

III COPD와 동반된 기관지확장증

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Bronchiectasis commonly coexists with COPD. COPD patients with bronchiectasis have more symptom, Bacterial colonization was observed and overall prognosis is poor. Physiotherapy and antibiotics are key treatments.

Key Words: COPD, Bronchiectasis

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul St Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

1. Prevalence

COPD 환자에서 기관지확장증은 흔히 동반되는 질환 중 하나이다. 캐나다에서 40세 이상 1,361명이 참여한 연구 결과에 따르면, 기관지확장증이 흔하게 CT에서 발견되었고, 폐기능이 나쁠수록 빈도가 증가되었다(Table 1)¹.

2. 특징

Ni 등²은 기관지확장증이 동반된 COPD와 동반되지 않은 COPD를 비교하여 meta분석한 결과를 발표하였다. 기관지확장증이 동반된 COPD 환자들은 나이가 많았으며, 남자의 비율이 높았고, 흡연력이 길었으며, 가래 배출이 더 많았고, FEV1/FVC 값이 낮았으며, FEV1 (%)가 낮았고, CRP가 높았고, albumin level이 낮았다. Jin 등³이 시행한 연구에서는 IgE와 bronchiectasis와의 유의한 상관관계가 보고되었다. 다변량 분석 결과 남성, 과거 결핵 병력, 높은 IgE level이 기관지확장증과 연관된 유의한 인자들이었다.

Yang 등⁴은 COPD 환자들에게 PNS CT 촬영과 설문을 통해 chronic rhinosinusitis (CRS) 여부를 조사하였다. 연구 결과 CRS가 동반된 COPD 환자에서 동반되지 않은 환자에 비해 유의하게 기관지확장증이 동반된 경우가 많았고, 기관지확장증의 정도도 더 심하였다. 또한 연구자들은 기관지확장증이 동반된 COPD 환자를 CRS 동반 여부에 따라 비교하였다. CRS가 동반된 COPD-bronchiectasis 환자에서 유의하게 혈중 호산구(%), IL-6, IL-8, MMP-9가 높았다.

Table 1. Prevalence of bronchiectasis in CT

Table with 6 columns: Category, Normal, At risk, LLN mild, LLN moderate, LLN severe/very severe. Rows include Total number and Bronchiectasis, N (%).

LLN: lower limit of normal.

Whitters와 Stockley⁵은 COPD 환자를 기관지확장증 동반 여부에 따라 양군으로 나눈 후 객담의 purulence를 조사하였다. 기관지확장증 동반한 COPD 환자에서 유의하게 객담이 purulent한 환자 비율이 높았다. 이와 같은 사실은 기관지확장증 동반한 COPD 환자에게 chronic한 bacterial colonization이 있을 가능성이 높다는 점을 시사한다. COPD 환자 중 pseudomonas가 isolation 되는 경우 기관지확장이 유의하게 risk factor로 작용하였다(odd ratio: 9.8, 95% confidence interval [CI]: 1.7~54.8, p=0.009)⁶. Du 등⁷은 COPD 환자에서 potentially pathogenic micro-organism (PPM)과 pseudomonas 검출에 대해 meta 분석을 시행하였다. 기관지확장증이 동반된 COPD 환자의 경우 그렇지 않은 경우에 비해 PPM이 검출될 risk는 3.76배(95% CI: 2.37~5.96), pseudomonas가 검출될 risk는 4.75배(95% CI: 1.25~18.04)였다.

3. Prognosis

Martínez-García 등⁸은 스페인의 COPD cohort를 이용하여 기관지확장증이 예후에 미치는 영향에 대해 조사하였다. Moderate, severe COPD 환자를 multicenter, prospective observation 연구를 통해 추적 관찰을 하였다. HRCT를 촬영하여 기관지확장증 유무를 확인하였다. 100개월 추적관찰 연구 결과 기관지확장증이 동반되지 않은 86명의 환자 중 8명이 사망하였고, 기관지확장증이 동반된 115명 환자 중 43명이 사망하였다. 다변량분석을 통해 나이, 폐기능, Charlson index 등을 보정한 후에도 기관지확장증은 사망 위험을 2.54배(95% CI: 1.16~5.56) 증가시켰다.

Meta 분석 결과에서도 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 급성악화 위험이 1.97배(95% CI: 1.29~3.00) 높았고 사망 위험이 1.96배(1.04~3.70) 높았다⁷.

중국에서 시행된 726명의 COPD 환자 분석에서도 유사한 결과가 보고되었다⁹. 전체 환자 중 257명(35.4%)이 기관지확장증이 동반되어 있었다. 이들 환자에서 유의하게 높은 비율로 객담에서 세균이 검출되었고, 특히 pseudomonas가 유의하게 높게 검출되었다. 60개월 추적관찰 결과 기관지확장증이 동반된 COPD 환자가 유의하게 사망 위험이 높았다. 다변량분석 결과 나이, PPM이 isolation 된 경우, 기관지확장증이 사망에 연관된 유의한 인자들이었다. 기관지확장증이 없는 경우에 비해 기관지확장증이 동반된 경우 사망 위험이 1.77배(95% CI: 1.02~3.08, p=0.043) 높았다.

4. Management

현재까지 기관지확장증이 동반된 COPD 환자만을 대상으로 시행한 약물치료에 대한 임상연구는 거의 없다. 따라서 약물치료 효과에 대한 evidence는 매우 부족한 실정이다. 하지만 기관지확장증 환자를 대상으로 시행한 임상연구와 COPD 환자를 대상으로 시행한 임상연구를 종합하여 간접적으로 macrolide 항생제가 효과가 있음을 유추해 볼 수 있다.

1999년 기관지확장증 환자를 대상으로 시행한 임상 연구 결과에 따르면 8주간의 erythromycin 500 mg bid 치료가 placebo에 비해 폐기능을 향상시켰고, 객담 양을 감소시켰다(Figure 1)¹⁰. 기관지확장증 환자를 대상으로 시행한 또 다른 연구에서 500 mg azithromycin을 주 2회 6개월간 투약한 결과 급성 악화가 감소되었고, 객담 양이 줄었으며, 삶의 질이 호전되었다¹¹.

COPD 환자를 대상으로 한 macrolide 연구도 positive한 결과를 보였다. Albert 등¹²이 시행한 임상연구에서 azithromycin 250 mg 매일 1년간 투여는 위약에 비해 유의하게 COPD 급성악화를 감소시켰다. Uzun 등¹³이 시행한 임상연구에서도 azithromycin 500 mg 주 3회 1년간 투여는 위약에 비해 급성악화를 유의하게 감소시켰다.

약물치료 이외에도 active cycle of breathing technique, percussion, postural drainage 등과 같은 physiotherapy (airway clearance)가 기관지확장증 환자에게 도움이 될 수 있다.

장기간의 예방적 항생제 사용은 악화를 줄일 수는 있으나, 내성균을 유발할 수 있어 주의를 요한다. 또한 ototoxicity나 부정맥 같은 부작용 발생에도 주의를 기울여야 한다. 이런 부작용을 피할 수 있는 대안으로 흡입 항생제에 대한 연구가 진행되고 있다. 기관지확장증 환자 대상으로 시행한 2상 연구에서 흡입 ciprofloxacin은 유의한 효과를

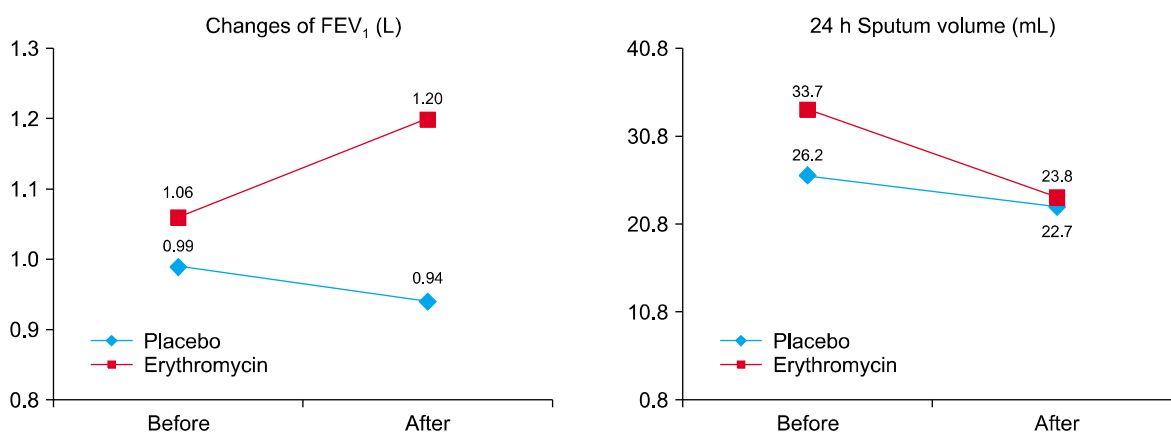


Figure 1. Effect of erythromycin on patients with bronchiectasis.

보였고 큰 부작용을 일으키지 않았다¹⁴. Ciprofloxacin DPI 제제를 일반인, COPD, 기관지확장증 환자에게 각각 흡입한 결과에서도 세 군에서 모두 양호한 폐 침착을 보였고 부작용면에서 큰 차이가 없었다¹⁵.

기관지확장증이 동반된 COPD 환자에게 ICS를 사용 할 경우 폐렴 및 NTM의 위험성이 증가될 가능성이 있어 주의를 요한다. 대만에서 발표된 연구에 따르면 기관지확장증이 있는 경우 그렇지 않은 COPD 환자에 비해 폐렴 발생이 유의하게 많았고, ICS를 사용한 경우 발생이 증가되었다¹⁶. 덴마크에서 시행한 연구에서 ICS 사용 시 NTM 발생 위험이 COPD가 있는 경우 15.7배, 기관지확장증이 있는 경우 18.7배 증가되었다¹⁷. 특히 NTM 발생은 현재 ICS를 사용하고 있는 경우와 ICS 용량이 높은 경우 매우 증가되었다. 하지만 ICS+LABA나 ICS+LABA+LAMA 치료가 기관지확장증이 있는 Tb destroyed lung 환자에게 폐기능을 높을 수 있다는 보고도 있어¹⁸ 기관지확장증이 동반된 COPD 환자에게 ICS 역할에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

5. Conclusion

기관지확장증은 COPD에서 흔히 동반되어 있는 질환이다. 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 증상이 심하고 bacterial colonization된 경우가 많으며 악화를 많이 하고 사망위험이 높다. 예방적 항생제 치료 및 physiotherapy가 악화 예방에 도움이 될 수 있다.

References

1. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Bourbeau J, Zheng L, Li PZ, et al. Findings on thoracic computed tomography scans and respiratory outcomes in persons with and without chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0166745.
2. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1465-75.
3. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4219.
4. Yang X, Xu Y, Jin J, Li R, Liu X, Sun Y. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:655-62.
5. Whitters D, Stockley RA. Bronchiectasis in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, diagnosis and therapeutic management. *Drugs Aging* 2013;30:215-25.
6. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe

- chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med* 2014;14:103.
7. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0150532.
 8. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:823-31.
 9. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep* 2015;5:10961.
 10. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999;13:361-4.
 11. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005;4:117-22.
 12. 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.
 13. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.
 14. Wilson R, Welte T, Polverino E, De Soyza A, Greville H, O'Donnell A, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J* 2013;41:1107-15.
 15. Stass H, Nagelschmitz J, Kappeler D, Sommerer K, Kietzig C, Weimann B. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis or chronic obstructive pulmonary disease, and in healthy volunteers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:53-63.
 16. Lin SH, Ji BC, Shih YM, Chen CH, Chan PC, Chang YJ, et al. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1638-44.
 17. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.
 18. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75.