대한내과학회지: 제 86 권 제 4 호 2014 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2014.86.4.432

종 설(Review)

중증 폐기종 환자에서 내시경적 폐용적 축소술의 임상 적용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

박태선 · 이세원

Clinical Applications of Bronchoscopic Lung Volume Reduction for Patients with Severe Emphysema

Tai Sun Park and Sei Won Lee

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, and Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Emphysema is a category of chronic obstructive pulmonary disease characterized by chronic airflow limitation and hyperinflation. Several decades ago, it was found that the surgical resection of emphysematous lung improved lung function and the long-term survival in patients with severe advanced emphysema. However, it was associated with substantial postoperative morbidity, such as persistent air-leak and mortality. Therefore, bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) techniques have been developed to avoid these risks associated with surgery. Of these, endobronchial valves have been subject to the largest number of clinical trials. Endobronchial valves are unidirectional valves placed in the bronchus of the most hyperinflated lobe to block regional inflation, while allowing exhalation, leading to atelectasis of the target lobe. BLVR using endobronchial valves improves lung function, exercise tolerance, and symptoms. To obtain the maximum clinical benefits, it is important to select patients who have a complete lobar fissure and heterogeneous emphysematous lung involvement. Other bronchoscopic approaches are being developed to overcome these limitations. (Korean J Med 2014;86:432-437)

Keywords: Emphysema; Chronic obstructive pulmonary disease; Lung volume reduction; Bronchoscopy

서 론

만성폐쇄성폐질환은 다른 만성 질환과 달리 전 세계적으로 유병률과 사망률이 증가하고 있는 질환으로 사회 경제적인 부담이 계속 증가하고 있다[1,2]. 세계보건기구에서는 만성폐쇄성폐질환의 중요성을 인식하여 심혈관 질환, 암, 당뇨병과 함께 4대 비감염 질환 중의 하나로 지정하였으며 특별한 관리가 필요한 질환으로 강조하고 있다. 국내에서도 만성폐쇄성폐질환의 유병률은 40세 이상에서 14.6% (남자 23.4%, 여자 13.6%, 2012년 국민건강영양조사)에 이르며, 전체 사망원인 중 7위를 차지하는 것으로 나타났다(2010년 통계청 자료).

Correspondence to Sei Won Lee, M.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Sonpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

만성폐쇄성폐질환은 비가역적인 기류제한을 특징으로 하며 흡연과 같은 유해가스나 분진이 주원인이다[3]. 기류제한은 만성 염증에 의한 소기도 질환과 폐 실질 파괴가 복합적으로 작용하여 발생한다. 소기도에 만성 염증이 생기면 기도 섬유화와 같은 구조적인 변화가 생겨 폐쇄성세기관지염(obstructive bronchiolitis)을 일으킨다. 폐 실질 파괴도 만성 염증으로 인해 발생하는데 폐포 파괴와 더불어 폐의 탄성 반동(elastic recoil)이 감소하는 이른바 폐기종(emphysema)이 발생하게 된다. 소기도 질환과 폐 실질 파괴는 대부분 동반되나 환자에 따라 어느 한 가지가 우세할 수도 있다(chronic bronchitis phenotype vs. emphysema phenotype). 현재 만성폐쇄성폐질환의 치료는 흡입제(흡입스테로이드와 흡입기관지확장제)가 근간을 이루고 있는데 이는 소기도 염증·폐쇄를 호전시켜 폐쇄성기관지염 환자의 증상 개선과 급성악화 감소 효과를 가져온다. 그러나 폐 실질 파괴가 우세한 폐기종 환자에서 흡입제의 효과는 크지 않으며 이러한 환자에 대해서는 새로운 치료 방법의 개발이 필요하다[4].

수술적 폐용적 축소술

폐기종의 주요 병태생리학적 기전은 과팽창(hyperinflation)으로 이는 들어온 공기가 나가지 못하고 파괴된 폐포 안에 갇혀(air trapping) 점점 부풀어 오르면서 발생한다. 팽창한 폐포는 주변의 정상적인 폐포를 압박하고 흡기용적(inspiratory capacity)을 감소시키며 기능적 잔기용량(functional residual capacity)을 증가시킨다. 이로 인해 폐의 탄성 반동이 감소하며 이는 호흡곤란과 운동능력의 감소를 야기한다. 폐기종의 과팽창을 해소하기 위한 노력은 수술적인 방법부터 시작되었다. Brantigan 등[5]은 1950년대에 최초로 33명의 환자를 대상으로 폐기종을 외과적으로 절제하는 이른바 '수술적 폐용적 축소술(surgical lung volume reduction)'을 시행하였다. 비록 생존자들은 증상이 호전되었다고 하나 어떠한 객관적인 지표도 제시하지 않았고 6명(18%)의 환자가 사망하였으며 이 중 두 명은 기술적인 실수로 사망하였다. 이러한 높은 사망률과 불확실한 효과로 인해 이 수술은 40년 가까운 시간 동안 잊혀지게 된다. 1990년대 이르러 외과적 기술의 발달에 힘입어 Cooper 등[6]이 1995년 수술적 폐용적 축소술을 다시 시도하였고 20명의 성공적인 증례를 보고하면서 이 수술은 다시 관심을 받게 되었다. 이후 총 150명의 환자를 최종 보고하였고 상대적으로 낮은 사망률(3개월 이내 3%, 3개월 이후 2%)과 함께 폐기능, 운동능력 및 삶의 질의 향상을 보여주었다. 이 근거를 바탕으로 1996년 미국에서 수술적 폐용적 축소술의 효과와 안전성을 확인하는 다기관 무작위 배정 임상연구(미국폐기종치료임상시험, National Emphysema Treatment Trial)가 1,218명의 환자를 대상으로 수행되었다[7]. 이 연구 결과 수술적 폐용적 축소술은 폐기종이 주로 상엽(upper lobe)에 분포하고 운동능력이 저하된 환자들에게 있어 생존율 향상 효과(54% vs. 39.7%)가 있음이 입증되었다. 한편 FEV_1이 예측치의 20% 미만이고 흉부 전산화단층촬영에서 폐기종이 균일한 분포를 보이거나 폐확산능(DL_{CO})이 예측치의 20% 미만인 경우는 약물치료에 비해 수술적 폐용적 축소술의 생존율이 더 낮았다. 이 연구는 만성폐쇄성폐질환에서 생존율 향상을 입증한 몇 안 되는 치료방법이라는 점에서 의의가 있으나 폐기능이 좋지 않은 상태에서 수술을 시행하는 만큼 초기 3개월 이내 수술 관련 사망률이 7.9%로 비교적 높았다. 이로 인해 이 수술의 시행 빈도는 논문 발표 이전보다 오히려 줄어들게 된다.

기관지 내시경을 이용한 폐용적 축소술의 도입

수술적 폐용적 축소술의 단점인 높은 사망률과 합병증을 줄이면서 장점인 폐기종에 대한 폐용적 축소 효과를 유지하기 위한 방법으로 상대적으로 비침습적인 기관지 내시경을 이용한 폐용적 축소술이 여러 가지 방법으로 고안되었다(Table 1). 이 가운데 기관지밸브(endobronchial valve)는 가장 많은 임상연구 결과를 가지고 있고 효과와 안전성이 입증되어 유럽 CE 마크를 취득하였으며 현재 활발한 시술이 이루어지고 있다[8]. 이 시술은 국내에서도 2012년 식품의약품안전청

Table 1. Modalities of bronchoscopic lung volume reduction

Reversible blocking devices (unidirectional valves)
Endobronchial valve
Intrabronchial valve
Reversible nonblocking devices
Lung volume reduction coil
Irrreversible nonblocking techniques
Bronchoscopic thermal vapor ablation
Biologic lung volume reduction
Airway bypass tract

의 승인을 받았으며 현재 우리나라에서 유일하게 시술 가능한 내시경적 폐용적 축소술이다.

기관지밸브를 이용한 내시경적 폐용적 축소술

기관지밸브(endobronchial valve, EBV)는 니티놀(nitinol) 스텐트 안에 삽입된 실리콘 재질의 일방향 체크밸브(one-way check valve, 역류방지밸브) 장치로 기관지 내시경을 통해 폐기종이 심한 기관지 내에 삽입하게 된다. 이는 흡기 시에는 공기의 유입을 막고 호기 시에는 공기를 유출시켜(Fig. 1) 서서히 폐기종이 있는 폐를 허탈(atelectasis)시키게 되며 파괴된 일부 폐가 축소되면 상대적으로 눌려있던 횡격막이 회복, 폐의 탄력 반동이 회복되고 기도가 넓어지면서 폐기능이 호전된다(Fig. 2). 기관지밸브를 통해 일방향으로 공기뿐만 아니라 분비물의 배출도 가능하며 필요 시 삽입된 밸브의 제거도 가능하다.

시술 준비 및 과정

시술에 적합한 대상 여부를 확인하기 위해서는 시술 전에 흉부방사선검사뿐만 아니라 폐확산능과 폐용적을 포함한 폐기능 검사, 운동능력의 평가(6분 도보거리), 흉부 전산화단층촬영검사, 심초음파(폐고혈압 여부 확인) 등의 검사가 필요하다. 일반적으로 폐기종임상연구에서 공통적으로 제시하는 시술 적응증은 표 2와 같다. 시술과정은 일반적인 굴곡성 기관지 내시경 검사와 크게 다르지 않으며 전신 마취 혹은 정맥 마취를 이용하여 시술한다. 시술 과정에서 중요한 점은 시술할 엽(lobe)이 주변 엽과 측부환기(collateral ventilation)을 가지고 있는지 확인하는 것이다[9]. 이에 대해서 시술 전 흉부 전산화 단층촬영 검사에서 완전 엽간(complete fissure) 유무를 확인한다. 이는 이 시술이 한 엽의 기관지 입구를 막는 시술이므로 엽간이 완전히 분리되어 있어야(complete fissure) 효과가 좋고 불완전 분리엽간(incomplete fissure)일 경우 입구를 밸브로 막더라도 다른 엽에서 공기가 계속 유입되는 측부순환(collateral ventilation)이 있어 효과가 떨어지기 때문이다(Fig. 3). 또한 완전엽간을 보이더라도 시술 과정에서 밸브를 삽입하기 직전에 측부순환 여부를 최종 확인해야 하는데 이는 Chartis® console system이라는 장비를 이용한다[10]. 이는 시술할 기관지 입구를 미리 풍선을 이용하여 막은 후 일정 시간 동안 내부의 공기가 빠져나오면서 호기 흐름(ex-

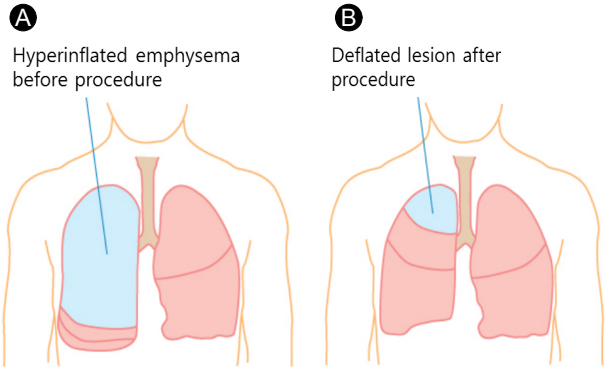

Figure 2. Hyperinflated emphysema before bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valve (A). After insertion of endobronchial valve, atelectasis of emphysematous lobe occurs while normal portion of lung expands (B).

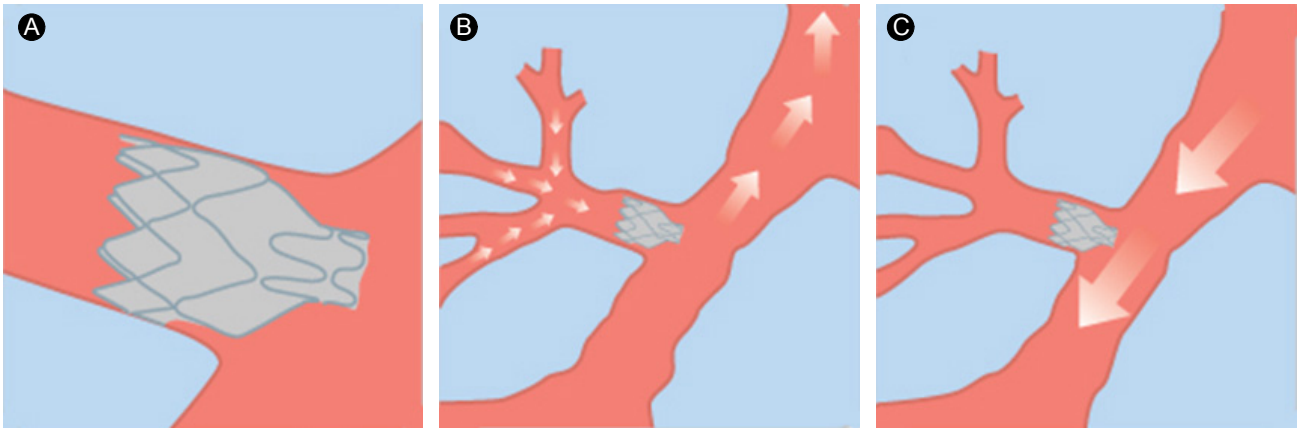

Figure 1. Endobronchial valve placed in the bronchus (A). It prevents air from entering the blocked segment (C) while allowing the venting of expired gas and secretions (B), leading to atelectasis of the isolated emphysematous lung.

Table 2. Patient selection criteria for bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valve

Inclusion criteria[a]	Exclusion criteria
FEV_1 15-45%pred	Incomplete fissure
RV > 150%pred (> 180% recommended)	Diffusing capacity < 20%
TLC > 100%pred	Giant bullae at other lobe
Heterogeneous emphysema on CT	History of thoracotomy
	Excessive sputum
	Severe pulmonary hypertension
	Unstable cardiac condition

FEV_1, forced expiratory volume in one second; RV, residual volume; TLC, total lung capacity; %pred, % predicted value; CT, computed tomography.
[a]Endobronchial valves are also indicated for refractory pneumothorax (persistent air leakage) and decompression of large bullae.

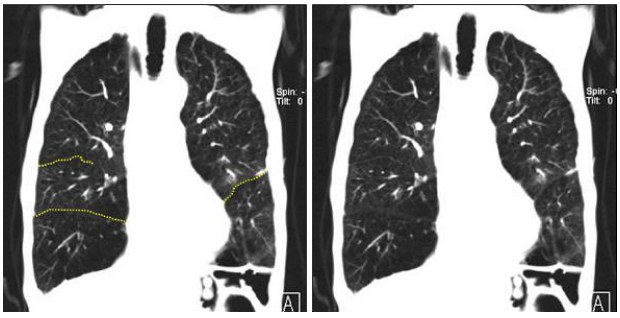

Figure 3. The medial portion of minor fissure is incomplete. In this case the probability of clinical response was low, if the target lobe is right upper lobe or right middle lobe, because of collateral ventilation through incomplete fissure.

piratory flow)이 지속적으로 감소하는 현상을 관찰하는 것이다. 만약 측부순환이 존재하면 해당 기관지 입구를 오래 막아도 지속적으로 유입되는 공기로 인해 호기 흐름이 감소하지 않는다(Fig. 4). 측부순환이 없는 것으로 최종 확인되면 밸브의 크기에 따라 엽기관지(lobar bronchus)나 구역기관지(segmental bronchus) 그리고 구역기관지가지(subsegmental bronchus)에 시술하며 통상 사용되는 밸브의 개수는 3-4개 정도이다.

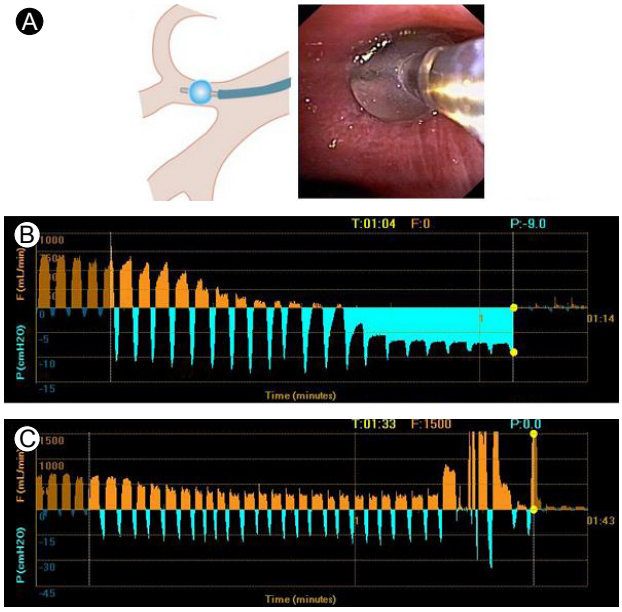

Figure 4. ChartisP console system is developed to check the presence of collateral ventilation (A). When we block the bronchus of target lobe, the expiratory flow decrease gradually if there is no collateral ventilation (B). Meanwhile, the expiratory flow will not decrease if the air can flow into the target lobe from adjacent lobe through incomplete fissure (C). F, flow; P, pressure.

시술 효과와 안전성, 그리고 치료 효과의 예측인자

중증 폐기종 환자에 대한 기관지밸브에 대한 임상 연구는 초기에는 몇몇 탐색 연구(pilot study)를 통해 이루어졌고 점차 그 효과가 입증되었다. 이후 미국과 유럽에서 중증 이질성 폐기종 환자에 대한 기관지밸브와 일반적인 치료의 효과와 안전성을 비교하는 다기관 전향적 무작위배정 임상시험이 진행되었다(endobronchial valve for emphysema palliation trial, VENT) [11]. Sciurba 등[12]은 321명을 대상으로 기관지밸브를 시술 받은 군(220명)은 FEV_1과 6분 도보거리뿐만 아니라 호흡곤란 증상을 비롯한 삶의 질에서도 유의한 향상을 보여주었다. 시술과 관련된 주요 합병증인 사망, 농흉, 객혈, 폐렴, 급성악화, 기흉 및 호흡부전에 있어서 시술을 받은 군은 1년 후 10.3%, 대조군 4.6%를 나타냈으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p = 0.17). 최근 Valipour 등[13]은 416명의 환

자를 대상으로 폐용적의 감소 정도와 만성폐쇄성폐질환의 예후인자인 BODE (body mass index, airway obstruction, dyspnea, exercise capacity) 점수와 통계적으로 유의한 상관성을 보임을 보여주었다. Ventua 등[14]은 비교적 적은 40명의 환자를 대상으로 시술 이후 5년간 추적 관찰에서 시술 부위에 완전한 엽간 분리를 보이는 경우가 그렇지 않은 경우보다 생존율이 높음을 보여 주었다. 이와 같이 여러 연구에서 치료 반응 인자로서 공통적으로 발견되는 점은 바로 앞서 언급했던 폐기종의 이질성(heterogeneity)과 완전 엽간(complete fissure)이다. 시술의 목적은 가장 파괴되어 있고 과폐창되어 있는 폐의 용적을 줄여 비교적 건강한 폐를 펴주고 횡격막의 움직임을 호전시키는 데에 있다. 따라서 시술을 할 위치의 폐가 최대한 기능이 떨어져 있을수록 치료 반응이 있을 가능성이 높다. 이와 함께 시술할 위치에 측부순환이 없어야 한다. 이와 같은 조건을 만족하는 시술 위치를 결정하기 위해서는 폐관류 흉부 전산화 단층촬영(lung perfusion computed tomography), 폐관류 스캔(lung perfusion scan), 그리고 Chartis console system이 도움을 줄 수 있다.

결 론

중증 폐기종 환자를 대상으로 한 기관지밸브를 이용한 폐용적 축소술은 비록 일부 환자에게서 치료 반응이 있으나 아직까지 장기 연구 결과가 부족한 상황이다. 무엇보다도 측부순환이나 균질성 폐기종을 가지는 환자에 대한 대책이 없는데 이에 대한 보완으로 코일, selant 등을 이용한 폐용적 축소술이나 기관지 폐스텐트에 대한 연구가 미국 및 유럽에서 연구가 진행 중이다[15-17]. 폐용적 축소술은 모든 중증 폐기종 환자를 치료하거나 호전시키는 것은 아니나 분명 일부 환자에게는 좋은 효과를 보인다. 따라서 앞으로 폐용적 축소술의 정확한 기전에 대한 연구가 이루어져야 할 것이고 이를 바탕으로 적절한 환자를 선택할 수 있는 기준이 마련된다면 치료 효과와 안전성을 높일 수 있는 발판이 될 것이다.

중심 단어: 폐기종; 만성폐쇄성폐질환; 폐용적 축소술; 기관지 내시경

REFERENCES

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006;27:397-412.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347-365.
4. Lee JH, Lee YK, Kim EK, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. Respir Med 2010;104:542-549.
5. Brantigan OC, Kress MB, Mueller EA. The surgical approach to pulmonary emphysema: 1961. Chest 2009;136(5 Suppl):e30.
6. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:1319-1329.
7. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-2073.
8. Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic lung volume reduction. Respiration 2010;79:5-13.
9. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012;39:1334-1342.
10. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. Eur Respir J 2013;41:302-308.
11. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. BMC Pulm Med 2007;7:10.
12. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233-1244.
13. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. Eur Respir J 2014;43:387-396.
14. Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. Eur Respir J 2012;39:1084-1089.
15. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJ, Kerstjens HA. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. Chest 2012;142:574-582.
16. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic

lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011;378:997-1005.

17. Refaely Y, Dransfield M, Kramer MR, et al. Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. Eur Respir J 2010;36:20-27.