



Update of Chronic Bronchitis

최준영

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 호흡기내과

Chronic bronchitis (CB) is known to be one of the most important phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which is associated with poor health-related quality of life, poor lung function, frequent exacerbation and higher mortality. As the classic definition of CB has several limitations and bias, there have been recent efforts to define CB alternatively, using SGRQ and CAT scores. Most important risk factor of CB is reported to be cigarette smoking, whereas risk of E-cigarette and early life disadvantages have gained interests. Besides previous efforts of managing CB with mucoactive drugs and physiotherapy, recent bronchoscopic interventions to ablate goblet cell hyperplasia have been introduced, and presented with promising results.

Key Words: Chronic bronchitis, Chronic obstructive lung disease, Narrative review

Corresponding author: Joon Young Choi, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea

Tel: +82-32-280-5749, Fax: +82-32-280-5748, E-mail: tawoe@naver.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환은 이질적인 임상 양상을 보이는 질환으로 과거에는 만성기관지염과 폐기종의 두가지 구별된 phenotype으로 나누어진다고 알려졌다¹. 하지만 최근에는 두가지 phenotype이 동시에 존재하는 환자들도 존재하는 것이 확인되었으며 그 외 Asthma-COPD overlap (ACO)과 같은 다른 주요 phenotype들이 밝혀짐에 따라 개별 환자에 존재하는 병의 phenotype을 구분하고 맞춤 치료를 제공하는 것의 중요성이 증대되었다^{1,2}. 이번 종설에서는 COPD 환자에서 중요한 임상 지표인 악화율, 폐 기능, 사망률과 관련이 있는 것으로 밝혀져 있는 만성기관지염의 최신 연구 결과들을 정리해보고자 한다³.

2. 본론

1) 진단

만성기관지염은 1978년도 ATS standardization project에 의해 반복된 기침 및 가래가 1년간 3개월동안 발생하며 2년 연속으로 지속되는 경우로 정의되었다⁴. 이후 다수의 연구에서 동일한 정의를 사용하였으며 이를 주로 'classic definition'으로 통칭하였다^{5,6}. 하지만 classic definition은 몇가지 제한점이 있었는데, 우선 '연간 3개월, 2년 연속'이라는 정의가 의료진 및 환자에게 어려울 수 있다는 점이었고, 또한 2년간의 증상의 변화를 기억해야 하기에 recall bias가 발생할 수 있다는 점이였다³. 따라서 많은 cohort 연구에서 사용하기는 어려운

점이 있어 다양한 방식의 다른 진단방법을 사용해왔다. 다양한 연구에서 통일되지 않은 방식으로 만성기관지염을 정의하다 보니 만성기관지염의 유병률이 14~74%로 연구별 편차가 심했고, 연구의 결과들을 해석하는데도 제한사항이 있었다³. 이에 Lim 등은 CAT score의 sub-questionnaire인 CAT1 (cough)과 CAT2 (sputum)을 이용하여 두 점수 모두 3점 이상인 경우를 만성기관지염으로 정의하였고 CT parameter를 이용하여 validation하였다⁷. 이어 Choi 등은 CAT definition 뿐만 아니라 SGRQ의 sub-questionnaire들을 이용한 SGRQ definition까지 포함하여 classic definition과의 차이를 비교분석함으로써 validation하였고, 세가지 definition 모두 비슷한 정도의 악화 예측력을 보이며 Cohen's kappa test 상 fair-to-moderate한 agreement를 보여 alternative definition으로서 중요한 역할을 할 수 있음을 확인하였다³. 더 나아가 Kim 등은 SGRQ definition이 classic definition보다 악화를 예측하는데 있어 더 우월함을 확인하였고⁸, Stott-Miller 등은 SPIROMICS cohort를 이용하여 분석하여 SGRQ 및 CAT definition으로 정의한 만성기관지염이 모두 악화를 유의하게 예측함을 확인하였다⁹.

2) 위험인자

2017년도 ERJ에 실린 연구에서 만성 기관지염의 위험인자를 분석하였다. 이에 따르면 연령, 흡연력, 매연 노출, 천식 동반력, 폐암 및 만성폐질환의 가족력이 만성기관지염의 위험도를 높이는 것으로 확인되었다¹⁰. 2021년도 ERJ에는 Swedish BAMSE (Child [Barn], Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiological) cohort를 분석하였으며, 총 4,089명의 유아를 24년간 추적하여 만성기관지염의 유병 위험인자를 분석하였다. 여러 위험 요인들 중 흡연력이 가장 중요한 요인이었으며, 그 외 유아 시기 공해에 노출되었을 시 위험도가 높아졌고, 4개월 이상 완전모유수유 시 위험도가 낮아지는 것을 확인하였다¹¹. 이와 같이 흡연이 만성기관지염의 병인에 주요 역할을 한다는 것은 과거 연구에 의해 잘 알려진 사실이다. 비흡연자, 흡연자, 만성폐쇄성폐질환 환자의 상피세포를 보면 흡연자와 만성폐쇄성폐질환 환자에서 goblet cell hyperplasia와 submucosal gland hypertrophy가 더욱 발생하는 것을 확인할 수 있었다¹². 이는 흡연이 mucus 생성에 중요한 역할을 하며 또한 만성폐쇄성폐질환으로의 progression에 있어 mucus가 중요한 역할을 함을 시사하는 바이다.

전자담배의 사용이 늘면서 폐질환과의 연관성을 시사하는 연구가 최근 주목받고 있다. 2017년도에 AJRCCM에 실린 연구에서는 유치원 혹은 1학년때 환자 등록을 하여 11~12학년때까지 관찰한 CHS cohort를 분석하였다¹³. 이 논문의 분석 결과는 전자담배가 만성기관지염의 발생에 유의한 위험인자가 될 수 있음을 시사하였다. 하지만 흡연력을 보정하였을 시 통계적 유의성이 사라지는 것을 고려하면 전자담배보다는 담배가 더 강력한 위험인자가 될 수 있음을 예측할 수 있었다. 비흡연자, 흡연자, 전자담배 사용자의 유도 객담을 분석해 보았을 시 aldehyde dehydrogenase 3A1, thioredoxin, glutathione S-transferase과 같이 흡연과 관련되어 있는 것으로 알려진 물질들이 전자담배 사용자들에 있어서도 상승되어 있는 것으로 확인이 되었으나 DMBT1, lactotransferrin, trefoil factor 3, lysozyme C와 같이 흡연자와 반대의 양상을 보이는 물질도 보여 독립된 발병 기전이 있을 수 있음이 확인되었다¹⁴. 또한 MUC5AC/B ratio는 흡연자 및 전자담배 사용자 모두에서 올라가 있었지만 total mucin은 흡연자에게 있어서만 올라가 있는 것이 확인되었다.

3) 임상적 의의

만성기관지염은 삶의 질 및 폐 기능 저하, 급성 악화 빈도 증가, 생존율 악화와 관련이 있는 것으로 알려져 있다³. BOLD study를 분석한 연구에 의하면 만성기관지염이 있는 환자가 mMRC score가 높았고 FEV₁이 감소되었으며 악화 횟수도 높았고 SF-12로 평가한 삶의 질도 좋지 않았다¹⁰. 이러한 차이는 기도 폐쇄가 동반된 환자의 경우 더 두드러지게 나타났지만 기도 폐쇄없이 만성기관지염만 있는 군에도 유의한 결과를 보여주었다. 2017년도 Liang 등은 중국인 COPD 환자 1,698명을 대상으로 multicenter cross-sectional study를 진행하였고, 급성기관지염이 있는 환자는 없는 환자에 비해 악화 횟수, 응급실 내원 횟수, 입원 횟수, 중환자실 입실 횟수가 높았으며, 악화 후 회복 기간도 더 길었다는 결과를 발표하였다¹⁵. 또한 2017년도 Rotterdam study를 기반으로 하여 약 15,000명의 환자를 대상으로 분석한 결과에 의하면 COPD 환자에 있어서 만성기관지염은 생존율을 악화시키

고 사망원인 중 폐 관련 질환에 의한 사망의 비율을 증가시켰다¹⁶.

4) 치료

만성기관지염의 치료는 크게 약물치료와 비약물치료로 나누어볼 수 있다. 약물 치료는 주로 mucoactive drug 가 쓰이게 되며 여기에는 기전에 따라 expectorants, mucus regulators, mucolytics, mucokinetics으로 나누어볼 수 있다(Figure 1)¹⁷. 이러한 약제들은 하나의 작용만 하는 것이 아니고 중복된 약물학적 기전을 가지고 있기에 명확한 구분을 하기는 어려운 점이 있다.

비약물치료로 가장 중요한 것은 금연이다. COPD Gene study를 기반으로 한 분석에 의하면 만성기관지염이 호전되는 가장 중요한 변수는 금연으로 확인되었고(OR 4.3, 95%CI 2.7~6.8), 만성기관지염이 지속되거나 새로 이 발생하는 위험요인은 흡연을 다시 시작하거나 종래의 흡연을 지속하는 경우, 흡연 감년이 높은 경우로 확인 되었다¹⁸. 금연과 더불어 encourage deep breath and cough, chest percussion, postural expectoration과 같은 다양한 physiotherapy도 만성기관지염에 도움이 되는 것으로 알려져 있다¹⁹.

최근에는 기관지내시경을 통한 다양한 interventional treatment가 시도되고 있으며 대부분 기도 상피의 goblet cell hyperplasia를 파괴시키는 기전을 이용하고 있다. Bronchial rheoplasty는 기관지내시경을 통해 endobronchial catheter를 넣어 pulsed electric field를 발생시켜 mucus 분비 기도 세포를 파괴시키는 방법이다. Bronchial rheoplasty에 대한 초기 치료 성적은 Valipour 등이 2020년도에 AJRCCM에 발표하였다²⁰. Prospective multicenter single-arm clinical study로 진행이 되었고, 치료 한달 후 시행한 기관지내시경 결과 가래가 상당히 소실된 것을 확인할 수 있었으며 조직검사상에서도 goblet cell hyperplasia score가 호전된 것을 확인할 수 있었다. 이는 특히 score가 높았던 그룹에서 두드러지게 나타났다. 또한 CAT score 및 SGRQ score가 호전을 보여 증상 및 삶의 질에도 유의미한 호전을 확인하였다.

또한 metered cryotherapy를 이용하여 goblet cell hyperplasia를 호전시키는 방법도 2020 ERJ에 소개되었다²¹. 이 연구는 prospective open-label single-arm, multicenter study로 진행되었으며, 시술을 받은 군에서 SGRQ score 및 CAT score, Leicester Cough Questionnaire score에서 호전을 보인 것으로 확인되었다. 특히 baseline SGRQ score가 높은 군에서 뚜렷한 호전을 보이는 것으로 보아 증상이 심한 군에서 더욱 효과가 있을 것으로 보인다. 하지만 이러한 새로운 기관지내시경을 이용한 시술들은 아직 장기 데이터가 없고 더 규모가 큰 연구가 필요할 것으로 보인다.

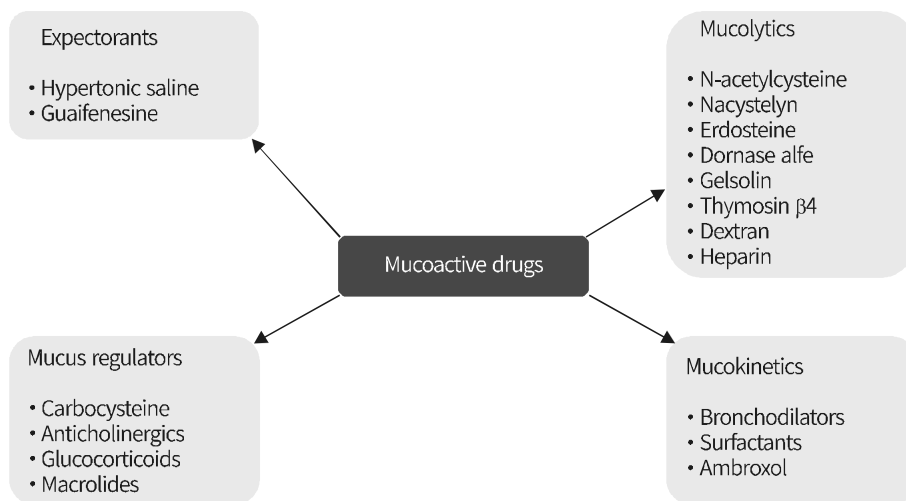


Figure 1. Types of mucoactive drugs.

3. 결론

만성기관지염은 COPD 환자에 있어 주요 임상 지표에 큰 영향을 미치는 중요한 phenotype으로서 최근 진단 방법과 위험인자 및 임상적 의의에 대한 연구가 진행되어 왔다. SGRQ 및 CAT score를 이용한 새로운 진단 방법은 실제 임상에서 용이하게 사용할 수 있을 것으로 보이며, 담배뿐만 아니라 전자담배 또한 주요한 위험인자일 수 있음을 확인하였다. 만성기관지염이 삶의 질, 폐 기능, 급성 악화, 사망률에 영향을 끼칠 수 있음이 대규모 코호트 연구에서 다시 한번 증명되었으며, 종래 사용하던 약물 치료 및 physiotherapy 외에 다양한 기관지내시경을 이용한 시술이 시도되고 있다.

References

1. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007;4:355-84.
2. Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med* 2015;30:443-9.
3. Choi JY, Yoon HK, Shin KC, Park SY, Lee CY, Ra SW, et al. CAT score and SGRQ definitions of chronic bronchitis as an alternative to the classical definition. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:3043-52.
4. Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1-120.
5. Ferré A, Fuhrman C, Zureik M, Chouaid C, Vergnenègre A, Huchon G, et al. Chronic bronchitis in the general population: influence of age, gender and socio-economic conditions. *Respir Med* 2012;106:467-71.
6. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012;40:28-36.
7. Lim JU, Lee JH, Kim TH, Lee JS, Lee SD, Oh YM, et al. Alternative definitions of chronic bronchitis and their correlation with CT parameters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1893-9.
8. Kim V, Zhao H, Regan E, Han MK, Make BJ, Crapo JD, et al. The St. George's respiratory questionnaire definition of chronic bronchitis may be a better predictor of COPD exacerbations compared with the classic definition. *Chest* 2019;156:685-95.
9. Stott-Miller M, Müllerová H, Miller B, Tabberer M, El Baou C, Keeley T, et al. Defining chronic mucus hypersecretion using the CAT in the SPIROMICS cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2467-76.
10. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2017;50:1700621.
11. Wang G, Hallberg J, Um Bergström P, Janson C, Pershagen G, Gruzieva O, et al. Assessment of chronic bronchitis and risk factors in young adults: results from BAMSE. *Eur Respir J* 2021;57:2002120.
12. Lin VY, Kaza N, Birket SE, Kim H, Edwards LJ, LaFontaine J, et al. Excess mucus viscosity and airway dehydration impact COPD airway clearance. *Eur Respir J* 2020;55:1900419.
13. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1043-9.
14. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, Ford AA, Abdelwahab S, Rebuli ME, et al. E-Cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:492-501.
15. Liang Y, Chen Y, Wu R, Lu M, Yao W, Kang J, et al. Chronic bronchitis is associated with severe exacerbation and prolonged recovery period in Chinese patients with COPD: a multicenter cross-sectional study. *J Thorac Dis* 2017;9:5120-30.
16. Lahousse L, Seys IJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2017;50:1602470.

17. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010;19:127-33.
18. Kim V, Zhao H, Boriek AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, et al. Persistent and newly developed chronic bronchitis are associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1016-25.
19. Shen Y, Huang S, Kang J, Lin J, Lai K, Sun Y, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:399-407.
20. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, Steinfort DP, Snell GI, Williamson JP, et al. Bronchial rheoplasty for treatment of chronic bronchitis. Twelve-month results from a multicenter clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:681-9.
21. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, Orton CM, Caneja C, Klooster K, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020;56:2000556.