

# Anti-eosinophil therapies for allergic diseases

Department of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine,  
CHA Bundang Medical Center, CHA University

Mi-Ae Kim

## 서론

호산구는 골수에서 생성되어 분화와 성숙 후 혈액으로 방출되어 말초혈액에서 잠시(8-18시간) 머물다가 대부분 조직으로 유입되어 수주간 조직에서 생존한다. 주로 위장관과 호흡기에 분포하고, 일중 변동을 보여 아침에 낮고 밤에 높다. 부신피질호르몬, 스트레스, 세균이나 바이러스 감염은 호산구 수를 감소시킨다. 정상인의 호산구는 대부분 비활성화 상태이지만, 질병 상태에서는 활성화되면서 비중이 낮아진다. 호산구증가증은 가족성과 후천성으로 나뉘고, 후천성 호산구증가증은 이차성(반응성), 클론성, 특발성으로 분류된다. 이 중 이차성(반응성) 호산구증가증에 알레르기 질환이 포함되고, 이는 호산구증가증의 흔한 원인으로 알려져 있다. 대개 알레르기 질환은 경증의 호산구 증가를 유발하고, 대표적인 질환에는 천식, 비염, 아토피피부염, 약물 과민반응, 식품 알레르기 등이 있다. 그 이외에 흔하지 않은 알레르기 영역의 질환으로 알레르기성 기관지폐아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA), 과호산구증가증후군(hypereosinophilic syndrome, HES), 다혈관염을 동반한 호산구성 육아종증(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)등도 있다.<sup>1)</sup> 현재까지 호산구 증가와 연관된 알레르기질환의 주요 치료제는 국소 혹은 전신 스테로이드가 주를 이루었다. 하지만 스테로이드 치료를 지속함으로써 호산구 증가와 임상 증상을 조절하는데 저항성이 생기거나 독성을 보이는 경우가 점차 늘고 있어, 호산구를 목표로 하는 다양한 생물학적 제제들이 개발되어 알레르기 질환에서 이미 사용 중이거나 임상 시험 중이다. 따라서 본문에서는 새롭게 개발된 항호산구 치료제, 특히 생물학적 제제에 초점을 두고 고찰하고자 한다.

## 항 IL-5 치료

항호산구 치료를 개발하는 초반에는 대개 IL-5를 목표로 했다. IL-5는 호산구 분화, 활성화, 생존에 중추적인 역할을 하고 있고, 호산구를 제외한 다른 골수 세포 계통(lineages)에 영향을 거의 미치지 않기 때문이다. 현재 개발된 항

IL-5 항체에는 mepolizumab(GlaxoSmithKline)과 reslizumab(Teva pharmaceuticals)이 있다. Mepolizumab은 단클론 항 IL-5 IgG1 $\kappa$  항체로, 호산구 세포 표면의 IL-5 수용체  $\alpha$ -subunit에 IL-5가 결합하는 것을 막아 호산구 성장, 분화, 동원, 활성화, 생존을 억제한다.<sup>2)</sup> 2015년 FDA로부터 12세 이상 중증 호산구성 천식의 추가 치료제로 승인을 받았고, 2016년 국내 식품의약품안전처에서 시판 허가를 받아 사용 중이다. 100mg의 mepolizumab을 4주 간격으로 피하 주사로 투여한다.<sup>3)</sup> Reslizumab은 단클론 항 IL-5 IgG4 $\kappa$  항체로, mepolizumab과 마찬가지로 호산구 세포 표면의 IL-5 수용체  $\alpha$ -subunit에 IL-5가 결합하는 것을 막는다.<sup>2)</sup> 2016년 FDA에서 18세 이상 중증 호산구성 천식의 추가 치료제로 승인을 받았고, 2017년 국내 식품의약품안전처에서 시판 허가를 받아 사용 중이다. 4주 마다 3mg/kg 용량의 reslizumab을 정맥 주사로 투여한다.<sup>3)</sup>

Mepolizumab이나 reslizumab을 이용한 임상 연구 초기에는 혈중 호산구 감소를 입증하였으나 폐기능이나 알레르기 유발 후 후기 천식 반응, 임상 증상 개선과 같은 임상적 효과를 보여주는 것에 실패하였다. 이는 항 IL-5치료만으로 조직 내 호산구를 적절하게 제거하는데 실패했거나 알레르기 천식에서 호산구의 역할을 과대평가했기 때문으로 생각하였다. 하지만 천식 표현형에 대한 개념이 자리잡으면서, 호산구성 천식 환자를 대상으로 항 IL-5치료를 하는 새로운 임상 시험들이 진행되었다. 그 결과 2009년 치료 불응성 호산구성 천식 환자들을 대상으로 mepolizumab을 사용하여 천식 악화를 줄이고 천식 증상 개선을 보여준 임지적인 연구 2편이 N Engl J Med에 출판되었다.<sup>4,5)</sup> 이후 DREAM 연구<sup>6)</sup>를 비롯한 여러 후속연구를 통하여, 천식 중증 악화 감소, 입원이나 응급실 방문 감소, 전신 스테로이드 감량 효과, 폐기능 개선 효과, 호흡기 관련 삶의 질 향상 효과를 확인하였다.<sup>7-10)</sup> 마찬가지로 reslizumab도 여러 연구에서 천식 악화를 줄이고 천식 증상 개선 및 폐기능 호전 효과를 입증하였다.<sup>11,12)</sup> Mepolizumab 연구는 말초혈액 호산구 300개/ $\mu$ L 이상인 호산구성 천식 환자를 대상으로 하였고, reslizumab은 400개/ $\mu$ L 이상인 군을 대상으로 연구를 진행하였다. 둘 다 심각한 이상 반응은 없었지만, 약제를 중단 후 관찰 시 치료 효과가 유지되지 않았다.<sup>13)</sup> 천식 이외에도 mepolizumab은 HES에서 전신 스테로이드 사용을 줄일 수 있는 것이 이중 맹검 다기관 연구를 통해 확인되었고,<sup>14,15)</sup> 치료 불응성인 EGPA환자에서 mepolizumab을 사용하여 치료 성공을 보인 예가 보고되고 있다.<sup>16,17)</sup> 또한 비용중 환자에서 mepolizumab이나 reslizumab을 사용하여 비용중 점수나 크기 감소를 보고한 바가 있다.<sup>18)</sup>

## 호산구 연관 질환에 대한 새로운 치료법

최근에는 IL-5 이외에 다양한 기전에 작용하여 호산구 연관 질환(eosinophil associated disorders, EAD)을 치료할 수 있는 새로운 약제들이 개발되고 있다. 먼저 호산구 표면 수용체(eosinophil surface receptors)를 목표로 하는 약제들은 주로 이들 수용체 중 호산구 세포 계통에 특이적이라고 알려진 IL-5R $\alpha$ , CCR3, Siglec-8, EMR1을 타겟으로 한다. 또한 호산구를 조절하는 치료법에는 IgE, IL-4, IL-13, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33를 타겟으로 하는 약제들이 포함된다.<sup>2)</sup>

IL-5R $\alpha$ 는 골수의 호산구, 호염구, 비만세포 및 이들의 전구 세포(precursor cell)에 나타나는 high-affinity receptor이다. Benralizumab(MedImmune)은 단클론 항 IL5R $\alpha$  항체로써, IL-5가 그 수용체에 결합하는 것을 감소시켜 IL-5

매개 세포 증식을 제한하고, 항체의존 세포매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)를 증대시켜 IL5R $\alpha$ 를 갖는 세포를 고갈시킨다.<sup>14)</sup> 현재 3상 임상시험을 마치고 2017년 FDA로부터 12세 이상의 중증 호산구성 천식의 추가 치료제로 승인 받았고, 아직 국내 허가는 받지 못했다.<sup>3)</sup> Benralizumab은 SIROCCO<sup>19)</sup>와 CALIMA<sup>20)</sup> 연구에서 호산구성 천식 환자의 악화 감소, 폐기능 호전, 천식 조절 정도 호전, 전신 스테로이드 용량 감량 효과를 입증하였다. 특히 두 연구 모두에서 benralizumab은 말초혈액 호산구가 300개/ $\mu$ L 미만인 환자들의 천식 악화도 낮추는 것을 보여주었다. Benralizumab은 8주 간격 피하주사로 투여하고, 호산구 수치를 정상화하는 것이 아니라 고갈시킨다는 점은 다른 약제와 비교 시 장점이라고 할 수 있다.

호산구를 조절하는 치료법은 호산구성 염증과 관련된 다양한 매개체(IgE, IL-4, IL-13, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33)를 대상으로 한다. Omalizumab은 알레르기 천식 치료제로 FDA 승인을 받았고, 천식 환자의 말초혈액 호산구수치를 감소시키는 것을 보여주었다.<sup>21)</sup> 또한 호산구성 위장관염에서 omalizumab 치료 시 말초혈액 호산구수를 감소시키는 것이 확인되었지만, 조직 내 호산구 수는 변화가 없었고, 호산구성 식도염에서도 임상 증상 개선이나 조직 내 호산구 수 감소를 보여주지는 못했다.<sup>22,23)</sup> Dupilumab은 IL-4R $\alpha$ 에 작용하여 IL-4, IL-13이 수용체와 결합하는 것을 막아 천식 악화 감소 및 폐기능 호전, 천식 조절 호전을 보였다.<sup>24,25)</sup> 하지만 말초 혈액 호산구 수는 감소시키지 못했다. Dupilumab은 천식 이외에 아토피피부염에서 탁월한 효과를 입증하였고, 비용종을 동반한 만성 부비동염 치료에도 효과가 있음을 보여주었다.<sup>2)</sup>

## 결론

알레르기 질환에서 새롭게 개발되어 사용되고 있는 항호산구 치료제는 그 효과를 기대할 만하다. 항 IL-5항체는 mepolizumab과 reslizumab이 국내에서 사용 가능하며, 각각 12세 이상 및 18세 이상 중증 호산구성 천식의 추가 치료제로 승인을 받았고, 그 이외에 치료 불응성 HES나 EGPA, 비용종 환자에서 사용을 고려해 볼 수 있겠다. 천식을 포함한 다양한 호산구 관련 질환에서 좋은 효과를 보여주고 있고, 특히 전신 스테로이드 사용 감소를 보여주고 있어 장기간 스테로이드 사용으로 인한 부작용을 낮추어 줄 수 있을 것으로 예상된다. Benralizumab은 IL-5가 IL-5R $\alpha$ 에 결합하는 것을 막아 항호산구 치료 효과를 낸다. 아직 국내에 도입되지는 않았지만, benralizumab은 항 IL-5 항체 치료제와 비교 시 호산구를 고갈시킬 수 있고 8주 간격 피하주사 할 수 있는 장점이 있어 향후 도입 시 다양한 호산구 관련 질환의 치료에 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

## References

1. 천식과 알레르기 질환. 제 18장 호산구 관련질환.537-58.
2. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. J Allergy

- Clin Immunol Pract 2015;3:167-74.
3. Kim M-H. Biologic Treatment of Severe Asthma. The Korean Journal of Medicine 2018;93:172-80.
  4. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. New England Journal of Medicine 2009;360:973-84.
  5. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. New England Journal of Medicine 2009;360:985-93.
  6. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2012;380:651-9.
  7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. New England Journal of Medicine 2014;371:1198-207.
  8. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017;139:1167-75. e2.
  9. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. New England journal of medicine 2014;371:1189-97.
  10. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. The Lancet Respiratory Medicine 2017;5:390-400.
  11. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. The Lancet Respiratory Medicine 2015;3:355-66.
  12. Brusselle G, Canvin J, Weiss S, Sun SX, Buhl R. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. ERJ open research 2017;3:00004-2017.
  13. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2014;133:921-3.
  14. Rothenberg ME, Klion AD, Roufousse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon H-U, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. New England Journal of Medicine 2008;358:1215-28.
  15. Roufousse F, De Lavareille A, Schandené L, Cogan E, Georgelas A, Wagner L, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. Journal of allergy and clinical immunology 2010;126:828-35. e3.
  16. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;125:1336-43.
  17. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. Annals of internal medicine 2011;155:341.
  18. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. Journal of allergy and clinical immunology 2006;118:1133-41.
  19. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. The

- Lancet 2016;388:2115–27.
20. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016;388:2128–41.
  21. Massanari M, Holgate S, Busse W, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respiratory medicine* 2010;104:188–96.
  22. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120:594–601.
  23. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602–9.
  24. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *New England Journal of Medicine* 2013;368:2455–66.
  25. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine* 2014;371:130–9.