

V 기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty): 천식 치료의 새로운 기회인가? 아니면 비싸고 불확실한 시술인가?

1 Pro: 천식 치료의 새로운 기회

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

1. 서론: 천식의 현황 및 치료의 현실

천식의 악화는 개인의 활동을 제한하고 심한 경우 생명을 위협할 수도 있다. 우리나라에서의 정확한 통계는 없지만 미국의 경우 천식 통계를 보면 연간 천식으로 인해 1,800만 건의 응급실 방문과 50만 건의 입원이 발생하는 것으로 보고되었다¹. 천식을 포함한 기도 질환의 주요 의료 비용은 주로 악화로 인한 응급실 방문 및 입원이 대부분을 차지하므로, 결국 악화를 하는 일부 천식 환자들이 대부분의 의료 비용을 지출하고 있다^{2,3}. 따라서 천식을 적절히 관리하여 조절하는 일은 국가적으로도 의료 비용을 줄이는 데 매우 중요하다².

천식의 현재 치료는 흡입성 스테로이드제를 근간으로 하여 증상 조절이 되지 않을 경우 그 약물의 단계를 올려 치료의 목표인 ‘조절’에 도달하는 것에 그 목적이 있다(Figure 1)⁴. 그러나 실제 이런 약물 치료에도 불구하고 상당수의 천식 환자들은 고용량의 흡입성 스테로이드제를 사용함에도 증상이 조절되지 않아 반복적이고 때로는 심한 증상을 호소하고 있다⁵. 잘 조절이 되지 않아 5단계(Figure 1)의 단계에 도달하면 경구 스테로이드 혹은 omalizumab 등의 치료 방법만이 있는데, 이는 많은 경제적 비용과 부작용을 야기할 수 있다. 또, 흡입제의 적절한 사용은 천식 환자의

1단계	2단계	3단계	4단계	5단계
천식 교육 및 환경 조절				
필요할 때 속효성 베타2 항진제				
	한가지 선택	한가지 선택	하나~모두 추가	하나~둘 추가
조절제 (2단계부터 사용)	저용량 흡입 스테로이드	저용량 흡입 스테로이드+지속성 베타2 항진제	중간 또는 고용량 흡입 스테로이드 +지속성 베타2 항진제	경구 스테로이드 (최소량)
	류코트리엔 조절제	중간 또는 고용량 흡입 스테로이드	류코트리엔 조절제	항 IgE
		저용량 흡입 스테로이드+류코트리엔 조절제	서방형 테오필린	
		저용량 흡입 스테로이드+서방형 테오필린		

Figure 1. 천식의 현재 치료 지침. 흡입성 스테로이드제에 잘 듣지 않아 치료 5단계에 도달하면 많은 비용과 부작용으로 치료가 매우 어려워진다.

증상 조절에 매우 중요하지만⁶ 실제 50%에 가까운 천식 환자들이 흡입제의 순응도가 떨어지고 잘 사용하지 못하고 있다⁴. 이런 천식의 치료 현실을 고려할 때, 난치성 천식에 대한 새로운 치료 방법은 매우 중요하고 시급하다.

2. Thermoplasty: 이론적 배경

Thermoplasty는 이런 기존의 약물 치료의 한계를 극복하기 위해 고안된 새로운 치료 방법이다.

천식환자에서는 일반인에 비해 기관지 평활근이 증식되어 있으며 이는 기관지의 내경을 더욱 좁히고 기관지를 수축시켜 천식 발작을 유발하는 데 기여할 것으로 생각하고 있다. 그에 반해 기관지 평활근이 실제 폐의 생리적 기능은 명확하지 않아^{7,8}, 기관지평활근을 줄이면 폐의 생리적 기능에 영향을 주지 않으면서 천식 발작 감소 및 증상 개선에 효과가 있을 것으로 기대할 수 있다.

천식은 소기도 질환이지만, 실제 천식 발작에서는 모든 기도가 관여하고 있으며, 3 mm보다 큰 기도에 존재하는 평활근 세포가 천식 환자의 기관지 수축에 관여한다⁹. 실제 대부분의 기도 저항은 8세대 이내의 비교적 내경이 큰 부분에서 걸리며, 실제 천식에서도 근위부 중심 기도의 기관지 확장이 치료에서 중요한 부분임이 보고되었다(Figure 2)¹⁰.

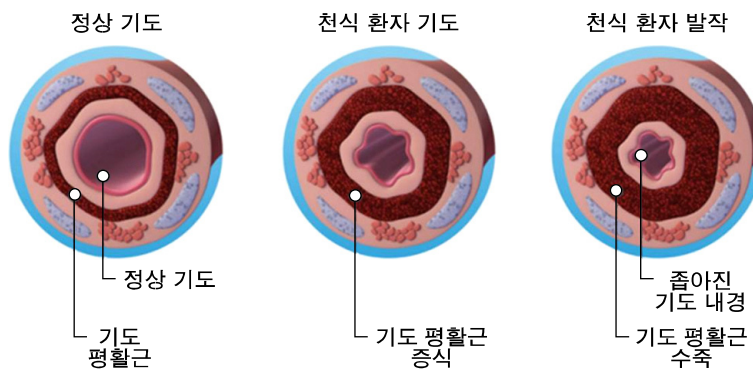


Figure 2. 천식 및 천식 발작에서 기도 평활근의 증식 및 수축은 중요한 병리 기전이다.

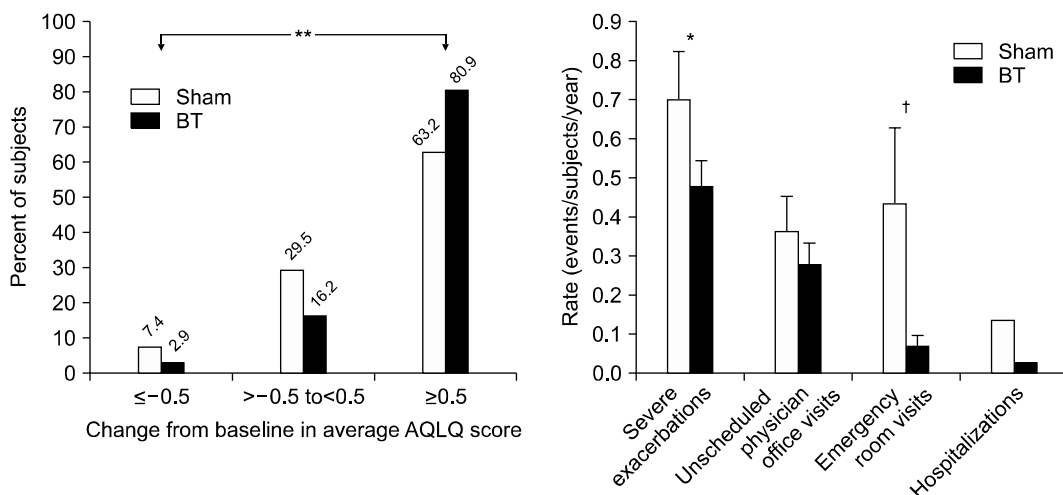


Figure 3. 치료군이 대조군에 비해 증상 및 급성 악화의 빈도를 유의하게 줄였다(reprinted with permission of the American Thoracic Society)¹². **Posterior probability of superiority 5 100.0% for "Net" benefit ([proportion improving-proportion deteriorating in the BT group] - [proportion improving-proportion deteriorating in the sham group]). *Posterior probability of superiority 5 95.5%. †Posterior probability of superiority 5 99.9%.

Thermoplasty는 이런 중심부 기도의 평활근 세포를 줄여 천식 환자에서 기도 저항을 줄이는 목적으로 개발되었다. 기관지내시경으로 보면서 카테터로 55~75°C 정도의 열을 기관지에 가하게 된다. 초기 연구 결과를 보면, Thermoplasty의 효과는 1) 기관지평활근의 감소, 2) 기관지 과민성의 감소 효과를 보였으며 이런 효과는 온도가 높을수록 컸고, 3년간 지속되었다. 또, 우려했던 부작용인 표피층의 손상 및 섬유화 등의 변화는 나타나지 않았다(Figure 3)¹¹.

3. Thermoplasty: 임상 연구와 근거

이런 이론적 배경을 바탕으로 많은 임상 연구가 수행되었으며 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

연구	연구 디자인	환자수	주요 결과
AIR2 trial ¹² (Pivotal study)	Randomized, double-blind, sham-controlled trial	196 치료군 101 Sham	중증 급성 악화 32% 감소 응급실 방문 84% 감소 호흡기 증상으로 인한 입원 73% 감소 천식 증상으로 인한 생활 장애 66% 감소 1년간의 장기 안전성
AIR2 trial extension study ¹³	AIR2의 BT치료된 환자의 장기 효과	160 치료군	4년간의 추적 기간 동안 - 급성 악화의 감소 유지 - 안전성에 문제 없음
AIR trial ¹⁴	Randomized, controlled trial	56 치료군 56 대조군 (표준치료)	급성 악화 50% 감소 천식 조절의 향상 FEV ₁ 의 악화 없음 장기적 안전성(1년)
AIR trial extension ¹⁵	AIR trial의 장기 안전성	45 치료군	5년간의 장기 안전성 FEV ₁ 의 악화 없음
RISA trial	Randomized, controlled trial	15 치료군 17 대조군 (표준치료)	1년간의 장기 안전성 FEV ₁ 의 악화 없음 천식 조절의 향상
RISA trial extension	RISA trial의 장기 안전성	14 치료군	5년간의 장기 안전성 FEV ₁ 의 악화 없음
Feasibility study ^{16,17}	안전성 연구, 환자 만족도 조사	16 치료군	5년간의 장기 안전성 5년간 HRCT에서 특이한 변화 없음 FEV ₁ 의 악화 없음 모든 환자들이 시술을 다시 받을 의사가 있고, 다른 환자에게 추천하겠다고 대답함. 환자들은 시술 후 활동성이 증가, 신체 활동 및 알러젠에 대한 tolerance가 증가했다고 대답함.

1) 증명된 효과

- 급성 악화의 감소: 입원, 응급실 입원 감소
- 4년간의 장기 효과
- 5년 이상의 장기 안전성: 시술 관련 사망 보고 없음.
- 증상 개선

2) 효과가 없다고 증명된 부분

- FEV₁의 개선(악화는 없다고 증명되었고, PEF는 향상을 보임)

3) 대표 연구들의 핵심 결과

AIR trial (published in NEJM)^{14,15}

Thermoplasty를 시행한 군이 표준치료를 시행한 군에 비해 악화를 줄이고, 증상을 개선하였다. 단, FEV₁의 유의한 차이는 없었다.

12개월 평가 지표	치료군(n=56)	대조군(n=56)	p value
Mild Exacerbation 감소, 회/week	-0.16±0.37	0.04±0.29	0.005
Rescue medication, puff/week	19.8±17.2→10.9±15.0	16.0±18.8→14.8±21.2	0.04
Morning PEF, L/min	39.3±48.7	8.5±44.2	0.003
AQLQ	1.3±1.0	0.6±1.1	0.003
ACQ	1.2±1.0	0.5±1.0	0.001
Symptom free day (%)	40.6±39.7	17.0±37.9	0.005
symptom scores 감소	1.9±2.1	0.7±2.5	0.01
FEV ₁ 변화(% of predicted)	72.0±9.9→74.3±14.3	75.8±9.0→75.7±10.1	0.28

PEF: peak expiratory flow, AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, ACQ: Asthma Control Questionnaire, FEV₁: forced expiratory volume in one second.

AIR2 trial (Pivotal study, published in AJRCCM)^{12,13}

AIR trial에서 표준치료를 대조군으로 했다면, 여기서는 보다 많은 환자를 대상으로 Sham 내시경을 대조군으로 하여 진행하였다. ThermoPlasty를 시행한 군이 Sham 기관지내시경을 시행한 대조군에 비해 증상 개선, 급성 악화, 생활 활동의 감소 등에 비해 유의하게 호전된 결과를 보였다.

4. 외국의 사례 및 향후 국내 전망

위의 이론적 배경을 바탕으로 미국 FDA는 기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty)을 승인하였으며, 2012년 8월 23일 한국 FDA도 통과되었다. 아시아에서는 유일하게 싱가포르에서 10여 정도가 수행되었다. 향후 고용량의 흡입형 스테로이드에 듣지 않는 Step 5에 해당하는 많은 국내 난치성 중증 천식 환자에게 적용하여 효과를 기대해 본다.

5. 맺음말

기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty)은 충분한 이론적 배경을 가지고 있고, 이에 따른 효과와 장기 안전성이 입증된 시술이며, 여러 약물에도 증상이 지속되고 악화가 계속되는 환자에게 새로운 치료 방법을 제시했다는 데에 의미가 있다. 고비용과 제한된 환자군이라는 한계가 있으나, 제대로 된 환자군을 선택하고 이 환자들의 악화를 줄여 경제적 이득을 얻고, 장기적으로 재료가 줄어들게 되면, 중증 천식 환자의 치료에 새로운 활로를 줄 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. American Lung Association. Trends in Asthma Morbidity and Mortality; 2010.
2. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006;61:663-70.
3. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. Chest 2001;119:344-52.

4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Retrieved May 8, 2013, from http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
5. Partridge MR. Examining the unmet need in adults with severe asthma. *Eur Respir Rev* 2007;16:67-72.
6. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
7. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:787-90.
8. Seow CY, Fredberg JJ. Historical perspective on airway smooth muscle: the saga of a frustrated cell. *J Appl Physiol* 2001;91:938-52.
9. Pedley TJ, Schroter RC, Sudlow MF. The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways. *Respir Physiol* 1970;9:387-405.
10. Fairshter RD, Novey HS, Wilson AF. Site and duration of bronchodilation in asthmatic patients after oral administration of terbutaline. *Chest* 1981;79:50-7.
11. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97:1946-53.
12. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
13. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G; AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.
14. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
15. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
16. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
17. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.

2 Con: 중증 천식에서의 기관지 열성형술

박중원

연세대학교 의과대학 내과학교실

천식의 핵심 치료제는 흡입스테로이드제와 속효성 및 지속성 beta2 항진제, 그리고 leukotriene receptor antagonist 가 있으며, 경증 및 중등증 천식은 이러한 치료약제로 잘 조절된다. 그러나 전체 천식의 5~10%는 이러한 약제에 치료 반응이 저조한 중증 천식이다. 최근 들어 이들 치료에 반응하지 않는 중증천식환자를 대상으로 새로운 치료법이 2~3상 임상시험중에 있거나 허가를 받아 임상영역에서 사용하고 있다. 항 IgE 치료제인 omalizumab은 알레르기성 중증 천식환자에서 천식악화를 억제하는 것으로 그 효과가 증명되었고¹, 한국에서도 omalizumab이 현재 알레르기성 중증천식환자에게 시도되고 있다. 최근에는 anti-IL-5 monoclonal antibody (mepolizumab) 치료가 첫 번째 3상 임상시험에서 호산구성 중증천식환자에서 사용할 경우 천식악화를 효과적으로 줄이는 결과가 보고되었다². 또한 anti-IL-4/IL-13 monoclonal antibody (Lebrikizumab)를 Th2 phenotype인 중증 천식에서 투여한 2상 임상시험에서 FEV₁이 호전되는 것으로 보고된 바 있으며³, 조만간 3상 임상시험에 돌입할 것으로 기대된다. 아직까지 이러한 단클론항체를 이용한 치료법이 천식의 airway remodelling을 교정하는지에 대해서는 명확하지 않다. 기관지 열성형술은 중증천식환자에 적용이 되는 새로운 치료법중의 하나로서 정해진 radiofrequency 에너지를 직경이 3 mm 이상 되는 기관지에 노출시킴으로서 천식의 중요 병변인 기관지 평활근을 위축시키는 새로운 개념의 치료법으로 소개되고 있다. 기관지 평활근이 천식에서 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. 평활근에서도 다양한 cytokine, chemokine 그리고 fractalkine을 분비하며, 이를 통해 기관지염증반응을 조절할 수 있다⁴. 또한 천식환자에서 특징적으로 평활근층에 있는 비만세포가 증가되어 있으며, 평활근과 활성화된 비만세포의 상호작용이 천식의 악화에 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다⁵. 또한 기관지 열성형술로 평활근위축 이외에 기관지 점액샘을 감소시키고, 또 기관지의 자율신경계에 미치는 영향을 통해서 천식치료효과를 기대할 수 있을 것으로 추정되지만 아직까지 그 기전에 대해서는 모른 부분이 많다.

기관지 열성형술의 효과는 개를 이용한 초기연구에서 잘 밝혀졌다. 열성형술을 받은 개에서 메카콜린 기관지과민반응이 감소함을 증명하였고, 또 조직병리검사 및 고해상도산화단층촬영 검사를 통해서 시술 후 3년까지 평활근이 지속적으로 위축되어 있음을 확인하였고, 평활근 위축도와 기관지과민반응이 호전되는 정도 간에 상관관계가 있음을 증명하였다⁶. 이러한 결과를 바탕으로 총 288명의 중증 천식환자를 대상으로 multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial이 시도되었다⁷. Primary outcome은 시술 후 6개월, 9개월, 12개월에서의 AQLQ 점수였는데, 단지 0.19 호전되었다(1.35±1.10 vs. 1.16±1.23). AQLQ의 의미 있는 최소 변화치를 0.5로 잡고 있기 때문에 기관지 열성형술에 의한 AQLQ 호전 정도가 비록 통계학적으로 의미가 있다 하더라도 크지 않음을 잘 알 수 있었다. 이러한 차이는 앞서 randomized clinical trials에서 보고된 0.7~1.11에 비해서 훨씬 적었는데^{8,9}, 이는 앞서 시행한 randomized clinical trial의 대조군이 sham group이 아닌 약물만으로 치료한 군이었기에 기관지경 시술에 따른 placebo 효과를 제거할 수 없었기 때문이라고 생각된다. 천식의 경우 placebo 효과가 강력한 것으로 보고되고 있으며, AQLQ와 같은 주관적인 지표를 end point로 잡을 때는 반드시 sham group이 평가에 포함되어야 하며, 폐기능과 같은 객관적인 지표를 평가항목에 포함하는 것이 권장된다¹⁰. 기관지 열성형술을 받은 군에서 FEV₁은 호전되지 않는 것으로 알려져 있다^{7,9}. 앞서 multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial에서 secondary end point로 1년 동안의 심한 천식 악화빈도를 보았는데, sham 군에서 39.8%에서 심한 천식악화를 경험한 반면에 열성형술을 받은 군에서는 26.3%에서 경험하여 의미 있는 차이가 관찰되었다. 그렇지만 열성형술을 받은 환자군에서 procedure 시행기간 중 시술과 연관된 입원이 sham군에 비해 6.4% 더 많았기 때문에 시술받은 환자에게 실질적인 이득이 있는지 의문이다. 열성형술 치료기간중에 일부 환자에서 lobal collapse 그리고 한 환자에서 객혈이 관찰되어 pulmonary artery embolization을 시행하였다⁷. 기관지 열성형술이 과연 천식악화에 의한 입원율을 경감시키는지 그 효과를 판정하기

위해서는 이를 primary end point로 잡은 randomized double-blind, sham controlled clinical trial이 필요하다.

새로운 의료기술을 평가할 때 benefit/hazard ratio 뿐만 아니라 procedure의 난이도 및 비용도 고려해야 한다. 기관지 열성형술은 마취하에 2~3주 간격으로 3번 내시경을 한다. 먼저 우측 및 좌측 하엽 기관지를 각각 시술하고, 마지막에 양측 상엽 기관지를 시술하며, 한 번 시술에 평균 1시간 정도 소요된다. 기본적으로 폐기능이 60% 이상인 성인 중증천식환자를 대상으로 하는 시술이라 일반적인 기관지내시경 시술보다 훨씬 시술 위험도가 높고, 시술자의 숙련도가 중요한 요인이 된다. 따라서 우리나라에서 기관지 열성형술을 임상에서 도입하기 위해서는 먼저 이 시술을 교육할 수 있는 잘 짜여진 교육프로그램이 갖춰져야 할 것으로 생각된다. 현재 미국에서 기관지 열성형술이 의료기술로 인가가 나왔지만 비용이 약 30,000 USD 이상 소요되므로 대부분의 보험회사에서 승인하지 않고 있는 실정이다. 아마도 보험회사에서 받아들여지기 위해서는 의료경제학적 측면에서 그 타당성이 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다. 미국보다 의료환경이 훨씬 열악한 한국에서 이 기술을 받아들이는 것이 적절한지 의문이다. 마지막으로 아직까지 기관지 열성형술을 시행한 후 장기간의 치료효과 및 합병증에 대해서 명확하지 않아서 현재 AIR-2 trial 군중 열성형 치료를 받은 환자를 대상으로 5년까지 경과 관찰중이며 조만간 그 성적이 발표될 것으로 기대된다.

결론적으로 지금까지의 randomized clinical trials 결과를 종합해 보면 기관지열 성형술의 치료효과가 크지 않으며, 비용효과측면에서 볼 때 한국의 실정에 적합한 시술로 생각되지 않는다. 또한 이 시술 대상은 중증 천식환자로 다른 기관지경 대상환자보다 위험하며, 시술시 고도의 기술이 필요하다. 이 시술을 도입하기 위해서는 전문가를 양성하기 위한 잘 짜여진 교육프로그램 개발이 선행되어야 한다. 또한 시술 후 장기간의 효과 및 늦게 나타날 수 있는 합병증이 아직 밝혀지지 않은 실정이다. 최근에 중증 천식환자에서 monoclonal antibody 치료법의 좋은 효과가 속속 보고되는 상황에서 좀 더 시간을 갖고 도입여부를 결정하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
2. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
3. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
4. Berger P, Girodet PO, Begueret H, Ousova O, Perng DW, Marthan R, et al. Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis. *FASEB J* 2003;17:2139-41.
5. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
6. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97:1946-53.
7. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
8. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
9. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.
10. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119-26.

3 Rebuttal: 한국 의료에서의 Thermoplasty

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Thermoplasty는 기존 흡입제의 효과들에 비하면 효과가 약하고 불완전해 보이는 측면이 있다. 그러나 새로운 치료는 그 위치 및 다른 대안 치료가 얼마나 있는가 등이 같이 고려되어야 한다.

1. 천식 치료에서 Thermoplasty의 위치 및 대상

Thermoplasty를 Sham 기관지내시경과 비교하여 효과를 보인 Pivotal Study에서의 연구 대상은 고용량의 흡입성 스테로이드(ICS > 1,000 mg/d beclomethasone)와 beta 길항제(LABA > 100 mg/d salmeterol) 이상의 투약이 필요한 사람들이 대상이다¹. 즉, thermoplasty의 치료 대상은 이들과 더불어 추가로 쓸 수 있는 치료가 omalizumab과 경구스테로이드 제제 정도밖에 없는² 환자들이다.

Omalizumab은 4개의 RCT에서 그 효과를 보였는데^{3,6}, 이 연구 중 비슷한 입적 기준의 연구4에서 omlizumab은 placebo군에 비해 steroid (fluticasone) 사용량을 줄였으나, 급성악화의 감소에 있어서는 통계적으로 유의한 감소를 보여주지 못하였고, 임상적으로 의미 있는 증상의 호전은 omlizumab 58%, placebo 39%로서 그 차이는 19%였다. 이는 thermoplasty의 17%와 거의 비슷한 수치이며 thermoplasty에서는 통계적으로 의미 있는 급성악화를 보였다. 단, thermoplasty가 FEV₁의 의미 있는 향상을 보여주지 못한 점은 여전히 한계로 남으며 이는 기관지내시경 수행의 안전을 위해 치료 전 FEV₁을 기관지확장제 이전값 정상예측치 77.8%로 비교적 폐기능이 좋은 환자들을 대상으로 삼았기 때문일 것으로 보인다¹. 기존 omlizumab 연구 입적 환자 평균 FEV₁=62.9% (정상예측치와 비교), reversibility 21.8%들로 폐기능 확장여력이 보다 많은 사람이 대상이었다⁴.

경구 스테로이드제의 장기 투약은 고혈압, 당뇨, 비만, 골다공증, 백내장, 기회감염, 부신기능저하증 등이 잘 밝혀져 있어, 장기 사용은 지극히 제한적으로 쓰고 있어 굳이 이와 비교할 필요는 없을 것으로 보인다.

2. 단클론항체의 효과 및 현재 상황

Mepolizumab은 호산구성 천식을 대상으로 급성 악화를 감소시켰으나, AQLQ도 임상적으로 의미 있는 수준의 향상에 도달하지 못하였고, 평균 FEV₁이 정상 예측치의 70% 이상인 환자를 대상으로 한 연구에서는 FEV₁의 향상이 없었다^{7,8}. Lebrikizumab도 high periostin 집단에서 FEV₁ 및 급성 악화를 감소시켜주는 효과를 보였으나, 삶의 질에서 의미 있는 향상을 보여주지 못하였다⁹.

가격적인 측면을 고려하면 단클론 항체로 사용 가능한 약은 omlizumab이 유일한데, omlizumab의 약값은 미국에서 1년에 4,000~20,000 USD로 Thermoplasty가 한 cycle의 시술로 끝나고 추가 비용이 없는 시술임을 고려하면, omlizumab이 thermoplasty에 비해 결코 저렴하다고 할 수 없다. Mepolizumab, lebrikizumab 등 새로 나올 단클론 항체들이 있고 이들이 아직 시장에 언제 나올지 단언할 수 없는 상황이나 나온다고 하더라도 새로운 약물이 기존의 같은 계열의 약 가격에 따라 정해지고 계속 상승하는 경향을 고려할 때, 이들도 결코 비용이 더 낮아지길 기대하기는 어려울 것으로 보인다.

결국 이들 단클론항체는 비교적 좋은 결과들을 보여주고 있으나, 국내 도입 및 처방 가능 시기도 분명하지 않으며 천식 중 일부 표현형으로 처방 대상이 제한되며 가격 및 효과 면에서 기존의 thermoplasty에 비해 앞선다는 근거가

부족하다.

3. 한국 의료에서의 경제 비용 효과

잘 알려진 바와 같이 천식의 가장 중요한 의료 비용은 급성 악화 및 그에 따른 응급실 방문 및 입원에 따른 비용이며 결국 이들 일부 환자가 대부분의 의료 비용을 지출한다. Thermoplasty는 이 환자들이 대상이며 급성악화를 줄여주는 것으로 알려져 있다. 또, 한 번의 시술로 추가 시술은 없고 지속적인 비용이 들어가는 다른 약물과는 이런 점에서 차이가 있다. 단, 현재까지 경제 비용 효과에 대한 연구는 부족한 현실이며 이에 대해서는 후속 연구가 필요한 상태이다.

4. 시술의 난이도 및 수련

Pyng Lee, MD (Singapore General Hospital) 및 Arthur Sung, MD (New York Medical College) 등 시술 전문가들은 thermoplasty를 익히는 데에는 기존에 기관지내시경이 숙달된 사람이면 thermoplasty를 익히는 데 2번 정도의 시술이면 충분하다고 한다. 이는 기존에 우리나라에 들어온 내시경적 시술인 기관지초음파내시경(EBUS-TBNA), 내시경적 폐용적축소술(endobronchial valve)보다 훨씬 적은 수치이며 시술이 어렵지 않다는 것인 thermoplasty의 큰 장점이다. 기관지초음파내시경 및 내시경적 폐용적축소술의 우리나라 도입 과정을 고려할 때, 단계적인 도입 및 다른 나라의 도입 과정을 참고하면 우리나라에서의 보급도 순조롭게 진행될 것으로 전망된다. 또, 이 회사인 Boston Scientific는 미국에서 도입하였던 교육 프로그램을 우리나라에서도 그대로 운영할 계획을 가지고 있다.

5. 안전성

AIR trial의 5년 안전성 및 AIR2 trial도 4년 안전성이 보고되었으며, FEV₁이 안정적이고, 1년 차에 비해 급성 악화 등이 특별히 증가하지 않는 것으로 보고되었다^{10,11}. AIR2 trial의 5년 안전성도 2013년 5월 중으로 보고될 예정이다.

6. 결론 및 제언

Thermoplasty는 omalizumab 혹은 경구 스테로이드처럼 비용이 비싸고 부작용이 많은 치료를 쓸 수 밖에 없는 사람들이 대상이며, 이 단계의 환자들에서 고려할 수 있는 다른 치료에 비해 효과 및 안전성이 떨어진다고 하기 어렵다. 치료가 어려운 환자는 각각의 표현형에 맞게 다양한 치료 방법을 갖는 것이 좋다. 비록 구분별한 시술은 막아야겠지만 적절한 환자군을 선택하여 최대의 시술 효과를 보게 하는 것은 한국 천식 치료에서도 필요하며, thermoplasty는 폐기능은 비교적 좋으나 잦은 악화로 경제적으로 부담이 될 수 있는 환자에게 하나의 중요한 치료 대안이 될 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Retrieved May 8, 2013, from http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
3. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.

4. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF, et al; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
5. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
6. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
7. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
8. Nair P, Pizzichini MM, 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.
9. 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.
10. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
11. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G; AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.