



성인 기관지확장증의 진단과 치료

이현
(한양대병원 호흡기알레르기 내과 조교수)

비낭포성섬유증기관지확장증(Non-cystic fibrosis bronchiectasis, 이하 기관지확장증)은 영구적 기관지 확장을 보이는 만성폐질환으로 반복적인 폐감염과 염증을 일으킨다.

기관지확장증은 외래에서 흔히 진료하는 질환임에도 불구하고 최근까지 의료진의 관심을 많이 받지 못하는 질환이었다. 다행히도 기관지확장증에 대한 관심도가 높아지면서 유럽을 중심으로 기관지확장증 레지스트리를 통한 연구가 활발히 진행되었으며, 최근 유럽 흉부학회에서 기관지확장증 치료지침을 발간하였다. 이러한 영향을 받아 국내에서도 기관지확장증 환자의 진료와 임상 연구의 질을 높이기 위한 기관지확장증 레지스트리가 구축되었다. 본 종설에서는 기관지확장증의 질병부담, 진단 및 치료에 대해 논하고자 한다.

1. 기관지확장증의 유병률

전세계적으로 기관지확장증의 유병률과 발생률이 증가하고 있는 추세이지만, 기관지확장증의 유

병률은 연구 방법과 지역 및 인종에 따라 매우 다양하게 보고되고 있다¹. 미국과 유럽의 기관지확장증의 유병율은 100,000 명당 139명-566명으로 추정된다²⁻⁶.

아시아의 기관지확장증의 유병율은 서양보다 높을 것으로 생각되는데¹, 중국의 도시지역을 중심으로 시행한 설문조사 연구에 의하면 기관지확장증의 유병율은 약 1.2%였다⁷. 기관지확장증의 국내 유병율에 대해서는 연구가 부족하다. 국내 한 대학병원에서 건강검진 목적으로 흉부 전산화 단층촬영을 시행한 성인을 조사했을 때, 약 9%에서 기관지확장증이 발견되었고, 절반가량은 호흡기 증상을 가지고 있었다⁸.

2. 기관지확장증의 원인

기관지 확장증의 원인은 매우 다양하다⁹. 특발성을 제외한 기관지확장증의 가장 흔한 원인은 폐감염 후 발생하는 기관지확장증이다¹⁰.

이 외에도 만성폐쇄성폐질환, 류마티스 질환, 먼

역 결핍, 천식 등이 중요한 원인으로 알려져 있다¹⁰. 기관지확장증의 원인이 되는 질환의 유병율이 인종과 지역에 따라 다르기 때문에 기관지확장증의 원인도 인종과 지역의 영향을 받는다¹. 특히 우리나라를 포함한 아시아에서는 결핵의 유병율이 높기 때문에 폐결핵에 의한 기관지확장증의 발생이 높을 것으로 생각된다⁸.

3. 기관지확장증 환자의 진단

기관지확장증은 흉부 전산화 단층촬영에서 기관지확장이 보일 때 진단을 할 수 있는데¹¹, 기관지확장은 흉부 전산화 단층촬영에서 동반주행하는 혈관의 내경보다 기관지의 내경이 크거나 기관지가 점차적으로 좁아지지 않고 흉막에서 1cm 이내 기관지가 관찰되는 경우로 정의한다.

전통적으로는 기관지와 동맥의 비(bronchoarterial ratio, BAR)가 1보다 클 경우에 기관지확장증이 있다고 하였지만, 이를 일률적으로 적용할 수 있는지에 대해서는 논란이 있다¹²⁻¹⁵. 18세 미만에서는 $BAR \geq 0.8$ 인 경우 임상적으로 기관지확장증을 진단하는데 더 적절했다는 보고가 있으며¹⁶, 나이와 BAR이 상관관계가 있고 65세 이상 성인의 45%가 기관지와 동맥의 비가 1 이상이었다는 보고도 있다¹⁷.

또한 천식이나 높은 고도가 BAR을 증가시키고, 만성폐쇄성폐질환에서는 혈관의 내경이 감소하여 BAR을 증가시킬 수 있기 때문에 전산화 단층촬영에서 위양성이 나올 수 있다는 것을 알고 있어야 한다¹⁸. 또한, 기관지확장증에 합당한 증상이 없는 경우, 흉부 전산화 단층촬영에서 우연히 기관지확장이 관찰되었다고 임상적으로 기관지확장증으로 진단할 수 있는지에 대해서도 논란이

있다. 이는 증상이 없이 우연히 발견된 기관지확장증을 장기 추적관찰한 연구가 없기 때문이다. 따라서, 일반적으로 기침, 객담, 반복되는 호흡기 감염 등의 증상이 있고 흉부 전산화 단층 촬영에서 기관지확장이 보일 때 기관지확장증으로 진단을 한다¹¹.

4. 검사

기관지확장증으로 진단된 환자에게 기관지확장증의 원인을 규명하기 위해 매우 드문 원인 질환까지 검사를 해야 하는지에 대해 잘 알려진 바가 없다. 표 1에서 보는 바와 같이 진료 지침에 따라 처음 진단된 기관지확장증 환자에게 권고되는 검사 항목은 매우 다양하다^{11,19,20}.

2017년 국내 전문가들이 모여 시행한 토론회에서는 흉부 전산화 단층촬영, 일반혈액검사(complete blood cell count, CBC), 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응 단백(C-reactive protein, CRP), 객담 검사(세균, 곰팡이), 객담 항산성도말/배양 검사(sputum acid fast bacilli stain/culture), 폐기능검사는 통상적인 검사로 모두 시행하고 임상적으로 드문 원인 질환의 의심이 될 때에는 각 원인 질환을 찾는 검사를 시행하는 것이 좋겠다는 의견이 다수였다 (예:천식이 의심이 될 때→알레르기기관지폐아스페르길루스증[Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA] 진단을 위해 IgE검사 등을 시행; 류마티스질환이 의심될 때→자가 항체 검사; 젊은 연령에서 광범위한 기관지확장증이 관찰될 때→낭포성섬유증, 섬모운동 이상증[ciliary dyskinesia], 면역 결핍증 의심→Ig G, A, M).

	영국흉부학회 ¹⁹ (2010)	미국흉부학회 ²⁰ (2013)	유럽흉부학회 ¹¹ (2017)
Bacterial & mycobacterial sputum culture	○	○	○
Ig G, A, and M	○	○	○
Test for ABPA (including IgE)	○	○	○
Titers to pneumococcal vaccine	○	○	
CFTR genetic mutation analysis		○	
ANA, RF, anti-CCP, anti-SSA/SSB antibodies		○	
Alpha-1 antitrypsin level and phenotype		○	

▲ 표1. 기관지확장증 환자에게 권고되는 검사 번들

Ig, immunoglobulin; ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ANA, antinuclear antibody; RF, rheumatoid factor; anti-CCP, anti-cyclic citrullinated peptide; SSA/SSB, Sjogren syndrome associated antigen A/B.

5. 치료의 목표

기관지확장증의 치료 목표는 호흡기 증상이 완화하고 급성 악화를 예방하여 병의 진행을 억제하고 삶의 질을 높이는 것이다¹⁶. 따라서 기관지확장증의 흔한 증상인 기침, 가래, 피로, 흉통 등을 조절하고 기관지확장증의 원인이 되는 기저질환을 관리하는 것이 중요하다. 또한 기관지확장증 환자는 골다공증, 위식도역류증, 심혈관 질환 등 다양한 동반질환을 가지는 경우가 많기 때문에 이들 질환에 대한 관리가 꼭 필요하다.

6. 기관지확장증의 치료

1) 흉부 물리요법

흉부 물리요법은 객담을 효율적으로 관리하기 위한 기도청결법(airway clearance technique) 뿐 아니라 유산소 운동, 호흡근육 운동 등의 호흡 재활을 포함한 포괄적인 물리요법을 의미한다¹¹. 기도청결법은 환자 스스로 시행할 수도 있으며 다른 사람이나 물리치료사의 도움을 받아서 시행할 수도 있다. 기도청결법을 돕기 위해 고장성 식염수²¹나 만니톨²² 흡입 등을 시행하기도 한다. N-acetylcysteine이나 carbocysteine같은 약물 또한 객담용해제로 흔히 처방되지만, 이 약물들이 기관지확장증 치료에 얼마나 효과적인지에 대해서는 잘 알려진 바가 없다²³.

2) 약물 치료

(1) Macrolide 치료

Macrolide는 경구 항생제로 항염증 작용을 가져

기관지확장증 뿐만 아니라 만성폐쇄성폐질환의 악화 예방 효과가 있다²⁴. BLESS 연구는 장기간 복용량 erythromycin 사용이 기관지확장증의 급성 악화를 낮추고 24시간 객담양을 줄이고 폐기능 감소를 줄였다고 보고하였다²⁵.

EMBRACE 연구는 azithromycin 사용이 위약에 비해 기관지확장증의 악화를 62% 감소시켰다고 보고하였지만, 양군 간 폐기능 변화에는 차이가 없었다²⁶. BAT 연구는 azithromycin 사용이 기관지확장증의 악화를 감소시키고 삶의 질을 높이며 폐기능을 향상시킨다고 보고하였다²⁷.

이 세 연구 모두 macrolide가 기관지확장증의 치료, 특히 악화 감소에 효과적이라는 것을 보여주지만, 일반적으로 기관지확장증의 초치료에 macrolide가 권고되지는 않는다. 그 이유로 상당수의 환자가 기도청결요법 등의 치료로 조절이 되고, macrolide를 장기 투여했을 때 약 40%의 환자가 위장관 부작용을 호소했으며, 객담에서 배양된 균에서 macrolide 내성이 관찰되었기 때문이다. 따라서 유럽 기관지확장증 진료지침에서도 통상적인 치료에도 반복적인 악화가 발생하는 경우에 macrolide를 사용할 것을 권고하고 있다¹¹.

또한 macrolide를 사용하기 전에는 반드시 비결핵항산균 폐질환을 배제해야 하는데, macrolide 단독 치료가 macrolide 내성 비결핵항산균 발생의 위험인자이기 때문이다²⁸.

(2) 기관지확장제 사용

기도청결요법을 시행하기 전에 기관지확장제를 사용하는 것을 권유하고 있지만, 기관지확장제 자체가 기관지확장증 치료에 얼마나 효과가 있는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다¹¹. 국내 한 대학병원에서 시행한 연구는 기류 제한을 동반한 기관지확장증 환자에게 3-6개월 동안 기관지확장

제를 사용했을 때 폐기능이 향상된다고 보고하였지만²⁹, 기관지확장제의 사용이 기관지확장증 환자의 삶의 질과 악화에 어떤 영향을 미치는지는 잘 알려져 있지 않다. 흡입 스테로이드의 경우 만성폐쇄성폐질환과 천식이 동반된 경우에 필요한 경우 사용할 수 있지만, 기관지확장증의 치료로 권고되지는 않는다. 또한 최근 시행된 코크란 리뷰(Cochrane review)에서도 흡입 스테로이드가 폐기능의 증가, 악화 감소, 삶의 질 호전에 연관이 없는 것으로 밝혀졌다³⁰.

(3) 항생제

기관지확장증 환자의 객담에서 녹농균의 검출은 심한 호흡기 증상, 낮은 폐기능 및 삶의 질 저하와 연관되어 있다³¹. 또한 녹농균이 검출된 기관지확장증 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 더 빠른 폐기능 감소와 잦은 악화를 경험하였다^{31,32}. 이러한 근거를 바탕으로 최근 진료지침에서는 객담에서 녹농균이 배양되는 경우에는 제균을 할 것을 권고하고 있지만, 닭과 계란의 인과관계처럼 진행된 기관지확장증에서 녹농균이 동정되는 것인지 녹농균이 기관지확장증을 진행시키는 것인지에 대해서는 더 연구가 필요하다¹¹.

녹농균 제균을 위해 일차적으로 추천하는 항생제는 경구 퀴놀론(예: ciprofloxacin)이다¹¹. 보통 2주간의 항생제 사용을 추천하며 항생제 사용 후에 객담검사를 시행하여 제균이 되었는지 확인해야 한다. 경구 항생제로 제균이 되지 않았다면 정주 항생제를 시도해 볼 수 있다. 유럽흉부학회 진료지침에 따르면 경구 또는 정주 항생제 치료로도 제균이 되지 않은 경우에는 흡입 항균제 (tobramycin, gentamycin, colistin)를 사용할 것을 권고하고 있지만¹¹, 국내에서는 아직 정식으로 허가를 받지 못했다.

Tobramycin 흡입 치료는 35%에서 녹농균 제균 (대조군의 경우 제균 실패)에 성공했다³³.

Colistin 흡입 치료는 연구의 일차 목표인 첫 급성 악화 발생을 통계적으로 유의하게 늦추는데에는 실패했지만, 위약군에 비해 녹농균의 밀도를 감소시키고 삶의 질을 높였다³⁴. Gentamicin 흡입 치료는 치료 1년 후 30.8%의 녹농균 제균 효과를 보였으며, 객담에서 세균의 밀도를 감소시켰다³⁵.

Aztrenonam 흡입 치료 연구(AIR-BX1과 AIR-BX2)의 일차 목표는 삶의 질 호전이었는데, 두 연구 모두 위약군에 비해 삶의 질을 증가시키지 못했다³⁵. Ciprofloxacin에 대해서는 두가지 제형 (dry powder와 liposomal 제형)을 이용해 임상 연구가 시행되었다. Dry powder 제형을 이용한 RESPIRE1과 RESPIRE2 연구모두 첫번째 악화까지의 기간을 단축시키지 못했다^{36,37}. ARD-3150이라는 liposome-encapsulated ciprofloxacin 과 free ciprofloxacin을 포함하고 있는 흡입 ciprofloxacin 연구의 경우 한 연구는 첫번째 악화까지의 기간을 연장시키는데 성공했으나, 다른 연구는 실패하였다. 두 연구를 모아 분석 했을때 (pooled analysis), 연구에서 정의한 모든 악화의 첫 발생까지의 기간을 연장시키지는 못했지만, 연구에서 정의한 모든 악화의 연간 빈도를 감소시켰을 뿐 아니라 항생제 치료가 필요한 첫 악화까지의 기간을 연장시켰다³⁸. 이러한 연구결과는 흡입 항생제 치료가 적어도 녹농균이 만성적으로 배양되는 일부 환자에게 도움이 될 수 있음을 시사한다.

(4) 객혈의 관리

객혈은 심할 경우 기관지확장증 환자의 생명을 위협하는 합병증이다. 대량 객혈이 발생하면 객혈에 의해 기도가 막히지 않도록 기도를 유지하고 산소

를 투여하는 등의 응급조치를 시행해야 한다. 약물 치료로 객혈 기간을 단축시키는 효과가 있는 tranexamic acid를 사용해 볼 수 있다³⁹. 약물치료로 조절이 되지 않거나 양이 많을 경우 기관지동맥색전술(bronchial artery embolization) 이나 수술을 고려해야 한다. 최근에는 수술에 비해 덜 침습적인 기관지동맥색전술을 많이 시행하고 있다.

(5) 기타

최근 기관지확장증의 동반질환의 개수가 많을수록 기관지확장증의 예후가 나쁘다는 사실이 규명되었기 때문에 기관지확장증의 동반 질환에 대한 관리가 매우 중요하다.⁴⁰ 또한 폐렴, 독감과 같은 하기도 감염은 기관지확장증 발생의 위험인자일 뿐 아니라 기관지확장증의 악화 또는 사망의 원인이 될 수 있기 때문에 폐렴구균 및 독감 예방접종을 적극적으로 시행하는 것이 좋겠다¹⁸.

7. 결론

비교적 흔한 호흡기 질환임에도 불구하고 기관지확장증은 의료진의 관심을 받지 못하는 질환이었다. 다행히 최근 기관지확장증에 대한 관심이 높아지면서, 이 질환을 체계적으로 연구하고 진료하려는 노력이 다양하게 이루어지고 있다. 최근유럽 연구가들을 중심으로 기관지확장증의 진단 및 치료에 대한 진료지침이 발행되었지만, 증거 수준이 높지 않고 국내 진료 환경을 반영하지 못하는 한계가 있기 때문에 국내 실정에 맞는 기관지확장증 진료지침 개발이 필요하다. 또한, 국내 기관지확장증의 질병부담 및 기관지확장증 환자의 임상 특징을 규명하기 위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

■ 참고문헌

1. Chandrasekaran R, Mac Aogain M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC pulmonary medicine* 2018; 18: 83.
2. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chronic respiratory disease* 2017; 14: 377-84.
3. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *The European respiratory journal* 2015; 46: 1805-7.
4. Sanchez-Munoz G, Lopez de Andres A, Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Hernandez-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Diez J. Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PLoS one* 2016; 11: e0162282.
5. Sanchez-Munoz G, Lopez de Andres A, Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Hernandez-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Diez J. Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PLoS one* 2016; 11: e0162282.
6. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, Smeeth L, Brown JS. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *The European respiratory journal* 2016; 47: 186-93.
7. Lin JL, Xu JF, Qu JM. Bronchiectasis in China. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13: 609-16.
8. Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Kim SH. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2010; 222: 237-42.
9. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerkhove C, Rutherford R, Davison J et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: 1764-70.
10. Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, Zhang GJ. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2016; 21: 1376-83.
11. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murrin M, Canton R, Torres A, Dimakou K et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 2017; 50: 1700629.
12. Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, Ueno N, Oishi S, Nojiri Y. Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. *AJR. American journal of roentgenology* 2003; 180: 513-8.
13. Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE. Relationship between bronchial and arterial diameters in normal human lungs. *Thorax* 1979; 34: 354-8.
14. Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the

- chest in children without pulmonary pathology: need to redefine bronchial dilatation. *Chest* 2011; 139: 1445–50.
15. Chalmers JD. Bronchiectasis and COPD Overlap: A Case of Mistaken Identity? *Chest* 2017; 151: 1204–6.
16. Brody A, Chang A. The imaging definition of bronchiectasis in children: Is it time for a change? *Pediatric pulmonology* 2018; 53: 6–7.
17. Kim SJ, Im JG, Kim IO, Cho ST, Cha SH, Park KS, Kim DY. Normal bronchial and pulmonary arterial diameters measured by thin section CT. *Journal of computer assisted tomography* 1995; 19: 365–9.
18. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4: 45.
19. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: i1–i58.
20. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188: 647–56.
21. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiratory medicine* 2012; 106: 661–7.
22. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, O'Dochartaigh C, van Haren EH, Vidal LO, Welte T et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax* 2014; 69: 1073–9.
23. Chalmers JD, Polverino E. Macrolides, mucocactive drugs and adherence for the management of bronchiectasis. *The European respiratory journal* 2018; 51.
24. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relp N, Felix LM, Evans DJ, Milan SJ, Spencer S. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 3: Cd012406.
25. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, Biga S, Schlebush S, Dash P, Bowler SD. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *Jama* 2013; 309: 1260–7.
26. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380: 660–7.
27. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *Jama* 2013; 309: 1251–9.
28. van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth CS, Floto RA, Adjemian J, Prevots DR, Griffith DE. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *The European respiratory journal* 2017; 49.
29. Jeong HJ, Lee H, Carriere KC, Kim JH, Han J-H, Shin B, Jeong B-H, Koh W-J, Kwon OJ, Park HY. Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at

- baseline. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016; 11: 2757–64.
30. Kapur N, Patsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 5: Cd000996.
31. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: 1602–11.
32. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132: 1565–72.
33. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, O'Donnell A, Sahn SA, Smith LJ, Stewart JO et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481–5.
34. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 975–82.
35. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 491–9.
36. Aksamit T, De Soya A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, Polverino E, Roth K, Winthrop KL, Wilson R. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *The European respiratory journal* 2018; 51.
37. De Soya A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, Polverino E, Roth K, Winthrop KL, Wilson R. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *The European respiratory journal* 2018; 51.
38. Haworth C, Wanner A, Froehlich J, O'NEAL T, Davis A, Gonda I, O'DONNELL A. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic *pseudomonas aeruginosa*: results from two parallel phase III trials (ORBIT-3 and? 4).
39. Moen CA, Burrell A, Dunning JJc, surgery t. Does tranexamic acid stop haemoptysis? 2013; 17: 991–4.
40. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, Wilson R, Loebinger MR et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2016; 4: 969–79.