

X COPD의 치료: 새로운 치료제와 병합요법**오연목**

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

An inhaled long-acting bronchodilator has contributed to the treatment of COPD patients as powerfully as to have changed the disease concept of COPD from an irreversible disease to a treatable disease. Recently a new generation of inhaled long-acting bronchodilators are becoming available. Among them, a dual bronchodilator or a fixed combination of long-acting muscarinic antagonist and long-acting beta-agonist has shown at least 150% as effective as a single component in terms of symptom improvement, health-related quality of life, lung function improvement, and exacerbation prevention. The dual bronchodilator is expected to contribute one step further to the treatment of COPD.

Key Words: COPD, bronchodilator, long-acting muscarinic antagonist, long-acting beta-agonist

Corresponding author: Yeon-Mok Oh, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, and Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 86, Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3136, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: yeonmok.oh@gmail.com

1. 서론

최근 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 치료에 새로운 기관지확장제가 연이어 나오고 있어서 COPD 환자를 진료하는 의사와 COPD 환자에게 회소식이라 할 것이다. COPD는 저자가 수련을 받던 시기인 1990년대만 하더라도 “비가역 불치병”으로 인식하던 질병이었다. 하지만 2000년대 흡입 지속성 기관지확장제(inhaled long-acting bronchodilator)의 등장으로 COPD라는 질병의 개념이 “부분 가역의 치료 가능한 병”으로 개념이 전환되는 큰 발전이 있었다. 이렇게 COPD 질병 개념까지 “치료 가능한 병”으로 전환시키는데 기여한 흡입 지속성 기관지확장제가 지난 10여 년간 COPD 환자를 치료하는 데 널리 사용되었다.

흡입 지속성 기관지확장제의 효과는 다수의 임상시험으로 아주 잘 입증되어 있으며 이를 반영하여 COPD 진료 지침에는 흡입 지속성 기관지확장제가 “COPD 핵심 치료제”로 기술하고 있다. 우리나라 진료지침과 국제 진료지침(GOLD document)에서 공히 호흡곤란이 해결되지 않는 모든 COPD 환자에게 흡입 지속성 기관지확장제를 사용할 것을 강하게 권고하고 있다^{1,2}. 이렇게 흡입 지속성 기관지확장제를 강하게 권고하는 이유는 이 흡입제가 COPD 환자의 호흡곤란 증상과 삶의 질을 개선하고 운동능력을 향상시키며 악화와 입원을 줄이기 때문이다.

이렇게 효과가 강력한 흡입 지속성 기관지확장제가 안타깝게도 우리나라 일선 진료에서는 기대한 만큼 사용되고 있지 못하다. 흡입 지속성 기관지확장제가 기대만큼 잘 사용되고 있지 못한 이유로는 첫째 폐활량검사 결과(FEV₁ < 80%)가 있어야 건강보험 청구가 되고 둘째는 흡입제 사용법을 교육하는 데 시간과 노력이 꽤 필요하며 셋째는 환자가 흡입제보다는 경구약을 선호하는 경향이 있기 때문이다.

Table 1. 새로운 흡입 지속성 기관지확장제

이중 기관지확장제 (항콜린제 + 베타-항진제)	항콜린제	베타-항진제	흡입기(device) 이름
조터나(glycopyrronium + indacaterol)	시브리 glycopyrronium	온브리즈 indacaterol	브리즈헬러
아노로(umeclidinium + vilanterol)	인크루즈 umeclidinium	vilanterol*	엘립타
듀어클리어(acclidinium + formoterol)	에클리라 acclidinium	formoterol ^{††}	제뉴에어
바헬바(tiotropium + olodaterol)	스피리바 tiotropium	스트리베르디 olodaterol	레스피맷

*vilanterol은 단일 기관지확장제로는 출시되지 않았다.

^{††}formoterol은 단일 기관지확장제로 oxis 터부헬러가 과거 있었으나 현재는 철수하여 없다.

하지만 COPD를 진단하는 데 폐활량검사가 필수적이고 대신할 수 있는 검사법이 없기 때문에 폐활량검사 기계를 직접 잘 세팅하거나 아니면 타병원에서 의뢰하여 수행하거나 그것도 아니면 타병원 폐활량검사 결과를 환자에게 가져오게 하여야 건강보험 청구를 할 수 있다. 또한 흡입제 사용법 교육이 처음은 시간과 노력이 꽤 필요하지만 환자가 한 번 익숙해지면 오히려 환자가 더 찾고 선호하게 바뀌는 경우가 많다. 흡입제 사용법 교육을 회사에서 제공하는 동영상은 환자에게 진료실 밖에서 미리 보여 주어서 익숙하게 하면 더 효율적일 것이다.

2. 본론 - 새로운 기관지확장제와 병합요법

본론에서는 최근 새로 나왔거나 나올 예정인 흡입 지속성 기관지확장제를 소개하겠다(Table 1). 이 새로운 흡입 지속성 기관지확장제 중 특히 이중 기관지확장제(dual bronchodilator 또는 병합요법이라고 하기도 함)는 그 효과가 기존 단일 기관지확장제보다 50% 이상 향상되어 COPD 환자의 증상 및 삶의 질 개선, 폐기능 호전 및 악화 예방 등의 효과가 더 크다.

흡입 이중 기관지확장제는 항콜린제와 베타-항진제 병합요법으로서 해당 단일 성분 흡입제와 비교하여 효과가 우수할 뿐만 아니라 기존 COPD 약제와 비교하여도 효과가 더 우월하다. 그 효과의 우월성을 증상 및 삶의 질, 폐기능 호전, 그리고 악화 예방 등 셋으로 나누어서 보겠다. 이렇게 셋으로 나누어 살펴보는 이유는 과거 중요하다고 생각한 폐기능뿐만 아니라 호흡곤란 증상이나 삶의 질이 환자의 예후에 아주 중요하다는 것이 밝혀지게 되었고 악화 또한 환자의 예후에 크게 영향을 미치는 것으로 알려지게 되었기 때문이다. 이를 반영하여 최근 COPD 진료지침에는 폐기능과 함께 호흡곤란(또는 삶의 질) 점수, 그리고 지난 해 악화 횟수 등을 고려하여 COPD 환자를 분류하고 약제를 선택하게 권고하고 있다.

1) 호흡곤란 증상 및 삶의 질 개선

새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 호흡곤란지수(transition dyspnea index, TDI)로 평가한 호흡곤란 증상을 COPD 환자에서 개선시켰다(Figure 1A)^{3,7}. 이 개선 효과의 크기는 임상적으로도 의미 있는 기준인 '최소 임상적 의미 있는 차이'(minimal clinically important difference, MCID)를 더 넘겼다. 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 호흡곤란 증상을 더 개선시키는 것 같다(Figure 1B)^{3,8}. 예를 들면 조터나(glycopyrronium + indacaterol)는 기존 널리 사용하는 단일 기관지확장제인 tiotropium (상품명 스피리바)과 비교하여 호흡곤란 증상을 COPD 환자에서 더 개선하였다. 하지만 이 개선 효과가 크지는 않았다.

삶의 질 개선에 있어서도 새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 세인트조지호흡설문(the Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ)으로 평가한 삶의 질을 COPD 환자에서 개선시켰다^{3,5-7,9}. 이 개선 효과의 크기는 임상적으로도 의미 있는 기준인 '최소 임상적 의미 있는 차이'(minimal clinically important difference, MCID)를 넘기는 경우가 많았다. 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 삶의 질 더 개선시키는 것 같다^{3,5-8,10,11}. 예를 들면 조터나(glycopyrronium + indacaterol)는 기존 널리 사용하는 단일 기관지확장제인 tiotropium

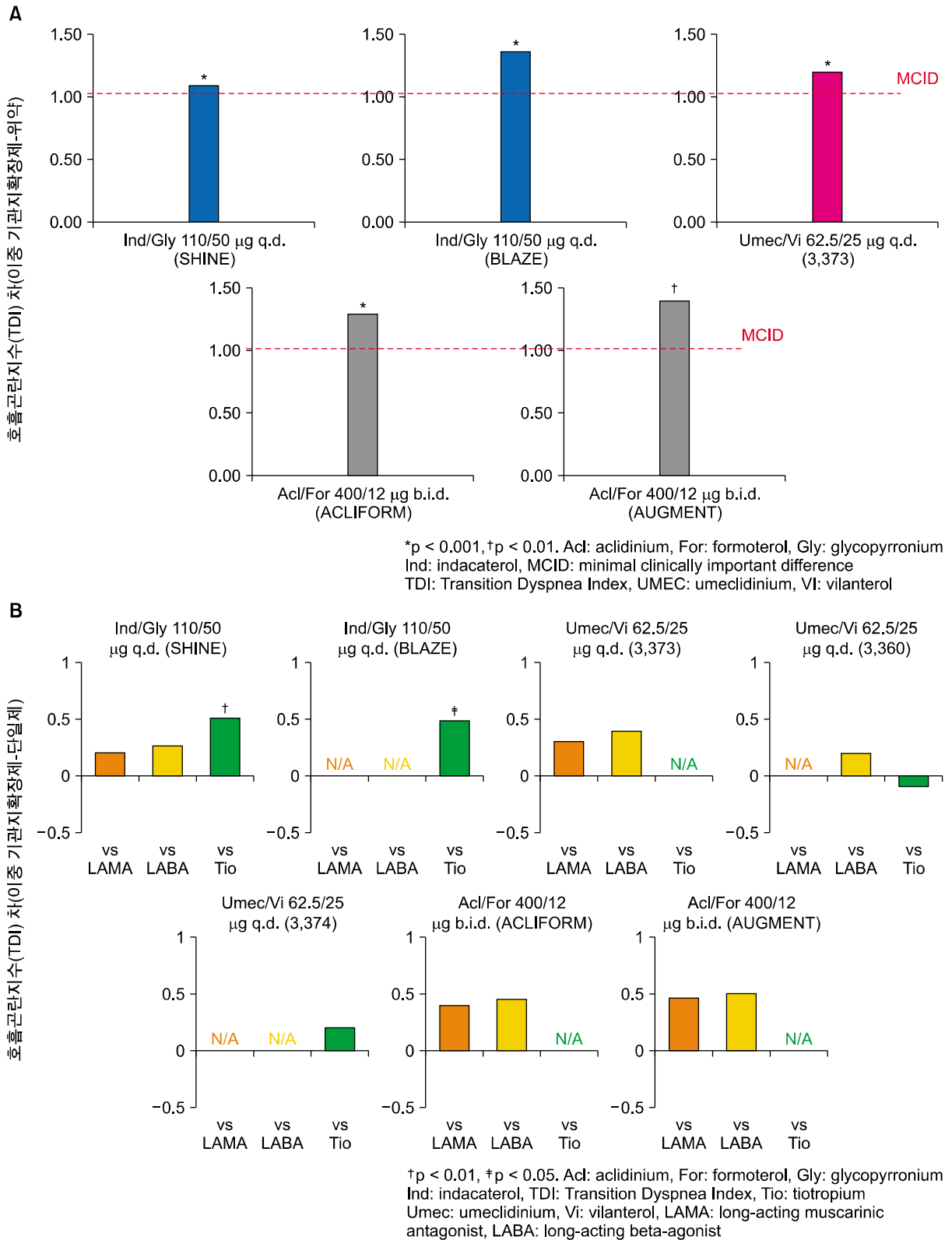


Figure 1. 위약 대비 이중 기관지확장제의 호흡곤란 개선 효과. (A) 위약 대비 이중 기관지확장제의 호흡곤란 개선 효과, (B) 단일제 대비 이중 기관지확장제의 호흡곤란 개선 효과. 참고. 작은 그래프 하나는 대규모 임상시험을 하나씩 요약한 결과임.

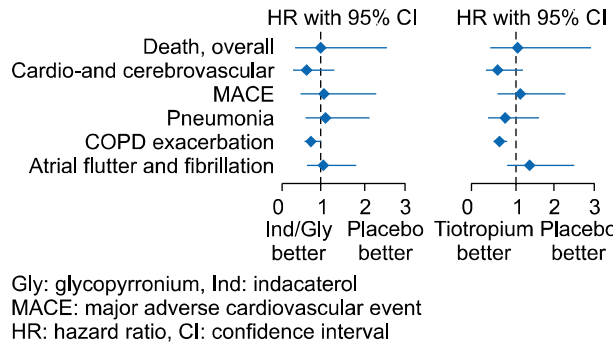


Figure 2. 이중 기관지확장제(예. 조터나 glycopyrronium+indacaterol) 부작용 및 tiotropium 단일제(상품명 스피리바) 부작용을 위약 대비 비교한 연구.

(상품명 스피리바)과 비교하여 삶의 질을 COPD 환자에서 더 개선하였다. 하지만 이 개선 효과가 크지는 않았다. 또한 유사하게 바헬바(tiotropium + olodaterol)도 tiotropium 단일제보다 삶의 질을 더 개선하였다.

2) 폐기능 호전

새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 FEV₁ (forced expiratory volume in one second)으로 평가한 폐기능을 COPD 환자에서 호전시켰다¹². 이 호전 효과의 크기는 임상적으로도 의미있는 기준인 100 mL (minimal clinically important difference, MCID)를 훨씬 넘겨서 대략 200~240 mL이었다. 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 폐기능을 대략 60~100 mL 더 호전시켰다.

3) 악화 예방

새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 COPD 악화를 30% 가량 줄이는 예방 효과를 보였다(예. 조터나)¹². 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 더 COPD 악화를 예방하는 것 같다. 예를 들면 조터나 (glycopyrronium + indacaterol)는 기존 널리 사용하는 단일 기관지확장제인 tiotropium (상품명 스피리바)과 비교하여 COPD 악화를 12% 더 감소시켰다¹⁰.

악화 예방은 COPD 환자 치료 목표 중 아주 중요하다. 이유는 악화 자체로 환자가 나빠져서 입원해야 할 때가 있고 일부 환자는 악화로 사망에 이르기도 하기 때문이거니와 COPD 악화가 생기게 되면 향후 악화 재발 위험 증가 및 폐기능 저하 가속화 등 예후에도 나쁜 영향을 주기 때문이다.

4) 부작용 및 안전성

새로운 이중 기관지확장제가 단일 기관지확장제보다 효과가 더 큼을 증상 및 삶의 질 개선, 폐기능 호전, 그리고 악화 예방 측면에서 보여 주었다. 그렇다면 새로운 이중 기관지확장제가 두 성분을 갖고 있으니 부작용도 더 많을 것인가 하는 궁금증이 생길 수 있다. 부작용이 드물게 일어날 경우 시판 후 상당 기간이 지나서 문제가 되는 경우도 있기 때문이다. 다행인 것은 현재까지 자료를 보면 부작용이 기존 기관지확장제나 혼합제와 비슷한 것 같다. 이중 기관지확장제는 심장 부작용이나 뇌혈관질환 부작용 면에서 위약 대비 부작용이 비슷하였다(Figure 2)^{13,14}.

3. 결론

2000년대 들어 흡입 지속성 기관지확장제가 COPD 환자 치료에 들어오면서 COPD 질병의 개념을 “치료가 가능한 질병”으로 전환시킬 정도로 크게 기여하였다. 여기에 더하여 최근 새로 나온 이중 기관지확장제는 그 효과가 더 우월하여 향후 COPD 환자 치료에 한 걸음 더 나아갈 것으로 기대한다.

이렇게 효과가 잘 입증된 COPD 치료제도 환자에게 처방이 되지 않으면 아무 소용이 없기 때문에 진료할 때

폐활량검사를 더 많이 수행하여 COPD 환자를 발굴해 주시기를 진심으로 바란다. COPD는 유병률 커서 대학병원이나 3차 병원에서 열심히 진료한다고 해결할 수 있는 병이 아니다. 일선 1, 2차 병원에서 COPD 환자를 발굴하고 치료에 동참할 때 더 나아질 수 있으리라 기대한다.

4. 감사의 글

본 원고는 2015년 11월 호 ‘메디포’지에 실린 내용과 동일함을 밝힌다. 두 잡지에 게재하는 것에 대해서 ‘메디포’지 및 ‘OLD’지의 허락을 득하였다.

References

1. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. COPD guideline [Internet]. 2014 [cited 2015 November 11]. Available from: <http://www.lungkorea.org/thesis/guide.php>.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2015 [cited 2015 November 2]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
3. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
4. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
5. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46.
6. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014;14:178.
7. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF; AUGMENT COPD study investigators. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014;15:123.
8. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.
9. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015;109:1312-9.
10. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
11. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
12. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2015. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732. [Epub ahead of print]
13. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, Young D. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: Post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med* 2015;109:105-11.
14. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, D'Andrea P, et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014;108:1498-507.