

## V

## 만성기관지염 표현형의 임상적 중요성 및 치료법

## 강보형

동아대학교병원 호흡기내과

Chronic bronchitis is a common phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Patients with chronic bronchitis show accelerated decline in lung function, higher exacerbation frequency, poor quality of life, and worse mortality. Therefore, specific approach is needed for treating these patients.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Chronic bronchitis, Cough, Sputum

Corresponding author: Bo Hyoun Kang, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-2880, Fax: +82-51-240-5842, E-mail: eeyoun@dau.ac.kr

## 1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 완전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 만성 폐질환으로 흡연, 실내오염, 감염 등에 의한 기도과 폐 실질의 이상에 의해 발생한다. 전통적으로 COPD는 만성기관지염 표현형(chronic bronchitis)과 폐기종(emphysema) 표현형으로 나뉘어지는데, 이것은 각각 임상적으로 또는 조직학적으로 정의되는 용어로서 COPD 환자들을 모두 설명하기에는 한계가 있다.

하지만, 최근 많은 연구들을 통해 만성기관지염 표현형을 가진 환자들의 임상경과와 예후가 다르다는 것이 알려졌고, 이에 만성기관지염 표현형의 임상적 중요성과 치료법에 대해 알아보하고자 한다.

## 2. 발생빈도와 위험인자

만성기관지염의 정의는 연구마다 다르지만, 고전적으로 기침과 객담이 1년에 3개월 이상 발생하고 연속하여 2년 이상 증상이 지속되는 것을 말한다<sup>1</sup>. COPD 환자에서 만성기관지염의 빈도는 정의에 따라 14%에서 74%로 차이가 있지만, 일반인구에서의 발생 빈도(3.4~22%)와 비교 시 매우 높음을 알 수가 있다<sup>2,6</sup>. 이러한 만성기관지염의 주요 위험인자는 첫 번째가 흡연이다. 핀란드에서 약 1,700명을 대상으로 30년간 추적 관찰을 시행했던 연구결과, 현재 흡연자의 42%가 만성기관지염이 발생한 반면, 이전 흡연자에서는 26%, 그리고 비흡연자에서는 22%만이 만성기관지염이 발생하였다<sup>7</sup>. 이 연구에서 또한 주목할 점은 비흡연자에게서도 만성기관지염이 발생한 것으로 이것은 흡연 이외에도 만성기관지염의 발생에 영향을 주는 다른 위험인자가 있음을 말해준다. 만성기관지염 발생의 두 번째 위험인자는 바이오매스 연료, 분진, 화학가스 등에 노출되는 것이다<sup>8,9</sup>. Matheson 등<sup>8</sup>은 직업적 노출과 COPD 발생 연관성에 대한 연구를 진행하였고, 분진에 노출된 사람들에게서 COPD 발생률 뿐만 아니라, 만성폐쇄성기관지염의 발생률도 높았음(Odds ratio 3.19)을 보고하였다. Martinez 등<sup>9</sup> 역시 만성기관지염 증상을 갖는 사람들이 직업적으로 화학가스에 노출되는 빈도가 높았고(52.8% vs. 42.2%,  $p < 0.001$ ), 1년 이상 분진에 노출된 빈도 역시 높았음을 (55.3%

vs. 42.0%,  $p < 0.001$ ) 보고하였다.

다른 가능한 위험인자로는 위식도역류가 있다. 위 내용물이 호흡기계로 흡인되면 산 유도 손상이 발생하고 반사적 기도수축을 야기하여 기침, 객담 등의 증상을 유발할 수 있다<sup>10</sup>. Kim 등<sup>2</sup>은 COPD Gene study의 cohort를 이용한 연구에서 만성기관지염 표현형의 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 위식도역류 질환의 빈도가 유의하게 높았음을 보고하였다.

### 3. 임상적 중요성

#### 1) 폐기능 감소

만성기관지염은 기류제한의 악화 및 폐 기능 감소의 진행과 연관성을 보인다. Sherman 등<sup>11</sup>은 약 4,000명의 환자를 12년간 추적 관찰하였고, 만성기관지염 증상을 갖고 있는 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 초기 FEV1 수치가 낮고 추적관찰 기간 동안 FEV1 감소 폭이 더 큼을 확인하였다.

또한 만성기관지염은 기류제한이 없는 환자들에게서 COPD 발생을 예측할 수 있는 요소이기도 하다. de Marco 등<sup>12</sup>은 폐기능 검사상 기류제한이 없는 20세에서 44세 사이의 성인, 약 5,000명을 20년간 추적 관찰하는 연구를 진행하였는데, 연구결과 만성기관지염 증상을 보인 군이 그렇지 않은 군에 비해 COPD 발생 빈도가 3배 가량 높았음을 확인하였다.

#### 2) COPD 급성악화

만성기관지염은 COPD 급성악화에도 영향을 준다. Kim 등<sup>2</sup>이 시행한 연구에서, 만성기관지염 표현형의 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 급성악화의 빈도가 많았음을 알 수 있었고, 급성악화 중에서도 입원을 요하였던 중증 급성악화의 빈도가 더 높았음을 보여주었다. 또한 같은 cohort를 사용하여 만성기관지염의 지속여부에 따른 임상양상을 분석한 연구에서는 만성기관지염 증상이 호전되더라도 증상이 없는 환자들에 비해 급성악화의 빈도가 높은 것으로 나왔으며, 만성기관지염을 보이는 환자들 중에서도 증상이 지속되는 환자들에 비해 증상이 호전된 환자들에 비해 급성악화의 빈도 및 중증악화의 빈도가 높음을 보여주었다<sup>13</sup>. 즉, COPD 환자들의 경과 예측에 만성기관지염을 조절하는 노력이 매우 중요함을 보여준다.

#### 3) 삶의 질

만성기관지염은 그 자체로도 만성 호흡기계 증상을 야기하지만 다른 증상과도 연관성이 있어 환자들의 삶의 질에 큰 영향을 미친다. 앞서 얘기한 Kim 등<sup>2</sup>의 연구를 보면 만성기관지염 환자들에게서 기침, 객담뿐만 아니라 호흡곤란, 알레르기성 비염 증상 및 눈 증상들이 더욱 심하였고, 삶의 질을 보여주는 St. George's respiratory questionnaire 점수도 유의하게 높았다. 특히 기류제한이 없는 만성기관지염 군조차도 그렇지 않은 군에 비해 삶의 질이 좋지 않은 것으로 확인되었다.

#### 4) 사망률

마지막으로 만성기관지염은 호흡기 관련 사망률에도 영향을 미친다. 미국에서 8,437명을 대상으로 시행된 연구에서 기침, 객담과 같은 호흡기 증상을 보인 환자들이 COPD 관련 사망률이 높음을 보여주었고<sup>14</sup>, Pelkonen 등<sup>7</sup>이 시행한 연구 결과에서도 만성기관지염이 있을 때 호흡기 관련 사망률이 높은 것으로 확인되었다. 이러한 사망률 증가의 원인은 정확히 알 수는 없으나, 폐의 염증상태가 결국 전신 염증을 유발하고 이로 인해 심혈관계 문제 또는 다른 문제를 야기하는 것으로 추정된다.

반면, 만성기관지염과 전 원인 사망률간의 관계는 연구마다 다르다. Pelkonen 등<sup>7</sup>의 연구에서 만성기관지염의 전 원인 사망률의 multivariate hazard ratios는 1.64였다. 이와 반대로 미국에서 시행된 the National Health and Nutrition Epidemiologic Survey (NHANES)에서는 기류제한이 없는 만성기관지염 환자들에게서 사망률의 차이는

없다고 보고하였다<sup>15</sup>. 즉, 만성기관지염은 호흡기관 관련 사망률과는 연관성이 있으나, 전 원인 사망률과의 관계는 추가적인 연구가 필요하다.

#### 4. 치료전략

만성기관지염 발생에 여러 기전들이 작용하므로 치료 역시 이러한 기전을 억제하거나 감소시킬 수 있는 전략이 필요하다. 만성기관지염의 치료 목표는 첫째, 객담과 기침의 증상 조절, 둘째, 염증을 조절함으로써 점액의 과분비 감량, 마지막으로 섬모운동 증가, 점액의 점도 감소 등을 통해 생성된 점액의 배출을 용이하게 하는 것이다. 이런 치료 목표를 이루기 위해 여러 가지 약물요법과 비약물 요법에 대한 연구가 진행되고 있다.

##### 1) 금연

흡연은 만성기관지염의 주요 원인인자인 만큼 만성기관지염 치료에 있어서 금연은 매우 중요한 비약물적 요법이다. 실제로 금연을 하였을 때 점액섬모의 운동성이 향상되고 goblet cell의 과증식이 감소되면서 많은 COPD 환자들이 증상의 호전을 보이는 것을 확인할 수 있었다<sup>16</sup>. 또한 금연은 COPD 환자의 자연경과를 변화시킬 수 있는 중요한 치료이므로<sup>17</sup>, 만성기관지염을 보이는 환자에게서 금연은 그 무엇보다 중요한 치료전략이라 할 수 있겠다.

##### 2) 점액용해제 및 거담제

점액용해제와 거담제의 효과에 대해서는 많이 연구되지는 않았으나 고장성 식염수 흡입요법이 점액의 점도를 낮추고 기침을 촉진하여 객담배출을 용이하게 해준다는 연구가 있다<sup>18</sup>.

##### 3) 기관지확장제

COPD 치료에 기본이 되는 기관지 확장제 역시 만성기관지염의 증상 완화에 도움을 준다. 그 중 methylxanthines 과 속효성  $\beta_2$  항진제는 섬모운동의 향상, 점액의 점성 감소, 기관지 확장을 통해 객담제거를 용이하게 해준다<sup>19-21</sup>. 지속성  $\beta_2$  항진제 역시 비슷한 효과를 보이는데, 점액섬모운동의 향상 뿐만 아니라 폐의 과다팽창을 감소시키고 최대호기유량을 증가시켜 기침을 효과적으로 할 수 있게 해준다<sup>22</sup>. 반면, 또 다른 기관지 확장제인 항콜린제는 기관지 확장 및 mucin 분비를 감소시킴으로써 객담제거에 효과적일 것으로 생각되나, 기관지표면을 건조시킴으로써 오히려 객담배출을 어렵게 할 수도 있다. 약 40명의 COPD 환자들을 대상으로 시행한 Hasani 등<sup>23</sup>의 연구에서는 항콜린제 사용이 기침의 횟수는 조절할 수 있었지만, 섬모운동의 향상은 없다고 발표하였고, Casaburi 등<sup>24</sup>도 tiotropium의 사용이 COPD 환자의 폐기능 향상에는 도움이 되나 기침, 가래 등의 증상 호전에는 효과가 없었음을 보고하였다.

##### 4) 항생제

장기간 항생제 치료는 보편적으로 폐기종이나 만성기관지염 치료에 사용되지 않는다. 최근 macrolide 계열 항생제의 항염증 효과가 알려지게 되면서 COPD 치료에 macrolide 계열 항생제를 사용하는 연구가 진행되었다. 109명의 COPD 환자들을 대상으로 1년간 erythromycin을 복용하게 하였고, erythromycin을 1년간 복용하였던 군에서 대조군에 비해 급성악화의 빈도가 낮음을 확인하였다<sup>25</sup>. 또한, 약 400명을 대상으로 시행한 최근의 연구에서도 azithromycin을 장기간 복용한 군에서 대조군에 비해 COPD 급성악화의 빈도가 낮고 환자의 삶의 질이 높음을 보고하였다<sup>26</sup>. 하지만, 두 연구 모두 만성기관지염의 치료에 추가적인 효과를 보고하지는 않았다.

##### 5) Glucocorticoids

In vitro 연구에서 glucocorticoids 사용이 기도의 염증반응 및 점액 생성을 감소시키고, 섬모운동을 향상시킴을 확인할 수 있었다<sup>27</sup>. 동물실험에서도 흡입 스테로이드 사용이 goblet cell 과형성을 감소시킨다고 보고하였다<sup>28</sup>. 하지만, 아직 임상연구에서 흡입 스테로이드의 사용이 만성기관지염의 증상을 호전시킨다는 증거는 미흡하다.

그 외에도 항산화제 및 phosphodiesterase-4 억제제에 대한 연구도 있으나, 모두 만성기관지염 증상의 치료에는 만족할 만한 결과를 보여주지는 못하였다<sup>29,30</sup>.

## 5. 요약

만성기관지염은 COPD 환자의 삶의 질과 임상경과 및 사망률에 중요한 영향을 미친다. 최근 만성기관지염 표현형에 대한 여러 연구가 진행되면서 이러한 환자의 임상양상이나 경과에 대한 이해는 높아졌으나, 아직까지 발생기전이나 위험인자에 대해 명확히 알지 못하며, 효과적인 치료법 또한 정립되어 있지 않다. 이에 추가적인 연구를 통하여 만성기관지염 표현형 환자의 증상조절과 예후향상을 위한 차별화된 치료 전략을 수립하는 것이 필요하겠다.

## References

1. Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1-120.
2. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011;140:626-33.
3. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:228-37.
4. Lange P, Groth S, Nyboe J, Appleyard M, Mortensen J, Jensen G, et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med* 1989;226:25-32.
5. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001;18:647-54.
6. Huchon GJ, Vergnenègre A, Neukirch F, Brami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002;20:806-12.
7. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129-37.
8. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
9. Martinez CH, Kim V, Chen Y, Kazerooni EA, Murray S, Criner GJ, et al. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers. *Respir Med* 2014;108:491-9.
10. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985;145: 1882-8.
11. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG Jr, Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:855-9.
12. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9.
13. Kim V, Zhao H, Boriek AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, et al. Persistent and newly developed chronic bronchitis are associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1016-25.
14. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S49-55.
15. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003;58:388-93.
16. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Paré PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987;42:843-8.
17. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhon MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-40.

18. Levin MH, Sullivan S, Nielson D, Yang B, Finkbeiner WE, Verkman AS. Hypertonic saline therapy in cystic fibrosis: Evidence against the proposed mechanism involving aquaporins. *J Biol Chem* 2006;281:25803-12.
19. Devalia JL, Sapsford RJ, Rusznak C, Toumbis MJ, Davies RJ. The effects of salmeterol and salbutamol on ciliary beat frequency of cultured human bronchial epithelial cells, in vitro. *Pulm Pharmacol* 1992;5:257-63.
20. Salathe M. Effects of beta-agonists on airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(6 Suppl):S275-81.
21. Wanner A. Effects of methylxanthines on airway mucociliary function. *Am J Med* 1985;79:16-21.
22. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
23. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest* 2004;125:1726-34.
24. Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ Jr. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest* 2000;118:1294-302.
25. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
26. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
27. Hattotuwa KL, Gzycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592-6.
28. Leung SY, Eynott P, Nath P, Chung KF. Effects of ciclesonide and fluticasone propionate on allergen-induced airway inflammation and remodeling features. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:989-96.
29. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
30. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.