

VIII COPD 치료에 많이 사용하는 두 종류의 흡입스테로이드제 및 지속성베타항진제혼합제 비교

박태선, 오연목

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Inhaled corticosteroid, Long-acting beta-agonist

1. 서론

흡입스테로이드제와 지속성베타항진제의혼합제(이하 혼합제)는 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)로 대표되는 기도 질환의 치료에 핵심적인 치료제로 쓰여져 왔다. 천식에서는 2~4단계에서 일차 치료제로 먼저 쓰도록 권고되고 있으며, COPD에서는 증상완화, 폐기능과 삶의 질 개선 및 급성악화를 방지할 목적으로 흔히 사용되고 있다. 혼합제 중 현재 많이 사용하고 있는 두 가지 약제의 효과를 비교한 최근의 연구 결과들을 소개하여 진료하는 데 도움을 주고자 한다.

2. 본론

1) Comparative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for COPD management¹

COPD는 기도 폐쇄와 염증으로 인한 폐기능 악화를 특징으로 하는 진행성 폐질환이다. 미국에서 약 2400만 명이 이 질병으로 고통을 받고 있으며 사망 원인 중 3위를 차지하는 등 이 질환은 질병 부담이 큰 질환으로 알려져 있다. 본 연구는 COPD 치료에 주축을 이루는 두 혼합제, 즉 budesonide/formoterol (BFC)과 fluticasone propionate/salmeterol (FSC)의 두 약제의 치료 효율성을 비교하기 위해 진행되었다.

본 연구는 미국에서 진행된 관찰적 후향적 코호트 연구이다. 이 연구는 응급실 방문, 입원, 외래 방문에서 COPD 진단을 받은 환자가 연구 대상에 포함되었다. 환자의 기초 정보를 바탕으로 성향 점수 matching (propensity score matching)을 시행하였으며, BFC군에서는 3,390명, FSC군에서는 90,070명이 초기 모집되어 최종적으로 각 군에서 3,385명이 연구에 참여하였다. 두 약제의 효율성 비교는 COPD 관련 의료비용으로 전체 의료 비용, 악화 삽화(입원, 응급실 방문, 또는 경구 스테로이드제나 항생제를 처방받은 외래 방문), 그리고 치료에의 순응도가 조사되었다.

대상 환자군에서 BFC군은 FSC군에 비해 속효성베타2항진제(short-acting beta2-bronchodilator; SABA) 사용률(34.7% vs 39.5%; $p < 0.001$), ipratropium 사용률(7.8% vs 9.8%, $p < 0.005$)이 더 적은 경향을 보였다. 그러나, 그 이외의 tiotropium 사용률, SABA 분무제 사용률, COPD 관련 외래 방문, 악화 발생 등에 차이를 보이지 않았으며 치료 시작 이후 6개월 기간 동안의 COPD 연관 비용에 큰 차이는 보이지 않았다. 본 연구는 청구 자료를 이용한 후향적 관찰 연구로서, COPD 진단이 검증되지 않았으며 질병의 중증도 정보가 없다는 한계가 있어 추가적인 추적 연구가 필요하다 하겠다.

2) Effectiveness of inhaled combined corticosteroid/long-acting bronchodilator treatment in reducing COPD exacerbations and short-acting bronchodilator use²

COPD는 기도 염증과 폐 실질에 폐기중성 손상을 일으켜 최종적으로 기도 폐쇄를 일으키는 질환이다. 이 논문에서

는 BFC, FSC의 두 약제의 성향 점수 분석을 통한 COPD 악화 감소를 비교하였다.

이 연구는 후향적 코호트 연구로서, 성향 점수 분석과 SABA 사용량에 따른 증화를 시행하였다. 미국에서 시행된 2종류의 건강 보험 지급금 자료를 이용하여 파악된 7,704명의 COPD 환자 자료를 이용하였다. BFC, FSC 두 약제는 치료 시작 시점으로부터 6개월 전의 SABA 사용량에 따라 증화 분석이 시행되었으며 치료 시작 시점을 기준으로 전후의 악화가 비교되었다.

치료 이전, 전체 대상 환자 중 6% (6.2%, BFC; 5.8%, FSC)의 COPD 연관 입원/응급실 방문의 비율을 보였으나, 치료 이후에는 4.8% ($p < 0.001$)로 감소되는 경향을 보였다(4.9%, BFC; 4.7%, FSC). 이러한 변화는 SABA를 많이 쓰는 환자에서 더 크게 나타났으며, 치료 이전 9%의 비율이 치료 이후 4.9%로 저하되었다($p < 0.001$). 치료 시작 이후 SABA 사용은 두 군 모두에서 감소하였으나 BFC군에서 조금 더 낮은 SABA 요구도를 보였다. SABA의 사용량은 기저 기간 동안의 악화 증가와 연관성이 있었으며 경과 관찰 기간 동안의 악화 예측과 관련이 있었다.

결론적으로, BFC/FSC 두 약제는, COPD로 인한 응급실 방문과 입원 감소에 있어 동등한 효과를 보였으며, BFC 사용자는 SABA 사용에 대한 요구가 더 낮은 경향을 보였다. 증가된 SABA 사용은 COPD 환자에서 COPD 악화의 예측 인자로 판단된다.

3) Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: A case-crossover study³

호흡기 흡입제는 만성 기도 질환의 치료에 있어 중심적인 역할을 담당해 왔다. 이 약제들은 천식과 COPD를 포함한 만성 기도 질환에서 증상 호전, 폐기능 호전, 악화 감소 등의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이 약제들은 부작용도 보고되고 있어, 흡입 스테로이드의 경우 폐렴의 위험도를 증가시키며 당뇨, 부신 부전, 골다공증과 골절 백내장을 증가시킬 수 있다. 또한, 지속성베타항진제(long-acting beta-agonist, LABA) 및 지속성무스카린길항제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)의 경우에는 사망률 증가와 심혈관계 합병증이 그 부작용으로 알려져 있다. 이 연구에서는 건강보험심사평가원의 청구 자료를 이용하여 흡입제의 사용과 병원 입원 또는 응급실 방문과의 관계를 알아보고자 하며 잠재적인 교란 변수로 인한 효과를 없애고자 환자-교차군 연구 방법을 사용하였다.

환자-교차설계(case cross-over)는 환자 자신이 대조군이 되는 연구설계로 연령, 성별, 사회경제적 수준, 흡연여부, 동반상병 등의 고정된 환자의 특성을 유지함으로써 잠재적인 교란요인의 영향을 제거할 수 있다. 이 연구에서는 임상적으로 의미 있는 폐렴 및 명확한 폐렴을 정의하기 위하여 결과변수를 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용으로 정의하였다. 2008년 1월부터 2010년 12월 동안 처음으로 폐렴이 발생한 날짜를 index date로 정의하고, 최종적으로 186,018명의 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용 환자를 대상으로 하였다.

폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용이 발생한 index date 이전 30일 이내를 위험기간(case period)으로 정의하고, index date 이전 30~60일, 90~120일, 180~210일, 360~390일 동안을 대조기간(control period)으로 정의하였다. 위험기간과 각 대조기간 동안의 흡입제 사용을 비교하여 흡입제 사용과 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용에 대한 위험도를 비교하였다.

본 연구에서 환자-교차설계로 흡입제 사용과 폐렴으로 인한 입원 및 응급실 방문의 위험도를 알아본 결과, index date 이전 30~60일, 90~120일, 180~210일, 360~390일 사이의 대조기간에 흡입스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS) 단독사용은 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 방문을 증가시켰고, ICS와 LABA의 병용은 오히려 감소시켰으며, 이러한 경향은 다양한 하위그룹 분석과 민감도 분석에서도 같았다. 또한, ICS/LABA 복합제는 폐렴을 줄여주는 결과를 나타냈는데, 이는 두 약제의 상호작용 효과에 의한 것으로 생각된다.

30~60일을 대조 기간으로 설정한 경우, ICS 단독 사용은 폐렴 발생으로 인한 병원 입원과 응급실 방문을 증가시켰으며(odds ratio [OR], 1.73; 95% confidence interval [CI], 1.64~1.83), 그에 비해 ICS/LABA 복합제 사용은 폐렴 연관 입원과 응급실 방문 감소와 관련이 있는 것으로 나타났다(OR, 0.63; 95% CI, 0.61~0.66).

Budesonide, fluticasone은 역력학적인 특성에 의해 서로 다른 효과를 가질 것으로 예상되었다. 또한 최근의 간접 비교 연구에 의하면 budesonide는 fluticasone에 비해 폐렴 발생의 위험이 낮은 것으로 알려져 있었으나, 두 약제를

직접 비교한 본 연구에서는 약제간에 병원 입원과 응급실 방문의 위험 감소는 유사한 것으로 조사되었다(fluticasone/salmeterol combination [OR, 0.69; 95% CI, 0.66~0.72], BFC combination [OR, 0.65; 95% CI, 0.60~0.70]).

3. 결론

현재 많이 사용하는 혼합제 두 종류인 BFC와 FSC는 비슷한 치료 효과를 보이는 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Roberts M, Mapel D, Petersen H, Blanchette C, Ramachandran S. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for COPD management. *J Med Econ* 2011;14:769-76.
2. Mapel D, Roberts MH, Blanchette CM, Petersen H, Ramachandran S. Effectiveness of inhaled combined corticosteroid/long acting bronchodilator treatment in reducing COPD exacerbations and short-acting bronchodilator use. *J Clin Outcomes Manag* 2013;20:60-8.
3. Lee CH, Jang EJ, Hyun MK, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: A case-crossover study. *Respirology* 2013. [Epub ahead of print]