

## X Adverse Effect of Current Treatments in Airway Disease

박흥우

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 알레르기내과

Asthma and chronic obstructive airway disease (COPD) are common airway diseases for which frequently used medications include inhaled corticosteroid, long acting beta2 agonist (LABA), and long acting muscarinic antagonist (LAMA). Inhaled corticosteroid (ICS) is known to be related with hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression, reduction in growth velocity, osteoporosis, diabetes, and respiratory infections. For years, the risks associated with the use of LABAs in patients with asthma have been uncertain and some health care professionals have recommended a conduction of large clinical trials to gather important safety information on these products. In December 2017, the Food and Drug Administration US removed the boxed warning on ICS/LABA combination products on the basis of results from recently completed large safety trials. In this review, evidences of medication-related adverse effects (mainly focused on the ICS) in patients with asthma and COPD is summarized.

Key Words: Adverse drug reaction, Asthma, Long acting beta2 agonist, Steroid

Corresponding author: Heung-Woo Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0699, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: guinea71@snu.ac.kr

### 1. 스테로이드

스테로이드는 기도 염증을 감소시키는 중요한 치료제이며 특히 기도로 직접 분사되는 흡입용 스테로이드 (inhaled corticosteroid, ICS)는 효과적이고 부작용이 적어 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive airway disease, COPD) 치료의 근간이 되는 약제이다. ICS는 천식 사망률을 감소시키고 기도 염증을 억제하여 증상 감소, 폐 기능 개선, 기관지 과민성 감소 및 급성 악화를 줄이는 효과가 알려져 있다<sup>1,2</sup>. COPD에서 ICS는 아직 그 효용성에 대해 논란이 있지만 폐기능이 정상 예측치의 60% 미만에서 흡입용 지속성 기관지 확장제(long acting beta2 agonist, LABA)와 병합하여 사용했을 때 증상을 감소시키고, 건강 상태를 향상시키며, 급성 악화 빈도를 줄인다<sup>3,4</sup>. 최근에는 국소 효과가 크면서 경구 생체 이용률이 적은 우수한 ICS 제품들이 개발되어 비교적 전신 부작용을 줄이며 좋은 치료를 할 수 있게 되었지만 천식이나 COPD는 만성 질환이므로 ICS를 장기간 사용할 수 밖에 없어 빈도가 낮아도 관련된 유해 반응에 관한 고민을 하지 않을 수 없다. ICS의 상대적 강도는 mometasone > fluticasone propionate > ciclesonide > beclomethasone monopropionate (active form of beclomethasone dipropionate) > budesonide 순으로 알려져 있지만<sup>5</sup> 강도가 높다고 항상 효능이 좋은 것은 아니다. 강도는 주어진 효과를 나타내기 위해 필요한 스테로이드의 양이며 효능은 양과 관계없이 나타낼 수 있는 가장 큰 효과를 의미하기 때문이다. 반면 유해 반응의 가능성은 강도에 따라 달라질 수 있다. 소량이라

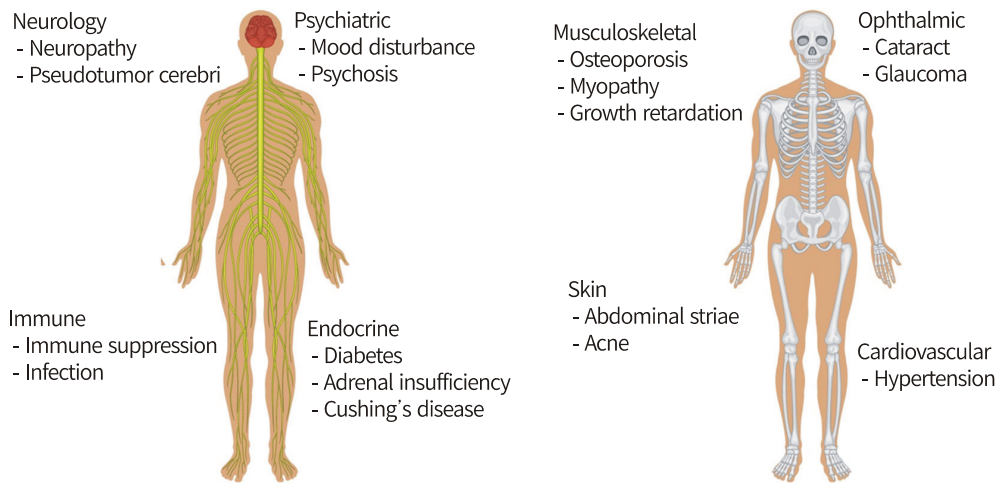


Figure 1. Steroid adverse reaction.

도 높은 강도, 고용량 ICS를 지속적으로 사용하면 전신 흡수를 통한 유해 반응이 나타날 수 있다<sup>5</sup>. 가능한 스테로이드의 유해 반응을 Figure 1에 정리해 두었다.

**1) 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제 효과**

일반적으로 성인에서 budesonide 제형으로 하루 400 μg 이하에 해당하는 저용량은 문제되지 않고 고용량을 사용한 경우에만 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 축 기능 점검을 해 볼 필요가 있다고 권고되고 있다<sup>6,7</sup>. 저용량 ICS 사용 천식 환자 2.4%, 고용량 ICS 사용 천식 환자 21.5%에서 HPA 축 기능 부전이 발견되며 ICS 사용 기간에 따라서는 1달 미만 사용 천식 환자 1.4%, 1년 이상 사용 천식 환자 27.4%에서 HPA 축 기능 부전이 발견되는 것으로 알려져 있다<sup>8</sup>. 메타분석 연구에서 fluticasone이 beclomethasone, budesonide, triamcinolone에 비해 소변 cortisol치와 아침 혈장 cortisol치에 대한 억제 효과가 크다고 보고되었다<sup>9</sup>. 일반적으로 fluticasone의 강도가 다른 ICS에 비해 두 배 정도 큰 것을 감안하면 고용량을 사용하는 천식 환자에서는 HPA축에 대한 억제 가능성을 생각해 보아야 한다.

**2) 골밀도 저하**

스테로이드는 골 미네랄을 감소시키고 골모세포와 파골세포에 직접 작용하여 골밀도를 저하시켜 골다공증이나 병적 골절을 유발한다. ICS의 경구 생체 이용률이 중요한 인자이지만 여성에서 6개월 이상 ICS를 사용한 경우 저용량의 전신 스테로이드를 사용한 것과 비슷하게 골 건강에 영향을 줄 수 있음이 보고되었다<sup>10</sup>. 일반적으로 여성이 골다공증이나 병적 골절에 더 민감하다고 알려져 있으므로 고용량 ICS를 장기간 사용하는 여성 호흡기 질환자에 대한 주의가 요구된다. 다른 만성 질환을 가지고 있거나 경구 스테로이드의 잦은 복용, 좋지 않은 영양 상태 등도 골다공증 발생의 위험 인자이므로 장기간 ICS를 사용하게 되는 환자에서 확인해 보아야 할 사항이다. 최근 유전 소인을 바탕으로 소아 천식 환자에서 스테로이드 사용에 의한 골밀도 저하를 예측하는 연구 결과들이 나오고 있어 향후 임상 적용이 기대되고 있다<sup>11,12</sup>.

**3) 감염**

(1) 폐렴: COPD 환자에서 ICS 사용에 따른 폐렴 발생 위험성은 다양한 연구 결과가 발표되면서 논란이 지속되고 있다. 2007년 6,000명 이상 COPD 환자를 대상으로 진행된 전향적 무작위 대조군 연구(Toward a Revolution in COPD Health, TORCH)에서 ICS 사용이 폐렴 발생 위험성(hazard ratio=1.64, 95% confidence interval=1.33

~2.02)을 높인다는 것이 최초로 발표되었고 이후 6,235명을 대상으로 한 메타분석에서도 ICS 사용과 폐렴 발생 증가의 관련성이 보고되었다(odd ratio=1.56, 95% confidence interval=1.30~1.86)<sup>13,14</sup>. 특히 체계적인 방법과 영상의학 검사를 통해 폐렴을 확인한 최근의 여러 대규모 관찰 연구도 ICS 사용이 폐렴 발생을 증가시킨다(hazard ratio=1.10~2.65)는 기존과 비슷한 결과를 보여주었다<sup>15-17</sup>. 현재까지 연구 결과를 종합하면 COPD 환자에서 ICS 사용은 폐렴 발생 위험성을 어느 정도는 증가시키는 것으로 생각된다. 특히 55세 이상, FEV1 50% 미만, 최근 1년 동안 COPD 악화 경험, 호흡곤란 악화, 신체비만지수 25 kg/m<sup>2</sup> 미만은 더 큰 위험 요소로 알려져 있으므로 주의가 필요하다<sup>18,19</sup>. 앞에서 언급한 대부분의 기존 연구들은 ICS 단독제제 혹은 ICS/LABA 복합제제로 fluticasone를 사용하였다. 반면 ICS로 budesonide를 사용한 무작위 대조군 연구에서는 위약군 대비 폐렴 발생 위험도가 높아지지 않은 것으로 나타났다(odd ratio=0.67, 95% confidence interval=0.37~1.20)<sup>20</sup>. 또한 fluticasone/salmeterol과 budesonide/formoterol 사용 COPD 환자의 폐렴과 폐렴 관련 사망률을 비교한 대규모 후향적 관찰 연구에서도 발생률(hazard ratio=1.73, 95% confidence interval=1.57~1.90)과 사망률(hazard ratio=1.76, 95% confidence interval=1.22~2.53)이 fluticasone/salmeterol 군에서 높았다<sup>21</sup>. 강한 지용성으로 인해 fluticasone이 기도 상피 세포 표면에서 천천히 분해되고 장시간 기도 표면에 머물러 국소 면역 체계에 더 큰 영향을 줄 가능성이 제기되고 있으나<sup>22</sup> ICS 종류에 따른 폐렴 발생 위험도 차이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 2016년 European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee에서는 ICS 사용 COPD 환자에서 폐렴 위험성이 증가하고(between 1 and 10 COPD patients using 100 ICSs), 이는 ICS 종류에 따른 차이보다는 ICS라는 class effect일 가능성이 크며, COPD 환자를 진료하는 일선 의사는 급성 악화와 구분이 어려운 폐렴의 발생에 주의를 기울이도록 권고하였다<sup>23</sup>. 반면 천식에서는 ICS 사용이 폐렴 발생의 위험성을 증가시키지 않는 것으로 생각되고 있다. 국내에서 case-crossover study 디자인으로 시행된 한 연구에서는 ICS/LABA 복합제제는 천식 환자에서 폐렴으로 인한 입원/응급실 방문 위험성을 높이지 않으나 ICS 단독제제는 증가된 위험성(odd ratio=1.73, 95% confidence interval=1.64~1.83)과 연관됨이 보고된 바 있다<sup>24</sup>.

**(2) Hepatitis B virus 재활성화:** 스테로이드 사용에 따른 Hepatitis B virus (HBV) 재활성화는 1975년에 처음 보고되었다<sup>25</sup>. 일반적인 면역 억제 효과와 더불어 HBV genome의 transcriptional enhancer 역할을 하는 glucocorticoid-responsive element를 통해 HBV 재활성화에 기여하는 것으로 알려져 있으며<sup>26</sup> 자연적인 재활성화처럼 때로는 치명적일 수도 있음이 보고된 바 있다<sup>27</sup>. 국내 한 대학병원에서 HBsAg 양성으로 ICS 치료를 받은 198명의 천식 혹은 COPD 환자를 후향적으로 관찰한 연구에서 HBV 재활성화 빈도는 3개월 이상 전신 스테로이드를 ICS와 함께 사용한 환자에서 11.1%로 ICS만 사용한 환자보다 유의하게 높게(odd ratio=3.813, 95% confidence interval=1.11~13.45) 보고되었다<sup>28</sup>. HBsAg carrier가 많은 우리나라에서 ICS와 전신 스테로이드를 자주 함께 사용하게 되는 환자에서는 HBV 재활성화에 대한 주의가 필요함을 시사하고 있다.

**(3) 결핵 재활성화:** 잠복 결핵은 여러 가지 이유로 재활성화되는데 ICS 사용도 높지는 않지만 위험 인자가 될 수 있음이 보고되었다<sup>29</sup>. 잠복 결핵의 유병률이 낮은 서구와 달리 우리나라에서는 그 위험도가 더 높아질 가능성이 있다. 국내에서 건강보험 청구 자료를 바탕으로 흡입용 제제를 새롭게 사용한 853,439명의 성인 환자 대상 연구에서 ICS 사용이 결핵 진단의 위험성을 유의하게 높인다는 것(odd ratio=1.20, 95% confidence interval=1.08~1.34)이 확인되었다<sup>30</sup>. 특히 위험도는 전신 스테로이드 사용과 무관하게 나타났는데 이는 HBV와 달리 결핵 재활성화 가능성은 ICS 사용만으로도 높아질 수 있음을 시사한다. 특히 최근 발표된 국내 한 연구는 ICS 사용 중 단 3년 후까지 결핵 재활성화 위험도가 높아짐을 보여 주어 임상 진료의 주의가 필요하다고 생각된다<sup>31</sup>. 이 연구에서 COPD 환자에서 천식 환자에 비해 ICS 사용에 따른 결핵 재활성화 위험도가 유의하게 높아짐(odd ratio=2.31, 95% confidence interval=1.39~3.38)을 확인한 것 또한 흥미로운 점이다.

**Table 1.** Rate of serious asthma outcomes in patients taking combination products versus inhaled corticosteroids alone

Study	ICS/LABA	ICS	Hazard ratio (95% CI)
	Number/total number (%)		
Advair (fluticasone and salmeterol)	34/5,834 (0.58)	33/5,845 (0.56)	1.03 (0.64~1.66)
Symbicort (budesonide and formoterol)	43/5,838 (0.74)	40/5,843 (0.68)	1.07 (0.70~1.65)
Dulera (mometasone and formoterol)	39/5,865 (0.66)	32/5,864 (0.55)	1.22 (0.76~1.94)
Combined analysis	116/17,537 (0.66)	105/17,552 (0.60)	1.10 (0.85~1.44)

A serious asthma outcome was defined as hospitalization, intubation, or death

## 2. 흡입용 지속성 베타2 항진제

흡입용 지속성 베타2 항진제(long acting beta2 agonist, LABA)가 치료에 널리 사용되기 시작한 이후 천식 관련 사망률이 높아진 보고에<sup>32,33</sup> 따라 천식 환자에서 LABA 단독제제 사용은 더 이상 권고되지 않고 있다. ICS/LABA 복합제제에 대해서 미국 FDA는 보수적 입장을 견지하여 약물 레이블에 warning sign을 유지하며 제약회사에게 대규모 연구를 통해 안전성을 확인하는 연구를 권고하였다. 최근 성인과 소아 천식 환자를 대상으로 한 4개의 대규모 연구 결과가 발표되었으며 ICS/LABA 복합제제가 ICS 단독제제에 비해 천식 관련 입원, 기도 삼관, 사망 등 심각한 유해 반응의 위험성을 높이지 않는 것이 확인되어 2017년 미국 FDA는 약물 레이블에 warning sign을 제거하였다(Table 1).<sup>34</sup>

## 3. 결론

천식/COPD는 만성 질환이므로 지속적인 치료가 필요하다. 흡입제제라 전신적인 흡수가 적지만 지속적 사용으로 인한 유해 반응 가능성이 있으므로 임상적 주기적인 평가가 필요할 것으로 생각된다. 특히 고령, 경구용 제제 병합 사용, 폐기능 저하, 동반 전신 질환과 같은 위험 인자를 가진 경우 주의가 필요하다. 결핵이나 B형 간염과 같이 우리나라에서 유병률이 높은 감염 질환 재활성화 가능성 또한 생각해야 할 것으로 보인다.

## References

1. de Vreede I, Haarman EG, Sprikkelman AB, van Aalderen WM. From knemometry to final adult height: inhaled corticosteroids and their effect on growth in childhood. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:107-11; quiz 111, 137-8.
2. Neffen H, Baena-Cagnani C, Passalacqua G, Canonica GW, Rocco D. Asthma mortality, inhaled steroids, and changing asthma therapy in Argentina (1990-1999). *Respir Med* 2006;100:1431-5.
3. GOLD. USA: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2019 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
4. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The Korean guideline for management of COPD [Internet]. 2018 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://www.lungkorea.org/bbs/?code=guide>.
5. Allen DB. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years. *J Pediatr* 2015;166:463-9.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2019 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://ginasthma.org/reports/>.
7. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: a practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:13.

8. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
9. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
10. Sasagawa M, Hasegawa T, Kazama JJ, Koya T, Sakagami T, Suzuki K, et al. Assessment of bone status in inhaled corticosteroid user asthmatic patients with an ultrasound measurement method. *Allergol Int* 2011;60:459-65.
11. Park HW, Ge B, Tse S, Grundberg E, Pastinen T, Kelly HW, et al. Genetic risk factors for decreased bone mineral accretion in children with asthma receiving multiple oral corticosteroid bursts. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1240-6.e1-8.
12. Park HW, Tse S, Yang W, Kelly HW, Kaste SC, Pui CH, et al. A genetic factor associated with low final bone mineral density in children after a long-term glucocorticoids treatment. *Pharmacogenomics J* 2017;17:180-5.
13. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
14. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD002991.
15. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-6.
16. Cheng SL, Wang HC, Cheng SJ, Yu CJ. Elevated placenta growth factor predicts pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease under inhaled corticosteroids therapy. *BMC Pulm Med* 2011;11:46.
17. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:751-7.
18. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
19. Grim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
20. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
21. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting  $\beta_2$  agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
22. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, Löfdahl CG. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:529-38.
23. European Medicines Agency. Inhaled corticosteroids containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2016 [cited 2019 May 18]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled\\_corticosteroids\\_for\\_chronic\\_obstructive\\_pulmonary\\_disease/human\\_referral\\_prac\\_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
24. Lee CH, Jang EJ, Hyun MK, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: a case-crossover study. *Respirology* 2013;18:1116-27.
25. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975;68:105-12.
26. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1627-31.
27. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, Lok AS, Liang RH, Wu PC, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med* 1989;73:911-7.

28. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, Kim KM, Kim SH, Kim W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010;15:1092-7.
29. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
30. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
31. Lee CM, Heo J, Han SS, Moon KW, Lee SH, Kim YJ, et al. Inhaled corticosteroid-related tuberculosis in the real world among patients with asthma and COPD: a 10-year nationwide population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1197-206.e3.
32. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034-7.
33. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
34. Seymour SM, Lim R, Xia C, Andraca-Carrera E, Chowdhury BA. Inhaled corticosteroids and LABAs - removal of the FDA's boxed warning. *N Engl J Med* 2018;378:2461-3.