



비용종을 동반한 만성비부비동염의 생물학적제제 치료

한 승 철¹ · 차 현 경² · 김 동 영¹

¹서울대학교 의과대학 이비인후과학교실

²순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부속 천안병원 이비인후과

Treatment with biological products for chronic rhinosinusitis with nasal polyp

Seung Cheol Han, MD¹ · Hyunkyung Cha, MD² · Dong-Young Kim, MD¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Background: Chronic rhinosinusitis (CRS) is further classified as CRS with nasal polyp and CRS without nasal polyp. It is also divided into type 2 and none-type 2 by immunological endotype. Nowadays, novel biological products targeting type 2 inflammation are developed and used for the treatment of CRS with nasal polyp.

Current Concepts: Dupilumab, which inhibits interleukin-4 and interleukin-13, and omalizumab, which targets immunoglobulin E, were recently approved and are currently being used as the treatment regimen for patients with recurrent CRS with nasal polyp in Korea. Many studies demonstrated enough effects of both biological products on nasal symptoms, including smell, quality of life, and polyp size. The indication of biological products is refractory CRS with nasal polyp with severe symptoms even after endoscopic sinus surgery. However, the main drawback of these biological products is a high cost since they are non-reimbursement regimens as defined by Korean national health insurance.

Discussion and Conclusion: Further research on the use of dupilumab and omalizumab in Korean patients will be needed because the Korean CRS endotype, which is characterized by less-type-2 CRS, is different from Western CRS endotypes. Additionally, investigations on the comparison of efficacy among various biological products are essential to prescribe the most appropriate biological products depending on the patients' endotypes.

Key Words: Rhinitis; Sinusitis; Nasal polyps; Biological products

Received: June 23, 2023 Accepted: July 21, 2023

Corresponding author: Dong-Young Kim

E-mail: dongkim@snu.ac.kr

© Korean Medical Association

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 use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

만성비부비동염(chronic rhinosinusitis)은 비강 및 부비동의 12주 이상 지속되는 염증을 의미하며, 코막힘, 콧물, 안면부 통증, 후각 감퇴 등의 증상이 주로 동반된다[1]. 만성비부비동염은 임상적인 특성에 따라 두 가지 표현형(phenotype)

으로 분류되며, 면역학적인 특성에 따라 내재형(endotype)으로 분류된다. 만성비부비동염의 표현형은, 비내시경으로 관찰하였을 때 비용종(nasal polyp)이 동반되어 있는 만성비부비동염(chronic rhinosinusitis with nasal polyp)과 비용종이 동반되어 있지 않는 만성비부비동염으로 나누어진다. 한국에서 만성비부비동염은 전체 인구의 8.4% 정도의 유병률을 가진다고 알려져 있으며, 비용종이 동반되어 있는 만성비부비동염의 유병률은 2.6%인 것으로 알려져 있다[2].

비용종이 동반되어 있는 만성비부비동염의 경우, 그렇지 않은 경우보다 치료가 더 어려우며, 환자들이 느끼는 증상의 정도도 더 심한 것으로 알려져 있다[3]. 하지만 똑같이 비용종이 동반된 만성비부비동염의 경우라도, 환자에 따라 수술 및 약물치료에 반응이 좋은 경우도 있고, 반응이 좋지 않거나 재발이 잦은 경우도 있다. 이러한 점에서 최근 비용종이 동반된 만성비부비동염은 하나의 질환이 아니고, 여러가지 내재형으로 구성된 질환으로 보고, 면역학적 특성에 따라 만성비부비동염을 몇 가지 내재형으로 분류하게 되었다. 만성비부비동염의 내재형은 2형 염증(type 2 inflammation) 인지, 아닌지(none-type 2 inflammation)로 분류된다[4].

2형 염증과 만성비부비동염

2형 염증이란, 제2형 선천성 림프구(innate lymphoid cell 2)와 도움T세포(helper T cell, Th2 cell)의 활성화, 인터루킨(interleukin, IL) 4번, 5번, 13번 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13), 면역글로불린 E (immunoglobulin E) 등의 매개, 호산구와 비만세포의 반응 등이 동반되는 염증반응이다. 일측성(unilateral) 2형 만성비부비동염의 대표적인 예로는 알레르기성 진균성 비부비동염(allergic fungal rhinosinusitis)이 있고, 양측성(bilateral) 2형 만성비부비동염의 예로는 일부 비용종이 동반된 만성비부비동염, 호산구성 비부비동염(eosinophilic chronic rhinosinusitis), 중심 구획 알레르기 질환(central compartment allergic disease), 양측성 알레르기성 진균성 비부비동염이 있다.

만성비부비동염의 기본 치료는 비강내 분무 스테로이

드(intranasal corticosteroid)의 사용과 코 세척(nasal irrigation)이며, 이를 통해 잘 조절되지 않을 경우 전신 스테로이드를 사용할 수 있다. 또한 약물치료에 잘 반응하지 않으면 부비동 내시경수술(endoscopic sinus surgery)을 고려하게 된다[1]. 잘 시행된 부비동 내시경수술은 대부분의 코 증상을 호전시키나, 2형 만성비부비동염은 수술 후 더 높은 확률로 재발하는 등 장기적인 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다[5,6]. 이에 2형 염증반응을 표적으로 하는 생물학적 제제들이 최근 만성비부비동염 치료에 각광을 받기 시작했다. Dupilumab (Dupixent; Regeneron Pharmaceuticals Inc.)은 IL-4번 및 13번 수용체 복합체와 공유되는 IL-4번 수용체 알파 subunit (IL-4R α)에 특수하게 결합하는 단일 클론항체로, IL-4번과 13번의 신호전달을 억제한다. 오말리주맙(omalizumab)은 면역글로불린 E에 대한 단일클론항체로, 면역글로불린 E에 부착해 비만세포와의 결합을 방해한다. 한국에서는 2021년 3월부터 dupilumab이, 4월부터는 오말리주맙이 비용종을 동반한 만성비부비동염 치료에 사용되도록 승인되었다.

만성비부비동염에서 생물학적제제의 효과

일부 만성비부비동염에서 비용종과 후각 저하 등의 증상이 어떻게 발생하는지 그 정확한 메커니즘은 현재까지도 정확히 알려져 있지 않지만, 현재 승인되어 사용되고 있는 두 생물학적제제(dupilumab, omalizumab)는 비용종의 크기 감소 및 후각 호전에 효과가 있다.

비용종을 동반한 만성비부비동염에서 dupilumab의 사용에 대한 3상 임상시험(SINUS-24, 52)에 따르면, 24주간 2주에 한 번씩 dupilumab 주사를 맞았을 때 비강폴립점수(nasal polyp score)가 초기 5.97점에서 약 2점 정도 감소하였으며, 초기 8주 동안 약 1.5점 정도 감소하였다[7]. 또한 후각저하점수도 3점 만점에 4주간 0.4점 감소, 8주간 1점 감소를 보였다. 이후부터는 좀 더 천천히 치료 기간 동안 지속적으로 감소하며, 치료 중단 시 2달 정도 유지되다가 다시 악화되는 것을 확인할 수 있었다. Dupilumab으로 치료

를 받은 군은 대조군에 비해 Lund-Mackey 점수, 코막힘, 율혈 등에서도 유의하게 좋은 결과가 나타났고, 추가적인 전신 스테로이드제 사용의 필요성이나 수술적 치료의 필요성도 감소했다.

오말리주맙의 경우, 천식과 같은 알레르기 질환에서의 그 효과가 오래 전부터 연구되어 왔던 바 있다[8]. 비용종을 동반한 만성비부비동염에서 오말리주맙 사용에 대한 3상 임상시험(POLYP 1, POLYP 2)에 따르면, 초기 비강폴립점수가 약 6점이었는데 24주 뒤 1점 정도 감소되는 것이 확인되었다[9]. 또한 dupilumab과 마찬가지로 초기 2달간 대부분의 치료효과가 나타났다. 오말리주맙으로 치료를 받은 군에서 대조군에 비해 sino-nasal outcome test 22 (SNOT-22), 후각인지검사 점수(University of Pennsylvania smell identification test), 전체적인 코 증상 점수, 코막힘, 후각 소실, 후비루, 콧물 등에 대한 평가도 유의하게 좋은 결과를 보였다.

만성비부비동염에서 생물학적제제의 사용 적응증

비용종이 동반된 만성비부비동염 환자들에서 dupilumab, omalizumab과 같은 생물학적제제의 사용에 대한 가이드라인은 2019년 발표된 European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases [10], 2020년 발표된 European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps [11]에서 제시하고 있다. 약간의 차이는 있으나, 공통적으로는 부비동 내시경수술을 받은 비용종이 동반된 만성비부비동염 환자들 중, 다음 5가지 조건 중 3가지 이상을 만족하는 환자의 경우에 적용이 가능하다고 이야기하고 있다. (1) 2형 염증반응의 근거(면역글로불린 E 수치가 100 IU/mL 이상, 혹은 혈중 호산구 수치 250 cells/ μ L 이상, 혹은 조직내 호산구 수치 10/HPF (\times 400, high pass filter) 이상)가 있거나, (2) 전신적인 스테로이드 사용이 지속적으로 필요하거나(1년에 2주기 이상의 전신적인 사용이 요구되거나, 3개월 이상 저용량의 전신적인 사용이 요구되는

경우), (3) 삶의 질을 심하게 저하시키거나(SNOT-22 점수 40점 초과), (4) 후각의 심각한 저하가 있거나(무후각증 등), (5) 주기적인 steroid 흡입이 필요한 천식이 동반된 경우가 그 5가지 조건이다.

만성비부비동염에서 생물학적제제의 한국 보험 기준과 처방 용량

한국에서 dupilumab의 경우, 만 18세 이상의 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성비부비동염의 추가 유지 치료로 그 효능이 인정되었으나, 2023년 6월 현재로는 건강보험급여로 인정되지 못하고 있다. 만성비부비동염에서 dupilumab은 2주 간격으로 300 mg씩 피하 투여하게 된다. 현재 사용되고 있는 Dupixent의 비급여 수가는 300 mg이 710,000원이다.

한국에서 오말리주맙의 경우, 만 18세 이상의 성인에서 기존 치료(비강 내 분무 스테로이드)에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성비부비동염의 추가 유지 치료로 그 효능이 인정되었으나, 2023년 기준으로 건강보험급여로 인정되지는 않는다. 만성비부비동염에서 오말리주맙의 적절한 투여 용량과 투여 빈도는 치료 시작 전 측정하는 면역글로불린 E의 기저치(IU/mL)와 체중(kg)에 의해 결정된다. 면역글로불린 E 기저치에 따라, 1회 75-600 mg을 2주 또는 4주 간격으로 피하 투여하게 된다. 현재 사용되고 있는 Xolair의 비급여 수가는 150 mg이 271,700원이다.

결론

2021년 3월부터 dupilumab이, 4월부터 오말리주맙이 비용종을 동반한 만성비부비동염 치료에 사용될 수 있게 된 것은 지속적으로 재발하는 난치성 만성비부비동염(refractory chronic rhinosinusitis) 환자들에게 또 하나의 중요한 치료 방법을 제공해주었다. 하지만 비싼 약가로 인해 부비동 내시경술에 비해 비용 대비 효용이 아직은 떨어진다는 연구

도 있다[12].

Dupilumab은 IL-4변, 13번 신호를 표적으로, 오말리주맙은 면역글로불린 E를 표적으로 하여 2형 면역 반응을 조절하는 약제들이고[13,14], 2형 면역 반응의 증세가 있는 환자에서만 이러한 생물학적제제를 고려하도록 제안되고 있다 [1]. 하지만 한국은 2형 만성비부비동염이 약 40% 정도로 알려져 있어, 서양에 비해 상대적으로 2형 만성비부비동염의 비율이 낮은 편이다. 이에 한국 환자들이 서양과는 다른 만성비부비동염의 특성을 가질 가능성이 있어, 서양의 연구결과에 따라 그대로 치료 대상군을 선정하기에 문제가 있을 수 있다[15-21]. 그러므로 한국의 어떤 환자에서 이러한 생물학적제제를 사용할지, 그리고 그 치료 반응이 어떨지 예측하고자 하는 연구들은 한정된 의료자원을 효율적으로 사용하기 위해 중요한 자료가 될 것이다.

현재 3상 임상시험까지 데이터가 나와있는 2형 면역 반응을 표적으로 하는 생물학적제제에는 dupilumab, omalizumab, mepolizumab이 있으며, 모두 비용중을 동반한 만성비부비동염 환자에서 삶의 질과, 코막힘, 비강폴립점수, 후각 저하를 호전시키는 것으로 알려져 있다[7,9,22]. 또한, 최근 한 메타분석에 따르면 그 중 dupilumab은 다른 생물학적제제들보다 유의하게 후각저하에 더 효과가 있으며, 비강폴립점수 등의 나머지 효과면에서는 유의한 차이가 없었다고 한다[23]. 이러한 생물학적제제들에 따른 효과의 비교에 대해서도 향후 추가적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

찾아보기말: 비염; 부비동염; 비용중; 생물학적제제

ORCID

Seung Cheol Han, <https://orcid.org/0000-0003-1981-9334>

Hyunkyung Cha, <https://orcid.org/0000-0002-3462-3789>

Dong-Young Kim, <https://orcid.org/0000-0002-4000-1011>

Conflict of Interest

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

Acknowledgement

This work was supported by the Seoul National University Hospital research fund (grant no. 04-2019-0260).

References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1-464.
2. Ahn JC, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:162-167.
3. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:565-572.
4. Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:318-325.
5. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61:1280-1289.
6. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-290.
7. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, 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;394:1638-1650.
8. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-190.
9. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:595-605.
10. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019;74:2312-2319.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology* 2020;58:82-111.
12. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, et al. Cost utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope* 2021;131:E26-E33.
13. Bachert C, Desrosiers MY, Hellings PW, Laidlaw TM. The role of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1099-1106.

14. Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001;32:76-102.

15. Kim SY, Park JH, Rhee CS, Chung JH, Kim JW. Does eosinophilic inflammation affect the outcome of endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis in Koreans? *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:e166-e169.

16. Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 1996;17:237-242.

17. Kim JW, Hong SL, Kim YK, Lee CH, Min YG, Rhee CS. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:925-930.

18. Cho SW, Kim DW, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Classification of chronic rhinosinusitis according to a nasal polyp and tissue eosinophilia: limitation of current classification system for Asian population. *Asia Pac Allergy* 2017;7:121-130.

19. Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:478-484.

20. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:961-968.

21. Ba L, Zhang N, Meng J, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy* 2011;66:1296-1303.

22. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1141-1153.

23. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology* 2021;59:151-163.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 비용종이 동반된 만성 비부비동염에서 수술적 치료 후 재발 된 경우 사용할 수 있는 생물학적제제에 대하여 최신 문헌을 정리하여 설명해 주고 있다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 특히 천식이나 아스피린 과민성 등 제2형 염증이 동반된 경우, 적절한 수술이나 약물치료에도 불구하고 재발하는 경우가 많다. 특히 생물학적제제의 처방 주기에 대한 실제적 예시와 더불어 국내에 허가된 두 약물의 차이를 일목요연하게 정리하였다. 생물학적제제는 현재는 높은 가격으로 처방에 대한 저항이 있기는 하지만, 우수한 효과와 낮은 부작용으로 인하여 처방 빈도가 증가할 것으로 예상된다. 이 논문은 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 새로운 패러다임인 생물학적제제 치료에 대한 이해를 높이고, 실제 진료 현장에서 활용되는 데 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]