

스테로이드 저항성 천식

순천향대학교 의과대학 내과학교실

박 춘 식

Steroid Resistant Asthma

Chun Sik Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University,
Seoul, Korea

서 론

기관지 천식의 병태 생리는 최근에 와서 많은 사실이 새롭게 알려졌다. 즉 만성 기관지 천식의 병리 소견상 상피세포 탈락이 동반되는 만성 호산구성 기도염증으로 밝혀졌다. 그리고 염증 반응의 정도와 기도과민성의 증가 및 천식의 증상이 비례함이 잘 밝혀져 있다. 이에 따라 치료의 원칙이 만성 알레르기성 염증의 조절에 초점이 모아지고 있으며 최근에 발표된 여러 국제 학회의 천식 치료 지침에 항 알레르기 약제의 사용이 조기에 구녀장 되고 있다. 또한 항 알레르기 염증제의 적절한 투여로 과거보다 많은 환자가 조기에 병세의 호전을 보이고 있다. 그러나 일부 천식 환자는 스테로이드에 대한 기도확장 반응이 없는 저항 상태를 보여, 환자를 치료하는 임상의를 당황하게 한다. 여기에서는 항 알레르기 약제로써 glucocorticoid의 항 알레르기 약리 기전, 임상 적응증과 스테로이드 저항성 천식의 기전과 조절 방법에 대하여 논하고자 한다.

천식 치료의 목표와 원칙

천식의 치료 목표는 다음과 같이 정리 될 수 있다. 즉 정상 사회생활 유지, 정상 폐기능 유지, 기도 폐쇄의 증상 완화뿐만 아니라 기도 과민성의 정상화, 비가역성 기도 폐쇄의 예방, 천식 관련 증상의 예방, 천식 발작의 예방, 천식 약제의 부작용 예방으로 집약할 수 있다.

천식 치료 약제는 크게 두 가지로 대별 되는데 하나는 항 알레르기 염증제이며, 또 다른 하나는 기도 확장제가 된다. 기도 확장제는 주로 기도 평활근에 작용하여 좁아진 기도를 확장 시키나, 항 알레르기 염증제는 기도내 염증을 감소시켜 좁아진 기도를 확장 시키며, 기도 과민성을 감소시켜 항 알레르기 염증을 조절하는 차이가 있다.

스테로이드의 임상적 작용

기관지 천식 환자에서 흡입요법의 소개는 오래 전부터 되었으나 경구용 제제에 비하여 널리 쓰이지는 않았다. 그러나 최근들어 그 사용 빈도가 많아지고 있으며 그 예로 1991년 발표된 미국 보건성 산하의 National Asthma Education Program에 따르면 성인과 소아의 만성 천식의 경우 일차 치료제로서 흡입성 제 2형 베타 교감신경 촉진제와 항 염증제가 권고되고 있는 실정이다.

중등증 이하의 천식에서는 저 용량의 흡입성 스테로이드 사용이 적응이 되며, 중증에서는 고용량의 흡입용 스테로이드나 전신적 스테로이드의 투여가 적응이 된다. 생명의 위협을 주는 심한 천식 발작에서는 흡입이 제한되기 때문에 경구용 또는 정주용 스테로이드가 사용된다. 만성 지속성 천식의 경우 흡입 능력에 따라 제형 선택을 하여야 하며, 중등증 환자 또는 중증 환자에서 적응이 된다. 즉시형 기도 확장 효과가 없어 투여 후 3내지 6시간부터 작용 효과가 나타난다. 급성 중증 발작의 경우 전신적 투여가 필요하며, 환자

의 증세가 호전 됨에 따라 흡입제로 전환하는 방법을 많이 사용하고 있으며, 중등증 이하의 만성 기관지 천식에서는 흡입제의 일차적 치료가 권장되고 있다. 그러나, 흡입용 스테로이드를 사용하던 환자에서 천식 악화시에는 전신적 투여가 반드시 필요하다. 급성 대발작의 경우 hydrocortisone 500mg이나 methyl prednisolone 125mg을 24시간 동안에 정주하며, 환자의 상태에 따라 감량하나, 너무 빨리 감량하면 천식의 재발작이 생길 수 있다.

스테로이드의 작용 기전

Corticosteroid의 작용 기전은 크게 3가지로 대별된다. 첫째 세포막의 인지질 대사에 관여하는 phospholipase A2를 억제하여 leukotriene과 prostaglandin의 형성을 감소되어 알레르기 염증 작용을 억제한다. 또한 염증 세포에 직접, 간접으로 작용하여 염증 세포의 기도내 침윤 과정을 억제한다. 또한 염증 세포에 대한 독성이 있어 염증 세포의 생존을 줄인다. 알레르기 염증에 관여하는 cytokine의 분비를 억제하여 간접적으로 염증 세포의 혈관에 대한 유착과 화학주성을 억제하여, 염증 세포의 기도내 침윤을 줄인다. 세번째 기전은 베타 교감 신경 수용체를 증가시켜, 교감신경 자극제에 대한 반응도를 높인다.

혈중 염증 세포의 변화를 보면 호산구, 호염기구, 단구를 감소시킨다. 림프구의 감소는 미약하나, 주로 조력 T림프구를 감소시킨다. 반면 호중구의 수를 증가시킨다. 알레르기 염증에 주요 효과 세포인 호산구에 대한 직접적인 독성이 있어 호산구 생존능을 감소시키며, 호산구 생존을 증가시키는 IL-3, IL-5, GM-CSF의 형성을 억제하여 혈중 및 표적 장기 내의 호산구 수를 이차적으로 감소시킨다. 또한 호산구의 염증 부위 내로의 침윤에 관여하는 흡착 인자인 VCAM과 VLA-4의 발현에 직접적인 억제 효과는 없으나, VCAM의 발현을 증가시키는 IL-4의 생산을 감소시킴으로써 호산구의 침윤을 억제하게 된다. 호염기구의 경우 작용 기전은 확실하지 않으나, IL-3의 생산 감소와 호염기구의 체내 분포의 변화를 초래하여 호염기구의 수를 줄이는 것으로 되어 있다. 비만세포도 호산구의 경우와 같이 직접적 독성, 또는 IL-3, IL-5, c-kit ligand, IL-10 등의 형성 감소에 다른

이차적 감소 현상이 같이 나타난다.

혈액순환의 증가와 혈관 투과성의 증가는 알레르기 염증 반응의 특징적인 현상이다. 히스타민, bradykinin, prostaglandin 등의 매개물과, IL-1, TFN-alpha 등의 cytokine이 관여하며, 스테로이드는 혈관 투과성을 감소시키는 역할을 한다. 그 기전으로는 cyclooxygenase 경로를 억제하며, endothelial cell-derived relaxing factor인 nitric oxide의 형성 감소, cytokine의 형성 감소를 통하여 일어난다.

그 외에 여러 기전으로, 염증 세포 성장 인자(IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF, TGF, IFN)의 생산 억제와 염증 세포 매개물(elastase, collagenase, plasminogen activator)의 생산 억제, neuropeptide 매개성 염증 반응 억제, mucus glycoprotein형성 억제의 기전으로 천식 반응을 완화시킨다.

스테로이드의 분자생물학적 작용 기전

Corticosteroids는 혈중 transcortin이나, albumin과 결합하여 세포로 이동되며, 세포질 내에서 glucocorticoid 수용체와 결합하여 핵 내로 들어가 DNA에 결합되어 이차적 단백 생산을 조절하게 된다. Glucocorticoids는 세포막을 통과하여 세포질 내 glucocorticoids 수용체(GR)와 결합 한 후 핵 내로 들어가 DNA에 결합하여 이차적으로 면역과 염증에 관여하는 매개물을 형성 또는 억제하게 된다. GR의 C-terminal에 glucocorticoid가 결합되며 가운데가 "zinc finger"로 되어 있어 DNA와 결합하여, N-terminal이 transcriptional trans-activation에 관여하며, 이 부위에 다른 transcription factor가 결합하게 된다. 비활동의 GR은 2개의 90kd의 heat shock protein(HSP), 57kd의 immunophilin과 여러 억제 단백질과 결합되어 있다.

Glucocorticoid가 GR와 결합하면 HSP은 분리되고 활성화된 Glucocorticoid-GR는 핵내로 들어가게 된다. Promoter 위치에 GR responsive elements (GREs)가 있어 GR가 결합되면 스테로이드에 반응하여 생성되거나, 또는 억제되는 물질 형성의 일차적 과정인 전사가 시작된다. 일부의 GRE는 다른 전사인자와 결합하여 상기 반응을 나타낸다. 여러 다른 전사인

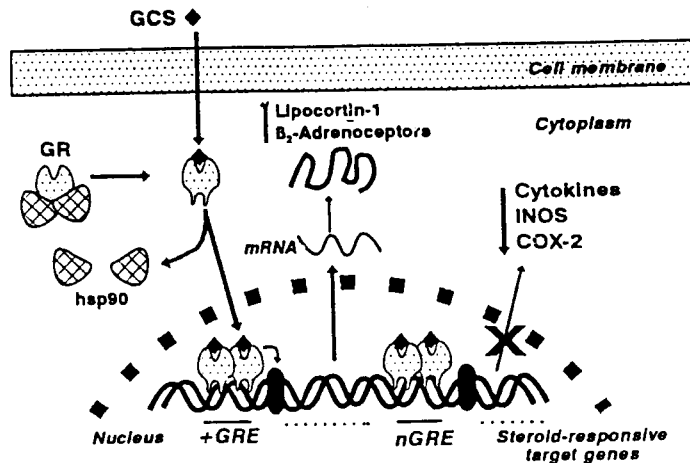


Fig. 1. Glucocorticoids의 세포내 작용기전.

자와의 결합이 세포마다 스테로이드에 대한 반응 양상과 정도의 차이를 나타나게 하는 주요 물질로 작용하게 된다. 상기 과정을 통하여 lipocortin-1, 베타 교감 신경수용체, endonuclease의 형성을 증가 시키며, cytokine, 유발형 nitric oxide, phospholipase A, endotheline 1, Nk1 receptor, adhesion molecule 등의 발현을 억제한다. Cytokine중 Interleukin(IL)-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF- α , GM-CSF, RANTES, MIP-1 α , SCF는 스테로이드에 의하여 형성이 억제된다. 상기 cytokine은 대부분 천식 발생에 직접, 간접으로 관여되고 있다. 그 기전은 GR이 nGRE와 결합하여, 상기 cytokine의 유전자 전사를 억제한다(Fig. 1).

스테로이드 저항성 천식의 정의

대부분의 만성 지속성 천식 환자는 스테로이드의 사용과 함께 FEV1이 호전된다. 그러나 일부 천식 환자는 스테로이드를 비교적 고량의 흡입 또는 전신적 투여에도 불구하고 FEV1이 변화가 없는 경우가 있다. 1968년 Schwarz에 의하여 6명의 천식 환자에서 고 용량의 스테로이드 치료에도 불구하고 증상의 호전이 없는 환자에 대한 기술이 있는 후 관심의 대상이 되기 시작하였다. 1981년 Calmichael 등은 FEV1이 예측치의 60%미만인 만성 천식 환자에서 기관지 확

장제에 30%이상 반응을 하나 7일간 20mg의 prednisolone투여후 15%이하의 FEV1의 호전을 보인 일련의 환자군을 보고하였다. 그리고 이들을 스테로이드 저항성 천식으로 정의 한것이 최초가 되었다. 그 후 연구자에 따라서 약간의 차이가 있는 정의를 하여오고 있다. 그러나, 공통적으로는 일일 30내지 40mg의 prednisone을 10일에서 14일간 투여시 FEV1이 15% 이하의 상승을 보일 때 스테로이드 저항성 천식으로 분류하고 있다. COPD가 없음을 확실히 확인하여야 하며, 환자가 정해진 양의 스테로이드 복용을 하고 있음을 확인하여야 한다. 스테로이드 의존성 천식은 과량의 경구용 스테로이드로 천식의 증상이 조절되는 경우로 정의되어 스테로이드 저항성 천식과의 구분이 요구된다. 스테로이드 저항성의 원인 유무에 의하여 일차적 스테로이드 저항성 천식과 이차적 스테로이드 저항성 천식으로 구분된다.

일차적 스테로이드 저항성 천식의 정확한 빈도는 밝혀져 있지는 않으나 천식 환자의 1% 내지 0.1% 정도로 추정되고 있다. 스테로이드 저항성 천식 환자는 스테로이드 반응성 천식 환자보다 증상이 심하며, 이환 기간이 긴 경향이 있으며, 일중 변동이 심하며, 가족력의 병력이 높은 경향을 보이는 것으로 추정되고 있으나 확실히 밝혀진 바는 없다.

천식과의 관련성은 없으나 드문 형태의 가족형 코티코스테로이드 저항성(familiar corticosteroid resistance)을 보이는 경우가 있다. 12예가 문헌에 보고되

어 있으며, 혈중 cortisol의 농도가 매우 높으나 쿠싱의 증상은 안 나타나는 것으로 되어 있다. 특별한 증상이 없으나 고 ACTH혈중 때문에 저 칼륨이 동반되는 고혈압이 나타나게 된다.

1. 스테로이드 저항 천식의 기전

1) Glucocorticoid의 약리 역동학적 변화에 의한

기전: Schwarz 등은 1968년 정의 상의 차이가 있으나, 15mg 이상의 prednisolone으로 천식의 증상이 조절되는 스테로이드 저항성 환자, 10mg 이하의 양으로 조절되는 스테로이드 반응성 환자 사이에서 cortisol의 대사 속도의 차이와 스테로이드 정주에 대한 호산구의 반응의 차이를 관찰하고 스테로이드 저항성의 기전으로 스테로이드의 약리 역동학적 변화를 하나로 주장하였다. 그러나 Corrigan 등은 1991년보다 엄격한 기준으로 14일 이상, 총 420mg의 prednisolone을 투여 후 FEV1의 30% 미만인 환자를 대상으로 하여, 스테로이드 반응군과 저항군 사이에 prednisolone대사의 차이가 없음을 증명한 후 최근에는 glucocorticoids의 약동학적 변화는 없다는 것이 정설이다. 그러나 스테로이드 대사에 영향을 주는 p-450효소를 활성화 시키는 약제인 리팜핀이나, 카바마제핀은 스테로이드 대사를 촉진시켜 이차성 스테로이드 저항성을 보이기도 한다.

2) 자가 면역 기전: 스테로이드에 저항성을 보이는 일부 교원성 질환 환자에서 관찰되는 anti-lipocortin 항체가 스테로이드 저항성 천식의 가능한 기전으로 간주 되었으나 Wilkinson 등에 의하여 1990년에 중요성이 없음이 증명 되었다.

3) 세포의 기능적 결손 기전: 천식의 기본적 병태생리가 염증성 기도 질환으로 확립된 후, 염증 세포의 이상이 스테로이드 저항의 원인으로 작용할 가능성에 대한 연구가 진행되었다. 1981년 Kay는 단구 세포의 보체 수용체 발현의 감소를 스테로이드 저항성 환자의 말초 혈액에서 관찰하였다. Poznansky는 스테로이드 저항성 천식에서 PHA 림프구 증식 자극시 스테로이드에 의하여 억제제가 잘 안되며, 주로 단구의 스테로이드에 대한 반응 감소로 설명하였다. 또한 단구세포의 cytokine 형성 억제에도 장애 정도가 밝혀져 있다. T 림프구의 경우 아형의 차이는 없으나, 활성화 지표인 IL-2수용체와, HLA-DR의 발현의 증가와 IL-2와

INF-gamma의 형성 억제의 저항성이 스테로이드 저항성 환자에서 높게 관찰되어, T 림프구의 활성이 한 요인으로 작용됨을 시사하고 있다. 그러나 스테로이드에 의한 피부 혈관 수축 반응(McKenzie 검사)도 감소되어 있어, 염증 세포에만 국한된 것이 아닌 것으로 추정되고 있다.

세포내 분자생물학적 변화는 GR의 농도와 스테로이드에 대한 결합능의 조사 결과 스테로이드 저항성 천식 환자와 스테로이드 반응성 환자 사이에서 차이가 없음이 밝혀졌다. 현재까지로는 세포내에서 GR의 GRE와의 결합에 문제가 있어 AP-1과 같은 전사인자의 DNA 결합이 보다 쉬어지거나, 세포 내 전사인자의 양이 많아 GR이 GRE에 결합하기가 어려운 것으로 설명하고 있다. 최근에는 AP-1의 구조적인, 또는 기능적인 이상으로 GR가 AP-1에 결합하지 않고 쉽게 DNA와 결합하여 알레르기 염증에 관여되는 gene의 전사를 유도하는 기전으로 설명되어지고 있다. 가족형 코티코스테로이드 저항성의 경우 GR의 스테로이드에 대한 친화성의 감소, GR의 수적 감소, GR의 불안정성, GR의 DNA와의 결합의 장애 등이 기전으로 밝혀지고 있다.

2. 이차성 스테로이드 저항성

스테로이드에 일차적 저항성을 보이는 경우는 흔하지 않으나, 스테로이드에 대한 반응의 정도는 염증의 정도에 따라 차이를 보이는 것으로 되어 있다. 상기 현상은 알레르기 염증의 정도, 베타 교감신경 자극제의 사용, 월경, 바이러스 감염 등이 원인으로 사용한 다.

심한 염증 반응 과정에서 분비된 pro-inflammatory cytokine이 AP-1을 증가시키거나, 고농도의 베타 교감 신경 자극제에 의한 CREB의 증가가 GR의 GRE와의 결합 방해의 가능성을 시사하고 있으나 증명되지는 못하고 있다. Pro-inflammatory cytokine인 IL-1, IL-6, TNF-alpha는 AP-1, NF-kB와 같은 전사인자를 활성화 시킨다. 상기 cytokine은 천식 염증부위에서 많은 양이 관찰되고 있어 이들 전사인자의 활성이 예측된다. 이들 전사인자는 GR와 결합하여, GR이 DNA와의 결합을 방해함으로써, 스테로이드의 효과를 상쇄시킨다(Fig. 2).

알레르기 염증이 심할수록, 스테로이드에 대한 반응

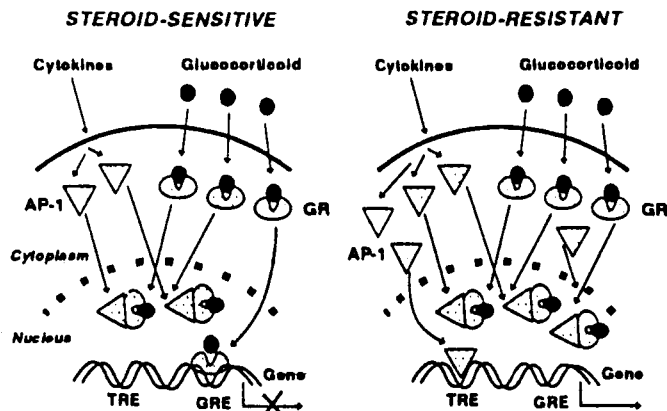


Fig. 2. 스테로이드 저항상태에서 세포내 전사인자와 glucocorticoids 수용체와의 반응.

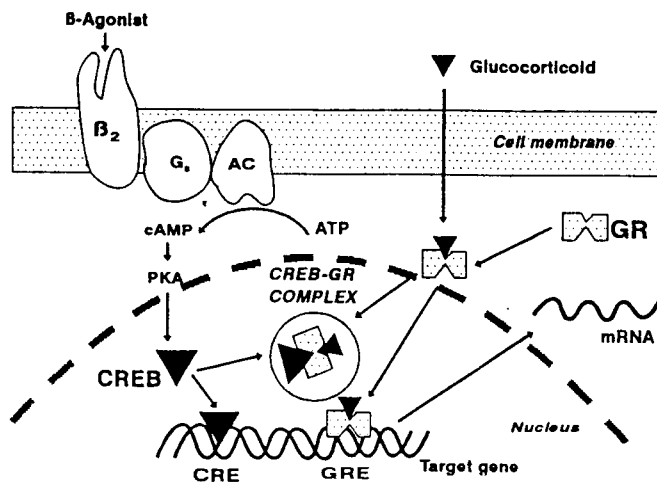


Fig. 3. 베타교감신경자극제에 의한 CREB와 glucocorticoids 수용체와의 반응.

성을 감소시켜, 전신적 스테로이드 치료에도 불구하고 급성 발작의 조절이 안되는 경우가 많다. 그러나 고용량의 스테로이드에 의하여 염증 반응이 한번 억제되면, 저용량의 스테로이드에 의하여도 쉽게 알레르기성 염증이 억제되게 된다. 알레르기 반응에 관여되는 cytokine인 IL-4도 T림프구의 GR수용체의 친화력을 억제하여 스테로이드의 작용을 억제하게 된다.

고농도의 베타 교감 자극제의 경우 세포내 cAMP를 상승시켜 CREB를 활성화 시킨다. CREB는 GR과 결합하여 GRE에 대한 결합을 낮추게 된다 (Fig. 3). 이런 이유로 고농도의 베타 교감신경 자극

제는 스테로이드 저항성을 보이게 된다. 월경직전에 천식의 악화가 오는 일부 여성 천식 환자도 스테로이드에 저항성을 보인다. Progesterone에 증상이 완화된다. 그 기전으로는 월경 전 estrogen의 상승과 progesterone의 감소로 GR의 친화력의 감소가 기전으로 추정된다. 바이러스도 전사인자를 활성화 시켜 GR의 역할을 감소시키게 된다.

3. 스테로이드 저항성 천식의 조절

스테로이드 의존성 환자에서는 고용량에 흡입용 스테로이드를 수주 또는 수개월간 흡입유지하면서 일중

호기 속도를 측정하면서 경구형 스테로이드에 용량을 줄이는 방법을 사용한다. 스테로이드의 용량을 줄일 수 있는 또 다른 약제의 하나로 Troleandromycin (TAO)은 microlide 계열의 항생제로써 theophylline이나 methylprednisone의 대사를 억제하여 혈중 농도를 높이는 것으로 되어있다. TAO는 methylprednisone에 특이적으로 반응하며 다른 스테로이드에는 용량을 안 미치는 것으로 되어 있다. 스테로이드 의존성 천식에서 TAO와 methylprednisone을 시도 사용해 볼 수 있다.

스테로이드 저항성 천식에서는 cyclosporin A, methotrexate 등의 면역 조절제의 사용이 시도될 수 있겠다. 추가적으로 짧은 반감기의 베타 교감신경 자극제 대신 긴 작용 시간의 베타 교감신경 자극제나 theophylline을 시도해 볼 필요가 있다. 저용량의 troleandromycin의 혼합 투여도 고려대상이 된다. 이외에도 leukotriene 길항제나 interferon-gamma를

시도해 볼 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) National Asthma Education Program: *Executive summary: Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health
- 2) Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK: *Glucocorticoid resistance in asthma*: *Am Rev Resp and Cri Care Med* 152:s125-s140, 1995
- 3) Efficacy and safety of inhaled corticosteroid in asthma: *Am Rev Respi Dis* 148:s1-s26, 1993
- 4) Cypcar D, Busse W: *Steroid-resistant asthma*: *J All Clin Immunol*. 92:362-372, 1993
- 5) Baraniuk JN: *Steroids in asthma. Molecular mechanisms of glucocorticoid actions*. *J All Clin Immunol* 97, s141-s182, 1996