Review Article
J Clin Otolaryngol Head Neck Surg 2022;33(2):44-52
https://doi.org/10.35420/jcohns.2022.33.2.44

Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery
eISSN: 2713-833X pISSN: 1225-0244

비용종을 동반한 만성 비부비동염의 치료로서 생물학적 제제의 효과

양승구 · 김대우

서울대학교 의과대학 보라매병원 이비인후과학교실

Biological Therapy in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyp

Seung Koo Yang, Dae Woo Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSwNP) can be controlled with medication or surgical treatment, yet limitations exist, and biologics can be an effective alternative for uncontrolled severe CRSwNP patients with poor response to traditional medication and multiple surgeries. In order to better understand the role of biologics in CRSwNP, pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and local, systemic pathophysiology of CRSwNP in blood vessel, sinus mucosa, and nasal polyp are explored and explained in terms of pathomechanism of each biologic.

KEY WORDS: Antibodies, monoclonal; Nasal polyps; Immunology.

서론

비용종을 동반한 만성 비부비동염(chronic rhinosinusitis with nasal polyp, CRSwNP)은 12주 이상 지속되는 코막힘 혹은 비루를 주 증상으로 하고, 내시경 검진상 염증소견이나 computed tomography(CT)상 염증의 증거가 발견되면 진단이 되는 비교적 흔한 만성 염증 질환이다. CRSwNP의 병태생리에 대해서는 지난 20년간 환자 비점막 조직의 사이토카인 분석 및 조직을 이용한 *in vitro* 실험을 통하여 이전에 알지 못하였던 많은 사실을 알게 되었다. 특히 비용종의 재발이 흔한 CRSwNP의 경우, 호산구 침윤을 동반한 제2형 염증반응이 특징적으로 나타나고 비강 내 제2형 염증반응의 정도에 따라 천식과 같은 하기도 질환의 유병률도 증가됨을 이해하게 되었다. 하지만 이러한 난치성 중증 제2형 CRSwNP의 치료를 위해 사용되는 약물 치료나 수술적 치료에는 현실적인 어려움이 있다. 최근 시행된 다기관 무작위 대조군 연구에 의하면, 부비동 내시경 수술과 약물 치료를 병행한 CRSwNP 환자군이 약물 치료만 진행했던 환자군에 비해 sino-nasal outcome test(SNOT-22) 점수가 통계적으로 유의미하게 더 호전이 되었지만, 이러한 효과가 시간이 경과할수록 감소하고 후각장애의 치료에는 도움이 되지 않음을 보고되었다.[1] 또한 34,220명을 대상으로 한 45개의 연구를 바탕으로 한 메타 분석에 의하면, 부비동 내시경 수술 후 재수술을 하게 되는 비율은 약 14%에서 24%에 이른다고 하였다.[2] 이는 수술을 통해 비용종

Received: May 19, 2022 / Revised: May 26, 2022 / Accepted: June 1, 2022
Corresponding author: Dae Woo Kim, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul 07061, Korea
Tel: +82-2-870-2446, Fax: +82-2-831-2826, E-mail: kicubi73@snu.ac.kr

Copyright © 2022. The Busan, Ulsan, Gyeoungnam Branch of Korean Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 제거하고 생리학적으로 부비동의 환기 및 점액 섬모 운동의 복원을 도모하는 환경을 만들어도 CRSwNP의 면역학적 염증 반응 자체를 완전히 억제할 수는 없다고 이해할 수 있다. 이를 해결하기 위해 제2형 염증과 관련된 CRSwNP에서 전신 스테로이드제 투약을 반복하게 되며, 결과적으로 골다공증이나 내분비계 및 심혈관계 부작용과 같은 심각한 부작용이 발생하는 것이 큰 이슈가 되고 있다. 이러한 합병증 없이 제2형 만성염증을 조절하기 위해서는 궁극적으로는 새로운 치료 방침이 필요하며, 제2형 염증과 관련된 천식 환자에서 생물학적 제제의 효능이 확인되었기에 면역학적으로 비슷한 병태생리학을 보이는 제2형 염증과 관련된 난치성 중증 CRSwNP에서 생물학적 제제가 효과적인 대안이 될 수 있다.

단클론항체의 약력학적 및 약동학적 특성

난치성 중증 CRSwNP의 치료제인 생물학적 제제들은 단클론항체이다. 단클론항체는 immunoglobulin G(IgG) 아형으로 구성되어 있다(IgG1: omalizumab, IgG4: dupilumab). 단클론항체는 신장배설이 되지 않으므로 낮은 청소율과 긴 반감기를 특징으로 한다. 이런 특징으로 투약 주기가 다른 약물에 비해 길다. 약력학적(pharmacokinetics) 측면에서 볼 때 단클론항체는 투약 후 빠른 분포 주기(distribution) 및 상대적으로 느린 제거 주기(elimination)의 이중 형태를 보이게 된다. 단클론항체는 위장관을 통한 흡수에 제한이 있는 관계로 비경구적 투약이 선호되며, 분자의 크기가 크고 친수성의 특징으로 인해 혈관 및 간질공간으로 국한되어 분포한다. 따라서 혈관이 풍부한 비강점막에는 쉽게 분포하지만 혈관의 분포가 적은 비용종에는 분포가 제한적일 수 있다. 이러한 약력학적 특성은 생물학적 제제의 임상효과를 이해하는 데 중요하다.

체내 단클론항체의 제거는 그 크기가 사구체 여과 기준을 초과하기 때문에 신장으로 배출되기는 어렵고 체내 단백질 분해 대사 기전을 통해 제거된다.[3] IgG의 아형 중 IgG1, 2, 4는 태아 Fc 수용체(neonatal Fc receptor)와 상호작용을 하는데, 이는 IgG의 분해억제 기전으로 작용하여 다른 면역글로불린(예, 혈중 free IgE의 반감기는 약 2–3일)보다 반감기가 길어지도록 하여(약 23일) 생물학적 제제의 생산에 활용되고 있다. 흥미롭게도 단클론항체의 약동학(pharmacodynamics)이 반감기 등 약력학에 영향을 미치는데, 단클론항체는 타겟에 높은 친화력으로 결합한 뒤 분해되어 없어지는(target-mediated drug disposition) 현상이 발생하므로,[3,4] 타겟 항원의 발현 정도 및 하위 신호전달 경로, 조직 내 분포 패턴, 타겟 항원의 결합력 등이 단클론항체의 반감기 등 약력학에 영향을 미치게 된다.[3] 이는 질병의 중증도가 높아 타겟 물질이 많은 경우에는 생물학적 제제의 용량을 증가시키거나 간격을 줄이는 것이 필요하고 타겟 물질이 적은 경우는 반대의 경우임을 시사한다.

생물학적 제제의 비강 점막 및 비용종 내 기전

생물학적 제제의 분포가 주로 혈관이나 간질공간에 국한되다보니, 혈관의 분포가 좋은 비강점막에서 발생하는 병태생리와 비용종 내에서 특징적으로 발생하는 병태생리를 구분하여 이해하는 것이 생물학적 제제의 임상적 효과를 예측하는 데 도움이 될 수 있다.

CRSwNP에서 사용되는 생물학적 제제는 제2형 염증을 일으키는 사이토카인과 세포를 표적으로 치료한다.[5] Dupilumab은 IgG4의 아형으로 제1형과 제2형 수용체에 공통으로 존재하는 interleukin(IL)-4Rα 수용체 아형을 표적으로 하므로, IL-4와 IL-13을 동시에 억제할 수 있는 단클론항체이며, IL-4와 IL-13은 제2형 염증 반응의 상위 단계(upstream)의 주요 인자로서 역할—IL-4는 Th2 세포 분화에 있어 필수적인 사이토카인이고, IL-13은 상피 세포에 작용하여 점액을 분비하게 하며, IL-4와 IL-13 모두 IgE 아형 전환에 있어 중요한 역할을 한다—을 하므로 dupilumab은 궁극적으로 이러한 현상을 모두 억제하게 된다.[5] 또한 이는 혈관이나 림프계에서 관찰되는 제2형 염증의 상위 단계이기 때문에 dupilumab이 투약되면 빠른 시간 내에 그 효과가 강하게 나타난다.

Omalizumab은 IgG1의 아형으로 유리 IgE와 결합하여, IgE가 FcεRI 수용체와 결합하여 호염기구 혹은 비만세포를 비활성화하여 염증 매개 물질의 분비를 저해하고 FcεRI 수용체의 하향 조절(downregulation)을 유도한다.[6,7] CRSwNP에 omalizumab이 미치는 영향을 설명하기 위해서는 IgE의 역할을 이해해야 하며, 이 때 비용 내에서 국소적으로 분비되는 IgE의 기능도 함께 고려되어야 한다. 다시 말하면 omalizumab의 경우 혈관 내의 유리 IgE를 억제하는 것이 주요 기전이므로, 비용종 내에서 분비되는 IgE를 억제하는 데 한계가 있을 수 있고 그 효과는 천천히 나타날 수 있음을 이해해야 한다. 또한 비용 조직 내에 존재하는 비만세포에 직접 작용하는 것보다 IgE 공급을 억제하여 유도되는 FcεRI 수용체의 하향 조절에 의한 기전으로 생각한다면 면역학적 효과는 조금 느리게 나타날 수 있다. 반면, 혈관 내에 존재하는 호염기구(basophil)의 FcεRI 수용체에 결합하는 유리 IgE를 억제할 수 있고 B세포의 FcεRII 수용체에 결합한 IgE와 결합하여 IgE의 생산을 억제할 수 있지만, 호염기구나 B세포가 질병에

어느 정도 역할을 하는지는 불분명하여 임상적인 효과와 연결시키기는 무리가 있다.

한편 mepolizumab이나 reslizumab은 제2형 염증에서 중요한 역할을 하는 호산구를 성숙시키고 활성화시키는 IL-5를 타겟으로 하는 단클론항체이며, benralizumab은 주로 호산구에 존재하는 IL-5의 수용체 아형인 IL-5Rα를 차단한다.[8] 천식을 동반한 비용종과 같은 심한 염증조직 내에 존재하는 matrix metalloproteinase와 같은 단백질 분해 효소에 의해서 호산구 세포막에서 IL-5Rα가 분해되어 떨어져 나가서 하향 조절되어 있고 IL-5에 대한 민감성이 떨어져 있는 경우도 있어, IL-5를 타겟으로 하는 약제가 조직 내의 효과보다는 혈관 내 효과를 주목하는 것이 더 합리적인 이해를 가져올 것으로 생각된다.[9] 실제로 이러한 약제 투여 시 혈관 내 호산구 숫자는 즉각적으로 감소하지만 임상적인 효과는 즉각적이지 않고 서서히 나타난다.

생물학적 제제의 적응증 및 치료 효과 평가

생물학적 제제의 적응증과 관련하여 아직 국제적으로 확립된 기준은 없으나, 이의 면역학적 기전이 제2형 염증 반응을 억제한다는 것을 고려할 때 주요 치료 대상은 일반적인 약물 치료나 수술적 치료에 반응하지 않는 난치성 중증 제2형 CRSwNP 환자라고 할 수 있다. 유럽의 European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020(EPOS 2020) 지침에 따르면 생물학적 제제의 적응증은 수술력이 있는 양측성 비용종 환자에서는 5가지 조건 중 3가지, 수술력이 없는 환자에서는 4가지 이상을 만족하는 경우이다. 관련 조건으로는 1) 제2형 염증 반응의 증거(조직 호산구 숫자≥10 / HPF, 혈액 호산구 숫자≥250 /μL 혹은 총IgE≥100 kU/mL), 2) 전신 스테로이드제 의존(1년 이내 2차례 이상 투약 혹은 총 3개월 이상 지속하여 투약) 혹은 스테로이드제 금기, 3) 삶의 질 저하(SNOT-22≥40), 4) 무후각증, 5) 스테로이드 흡입제 투약이 필요한 천식 동반이 언급된다.[6] 하지만 동양의 경우 제2형 염증반응의 증거가 서양과 다른 점이 있어 주의를 요한다. 예를 들어 동양의 경우, 조직 호산구 숫자의 경우, HPF당 70개 이상의 경우, 전형적인 제2형 염증반응을 보이는 경우가 많다.[10] 또한 EPOS 2020 지침은 생물학적 제제의 치료 반응을 판정하기 위해 5개의 임상적인 기준—1) 비용종 크기 감소, 2) 전신 스테로이드제 사용 감소, 3) 삶의 질 호전, 4) 후각 호전, 5) 동반 질환의 악화 감소—중 반응 정도에 따라 4개의 등급(우수: 5개 모두 만족, 중간: 3-4개 만족, 불량: 1-2개 만족, 반응 없음: 0개)으로 분류하여 평가할 것을 권고한다. 생물학적 제제 투약 이후 초기인 16주차와 후기인 1년차 시점에 반응 등급을 확인하며, 반응 없음으로 분류될 경우 투약을 중단한다.[6]

The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases(EUFOREA) 이사회 합의서에 따르면, 코막힘, 후각, SNOT-22 점수, 비용종 크기, 시각 아날로그 척도(visual analogue scale, VAS) 중 한 가지라도 개선을 보일 경우 치료 효과가 양호한 것으로 판단한다.[8] 보통 투약 16주차 시점의 치료 반응을 기준으로 약물을 지속적으로 투약할지 수술이나 다른 생물학적 제제로 변경할지 결정하는데, 치료 반응이 양호하더라도 환자가 투약을 원치 않을 경우 수술적 치료 혹은 단기간 전신 스테로이드제를 고려할 수 있고, 최근에는 생물학적 제제와 수술, 전신적 스테로이드치료에 대한 병합치료에 대한 폭넓은 논의 또한 이루어지고 있다.

아직 생물학적 제제의 효과를 평가하기 위한 바이오마커가 확립되진 않았으나, 잠재적 바이오마커 역할을 할 수 있는 지표들이 제시되었는데, Jonstam 등은 dupilumab 투약 후 비강 분비물 내 eotaxin-3 및 IgE의 감소와 비강 용종 조직 내 eotaxin-2, eotaxin-3, eosinophil cationic protein, IgE, IL-13의 감소를 확인하였다.[11] 건선의 생물학적 제제 치료에 대한 반응 지표로 혈중 IL-12 수치를 확인하는 것처럼,[12] CRSwNP의 치료 반응 지표를 확립하기 위한 노력이 필요하다.

한 종류의 생물학적 제제에서 다른 종류로 전환하는 것과 관련해서는 천식의 치료와 관련해서 보고된 연구가 있는데, Numata 등은 중증 천식 환자에서 첫 생물학적 제제에 반응을 보이지 않을 경우 다른 생물학적 제제로 변경하는 것은 믿을 만한 옵션이라고 주장했다.[13] 생물학적 제제의 반동 효과와 관련된 다기관 후향적 연구에 따르면 omalizumab의 중단 후 반동 효과 혹은 질병의 악화는 관찰되지 않았다고 한다.[14] 다른 생물학적 제제로 전환하는 경우에는 16주간 충분한 사용 후에 결정하는 것이 권고된다.

생물학적 제제의 특징 및 주의사항

Dupilumab은 국내와 미국, 유럽에서 CRSwNP 치료제로 허가받은 두 가지 약물 중 하나로, Bachert 등은 CRSwNP 환자 60명을 대상으로 하여 시험군(16주간 dupilumab과 국소 스테로이드제 투약)과 대조군(16주간 국소 스테로이드제 투약)을 비교 분석한 무작위 대조시험 연구를 통해 시험군에서 비용종 점수가 통계적으로 유의하게 감소함을 보고했다.[15] 이후 dupilumab의 안정성 및 장기 치료 효과를 비교 분석한 다국적, 다기관 대규모 연구결과(LIBERTY SINUS-24, 52)가

발표되었으며, 수술력, 비용종 점수, Lund-Mackay(LM) 점수, SNOT-22 점수 등에서 난치성 중증 CRSwNP에 해당되는 환자들을 대상으로 했다.[16] 해당 연구는 SINUS-24군(2주 간격으로 24주간 투약)과 SINUS-52군(2주 간격으로 24주간 투약 후 4주 간격으로 24주간 추가 투약)을 국소 스테로이드제만 투약한 대조군과 비교 분석하였다. 투약 기준 24주 시점에 기준치를 기준으로 한 평균값의 변화량(mean change from baseline)은 비용종 점수, 비폐색 점수, LM 전산화단층촬영 점수 모두 dupilumab을 투약한 환자군에서 통계적으로 유의하게 우월하였으며, 투약 기준 52주 시점에서도 비용종 점수, 비폐색 점수, LM 전산화단층촬영 점수 면에서 유의하게 우월한 차이를 보여 장기 투약의 효과를 확인하였다. 흥미로운 점은, 24주에서 52주 사이에는 2주 간격 투여와 4주 간격 투여에서 결과적으로 큰 차이를 보이지 않아 유지 기간 동안에는 4주 간격으로 투약하는 것을 고려해볼 수 있다. 아울러 dupilumab은 빠른 효과를 보이는 생물학적 제제로, 후각 저하의 경우 치료 초기부터 호전되며 천식이나 비스테로이드성 항염증제 과민증 등 동반질환이 있는 경우에도 유사하게 호전되는 것이 확인되었다.

난치성 중증 CRSwNP에서의 dupilumab 투약 후 주관적 증상 개선 효과에 대해 많은 연구들이 있으며, 국소 스테로이드제에 반응하지 않는 성인 CRSwNP 환자 60명을 대상으로 한 무작위 대조 시험에 의하면, SNOT-22, EQ-5D VAS(5-dimension EuroQoL questionnaire) 및 36-item short-form health survey(SF-36)로 확인된 주요 증상은 비폐색, 후각 저하, 농성 비루, 집중력 저하 및 후비루였으며, 대조군과 비교 시 dupilumab 투여군에서 연간 병가 사용은 유의하게 적었으며, 업무 생산성은 더 높게 나타났다.[16] 또한 난치성 중증 CRSwNP와 아스피린 악화성 호흡기 질환이 동반된 환자군에서 dupilumab 투약 후 비용종 크기, 후각점수, SNOT-22뿐만 아니라 천식 조절 또한 통계적으로 유의하게 호전된다는 예비연구 결과가 발표되기도 하였으며,[17] 천식을 동반한 경우 dupilumab 투여군에서 대조군에 비해 EQ-5D VAS에서 유의한 호전이 나타났다.[16] 또한 SINUS-52 연구에 따르면 dupilumab은 전신 스테로이드제 사용과 수술적 치료 요구도를 각각 74.6%, 89.4% 정도 감소시키며, 증상 완화 외에도 환자의 치료 부담을 줄이는 데에도 효과적이다.[16] 흔하게 보고되는 dupilumab의 부작용은 두통, 비인두염, 비출혈, 주사 부위 발진 등이 있으며, 드물게 결막염이나 응급 치료를 요하는 호산구증가증, 비용종이나 천식의 악화 등이 보고되었다.[16,18] Fokkens는 경험적으로 dupilumab 투약군의 약 4%에서 과호산구증가증(≥1,500 /μL)이 확인되며 이들의 대부분은 단기간의 경구 스테로이드제 투약으로 호전되었으나, 이에도 반응하지 않을 경우 IL-5 억제제 등 다른 생물학적 제제로 변경하거나 추가 약물을 고려할 수 있다고 했다. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology 2021(ICAR 2021)은 dupilumab의 근거 수준은 A(다수의 무작위 대조시험에 의해 입증)이며, 이득이 위해보다 많으므로 내과적, 수술적 치료에도 개선되지 않는 중증 CRSwNP에서 투약할 것을 권고하고 있다.[18] 아직 임신한 환자군에서의 dupilumab 투약 안정성에 대해서는 명확하게 밝혀진 바는 없으며 소수의 전향적 연구가 진행 중이다. 저자의 개인적인 의견으로는 모태와 면역학적 마찰을 피하기 위해 태아기에 형성되어 있는 Th2 편위현상에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 피하는 것이 좋을 것으로 생각한다. 아직까지 CRSwNP의 치료제로서 dupilumab의 반응정도를 예측하는 바이오마커가 확인된 것은 없다.

Omalizumab도 CRSwNP에서의 사용이 허가되어 현재 국내에서 투약 가능한 약제로, Geveart 등은 omalizumab 효용성 및 안정성에 대한 임상 3상 이중 맹검 무작위 대조시험을 시행하였다.[19] 본 연구는 총 265명의 비용종 점수 6점 이상, SNOT-22 점수 60 정도의 중증 CRSwNP의 환자를 대상으로 하였으며, 이들을 두 그룹으로 나누어 한 그룹에는 국소 스테로이드제와 omalizumab을 병용 투약, 다른 그룹에서는 국소 스테로이드제를 단독 투여한 뒤 정해진 기간별로 비교 분석하였다. 투약 기준 24주 시점에서 기준치 기준 평균 변화량은 비용종 점수, 비폐색 점수, SNOT-22 점수 모두 omalizumab 투여군에서 우월한 효과를 보였다. 또한 본 연구에 따르면 한 가지 이상의 부작용을 경험한 비율이 50.4%로 대부분 허용 가능한(tolerable) 수준이었고 대조군에서도 비슷하게 발생하여 온전히 omalizumab으로 인한 부작용이라고 하기에는 제한적인 상황이며, 보고되는 부작용의 종류로는 두통, 비인두염, 주사부위 발진, 천식 악화, 복통 등이 있다.[19] 드물게(<0.1%) 아나필락시스나 아나필락시스 쇼크 등이 발생하며, 이는 첫 번째 투약 직후 혹은 24시간 이내에 발생하거나 2–3회의 투약 후에 발생하기도 하므로 3회 투약까지는 면밀한 관찰이 필요하다. 이에 대한 예방으로 아나필락시스의 증상에 대한 교육 및 응급 상황에 대한 대처를 위하여 Epipen(에피네프레인이 포함된 주사제)을 처방하기도 한다. 한편, Gevaert 등은 천식을 동반한 CRSwNP 환자를 알레르기성과 비알레르기성으로 분류하여 omalizumab 투약 전후 비용종 점수, 증상 점수 등을 대조군과 비교 분석하였으며, 천식을 동반한 CRSwNP

에서 알레르기 유무와 상관없이 omalizumab의 임상적 효과를 확인하여,[20] 상기도와 하기도에서 국소 IgE 형성이 질환의 정도에 영향을 미친다는 것을 알게 되었다. ICAR 2021에 따르면 CRSwNP에서 omalizumab 투약의 근거수준은 B(소수의 무작위 대조시험으로 입증)로, 내과적 치료나 수술적 치료에 반응이 없거나 조절되지 않는 알레르기 천식을 동반한 중증 CRSwNP에서 선택 사항으로 고려하거나 약하게 권고(weak recommendation)하고 있다. 임산부에서의 omalizumab에 대한 공식적인 지침은 아직 없으나, omalizumab을 투약한 250명의 임산부 천식 환자에 대한 전향적 레지스트리 연구(The Xolair Pregnancy Registry, EXPECT)에 의하면 선천적 기형률 및 생아 출생률은 약물 투여군과 약물 미투여 질환 대조군에서 비슷하게 나타났다.[21] 아직까지 CRSwNP의 치료제로서 omalizumab의 반응성을 예측하는 바이오마커는 없으며 혈청 IgE 수치는 약물의 용량을 결정하는 역할을 하고 있다.

앞서 언급된 생물학적 제제와는 다르게 mepolizumab, reslizumab, benralizumab에 관해서 진행된 체계적인 연구는 많지 않다. Mepolizumab의 경우 중증 CRSwNP에서 비용종 크기가 유의하게 감소하며,[22] 재수술의 필요성 또한 줄어든다고 보고되었으며,[23] Han 등은 재발성 중증 CRSwNP 환자 407명을 대상으로 한 3상 임상 시험(SYNAPSE study)을 통해 mepolizumab이 비용종 크기와 코막힘 증상을 유의하게 개선시킨다고 보고했다.[24] ICAR 2021에 따르면 mepolizumab의 근거 수준은 C이며, 조절되지 않는 호산구성 천식을 동반한 중증 CRSwNP에서는 선택 사항으로 권고되고 있다. 참고로, mepolizumab의 경우에도 아스피린 악화성 호흡기 질환을 동반한 비용종 환자에서 효과가 있다는 보고가 있으며,[25] 중증 호산구성 천식 환자를 대상으로 한 국내 3상 연구에 의하면 대조군과 비교 시 mepolizumab 투여군에서 forced expiratory volume in one second(FEV1)값과 천식 증상 점수(Asthma Control Questionnaire, St George's Respiratory Questionnaire) 모두 유의하게 호전되었다.[26] 이를 통해 한국인 천식 환자에서 mepolizumab의 치료 효과가 입증되었으며, CRSwNP에서도 이러한 효과를 기대해볼 수 있다고 판단된다. Reslizumab에 관해서는 CRSwNP에서 비용종 크기를 감소시킨다는 한 개의 무작위 대조시험이 있으며,[27] ICAR 2021 근거 수준은 C로 통제되지 않는 호산구성 천식(poorly controlled eosinophilic asthma)이 동반된 경우에 선택 사항으로 투약하는 것을 고려할 수 있다.[18] 최근 발표된 benralizumab에 관한 3상 임상 시험(OSTRO study)에 의하면 중증 CRSwNP에서 비용종 크기, 코막힘 점수가 유의하게 호전되지만 개선된 정도는 크지 않으며, 혈중 호산구 수치가 높을 경우 더 나은 효과를 보였다.[28] 따라서 IL-5 억제제의 경우는 과호산구증가증이 있는 CRSwNP에는 좋은 적응증이 될 수 있을 것으로 생각된다. CRSwNP의 치료제로서 다른 생물학적 제제와 IL-5 억제제와의 차이점은 혈중 호산구 숫자가 반응성을 예측하는 지표가 될 수 있다는 점이다. Mepolizumab의 경우는 천식 환자에서 사용된 경우와 비교해서 CRSwNP 환자에서 뚜렷한 반응성을 예측하는 데 한계가 있으나, benralizumab의 경우에는 여성, 천식 환자, 혈중 호산구 숫자가 560 이상인 경우 뚜렷한 반응성의 차이를 보이고 있다.[28]

CRSwNP에서 사용되는 생물학적 제제 간의 간접 비교 문헌이 소수 발표되었으며, Peters 등은 24주나 52주 투여 시점에서 dupilumab이 omalizumab의 경우에서보다 비용종 크기 면에서 더 우월한 효과를 보인다고 했으나,[29] 비용종 점수의 개선정도가 가장 우수하게 나타난 dupilumab의 경우에도 투약 전에 비해 투약 기준 16주 시점에서 1.89점(SINUS-24), 1.72점(SINUS-52)의 호전 정도를 보였는데, 이는 임상적인 면에서 큰 의미라고 볼 수는 없다. 반면에 SNOT-22의 경우, dupilumab 투여군에서 29.42점(SINUS-24), 27.12점(SINUS-52)의 호전을 보이며 가장 큰 변화량을 보였으며, omalizumab(21.59점, 24.70점)이나 mepolizumab(22.70점)에서도 상당히 개선됨을 확인했다. 후각 기능 회복의 경우 dupilumab이 mepolizumab이나 omalizumab에 비해 우월하였으며, 투약 후 초기(2-3개월 내)에 빠르고 확실한 호전을 보이고 이후 유지되었다.[16] Oykhman 등은 체계적 고찰과 메타분석으로 여러 종류의 생물학적 제제의 효용성과 안정성을 여러 가지 지표(SNOT-22을 통한 삶의 질 평가, VAS를 통한 증상 평가, University of Pennsylvania smell identification test[UPSIT]를 통한 후각 평가, 경구 스테로이드제 혹은 구제 수술의 필요성, 비용 크기, LM 점수를 통한 CT 평가 등)를 통해 비교 분석하였으며, 이 중 dupilumab, omalizumab, mepolizumab이 각각 7개, 2개, 그리고 1개의 지표에서 가장 효과적임(among most beneficial)으로 분류되었다.[30] 이를 바탕으로 비용종 점수 및 후각 기능 회복은 dupilumab이 우월하고, 삶의 질 개선은 dupilumab, mepolizumab, omalizumab 모두에서 긍정적인 효과가 관찰되었다. 약물의 반응 속도 측면에서 볼 때 dupilumab, omalizumab은 8주 내의 즉각적 반응을 보이지만 mepolizumab 등 IL-5 억제제의 경우는 임상적 지표가 서서히 좋아져 24주 이후 통계적 의

미를 보인다. 생물학적 제제별 기전 및 임상효과에 대해서는 Table 1에 정리하였다.

타 질병에서 관찰되는 생물학적 제제의 질병 변경 효과 혹은 장기 효과

CRSwNP의 치료 목적으로 생물학적 제제가 사용된 것은 비교적 최근이지만, 천식과 같은 다른 질병의 치료 목적으로 사용된 지는 어느 정도 시간이 경과하였기에 타 질병에서 생물학적 제제의 질병 변경 효과(disease modifying effect)에 대한 고찰이 CRSwNP에서의 사용에 있어서도 영향을 미칠 수 있다. 여기서 질병 변경 효과라 함은, 투약된 약물이 질병의 병태생리기작을 변경하여 질병의 중증도를 변화시키고 약물을 중지한 뒤에도 효과가 유지되도록 하는 것을 말한다.[31]

Dupilumab의 경우 투약한 지 96주가 되는 시점에서 혈중 IgE 수치는 평균 82%로 감소하였으며,[32] 항IgE 효과는 질병 변경 효과의 잠재력과 연관이 있다고 알려져 있으므로 현재 진행 중인 VESTIGE 연구(2022년 10월에 종료 예정)를 통해 dupilumab이 CRSwNP에서 질병 변경 효과를 보이는지 확인이 될 수도 있다. 마지막으로 중증 알레르기 천식 환자에서 omalizumab을 중단한 뒤 3년 뒤 추적했을 때 약 67%의 환자에서 천식과 관련된 증상이 호전되었거나 변화가 없는 상태를 유지하는 것이 확인되었으며,[33] 중증 알레르기 천식 환자를 대상으로 한 후향적 관찰 연구에서는 omalizumab을 중단한 뒤 44%의 환자에서 천식에 대한 조절이 지속되었다고 발표했다.[34] 많은 연구에서는 omalizumab의 투약이 천식 환자에서 기도재 형성을 통해 장기적인 질병 변경 효과를 일으킬 수 있다고 보고하였다. CRSwNP에서도 omalizumab 장기 효과에 대한 보고에 따르면, omalizumab을 52주간 투약한 뒤 중단했을 때 모든 임상 변수가 서서히 악화되는 소견을 보였으나 투약 기준 76주 시점의 수치들은 투약 전의 수치들과 비교 시

Table 1. Immunological, clinical effect of each biological agent

Biological agent	Target molecule	Immunological effect	Dosage	Clinical effect (baseline, mean change, time of assessment)	Manifestation of clinical effect after medication* (NPS/NCS)
Dupilumab[16] (Dupixent®)	IL-4Rα	1) IL-4↓: Th2 cell differentiation↓ 2) IL-13↓: mucus secretion↓ 3) IL-4↓, IL-13↓: IgE isotype switching↓	SC 300 mg q 2 w	NPS (5.64, –1.89, 24 w) NCS (2.26, –1.34, 24 w) SNOT-22 (48.0, –30.43, 24 w) UPSIT (14.6, 11.26, 24 w) LSS (2.70, –1.41, 24 w)	4 w/4 w
Omalizumab[19] (Xolair®)	Free IgE	1) FcεRI down-regulation 2) Inactivation of mast cell, basophil 3) Inactivation of B cell (FcεRII)	SC 75–600 mg q 2 w or q 4 w†	NPS (6.2, –1.08, 24 w), (6.4, –0.90, 24 w)‡ NCS (2.4, –0.89, 24 w), (2.3, –0.70, 24 w) SNOT-22 (59.8, –24.70, 24 w), (59.2, –21.59, 24 w) UPSIT (12.8, 4.44, 24 w), (12.8, 4.31, 24 w) LSS (2.5, –0.56, 24 w), (2.6, –0.58, 24 w)	4 w/4 w
Mepolizumab[24] (Nucala®)	IL-5	Inactivation of eosinophil	SC 100 mg q 4 w	NPS (5.4, –0.9, 52 w) NCS§ (8.9, –4.2, 49–52 w) SNOT-22 (63.7, –29, 52 w) LSS§ (9.6, –2.8, 49–52 w)	20 w/9–12 w‖
Benralizumab[28] (Farsenra®)	IL-5Rα	Inactivation of eosinophil	SC 30 mg q 4 w →q 8 w¶	NPS (6.15, –0.42, 40 w) NCS (2.62, –0.71, 40 w) SNOT-22 (69.3, –16.25, 40 w)	24 w/34 w

* Earliest time when a statistically significant change was observed in NPS/NCS.
† Dosage of omalizumab was determined by pretreatment serum total IgE level and body weight.
‡ Two data sets are listed due to the design of study being a duplicate study.
§ Scale 0–10.
‖ Due to lack of exact data, time was estimated based on graphs provided in the supplementary.
¶ Patients were given 30 mg of benralizumab (SC) q 4 w for the first 3 doses, followed by 30 mg of benralizumab (SC) q 8 w.
IL: interleukin, IgE: immunoglobulin E, NPS: nasal polyp score (scale 0–8), NCS: nasal congestion score (scale 0-3), LSS: loss of smell score, SNOT-22: sino-nasal outcome test (scale 0–110), UPSIT: University of Pennsylvania smell identification test (scale 0–40), SC: subcutaneous, q: every.

호전된 수치를 보였다.[35]

질병 변경 효과나 장기 효과에 대한 기전으로 추측되는 것은, 앞서 언급된 것처럼 omalizumab은 IgE의 FcεRI 결합 부위에 결합하여 유리 IgE를 줄이고 IgE로 하여금 조직 내 비만세포에 결합하는 것을 막게 되며, 결과적으로 조직 내 비만세포의 FcεRI는 하향 조절이 유도되는 것이다.[36] Zhu 등은 CRSwNP에서 omalizumab을 몸무게와 혈중 IgE에 따라 투약할 경우 90% 이상의 환자에서 투약 기준 24주 시점에 혈중 IgE 수치가 50 ng/mL 이하로 감소하는 것을 확인하여, omalizumab의 유리 IgE 억제 효과를 보고하였다.[37] 흥미롭게도 비만세포 FcεRI에 결합한 IgE의 반감기는 70일, 호염기구 FcεRI에 결합한 IgE의 반감기는 7일로, 유리 IgE의 반감기(2–3일)보다 훨씬 길어서 omalizumab이 작용하는 데 시간이 걸리고, 조직 내 흡수율이 낮은 omalizumab이 직접 작용하기 보다는 혈관에서 공급하는 IgE의 양을 줄여서 비만세포의 FcεRI를 하향조절하는 것이 주기 전이라고 생각하는 것이 합리적이다. 이러한 비만세포 자체의 변화는 omalizumab에서 질병 변경 효과나 장기 효과를 기대하는 이유이기도 하다.

결론

제2형 난치성 중증 CRSwNP 치료에서의 생물학적 제제의 역할은 여러 임상연구를 통해 입증되어 비용종 크기의 감소, 후각장애 호전, 삶의 질 개선 및 수술이나 전신 스테로이드 제제 사용의 감소를 기대할 수 있다. 또한 생물학적 제제의 질병 변경 효과 및 장기 효과 가능성 또한 제기되었다. 향후 추가 연구가 진행됨에 따라 생물학적 제제 투약의 적응증 및 투약 기간에 대한 세계적으로 합의된 기준이 설립이 필요하며 생물학적 제제의 효과를 예측할 수 있는 바이오마커를 개발하는 것이 시급한 문제이다.

Acknowledgements
Not applicable.

Funding Information
한국연구재단 이공분야기초연구사업 중견연구자지원사업 (NRF-2019R1A2C2087170).

Conflicts of Interest
No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID
Seung Koo Yang, https://orcid.org/0000-0003-3519-7395
Dae Woo Kim, https://orcid.org/0000-0001-5166-3072

Author Contribution
Conceptualization: Kim DW.
Data curation: Kim DW.
Formal analysis: Kim DW.
Methodology: Kim DW.
Software: Kim DW.
Validation: Kim DW.
Investigation: Kim DW.
Writing - original draft: Kim DW, Yang SK.
Writing - review & editing: Kim DW, Yang SK.

Ethics Approval
Not applicable.

References

1. Lourijsen ES, Reitsma S, Vleming M, Hannink G, Adriaensen GFJPM, Cornet ME, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med 2022;10(4):337-46.
2. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. Int Forum Allergy Rhinol 2020;10(2):199-207.
3. Kamath AV. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. Drug Discov Today Technol 2016;21-22:75-83.
4. Dua P, Hawkins E, van der Graaf PH. A tutorial on target-mediated drug disposition (TMDD) models. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2015;4(6):324-37.
5. Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Weiping W, Gevaert E, Krysko O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2020;145(3):725-39.

6. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. Rhinology 2020; 58(2):82-111.
7. Kaur D, Hollins F, Woodman L, Yang W, Monk P, May R, et al. Mast cells express IL-13Rα1: IL-13 promotes human lung mast cell proliferation and FcεRI expression. Allergy 2006;61(9):1047-53.
8. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. J Allergy Clin Immunol 2021;147(1):29-36.
9. Liu LY, Sedgwick JB, Bates ME, Vrtis RF, Gern JE, Kita H, et al. Decreased expression of membrane IL-5 receptor α on human eosinophils: II. IL-5 down-modulates its receptor via a proteinase-mediated process. J Immunol 2002;169(11):6459-66.
10. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. J Allergy Clin Immunol 2020;145(3): 740-50.
11. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell LO, Tian N, Wang Y, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy 2019;74(4):743-52.
12. Magee C, Jethwa H, FitzGerald OM, Jadon DR. Biomarkers predictive of treatment response in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. Ther Adv Musculoskelet Dis 2021;13:1759720X211014010.
13. Numata T, Araya J, Miyagawa H, Okuda K, Fujita Y, Utsumi H, et al. Effectiveness of switching biologics for severe asthma patients in Japan: a single-center retrospective study. J Asthma Allergy 2021;14:609-18.
14. McCracken JL, Tripple JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016;16(4):375-82.
15. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315(5):469-79.
16. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019;394(10209):1638-50.
17. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7(7):2462-5.
18. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol 2021;11(3):213-739.
19. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol 2020;146(3):595-605.
20. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013;131(1):110-6.E1.
21. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 2015;135(2):407-12.
22. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti–IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2011;128(5):989-95.E8.
23. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2017;140(4):1024-31.E14.
24. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wa-

genmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9(10):1141-53.
25. Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, Cahill KN. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(3):1045-7.
26. Kim MK, Park HS, Park CS, Min SJ, Albers FC, Yancey SW, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in Korean patients with severe eosinophilic asthma from the DREAM and MENSA studies. Korean J Intern Med 2021;36(2):362-70.
27. 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. J Allergy Clin Immunol 2006;118(5):1133-41.
28. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2022;149(4):1309-17.E12.
29. Peters AT, Han JK, Hellings P, Heffler E, Gevaert P, Bachert C, et al. Indirect treatment comparison of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9(6):2461-71.E5.
30. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2022;149(4):1286-95.
31. Busse WW, Melén E, Menzies-Gow AN. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma. Eur Respir Rev 2022;31(163):210183.
32. Wechsler M, Ford L, Maspero J, Pavord I, Langton D, Domingo C, et al. P219 dupilumab is well tolerated and shows sustained efficacy in patients with asthma: liberty asthma traverse. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;125 Suppl 5:S33.
33. Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Öman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. Allergy 2010;65(1):56-60.
34. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. Respir Med 2014;108(4):571-6.
35. Gevaert P, Saenz R, Corren J, Han JK, Mullol J, Lee SE, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study. J Allergy Clin Immunol 2022;149(3):957-65.E3.
36. Sandström T. Omalizumab in the management of patients with allergic (IgE-mediated) asthma. J Asthma Allergy 2009;2:49-62.
37. Zhu R, Owen R, Wilkins J, Schoemaker R, Tian X, Gautier A, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationships of omalizumab in patients with nasal polyps. Pulm Pharmacol Ther 2021;71:102080.