III Scientific Update of Singulair - Focused on Neuropsychiatric Disorder

박혜정

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과

Singulair®, a cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, has been widely used to treat and manage asthma and allergic rhinitis worldwide. Many clinical studies have revealed significant effects of singulair® in asthma and allergic rhinitis. Global guidelines also recommend it to treat and manage asthma and allergic rhinitis, respectively. However, one boy commit suicide 17 days after taking singulair in 2007. Food and Drug Administration (FDA) received correspondence concerning neuropsychiatric effects of singulair® from patient advocacy groups in 2017. Rat study revealed singulair crosses the blood-brain barrier, can be distributed in brain, and can stimulate G-protein coupled receptor (GPR)-17 in normal human brain. However, many clinical studies have showed controversial results concerning the safety of singulair. In 2020, Sansing-Foster et al. used sentinel distributed database which is composed of US-based data partners primarily represented by large national insurers and integrated delivery care networks. This study compared neuropsychiatric events in singulair® and inhaled corticosteroids users (n=457,377, respectively after matching), and there is no significant risk of singulair® on depressive disorder and self-harm. However, U.S. FDA cannot completely exclude potential risk of neuropsychiatric events of singulair®, and they added boxed warning on singulair label to strengthen an existing warning about the risk of neuropsychiatric events. Singulair® is good drug to treat asthma and allergic rhinitis, however, we should consider this boxed warning when we prescribe singulair in clinical fields.

Key Words: Asthma, Allergic rhinitis, Singulair, Neuropsychiatric event, Suicide

Corresponding author: Hye-Jung Park, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3302, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: craft7820@yuhs.ac

1. 서론

싱귤레어® (Singulair®)는 시스테이닐 루코트리엔 1 (cysteinyl leukotriene 1, CysLT1) 길항제로 천식 및 알레르기 비염에 사용되어 왔다. 루코트리엔(leukotriene C4, leukotriene D4, leukotriene E4)은 기도과민성을 악화시키고, 기도 수축을 유발하며 콜라겐 침착 및 점액 생성을 증가시키고, 호산구를 활성화시키는 역할을 하기 때문에 싱귤레어®가 이를 억제함으로써 기관지 및 비강에 작용하여 질병 조절 및 증상 완화 효과를 보인다. 싱귤레어®는 천식과 알레르기 비염에서 널리 사용되어 왔으며 루코트리엔 길항제 중에서 가장 흔히 처방되어 왔으나, 최근 신경정신과적 부작용이 이슈화되면서 2020년 4월 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 싱귤레어®에 경고 박스 문구를 부착하도록 하였다. 이에 저자는 싱귤레어®의 효과와 안전성 문제에 대해 고찰하고자 한다.

2. 본론

1) 천식에서의 효과

싱귤레어®는 여러 임상 연구에서 그 효과를 입증해왔다. Price 등에 의해 2003년에 시행된 Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) 연구는 규칙적인 흡입스테로이드 사용에도 불구하고 조절이 되지 않는 천식 환자를 대상으로 하여 싱귤레어® 추가한 군과 흡입 스테로이드 증량한 군으로 나누어 비교하였다[1]. 두 그룹 모두에서 천식 조절이 유의하게 호전되었다. 단, 초기 1～3일째에 peak expiratory flow (PEF)는 싱귤레어® 추가한 군이 흡입 스테로이드 증량한 군에 비해 유의하게 크게 개선되었다(20.1 vs 9.61/min, $p<0.001$). 그 외에 증상조절제 사용력, 증상 점수, 악화력, 삶의 질 등 다른 변수들은 두 그룹에서 차이가 없었다. Bjermer 등에 의해 2003년에 시행된 연구에서는 동일한 대상자군을 등록하였으며 싱귤레어® 추가 군과 fluticasone-salmeterol로 변경한 군으로 나누어 비교하였다[2]. 두 군 간에 천식 악화력에 차이가 없었으며 그 외 삶의 질, 야간 증상 면에서도 차이가 없었다. 다만, 아침 기상 시 PEF와 혈청 호산구는 fluticasone-salmeterol 군에서 유의하게 우월한 개선을 보였다. 그 외에 소아의 경증 천식에서도 여러 임상 연구를 통해 싱귤레어®의 효과와 안전성이 입증되었다[3,4].

이후 최근에 real-world 연구 결과가 Price 등에 의해 진행되었다. 이 연구는 초치료제로 싱귤레어®와 흡입스테로이드를 비교하고 흡입스테로이드 치료 중에 추가하는 약제로 싱귤레어®와 흡입 지속성 β2-항진제를 비교하였다. 이 연구는 real-world를 반영하기 위해 다양한 범위의 환자를 포함하였다. 초치료 연구에서 2개월 뒤의 삶의 질, 증상, PEF 및 악화력 모두 두 그룹 간 차이가 없었다. 순응도는 싱귤레어® 그룹에서(65%) 흡입스테로이드 그룹에 비해(41%) 높은 경향($p=0.11$)을 보였는데 이것이 두 그룹 간 예후에 차이를 없게 하는데 영향을 주었을 가능성이 있겠다. 추가하는 약제 연구에서도 2개월 뒤 삶의 질, 증상, PEF 및 악화력 모두 두 그룹 간 차이가 없었다. 순응도는 싱귤레어® 그룹에서(74%) 흡입스테로이드 그룹에 비해(46%) 유의하게 높았으며($p=0.007$) 이것이 천식 예후에 영향을 주었을 수 있겠다. 실제 임상에서도, 특히 순응도를 고려하면 싱귤레어®는 천식 치료의 좋은 방안 중 하나일 수 있겠다.

메타분석에서도 흡입스테로이드 단독에 비해 싱귤레어®를 추가하는 것이 추가적으로 급성 악화를 줄이고 폐기능을 개선하는데 도움이 된다는 것을 보여주었다[5]. 싱귤레어®는 특정 집단에서 효과가 좀 더 클 수 있다는 최근 연구 결과들이 있는데 Hong 등이 국내 국민건강보험공단 데이터를 이용하여 시행한 연구에서는 65세 이상의 천식 환자에서는 싱귤레어®가 저용량 흡입스테르이드와 비교하였을 때 천식악화력에 차이가 없음을 보여주었다[6]. 유럽에서 진행된 2개의 연구에서 여성이 싱귤레어®에 더 잘 반응한다는 것을 보여주기도 했다[7,8].

이러한 임상연구들을 근거로 하여 현재 세계적인 천식 가이드라인(Global INitiative for Asthma [GINA] reports)에서는 step 2에 해당하는 환자에서 싱귤레어® 단독 치료를 그 외 치료(other option)로 권고하고 있으며, step 2～4에 해당하는 천식 환자들에서 싱귤레어® 추가 치료를 other option으로 권고하고 있다.

2) 알레르기비염에서의 효과

천식은 하기도, 알레르기 비염은 상기도에 발생하는 만성 염증 질환이며 둘은 서로 연관성이 있다. 알레르기 비염 환자 중 30～40%가 천식을 동반하며 천식 환자 중 70%가 알레르기 비염을 동반한다[9]. Settipane 등이 알레르기 비염으로 진단받은 대학 신입생을 23년 장기 추적관찰에서 알레르기 비염을 진단받지 않은 대조군에 비해 천식 발생률이 약 3배 높은 것을 확인하였다[10]. 또한 천식이 중증인 환자에서 알레르기 비염 역시 중증인 경우가 많은 역학 조사 결과가 있다[11]. 뿐만 아니라 알레르기 비염과 천식 모두 공통의 흡입성 알레르겐 및 물질(집먼지 진드기, 꽃가루, 곰팡이, 동물 털 및 담배 연기 등)에 노출되어 악화되며 동일하게 초기 및 후기 반응으로 나타나고, 조직학적으로 모두 호산구 침윤이 관찰된다[12].

천식과 알레르기 비염은 하나의 기도에서 일어나는 하나의 질병이라고 일컬어진다. 세계적인 비염 가이드라인(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma [ARIA] guideline)에서는 알레르기 비염 진단 전에 특히 중증

또는 지속적인 비염 환자라면 천식 동반 유무를 우선적으로 검토할 것을 권고하고 있다. 또한 비염과 천식은 한 선상의 질병이므로 알레르기 비염 환자에서 천식이 동반되었을 경우 반드시 같이 치료하기를 권고하고 있다[12]. 싱귤레어®는 여러 임상연구를 통해 알레르기 비염에서 효과가 입증되어 왔으며[13], ARIA guideline에서도 알레르기비염 치료에서 항히스타민제나 비강 내 스테로이드와 동일하게 1차 치료제로 권고하고 있다[14]. Virchow 등에 의해 진행된 연구에서도 알레르기 비염이 동반된 천식 환자에서 싱귤레어®는 천식 뿐만 아니라 알레르기 비염 증상 조절에 모두 효과적이었다[15].

3) 기타 질환에서의 효과

그 외에도 싱귤레어®는 수술 후 구축 예방하는 약제에 대한 연구가 여러 차례 시행되어 왔으며, 최근 메타분석에서도 유방 재건 수술 후 구축 예방에 싱귤레어®가 의미 있는 효과를 보여주었다[16]. 신경학적 질환에서도 루코트리엔은 중요한 물질이기 때문에 치매나 알츠하이머 등의 질환에서 싱귤레어®가 효과 있다는 연구들도 있다[17]. 또한 싱귤레어®는 코로나-19 바이러스의 목표 물질에 대한 훌륭한 억제제로 작용하며, nuclear factor (NF)-kB를 경유한 염증 경로에 작용하여 사이토카인 스톰을 억제시켜 코로나-19에 치료 효과를 나타낼 수 있다는 연구들도 있다[18]. 이 외 다양한 질환에서 싱귤레어®의 활용에 대해 연구가 진행되고 있다.

4) 안전성 문제 - 신경정신학적 초점

싱귤레어®는 1998년에 미국 FDA에서 승인받고 전세계적으로 100개 이상의 나라에서 사용되어 왔으며, 우리나라에서는 2000년에 Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)에서 승인받고 20년 이상 천식과 알레르기 비염에서 사용되었다. 여러 임상 연구에서도 싱귤레어®의 안전성은 입증되었다. Biswas 등이 시행한 설문지 연구에서 15,612명의 싱귤레어® 사용자에서 특이할 만한 부작용은 없었으며, 그 중 신경정신학적 부작용으로는 malaise, lassitude (n=66), insomnia (n=36), dizziness (n=35), drowsiness, sedation (n=10), depression (n=5) 등이 있었으나 흔한 비율은 아니었다[19].

하지만 2007년에 15세 Cody Miller는 알레르기 비염으로 싱귤레어®를 복용하기 시작한 후 감정 기복이 심하게 발생하였고, 결국 복용 17일 뒤에 자살하였다. 이후 Cody Miller의 부모가 약물의 위험성을 알리기 위해 언론 및 미디어를 통해 이 사실을 알리고 도움을 요청하였다. 이후 Manalai 등이 지금까지 시행된 싱귤레어®를 사용한 임상 연구를 재검토하였으며 41개의 임상 연구 및 9,929명의 대상자가 등록되었으나 단 한 건의 자살도 보고되지 않았음을 확인하였다. 단 1명의 대상자가 자살 충동을 느꼈으나 실제 시행하지는 않았다[20].

싱귤레어®가 자살 위험을 높이는 것처럼 보이는 것은 어쩌면 알레르기 염증에서 증가한 사이토카인 등에 의한 간접적인 것일 수도 있으며, 또는 이를 조절하는 과정에서 생긴 것일 수도 있다. 즉, 싱귤레어®가 아니더라도 알레르기 염증 자체에 의해 또는 다른 알레르기 염증 치료약물에 의해서도 마찬가지 결과가 올 수도 있겠다[20]. 하지만 미국 FDA에서는 싱귤레어®가 직접적으로 신경정신학적 부작용을 일으켰을 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 2008년에 싱귤레어®의 신경정신학적 부작용에 대한 정보를 제품에 적시하도록 하였다.

이후 여러 개의 임상 연구에서 싱귤레어®의 신경정신학적 부작용 가능성에 대해 검토하였으나 엇갈리는 결과가 나와 뚜렷한 결론을 지을 수 없었다. 이후 2017년에 싱귤레어®의 신경정신학적 부작용에 대해 환자들이 FDA에 대대적인 검토를 요청하였기에 FDA에서 싱귤레어®의 신경정신학적 부작용에 관해 광범위한 문헌 검토 및 시험을 수행하게 하였다. FDA 보고서에 따르면 쥐 실험에서 싱귤레어®는 폐에 3.1% 침착되고, blood-brain barrier (BBB)를 통과하여 뇌에 5.3% 침착되는 것을 확인하였다. 비록 실제 정상 사람의 뇌에서 CysLT1 수용체가 극히 낮으므로 영향이 크진 않겠지만 GPR17 수용체가 사람 뇌에서 표현이 많이 되며, 싱귤레어®가 이 수용체에도 영향을 준다고 알려져 있기 때문에 이론적으로는 신경정신학적 부작용이 이 수용체를 통해 나타날 가능성이 있겠다. 2009년 이후 진행된 최근 임상 연구들에서도 싱귤레어®의 신경정신학적 부작용 가능성에 대해 의견을 한 곳으로 모으지 못하였기에, 미국에서 전국적인 보험사 및 관련 network를 통해 구축된 Sentinel Distributed Database를 이용하여 분석하였다. Sansing-Foster 등에 의해 시행된 이 연구는 2000년 1월부터 2015년 9월까지

입력된 6세 이상의 천식 환자들이 포함되었다[21]. 싱귤레어® 사용자와 흡입 스테로이드 사용자를 매칭 후 비교하였으며 각 그룹당 457,377명의 대상자가 등록되었다. 이 연구에 의하면 싱귤레어®는 우울 장애 및 자해와 상관이 없었다. 이는 여러 소그룹 내에서도 동일한 결과를 보였다. 미국 FDA에서는 위와 같은 여러 연구 결과를 종합하였을 때 싱귤레어®의 신경정신학적 부작용에 대한 가능성을 여전히 완전히 배제할 수 없고, 실제 임상에서 그 부작용 발생 가능성을 간과하고 있는 점이 우려되어 2020년 4월에 싱귤레어® 제품에 경고 박스 문구를 부착하도록 하였다.

싱귤레어®에 부착된 경고 박스에는 다음과 같은 내용이 실려 있다: 1) 싱귤레어®를 복용하여 심각한 신경정신학적 부작용이 발생할 사례가 있다. 2) 싱귤레어®를 복용하였을 때의 이점과 위험성을 충분히 상의하고, 3) 싱귤레어® 복용 시 신경정신학적 부작용 발생 여부를 주기적으로 검토해야 하겠다. 4) 신경정신학적 부작용 발생 시 싱귤레어® 복용을 즉시 중단해야 하겠다. 5) 특히 알레르기 비염 치료제에 반응이 충분치 않거나 다른 대체제 사용이 어려운 경우가 아닌 단순한 알레르기 비염 환자에서는 싱귤레어®의 위험성이 이득이 넘지 않을 수 있으므로 사용에 특히 주의해야 하겠다.

3. 결론

싱귤레어®는 CysLT1 길항제로 천식과 알레르기 비염에서 효과가 있으며 비교적 안전한 약물이다. 하지만 싱귤레어®로 인해 발생한 신경정신학적 부작용 사례가 있으므로 이에 대해 인지하고 처방해야 하겠으며, 특히 단순한 알레르기 비염 환자에서는 이득과 위험성을 고려하여 신중하게 사용해야 하겠다.

References

1. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003;58:211-6.
2. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. BMJ 2003;327:891.
3. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. Pediatrics 2005;116:360-9.
4. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:315-22.
5. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD010347.
6. Hong SH, Kang HR, Nam JH, Park SK, Kim TB, Lee EK. A comparison of leukotriene receptor antagonists to low-dose inhaled corticosteroids in the elderly with mild asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2642-52.e3.
7. Esposito R, Spaziano G, Giannattasio D, Ferrigno F, Liparulo A, Rossi A, et al. Montelukast improves symptoms and lung function in asthmatic women compared with men. Front Pharmacol 2019;10:1094.
8. Sessa M, Mascolo A, D'Agostino B, Casciotta A, D'Agostino V, Michele F, et al. Relationship between gender and the effectiveness of montelukast: an Italian/Danish register-based retrospective cohort study. Front Pharmacol 2018;9:844.
9. Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. J Allergy Clin Immunol 1999;104:534-40.
10. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a

23-year follow-up study of college students. Allergy Proc 1994;15:21-5.
11. Kim CW, Lee CW, Hur GY, Ye YM, Park HS. Evaluation and control of allergic rhinitis in adult patients with asthma (CARINA) in Korea. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2007;27:248-56.
12. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18:327-34.
13. Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2007;28:296-304.
14. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. Allergol Select 2019;3:22-50.
15. Virchow JC, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. Respir Med 2006;100:1952-9.
16. Wang Y, Tian J, Liu J. Suppressive effect of leukotriene antagonists on capsular contracture in patients who underwent breast surgery with prosthesis: a meta-analysis. Plast Reconstr Surg 2020;145:901-11.
17. Rahman SO, Singh RK, Hussain S, Akhtar M, Najmi AK. A novel therapeutic potential of cysteinyl leukotrienes and their receptors modulation in the neurological complications associated with Alzheimer's disease. Eur J Pharmacol 2019;842:208-20.
18. Hariharan A, Hakeem AR, Radhakrishnan S, Reddy MS, Rela M. The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients. Inflammopharmacology 2021;29:91-100.
19. Biswas P, Wilton LV, Shakir SA. Montelukast and improvement of eczema: observations from a prescription event monitoring study in England. Int J Clin Pharmacol Ther 2001;39:529-33.
20. Manalai P, Woo JM, Postolache TT. Suicidality and montelukast. Expert Opin Drug Saf 2009;8:273-82.
21. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, Cocoros NM, Bradley M, Ma Y, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:385-93.e12.