

김새롬<sup>1</sup><sup>1</sup>경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 호흡기알레르기내과

Bronchiectasis is a chronic respiratory disease with a rising global prevalence and burden. Traditionally considered a sequela of respiratory infections, its treatment has focused on symptom relief rather than targeted therapy. However, recent studies have highlighted the role of neutrophilic inflammation in disease progression, leading to the development of Cathepsin C/Dipeptidyl 1 inhibitors such as Brensocatib and BI 1291583.

The ASPEN trial (NCT04594369) demonstrated that Brensocatib (10 mg, 25 mg) significantly reduced annual exacerbation rates (21.1% and 19.4%, respectively) and mitigated FEV1 decline over 52 weeks. The AIRLEAF trial (NCT05238675) showed that BI 1291583 (2.5 mg, 5 mg) reduced exacerbation risk (34% and 29%, respectively) with a favorable safety profile, though statistical significance was not reached.

These findings suggest that Brensocatib and BI 1291583 may offer a promising therapeutic approach for bronchiectasis by reducing exacerbations while maintaining safety. Further large-scale studies are needed to confirm their long-term efficacy.

Key words: Bronchiectasis, Neutrophilic inflammation, Brensocatib, BI 1291583, ASPEN trial, AIRLEAF trial

## 1. 서론

기관지확장증(Bronchiectasis)은 기침, 객담, 호흡곤란, 반복적인 호흡기 감염을 동반하는 만성 호흡기질환으로 흉부 전산화 단층촬영과 같은 영상 검사에서 기관지 확장이 확인될 때 진단할 수 있다.<sup>1</sup> 기관지확장증의 유병률은 지역, 인종, 연구 방법에 따라 매우 다양하게 보고되어 왔지만, 최근 국내 연구에 따르면 국내 기관지확장증의 유병률은 인구 10만 명당 464명으로 유럽이나 미국에 비하여 높은 편이며, 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있는 추세이다.<sup>2-4</sup> 기관지확장증은 외래에서 흔히 볼 수 있는 질환임에도 불구하고 폐 감염의 후유증으로 발생하는 것으로 여겨져 뚜렷한 치료법이 제시되지 못하였으며, 주로 증상 완화 및 합병증 예방에만 초점을 맞추고 있었다. 최근 유럽을 중심으로 기관지확장증 레지스트리를 통한 연구를 통해 기관지확장증이 다양한 원인에 의해 발생하며, 치료 반응과 예후가 그 표현형에 따라 다르다는 것이 보고되었고 이를 기반으로 유럽호흡기학회 및 영국흉부학회 기관지확장증 진료지침이 새로 발간되었다.<sup>5-6</sup> 이와 더불어 호중구 매개의 염증 반응을 타겟으로 한 신약 연구가 이루어지고 있는 실정므로, 본고에서는 최신 연구 결과에 대한 내용을 정리해보고자 한다.

## 2. 호중구 매개 염증 반응 (Neutrophilic inflammation)

기관지확장증의 병태생리는 감염 (Infection), 염증 반응 (Inflammatory response), 점액 저류 (Muco-ciliary dysfunction), 구조적 변화 (Structural disease) 등이 서로 상호작용을 하면서 끝없이 반복되는 악순환을 야기하는 “Vicious vortex (악순환의 소용돌이)” 모델로 이해되고 있다.<sup>7</sup> 호중구는 기관지확장증에서 염증 반응을 주도하는 면역 세포로, 병원체 제거에 필수적이지만 과도한 활성화는 점액 과다 분비, 기도 구조 변화, 조직 손상 등을 초래할 수 있어 호중구 매개 염증 반응 (Neutrophilic inflammation) 은 질병의 진행과 악화를 유발하는 중요한 요인으로 알려져 있다.<sup>8</sup>

호중구가 골수혈구생성 (Myelopoiesis) 과정을 거치는 동안 Cathepsin C (CatC) 혹은 Dipeptidyl peptidase 1 (DPP1) 이라는 물질은 Neutrophil serine proteases 라는 물질을 활성화시킨다. 이러한 Neutrophil serine proteases 중 가장 잘 알려진 것은 호중구 엘라스타제 (Neutrophilic elastase) 라는 것으로 433명의 고해상도 CT 로 확진된 기관지확장증 환자를 대상으로 영국 던디에서 이루어진 단일 센터 전향적 코호트 연구에서 객담의 호중구 엘라스타제 활성도와 기관지확장증의 악화 및 폐기능 감소가 연관이 있다고 밝혀진 바 있다.<sup>9</sup> 또한 이러한 단백질 분해 효소 (Protease : Neutrophilic elastase, Proteinase 3, Cathepsin G/DPP1 등) 의 과활성화와 단백질 분해 억제 효소 (Anti-protease :  $\alpha$ 1-antitrypsin 등) 의 감소는 조직 손상을 증가시키며, 만성 염증을 지속시키기 때문에 이들의 균형을 조절하는 기전을 표적으로 하는 신약 후보들이 임상 연구 중에 있다.

### 3-1. Cathepsin C/DPP1 의 경구 가역적 억제제 : Brensocatib

Brensocatib은 Cathepsin C/DPP1을 선택적으로 억제하여 호중구 엘라스타제 (Neutrophil elastase) 의 활성을 감소시키는 기전을 가진다. ASPEN trial (NCT04594369) 은 비낭포성 섬유증 기관지확장증을 가진 1600명의 성인을 대상으로 Brensocatib 의 효능, 안정성 및 내약성을 평가하기 위해 진행된 무작위, 이중맹검, 위약대조 3상 연구이다.

52주간 진행된 연구에서, Brensocatib 10mg 투여군에서는 연간 악화율이 위약 대비 21.1% 감소하였고 ( $p=0.0019$ ), 25mg 투여군에서는 19.4% 감소하여서( $p=0.0046$ ) 통계적으로 유의미한 폐 악화 감소를 보여주었다. 또한, 폐 기능 변화 분석 결과에서 위약 투여 환자의 경우, 기도확장제 사용 후 측정된 1초간 노력성 호기량 (Forced expiratory volume in 1 sec, FEV1) 값이 52주 동안 기준치에서 평균 62mL 감소하였는데, Brensocatib 10mg 투여군은 평균 50mL 감소( $p=0.3841$ ), Brensocatib 25mg 투여군은 평균 24mL 감소( $p=0.0054$ )를 보여 폐 기능의 개선도 확인할 수 있었다.

하위그룹 분석에서 연령, 성별, 인종, 과거 1년간 악화 횟수, 항생제 사용 여부, 마크로라이드 유지 요법 사용 여부, 녹농균 집락화 상태, 기관지확장증 중증도 지수 (Bronchiectasis Severity Index) 점수, 흡연 여부, 흡입 스테로이드 사용 여부, 천식 병력, 만성 폐쇄성 폐질환 병력, 최근 24개월 내 입원 여부 등을 기준으로 악화율 및 FEV1 를 평가하였다. 그 결과Brensocatib 10mg, 25mg 모두에서 하위그룹 분석 시 악화율 감소가 일관되게 나타났으며, Brensocatib 25mg 은 52주 동안 모든 하위그룹에서 FEV1 감소를 완화시키는 것으로 확인되었다. 또한, 장기간 사용 시에도 내약성이 양호하며, 주요 부작용으로는 가벼운 호흡기 감염 및 비인두염, 기침, 두통 등이 보고되었고 이는 위약군과 큰 차이가 없었다.

ASPEN trial 에 근거할 때Brensocatib 이 다양한 특성을 가진 기관지확장증 환자에서 악화를 감소시키고 폐 기능을 개선시키는 데에 긍정적인 영향을 끼친다고 할 수 있다.<sup>10</sup>

### 3-2. Cathepsin C/DPP1 의 경구 억제제 : BI 1291583

BI 1291583 은 Cathepsin C/DPP1 의 경구 억제제이며, 매우 선택적으로 작용한다. 전임상시험 (Preclinical study) 으로 쥐의 리포폴리사카라이드 (Lipopolysaccharide, LPS) 도전 모델을 이용하였는데 기관지폐포세척액 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 의 호중구에서 호중구 엘라스타제 (Neutrophil elastase) 의 활성이 거의 억제됨을 확인하였다. 또한 BI 1291583 은 혈장에 비해 타겟 조직인 골수에서 최대 100배 높은 농도로 분포하는 점으로 미루어 만성 기도 염증 질환 환자의 폐에서 단백질 분해 효소 (Protease) 와 단백질 분해 억제 효소 (Anti-protease) 의 균형을 회복하는 데 기여하면서 양호한 안정성을 가질 것으로 예상되었다.<sup>11</sup>

BI 1291583 의 1상 임상연구 (NCT04866160) 는 단일맹검, 부분 무작위, 위약 대조, 병렬 그룹 연구로 시행되었으며, 용량 의존적으로 Cathepsin C 및 호중구 엘라스타제 (Neutrophilic elastase) 의 활성을 억제하는 것으로 확인되었다.<sup>12</sup>

BI 1291583 의 2상 임상연구인 AIRLEAF trial (NCT05238675) 은 이중맹검, 무작위, 위약 대조 연구로, 기관지확장증을 가진 322명의 성인을 대상으로 약 24-48주 동안의 치료 기간동안 3가지 용량 (1mg (n=53), 2.5mg (n=53), 5mg (n=107)) 그룹과 위약군 (n=109) 을 비교하여 BI 1291583 의 효능, 안정성 및 최적 용량 등을 평가하였다. 이 연구에서 다중 비교 절차 및 모델링 접근법을 통하여 48주까지 첫번째 폐 악화 발생까지의 시간을 기준으로 비평면 (Nonflat) 용량-반응 곡선을 확인하였다. 또한, BI 1291583 의 개별 용량별 유효성을 악화 빈도, 중증 악화 (사망 또는 입원, 또는 정맥 항생제 투여), 폐 기능, 삶의 질 등의 평가 항목을 기준으로 분석하였다.

BI 1291583 은 첫 폐 악화 발생까지의 시간 연장 측면에서 위약 대비 유의미한 용량 의존적 효과( $p=0.0448$ ) 를 나타냈다. BI 1291583 2.5mg 및 5mg 투여군은 위약 대비 악화 위험을 각각 34% (HR=0.66), 29% (HR=0.71) 감소시켰지만, 두 군 모두 통계적 유의성은 확보되지 않았다. BI 1291583 2.5mg 은 여러 평가 항목에서 5mg 보다 더 나은 효과를 보였으며, 1mg 은 위약과 유사한 효과를 나타내었다. 또한, 주요 부작용은 가벼운 호흡기 감염 및 비인두염, 기침, 두통 등이 관찰되었으며, 위약군과 큰 차이가 없었다.

AIRLEAF trial 에 근거할 때 BI 1291583 은 기관지확장증 환자의 폐 악화 위험을 감소시키는 데에 기여하면서 양호한 안정성을 가진다고 할 수 있다.<sup>13</sup>

## 4. 결론

기관지확장증의 유병률은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 그에 따른 질병 부담도 증가하고 있다. 그러나 지금까지는 호흡기 질환의 후유증으로 발생한다고 여겨져 뚜렷한 치료법이 제시되지 못한 상황이었다. 다행히 최근의 연구 성과들이 발표되면서 기관지 확장증의 치료 반응과 예후가 그 표현형에 따라 다르다는 것이 알려졌으며, 이와 동반되어 호중구 매개의 염증 반응과 관련하여 신약 개발이 이루어 지고 있다. 최근 발표된 임상 시험 결과에 따르면, 가역적인 Cathepsin C/DPP1 억제제인 Brensocatib 및 BI 1291583 은 폐 악화 발생을 억제하면서도 안정성이 증명된 상태로 향후 대규모 연구를 통해 추가적인 유효성 및 장기적인 안정성이 검토된다면 기관지확장증 환자들에게 좋은 치료 옵션이 될 것으로 기대된다.

## 참고문헌

1. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:45.
2. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung DS, Sim YS, Park HY, Lee JS, Lee SW, Oh YM, Ra SW, Kim SH, Sohn JW, Yoon HJ, Lee H. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea. *Eur Respir J* 2019;54:1900194.
3. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis* 2017;14:377-384.
4. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J* 2015;46:1805-1807.
5. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, Grillo L, Gruffydd-Jones K, Harvey A, Haworth CS, Hiscocks E, Hurst JR, Johnson C, Kelleher PW, Bedi P, Payne K, Saleh H, Sreaton NJ, Smith M, Tunney M, Whitters D, Wilson R, Loebinger MR. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74(Suppl 1):1-69.
6. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Canton R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaro J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629.
7. P. Flume et al. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392(10150):880-90.
8. Giam YH, Shoemark A, Chalmers JD. Neutrophil dysfunction in bronchiectasis: an emerging role for immunometabolism. *Eur Respir J*. 2021 Aug 26;58(2):2003157.
9. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrrie E, Dicker A, Wrobel K, Elborn JS, Walker B, Martin SL, Marshall SE, Huang JT, Fardon TC. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 15;195(10):1384-1393.
10. Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, De Soyza A, Haworth CS, Mauger D, Mange K, Teper A, Fernandez C, Conroy D, Metersky M. Brensocatib in non-cystic fibrosis bronchiectasis: ASPEN protocol and baseline characteristics. *ERJ Open Res*. 2024 Jul 22;10(4):00151-2024.
11. Kreideweiss, S., Schänzle, G., Schnapp, G. et al. BI 1291583: a novel selective inhibitor of cathepsin C with superior in vivo profile for the treatment of bronchiectasis. *Inflamm. Res*. 72, 1709-1717 (2023).
12. Chalmers JD, Badorrek P, Diefenbach C, et al. The preclinical and phase 1 development of the novel oral cathepsin C inhibitor BI 1291583. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00725-2023
13. Chalmers JD, Shteinberg M, Mall MA, O'Donnell AE, Watz H, Gupta A, Frahm E, Eleftheraki A, Rauch J, Chotirmall SH, Armstrong AW, Eickholz P, Hasegawa N, Sauter W, McShane PJ. Cathepsin C (dipeptidyl peptidase 1) inhibition in adults with bronchiectasis: AIRLEAF, a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Eur Respir J*. 2025 Jan 2;65(1):2401551.