

새로운 천식 치료제 : 항 Leukotriene제

고려대학교 의과대학 내과학교실

인 광 호

New Drugs for Asthma : Antileukotrienes

Kwang Ho In, M.D.

Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

천식은 만성적이고 지속적인 기도의 염증에 의한 기관지 과민반응(bronchial hyperresponsiveness)과 기도 폐쇄를 특징으로 한다. 천식 염증 반응시 기도 내에는 비만세포뿐 아니라 호산구, 대식세포, 임파구의 침착이 생기며, 이들 세포들에서 방출되는 여러 화학 매개물질들과 여러 종류의 cytokine들의 상호 작용에 의해 염증 반응이 지속된다¹⁾. 여러 화학 매개물질 중 leukotriene은 기관지 수축, 점액 분비 촉진, 기관지 점막 부종 및 혈관 투과성을 증가시켜 천식 유발에 중요한 역할을 한다²⁾. 따라서 새로운 천식 치료제로 항 leukotriene제에 대한 관심이 높아지고 있다. 최근에는 leukotriene 합성 억제제인 Zileuton과 leukotriene 수용체 길항제인 Zafirlukast와 Montelukast가 FDA의 공인을 얻어 천식 치료에 새롭게 사용되고 있다. 본 중설에서는 leukotriene의 생성 및 대사와 관련되어 항 leukotriene제의 효과 및 사용에 대하여 논해 본다.

Leukotriene 생성 및 대사

핵막에 있는 phospholipid로부터 cytosolic phos-

pholipase A₂ (cPLA₂)에 의해 arachidonic acid (AA)가 만들어진다. 이 물질은 cyclooxygenase 경로에 의해 prostaglandine, prostacycline과 thromboxane이 생성되며, 5-lipoxygenase (5-LO) 경로에 의해 cysteinyl leukotrienes(cysteinyl-LTs)인 LTC₄, LTD₄, LTE₄가 생성된다. 5-LO가 AA에 작용하기 위해서는 핵막 단백질인 5-lipoxygenase-activating protein(FLAP)이 필요하며, AA는 5-hydroperoxy-eicosatetraenoic acid (5-HPETE)를 거쳐 Leukotriene A₄가 생성된다. 과거에는 이 과정이 원형질막에서 이루어진다고 생각했다. 그러나 현재는 이 모든 것이 원형질막이 아니고 핵막에서 이루어진다고 밝혀졌다³⁾. 그 이유는 FLAP이 핵막에 존재하며, 세포질 내의 cPLA₂가 세포 자극에 의해 핵막으로 이동하며⁴⁻⁸⁾, 5-LO는 세포질 및 핵내에 존재하다가 자극에 의하여 역시 핵막으로 이동한다는 것이 밝혀졌기 때문이다^{4,5)}. LTA₄는 세포질 내에 있는 LTA₄ hydrolase에 의해 LTB₄로 대사되며, 핵막에 있는 LTC₄ Synthase에 의해 LTC₄가 되어 세포 밖으로 방출된다⁹⁾. 세포 밖에서 LTC₄는 여러 효소에 의해 LTD₄, LTE₄로 대사되고, LTE₄는

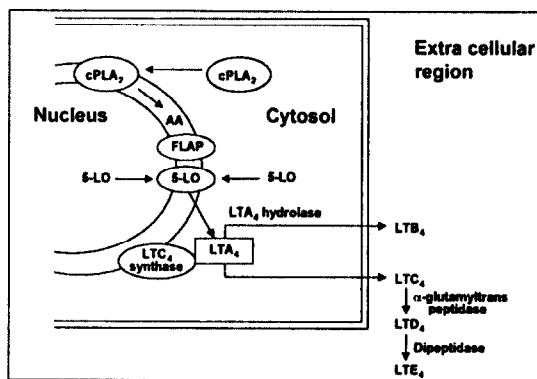


Fig. 1. Intracellular site of leukotriene synthesis. Following cell activation, cPLA₂ translocates from the cytoplasm to the nuclear envelope. Both nuclear and cytoplasmic 5-LO also translocate to nuclear envelope. cPLA₂ hydrolyzes nuclear membrane phospholipids to release arachidonate, which binds to FLAP for presentation to 5-LO for oxygenation.

소변으로 배설되기도한다. LTC₄, LTD₄, LTE₄를 통칭하여 cysteinyl-LTs 이라고 명명한다(Fig. 1).

천식에서 Leukotrienes의 역할

1. 기관지 수축

정상인이나 천식 환자에서 LTC₄, LTD₄를 흡입시켰을 때 기관지 수축력은 histamine 이나 methacholine의 수축력보다 1000배 이상 강하며, 작용시간도 10~30배 가량 길다¹⁰. 반면 LTE₄는 LTC₄나 LTD₄만큼 수축력이 강하지는 않지만 histamine 이나 methacholine보다는 강하다¹¹. 또한 LTC₄, LTD₄를 흡입시켰을 때 기관지 과민성이 증가하는 것이 보고되었다¹². 따라서 cysteinyl-LTs의 기관지 수축력은 매우 강한 것으로 사료된다.

체내 cysteinyl-LTs의 양은 혈중 cysteinyl-LTs의 측정이 기술적으로 어렵고 정확하지 않기 때문에¹³ 요중 LTE₄를 측정하여 간접적으로 계산한다. LTC₄

나 LTE₄를 체내에 주입했을 때 약 5-15% 정도가 소변으로 배설되기 때문에 요중 LTE₄를 측정하므로 체내 cysteinyl-LTs를 간접적으로 측정할 수 있다¹⁴.

알러젠 흡입에 의한 기관지 수축시 요중 LTE₄의 농도가 증가하며, FEV1의 감소와 비례하여 LTE₄의 요중 농도는 증가한다¹⁵. 운동 유발 천식 환자에서 운동 시 요중 LTE₄의 양은 보고자에 따라 달라서 논란이 있으나 역시 증가하는 것으로 사료된다¹⁶. 아스피린 유발 천식 환자에서도 아스피린 투여시 요중 LTE₄가 비아스피린 유발 천식 환자에 비하여 3-5배 증가한다¹⁷. Beta-agonist 흡입제만 사용하고있는 경증 천식 환자에서도 요중 LTE₄는 정상인 보다 매우 높다¹⁸.

따라서 cysteinyl-LTs의 기관지 수축력이나 여러 종류의 천식환자에서 요중 LTE₄의 농도가 증가하는 것을 고려할 때 cysteinyl-LTs는 천식에서 기관지 수축을 유발하는 중요한 매개물질로 사료된다.

2. 화학주성인자 (Chemotaxis)

LTB₄는 호중구 주성인자로 잘 알려져 있으나, 천식에서 호중구 및 LTB₄의 역할에 대해서는 잘 알려지지 않으며, 천식과의 관련성이 미약할 것으로 생각된다^{2,19}. Cysteinyl-LTs가 호산구 주성인자라는 것은 최근 몇 연구에 의해서 밝혀졌다. LTC₄, LTD₄ 등은 guinea pig에서 호산구 주성 물질로 입증되었으나²⁰, 사람에서는 확실치 않다. 최근에는 LTE₄, LTD₄가 호산구 화학 주성인자라는 것이 사람에서 보고되었으나²¹ 더 많은 추시가 요구된다.

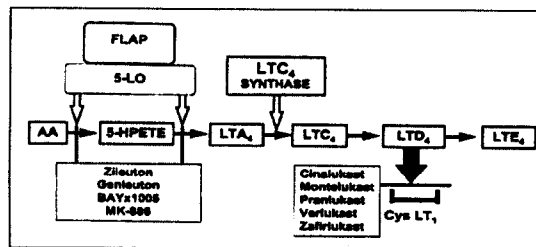


Fig. 2. Biosynthesis of the leukotrienes & antileukotriene drugs

Table 1. Representative leukotriene antagonists and inhibitors

Leukotriene D4 Receptor antagonists	5-Lipoxygenase Activating-protein antagonists	5-Lipoxygenase Inhibitors
Tomelukast (LY 171, 883)	MK-886	Zileuton(A 64077)*
MK-571	MK-0591	ZD 2138
Verlukast (MK-0679)+	BAY X1005	A-79157
Montelukast (MK-0476)*		
Zafirlukast (ICI 204, 219)*		
Pobilukast (SKF 104, 353)		
Pranlukast (ONO 1078)+		

*FDA-approved.

+Under investigation and development.

항 Leukotrienes제의 작용 기전

항 leukotriene 제는 2가지 종류로 구분할 수 있다 (Fig. 2). Leukotriene의 생성을 억제하는 약제와, cysteinyl-LTs 수용체 길항제이다. Leukotriene 생성을 막는 억제제로 5-LO 및 FLAP 억제제가 여기에 속한다. 이론적으로 이 약물들은 cysteinyl-LTs 뿐 아니라 LTB₄ 까지 합성을 저해시킨다. Zileuton¹⁹⁾은 5-LO 억제제의 대표적인 약제로 FDA의 공인을 얻었으며 임상에서 많이 사용하고 있다. FLAP 억제제들에는 MK-886, MK-05914, BAY×1005 등이 있는데 아직 실제 임상에서는 사용되고 있지 못하며 실험중에 있다. Cysteinyl-LTs 수용체 길항제는 주로 LTD₄, 수용체에 작용하여 억제하는 역할이 크지만 LTC₄, LTE₄의 효과도 억제한다. Zafirlukast, Pranlukast, Montelukast가 여기에 속하는 약물들이다²²⁾(Table 1).

천식 환자에서 항 Leukotriene제의 효과

1. 유발 천식에서의 효과

1) 알러젠 유발 천식(Allergen-induced asthma)

초기의 임상시험 약인 LY 171883은 알러젠에 의한

조기 천식반응을 감소시켰으나 강력하지는 못했다²³⁾. 그후 좀더 강력한 약제인 MK-571은 알러젠에 의한 조기 및 후기 반응을 강력히 억제시켰다²⁴⁾.

Zafirlukast는 조기 천식반응을 80%, 후기 천식반응을 45% 감소시켜 알러젠 유발 천식반응을 강력히 억제시키는 약제로 인정받았다²⁵⁾. 이들은 모두 leukotriene 수용체 길항제에 속한다.

FLAP 억제제인 MK-886, MK-0591도 알러젠에 의한 조기 천식반응을 억제시킨다^{26, 27)}. 그러나 5-LO 억제제인 Zileuton은 알러젠에 의한 조기 및 후기 천식반응의 억제효과는 거의 없었다^{28, 29)}. 따라서 leukotriene 수용체 길항제 및 FLAP 억제제는 알러젠 유발 천식반응에 효과가 있으나 5-LO 억제제인 Zileuton은 효과가 없는 것으로 사료된다. 이처럼 효과에 차이가 나는 이유는 아직 잘 설명을 못하고 있다.

2) 찬공기 및 운동 유발 천식(Cold-air-induced & Exercise-induced asthma)

찬 공기에 의한 천식 유발이나 운동성 천식의 발병 기전은 정확히 밝혀져 있지는 않지만 비슷한 기전일 것으로 추측한다. 찬 공기에 의한 천식 유발에서 LY171883 약제를 유발 시험 전에 2주간 사용했을 경우 찬 공기에 의한 FEV₁의 20% 감소를 위해서는 24%의 폐열소실(Respiratory heat loss)의 증가 있

Table 2. Overview of representative studies with leukotriene antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors

Asthma Model	Drug	Daily Dosage	Study Duration	No. of Patients	Outcome
Allergen-induced asthma	Zafirlukast	40mg	Single dose	10	significantly attenuated the early & late phase bronchoconstriction
Exercise-induced asthma	Zafirlukast	20mg	Single dose	8	Attenuation of mean FEV ₁ * decrease of 22%
	Zileuton	2.4g	2d	24	Bronchospasm inhibited 41% versus placebo
	Montelukast	10mg	12wk	110	Bronchospasm inhibited 47.4% versus placebo
Aspirin-induced asthma	Pobilukast	893 µg inhaled	Single dose	6	FEV ₁ * drop attenuated 47%
	Verlukast	750mg	Single dose	8	4.4-fold right shift of dose-response curve in all patients
	Zileuton	2.4g	1wk	8	FEV ₁ * unchanged after challenge/nasal, gastrointestinal, dermal symptoms blocked
Chronic asthma	Zafirlukast	10mg, 20mg, 40mg	6wk	276	↑ FEV ₁ *, ↓ symptoms, ↓ β-agonist use; Dose dependent improvement noted
	Zileuton	2.4g, 1.6g, or placebo	4wk	139	↑ FEV ₁ *, ↑ PEFR ⁺ /↓ symptoms, ↓ β-agonist use
		2.4g, 1.6g, or placebo	13wk	401	↑ FEV ₁ *, ↑ quality of life/↓ asthma exacerbations requiring oral corticosteroids
	Montelukast	2mg, 1mg, 50mg	3wk		↑ FEV ₁ , ↑ PEFR, ↓ β-agonist use, ↓ symptoms
		10mg, 100mg, 200mg	6wk	343	↑ FEV ₁ , ↑ PEFR, ↑ quality of life score
	Pranlukast	900mg	6wk	79	steroid-sparing effect
		450mg	4wk	22	↓ symptoms
		450mg, 675mg	4wk	135	↑ FEV ₁ , ↑ PEFR, ↓ symptoms

*FEV₁ denotes the forced expiratory volume in 1 s.

⁺PEFR denotes the peak expiratory flow rate.

어아 함을 보고했다³⁰⁾. 또한 찬 공기 유발시험 전 3 시간 전에 Zileuton을 전처치 했을 경우 FEV₁의 10 % 감소를 위해 폐 열소실이 47 % 증가해야함을 보고 했다³¹⁾. 따라서 leukotriene 수용체 길항제나 5-LO 억제제 모두 찬공기 유발 천식에 효과가 있는 것으로

판명되었다.

운동 유발 천식에서 MK-571을 유발 전 20분에 전처치하면 placebo군은 FEV₁이 25 % 감소한데 비 하여 전처치군은 9 %가 감소하여 효과가 있음을 증명 하였다³²⁾. 운동성 천식환자 24명에서 Zileuton을 운

동 유발 시작 전 2일 동안 전처치했을 경우 placebo에 비하여 41%에서 기관지경련(bronchospasm)을 막을 수 있었다³³⁾. Zafirlukast 20mg을 경구로 운동 유발시험 2시간 전에 사용했을 경우 placebo군이 FEV₁이 36% 감소한데 비해 사용군은 22% 감소하였다³⁴⁾. 또한 이 약제를 흡입용으로 사용했을 때도 운동 유발 천식의 예방효과가 있었다. 최근에는 Montelukast를 10mg을 경구로 12주간 투여하여 운동 유발성 기관지 수축에 대한 방어 효과를 보았는데 그 효과가 우수하여 FEV₁ 곡선면 면적이 개선되었다³⁵⁾.

따라서 5-LO 억제제나 cysteinyl-LTs 수용체 길항제 모두가 찬공기 유발 및 운동 유발 천식 예방에 효과가 있음이 증명되었다.

3) 아스피린 유발 천식(Aspirin-induced asthma) 천식환자의 5-10%는 aspirin이나 NSAIDS를 사용했을 경우 기관지수축 및 폐외증상을 일으킨다. 그 기전은 정확히 밝혀져 있지는 않지만 cysteinyl-LTs이 큰 역할을 하는 것으로 생각된다. 상기 약제를 사용했을 때 cyclooxygenase가 억제되고 leukotrienes을 형성하는 5-LO 경로가 우세해짐에 따라 cysteinyl-LTs이 많이 생성되기 때문일 것으로 사료된다³⁶⁾.

Israel 등은 아스피린 유발 천식환자에서 Zileuton (2.4g/day)을 1주일간 투여했을 때 아스피린에 의한 기관지수축을 방지 할 수 있었고, 비 증상, 소화기 증상 등 폐외 증상도 막을 수 있었다고 보고했다³⁷⁾. 다른 5-LO 억제제인 ZD2138도 아스피린 유발 기관지 수축의 예방 효과가 있는 것으로 보고되었고³⁸⁾, 그밖에 LTD₄-수용체 길항제인 Pobilukast, Verlukast 등도 아스피린 유발 기관지 수축의 예방 효과가 보고되었다^{39, 40)}.

따라서 항 leukotriene제를 사용했을 경우 부분적으로 혹은 완전하게 아스피린 유발천식을 막을 수 있다. 특히 Zileuton은 기관지 수축 뿐 아니라, 비 증상, 소화기 증상, 피부 증상도 막을 수 있었다. 아스피린 유발 천식은 다른 약제로는 억제할 수 없으며 오직 항

leukotriene제만이 효과가 있다는 것은 주목할만하다.

2. 만성 천식에서의 효과

만성 천식에서 항 leukotriene제의 효과는 1989년 Cloud등이 LY171883를 6주간 투여한 후 증상 및 폐기능의 호전을 보고한 것이 첫 번째이다⁴¹⁾. 그후 5-LO억제제인 Zileuton에 대한 연구가 많이 진행되었는데 β -agonist 흡입제만 사용하고 있는 경증 내지 중등증 천식 환자 139명에서 4주간 투여한 결과 (1.6g/day 혹은 2.4g/day) FEV₁이 각각 10.9%(0.24L), 13.4%(0.32L)가 증가했으며 증상 및 최대 호기 속도(PEF)가 호전되었음을 보고했다⁴²⁾(Fig 3). 2.4g/day씩 좀더 오랜 기간인 13주와 6개월 사용했던 연구에서도 FEV₁이 15.7%, 19%씩 상승하고 steroid-sparing 효과가 있음을 증명하여 오랫동안 사용하여도 효과가 지속되는 것을 보여주었다^{43, 44)}.

Leukotriene 수용체 길항제인 Zafirlukast 연구에 의하면, 기저 FEV₁이 예측치의 40-75%에 해당하며, 흡입 β -agonist나 theophylline만 사용하고 있는 경증 및 중등증 천식 환자에서 하루에 10mg, 20mg, 40mg을 6주 사용한 결과 FEV₁이 각각 7%, 6%, 11% 증가 했으며 증상도 호전 되었다. 또한

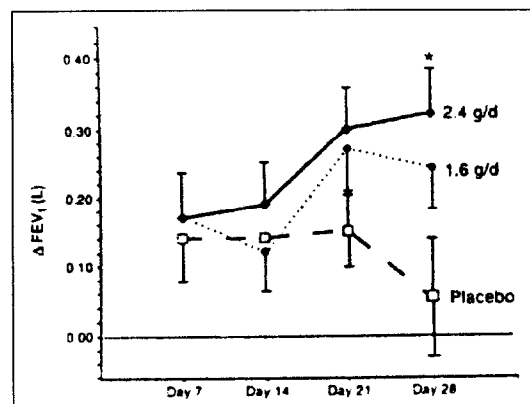


Fig. 3. Change in FEV₁ after 4 wk of treatment with Zileuton or placebo in patients with chronic asthma.

Zafirlukast를 40mg씩 6주 사용한 군에서는 야간 천식 발작의 빈도도 감소했으며, 흡입 albuterol의 사용횟수도 감소했다⁴⁵⁾.

Montelukast는 최근에 와서 임상 연구가 많이 이루어진 약제이다. Montelukast의 용량을 하루에 2mg, 10mg, 50mg씩 3주간 사용한 연구에 의하면 10mg과 50mg을 사용한 군이 2mg를 사용한 군보다 치료 효과가 컸지만, 이 세가지 용량 모두에서 placebo군보다 FEV₁, PEF가 의미있게 증가했으며, β -agonist의 사용 빈도도 줄일 수 있었다⁴⁶⁾. 좀 더 오랜기간인 6주, 12주 치료한 연구에서도 FEV₁, PEF, quality of life score가 호전되어 장기간 사용한 경우에도 치료 효과가 있는 것으로 확인되었다^{47, 48)}.

최근 일본에서 개발하여 일본에서는 광범위하게 사용되고 있는 Pranlukast는 우리나라에 도입된 유일한 항 leukotriene 제제이다. 흡입 Beclomethasone을 1500 μ g 이상 사용하고 있는 환자에서 900mg씩 6주간 사용한 결과 FEV₁의 변화는 없었으나 사용하고 있는 흡입 beclomethasone의 양을 줄일 수 있어서 steroid-sparing 효과가 있는 것으로 입증되었다⁴⁹⁾. 또한 용량을 하루에 450mg, 675mg으로 4주 치료한 연구에 의하면 FEV₁, PEF의 의미있는 증가와 천식 증상의 감소가 있어서 만성 천식에 유효한 것으로 판명되었다⁵⁰⁻⁵²⁾. 우리나라에서도 여러 기관에서 합동으로 연구가 수행되었다. 경증 및 중등증 천식(FEV₁이 예측치의 60-85%) 환자 206 명에서 이중맹검 위약 실험을 하였다. Pranlukast 450mg 씩 4주 투여한 결과 PEF가 405.2 $\pm$ 10.6 L/min에서 417 $\pm$ 11.0 L/min으로 증가하였으며 증상도 좋아졌다⁵³⁾.

여러 연구를 종합해보면 항 leukotriene제는 만성 천식 치료에 효과가 있는 것으로 밝혀졌지만, FEV₁의 증가는 β -agonist의 효과 보다는 훨씬 뒤떨어지는 것을 알 수 있다. 그러나 기관지 이완 효과 이외에 steroid-sparing 효과를 갖고 있어서 천식에 추가적으로 사용할 수 있는 약제로 사료된다. 유발 및 만성 천식에서 항 leukotriene제의 효과에 대하여 Table

2에서 요약하였다.

3. 항 leukotriene 제의 부작용

Zileuton은 사용자의 약 2~5%에서 간기능 장애를 초래한다. 따라서 간 효소인 ALT, AST의 증가를 볼 수 있다. 이 효소의 증가는 사용 후 3개월 이내에 올라가는 것으로 보고되고 있다^{43, 44, 54)}. 따라서 이 약제를 사용하는 환자에서는 처음 3개월은 매달 간기능 검사를 시행하고 그후 1년간은 2~3개월에 한번씩 검사해야 한다. 간기능 장애는 이 약을 중단하면 원상 회복된다.

Zafirlukast는 4% 정도에서 간기능 장애를 초래한다. 하지만 ALT, AST의 상승은 미약한 것으로 알려져있다. 그외에 두통, 구토, 설사등의 부작용을 초래할 수 있다. 이 약을 사용하고 있는 환자에서 간기능의 추적 검사 계획에 대하여는 정립된 것이 없지만 적당한 기간을 두고 간기능 검사를 하는 것이 좋다⁴⁵⁾. 또한 이 약제를 사용하고 있는 중에 환자가 사용하여 오던 경구용 스테로이드를 줄이면 Churg-strauss syndrome이 발생할 수 있다고 하는데 그 인과 관계는 정확치 않다²²⁾. 이 점에 대해 Wechsler등⁵⁵⁾은 스테로이드 의존성 천식환자 8명에서 Zafirlukast를 사용하므로 경구용 스테로이드를 줄일 수 있었는데, 이 과정에서 말초 혈액 호산구 증가, 폐침윤, 심근염등이 발생하는 것을 관찰하였다. 이 환자들에서 경구용 스테로이드를 다시 올렸을 경우 상기 증상들이 없어졌다고 보고했다. 이것은 아마도 Zafirlukast 자체에 의한 알러지반응에 의한 것이거나 또는 원래 Churg-strauss syndrome을 갖고 있는 환자가 천식의 형태로 표현된 상태에서, 항 leukotriene 제를 추가하면서 경구용 스테로이드를 줄이는 과정에서 Churg-strauss syndrome이 악화되어 증상이 나타난 것이 아닌가 생각된다. 아무튼 자세히 규명되어야 할 과제이다.

그 외에 Montelukast는 간기능 저하의 부작용이 거의 없는 것으로 보고되고 있으며 다른 부작용도 거

의 없어서 안전하게 사용할 수 있는 약제로 평가 받고 있다⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

4. 항 leukotriene 제의 적응증

이 약제들은 1995년도에 NHLBI/WHO workshop 에서 발간한 Global Initiative for Asthma에서 설정한 단계별 치료의 항목에는 들어가 있지 않았다. 그러나 1997년 NAEPP(national asthma education and prevention program)에서 발간한 Expert panel report 2의 지침서에서는 12세 이상의 경증 지속성 천식환자(Step II)에서 흡입 스테로이드제나 cromolyn, nedocromil제 대용으로 Zafirlukast나 Zileuton을 사용할 수 있다고 했지만 어느 단계에, 어떤 상황에서 사용할 것인가는 정립되어 있지 않다. 그 동안의 연구를 종합하면 다음과 같은 때 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 첫째, 경증 지속성 천식(step II)에서 흡입용 스테로이드 사용으로 잘 조절 되지 않을 때 추가할 수 있다. 둘째, 중등증 및 중증 천식에서 고용량의 스테로이드를 사용하고 있을 때 추가적으로 이 약제를 사용하여 스테로이드 양을 줄이는 효과를 얻을 수 있을 것이다. 셋째, 흡입 스테로이드제를 사용해야되는 환자 중에서 기술적으로 이 약제 사용을 잘하지 못하거나 사용을 거부하는 환자에서 대체 약물로 사용해 볼 만하다. 넷째, 아스피린 유발 천식 환자에서 아스피린이나 NSAIDs를 같이 사용해야 되는 환자에서는 항 leukotriene 제제를 같이 투여해 볼 만하다. 다섯째, 어떤 유형의 혹은 어떤 군의 천식에서는 이 약제가 좋은 반응을 보일것으로 사료 되는데, 특히 스테로이드 저항성 혹은 스테로이드 의존성 천식에서는 써 볼 만하다²²⁾. 그러나 항 leukotriene 제의 정확한 적응증에 대하여는 더 많은 연구가 되어야 할 것이다.

5. Zileuton 치료에서 반응군과 비반응군

천식은 heterogenous한 질환으로 병태 생리도 다양

하다. 따라서 항 leukotriene제를 사용할 경우 leukotriene이라는 매개물질을 억제할 수는 있어도 다른 매개물질은 억제할 수 없다. 따라서 항 leukotriene제는 치료 효과가 미약할 수 있다. 같은 제제를 사용하더라도 어떤 천식군은 치료 반응이 좋은데 반하여 어떤 천식군은 반응이 미약하거나 없을 수 있다.

Zileuton 치료에서도 마찬가지이다. 따라서 Zileuton 치료시 FEV₁이 25% 이상 증가하는 군과 25% 미만으로 증가하는 군이 있어서 FEV₁이 25% 이상 증가하는 군을 반응군이라고 명명할 수 있다. 최근에는 5-LO 유전자의 전사인자 부착 부위에 자연적으로 존재하는 유전자 다형성(polymorphism)이 있음을 보고 하였다. 이 전사인자 부착 부위의 염기서열은 -GGGCGG- 로 정상에서는 이 염기서열이 5개가 병렬로 연결되어 있다(-GGGCGG-)₅. 하지만 이곳에 이 염기서열이 1개, 2개, 3개가 빠진 형태의 다형성이 보고되고 이 형태의 다형성을 가진 유전자는 5-LO 효소 발현의 감소를 가져옴을 보고하였다⁵³⁾. 따라서 Zileuton을 사용한 천식 환자에서 반응군과 비반응군의 유전자형은 틀릴것으로 생각된다.

Drazen등⁵⁷⁾은 Zileuton 치료시 FEV₁이 25% 이상 증가한 반응군에서는 정상 유전자형이 많으며, 비반응군에서는 돌연변이형이 많다고 보고하여 반응군과 비반응군을 유전학적으로 설명하고 있다.

참 고 문 헌

1. Bousquet, J., P. Chenz, J. Y. Lacoste, G. Barneon, N. Ghavanian, I. Enander, P. Venge, S. Ahlstedt, J. Simony-Lafontaine, P. Godard, and F. B. Michel. Eosinophilic inflammation in asthma. N. Engl. J. Med. 323 : 1033-1039, 1990.
2. Samuelsson, B., S. E. Dahlen, J. A. Lindgren, C. A. Rouzer, and C. N. Serhan. Leukotrienes and lipoxins : structures, biosynthesis, and biological effects. Science 237 : 1171-1176, 1987.

3. Peters-Golden M. Cell biology of the 5-lipoxygenase pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : S227, 1998.
4. Peters-Golden, M., and R. McNish. Redistribution of 5-lipoxygenase and cytosolic phospholipase A₂ to the nuclear fraction upon macrophage activation. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 196 : 147-153, 1993.
5. Woods, J., J. Evans, d. Ethier, S. Scott, P. J. Vickers, L. Hearn. S. Charleson, J. A. Heibein, and J. I. Singer. 5-Lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein are localized in the nuclear envelope of activated human leukocytes. *J. Exp. Med.* 178 : 1935-1946, 1993.
6. Glover, S., T. Bayburt. M. Jonas, E. Chi, and M. Gelb. Translocation of the 85f-kDa phospholipase A₂ from cytosol to the nuclear envelope in rat basophilic leukemia cells stimulated with calcium ionophore or IgE/antigen. *J. Biol. Chem.* 270 : 15359-15367, 1995.
7. Schievella, A., M. Regier. W. Smith. and L. Lin. Calcium-mediated translocation of cytosolic phospholipase A₂ to the nuclear envelope and endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 270 : 30749-30754, 1995.
8. Peters-Golden, M., K. Song. T. Marshall, and T. Brock. Translocation of cytosolic phospholipase A₂ to the nuclear envelope elicits topographically localized phospholipid hydrolysis. *Biochem. J.* 318 : 797-803, 1996.
9. Penrose, J. F., J. Spector, B. K. Lam, D. S. Friend, K. Xu, R. M. Jack, and K. F. Austen. LTC₄ synthase at nuclear membrane. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152 : 283-289, 1995.
10. Barnes, N. C., P. J. Piper, and J. F. Costello. Comparative effects of inhaled leukotriene C₄, leukotriene D₄, and histamine in normal human subjects. *Thorax* 39 : 500-504, 1984.
11. Davidson AB. Lee TH. Scanlon PD, et al. Bronchoconstrictor effects of leukotriene E₄ in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 135 : 333-337, 1987.
12. O'Hickey, S. P., R. J. Hawksworth, C. Y. Fong, J. P. Arm. B. W. Spur, and T. H. Lee. Leukotrienes C₄, D₄, and E₄ enhance histamine responsiveness in asthmatic airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144 : 1053-1057, 1991.
13. Heavey DJ, Soberman RJ, Lewis RA, Spur B, Austen KF. Critical considerations in the development of an assay for sulfidopeptide leukotrienes in plasma. *Prostaglandins* 33 : 693-708, 1987.
14. Maltby NH, Taylor GW, Ritter JM, Moore K, Fuller RW, Dollery CT. Leukotriene C₄ elimination and metabolism in man. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 3-9, 1990.
15. Slad K, Dworski R, Fitzgerald GA, et al. Allergen-stimulated release of thromboxane A₂ and leukotriene E₄ in humans : effect of indomethacin. *Am Rev Respir Dis* 141 : 1441-1445, 1990.
16. Kikawa Y, Miyanomae T, Inoue Y, et al. Urinary leukotriene E₄ after exercise challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 89 : 1111-1119, 1992.
17. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW. et al. Urinary leukotriene-E₄ concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1025-1029, 1994.
18. Asano K, Lilly CM, O'Donnell WJ, et al. Diurnal variation of urinary leukotriene E₄ and histamine excretion rates in normal and mild-to-moderate asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 96 : 643-651, 1995.
19. Lewis, R. A., K. F. Austen, and R. J. Soberman. Leukotrienes and other products of the 5-

- lipooxygenase pathway : biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N. Engl. J. Med.* 323 : 645-655, 1990.
20. Foster, A., and C. C. Chan. Peptide leukotriene involvement pulmonary eosinophil migration upon challenge in the actively sensitized guinea pig. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 96 : 279-284, 1991.
21. Diamant Z, Hiltermann JT, vanRensen EL. et al. The Effect of Inhaled Leukotriene D₄ and Methacholine on Sputum Cell Differentials in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1247-1253, 1997.
22. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1363-1371, 1998.
23. Fuller RW, Black PN, Dollery CT. Effect of the oral leukotriene D₄ antagonist LY 171883 on inhaled and intradermal challenge with antigen and leukotriene D₄ in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 83 : 939-944, 1989.
24. Rasmussen JB, Eriksson LO, Margolskee DJ, Tagari P, Williams VC, Andersson KE. Leukotriene-D₄ receptor blockade inhibits the immediate and late bronchoconstrictor responses to inhaled antigen in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90 : 193-201, 1992.
25. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204.219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 337 : 690-694, 1991.
26. Friedman Bs, Bel EH, Buntinx A, et al. Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen-induced airway responses. *Am Rev Respir Dis* 147 : 839-844, 1993.
27. Diamant Z, Timmers MC, Vanderveen H, et al. the effect of MK-0591, a novel 5-lipoxygenase activating protein inhibitor. on leukotriene biosynthesis and allergen-induced airway responses in asthmatic subjects in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 95 : 42-51, 1995.
28. Hui KP, Taylor IK, Taylor GW, et al. Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax* 46 : 184-189, 1991.
29. Nasser SM, Bell GS, Hawksworth RJ, et al. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on allergen-induced early and late asthmatic responses. *Thorax* 49 : 743-748, 1994.
30. Israel E, Juniper EF, Callaghan JT, et al. Effect of a leukotriene antagonist, LY171883, on cold air-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 140 : 1348-1353, 1989.
31. Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, et al. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 323 : 1740-1744, 1990.
32. Manning PJ, Watson RM, Margolskee DJ, Williams VC, Schwartz JL, O'Byrne PM. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D₄-receptor antagonist. *N Engl J Med* ; 323 : 1736-1 : 39, 1990.
33. Meltzer, S. S., J. D. Hasday, J. Cohn, and E. R. Bleeker. Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton : a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 931-935, 1996.
34. Finnerty, J., R. Wood-Baker, H. Thomson, and S. Holgate. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 : 746-749, 1992.
35. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antago-

- nist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 339 : 147-52, 1998.
36. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 94 : 1046-1056, 1994.
37. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1447-1451, 1993.
38. Nasser SM, Bell GS, Foster S, et al. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax* 94 : 1046-1056, 1994.
39. Christie, P. E., C. M. Smith, and T. H. Lee. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144 : 957-958, 1991.
40. Dahlen, B., M. Kumlin, D. J. Margolskee, C. Larsson, H. Blomqvist, V. C. Williams, O. Zetterstrom, and S. E. Dahlen. The leukotriene receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur. Respir. J.* 6 : 1018-1026, 1993.
41. Cloud ML, Enas GC, Kemp J, et al. A specific LTD₄/LTE₄-receptor antagonist improves pulmonary function in patients with mild, chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 140 : 1336-1339, 1989.
42. Israel E, Rubin P, Kemp JP, et al. the effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med* 119 : 1059-1066, 1993.
43. Israel, E., J. Cohn, L. Dube, and J. M. Drazen. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 275 : 931-936, 1996.
44. Liu, M. C., L. M. Dube, J. Lancaster, and the Zileuton Study Group. Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma : a 6-month randomized multicenter trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98 : 859-871, 1996.
45. Spector, S., L. Smith, M. Glass, and the Accolate Asthma Trialists Group. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D₄ antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 : 618-623, 1995.
46. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, Reiss TF. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *European Respiratory Journal.* 11(6) : 1232-9, 1998 Jun.
47. Altman LC, Munk Z, Seltzer J, Noonan N, Shingo S, Zhang J, Reiss TF. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 102(1) : 50-6, 1998 Jul.
48. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma : a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Archives of Internal Medicine.* 158(11) : 1213-20, 1998 Jun 8.
50. Oosaki R, Mizushima Y, Kashii T, Kawasaki A, Kobayashi M. Therapeutic effect of pranlukast, a selective cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchial asthma. *International Archives of Allergy & Immunology.* 114(1) : 97-100, 1997 Sep.

51. Grossman J. Faiferman I. Dubb JW. Tompson DJ. Busse W. Bronsky E. Montanaro A. Southern L. Tinkelman D. Results of the first U.S. double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study in asthma with pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist. *Journal of Asthma*. 34(4) : 321-8, 1997.
 52. Barnes NC. Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist : results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax*. 52(6) : 523-7, 1997 Jun.
 53. Yoo SH, Park SH, Song JS, Kang KH, Park CS, Yoo JH, Choi BH, Han MH. Clinical effects of the leukotriene receptor antagonist in mild to moderate asthma : A 4-week randomized multicenter controlled trial. *Tuberculosis and respiratory diseases* 44(2) : 47, 1997.
 54. Israel, E., P. Rubin, J. P. Kemp, J. Grossman, W. Pierson, S. C. siegel, D. Tinkelman, J. J. Murray, W. Busse, A. T. Segal, J. Fish, H. B. Kaiser, D. Ledford, S. Wenzel, R. Rosenthal, J. Cohn, C. Lanni, H. Pearlman, P. Karahalios, and J. M Drazen. the effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma. *Ann. Intern. Med.* 119 : 1059-1066, 1993.
 55. Wechsler ME, Garpestad E. Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in 8 patients receiving Zafirlukast treatment for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* A456, 1998.
 56. In KH, Asano K, Beier D, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 99 : 1130-1137, 1997.
 57. Drazen JM, Yandava C, Pillari A, In KH, et al. Relationship between 5-LO gene promoter mutations and lung function response to 5-LO inhibition. *Am J Respir Crit Care Med* A257, 1997.
-