다. 또한 적어도 6개월 이상 사용하였을 경우 확실한 효과가 증명되었기 때문에 6개월 이상 사용할 것을 권고하고 있다⁸. ERS/ATS 가이드라인 역시 GINA step 5에도 여전히 증상이 지속되거나 조절되지 않는 성인 천식에 한하여 Macrolide 항생제 사용을 권고하고 있다⁹.

2) Macrolide 항생제의 기도에서의 항염증효과의 기전

Macrolide 항생제가 기도 염증에 효과를 나타내는 기전에 대해서는 과거부터 많은 연구가 있었다. 환자에서의 연구는 천식 뿐 아니라 만성 섬유증, 기관지확장증, 만성폐쇄성폐질환 등의 다양한 질환에서 증상 조절의 효능을 보여줬을 뿐 아니라 기도 및 혈액 검체에서 염증의 감소를 확인하였으며, 이외에 세포 실험 및 동물실험에서도 IL-8, 호중구, 호산구 및 호산구 매개 물질, T세포 사이토카인, 점액 생산량, 기타 다른 염증 물질들의 감소를 증명한 많은 연구들이 보고되었다¹⁰. 현재까지도 명확한 항염증 기전을 단정적으로 얘기하기 어렵지만 다음과 같은 기전들이 복합적으로 작용할 가능성이 높다.

첫번째는 Macrolide 항생제에 의한 기도의 항균작용이다. 앞서 언급하였던 Macrolide 항생제는 *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Moraxella* 등의 호기성 균주에 효과적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 Macrolide에 의한 정균 작용이 나타나는 주요 세균들은 정상적으로 상기도 및 하기도에 정착하여 존재할

수 있는 세균이고, 이러한 세균의 상대적인 증가가 하기도의 만성 염증의 원인이 되고, 천식의 발병, 증상과 연관성이 있음이 16s rRNA를 이용한 메타게놈 시퀀싱 기법의 마이크로바이옴 연구들을 통해 알려지고 있다¹¹. 실제로 AMAZES study의 대조군 34명과 Azithromycin군 27명의 기저와 48주에 *Haemophilus influenza*의 양을 비교해 볼 때 대조군은 전후의 유의미한 변화가 없으나 Azithromycin군은 매우 유의미한 감소가 나타나는 것을 확인하였다¹². 세균뿐 아니라 항바이러스 효과도 보고된 바가 있는데 기도 상피세포주에 Macrolide항생제를 처리하였을 때 type 1 interferon의 분비가 증가하고 rhinovirus의 증식을 막는 효과가 보고되었다¹³.

두번째 기전은 세포내 신호전달의 차단에 효과를 나타내는 것으로 다양한 연구에서 Toll-like receptor (TLR) 및 Tyrosine receptor kinase (TRK) 전달계에 대한 억제효과가 있다는 보고가 있었다¹⁴. 또한 이러한 신호전달계에 대한 억제 효과가 macrolide 항생제가 50s 리보솜에 끼어 들어가 억제를 하듯이 HDAC이나 chitinase 등과 같은 단백질 포켓에 직접 결합하여 억제하는 효과를 나타내는 기전이 제시되기도 하였다¹.

마지막으로 장내 세균의 변화에 따른 항염증효과이다. 경구 항생제는 장내세균의 변화에 중요한 영향을 미치고 장내세균 역시 우리 몸의 면역계를 조절함에 따라 염증의 조절에 중요한 역할을 하는 것이 알려져 있다. Azithromycin을 고용량으로 마우스 천식 모델에 투여하였을 때 Lachnospiraceae, Ruminococcaceae와 같은 commensal clostridia가 크게 증가하였고, 대변내 아세테이트가 증가하였다. 또한 이렇게 변화된 대변을 다시 대변 이식을 통하여 장내세균을 변화시킨 마우스에 천식을 유도하였을 때 일반적인 천식모델보다 염증이 감소하였다¹⁵. 실제 천식 환자에서 azithromycin을 투여한 이후 장내세균의 변화를 보여준 연구가 없어 실제 천식에서 활용되는 용량에서 이러한 기전이 작동하는지는 연구가 이루어지지 않았으나, 12~36개월의 천식 유사 증상이 나타난 소아에서 3일간의 azithromycin 투약하고 2주후 장내세균의 변화를 보았을 때 *Flavonifractor*, *Blutia*, *Clostridium XIVa*와 같은 commensal clostridium이 증가한다는 결과가 보고되기도 하였다¹⁶.

3) 실제 천식 환자에서 Macrolide 항생제 사용시 특별한 고려점.

이렇듯 항염증효과 및 잘 설계된 전향적인 임상연구를 통한 효과를 고려할 때 Macrolide를 천식에서 활용해 볼 수 있겠다. 하지만 항생제의 장기간 사용 등의 약제의 태생적인 한계가 있으므로 약제를 사용할 때 보다 신중하게 사용할 필요가 있다. 천식에서 macrolide 항생제를 사용할 때 다음과 같은 추가적인 내용에 대한 고려가 필요하다.

첫번째는 부작용에 대한 고려이다. Macrolide 항생제의 가장 흔한 부작용은 위장관계 부작용으로 특히 설사의 부작용은 대부분의 임상연구에서 macrolide항생제에서 흔하게 나타나는 부작용이다. 또한 대부분의 임상연구에서 중증유해반응은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 증가를 나타내지는 않았으나 청력 소실 QTc prolongation이 발생할 수 있는 약제로 이에 대해서는 약제 사용 중에 모니터링이 필요하다⁷. 부작용중에 가장 큰 우려가 있는 부분은 역시 내성균의 발생에 관한 것이다. AMAZES study의 기도 세균 분석 연구에서도 erm(B), mef, tet(M)과 같은 내성유전자가 매우 유의하게 증가하였고, 동정된 모든 균주에서 azithromycin에 내성을 나타내었다¹². 아프리카 소아를 대상으로 6개월 간격으로 azithromycin을 경구로 예방적 투여를 한 다른 연구에서도 6개월 간격의 1회 투여만으로도 다제내성균주가 대조군과 비교하여 증가하는 경향이 나타나 주의가 필요하다¹⁷.

두번째는 천식의 아형에 따른 차이이다. 2019년 보고된 메타분석 논문에서는 AMAZES연구와 AZISTAT 연구를 중심으로 azithromycin의 효과를 평가하였다¹⁸. 이 연구에서 전체 천식 환자에서 급성 악화의 예방효과가 있었고, 급성 악화의 세부 항목을 응급실 방문, 입원치료, 경구스테로이드 복용, 항생제 복용으로 나누어 보았을 때 항생제 복용에서만 의미 있는 차이를 보였다. 하지만 호산구성 천식과 비호산구성 천식이 그 양상이 다르다는 것을 확인하였다. 즉 호산구성 천식에서는 경구스테로이드 복용에 대한 예방효과가 있었고, 최소 3개월 이상, 특히 6개월이 지나면서 그 효과가 두드러지기 시작하였다. 반면에 비호산구성 천식에서는 항생제 복용 이벤트를 줄

여주는 효과가 의미가 있었고, 복용직후부터 효과를 나타내었으나 호산구 천식과 다르게 48개월에 가까워질수록 효과의 차이가 사라지는 결과를 나타냈다. 이를 토대로 비호산구성 천식은 *Haemophilus*와 같은 항균작용이 더 주된 작용이고, 내성균주의 출현으로 그 효과가 미미해지고, 호산구성 천식은 항염증작용의 효과가 더 주된 작용이고, 최소한 6개월 이상 사용하였을 때 그 효과가 의미 있게 나타난다는 가설을 생각해 볼 수 있겠다.

세번째는 위와 같은 염증 패턴 이외에 macrolide의 효과를 예측할 수 있는 다른 지표가 있을지에 대한 부분이다. 실제로 천식 환자에서는 아직까지 효과를 예측할 수 있는 세부 그룹에 대한 정보를 유추할 수 있는 연구가 없

Table 1. Guide for azithromycin of British Thoracic Society 2020.22

	Asthma	COPD	Bronchiectasis
Identify if suitable for azithromycin therapy	<ul style="list-style-type: none"> - Symptomatic despite high dose ICS - ≥ 1 exacerbation (12month) - Diagnosis, adherence, technique check 	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 (≥ 1 severe, hospitalization) exacerbations (12month) - Diagnosis, adherence, technique, smoking cessation, pulmonary rehabilitation completed 	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 exacerbations (12month) - Diagnosis, airway clearance, pulmonary rehabilitation
Contra-indications	(Absolute) : <ul style="list-style-type: none"> - Macrolides allergy - History of prolonged QTc (>450msec (male), >470msec (female)) - Active NTM disease 		(Relative): <ul style="list-style-type: none"> - Hearing or balance problems - NTM history - LFT abnormality
Safety checks before starting therapy	Baseline ECG, LFT Standard sputum for baseline culture if possible	If bronchiectatic or clinical concern of NTM infection: exclude	Review concomitant medications for potential interactions
Monitoring during therapy	ECG: 1Month LFT: 1Month, and every 6Months	GI upset, Hearing and balance problems Standard sputum culture if possible	Medication review for potential drug interactions and QT prolongation
Start Azithromycin therapy	Azithromycin (250mg/500mg) thrice weekly for 6-12 months	Azithromycin 500mg thrice weekly or 250mg daily for 6-12 months	Azithromycin 500mg thrice weekly or 250mg daily for 6-12 months
Review therapy at 6-12 months	Exacerbation rate Symptoms Sputum microbiology, NTM growth Medication review (interaction)		
Decide if suitable for ongoing therapy	Perform individual risk/benefit analysis	If therapy continued ensure ongoing monitoring and annual review	Consider treatment break for 3-6 months each year to reduce treatment burden (and possibly reduce microbiological resistance)

는 실정이다. 하지만 다른 기도 질환인 만성폐쇄성폐질환에서의 연구를 살펴보면 보다 고령의 환자, 비흡연자에서 macrolide항생제의 효과가 더 좋았음을 확인한 바 있다¹⁹. 최근 한국인을 대상으로 한 만성폐쇄성폐질환에서의 연구에서는 기관지 확장증이 동반된 환자에서 보다 의미 있는 급성 악화 예방효과를 입증한 바가 있었다²⁰. 천식에서도 이러한 연구를 참고하여 보다 효과적일 수 있는 환자의 지표를 찾으려는 연구가 필요하다.

마지막으로 급성악화에서 단기간 활용되는 macrolide항생제에 대해서는 2016년 199명의 환자를 무작위 배정하여 3일간 azithromycin 500 mg을 투약한 연구가 보고되었고²¹, 해당 연구에서는 매일 증상점수, 삶의질 점수에서 의미 있는 효과를 확인할 수 없었으며 이를 바탕으로 현재까지 천식 급성악화에서는 macrolide항생제를 비롯하여 항생제의 사용은 그 근거가 없다.

3. 결론

Macrolide항생제는 현재 천식에서 고용량의 흡입스테로이드를 사용함에도 증상 조절이 되지 않고, 급성 악화를 경험한 천식 환자에서 다음 치료로 활용해볼 수 있는 치료의 하나이다. 추천되고 검증된 용법은 주 3회 500mg 복용의 방법이고 최소 6개월 이상의 투약을 지속하였을 때 의미 있는 항염증효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고, 내성 균주의 출현, 위장관 부작용, 부정맥을 비롯한 부작용으로 인하여 그 사용에 주의가 필요하다. 사용시 주의점 및 모니터링에 대하여 British Thoracic Society 2020 가이드라인을 바탕으로 Table 1에 인용, 정리하였다²². Macrolide 항생제에 대한 천식에서의 사용에 대해서는 여전히 많은 연구가 필요한 상태이다. 하지만 이러한 노력과 함께 Macrolide 항생제의 태생적 한계를 극복할 수 있는 보다 효과적인 약제의 개발에 대한 노력이 근본적으로 필요하다.

Reference

1. Janas A, Przybylski P. 14- and 15-membered lactone macrolides and their analogues and hybrids: Structure, molecular mechanism of action and biological activity. *Eur J Med Chem* 2019;182:111662.
2. Kannan K, Vázquez-Laslop N, Mankin AS. Selective protein synthesis by ribosomes with a drug-obstructed exit tunnel. *Cell* 2012;151(3):508-20.
3. Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ. The role of macrolides in chronic rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP). *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(5):1-10.
4. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68(4):322-9.
5. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(9):CD002997.
6. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med* 2014;2(8):657-70.
7. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390(10095):659-68.
8. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021-Executive summary and rationale for key changes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;10(1):S1-S18

9. Reihman AE, Holguin F, Sharma S. Management of severe asthma beyond the guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20(9):1-11.
10. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides—a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol* 2018;9:302.
11. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(4):1071-81.
12. Taylor SL, Leong LE, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-term azithromycin reduces *Haemophilus influenzae* and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(3):309-17.
13. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010;36(3):646-54.
14. Krickler JA, Page CP, Gardarsson FR, Baldursson O, Gudjonsson T, Parnham MJ. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development. *Pharmacol Rev* 2021;73(4):1404-33.
15. Park H-K, Choi Y, Lee D-H, Kim S, Lee J-M, Choi SW, et al. Altered gut microbiota by azithromycin attenuates airway inflammation in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(5):1466-1469
16. Wei S, Mortensen MS, Stokholm J, Brejnrod AD, Thorsen J, Rasmussen MA, et al. Short-and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2018;38:265-72.
17. Doan T, Hinterwirth A, Worden L, Arzika A, Maliki R, Abdou A, et al. Gut microbiome alteration in MORDOR I: a community-randomized trial of mass azithromycin distribution. *Nat Med* 2019;25(9):1370-6.
18. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J* 2019;54(5):1901381
19. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(12):1503-8.
20. Choi Y, Shin SH, Lee H, Cho HK, Im Y, Kang N, et al. Favorable response to long-term azithromycin therapy in bronchiectasis patients with chronic airflow obstruction compared to chronic obstructive pulmonary disease patients without bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:855.
21. Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, et al. Azithromycin for acute exacerbations of asthma: the AZALEA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(11):1630-7.