

## IV

## Bronchoscopic Intervention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

## 정병호

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

The idea that removal of an overinflated lung area would be helpful for physiological recovery in patients with severe emphysema had already existed in 1959. However, it was only in 2003 that subjects suitable for and the effectiveness of the lung volume reduction surgery (LVRS) were demonstrated by a large randomized controlled study. Interestingly, the remarkable advances in bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) methods were too fast to enjoy the glory of the LVRS. Since the early 2000s, various BLVR methods (one-way endobronchial valves, coils, vapor ablation, airway bypass stents, and biologic lung volume reduction) have been developed and evaluated. In this review, we will investigate what kinds of BLVR attempts have been performed, and figure out why some methods are getting more attention and why others are not getting any more attention.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Emphysema, Bronchoscopy, Lung volume reduction, Endobronchial valve

Corresponding author: Byeong-Ho Jeong, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: myacousticlung@gmail.com

## 1. 서론: 폐용적 축소술의 이론적 배경 및 역사

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 환자에서 폐의 과팽창은 호흡역학에 좋지 않은 영향을 주어 호흡곤란 악화, 운동능력 감소, 심장기능 감소뿐만 아니라 사망률 증가로 이어진다<sup>1-3</sup>. 이러한 병태생리적 근거가 쌓이기 이전인 1959년에 이미 폐기종(emphysema)에서 단순히 병적인 조직을 제거하는 것이 목적이 아닌, 생리학적인 회복을 위한 수술에 대한 보고가 있었다<sup>4</sup>. 하지만 2003년 National Emphysema Treatment Trial (NETT)의 결과가 보고될 때까지 수술적 접근에 대한 리포트는 많지 않았다. NETT의 결과를 간단하게 요약하자면 폐기종이 상엽에 우세한 경우에는 폐용적축소수술(lung volume reduction surgery, LVRS)이 운동능력 상승 및 호흡곤란 감소에 효과가 있었으나 그렇지 않은 경우에는 효과가 없었다<sup>5</sup>. 또한 폐기종이 상엽에 우세하면서 운동능력까지 낮은 경우에는 사망률 감소에도 효과가 있었으나, 운동능력이 좋으면서 emphysema가 상엽에 우세하지 않은 경우에는 오히려 수술적 처치가 사망률을 증가시켰다<sup>5</sup>. 이러한 결과는 추후 기관지내시경적 폐용적 축소술(bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)의 대상자 선정에도 영향을 주었다.

COPD에서 수술적 접근의 유용성에 대한 보고가 있었음에도 불구하고 오히려 COPD에서 수술적 처치는 꾸준한 감소를 보였다<sup>6</sup>. 보고에 의하면 덜 침습적인 BLVR의 빠른 발전, 수술의 위험성, LVRS를 받은 환자에서 폐이식을 진행할 경우 안 좋은 영향을 줄 수 있다는 분석 결과 등 때문에 LVRS의 건수가 감소한 것으로 보인다<sup>6,7</sup>.

이 종설에서는 다양한 BLVR 방법에 대해 소개하며 원리 및 장단점에 대해 이야기하며 BLVR의 역사 흐름을

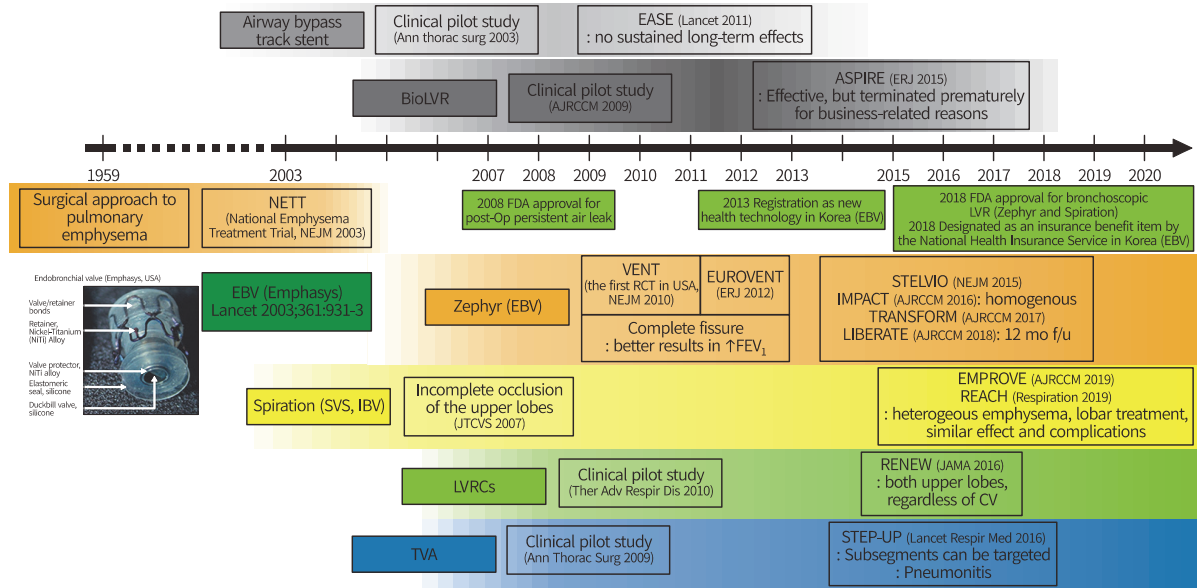


Figure 1. History of each method for lung volume reduction and brief comments for each landmark study.

이야기하고자 한다(Figure 1).

## 2. 기관지밸브(endobronchial valve, EBV): 가장 많은 데이터 축적, 현실적으로 국내에서 시술 가능한 유일한 방법

EBV는 심한 폐기종으로 과팽창된 폐엽으로 이어지는 기관지에 삽입하게 되는 일방향성 밸브이다. 이 밸브는 흡기는 막아주고 호기 및 분비물 배출은 허용해 줌으로써 결과적으로 특정 폐엽의 허탈을 유도하고 호기말폐용적 감소의 효과를 가져다 주게 된다. 2003년도 첫 보고에서는 EBV가 지금처럼 접힐 수 있는 형태가 아니었기 때문에 삽입의 어려움이 있었지만<sup>8</sup>, 이후 개발된 EBV는 쉽게 장착 및 제거를 할 수 있게 개발되었다.

현재 가장 널리 사용되고 있는 제품은 Zephyr Endobronchial Valve (Zephyr EBV, Pulmonx Corp., Redwood City, CA, USA)이다. 첫 무작위 대조시험은 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)의 예측치가 15~45%, 총폐용량(total lung capacity, TLC)이 예측치의 100% 이상, 잔기량(residual volume, RV)이 예측치의 150% 이상, 6분도보거리가 140 m 이상인 환자를 대상으로 하였고<sup>9</sup>, 이후 대부분의 BLVR 시술 대상자 선정의 폐기능 기준은 이와 비슷하게 진행되었다. 이 시험의 일차결과변수는 대조군에 비해 시험군에서 FEV<sub>1</sub>이 60.0 mL 상승, 6분도보거리가 19.1 m 상승한 정도의 작은 차이를 보였다<sup>9</sup>. 하지만 추가 분석을 통해서 2가지 중요한 예측인자를 알아내게 되었다. 즉 밸브를 삽입하려는 폐엽과 나머지 폐엽 사이에 폐기종의 이질성(heterogeneity)이 15% 이상인 경우와 엽사이틈새(interlobar fissure)가 완전히 나누어지는 경우에 시술 후 FEV<sub>1</sub> 및 6분도보거리의 큰 상승을 보였다는 것이다<sup>9</sup>.

엽사이틈새의 불완전성(incomplete fissure)이 있는 경우에 측부환기(collateral ventilation)가 있을 수 있어서 EBV 시술의 성적이 떨어진다는 것이 알려진 후 엽사이틈새의 완전성(fissure integrity, FI) 여부를 평가하는 방법에 대해서도 활발히 연구되었다. 엽기관지(lobar bronchus)를 풍선으로 막아서 해당 기관지로의 공기 흐름과 저항을 측정하는 방법인 Chartis system (Pulmonx Corp.)과 정량적 고해상도컴퓨터단층촬영(quantitative high resolution computed tomography, QCT)을 이용하여 FI가 90% 이상인 경우를 EBV의 적절한 대상으로 평가하는 방법이 대표적이다<sup>10</sup>. 이 두가지 방법 모두 정확도 75%, 민감도 80%, 특이도 70% 정도로 완벽하지는 않은 검사법들이지만<sup>10</sup> Zephyr EBV를 이용한 이후의 무작위 대조시험들은 Chartis system을 이용하여 측부환기가

없는 환자를 대상으로 이루어지게 되었다.

LIBERATE 연구가 대표적인 무작위 대조연구로 총 190명을 2:1로 배정하였으며 시술 후 12개월이라는 장기간 성적을 발표하였는데, 대조군에 비하여 시험군에서 FEV<sub>1</sub> 예측치가 18% (10~26%), 6분도보거리가 39 m 상승하였음을 보고하였다<sup>11</sup>. 또한 IMPACT 연구에서는 기존의 연구와 달리 폐기종이 균질한(homogeneous) 환자만을 대상으로 하였는데 시술 후 3개월째 대조군에 비하여 시험군에서 FEV<sub>1</sub> 예측치가 17% (8~26%), 6분도보거리가 40 m 상승하였음을 보고하였다<sup>12</sup>.

반면 Spiration Intrabronchial Valve (Spiration IBV, Olympus, Tokyo, Japan)를 이용한 초기 연구들에서는 좋은 성적을 보이지 못 했었다<sup>13,14</sup>. Spiration IBV를 이용한 초기 연구들에서는 완전한 허탈(atelectasis)로 인한 합병증을 막기위해 상엽의 일부 구역기관지(segmental bronchus) 정도에만 시술을 하였는데, 이 때문에 제대로 된 폐용적 감소의 효과를 보지 못했던 것으로 보인다. 하지만 이후에 이질성 폐기종이면서 QCT로 FI를 평가하였고 폐엽 단위로 시술을 진행한 2개의 무작위 대조시험들에서 모두 좋은 결과를 보였다<sup>15,16</sup>.

하지만 Zephyr EBV와 Spiration IBV 모두 공통적으로 기흉이 20~30% 가량에서 발생하는 것으로 보고되었다<sup>11,12,15,16</sup>. Zephyr EBV를 이용한 LIBERATE 연구의 프로토콜에 따르면<sup>11</sup> EBV 시술 후 발생한 기흉의 양이 적고 증상이 없을 경우에는 2~4시간 뒤에 흉부 X선을 재촬영하여 평가하고, 그 양이 많거나 증상이 있는 경우에는 흉관을 삽입하도록 하였다. 흉관을 삽입한 경우에는 3가지로 나뉘는데 첫째, 이후 96시간 이상 공기누출이 없지만 폐허탈된 상태에서 더 이상 폐가 퍼지지 않는다면 밸브 중 하나만 제거하고 폐가 퍼지는지 평가 후 기흉이 해결된 경우에는 6주 뒤 밸브 재삽입을 고려하고, 기흉이 해결이 되지 않은 경우에는 모든 밸브를 제거하는 것으로 하였다. 두번째, 만일 환자는 안정적이지만 공기누출이 7일 이상 지속되는 경우에는 밸브 하나를 제거하고서 공기누출이 멈췄다면 흉관을 제거하고 6주 뒤 밸브 재삽입을 고려하고, 밸브 하나를 제거하고서도 공기 누출이 48시간 이상 지속되면 모든 밸브를 제거하는 것을 권고하고 있다. 마지막으로 만일 환자 상태가 불안정하면 바로 모든 밸브를 제거하는 것을 권고하고 있다.

### 3. 아직 국내 도입되지 않은 BLVR 방법들

#### 1) Lung volume reduction coil (LVRC)

LVRC에 대한 임상예비연구 결과는 2010년도에 발표되었고<sup>17</sup>, 약 300여명을 1:1로 무작위 대조시험한 RENEW trial의 결과는 2016년도에 발표되었다<sup>18</sup>. 시술 방법에 대하여 간단하게 이야기하자면 전신마취 하에 구역기관지 또는 구역기관지가(subsegmental bronchus) 마다 LVRC를 삽입하게 된다. 이 때 가이드와이어로 기관지의 길이를 미리 평가하여 각 구역기관지 또는 구역기관지가에 100 mm, 125 mm, 150 mm 중 어느 LVRC를 삽입할지 정하게 된다. 삽입된 LVRC는 기관지 내에서 구부러지게 되는데 이를 통해 폐 자체를 찌그러트리는 효과를 보이게 된다. 보통 한쪽 폐의 하나의 엽에 10개 가량을 삽입하고 4~8주 뒤에 반대측 폐에도 시술한다. RENEW trial 결과 시술 12개월째 시험군에서 대조군에 비해 FEV<sub>1</sub> 예측치의 7%, 6분도보거리 14.6 m 증가의 효과를 보였다<sup>18</sup>. 가장 큰 장점은 측부환기 여부와 상관없이 시술할 수 있다는 점이지만 제거가 어렵고 합병증으로 폐렴(20%) 및 기흉(10%)이 발생할 수 있다는 단점이 있다<sup>18</sup>.

#### 2) Thermal vapor ablation (TVA)

TVA에 대한 임상예비연구 결과는 2009년도에 발표되었고<sup>19</sup>, 약 70명을 2:1로 무작위 대조시험한 STEP-UP trial의 결과는 2016년도에 발표되었다<sup>20</sup>. 특정 구역기관지를 풍선으로 막고서 해당 구역기관지에만 가열된 수증기를 분사하여 기관지의 열손상을 유도하고 이로 인하여 해당 구역기관지의 폐용적이 줄어들도록 하는 시술이다. 이론적으로 측부환기가 있어도 치료가 가능하고 가장 문제가 되는 구역기관지만을 선택하여 치료할 수 있다는 장점이 있지만 시술 자체가 비가역적이라는 단점이 있다. STEP-UP trial 결과에 의하면 시험군에서 대조군에 비하여 FEV<sub>1</sub> 예측치는 14.7% 상승을, 6분도보거리는 통계적 유의성에 미치지 못하였으나 30.5 m (p=0.06)

상승을 보였다. 하지만 COPD 급성악화가 24%, 폐렴이 18%에서 발생하였다<sup>20</sup>.

#### 4. 좋은 결과를 보이지 못한 BLVR 방법들

##### 1) Airway bypass tract stent placement

Airway bypass tract stent의 임상예비연구 결과는 2003년도에 발표되었는데 기관지를 뚫어서 과팽창된 폐기종이 있는 폐엽과 기관지사이로 통로를 만들고 paclitaxel-eluting stent를 삽입하여 bypass tract을 만드는 방식이다<sup>21</sup>. EASE trial이라는 무작위 대조연구가 진행되었는데 시술 후 몇 일은 효과가 있는 것처럼 보였지만 그 효과가 수개월 이상 지속되지 않았다<sup>22</sup>. CT로 평가해 본 결과 스텐트가 조직으로 덮이거나 기침하면서 빠진 경우에 특히 그 효과가 빠르게 소실된 것으로 보였다<sup>22</sup>.

##### 2) Biologic lung volume reduction (BioLVR)

BioLVR에 대한 임상예비연구 결과는 2009년도에 발표되었다<sup>23</sup>. 구역기관지가지기를 통해 폐포에 fibrinogen과 thrombin을 주입하여 hydrogel을 형성하게 만들어서 국소적인 염증 반응을 일으키게 되면 3~6주에 걸쳐 폐허탈 등의 재형성(remodeling)이 발생하게 되며 hydrogel polymer는 서서히 생분해(biodegradable)된다는 이론적 배경이 있다. TVA와 마찬가지로 측부환기가 있어도 시술할 수 있다는 장점과 체내 이물질이 남지 않는다는 장점이 있겠다. 하지만 300명을 대상으로 계획했던 무작위 대조시험(ASPIRE trial)은 회사의 내부적 문제 때문에 95명까지만 등록 후 조기 종료되었다<sup>24</sup>. 그 결과는 어느 정도의 효과를 기대해 볼만 했지만 합병증으로 심각한 폐렴이 발생할 수 있다는 것도 보여주었다<sup>24</sup>.

#### 5. 기흉의 지속적인 공기 누출(prolonged air leaks, PAL) 상황에서 EBV의 역할

Zephyr EBV와 Spiration IBV는 BLVR에 대해서 각각 2018년 6월과 12월에 미국 식품의약청(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았고, 국내에서는 같은 해 2월에 국민건강보험급여 항목으로 지정받았다<sup>25-27</sup>. 하지만 재미있게도 Spiration IBV는 수술 후 PAL 상황에 대해 이미 2008년 10월에 FDA로부터 인도적 의료기기의 적용면제(humanitarian device exemption, HDE)를 통해 사용을 허가받았었다<sup>28</sup>.

아직 PAL에 대한 EBV의 무작위 대조연구는 없지만 많은 증례보고 및 사례군 연구 결과가 있고 이에 대한 체계적 문헌연구가 몇 편 있다<sup>29</sup>. PAL의 원인으로 기흉, 수술 관련, 압, 감염증(농흉, 결핵, 곰팡이) 등이 있었으며 보통 1~3주 정도 해결이 되지 않아 EBV 삽입을 시도하였다. 공기누출의 원인 기관지 확인은 Chartis system을 사용하거나 색소를 기관지 내에서 뿌려 흉관을 통해 배액되는지 확인하는 방법들을 이용하였다. 많은 경우에서 EBV 삽입 직후 공기누출이 사라지고 폐가 퍼졌으며 합병증은 매우 적은 것으로 보고하고 있다. 몇몇 보고에서는 수 주 후에 EBV를 제거했다고 한다.

참고로 Spiration IBV의 PAL에 대한 FDA의 HDE 승인서에서는 엽절제, 구역절제, LVRS 후 5일째까지 공기누출이 정상 흡기 시에도 지속되거나 정상 호기 시에만 있더라도 피하기중 또는 호흡부전과 연관된 경우에 시술을 고려할 수 있다고 언급하고 있다<sup>28</sup>. 또한 밸브를 6주 이상 거치하지 말 것을 권고하고 있다.

#### 6. 결론

폐기종이 심한 환자에게 폐용적축소술은 폐기능 향상 및 운동능력 개선을 가져올 수 있다. 2000년대 초반부터 다양한 방법의 BLVR에 대한 임상예비연구 결과들이 쏟아져 나왔다. 그 중에서 EBV는 광범위한 데이터가 축적된 방법으로 여겨지고 있다. 하지만 EBV는 균질한 폐기종에서의 데이터가 비교적 적고, 측부환기가 있는 경우에는 시술의 대상이 될 수 없고 합병증으로 기흉이 발생할 수 있다는 한계가 있다. LVRC나 TVA는 아직

**Table 1.** Characteristics of each BLVR method

	Patient selection						Removable (Reversible)	Main side effects
	Emphysema phenotype		Collateral ventilation		Target lobe			
	Hetero	Homo	(-)	(+)	Upper	Lower		
EBV	☺	▲	☺	×	☺	☺	Easy	Pneumothorax
LVRC	☺	☺	☺	☺	☺	☺	Hard	Pneumonia Pneumothorax
TVA	☺	×	☺	☺	☺	×	Impossible	COPD AE Pneumonia

BLVR: bronchoscopic lung volume reduction; EBV: endobronchial valve; LVRC: lung volume reduction coil; TVA: thermal vapor ablation; COPD AE: chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation.

☺ means good indication, ▲ means possible indication, × means contraindication.

데이터가 적고 국내 사용이 불가능한 상황이지만 측부환기가 있는 경우에서도 그 효과가 동일하게 있기 때문에 EBV와 상호보완적으로 사용될 수 있겠다(Table 1). 또한 아직 PAL 상황에서 EBV의 효과에 대한 대규모 전향적 연구 또는 무작위 대조연구는 없지만 몇몇 체계적 문헌연구 결과를 보면 적절한 대상 환자선택을 통해 그 효과를 바라볼 수 있을 것으로 기대한다.

### References

1. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
2. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
3. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010;138:32-8.
4. Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959;80:194-206.
5. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
6. Ahmad S, Taneja A, Kurman J, Dagar G, Kumar G. National trends in lung volume reduction surgery in the United States: 2000 to 2010. *Chest* 2014;146:e228-9.
7. Shigemura N, Gilbert S, Bhama JK, Crespo MM, Zaldonis D, Pilewski JM, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation* 2013;96:421-5.
8. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931-3.
9. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
10. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, et al. Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:767-74.
11. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1151-64.
12. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial valve therapy in



- patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1073-82.
13. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusef RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.
  14. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;39:1319-25.
  15. Criner GJ, Delage A, Voelker K, Hogarth DK, Majid A, Zgoda M, et al. Improving lung function in severe heterogeneous emphysema with the spiration valve system (EMPROVE). A multicenter, open-label randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1354-62.
  16. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, et al. The REACH trial: a randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the Spiration<sup>®</sup> valve system in the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2019;97:416-27.
  17. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:225-31.
  18. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2178-89.
  19. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1993-8.
  20. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:185-93.
  21. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, Meyers BF, Toeniskoetter PD, Cooper JD. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg* 2003;75:393-7; discussion 398.
  22. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:997-1005.
  23. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W, et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:791-8.
  24. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015;46:651-62.
  25. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA) for Zephyr endobronchial valve system [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 28]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P180002>.
  26. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA) for Spiration valve system [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 28]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P180007>.
  27. Health Insurance Review and Assessment Service [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 28]. Available from: <http://xn--o39a050bmtb57fnou.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA030051000009&brdScnBltno=4&brdBltno=45953>.
  28. Food and Drug Administration. Humanitarian device exemption (HDE) for using IBV valve system to control prolonged air leaks [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 28]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfhde/hde.cfm?id=H060002>.
  29. Ding M, Gao YD, Zeng XT, Guo Y, Yang J. Endobronchial one-way valves for treatment of persistent air leaks: a systematic review. *Respir Res* 2017;18:186.