



기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty) - 지침의 권고 및 논란, 그리고 중증 천식에서의 역할 재조명

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

The recent development of biologics has dramatically improved the treatment of severe asthma, but the reality is that patients who are not adapted to biological agents such as T2 low asthma still do not have good treatment. Bronchoplasty mainly aims to reduce the volume of bronchial smooth muscle by applying heat to the bronchus, and demonstrates its effectiveness and safety through three representative clinical studies: AIR, AIR2, and RISA. However, extensive clinical application have yet to be recommended, due to limited indication, transient post-treatment acute exacerbations and no improvement in FEV1. Although further clinical research may be needed, thermoplasty can be considered for severe asthma with recurrent exacerbation who has no other treatment.

Key Words: Severe asthma, Bronchial thermoplasty, Acute exacerbation

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

1. 서론: 천식의 현황 및 치료의 현실

중증 천식은 개인의 활동을 제한하고 심한 경우 생명을 위협할 수도 있다. 우리나라에서의 정확한 통계는 없지만 미국의 경우 천식 통계를 보면 연간 천식으로 인해 1,800만 건의 응급실 방문과 50만 건의 입원이 발생하는 것으로 보고되었다¹. 천식을 포함한 기도 질환의 주요 의료 비용은 주로 악화로 인한 응급실 방문 및 입원이 대부분을 차지하므로, 결국 악화를 하는 일부 천식 환자들이 대부분의 의료 비용을 지출하고 있다^{2,3}. 따라서 천식을 적절히 관리하여 조절하는 일은 국가적으로도 의료 비용을 줄이는 데 매우 중요하다².

천식의 현재 치료는 흡입성 스테로이드제를 근간으로 하여 증상 조절이 되지 않을 경우 그 약물의 단계를 올려 치료의 목표인 ‘조절’에 도달하는 것에 그 목적이 있다(Figure 1)⁴. 그리고 대부분의 환자는 흡입형 스테로이드와 기관지확장제(beta2-agonist)를 통해 조절이 가능하지만 이런 약물 치료에도 불구하고 상당수의 천식 환자들은 고용량의 흡입형 스테로이드제를 사용함에도 증상이 조절되지 않아 반복적이고 때로는 심한 증상을 호소하고 있다⁵. 잘 조절되지 않아 5단계(Figure 1)에 도달하면 경구 스테로이드 혹은 omalizumab, mepolizumab, benralizumab 등 생물학적 치료 방법만이 남는데 스테로이드는 골다공증, 백내장, 면역 결핍, 당뇨 등의 부작용이 있고, 생물학적 제제도 그 유지에 비용이 들어간다. 또 흡입제의 적절한 사용은 천식 환자의 증상 조절에 매우 중요하지만⁶ 실제 50%에 가까운 천식 환자들이 흡입제의 순응도가 떨어지고 잘 사용하지 못하고 있다⁴. 이런 천식의 치료 현실을 고려할 때 중증 천식에 대한 새로운 치료 방법은 매우 중요하고 시급하다.

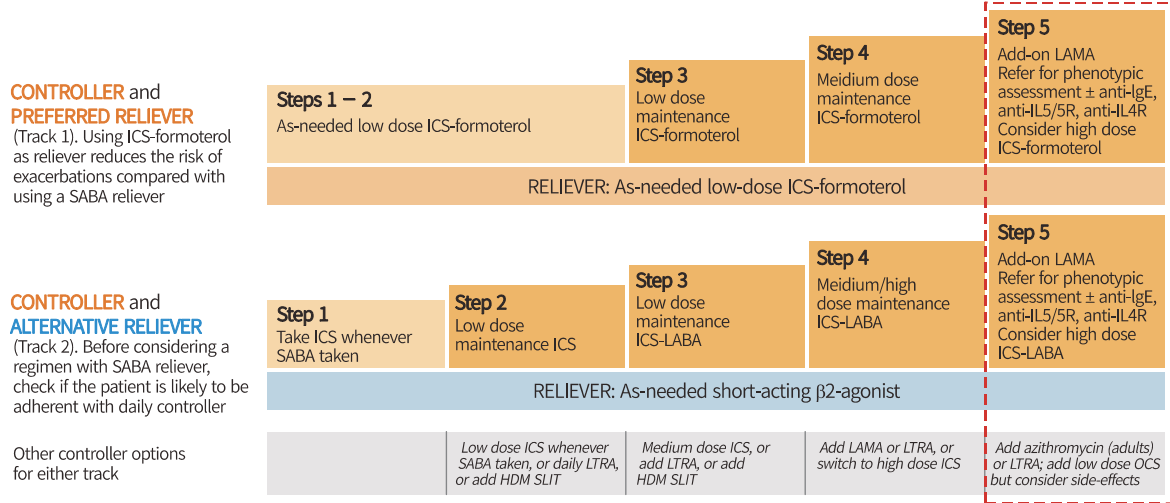


Figure 1. GINA Guidelines. When standard therapy with inhaled corticosteroids does not control asthma and patients is in step 5, asthma treatment becomes very difficult due to high costs and side effects.

2. Thermoplasty: 이론적 배경

Thermoplasty는 이런 중증 천식에 대한 기존의 약물 치료 한계를 극복하기 위해 고안된 새로운 치료 방법이다. 천식환자에서는 일반인에 비해 기관지 평활근이 증식되어 있으며 이는 기관지의 내경을 더욱 좁히고 기관지를 수축시켜 천식 발작을 유발하는데 기여할 것으로 생각하고 있다. 그에 반해 기관지 평활근이 실제 폐의 생리적 기능은 명확하지 않아^{7,8}, 기관지평활근을 줄이면 폐의 생리적 기능에 영향을 주지 않으면서 천식 발작 감소 및 증상 개선에 효과가 있을 것으로 기대할 수 있다.

천식은 소기도 질환이지만 실제 천식 발작에서는 모든 기도가 관여하고 있으며, 3 mm보다 큰 기도에 존재하는 평활근 세포가 천식 환자의 기관지 수축에 관여한다⁹. 실제 대부분의 기도 저항은 8세대 이내의 비교적 내경이 큰 부분에서 걸리며, 실제 천식에서도 근위부 중심 기도의 기관지 확장이 치료에서 중요한 부분임이 보고되었다¹⁰.

Thermoplasty는 이런 중심부 기도의 평활근 세포를 줄여 천식 환자에서 기도 저항을 줄이는 목적으로 개발되

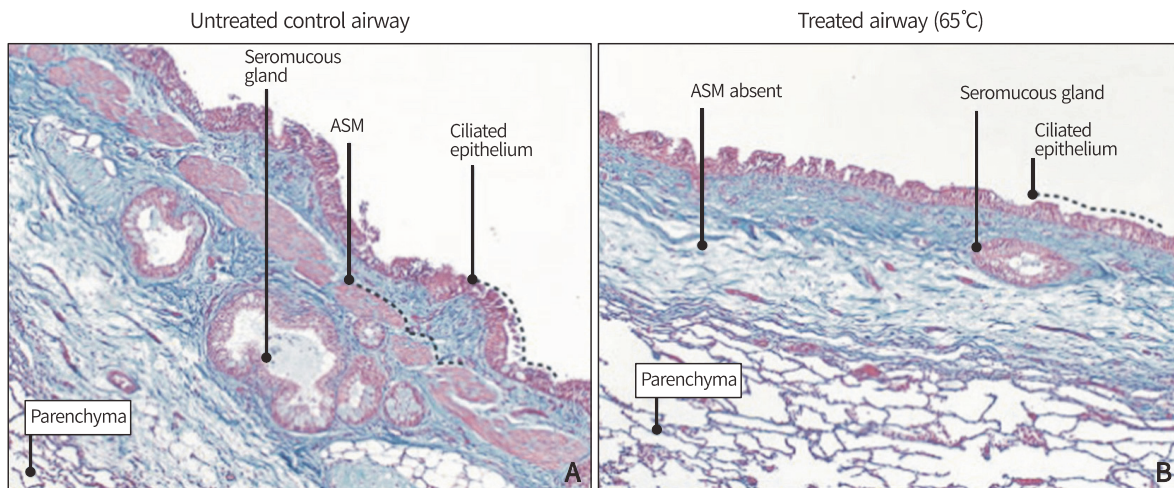


Figure 2. The decrease of bronchial smooth muscle was observed pathologically after thermoplasty.

었다. 기관지내시경으로 보면서 카테터로 55~75°C 정도의 열을 기관지에 가하게 된다. 초기 연구 결과를 보면 Thermoplasty의 효과는 1) 기관지 평활근의 감소, 2) 기관지 과민성의 감소 효과를 보였으며 이런 효과는 온도가 높을수록 컸고 3년간 지속되었다. 또 우려했던 부작용인 표피층의 손상 및 섬유화 등의 변화는 나타나지 않았다 (Figure 2)¹¹.

3. Thermoplasty: 임상 연구와 근거

이런 이론적 배경을 바탕으로 많은 임상 연구가 수행되었으며 그 결과를 요약하면 Table 1¹²⁻¹⁸과 같다.

Table 1. Clinical study of thermoplasty

Study	Study design	Participants no.	Major finding
Pilot study	Safety study, pilot study for patients who will undertake lung cancer resection	8 BT	Treatment-related side effects was not observed. Identified 16 to 62% reduction in bronchial smooth muscle in 6 people treated with 65°C. Regenerative epithelium 14~65% found in pathology, local thrombosis and necrosis of bronchial glands was also found.
Feasibility study ¹²	Nonrandomized, prospective, stable asthma	16 BT	PEF, PC20 improved, No FEV ₁ deterioration
RISA trial ¹³	Randomized, controlled trial	15 BT 17 Control (standard therapy)	Safety for 1 yr No FEV ₁ deterioration Improvement in asthma control
RISA trial extension	Long term extension study for RISA	14 BT	Long-term safety for 5 yr No FEV ₁ deterioration
AIR trial ¹⁴	Randomized, controlled trial	56 BT 56 Control (Standard therapy)	Decrease 50% in acute exacerbation Improvement in asthma control No FEV ₁ deterioration Safety for 1 yr
AIR trial extension ¹⁵	Long term extension study for AIR	45 BT	Long-term safety for 5 yr No FEV ₁ deterioration.
AIR2 trial ¹⁶ (Pivotal study)	Randomized, double-blind, sham-controlled trial	196 BT 101 Sham bronchoscopy	Decrease 32% in acute exacerbation Decrease 84% in ER visit 73% reduction in hospitalization due to respiratory symptoms 66% reduction in lifestyle disability due to asthma symptoms Safety for 1yr
AIR2 trial extension study ¹⁷	Long term extension study for AIR2	160 BT	During the four-year follow-up period - Maintains a reduction in acute exacerbation - No safety issues
10 yr extension ¹⁸	Long term extension study for RISA, AIR, AIR2	192 (45%) BT, 56 (52%) sham or control	Maintain the treatment effects on reduction in acute exacerbation for 10 years. Bronchiectasis was found in 13% of treatment group.

1) 증명된 효과

- 급성 악화의 감소: 입원, 응급실 입원 감소
- 4년간의 장기 효과
- 10년 이상의 장기 안전성: 시술 관련 사망 보고 없고 폐기능 감소 없음.
- 증상 개선

2) 효과가 없다고 증명된 부분

- FEV₁의 개선(악화는 없다고 증명되었고, PEF는 향상을 보임)

4. 국내에서의 시술

위의 이론적 배경을 바탕으로 미국 FDA는 기관지 열성형술(bronchial thermoplasty)을 승인하였으며, 2012년 8월 23일 한국 FDA도 통과되었다. 아시아에서는 싱가포르에서 첫 시술이 시작된 이후 국내에서도 중증 천식 8예가 수행되었고, 50% 정도에서 분명한 치료 효과가 나타나 경구 스테로이드를 끊었고, 25%에서는 효과가 분명하지 않았다¹⁹.

5. 지침의 권고 및 논란

이상의 권고에 따른 각 지침의 권고 내용은 다음과 같다.

1) Global Initiative for Asthma (GINA) 2021

- STEP5의 add-on treatment: 적절한 최적의 치료에도 불구하고 조절되지 않은 천식 전문 기관에 의뢰된 일부 성인 천식에서 권고(Evidence B)^{18,20}.
- 치료 이후 첫 3개월은 악화의 증가가 있으나 이후 기간에는 악화의 감소로 이어지며, 폐기능 및 증상에 대해서는 이득이 없음. 이후 10년 추적 연구에서 지속적인 악화의 감소 효과를 보였으나 보다 큰 코호트에서 폐기능을 포함한 효과 안전성에 대한 보다 긴 추적 기간의 연구가 필요함²¹.
- 환자의 선택에 있어서 주의가 필요함. 만성부비동질환, 폐기능 저하자(FEV₁ < 60%), 반복적인 호흡기 감염자들은 처음 pivotal study에서 제외되어 있어 기관지열성형술 이전에 천식의 치료를 최적화할 필요가 있음.
- 이상을 종합할 때 thermoplasty는 registry, 임상 연구 등을 통해 시행하고, 이를 통해 추가적인 효과와 안전성에 대한 추가적인 evidence를 쌓을 수 있을 것으로 전망됨²².
- T2염증 조절 치료에 해당되지 않거나 치료해도 잘 되지 않는 사람에게 고려할 수 있음^{16,21}.

2) National Asthma Education Prevention Program (NAEPP): 2020 Focused updates to the asthma management guidelines

Question 7.1. What are the benefits and harms of using BT in addition to standard treatment for the treatment individuals ages 18 years and older with asthma?

Recommendation 19: In individuals age 18 years older with persistent asthma, the Expert Panel conditionally recommends against bronchial thermoplasty. Individuals ages 18 years and older with persistent asthma who place a low value on harms (i.e., short-term worsening of symptoms and unknown long-term side effects) and

위의 대답을 보면 standard therapy에 대한 additional treatment로서 BT에 대해 ‘recommends against’로 답하였다. 이에 대한 근거를 요약해보면 RISA, AIR 모두에서 급성악화의 감소라는 BT의 긍정적인 이득에도

불구하고 치료기관 전후로의 기관지 자극, 흉부 불편감, 기침, 가래 색깔의 변화 등의 부작용에 대해 언급하였다. 또 severe exacerbation의 감소에도 불구하고 궁극적으로 입원이 thermoplasty를 시행한 군이 더 많았고, 3개의 대표 연구 모두가 제조회사에서 후원받은 것도 이슈로 제기했다.

3) Mario Castro & Geofferey Chupp

이런 NAEPP guideline에 대해 그간 BT 연구를 주도했던 두 연구자들은 반박글을 JACI에 Editorial 형식으로 게재하였다²³. 이에 대해 요약하면

- 10년 추적 연구로서 장기 추적에 대해 충분히 검토하였고,
- 가장 최근의 real-world 연구(PAS2)에서 45% 급성악화 감소, 73% 응급실 방문 감소, 70% 입원 감소, 5년 후 10%의 경구 스테로이드 감소를 보였으며²⁴,
- Control 대비 보다 긴 기간의 장기추적 연구를 요구하는 것은 severe asthma를 특별한 치료하지 않고 1년 이상 지속적인 경과 관찰하는 것이 현실적이지 않으며,
- 이 환자들을 대상으로 생물학적 제제 외에는 비슷한 정도의 표준 치료가 없어 대안이 필요하다.

4) 저자의 의견

중증 천식은 전문가에게 refer하여 천식 치료가 제대로 이루어지고 있는지 확인하는 것이 처음이지만, 그럼에도 불구하고 증상이 조절이 되지 않아 급성악화가 지속될 경우 어떤 치료가 가능한가를 살펴봐야 한다. 중증 천식, 특히 T2 low 환자에서는 좋은 반응을 기대할 생물학적 제제도 없으며, 실제 유일하게 효과를 기대할 수 있는 것이 thermoplasty이다. 따라서 충분한 검토, 약물 순응도 확인, 대체 치료의 존재 여부 등에 대해 면밀한 검토가 필요하지만 모든 적절한 치료에도 불구하고 악화가 지속될 경우 치료로서 검토해볼 수 있다. 저자는 현재 8예를 경험하였고, 4예에서는 스테로이드를 끊을 정도로 명확한 반응을 보였고, 시술 후 일시적인 악화를 경험할 수 있지만 장기적으로 폐기능 악화 등 후유증을 경험한 환자는 없었다¹⁹. 따라서 다른 치료가 없고 급성악화를 자주 경험하는 환자에게 선택적으로 적용해볼 수 있을 것으로 보인다. 현재 우리나라에서는 선별급여 일부 국가보험이 가능하다.

6. 맺음말

기관지 열성형술(bronchial thermoplasty)은 주로 급성악화의 감소에서 효과를 보이는 시술이며, 급성악화에 대해서는 장기 효과에 대한 연구 결과가 있다. 고비용과 세 번의 기관지내시경을 해야 하는 한계가 있으나 다른 치료가 없는 환자에서 고려해볼 수 있는 치료여서 환자군 선택에 대한 보다 명확한 연구들이 제시되면 중증 천식 환자의 치료에 새로운 활로를 줄 것으로 기대된다.

References

1. American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. New York, NY: American Lung Association; 2010.
2. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006;61:663-70.
3. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. Chest 2001;119:344-52.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: Global Initiative for Asthma; 2011.
5. Partridge MR. Examining the unmet need in adults with severe asthma. Eur Respir Rev 2007;16:67-72.

6. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
7. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:787-90.
8. Seow CY, Fredberg JJ. Historical perspective on airway smooth muscle: the saga of a frustrated cell. *J Appl Physiol* (1985) 2001;91:938-52.
9. Pedley TJ, Schroter RC, Sudlow MF. The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways. *Respir Physiol* 1970;9:387-405.
10. Fairshter RD, Novey HS, Wilson AF. Site and duration of bronchodilation in asthmatic patients after oral administration of terbutaline. *Chest* 1981;79:50-7.
11. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyper-responsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97:1946-53.
12. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
13. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.
14. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
15. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
16. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
17. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G; AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.
18. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa E Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2021;9:457-66.
19. Kang J, Cho YS, Choi DK, Lee JS, Oh YM, Lee SD, et al. Bronchial thermoplasty in patients with severe uncontrolled asthma: first Korean cases. *J Korean Med Sci* 2019;34:e120.
20. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50:1700017.
21. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
22. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
23. Castro M, Chupp G. 2020 updated asthma guidelines: bronchial thermoplasty in the management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1638-9.
24. "Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies." Geoffrey Chupp, Michel Laviolette, Lauren Cohn, Charlene McEvoy, Sandeep Bansal, Adrian Shifren, Sumita Khatri, G. Mark Grubb, Edmund McMullen, Racho Strauven and Joel N. Kline. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700017. *Eur Respir J* 2017;50:1750017. doi: 10.1183/13993003.50017-2017. Erratum for: *Eur Respir J* 2017;50.