

VI

Who can get the most benefit from triple therapy in Korean asthmatics?

윤선영

세종 충남대학교병원 호흡기알레르기내과

Muscarinic antagonists, which were already used in the treatment of asthma in the 1800s, have been mainly recognized as the treatment for COPD until recently. As evidence has been accumulating that cholinergic signaling plays an important role in asthma pathogenesis, muscarinic antagonists as an asthma treatment are receiving attention again.

As Tiotropium was reported for the first time among LAMA to improve the frequency of acute exacerbation and lung function in asthma, the current guidelines recommend tiotropium as an add-on treatment for moderate to severe asthma over 6 years of age. Since then, triple therapy using LAMA preparations has been developed and used in the clinical field. However, evidence of its effectiveness in improving quality of life is lacking.

Triple therapy has been attempted mainly for patients with moderate-to-severe asthma, but there is still no clear indication for which asthma phenotype can expect the optimal effect. In large number RCTs that did not exclude existing asthmatics, it was reported that the use of triple therapy in COPD patients had an effect on the reduction of all-cause mortality. Thus, asthma-COPD overlap (ACO) can be considered as a good treatment target. In addition, a benefit in the T2 low asthma phenotype, where there are not many treatment options to choose, are also reported. In contrary, there are results that reduce outcomes such as acute exacerbation regardless of T2 status such as blood eosinophils and serum IgE levels, so further research is needed to select a more suitable patient group for triple therapy.

Key Words: Asthma, triple therapy, Long-acting muscarinic antagonist

Corresponding author: Sun-Young Yoon MD, PhD.

Division of Allergy and Pulmonology, Chungnam National University Sejong Hospital, Bodeum 7-ro, Sejong-si 30099, Korea.

Tel: +82-44-995-3350, Fax: +82-44-995-3849, E-mail: ggulcha2000@naver.com

1. 서론

천식은 가장 흔한 만성 기도 질환 중 하나로, 전 연령에 걸쳐 발병하며 현재 전세계적으로 약 265백만명 이상의 환자들이 천식을 앓고 있는 것으로 추정된다. 천식의 증상 조절, 급성악화 예방요법이 가장 핵심적인 치료로 권고되고 있으나 전체 천식환자 중 약 10-15%에 해당하는 환자들은 이러한 치료에도 적절한 수준의 증상 조절에 도달하지 못하며, 이러한 환자군을 위한 새로운 천식 치료제의 수요는 지속적으로 있어왔다¹. 최근 10년 사이, tiotropium을 시작으로 LAMA (long-acting muscarinic antagonist)가 천식의 치료적 효과를 높이는 것이 보고되면서 현재 LAMA를 추가한 3제 요법(ICS + LABA + LAMA)이 새로운 대안으로 주목받고 있다. 이번 글에서

는 3제 요법의 이론적 배경과 임상적 효과, 치료 효과의 예측 인자 등에 대하여 현재까지 발표된 여러 결과들을 정리해보고자 한다.

2. 본론

1) 이론적 배경

뇌간 내 의문핵(nucleus ambiguus)에서 기시하는 부교감신경은 미주신경(vagus nerve)을 경유하여 최종적으로 postsynaptic nerve ending 이 기도 상피 및 기도 상피평활근에 주로 위치하고 있다². Nerve ending 에서 분비되는 부교감신경의 핵심 신경전달물질인 acetylcholine 은 무스카린 수용체의 다섯개 아형(M1-5) 중 M1-3를 통해 기관지수축 및 점액샘 분비 조절에 주로 관여하는 것으로 알려져 있다³. 그러나 천식의 경우 기도 내 비만세포, 호산구, T 림프구 등의 다양한 염증세포에서 분비하는 케모카인, 사이토카인 등의 염증 매개 물질로 인해 acetylcholine의 분비가 비정상적으로 증가하게 되면서 부교감신경이 과도하게 자극을 받아 천식의 주요 병태 생리인 기도 과민성, 점액샘 분비 증가 및 기도 개형에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 또한 조직 내 염증 매개물질이 증가하여 신경 조직이 지나치게 자극을 받을 경우 신경 조직은 스스로 구조를 재편성하는 가소성(plasticity)을 가지는 것으로 알려져 있는데, 이러한 특성으로 인해 기도 내 부교감신경의 nerve ending 수가 증가하면서 동일 자극에 대한 신경 전달 신호의 강도가 증가되어 기도 과민성에 영향을 주는 것이 확인되었다². 이러한 결과들은 부교감신경의 신호 전달에 관여하는 무스카린 수용체 억제제가 천식의 치료제로 효과를 기대하게 하는 이론적 근거가 되었다.

2) 치료적 효과

Kerstjens 등이 2012년 뉴잉글랜드 의학저널(The New England Journal of Medicine, NEJM)에 ICS/LABA 복합제를 사용함에도 연간 1회 이상 급성 악화를 경험하는 천식 환자 912명을 대상으로 tiotropium의 추가하여 1년간 추적한 결과 급성악화 위험도 및 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)이 유의하게 개선되는 결과를 발표하였다⁴. 이후 ICS/LABA 복합제에 LAMA를 추가한 3제 요법에 대한 많은 연구 결과들이 발표되면서 결국 2016년 GINA (Global Initiative for Asthma) 가이드라인에서 5단계 치료로 tiotropium 을 추가할 수 있다는 권고가 추가되었으며 현재는 tiotropium 외에도 glycopyrronium, umeclidinium과 같은 여러 종류의 LAMA제제를 추가할 수 있는 것으로 권고가 변경되었다. 한 가지 차이점은 tiotropium의 경우 6세 이상의 소아부터 사용이 가능한 반면 다른 LAMA 제제들은 모두 18세 이상의 성인에서부터 처방이 가능하다.

ICS/LABA 2제 요법과 ICS/LABA/LAMA 3제 요법의 치료적 효과를 비교하는 여러 연구들이 나오면서 이러한 결과들을 종합한 메타분석 결과들이 발표되었다. 2018년 Sobieraj 등이 미국의사협회저널(The Journal of the American Medical Association, JAMA)에 발표한 연구에서, 15개의 무작위 대조군 연구를 분석한 결과 LABA에 비해 LAMA를 투약한 경우 FEV₁의 개선은 있었으나 급성악화 발생의 위험도를 감소시키는 데는 유의한 효과를 보이지 않았다⁵. 그러나 2021년 Kim 등이 같은 학술지에 발표한 메타 분석에서는 폐기능의 개선과 함께 중증 급성악화 발생을 유의하게 감소시키는 결과를 보였다⁶. 두 분석에서 모두 3제 요법은 2제와 비교 시 증상 개선이나 삶의 질 개선과 관련해서는 뚜렷한 효과를 보이지 않았다. 같은 해 Rogliani 등은 유럽 호흡기 저널(European Respiratory Journal, ERJ)에 다른 관점의 결과를 제시했는데, 3제 요법은 2제와 비교 시 중증 급성악화 발생 위험도의 감소와 FEV₁으로 대변되는 폐기능 개선에 유의한 효과를 보인다는 점에서는 동일했으나 중등증-중증 급성악화의 발생이 고용량 ICS를 투약 받은 군에서 가장 낮다는 것을 확인함으로써 ICS의 용량이 치료 효과에 중요한 요소라는 결과를 보고했다⁷.

천식은 하나의 질병이 아닌 다양한 기전과 표현형이 혼재되어 있는 질환으로, 3제 치료가 어떠한 표현형에서 더 효과가 있을지 확인한 연구들 또한 최근 수년 사이 발표되었다. 가장 대표적인 표현형이라 할 수 있는 T2 high/low 표현형과 관련 2018년 Casale 등은 JACI: In Practice 저널에 4개의 무작위 대조군 연구에서 혈청 총 IgE 농도 및 말초혈액 총 호산구 수를 기준으로 T2 high/low 군을 나누어 tiotropium의 치료 효과에 차이가 있는지 확인했으며 T2 status에 상관없이 FEV1 과 급성악화 위험도 개선에 유의한 효과를 보이라는 결과를 발표했다⁸. 2021년 Lee 등이 Lancet Respiratory Medicine 저널에 발표한 연구에서는 fluticasone furate/umeclidinium/vilanterol 3제의 투약이 fluticasone furate/vilanterol 2제 투약군에 비해 모든 환자군에서 FEV1 이 유의하게 개선되었으며 고용량의 ICS를 투약받은 그룹에서 급성악화가 감소했는데, 특히 말초혈액 총 호산구수 또는 호기산화질소가 증가되어 있는 T2 high군에서 ICS의 효과가 뚜렷하게 나타났다⁹. 천식-만성폐쇄폐질환 중첩(asthma-COPD overlap, ACO) 관련 최근 Park 등에 의해 국내에서 시행된 다기관 연구에서 3제 요법은 2제요법과 비교 시 FEV₁이 유의하게 개선되었으며 급성악화 발생에는 큰 차이가 없었다¹⁰. 그 외 몇몇 연구에서 흡연, 체질량지수, 연령, 성별, 인종 등 여러 임상적 특성에 대한 3제요법의 효과의 차이를 분석했으나 LAMA의 추가는 대부분의 임상적 특성과 큰 상관없이 폐기능 개선 및 급성악화 위험도 감소에 긍정적 영향을 준다는 결과를 발표한 바 있다^{11,12}.

3) 3제 치료 효과에 대한 예측 인자들

임상에서 치료를 시도하고자 할 때 치료적 효과에 대한 예측은 중요하다고 하겠다. 그러나 아직 3제 치료와 관련한 치료효과를 예측할 수 있는 뚜렷한 임상적 인자는 발굴되지 못한 상태로, 적은 수의 연구결과만이 보고되었다. Singh 등은 2020년 Respiratory Research 저널에 2개의 무작위 대조군 연구에 대한 사후분석에서 높은 기도 가역성(>400 mL)을 보이는 환자군에서 급성악화 감소에 대한 3제 요법의 효과를 더 기대할 수 있다는 결과를 발표했으며¹³, 2018년 Cheng 등이 단일 기관에서 시행한 후향적 분석을 통해 혈청 총 IgE 수치가 430 $\mu\text{g/L}$ 를 넘을 경우 LAMA 추가의 효과가 떨어질 수 있다는 결과를 보고한 바 있다¹⁴.

3. 정리

현재 중등증 이상의 천식 환자에서 시도되고 있는 ICS/LABA/LAMA 3제 요법은 연구 결과마다 차이는 있으나 폐기능 개선 및 급성악화 발생 위험도 감소에 긍정적 영향을 주는 것으로 확인되었다. 3제 요법은 T2 status 및 그 외 다양한 임상적 특성에 무관하게 치료적 효과를 기대해 볼 수 있을 것으로 생각되나 T2 high status에 해당하는 경우 ICS의 용량을 우선적으로 고려하는 것이 급성악화 감소 등 임상적 예후 개선에 중요하겠다. 3제 요법을 투약할 환자군을 선택함에 있어 치료적 효과를 예상하기 위한 임상적 요소에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하겠다.

References

1. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902.
2. Kistemaker LEM, Prakash YS. Airway Innervation and Plasticity in Asthma. *Physiology (Bethesda)*. 2019;34(4):283-98.
3. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(4).
4. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly

- controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1198-207.
5. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama.* 2018;319(14):1473-84.
 6. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama.* 2021;325(24):2466-79.
 7. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. *Eur Respir J.* 2021;58(3).
 8. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium Respimat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):923-35.e9.
 9. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. 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;9(1):69-84.
 10. Park SY, Kim S, Kim JH, Kim SH, Lee T, Yoon SY, et al. A Randomized, Noninferiority Trial Comparing ICS + LABA with ICS + LABA + LAMA in Asthma-COPD Overlap (ACO) Treatment: The ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1304-11.e2.
 11. Khurana S, Paggiaro P, Buhl R, Bernstein JA, Haddon J, Unsel A, et al. Tiotropium reduces airflow obstruction in asthma patients, independent of body mass index. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2425-8.e7.
 12. Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, Dahl R, Paggiaro P, Vandewalker M, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016;117:198-206.
 13. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res.* 2020;21(1):285.
 14. Cheng WC, Wu BR, Liao WC, Chen CY, Chen WC, Hsia TC, et al. Clinical predictors of the effectiveness of tiotropium in adults with symptomatic asthma: a real-life study. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3661-9.