

VII New Biologic Agents in Bronchial Asthma

김동규

한림대학교 강남성심병원 호흡기내과

Despite of proper treatment based on GINA guideline, a significant number of patients with asthma remain uncontrolled. This implies the need for alternative treatments which are effective, safe and selective for those patients. Recent advances in the knowledge of asthma pathogenesis suggest that biological therapies that target specific pathways might be useful for the treatment of heterogeneous airway disease. This review focuses on the clinical efficacy of inhibiting T helper 2 inflammation using monoclonal antibodies directed against immunoglobulin E (IgE), interleukin (IL)-5, and IL-4/IL-13 in patients with severe refractory asthma.

Key Words: Asthma phenotypes, Biologic therapies, Eosinophils, IgE, IL-4, IL-5, IL-13, TH2/type 2 inflammation

Corresponding author: Dong-Gyu Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Hallym University Medical Center, 1, Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea

Tel: +82-2-845-5312, Fax: +82-2-846-4469, E-mail: dongyu@hallym.ac.kr, pulmokdg@gmail.com

2014년 GINA에서 천식은 만성기도염증을 특징으로 하는 이종성(heterogeneous)질환이라고 정의하고 있다. 천식에 관한 연구가 진행되면서 천식 환자들이 역학, 임상 및 병태생리에서 유사성을 보이는 소위 “천식표현형(asthma phenotype)”이라고 불리는 군집으로 분류가 되고 있다¹. 그러나 천식표현형과 치료반응에 대한 밀접한 관계를 보여주는 연구가 아직 부족한 상태로, 2014 GINA에서 천식표현형에 따른 치료방침을 권장하지 않았다. 그러나 천식 치료지침에 따른 치료에 불구하고 치료에 반응하지 않는, 중증천식 환자가 전체 천식 환자의 10~20% 정도를 차지한다. 이러한 환자들은 고용량 흡입스테로이드와 전신스테로이드를 필요로 하는 경우가 많으며, 이로 인한 부작용과 합병증 때문에 새로운 치료방법이 필요한 상태이다. 2014 ERS/ATS에서 중증천식(severe asthma)에 대한 새로운 정의를 제시하면서 생물학적 제제를 새로운 치료법으로 제시하고 있다². 본 원고에서는 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 omalizumab (anti-IgE antibody)을 비롯하여, 천식의 가장 흔한 기도염증의 양상으로 알려진 Type2 기도염증을 유발하는데 핵심적인 역할을 IL-5, IL-13, IL-4에 작용하는 단클론항체를 사용한 연구들의 효과에 대하여 주로 알아보고자 한다.

1. IgE에 작용하는 항체

Omalizumab은 IgE의 Fc ϵ 수용체 I (Fc ϵ RI)과 결합하는 부위에 작용하여 혈중 내 IgE의 수치를 낮추며 IgE와 수용체의 결합을 차단하여 염증세포의 탈과립을 억제한다. 이미 오래전부터 사용되어 왔기 때문에 효과와 안정성에 대한 많은 자료가 축적되어 있으며, 중증천식의 치료에 여러 나라에서 사용이 허가된 유일한 생물학적 제제이다^{3,4}. Omalizumab을 투여 받은 39,510명의 환자를 치료한 자료를 분석한 연구에서 anaphylaxis의 확률이 0.09%로 매우 드물게 발생하였고, 시판 후 조사에서도 anaphylaxis의 발생률은 증가하지 않았다⁵. 초기에 시행된 임상연구에서 암 발생률이 조금 증가한다고 보고되었지만, 이후 연구에서는 위약군과 차이가 없다고 알려져 있다⁶. 2011년 Busse

등⁷의 연구에서는 기존의 처방에 omalizumab을 추가하였을 때 중증도와 관계없이 증상의 호전, 천식 악화의 감소 등의 효과가 있다고 보고하였다. 2013년 비아토피성 천식환자를 대상으로 한 연구에서도 임상적 효과를 보고하였으나 향후 대규모 전향연구가 필요하다^{8,9}. 경구 스테로이드를 유지하는 중증천식 환자군에서 omalizumab을 추가하였을 때, 대조군에 비해 통계적으로 유의한 정도의 경구 스테로이드 감량 효과를 나타내지 못했다는 보고도 있어, 중증 천식에서 omalizumab 치료 효과의 다양성을 제시하였다¹⁰. Omalizumab의 효과를 증명한 EXTRA (A Study of Omalizumab (Xolair) in Subjects with Moderate to Severe Persistent Asthma) 연구의 post-hoc 분석에서 호기산화질소, 혈청 호산구수와 혈청 periostin을 측정하였을 때 수치가 높은 군이 치료에 더 효과적인 반응을 보였다. 따라서 이들 지표들이 치료반응을 예측하는데 유용한 지표라고 보고하였다¹¹.

2. IL-5에 작용하는 항체

Mepolizumab은 IL-5에 작용하는 단클론항체로 혈중과 객담 호산구를 감소시킨다. 천식표현형을 고려하지 않은 이전의 연구들에서 mepolizumab을 투여하였을 때 객담 및 말초혈액의 호산구 감소에 불구하고 치료효과가 없다고 보고하였으나, 이 후 Nair 등¹²의 연구에서 고용량의 흡입스테로이드와 전신스테로이드를 사용에도 불구하고, 지속적으로 객담 호산구 증가를 보이는 환자들에서 객담 및 혈중 호산구 감소 이외에 천식악화를 감소시키고 26주간의 연구기간 동안 증상조절에 필요한 전신스테로이드양의 감소를 증명하여 mepolizumab의 효과를 증명하였다. Haldar 등¹³은 심한 호산구 천식에서 반복적 악화를 보이는 환자를 대상으로 한 1년간 연구에서 mepolizumab이 천식악화를 43% 감소시킨다고 보고하였다. 2012년 보고된 DREAM (Dose Ranging Efficacy and Safety with Mepolizumab) 연구에서는 저용량의 mepolizumab 효과를 증명하였고, 치료에 대한 반응이 IgE 수치 혹은 아토피 상태와는 관련이 없고 기저 혈청 호산구수와 관련이 있다고 보고하였다¹⁴. 2014년에 발표된 MENSA (Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma)에는 투여 방법에 관계없이(정맥 또는 피하주사) 천식 악화의 감소와 폐기능의 호전 및 경구 스테로이드 사용량을 감소시킨다는 결과가 보고되었다^{15,16}. Reslizumab도 IL-5에 작용하는 단클론항체로 동일한 환자군에서, 천식증상의 악화감소와 폐기능 호전을 보고하였고, 특히 비강 용종을 동반한 환자에서 효과가 있다고 보고하였다¹⁷. 그러나 anti-IL5는 객담과 혈중 호산구를 감소시키지만 기관지 생검에서는 호산구 침윤이 지속되어 조직 내 호산구의 anti-IL5에 대한 상대적인 저항성을 시사하였다. Benralizumab는 IL-5의 수용체 알파 소단위에 특이적으로 결합하는(IL-5R α) 단클론 항체로, IL-5가 수용체와의 결합을 방해하는 기존의 약제와 동일한 기전에 추가하여, 항체의존성 세포 매개성 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)에 의해서 호산구와 호염구의 세포자멸사를 유도한다. 최근에 보고된 2상 임상 연구에서 그 효과가 증명되어 향후 새로운 연구결과를 기대할 수 있게 되었고¹⁸, 조직 내 호산구 저항성을 극복하는데 효과가 있을 것으로 기대하고 있다¹⁹. 따라서 anti-IL-5 또는 anti IL-5 receptor antibody의 치료는 호산구성 염증을 보이는 환자군(eosinophilic endotype)에서 증상 호전, 천식 악화의 감소, 폐기능 개선 등의 효과를 보인다고 할 수 있다.

3. IL-4/IL-13에 작용하는 항체

Anti-IL-5을 사용한 연구결과들이 효과적이라고 보고된 이후에, Th2과 관련된 기도염증을 목표로하는 많은 약들이 임상시험 중이다. 그 중 pitrakinra는 IL-4과 IL-13의 작용을 동시에 억제하기 위하여 IL-13과 IL-4의 공통 수용체인 interleukin-4R α receptor complex를 억제하도록 만들어진 재조합 human IL-4 변형물질이다. Pitrakinra는 알레르기 유발감사에서 초기 및 후기 천식반응의 경과에 영향을 미친다고 알려졌다²⁰. 중등도 및 중증천식 환자 300명을 대상으로 한, IL-4와 IL-13의 작용을 동시에 차단하는 AMG317의 효과를 조사한 phase II 연구에서, 일차연구 목표인 ACQ score의 개선이 없다고 보고하였다²¹. 그러나 위의 연구결과와 다르게 최근 interleukin-4R α 에 결합하여 IL-4와 IL-13의 작용을 동시에 차단하는 dupilumab의 연구에서, 혈액 혹은 기도 호산구 증가를 보이는 중등도 및 중증의 천식 환자 104명을 대상으로 한 연구에서, 대조군과 비교하여 천식 급성악화를 87% 감소시켰으며, anti-IL-5 치료제와

다르게 ICS와 LABAs의 중단에도 불구하고 폐기능 개선과 천식관련 증상의 호전을 보고하였다²². AMG317과 다르게 dupilumab이 효과적인 이유는 혈액/객담 호산구 증가를 보이는 환자를 대상으로 한 적절한 표현형의 선택이 원인일 가능성이 높다. IL-13만을 선택적으로 차단하는 단클론항체인 lebrikizumab의 연구에서 periostin의 수치가 높은 그룹에서 FEV1이 개선된다고 보고하여, periostin을 anti-IL-13 치료에 대한 반응을 예측하는 지표로 제시하였다²³. 다른 anti-IL-13 제제인 tralokinumab을 사용한 연구에서는 ACQ score의 개선은 없었으나 폐기능의 호전을 보여, IL-13에 의한 신호차단이 기도폐쇄와 기도과민반응의 감소에 중요한 영향을 줄 수 있을 것으로 사료된다고 하였다²⁴.

4. 다른 제제

최근 가지세포, 비만세포와 CD34+ progenitor 세포에 작용하여 알레르기염증 반응에 관여한다고 알려진 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)의 작용을 차단하는 AMG 157의 연구에서 AMG 157이 알레르기항원유발 기관지수축을 감소시키고 알레르기 유발 검사 전후의 기도염증 지표를 호전시킨다고 보고하였다²⁵. 그러나 임상적인 유용성에 대해서는 좀더 연구가 필요한 실정이다.

TNF- α 에 작용하는 항체를 이용한 연구는 스테로이드 의존성 중증 천식 환자를 대상으로 이루어져 왔다. Etanercept, infliximab 및 golimumab을 조절이 안 되는 중증천식 환자에서 사용하였을 때, 천식 조절점수와 폐기능 등이 일부 효과가 있다고 보고되었다. 그러나 golimumab의 치료군에서 감염 발생이 증가하는 심한 부작용이 발생하였고, 대조군과 비교하여 유의한 치료효과가 없다고 판단하여 연구를 조기중단 하였기 때문에 추후 연구가 진행되기는 어려운 상태이다²⁶⁻²⁸.

천식 표현형에 대한 고려없이 심한 천식 환자를 대상으로 두 개의 연구가 보고되었다. 그 중에 stem cell factor 수용체와 platelet-derived growth factor를 목표로 하는 tyrosine kinase 억제제인 masitinib는 대조군과 비교하여 전신스테로이드의 용량을 감소시키면서 천식조절을 호전시켰지만, 폐기능 개선효과는 없었다²⁹. 활성화 임파구의 IL-2 수용체에 작용하는 단항체인 daclizumab은 흡입스테로이드로 잘 조절되지 않는 중등도에서 중증천식 환자에서 FEV1과 천식조절 정도를 개선시킨다고 보고하였다³⁰. CXCR2 길항제인, SCH527123는 심한 천식 환자에서 객담 호중구를 감소시키고, 경증 천식악화의 감소와 연관성을 보였지만 천식조절에 개선효과는 없었다고 보고하였다³¹.

5. 결론

천식이 다양한 병태생리에 의하여 발생하는 이형성질환이라는 근거가 점차 확실해지는 것 같다. 생물학적 제제가 경증천식 환자에서도 효과가 있다는 보고가 있지만, 치료효과의 경제적 측면과 대부분의 천식이 흡입용 스테로이드와 지속형 베타2작용 복합제를 이용한 현재의 치료로 조절이 되기 때문에 생물학적 제제는 일반적인 천식치료에 조절이 되지 않는, 중증천식 환자를 대상으로 고려하는 것이 바람직하다. 현재까지의 생물학적 천식치료제는 Type2 염증과 관련된 IL-5, IL-13/IL-4와 IgE에 작용하는 약제들이 많은 연구가 되어왔다. 이러한 약제들의 효과적인 반응의 지표로 객담 및 혈청의 호산구, 호기산화질소, 혈청 periostin 등이 보고되고 있다. 향후 이러한 생물학적 제제에 대한 치료효과를 예측하는 지표들에 대한 연구가 진행된다면 중증천식 환자에서 좀더 개별화된 치료가 시도 될 수 있을 것으로 사료된다.

References

1. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management

- and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
4. 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.
 5. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1373-7.
 6. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.
 7. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gem JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
 8. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411-9.
 9. de Llano LP, Vennera Mdel C, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, et al; Spanish Registry. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma* 2013;50:296-301.
 10. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
 11. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
 16. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
 17. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-32.
 18. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879-90.
 19. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086-96.e5.
 20. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422-31.
 21. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R α antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-96.
 22. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
 23. 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.
 24. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41:330-8.
 25. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.
 26. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al; T03 Asthma Investigators. A randomized,

- double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-58.
27. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-91.
 28. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-62.
 29. Humbert M, de Blay F, Garcia G, Prud'homme A, Leroyer C, Magnan A, et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009;64:1194-201.
 30. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al; Daclizumab Asthma Study Group. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-8.
 31. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al; Study Investigators. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1097-103.