

7

New Treatment Modalities for Patients with Chronic Bronchitis

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Chronic bronchitis (CB), a key aspect of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), leads to lower quality of life, increased exacerbations, and higher mortality. Managing CB symptoms remains a challenge in clinical practice, prompting the need for new therapeutic approaches. Studies have shown that treatments like metered cryospray and bronchial rheoplasty can improve CB symptoms and lung function. Additionally, other techniques like balloon desobstruction and vagal nerve ablation have shown beneficial effects. Icenticaftr, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator, showed improvements in various COPD symptoms and lung function metrics. CHF6001, an inhaled phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor, showed a trend towards reducing exacerbations, particularly in patients with higher eosinophil counts and a CB phenotype. Ensifentrine, a combined PDE3/4 inhibitor, effectively improved lung function and reduced exacerbations in COPD patients, showing promise for those with CB. Inhaled N-acetylcysteine was found to effectively reduce CAT sputum and cough scores in COPD patients.

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Republic of Korea

Tel: +82 2 2258 6067, Fax: +82 2 599 3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

1. Introduction

Chronic bronchitis (CB)는 chronic obstructive pulmonary disease (COPD)의 중요한 표현형 중의 하나이다. CB 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 삶의 질이 떨어져 있고, 급성악화를 자주 경험하게 되며, 사망률이 증가되게 된다. 실제 임상 진료에서 CB환자는 매우 흔하며, CB 증상을 조절하는 것이 생각보다 쉽지 않은 경우가 많다. 최근 CB에 대해 다양한 치료 방법이 개발되고 있어 이를 review 해 보고자 한다.

2. Intervention

Garner 등¹은 prospective study를 통하여 metered cryospray가 CB 증상을 개선시킬 수 있음을 보여 주었다. COPD CB 환자에게 기관지내시경을 통하여 liquid nitrogen을 분사하여 goblet cell을 파괴시킨 결과 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수가 유의하게 개선되었다. 또한 의미 있는 폐기능의 개선도 관찰되었다. Bronchial rheoplasty를 이용한 multicenter trial 결과도 발표되었다. Valipour 등²은 기관지내시경을 이용하여 rheoplasty를 시행한 결과 COPD assessment test (CAT) 및 SGRQ 점수가 의미 있게 개선되었고, goblet cell hyperplasia 점수가 개선됨을 보여주었다. 이 두가지 시술 이외에도 balloon desobstruction이나 vagal nerve ablation도 좋은 효과를 보여주었다.³

3. CFTR activator

COPD는 heterogenous하며 다양한 임상 양상으로 발현될 수 있다. 현재 대부분의 COPD 치료는 증상 완화적인 측면 위주로 시행되고 있지 COPD 발병 mechanism에 맞춰져 있지 않다. CB를 야기하는 주요 기전 중 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)이 있다. CFTR의 기능이 저하되면 airway mucus에 수분이 적어지게 되어 mucus가 thick해지게 되고 배출이 잘 안되어 CB를 야기하게 된다.⁴ COPDGene cohort를 이용한 연구에서 CF를 유발하는 유전자 변이가 COPDGene에서 CB와 연관되어 있음이 보고되었다.⁵ 최근 CFTR potentiator인 icenticaftor의 임상 연구 결과가 발표되었다.⁶ Triple therapy를 받고 있는 COPD 환자들을 대상으로 24주간 시행한 연구에서 forced expiratory volume in 1 second (FEV1), Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS) 기침/가래/총점, 응급 약물 사용, fibrinogen이 icenticaftor의 dose와 correlation을 보여 주었다.

4. PDE4 inhibitor

Roflumilast는 CB 환자에서 급성악화를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 연구 결과에 따르면 roflumilast는 기존 알려진 효과 이외에도 CB환자의 운동능력을 향상시킬 수 있음이 보고되었다. 80명의 CB type COPD를 등록한 randomized placebo-controlled trial 결과에 의하면 roflumilast 군에서 placebo 군에 비해 53m의 6분보행 거리의 유의한 증가가 관찰되었다.⁷

5. Inhaled PDE4 inhibitor

Inhaled phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor인 CHF6001를 formoterol에 add on 했을 때 효과를 규명하고자 임상 연구가 시행되었다.⁸ Moderate to severe 악화를 분석한 결과 placebo대비 CHF6001 군에서 악화 감소 경향이 보였으나 통계적으로 의미있지는 않았다. 하지만 subgroup 분석에서 blood eosinophil이 150개 이상이고 CB type인 경우 800 µg bid 군에서 73.4%, 1600 µg bid 군에서 59.6% 유의한 악화 감소가 관찰되었다. 기존 roflumilast 연구에서 관찰되었던 위장장애 등의 부작용은 관찰되지 않았다.

6. Inhaled PDE3/4 inhibitor

Ensifentrine은 anti-inflammatory 및 bronchodilator 효과를 가지고 있는 PDE3/4 inhibitor이다. 최근 3상 연구에서 inhaled form의 ensifentrine이 COPD 환자에게서 좋은 효과를 나타냄이 발표되었다.⁹ 3상 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험에서 endifentrine은 FEV₁을 유의하게 개선시켰고 급성악화를 유의하게 줄여주었다. 특히 이 약제는 기존의 임상연구에서 E-RS 기침 및 가래 점수를 유의하게 개선시켜 줌이 확인 되었었다. 따라서 CB를 동반한 COPD 환자에게 해당 약제가 큰 도움이 될 것으로 기대된다. 역시 위장장애 등의 부작용은 관찰되지 않았다.

7. Mucoactive drug

N-acetylcysteine은 현재 COPD 환자에게 흔하게 처방되고 있는 약제이다. 하지만 경구 약제가 아닌 inhaled form의 N-acetylcysteine에 대한 효과는 많이 알려져 있지 않다. 최근 국내에서 시행된 prospective multicenter clinical trial(NCT05102305)에 따르면 inhaled N-acetylcysteine은 COPD 환자의 CAT 객담 점수를 유의하게 감소시켜 주었다. 또한 Baseline대비 CAT total 점수와 CAT 기침 점수도 유의하게 감소시켜 줌이 보고되었다. 12주간 시행된 연구에서 약제와 관련된 심각한 부작용은 발생되지 않았다.¹⁰

8. LAMA

Taskin등은 SGRQ로 정의된 CB 유무에 따라 nebulized glycopyrrolate의 효과를 분석하였다.¹¹ 기존에 시행된 12주간의 GOLDEN 3 및 4 연구 자료를 분석한 결과 EXACT-RS 개선은 CB 및 비-CB 그룹 모두에서 경향을 보였으나, CB 그룹에서만 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다. 다만 폐기능 개선 및 SGRQ 개선은 CB 여부와 상관없이 유의한 결과를 보였다. 따라서 nebulized glycopyrrolate은 CB 환자에게서 더 나은 효과를 기대해 볼 수 있겠으나, CB가 아닌 환자에서도 사용해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

9. 결론

Metered cryospray, bronchial rheoplasty, balloon desobstruction, vagal nerve ablation과 같은 intervention이 CB 증상을 호전시켰다. CFTR activator, inhaled PDE4, PDE3/4 inhibitor 등도 COPD CB 환자에게 좋은 효과를 보여주었다. Nebulized N-acetylcysteine도 COPD환자의 CB 증상을 개선시켜 주었다.

References

1. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2000556.
2. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic

- Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):681-689.
3. Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2021;30(159):200281.
 4. Dransfield M, Rowe S, Vogelmeier CF, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Roles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):631-640.
 5. Saferali A, Qiao D, Kim W, et al. CFTR variants are associated with chronic bronchitis in smokers. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2101994.
 6. Martinez FJ, Criner GJ, Gessner C, et al. Icenticaftor, a CFTR Potentiator, in COPD: A Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):417-427.
 7. Urban MH, Kreibich N, Gleiss A, Funk GC, Hartl S, Burghuber OC. Effects of roflumilast on arterial stiffness in COPD (ELASTIC): A randomized trial. *Respirology*. 2021;26(2):153-160.
 8. Singh D, Beeh KM, Colgan B, et al. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD. *Respir Res*. 2019;20(1):180.
 9. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):406-416.
 10. Rhee CK, Lim SY, Lee W-Y, et al. The effect of N-acetylcysteine nebulizer therapy on chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2023;28(S1):AO07-01.
 11. Tashkin DP, Ozol-Godfrey A, Sharma S, Sanjar S. Effect of SGRQ-Defined Chronic Bronchitis at Baseline on Treatment Outcomes in Patients with COPD Receiving Nebulized Glycopyrrolate. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:945-955.