



ISSN 2287-7614

www.olderf.org

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease

Volume 03 | Number 02

JULY 2015



- I. 국가 COPD R&D 로드맵 구축 방안
 - II. 금연 상담 및 약물치료
 - III. 흉부 CT를 이용한 만성폐쇄성폐질환의 정량화 방법
 - IV. COPD에서 흡입스테로이드(Inhaled Corticosteroid, ICS)의 역할-Pro
 - V. 만성폐쇄성폐질환 치료에서 흡입스테로이드의 역할(CON)
 - VI. FEV₁ Decline in Asthma
 - VII. New Biologic Agents in Bronchial Asthma
 - VIII. 알레르기 질환에서 설하면역요법의 역할
(Sublingual Immunotherapy for Treatment of Allergic Diseases)
- 정정기사: 내시경적 폐용적 축소술의 과거와 현재 그리고 미래



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

| | |
|--|-----|
| I. 국가 COPD R&D 로드맵 구축 방안 | 69 |
| 이점규 (질병관리본부 국립보건연구원 호흡기·알레르기질환과) | |
| II. 금연 상담 및 약물치료 | 79 |
| 김유일 (전남대학교병원 호흡기내과) | |
| III. 흉부 CT를 이용한 만성폐쇄성폐질환의 정량화 방법 | 85 |
| 김은영 ¹ , 이상민 ² , 서준범 ² , 진공용 ¹ (¹ 전북대학교병원 영상의학과, ² 울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과) | |
| IV. COPD에서 흡입스테로이드(Inhaled Corticosteroid, ICS)의 역할-Pro | 93 |
| 김은경 (CHA 의과대학대학교 분당차병원 호흡기내과학교실) | |
| V. 만성폐쇄성폐질환 치료에서 흡입스테로이드의 역할(CON) | 100 |
| 김이형 (경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 호흡기내과) | |
| VI. FEV ₁ Decline in Asthma | 107 |
| 이진국 (가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과) | |
| VII. New Biologic Agents in Bronchial Asthma | 112 |
| 김동규 (한림대학교 강남성심병원 호흡기내과) | |
| VIII. 알레르기 질환에서 설하면역요법의 역할 (Sublingual Immunotherapy for Treatment of Allergic Diseases) | 117 |
| 박성주 (전북대학교 의학전문대학원 내과학교실) | |
| 정정기사: 내시경적 폐용적 축소술의 과거와 현재 그리고 미래 | 122 |
| 이세원 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과) | |

이점규

질병관리본부 국립보건연구원 호흡기·알레르기질환과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of global morbidity and disability and is predicted to become the third greatest cause of death worldwide by 2020. Recently the economic burden associated with COPD is increasing in Korea, it is needed the promotion of government policy for the prevention and control of COPD. Because of the enormous public health burden imposed by chronic respiratory diseases including COPD and the urgent need for research progress in this area, the National Institute of Health (KNIH), Korea Centers of Diseases Control and Prevention (KCDC) implemented a project to suggest the national potential directions and strategic plan for chronic respiratory diseases research including COPD and asthma. This article is a summary of the suggestion and recommendation for COPD research directions with strategic plan by the project. The project suggested that the research directions of KNIH for chronic respiratory diseases prevention and control is primarily focused on: (1) strengthening of think tank capacities, (2) establishing of national research infrastructure and consolidating of capacity to enable robust data collection, (3) expanding national investment support for public health R&D, (4) encouraging the establishment of collaborating systems to develop the research and to disseminate research findings. We will consider the approaches to national research initiatives based on policies for COPD and enhance cooperation with experts and academic institutes to prioritize implementation research for COPD.

Key Words: Research directions, COPD, Chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Jeom Kyu Lee, Ph.D.

Division of Allergy and Chronic Respiratory Diseases, Center for Biomedical Science, Korea National Institute of Health, Korea Centers for Diseases Control and Prevention, 187, Osongsaengmeong2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju 363-700, Korea

Tel: +82-43-719-8450, Fax: +82-43-719-8909, E-mail: nihdot@korea.kr

1. 서론

세계보건기구(world health organization, WHO) 자료에 의하면 2008년 전 세계 사망자(57백만명)의 63%에 해당되는 36백만명 이상의 인구가 만성질환으로 사망하였는데 주요 사망원인은 심혈관질환(만성질환의 48%), 암(21%), 만성호흡기질환(12%)과 당뇨병(3.5%)으로 조사되었으며, 매년 만성질환으로 인한 사망자가 증가하여 2030년에는 55백만명이 될 것으로 예측되었다¹. 또한 WHO가 발표한 2012년 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)으로 인한 사망자는 3백만명 이상이며, 이는 연당 전체 사망자의 6%에 해당되는 것으로 알려졌다².

이러한 전망에 따라 2011년 9월 유엔총회 고위급회의에서 만성질환 예방 및 관리에 관한 정치적 선언문을 채택하고 이를 수행하는 일환으로 WHO는 만성질환 예방 및 관리를 위한 글로벌 액션 플랜 2013~2020 (global action

plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, 2013~2020)을 수립하였다. 동 액션 플랜의 비전은 ‘피할 수 있는 만성질환 부담으로부터 자유로운 세상을 만드는 것’이며, 국가, 지역 글로벌 수준의 다부문간의 협조와 협력을 통해 예방가능하고 피할 수 있는 만성질환의 발생, 사망, 장애로 인한 부담을 줄여 최고 수준의 건강에 도달하고 전 연령이 생산적이며 만성질환이 더 이상 웰빙 또는 사회경제적 발전을 저해하는 요인이 되지 않도록 하는 것을 목적으로 하고 있다¹.

이러한 만성질환 예방 및 관리에 대한 국가별 정책 개발 및 이행 필요성이 부각됨에 따라 우리나라도 만성질환 특히 고령인구집단에서 꾸준히 증가하고 있는 COPD 예방·관리를 위한 국가적 차원의 종합대책 마련이 추진되고 있으며 이와 더불어 과학적 근거에 기반한 효율적인 정책 개발을 위한 연구가 필요한 실정이다. 이에 국가 COPD R&D의 로드맵 마련을 위하여 질병관리본부는 만성 호흡기·알레르기질환 국가대응연구방안 기획과제 및 자료 조사를 수행하였기에 국가 COPD R&D기획 구축방안을 소개하고자 한다.

2. COPD 유병률 및 사망률 현황

질병의 예방·관리 정책 개발 및 의사결정에 있어 질병과 상해 및 이를 초래하는 위험인자에 대한 측정을 하는 것이 매우 중요하며³, 질병이나 위험요인의 크기는 사망률이나 발생률 또는 유병률 등 역학적 지표로 파악하거나 상병으로 인한 경제적 부담 또는 삶의 질을 고려한 단일 건강수준 측정지표를 측정하여 질병부담을 파악하는 것으로 알 수 있다⁴.

COPD의 유병률에 대한 많은 조사들이 수행되었으나 조사방법, COPD 진단기준과 분석방법 등의 차이에 따라 매우 다양한 양상을 나타내고 있다. GOLD 기준($FEV_1/FVC < 0.7$)으로 진단된 40세 이상의 성인에서의 유병률은 9~10%로 조사되었으며, 40세 이상 연령(9.0%), 흡연(15.4%), 남자(9.8%) 그리고 도시 거주자(10.2%)에서 유의하게 COPD 유병률이 높았다⁵. 또한 BOLD 연구 등 다른 조사에서도 흡연자나 과거 흡연자에서, 40세 이상의 인구에서, 그리고 여자에 비하여 남자에서 COPD 유병률이 높은 것으로 보고되었다^{6,7}. 그러나 흡연력이 없는 사람의 3~11%에서도 COPD가 발병하는 것으로 조사되었다⁶.

우리나라 2008년 국민건강영양조사에 따르면 GOLD 기준($FEV_1/FVC < 0.7$)으로 진단된 40세 이상의 성인에서의 유병률은 13.4%이었으며, 남자(19.4%)의 유병률이 여자(7.9%)보다 유의하게 높았고, COPD 환자의 94%는 GOLD 병기 1기와 2기의 경증환자였다. 또한 COPD 환자 중 단지 2.4%가 의사로부터 진단을 받았으며, 환자의 2.1%가 치료 받은 것으로 조사되었고, 비흡연자에 비해 흡연자와 과거 흡연 경험에 있는 성인에서 COPD의 유병률이 높아 65세 이상 연령, 남자 그리고 현재 흡연이 주요 위험인자로 조사되었는데⁸ 이러한 결과는 다른 연구⁹⁻¹¹에서도 유사한 양상으로 조사되었다.

국민건강영양조사 제4기~제6기(2007~2013) 자료에 따르면¹² 40세 이상 연령군의 종합적인 COPD 유병률은 조사기간별 큰 변화를 보이지 않았으나 65세 이상의 연령군에서는 높은 유병률과 유병률 증가추세를 나타내었으며, 성별 비교에서는 전 조사기간 동안 연령 구분에 상관없이 남자의 유병률이 여자보다 유의하게 높았다(Table 1). 또한 국민건강영양조사 2009~2013년 자료 통합분석에 따른 COPD 위험인자는 60세 이상, 남자, 과거 흡연력 그리고 현재 흡연으로 확인되었다(Table 2).

COPD의 가장 중요한 위험인자로 흡연이 알려져 있으나 최근 연구에서 비흡연자에서도 COPD 환자가 발생하는 것으로 보고되었는데⁶ 우리나라 국민건강영양조사 제4기 조사대상 중 천식으로 진단되지 않았고 폐기능검사에서 제한적 환기장애를 보이지 않는 40세 이상 비흡연 집단을 조사한 연구¹³에 따르면 비흡연자의 7.6%가 COPD 환자로 확인되었으며, 이들 환자에 대한 위험요인 분석결과 낮은 교육수준, 직업적 노출, 결핵유병력, 기관지확장증, 남자, 60세 이상 연령 등이 비흡연자의 COPD 발병과 연관이 있는 것으로 조사되었다.

상병 및 위험요인의 질병부담에 대한 통합적인 정보 제공을 위하여 1992년부터 세계의 질병부담(global burden of diseases, GBD)연구가 시작되었는데 WHO의 2002년 사망률 및 질병부담에 근거한 예측연구¹⁴에 따르면 COPD는 2002년 사망원인 5위이었으나 2030년에는 사망원인 4위로 전체 사망자 중 7.8%에 해당될 것으로 전망되었으며,

Table 1. Prevalence of COPD* according to age and gender by Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2007 ~ 2013)

| Age | KNHANES | Prevalence (%) | | |
|------------------------------|------------------|----------------|------|--------|
| | | Total | Male | Female |
| ≥40 years | IV (2007 ~ 2009) | 12,9 | 18,7 | 7,5 |
| | V (2010 ~ 2012) | 13,7 | 21,1 | 6,8 |
| | VI-1 (2013) | 13,5 | 20,6 | 6,8 |
| ≥65 years | IV (2007 ~ 2009) | 28,6 | 46,6 | 16,3 |
| | V (2010 ~ 2012) | 29,9 | 51,0 | 15,2 |
| | VI-1 (2013) | 31,5 | 47,5 | 18,5 |
| ≥40 years (age-standardized) | IV (2007 ~ 2009) | 12,4 | 19,4 | 6,7 |
| | V (2010 ~ 2012) | 12,8 | 21,2 | 6,0 |
| | VI-1 (2013) | 12,8 | 20,7 | 6,1 |

*COPD was defined as airflow obstruction in persons aged 40 years or older.

Source: KNHANES 2013.

Table 2. Prevalence of COPD* according to age, income and smoking by Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2013

| | Prevalence (%) | | |
|----------------------|----------------|------|--------|
| | Total | Male | Female |
| Age | | | |
| Total (≥40 years) | 13,5 | 20,6 | 6,8 |
| Total (≥65 years) | 31,5 | 47,5 | 18,5 |
| 40 ~ 49 years | 3,5 | 6,2 | 0,8 |
| 50 ~ 59 years | 9,3 | 14,9 | 3,7 |
| 60 ~ 69 years | 22,1 | 36,7 | 10,8 |
| ≥70 years | 35,2 | 54,3 | 20,7 |
| Income | | | |
| Low | 14,7 | 25,3 | 6,2 |
| Low-middle | 11,2 | 18,7 | 5,3 |
| Middle-high | 14,4 | 22,0 | 7,7 |
| High | 10,7 | 17,3 | 4,9 |
| Smoking [†] | | | |
| Never | 6,2 | 11,4 | 5,4 |
| Former | 19,2 | 19,9 | 9,4 |
| Current | 24,1 | 25,8 | 13,8 |

*COPD was defined as airflow obstruction in persons aged 40 years or older.

[†]From KNHANES 2009-2013.

Source: KNHANES 2013.

2015년 전세계적 흡연-원인 사망 예측에서 흡연 사망자 중 27%가 COPD와 관련된 것으로 전망되었다. WHO 2004년 GBD 보고에 따르면 COPD (ICD-10 code: J40-J44)는 전 연령 주요 사망원인 중 4위로 전체 사망자의 5.1%이었으며¹⁵, 2012년에는 COPD로 3백만명 이상 사망하였고 전체 사망자의 6%에 해당되는 것으로 보고되었다².

우리나라에서 COPD로 인한 사망 현황을 파악하기 위하여 통계청 2013년 사망원인 통계자료¹⁶에 근거하여 질병코드(ICD-10 code, J40-J44)를 기준으로 조사한 결과, 남자는 3,647명, 여자는 1,713명이며 총 5,360명이 사망하였으며 전 연령 비교에서 남자의 사망률이 여자보다 높았고, 남자와 여자 모두 65세 이상 집단에서 사망률이 높았다. 특히 65세 이상 연령군에서도 남자의 사망률이 여자보다 높은 것으로 조사되었다(Table 3). 이러한 COPD 사망률은 COPD에 대한 낮은 인지도와 낮은 진단율 등으로 인한 자료의 정확도에 영향을 받는 것으로 알려져 실제보다 낮은 것으로

Table 3. Deaths and Mortality rate of COPD by age and gender in Korea, 2013

| COPD (ICD-10 Code) | Age, yr | Total | | Male | | Female | |
|-----------------------|-------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | | Death (person) | Mortality rate* | Death (person) | Mortality rate* | Death (person) | Mortality rate* |
| J40-J44 | Total | 5,360 | 10.6 | 3,647 | 14.4 | 1,713 | 6.8 |
| | <15 | 1 | 0.0 | 1 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| | 15~64 | 332 | 0.9 | 262 | 1.4 | 70 | 0.4 |
| | ≥65 | 5,025 | 83.3 | 3,383 | 135.6 | 1,642 | 46.4 |
| | Age unknown | 2 | 0.0 | 1 | 0.0 | 1 | 0.0 |
| J43-J44 | Total | 5,053 | 10.0 | 3,507 | 13.9 | 1,546 | 6.1 |
| | <15 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| | 15~64 | 319 | 0.9 | 254 | 1.3 | 65 | 0.4 |
| | ≥65 | 4,733 | 78.5 | 3,253 | 130.4 | 1,480 | 41.8 |
| | Age unknown | 1 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.0 |

*Mortality rate (per 100,000 person).

Source: Statistics Korea, 2013.

예측되고 있다.

질병부담을 파악하기 위하여 건강수준 측정지표 중 장애보정생존년(disability adjusted life year, DALY)가 흔히 사용되는데 2004년도 WHO GBD 연구결과 인구 1천만명당 DALYs는 237로 조사되었고 전 연령에 대한 질병부담(DALYs) 순위 중 COPD는 13위로 전체 DALYs 중 2.0%에 해당되었으며 남자, 고소득 국가에서 COPD로 인한 장애로 인한 건강년수의 상실(years lost due to disability, YLD) 순위가 상대적으로 높았다. 우리나라가 속한 서태평양지역의 경우에는 COPD가 전체 3위, DALYs 중 4.5%로 WHO 다른 지역보다 높은 것으로 보고되었다. 또한 2004년 자료에 근거한 예측 결과 질병부담 순위가 2004년에는 13위에서 2030년에는 5위가 될 것으로 전망되었다¹⁵.

우리나라에서도 DALYs를 이용한 질병부담 측정연구가 수행되었는데 2002년 손상을 제외한 개별 질병의 질병부담(DALYs)을 측정한 결과 남자와 여자에서 COPD는 각각 10위이었으며¹⁷, 21개 질병군에 대한 COPD의 질병부담 순위는 12위(10만명 당 242 DALYs)로 조사되었다¹⁸. 2007년 건강보험청구자료의 주진단명을 기준으로 비전염병 질환의 질병부담을 분석한 결과, 2007년 COPD의 질병부담 순위는 남자는 7위(10만명 당 550 DALYs), 여자는 3위(10만명당 476 DALYs)로 조사되어 2002년에 비하여 질병 부담이 증가하는 것으로 나타났다^{18,19}.

우리나라 COPD 환자의 의료이용 현황을 파악하고자 COPD 환자 조작성 정의를 ‘상병코드 J43-J44 (J430제외)로 의료기관을 내원한 40세 이상의 환자 중 COPD 치료 약물군 8가지 중 하나를 연 2회 이상 처방받은 자’로 하여 건강보험심사평가원의 2011년~2012년 청구 자료를 분석한 연구²⁰에 의하면, 2012년 기준 COPD 환자(총 188,852명)의 평균연령은 약 70.27세로 나타났으며 60세~79세 노인층의 비중이 전체의 약 65%에 해당되었으며, COPD 진단을 위한 폐기능 검사를 실시하지 않은 비중이 67.58%으로 나타나 COPD 진단의 정확성 확보 필요성이 확인되었다. COPD 환자 대부분이 입원경력이 없지만 입원한 사람의 약 6.57%가 중환자실을 이용한 경험이 있고 입원경험이 있는 환자의 44.1%가 응급실을 이용한 경험이 있는 것으로 조사되었으며, COPD 환자의 1인당 연간 치료비용은 평균 973,419원으로 조사되었다. 또한 건강보험심사평가원의 최근 5년간(2009~2013년)의 건강보험 및 의료급여 심사결정 자료를 이용한 COPD (J42~J44)에 대한 분석 결과에 따르면 진료인원은 2009년 약 716,000명에서 2013년 약 659,000명으로 7.9% 감소하였으나 총 진료비는 2009년 약 1,365억원에서 2013년 약 1,520억원으로 5년간 약 11.3% 증가한 것으로 조사되었다. 2013년 기준 COPD 진료인원 비율은 70세 이상(35.3%), 60대(21.0%), 50대(16.9%), 40대(9.4%) 순으로 조사되었으며, 총 진료비는 남자가 여자보다 2배 이상 높아 차이를 보였다²¹.

이러한 자료들을 종합할 때 우리나라 COPD의 40세 이상 성인 유병률은 약 13%이며 남자의 유병률이 여자보다 유의하게 높고, COPD의 주요 위험요인은 65세 이상의 연령, 현재 흡연하거나 과거 흡연 경험있는 경우로 조사되었다. 또한 폐기능 검사 등을 통한 조기 발견 비율 및 적정 치료율이 낮고, 노인인구 증가에 따라 우리나라의 COPD

질병부담은 지속적으로 증가할 것으로 예측되었다.

3. 국가 COPD 예방 및 관리 추진전략

미국의 경우 COPD는 일반적인 질환으로 2010년 미국 성인 약 12백만명이 COPD 환자이고 매년 120,000명이 사망하고 있으며, 추가적으로 COPD로 진단받지 않은 COPD 환자가 12백만명 정도 될 것으로 보고되고 있어 COPD로 인한 질병부담은 증가할 것으로 예측되고 있다²². 미국의 사망원인 중 상위에 있는 COPD의 관리 필요성이 대두됨에 따라 자국민의 삶의 질 향상 및 생애주기별 건강증진 등을 위한 ‘Healthy People 2020’ 수립 시 호흡기 질환 이슈로 천식과 COPD를 선정하였다. 예방, 감지, 치료와 교육을 통한 호흡기 건강 증진을 목표로 한 COPD에 대한 세부 목표를 1) 만성 폐질환과 호흡 문제로 인한 활동 제한받는 COPD 환자 감소, 2) COPD로 인한 사망률 감소, 3) COPD로 인한 입원환자 감소, 4) COPD로 인한 응급방문 감소, 5) 폐쇄성질환 진단을 받은 환자 중 비정상 폐기능 진단 비율 증가(개발 중)로 설정하고 다양한 정책, 프로그램, 정보 등을 통하여 추진하고 있다²³. 한편 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 COPD 예방을 위한 ‘Public Health Strategic Framework for COPD Prevention’를 2011년 수립하였는데 ‘감시와 평가(surveillance and evaluation)’, ‘공중보건연구와 예방전략(public health research and prevention strategies)’, ‘프로그램과 정책(programs and policies)’ 및 ‘소통(communication)’ 등 네 가지 영역에 대한 목적을 성취하기 위하여 과학적 근거에 기반한 세부 목표, 전략, 지침 등을 수립하여 이행하고 있다²⁴.

영국의 경우 매 20분마다 COPD로 인해 사망자가 발생하는데 매년 약 23,000명이 사망하며, COPD로 병원에 입원한 환자의 15%가 3개월 이내에 사망하며 입원한 지 1년 이내에 약 25%가 사망하는 것으로 보고되었다. COPD는 병원 응급방문의 가장 일반적인 사유 중 두 번째에 해당되며 치료를 위한 의료비 지출도 가장 큰 질환 중에 하나로 사회적 문제가 되고 있다²⁵. 이러한 COPD와 천식에 대한 관리 성과 개선을 위하여 2011년 ‘Outcomes Strategy for COPD and Asthma’를 제시하였는데 COPD 관련 세부 목표는 1) 모든 지역사회와 웰빙과 호흡기 건강 증진 및 지역사회 간 불균형 최소화, 2) 건강한 폐건강의 중요성 인지, 위험요인에 대한 이해와 노출 최소화, 선제적 대응 등을 통한 COPD 발병 인구 저감, 3) COPD 발생지역과 취약계층을 중심으로 질환 전 단계에 대한 조기 인지, 진단, 중재, 선제적 치료, 관리 등 예방적 접근을 통한 COPD로 인한 조기사망 저감, 4) 사회 전반에 긍정적이고 가능한 치료 경험 및 생애 지원을 통한 COPD 환자의 삶의 질 향상, 5) 사회 전반에 COPD 환자에 대한 안전하고 효과적인 의료 서비스, 회복 촉진 및 자립 증진 확보 등으로 구성되어 있다. 이후 국가보건의료서비스(National Health Service, NHS)는 2012년 ‘An Outcomes Strategy for COPD and Asthma’를 마련하였는데 이는 환자중심, 임상기반, 지역사회 인구집단의 니즈를 반영하여 가장 가능한 성과를 도출하고자 하기 위한 것으로 COPD 환자를 위한 질 관리와 성과 제고를 위한 분야별 전략을 제시하고 다기관 협력으로 추진하고 있다²⁵.

우리나라는 ‘국민건강증진법’ 제4조에 의거하여 국민의 건강증진, 질병예방을 위한 범정부적 종합계획인 ‘국민건강증진종합계획(Health Plan)’을 수립하여왔으며, WHO의 건강증진의 개념, HP 2010에 대한 개괄적 평가와 건강문제와 관련된 우리나라의 환경변화에 대한 전망을 통한 방향 설정을 기본방향으로 하여 2011년 제3차 국민건강증진종합계획(2011~2020, HP 2020)을 수립하였다²⁶. HP 2020은 특히 고령화, 노인인구 증가, 만성질환으로 인한 의료비 증가 등 우리나라 환경이 변화함에 따라 예방중심의 상병관리 사업분야에서 예방관리를 통하여 만성질환으로 인한 유병률 및 조기 사망을 낮추기 위한 목표를 설정하였다.

질병관리본부는 국내 주요 사망원인이며 질병 부담이 증가하고 있는 COPD의 예방 및 관리를 위한 대책을 마련하고자 2013년에 ‘만성폐쇄성호흡기질환 예방관리추진 전략 개발 및 조사체계 제시’ 연구과제²⁰를 수행한 결과, 금연 및 홍보를 통한 예방, 표준화된 진단지침을 통한 COPD 환자 및 위험군의 조기 발견 및 진단, 지속적인 적정 치료 유지를 통한 증상 악화 관리, 치료의 질 향상 등 다각적인 국가차원에서의 COPD의 예방 및 관리 전략의 필요함이 제시되었다. 이와 관련하여 질병관리본부는 ‘조기 및 경증 만성폐쇄성폐질환 환자의 효과적인 발굴 및 중재 방법에 대한 연구’ 및 ‘만성폐쇄성폐질환 예방관리 종합대책 개발’ 연구과제를 수행하는 한편 관련 전문가 및 이해관계자

의견 수렴 등을 통하여 2015년 COPD 예방관리 종합대책을 마련할 계획이다.

4. 국가 COPD R&D 로드맵 구축 방안

최근 국내에서 국가연구개발사업으로 수행된 호흡기·알레르기질환 연구과제 현황을 조사하기 위하여 국가과학기술지식정보서비스(National Science & Technology Information Service, NTIS)에서 2008년에서 2012년까지 천식, COPD, 아토피 피부염 등 관련 키워드를 이용하여 연구과제를 검색한 결과 중복 및 결측 데이터를 제외하고 수집된 총 716개 과제 중 COPD 관련 과제는 49개(6.8%)로 천식(30.2%), 아토피피부염(22.3%) 관련 과제에 비하여 적은 것으로 조사되었다. 또한 COPD 관련 국내·외 논문 동향을 분석(web of science 이용)한 결과, 전 세계적으로 천식 다음으로 COPD 관련 논문이 많이 발표되었으나 국내의 경우에는 천식, 아토피피부염, 알레르기 비염 관련 논문보다 적은 것으로 조사되었다²⁷. 이러한 조사결과는 주요 사망원인이며 질병부담이 증가하고 있는 COPD 극복을 위하여 관련 연구의 수요조사, 연구개발 기획 및 연구비 지원 등이 확대되어야 할 필요성을 보여주고 있다.

보건복지부는 기후변화 및 대기오염, 실내주거 환경, 흡연, 고령화 등 위험요인 노출로 인하여 사회·경제적 문제가 되고 있는 천식, COPD 등 호흡기·알레르기질환의 예방 및 관리를 위한 연구개발 및 연구 인프라 구축 등의 필요성이 대두됨에 따라 2014년 7월 질병관리본부 국립보건연구원 내 ‘호흡기·알레르기질환과’를 신설하였다. 이와 관련하여 질병관리본부(호흡기알레르기질환과)는 2014년 만성 호흡기·알레르기질환 극복을 위한 중점 연구분야를 도출하고 중장기 연구기획 전략을 마련하고자 ‘만성 호흡기·알레르기질환 국가대응연구 방안 기획’ 연구과제²⁷를 수행하였기에 이 과제를 통하여 도출되고 제안된 국가 COPD R&D 기획 방안을 소개하고자 한다. 이 과제에서는 국내·외 만성 호흡기·알레르기질환 국가 대응 전략 및 연구투자 현황을 파악하고, 알레르기 비염, 아토피피부염, 천식, COPD, 식품알레르기 및 아나필락시스, 약물알레르기 등 만성 호흡기·알레르기질환에 대한 국내·외 연구 및 논문 동향과 분야별 전문가 의견 수렴과 R&D 분류체계에 따른 중점투자분야 도출을 위한 평가를 이행하여 분야별 투자 우선순위 연구주제 선정 등 만성 호흡기·알레르기질환 국가 대응 연구방향을 제시하였다. 이 과제에서 COPD 예방 및 관리를 위한 우선순위 연구주제 선정을 위하여 전문가 자문 및 의견 수렴을 통하여 평가지표 및 R&D 분류체계를 도출하였다. 만성 호흡기·알레르기질환 극복 국가 R&D의 평가항목은 크게 기술성, 경제성 및 정부지원의 필요성 측면에서 세부기준을 기반으로 평가지표(Table 4)를 마련하였다. 국내 보고서 및 해외 주요 알레르기질환 연구개발 전담기관의 연구분류체계를 기반으로 전문가 자문 등을 통하여 R&D 분류체계(Table 5)를 마련하였으며, 분류별 가중치는 전문가들의 직관적 판단을 바탕으로 각 분류체계의 상대적 중요성을 쌍대 비교하는 계층분석적 의사결정 방법(analytic hierarchy process, AHP) 설문조사를 실시하여 가중치를 결정하였다.

도출된 평가지표 및 R&D분류체계를 기반으로 COPD 관련 해외 주요기관 연구과제 392개, 국내 NTIS에서 검색된

Table 4. Assessment indicators for the fields and subjects of R&D for overcoming COPD

| 평가항목 | 세부기준 | 평가의 주안점 |
|-----------|----------------------|--|
| 기술성 | 기술수준 | 해당연구 관련 기술의 세계적 수준과의 비교 |
| | 성공가능성 | 연구인력, 인프라 등 연구개발역량을 근거로 한 기술개발의 성공가능성 |
| 경제성 | 핵심성 | 대체(경쟁)기술의 존재 유무 |
| | 비용측면의 경제적 파급효과 | 해당연구를 이용하여 얻을 수 있는 경제성 중 비용측면 |
| | 효과측면의 경제적 파급효과 | 해당 연구를 이용하여 얻을 수 있는 경제성 중 치료효과 측면 |
| | 임상적 유용성 | 치료의 임상적 적용 및 실행가능성의 정도(효과개선, 안전성 개선, 편의성 개선, 안정성 향상 등) |
| 정부지원의 필요성 | Target Population 규모 | 혜택의 대상 규모 |
| | 국가적 투자의 필요성 | 민간이 투자하기 어려워 정부가 연구개발에 투자하지 않으면 안되는 분야 |
| | 공공성 | 공중보건의 안전망 구축에 기여하는 정도 |

Source: Hong SJ, KCDC; 2014-ER5604-00.

Table 5. Classification of R&D subjects for overcoming COPD

| 대분류 | 중분류 | 조작적 정의 |
|------------------|------------------------|--|
| 기반연구 | 발생 기전 및 제어연구 (기초연구) | - 분자수준 및 유전체 연구 - 환경 및 생물위해성 연구 - 면역반응 제어를 통한 알레르기질환 기전 및 중재연구 - 알레르기질환 발생 및 악화와 관련된 제어물질 규명 및 개발 |
| | 역학 · 코호트연구 | - 코호트연구(전향적, 후향적) - 행태 및 사회역학 연구 - 사회경제적 영향 연구 - 글로벌 연구 및 의료체계 네트워크 구축 |
| 임상 · 중개 연구 | 예방 · 관리 | 생물학적 기전조절, 사회 · 행태 개선, 예후 예측 모델 등 알레르기질환 예방 및 관리 기술에 대한 중개 및 임상연구 |
| | 진단 | - 알레르기질환의 진단, 중증도 등을 반영하는 새로운 진단기술에 대한 중개 연구 - 진단기준 및 가이드라인 개발을 위한 임상연구 |
| | 치료 | - 신약, 의료기기, 생물학적 제제 등에 대한 중개 및 임상연구 · 의약품(합성약품, 단백질의약품, 천연물의약품 등)에 대한 평가에 관한 연구 · 세포치료법 및 유전자 치료법의 평가에 관한 연구 · 의료기기에 대한 평가에 관한 연구 |
| 서비스 및 산업화 R&D | 보건의료서비스 | 근거 기반 알레르기질환 예방 · 관리를 위한 프로그램 개발, 진단 및 관리를 위한 U-health 서비스 개발, 위해성 평가 기술 개발, 헬스커뮤니케이션 |
| | 건강기능식품 | 식약처 인허가를 필요로 하지 않고 환자의 편익증진을 위한 건강기능식품 등 보조제품 개발 |
| | 화장품 및 의약품 | 식약처 인허가를 필요로 하지 않고 환자의 편익증진을 위한 화장품, 인체에 대한 작용이 경미한 약품(세정제, 마스크 등) 개발 |

Source: Hong SJ, KCDC; 2014-ER5604-00.

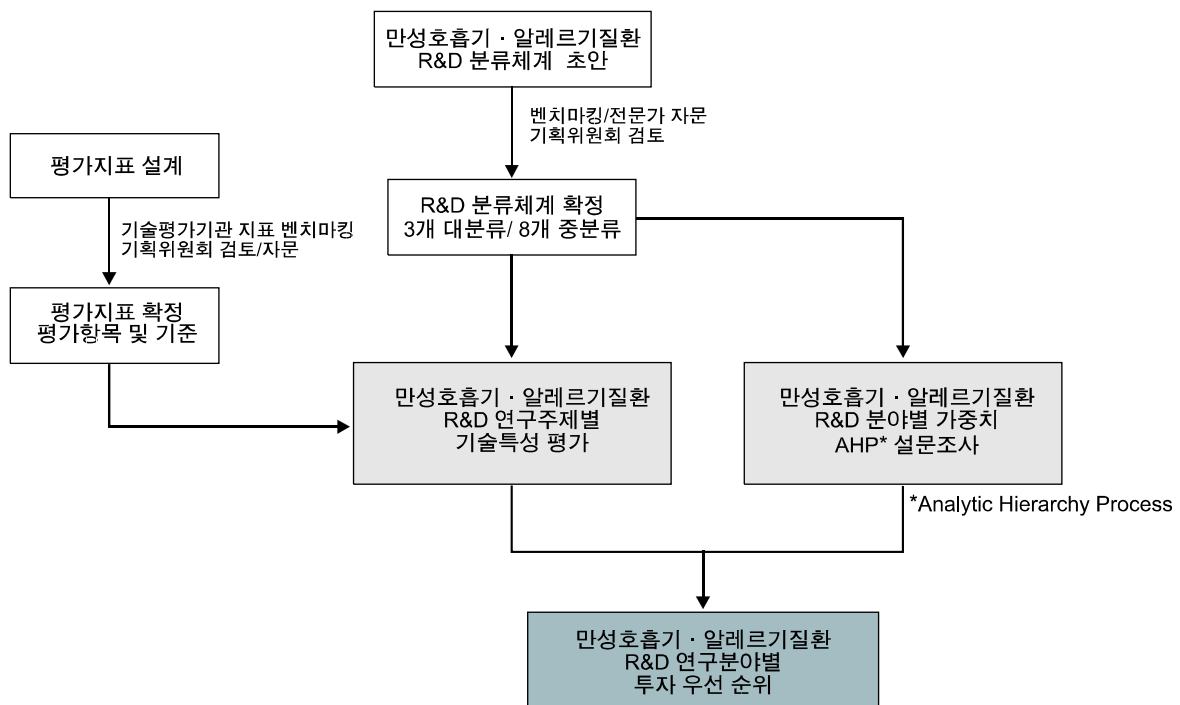


Figure 1. Procedure for selection of subjects for overcoming COPD (Source: Hong SJ, KCDC; 2014-ER5604-00).

Table 6. List of selected R&D subjects for overcoming COPD

| 대분류 | 중분류 | 순위 | 연구주제 |
|------------|------------------------|----|---|
| 기반연구 | 발생 기전 및 제어연구 (기초연구) | 1 | 대기오염과 흡연이 만성폐쇄성폐질환의 발생과 악화에 미치는 영향 |
| | | 2 | 세균 및 바이러스에 의한 감염이 만성폐쇄성폐질환 악화에 미치는 영향평가를 위한 환자 코호트 연구 |
| | | 3 | 만성폐쇄성폐질환 환자에서 근육 쇠약이 발생하는 원인 규명 및 근육쇠약과 질병 악화의 연관성 |
| | | 4 | 만성폐쇄성폐질환과 염증 및 면역반응 간의 연관성 |
| | | 5 | 만성폐쇄성폐질환의 분자유전학적 기전 및 병태생리 |
| | | 6 | 만성폐쇄성폐질환과 수면의 질간의 상관관계 규명 |
| | | 7 | 만성폐쇄성폐질환 발생 관련 유전학적 위험인자 |
| | | 8 | 스테로이드에 반응하지 않는 만성폐쇄성폐질환 환자의 분자유전학적 기전 |
| | | 9 | 산화스트레스와 항산화효과가 만성폐쇄성폐질환의 발생과 악화에 미치는 영향 |
| | 역학 · 코호트 연구 | 1 | 만성폐쇄성폐질환의 역학적 위험인자 규명을 위한 코호트 연구 |
| | | 2 | 만성폐쇄성폐질환의 국제적 환자 코호트 구축 및 국제 데이터베이스 개발 |
| | | 3 | 만성폐쇄성폐질환 환자의 치료 및 관리에 소모되는 비용과 효과를 평가하는 코호트 연구 |
| | | 4 | 만성폐쇄성폐질환과 동반된 질환의 빈도 규명을 위한 코호트 연구 |
| | | 5 | 만성폐쇄성폐질환 급성악화의 역학적 위험인자 규명을 위한 코호트 연구 |
| | | 6 | 만성폐쇄성폐질환으로 인한 사망을 증가시키는 요인 규명을 위한 코호트 연구 |
| | | 1 | 만성폐쇄성폐질환으로 인한 입원과 급성악화를 줄이기 위한 전략 연구 |
| | | 2 | 만성폐쇄성폐질환의 조기 진단을 통한 예후 개선 효과 |
| | | 3 | 호흡 재활과 운동이 만성폐쇄성폐질환의 경과에 미치는 영향 |
| 임상 · 중개 연구 | 예방 · 관리 | 4 | 만성폐쇄성폐질환에 대한 이해와 자가 관리 향상이 질병의 경과 및 예후에 미치는 영향 |
| | | 5 | 급증이 만성폐쇄성폐질환의 조절 및 악화에 미치는 효과와 기전 |
| | 진단 | 1 | 만성폐쇄성폐질환의 악화 및 치료반응을 예측하는 바이오마커 발굴 |
| | | 2 | 표현형 및 중증도에 따른 만성폐쇄성폐질환의 분류 |
| | | 3 | 만성폐쇄성폐질환의 진단 및 중증도를 평가하는 새로운 진단기술 개발 |
| | | 4 | 만성폐쇄성폐질환 환자의 지속적인 관리와 예후를 예측하는 평가법 발굴 |
| | | 5 | 일차의료기관에서 이용가능한 만성폐쇄성폐질환 진단 도구법 개발 |
| | 치료 | 1 | 만성폐쇄성폐질환의 차세대 치료법 개발 |
| | | 2 | 만성폐쇄성폐질환의 새로운 표적치료제 개발 |
| | | 3 | 다른질병에 사용중인 약제를 만성폐쇄성폐질환의 치료에 적용하는 연구 |
| | | 4 | 수술적 치료와 신의료기기가 만성폐쇄성폐질환의 경과 및 예후에 미치는 영향에 대한 연구 |
| | | 5 | 만성폐쇄성폐질환과 동반 질환이 경과와 예후에 미치는 영향에 대한 연구 |
| | 서비스 및 산업화 R&D | 1 | 텔레모니터링이 만성폐쇄성폐질환 환자의 관리에 미치는 효과에 대한 연구 |

Source: Hong SJ, KCDC; 2014-ER5604-00.

2009년~2012년 관련 과제 19개, 국내·외 COPD 관련 논문(web of science 이용) 중 피인용도가 높은 논문 100편과 전문가 워크숍에서 발굴된 27개 과제 등 총 538개 연구주제에 대한 기술특성평가 및 설문조사를 통한 가치치 반영 절차(Figure 1)를 통하여 R&D 분류 분야별 연구주제에 대한 우선순위를 결정하였다. COPD 관련 제안된 R&D 연구주제에 대한 평가 종합분석 결과 ‘COPD 역학적 위험인자 규명 코호트 구축’ 주제가 기술성, 경제성, 정부지원의 필요성 등 각 평가항목에서 부각되었으며, 연구결과 도출된 R&D 분류 분야별 우선순위 연구주제 목록을 Table 6에 정리하였다²⁷.

이 과제에서는 만성 호흡기·알레르기질환의 특징적인 만성적 경과와 높은 유병률로 인한 사회·경제적 부담이 가중되고 있어 국가적 대응전략이 필요함을 강조하면서 질병관리본부가 국내 만성 호흡기·알레르기질환 국가 R&D의 중복 투자를 줄여 투자 대비 효율성을 증대하고 체계적인 국가DB 구축을 통해 경쟁력을 강화하여야 한다고 강조하였다. 또한 만성 호흡기·알레르기질환 대응을 위한 기능 개선의 기본방향으로 1) 만성호흡기·알레르기질환 극복 R&D 전략개발의 Think Tank 기능 강화, 2) 주요 코호트 및 환자등록사업의 조정, 신규 코호트 발굴 등 연구 네트워크 구축과 성과 확산, 3) 만성호흡기·알레르기질환 관련 공공기술 개발에 대한 안정적 투자 지원, 4) 연구성과 및 연구자원 공유시스템 구축 및 운영 고도화 등 4개 영역에 대한 기능 구조화를 제시하였다. 또한 ‘COPD 발생

및 악화 저감 모델 개발'을 최종 목표하는 COPD 연구개발 로드맵을 도출하였는데 1단계(기반구축): 구축된 코호트 등을 활용한 COPD 위험인자 발굴 및 급성악화분석 연구, 2단계(심화연구): COPD 진단법 개발 및 검증과 발생 및 악화 감소 모델개발, 3단계(연구성과 도출): COPD 진단법 임상적용 등으로 구성되어 있다²⁷.

질병관리본부(호흡기·알레르기질환과)는 '호흡기·알레르기질환 극복을 위한 공중보건 위해저감 기술 개발 및 연구 인프라 확충'을 정책목표로 전문가 및 관련 학회와의 유기적인 협력을 통하여 만성 호흡기·알레르기질환 관련 국가 연구 인프라를 구축하고, 연구자원 및 정보 수집, 제공 등 활용성을 제고하고자 한다. 국내 COPD 발생 현황 및 관리 실태, 공중보건학적 니즈, 증가하는 질병 부담 등을 고려할 때 국가 만성 호흡기·알레르기질환 R&D 프로그램 중 COPD의 우선 순위를 향상시켜 이행하고자 하며, COPD 극복을 위한 R&D 기획 정책방향으로 1) 발생 기전 및 위험인자 규명 연구를 통한 COPD 환자 및 위험군의 적극적인 발굴 및 발생 예방, 2) 바이오마커 발굴 및 진단법 개발을 통한 질병 예측 및 조기 진단체계 확보, 3) 치료 및 중재 연구를 통한 COPD 악화 방지 및 적정 관리 강화, 4) COPD 연구정보 및 연구자원 통합 인프라 구축을 통한 연구 활성화 제고 등을 고려하고 있다. 이와 관련하여 국가 수준의 COPD 예방 및 관리를 위한 근거자료를 산출하기 위하여 2014년 '국가건강조사 및 만성호흡기질환군 자료를 이용한 국내 COPD 유발 및 위험인자 실태조사' 연구과제²⁸수행을 통하여 한국인을 대표하는 단면연구조사, 지역사회 기반 코호트, 만성호흡기질환 및 COPD 환자 코호트 등의 자료 통합분석을 실시하고 있다. 향후 질병관리본부는 COPD 예방 및 관리를 위한 국가 R&D 중점연구 추진방향을 수립함에 있어 선행 연구과제들을 통하여 도출된 연구수요 및 분야별 우선순위 연구주제, 기존 코호트 및 조사체계를 통해 수집된 정보와 수립되는 'COPD 예방관리 종합대책' 등을 기반으로 전문가 의견 수렴, 관련 기관 및 학회와의 협력 등을 통하여 이행하고자 한다.

References

1. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease Fact Sheet [Internet]. Geneva: WHO; 2015 [cited 2015 January 27]. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/.
3. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.
4. Yoon SJ, Bae SC. Current scope and perspective of burden of disease study based on health related quality of life. J Korean Med Assoc 2004;47:600-2.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006;28:523-32.
6. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007;370:741-50.
7. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007;370:765-73.
8. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. Respirology 2011;16:659-65.
9. Chung JH, Han CH, Park SC, Kim CJ. Suicidal ideation and suicide attempts in chronic obstructive pulmonary disease: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, V) from 2007-2012. NPJ Prim Care Respir Med 2014;24:14094.
10. Hwang YI, Yoo KH, Sheen SS, Park JH, Kim SH, Yoon HI, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the result of forth Korean national health and nutrition examination survey. Tuberc Respir Dis 2011;71:328-34.
11. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al; Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:842-7.
12. Korea Centers for Diseases Control and Prevention. Korea health statistics: Korea national health and nutrition exami-

- nation survey (KNHANES IV, V, VI-1). Cheongju: CDC; 2014.
13. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:497-506.
 14. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
 15. World Health Organization. The global burden of disease, 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
 16. Statistics Korea. Statistical database; causes of death and death rate [Internet]. Daejeon: Korean Statistical Information Service; 2013 [cited 2015 May 26]. Available from: <http://kosis.kr/>.
 17. Yoon SJ, Bae SC, Lee SI, Chang H, Jo HS, Sung JH, et al. Measuring the burden of disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:518-23.
 18. Oh IH, Yoon SJ, Kim EJ. The burden of disease in Korea. *J Korean Med Assoc* 2011;54:646-52.
 19. Yoon SJ. A study on research methodology and long-term planning regarding estimating of economic burden of major diseases in Korea. Korea Centers for Diseases Control and Prevention 2008-E33032-00.
 20. Jung KS. The strategies for prevention and control of COPD. Korea Centers for Diseases Control and Prevention 2013-E33021-00.
 21. Health Insurance Review and Assessment Service. COPD report [Internet]. Seoul: Health Insurance Review and Assessment Service; 2015 [cited 2015 January 26]. Available from: www.hira.or.kr.
 22. National Institute of Health. Chronic obstructive pulmonary disease Fact Sheet [Internet]. USA: NIH; 2010. [cited 2015 January 26]. Available from: report.nih.gov/nihfactsheets/.
 23. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2020; Respiratory diseases [Internet]. Washington: Healthy People; [cited 2015 May 28]. Available from: <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/respiratory-diseases>.
 24. Centers for Diseases Control and Prevention. Public health strategic framework for COPD prevention [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011. [cited 2015 May 28]. Available from: www.cdc.gov/copd/pdfs/Framework_for_COPD_Prevention.pdf.
 25. National Health Service. An outcomes strategy for COPD and Asthma: NHS companion document [Internet]. England: Department of Health; 2012. [cited 2015 May 28]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/an-outcomes-strategy-for-copd-and-asthma-nhs-companion-document>.
 26. Ministry of Health and Welfare. The national health plan 2020 (HP2020) [Internet]. Korea: Ministry of Health and Welfare; 2011. [cited 2015 March 17]. Available from: www.mindbank.com/info/item/4070.
 27. Hong SJ. National strategic plan for chronic respiratory disease and allergic disease research. Korea Centers for Diseases Control and Prevention, 2014-ER5604-00.
 28. Kim YS. Survey study on chronic obstructive pulmonary disease using national health investigations & chronic respiratory disease registries. 2014-ER5606-00 [in process].

김유일

전남대학교병원 호흡기내과

One approach to smoking cessation is the five-step algorithm called the 5 A's (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange). All smokers should be advised to quit smoking. For smokers who are willing to quit, smokers should be managed with a combination of behavioral counseling support and pharmacologic therapy. For smokers who are not ready to quit, the clinician's role is to assess the patient's perspective of the risks and benefits of smoking in order to help the smoker to begin to think about quitting. The first-line pharmacologic therapies for smoking cessation include combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion. The choice of pharmacotherapy should be based on patient preference after discussion with a clinician. Pharmacotherapy needs to be tailored for patients with comorbidities (eg, psychiatric illness) or patients in specific populations (eg, light smokers). Smokers who fail to quit with first-line therapy may benefit from adding another of the first-line therapies or second line pharmacotherapy. Smokers who successfully quit but experience relapse can be treated with a pharmacologic agent that previously worked for the patient. Enhancing treatment by adding another pharmacologic agent or more intensive behavioral counseling support can also be considered. There is emerging evidence of benefit in combining varenicline with either nicotine replacement or bupropion, but the safety and efficacy of these combinations should be more evaluated.

Key Words: Smoking cessation, Counseling, Pharmacotherapy, Combination therapy

Corresponding author: Yu-Il Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: kyionly@chonnam.ac.kr

1. 서론

흡연은 잘 알려진 것 처럼 COPD, 폐암과 같은 주요 호흡기 질환의 중요한 원인과 사망률에 영향을 미치는 인자로 잘 알려져 있다¹. 그러므로 금연을 하게 되면 흡연과 관련된 호흡기 질환 예방 및 평균 수명 연장 효과를 기대해 볼 수 있다². 즉 보다 더 오래 건강하게 살기 위한 가장 중요한 방법중의 하나가 금연이라는 것은 잘 알려져 있다. 이외에도 금연을 하게 되면 여러 호흡기 증상 개선 및 폐기능 저하 속도를 늦출 수 있고 가장 흔한 호흡기 질환중의 하나인 COPD 예방에도 도움이 된다³. 이러한 호흡기 질환 이외에도 여러 심혈관질환, 중양, 면역력 저하로 인한 감염성 질환(결핵, 독감, 감기 등), 당뇨, 골다공증, 위십이지장 궤양 등과도 흡연이 밀접한 관련이 있다. 이와 같은 흡연으로 인한 다양한 질환 예방 및 생명연장을 위해서는 금연이 필수적이다. 그러나 흡연자의 경우 니코틴 중독으로 인해서 자기 의지만으로 담배를 끊고자 하는 경우에는 금연 성공률이 3~6%로 매우 낮아서 금연 상담과 약물치료가 금연 성공률을 높이는데 중요한 역할을 한다⁴. 특히 최근에 담뱃값 인상 및 금연치료가 보험 지원을 받을 수 있게

되어서 금연 진료와 치료에 대한 관심이 많아지고 있다. 일반 흡연자처럼 COPD와 같은 호흡기 질환자에서도 이러한 금연 상담과 약물치료는 금연 성공률을 올릴 수 있고 비용효과 측면에서도 이득이 있는 것으로 알려지고 있다⁵. 이에 본 종설에서는 금연 상담과 금연약물 치료에 대해서 간단히 소개하고자 한다.

2. 금연상담

금연진료는 금연 상담과 약물치료 병행하였을 때 금연치료 효과가 더 좋은 것으로 알려져 있으며⁶, 금연진료 과정은 다음과 같이 5A's (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange; Table 1) 과정으로 권고 되어지고 있다(의료인을 위한 금연진료 상담 안내서, 2015 보건복지부 국민건강보험공단)⁷.

임상의사는 담배를 끊을 생각이 있는 흡연자들에게 상담과 약물치료를 통해 담배를 끊을 수 있도록 격려해야 한다. 의료진의 간단한 금연권고도 효과적이다⁷. 의료인의 3분 이내 짧은 상담으로도 1.66배 금연 성공률이 증가한다는 보고가 있다¹. 개별 상담² 이외에도 집단 상담^{8,9}, 전화 상담¹⁰, 인터넷 금연 웹사이트 등도 금연 성공률 증가에 효과적인 방법으로 다양한 상담 기법을 이용할 수 있다. 이러한 금연 상담의 횟수 및 시간은 금연 성공률과 비례해서 보다 더 자주, 더 길게하는 상담일수록 금연 성공률은 높아진다. 특히 10분 이상 네 차례 이상의 금연 상담이 금연에 더욱 효과적인 것으로 알려져 있다¹¹. 금연하고자 하는 동기를 북돋아 주기 위한 상담은 “5 Rs” (Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition; Table 2) 모델이 제시되어지고 있다⁷. 이러한 금연 동기를 강화하는 상담(즉 흡연의 폐해와 금연의 이득을 설명하고 제시하여 금연을 생각할수 있도록 도와주는 동기 강화 상담)은 금연 의지가 없는 환자에서도 적용이 권유되며, 금연 성공률을 높일 수 있다¹². 금연 상담시에는 금연할 때 나타날 수 있는 금단 증상과 금단 증상은 금연 후 1~2주 전후로 가장 심하게 나타날 수 있음을 알려주고, 금연을 방해하는 인자(음주, 흡연자와 함께 하는 경우, 스트레스 상황 등)와 흡연 욕구가 있을 때 대처법(물 마시기, 껌 씹기, 금연시 좋은 점 생각하기 등) 등을 포함한 상담이 유용하다¹³.

3. 금연약물 치료

2008년 발표된 미국의 지침⁷에서는 “금연하고자 하는 모든 환자들에게 약물치료를 권장해야 한다. 단, 근거가 부족하거나 의학적으로 적용이 되지 않는 경우는 제외된다(임산부, 하루 흡연량이 적은 흡연자 및 청소년 등).” 라고 제시하고 있다. 그러므로 특별한 금기사항이 없는 한 모든 흡연자에서(특히 하루 10개비 이상을 피우거나, 니코틴 의존도가 중등도 이상이거나, 과거 금연에 여러 번 실패한 경우에는) 금연약물 사용을 금연 상담과 함께 사용할수

Table 1. 금연 진료의 5 A's

| | |
|---|-----------------------------|
| Ask about tobacco use | 모든 환자에게 흡연여부를 질문한다. |
| Advise to quit | 명료하고, 단호하게 금연을 권고한다. |
| Assess willingness to make a quit attempt | 금연 시도에 대한 의지를 파악한다. |
| Assist in quit attempt | 금연을 돕기 위해 상담이나 추가 치료를 제공한다. |
| Arrange follow-up | 일주 이내에 다시 방문할 수 있도록 한다. |

Table 2. 금연 동기 북돋아 주기(enhancing motivation to quit tobacco) - “5Rs”

| | |
|----------------|--|
| Relevance(타당성) | 금연이 개인적으로 왜 필요하고 타당한 것인지 지적하여 흡연자를 격려함. 흡연자의 질환이나 위험요인, 가족이나 사회적 지위, 건강에 대한 염려 등에 맞추어 상담 |
| Risk(위험) | 흡연의 부정적인 면을 인지할 수 있도록 단점에 대해 질문하며, 흡연자의 단점을 부각시켜 이야기함 |
| Rewards(보상) | 금연으로 얻는 이점에 대해 물어보며 흡연자에게 가장 적합한 이점을 부각시킴 |
| Roadblock(장애물) | 금연을 방해하는 것(금단 증상 등)들에 대해 물어보고 해결 방법을 제시해줌 |
| Repetition(반복) | 동기유발상담은 금연 의지가 없는 흡연자가 방문할 때마다 반복적으로 이루어져야 함 |

있다. 금연 1차 약제로 권고되어지고 있는 대표적인 1차 약제로는, 니코틴 대체제(nicotine replacement therapy, NRT: 니코틴 패치, 니코틴 껌, 니코틴 정제[lozenge 등], 부프로피온(bupropion) 서방정, 바레니클린(varenicline)이 있다. 여러 연구를 통해 단독요법으로는 바레니클린이 나머지 두 가지 약물에 비해 더 효과가 좋다는 일관된 결과를 보이고 있어서¹⁴, 바레니클린은 NRT에 비해 1.57배, 부프로피온에 비해서는 1.59배 더 금연에 효과적인 것으로 보고 되고 있다. NRT와 부프로피온을 비교했을때 두 약제간의 금연효과는 별 차이가 없고, NRT 병행요법(예: 니코틴 패치+니코틴 껌)이 바레니클린의 단독요법과 그 효과가 비슷하다는 보고도 있고¹⁴, 개인이 가지고 있는 유전 형질에 따라 약에 따른 반응 정도도 차이가 있다는 결과들이 알려지고 있다¹⁵. 2차 약제로는 노트립틸린(nortriptyline)과 클로니딘(clonidine) 등이 있다.

1) 니코틴 대체요법(nicotine replacement treatment, NRT)

금연이 어려운 중요한 원인이 되는 니코틴에 의한 의존 및 금단 증상을 해결하기 위하여 담배 대신 니코틴으로 이루어진 약제를 피부, 구강 혹은 비점막 등을 통해서 공급함으로써 금연에 도움을 주는 치료법이다. 니코틴 대체요법은 위약에 비해 약 1.84배 정도 금연 성공률을 높일수 있다¹⁴. NRT는 제형에 따라 여러 형태가 있는데, 국내에서는 껌과 패치, 정제(트로키)의 형태로 출시되어 있고(Table 3), 비강 흡입기나 스프레이는 국내 시판되지 않고 있다. NRT는 대부분 단시간 작용제(껌, 정제)와 장시간 작용제(패치)를 병합해서 사용하는 것이 단독으로 사용하는 것보다 금연 성공률이 더 높아서(RR, 1.34; 95% CI, 1.18 to 1.51) 병합요법이 주로 권고된다¹⁶. 즉 기저 니코틴 금단 증상을 조절하기 위해서 니코틴 패치를 사용하면서, 중간에 발생하는 흡연 욕구를 조절하기 위해서 속효성인 니코틴 껌이나 트로키(정제, 로젠즈)를 추가로 사용하는 것이 니코틴 대체제 병합요법이다. 이와 같이 사용하는 이유는 니코틴 껌의 경우 비교적 빨리 니코틴이 흡수되어서 약 20분 정도에 혈중농도가 최고에 도달하지만, 니코틴 패치는 니코틴이 흡수되어 최고 혈중 농도에 도달하는데 약 2~4시간이 걸리기 때문이다¹⁷. 용량은 제조회사에 따라 조금씩 다를 수 있지만, 대개 흡연 의존도가 높거나 흡연량이 많은 경우에는 고용량 NRT로 치료 시작 후, 금단 증상 완화에 맞춰서 점차 저용량 NRT 제제로 낮추어서 사용한다(Table 3). 니코틴 대체제는 체내에 니코틴을 일정량 흡수시켜 담배내 니코틴에 대한 금단 증상을 억제하는 데 도움을 준다. 흔한 부작용은 속쓰림, 메스꺼움 등 위장관 증상이며¹⁸ 부작용 발생시에는 감량하거나 다른 약제로 변경한다. 심혈관 질환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있지만¹⁹, 급성 심혈관계 질환자에 대한 자료가 많지 않아서 급성 허혈성 심질환, 중증 부정맥 등의 경우에는 신중히 투여하여야 한다.

Table 3. 국내 니코틴 대체제의 종류와 사용법

| 종류 | 용량 및 사용법(제조사별로 약간 다를 수 있음) | 사용기간 | 부작용 |
|-------------|--|-------------|------------------|
| 니코틴 껌 | 하루 20~25개피 이상인 경우 4 mg 짜리 사용, 하루 20~25개 피 이하인 경우 2 mg 짜리 사용. 처음에는 매 1~2시간마다 1개씩 사용하고 점차 줄여감. 하루에 최고 24개까지 사용 | 3개월(12주) 전후 | 구강작열감, 구강건조, 속쓰림 |
| 니코틴 패치 | 높은 농도 패치로 시작해서 낮은 농도로 줄여감(예: 하루에 10~20개피 이상의 흡연자 경우 4주간 21 mg 짜리를, 그 다음 2주는 14 mg 짜리를, 다음 2주는 7 mg 짜리를 사용. 10개피 미만이거나 체중이 45 kg 미만이면 14 mg 6주, 다음 2주간 7 mg 짜리 사용). 매일 아침 기상 후 새로운 패치를 몸에 붙임. 지속시간 제형(16시간 또는 24시간 지속형) 선택은 흡연자 선호도에 따름 | 3개월 전후 | 피부 부작용, 불면증 |
| 니코틴 정제(트로키) | 하루 20개피 이상 또는 기상 후 바로 (30분 이내로) 첫 담배를 피우면 4 mg 짜리를, 하루 20개피 이하 또는 기상 후 첫 담배까지 30분이 넘으면 2 mg 사용. 처음에는 매 1~2시간마다 1개씩 사용하고 점차 줄여감 | 3~6개월간 | 속쓰림, 구역, 딸꾹질, 기침 |

2) 바레니클린(varenicline: Champix®)

바레니클린은 2006년부터 시판된 경구용 금연약물로 뇌의 니코틴 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptors [nAChRs])에 대한 부분적 항진 및 억제 효과(a partial agonist at the alpha-4 beta-2 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor)를 통해 금단증상 및 흡연 갈망을 줄여준다²⁰. 즉 바레니클린은 니코틴 수용기에 붙어, 흡연시 니코틴에 의한 도파민 보상작용이 일어나는 것을 차단하여 흡연자는 담배 맛이 감소하였다고 느끼게 된다. 또한 뇌의 쾌락중추의 항진제로도 작용하여 도파민 수준을 증가시켜 금단증상을 줄여줄 수 있는 것으로 알려져있다. 최근 메타분석에 의하면 바레니클린 사용시 위약보다 2배 이상 금연 성공률이 높은 것으로 보고되었다(RR, 2.27; 95% CI, 2.02~2.55)¹⁴. 금연일보다 1주 먼저 복용을 시작하는데 첫 3일 동안은 아침에 0.5 mg 하루 한 번, 다음 4일~7일 째는 0.5 mg 하루 두 번, 8일 째 이후 3개월간 1 mg을 하루 두 번 복용한다. 필요시 유지요법으로 6개월~1년까지 연장해서 투여함으로써 추가적인 금연 성공률 향상을 기대할 수 있으며²⁰, 표준 복용법으로 실패한 경우 지정 금연일 한 달 전부터 미리 바레니클린을 복용하는 것도 시도해 볼 수 있다²¹. 금연하기 한달 이전부터 미리 복용하는 방법에 대한 연구는 향후 더 필요한 상태이다.

흔한 이상반응으로는 메스꺼움, 수면장애, 생생한 꿈, 두통 등이 보고되었으며, 이러한 부작용은 약물의 용량을 점진적으로 변화시키거나 약물의 복용을 식후 충분한 양의 물과 함께 하면 줄어들 수 있다(www.pfizer.com/files/products/uspi_chantix.pdf). 바레니클린은 신장을 통해 배설되므로, 간장애가 있는 경우엔 용량 조절이 필요하지 않지만, 신장 기능이 떨어진 흡연자(GFR < 30 mL/min)나 투석 중인 경우에는 용량을 줄여야 한다. 바레니클린은 FDA 임신 Class C인 약물로 흡연하는 임신 여성에서 그 효과를 입증하지 못했으며, 수유하는 흡연자에 대해서도 효과를 입증하지 못하여 임신한 여성에서 바레니클린의 투여는 권장되지 않는다. 일부 시판 후 보고에서 이상 행동변화, 우울증, 자살충동과 같은 신경정신학적 부작용에 대한 보고가 있었고, 바레니클린이 심혈관계질환과 정신질환을 유발 또는 악화시킨다는 우려가 제기되어 미국 식품의약국은 경고 문구를 포장 내에 삽입하도록 하였다(black box warning)²². 그러나 무작위 배정연구와 최근 코호트 연구에서는 다른 약제와 비교해서 자살충동 등을 포함한 신경정신학적 부작용 위험도가 높지 않다는 보고들이 되어지고 있다^{23,24}. 이러한 최근 결과들 때문에 아직까지 바레니클린은 금연 1차 약제로 사용되어지고 있지만, 정신신경학적 부작용 위험에 대해서는 일부 논란이 되고 있으므로 우울증이나 자살 등 정신질환자에게 바레니클린 사용시에는 주의가 필요하겠다.

3) 부프로피온 서방정(bupropion sustained release)

부프로피온은 1997년 FDA에 의해 금연 치료제로서 최초로 승인된 비니코틴 약물로, 신경말단에서 도파민과 노에피네프린의 분비를 촉진하고 재흡수를 차단하여 금단 증상을 줄여주는 것으로 추정되고 있으며, 항우울제와 금연치료제로 사용되고 있다²⁵. 2014년 최근 메타분석 연구에 의하면 부프로피온 사용으로 위약보다 1.6배 이상 금연 성공률을 높일 수 있는 것으로 보고되었다²⁶. 충분한 혈중 농도까지 도달하는데 약제 투여후 5~7일 정도 걸리므로, 금연예정일 1주 전부터 하루 한 알(150 mg)을 3일간 오전에 투여하기 시작한다. 이후 다음 날(4일째)부터 150 mg을 하루 두 번 투여한다(혹은 6일 동안 하루 한 번 복용 후 7일째부터 하루 두 번 복용)⁷. 대표적인 부작용인 경련과는 용량-의존적 관계가 있으므로 정해진 용량을 초과하지 않도록 주의하며, 약을 투여한 후 적어도 8시간이 지난 후에 다음 번 약을 투여한다. 일부 시판후 보고에서 바레니클린보다는 적지만 일부 자살충동이나 이상한 행동변화를 보일 수 있다는 보고가 있으므로, 이에 대한 주의가 필요하다고 미국 FDA에서 제시하고 있다²². 약제 사용 기간은 적어도 12주 이상 사용하며, 약 중단 후 흡연 욕구가 큰 사람에게는 장기간 유지요법으로, 금연 후 12개월까지 처방하여 장기 금연 성공률을 높일 수 있다²⁷. 약제는 서방정(sustained release)이므로 분쇄하거나 씹어서 복용해서는 안된다. 흔한 부작용으로는 불면증이 있고, 불면증이 심한 경우, 오후 약을 좀 더 일찍 복용하면 불면증이 호전될 수도 있지만 투약간격(8시간 이상)은 지켜야 한다. 일반 인구집단에서는 간질의 빈도가 0.07~0.09%인 반면에, 하루 복용량이 450 mg (3 tablet)을 초과하는 경우에는 간질빈도가 0.35~0.044%로 고용량 복용 시 간질의 위험성이 증가한다. 다른 부작용으로는 두통, 신경과민, 소화불량, 변비 등의 증상이 나타나기도 한다. 처방의 금기는 경련질환의 병력,

중추신경계 중양, 대식증이나 신경성 식욕부진증의 병력, 알콜 혹은 벤조디아제핀계 신경안정제를 갑작스럽게 중단한 경우, 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 동시 투여 등이며, 18세 이하 청소년과 임신부에서는 안전성과 효능이 입증되지 않았다. 그러나 금연 후 체중 증가를 잘 일으키지 않아서 체중 증가가 문제되는 경우에 사용할 수 있는 장점이 있다²⁸.

4) 기타 약물 치료 및 흡연 재발 방지

위에서 언급한 금연 1차 약제 이외에 금연약물로 사용되어지고 있는 약제들은 노르트립틸린(nortriptyline)²⁶, 시티신(cytisine), 클로리딘(clonidine) 등이 있다¹⁴. 일차 약제 사용에도 지속적인 흡연을 하는 경우에는 위 2차 약제를 사용할 수 있다. 또는 병합요법(니코틴패치와 바레니클린²⁹, 부프로피온과 바레니클린³⁰, 부프로피온과 NRT²⁶, 노르트립틸린과 NRT⁵ 등)을 고려해 볼 수 있다. 병합요법으로 단독요법보다 병합요법으로 일부 더 나은 금연 성공률을 보고하고 있지만, 2차 약제들과 위와 같은 병합요법에 대한 효능은 아직까지 많이 알려지지 않아서 추가 연구가 필요한 실정이다. 최근 논란이 되고 있는 전자담배도 아직까지는 명확한 금연에 대한 효과 연구가 부족한 실정이라서 권유되고 있지 않다.

금연 시도중에는 재흡연을 예방하기 위해서는 흡연을 하게 되는 상황을 피하는 것도 중요한 생활 수칙이다. 흡연자와 함께 있을 때, 술자리, 기분이 좋지 않을 때, 시간에 쫓겨 스트레스 받을 때 등의 상황으로 금연에 실패하고 다시 흡연하게 되는 중요한 이유이기 때문에 이러한 상황을 피하고 극복하려는 노력도 필수적이다. 흡연을 다시 하게 된 경우에는 보다 더 강한 금연 상담과 이전에 사용해서 효과를 보았던 금연약물 치료를 다시 시작 할 수 있다. 금연 성공을 위해서는 지속적이고, 반복적인 노력이 필요한 경우도 많다. 금연 시도 1~2회로 담배를 끊는 사람은 거의 없으므로, 3~4회 실패했음지라도 다시 금연을 시도할 수 있도록 도와주는 것이 필요하다.

4. 요약

금연 상담과 금연약물 치료를 함께 적용하면 금연 성공률을 보다 높일 수 있다. 1차 금연약물 치료제로는 NRT, 바레니클린과 부프로피온 약제중에서 사용한다. NRT는 금연 성공률이 높은 지속성(니코틴 패치)와 단시간용(니코틴 껌 또는 트로키) NRT 병합요법이 주로 권고되고 있다. 경구용 약제로는 단일제제로 효과로 좋은 바레니클린을 사용할 수 있고, 금연 후 체중증가가 문제인 경우에는 부프로피온 사용을 고려해볼 수 있다. 1차 약제로 실패한 경우에는 다른 1차 약제와의 병합요법이나 노르트립틸린, 시티신, 클로리딘과 같은 2차 약제 사용을 고려해 볼 수 있다. 그러나 2차 약제에 대한 데이터와 여러 병합요법 방법, 효과 및 안정성에 대한 자료는 아직 부족한 실정으로 이에 대한 향후 추가 연구가 필요하겠다.

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:1226-8.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-9.
- Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. Eur Respir J 2004;23:464-76.
- Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. JAMA 2012;308:1573-80.
- Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. Smoking cessation treatment for COPD smokers: the role of pharmacological interventions. Monaldi Arch Chest Dis 2013;79:27-32.
- Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008286.

7. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53:1217-22.
8. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001007.
9. Coleman T. ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support. *BMJ* 2004;328:397-9.
10. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD002850.
11. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001292.
12. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD006936.
13. O'Connell KA, Gerkovich MM, Cook MR, Shiffman S, Hickcox M, Kakolewski KE. Coping in real time: using Ecological Momentary Assessment techniques to assess coping with the urge to smoke. *Res Nurs Health* 1998; 21:487-97.
14. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
15. Chen LS, Bloom AJ, Baker TB, Smith SS, Piper ME, Martinez M, et al. Pharmacotherapy effects on smoking cessation vary with nicotine metabolism gene (CYP2A6). *Addiction* 2014;109:128-37.
16. Cahill K, Stevens S, Lancaster T. Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA* 2014;311:193-4.
17. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
18. Drug and Therapeutics Bulletin. Republished: Nicotine and health. *BMJ* 2014;349:2014.7.0264rep.
19. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;110:968-70.
20. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
21. Hajek P, McRobbie HJ, Myers KE, Stapleton J, Dhanji AR. Use of varenicline for 4 weeks before quitting smoking: decrease in ad lib smoking and increase in smoking cessation rates. *Arch Intern Med* 2011;171:770-7.
22. Moore TJ, Furlberg CD, Glenmullen J, Maltsberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One* 2011;6:e27016.
23. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704.
24. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1109.
25. Swan GE, McAfee T, Curry SJ, Jack LM, Javitz H, Dacey S, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2003;163:2337-44.
26. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD000031.
27. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423-33.
28. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD006219.
29. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-61.
30. Ebbert JO, Hatsukami DK, Groghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63.

김은영¹, 이상민², 서준범², 진공용¹

¹전북대학교병원 영상의학과, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogenous disease consisting of various combinations of emphysema, small airways disease and chronic bronchitis. Identification of COPD phenotypes together with the relative contributions of these elements can improve detection rate of treatable subtypes and the outcome of COPD patients. For the quantification of emphysema, the densitometry using fixed density threshold has been known to be highly reproducible. But, there are many sources of variation and correction for lung volume should be considered. Air trapping has been known to be an indicator of small airway obstruction. Therefore, air trapping can be used indirectly to quantify small airways disease. Airway dimensions can be objectively measured using CT at the segmental and subsegmental level. It is well known that measurements of airway parameters correlate well with the severity of airflow obstruction. This article reviews quantitative method using chest CT in the diagnosis of COPD.

Key Words: Pulmonary disease, Chronic obstructive, Pulmonary emphysema, Airway obstruction, Tomography, X-ray computed

Corresponding author: Joon Beom Seo, M.D., Ph.D.

Department of Radiology and Research Institute of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-4383/4400, Fax: +82-2-476-4719/0090, E-mail: seojb@amc.seoul.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 유병률은 전세계적으로 7.5~10% 정도로 평가되고 있으며 유병률과 사망률이 증가되고 있는 주요 질환이다^{1,2}. 그러나 이러한 높은 유병률과 사망률에도 불구하고 소수의 COPD 환자만이 진단 혹은 치료를 받고 있다. 심지어 중증도의 COPD 환자에서도 진단이 늦추어지는 경우가 흔하다. COPD가 잘 진단되지 못하거나 치료받지 못하는 이유 중 중요한 원인은 질환 자체가 천천히 진행하고, 여러가지 요소가 복잡하게 작용하고 있어 진단적 방법에 아직까지 한계가 있기 때문이다.

COPD는 기침, 가래 혹은 호흡 곤란 등의 증상을 보이는 환자에서 폐기능 검사상 비가역적 만성 기도 폐쇄를 보이는 질환으로 정의된다³. 병리적으로는 폐기종(emphysema), 소기도 질환(small airways disease) 그리고 만성 기관지염(chronic bronchitis)으로 구성되어 있고 이러한 요소들이 다양한 정도로 영향을 미치며 발현되는 복합적인 질환이다⁴. 또한 폐내, 폐외적인 요소와 동반 질환 등의 다양한 조합으로 병의 중증도가 결정된다⁵. 따라서 폐기능 검사인 FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second) 자체만 가지고 이러한 COPD의 이질적 요소들을 보여주거나 병의 진행 정도를 예측하기는 어렵다⁵. 또한 COPD 표현형(phenotype)에 따라서 임상적 특징과 치료 반응들은 뚜렷한 차이를 보인다. 따라서 최근 COPD 연구에서 주요 관심은 COPD 표현형을 확인하고 그 정도를 정량화 하는데 있다.

최근들어 전산화 단층 촬영(computed tomography, CT)을 이용한 정량적 기술들이 빠르게 발달되고 있고 폐기종의 종류, 분포와 정도, 기도벽의 두께 그리고 소기도 질환을 정량화 하고자 하는 많은 노력들이 있다. 이 종설에서는 COPD의 진단에서 정량적 흉부 CT의 사용과 방법에 대하여 고찰해 보고자 한다.

2. 폐기종의 정량화(Emphysema)

폐기종은 반복적인 흡연이나 다른 유해 입자의 흡입 후에 말단세기관지 원위부 공기공간의 파괴로 인하여 비정상적이고 영구적인 확장이 동반되는 질환으로 정의된다⁶. 폐기종은 소엽중심성(centrilobular), 중격주위(paraseptal), 범소엽성(panlobular) 폐기종으로 구분 할 수 있으며 유형에 따라 폐의 분포에서도 차이를 보인다. 그러나 PFT(pulmonary functional test)로는 폐기종의 형태와 분포를 예측하기 어려우며 또한 중증도를 평가하는 데 있어서도 CT와 불일치되는 경우가 있다. 폐기종의 정확한 진단과 정량화는 자연 경과를 이해하고, 질병의 범위를 평가하며 치료 반응을 확인하는 데 있어 중요하다⁷. CT는 폐기종의 존재 유무와 중증도를 평가하는 데 있어 민감한 진단적 도구로써 알려져 있으며 폐기종 정량화는 많은 연구들에서 재현성이 높다고 알려져 있다^{8,9}. CT를 이용한 폐기종의 정량화는 CT 영상을 이루는 각 화소(pixel)의 CT값(Hounsfield unit, HU)을 측정함으로써 이루어진다. Hayhurst 등¹⁰은 최초로 이러한 방법을 이용하여 폐기종을 정량화하고자 하였는데, 조직학적으로 폐기종이 입증된 환자와 정상 인에서 CT를 촬영하여 얻은 CT값 빈도 분포 곡선을 그렸을 때 -900 HU에서 -1000 HU 범위의 화소(pixel) 수가 폐기종이 입증된 환자에서 의미 있게 더 많았다고 보고하였다. 이후에 Müller 등은 고정된 CT 역치값(threshold) 이하에 해당되는 화소를 강조하여 나타내 주는 “Density Mask” 방법을 사용하여 폐기종을 정량화하였고, 이렇게 하여 얻은 값이 병리조건과 폐기능 검사의 결과와도 높은 상관관계가 있음을 보였다^{8,11}. 그러나 아직까지도 폐기종에서 폐기종이 아닌 폐를 구분하기 위해 많은 연구들이 진행되고 있으며 CT 역치값에 있어서도 많은 제안들이 있어왔다. 폐기종을 나타내는 저음영 영역을 정상 폐와 구분하는 CT 역치값은 -900에서 -980 HU까지 다양하게 사용된다. Müller 등⁸은 처음으로 폐기종의 CT 역치값에 대하여 제안을 하였고, -910 HU이 절제된 폐 조직과 비교하였을 때 가장 좋은 상관 관계를 보인다고 하였다. 그러나 이 CT 값은 10 mm 두께의 조영 증강 단일절편 CT에서 얻어진 값이었다. Gevenois 등은 1 mm 두께의 고해상도 영상에서는 CT 역치값으로서 -950 HU 이하의 폐 영역이 육안적 그리고 현미경적 수준에서 폐기종의 범위와 가장 일치한다고 보고하였다^{12,13}. 최근에 Madani 등은 1.25 mm, 5.0 mm 그리고 10 mm 두께의 다절편 CT에서 -960 HU에서 -980 HU가 폐기종의 범위를 가장 잘 반영한다고 하였다^{14,15}. 폐기종을 정량화하는 또 다른 방법 중 하나는 촬영된 폐 CT 영상의 감쇠 분포 곡선(attenuation distribution curve)에서 백분위 참조값(cutoff-percentile)을 이용하는 것으로 이는 특별히 지정된 백분위(%)의 범위에 포함되는 폐의 화소가 그보다 낮은 HU를 보이고 나머지 화소는 그보다 높은 HU를 가지는 경계의 HU값을 나타내는 것이다. 폐기종의 종단 연구(longitudinal emphysema study)들에 의하면 15th 백분위점(percentile point)이 폐기종의 영역을 잘 반영한다고 하였고, Madani 등은 1st 백분위점이 1 mm 다절편 CT에서 폐기종과 가장 높은 상관관계를 보인다고 하였다^{14,16}. 그러나 이러한 덴시토메트리(densitometry)는 백분위점 혹은 폐 농도 역치값(density threshold) 뿐만 아니라, 영상 재구성 연산법(image reconstruction algorithm), 절편 두께, 환기용적, CT의 종류, 방사선 피폭량 등에 영향을 받을 수 있고 폐기종에서 보여지는 특징적인 형태학적 변화를 항상 반영하는 것은 아니다. 현재까지도 폐기종 정량화에 대한 최적의 백분위점이나 역치값에 대한 합의점은 없다. Figure 1은 분석된 폐기종 정량화의 예시로 본원에서 개발된 소프트웨어를 이용하여 전체 폐 및 좌, 우 폐의 부피, -950 HU 이하의 폐기종의 부피 및 여러 백분위점, 평균 폐 농도(mean lung density, MLD) 등을 분석할 수 있다.

3. 소기도 질환의 정량화(Air Trapping)

COPD에서 기류 폐쇄의 가장 중요한 위치는 2 mm 이하의 소기관지로 알려져 있다¹⁷. 그러나 현재 CT 기술로는 2 mm 이하의 소기관지를 직접적으로 보여주는 것은 어렵다. 소기도 질환 환자에서 CT 촬영시 호기시에 공기 포획(air

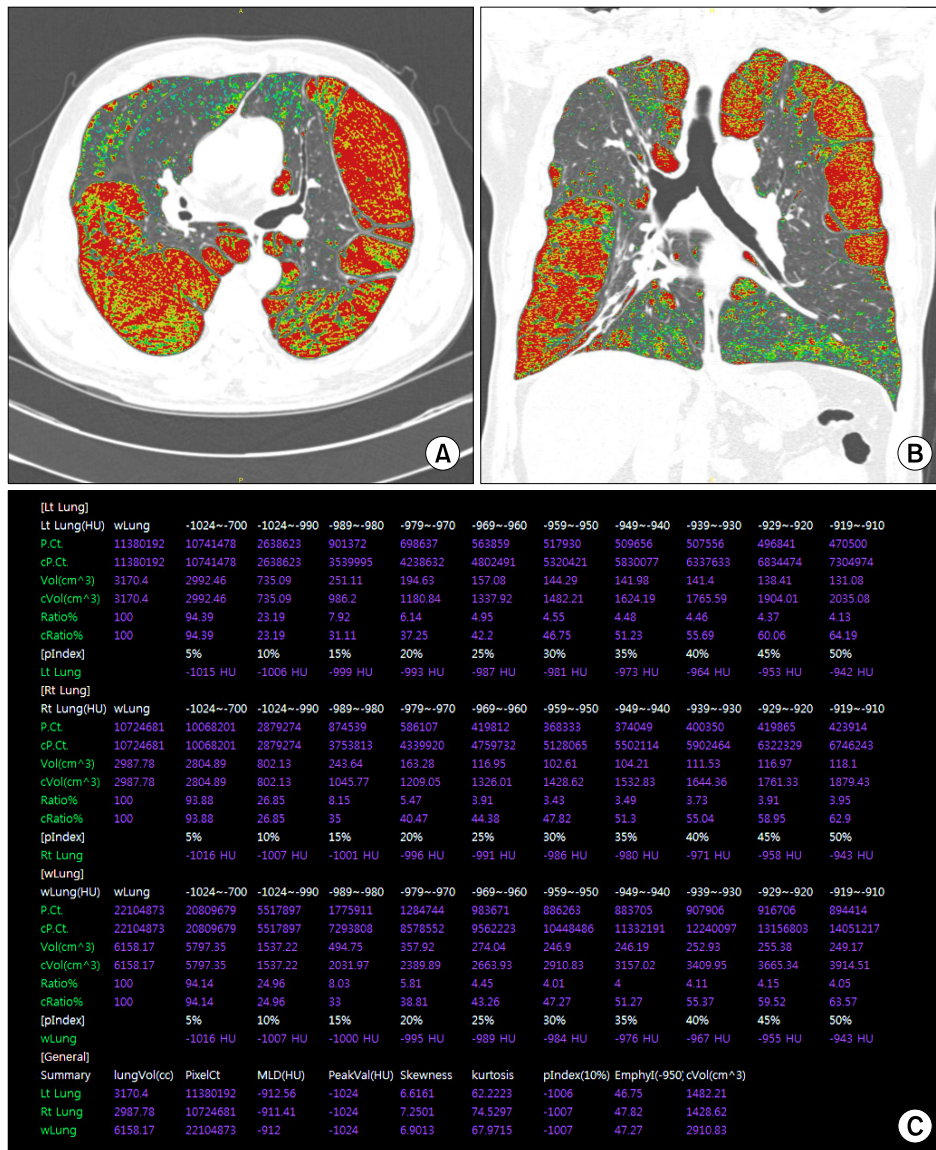


Figure 1. Quantitative analysis using inspiratory CT scan in 62-year-old male patient with COPD (FEV1/FVC % pred=51%, FEV1 % pred=52%). (A), (B) Emphysema area (≤ -950 HU) with color (green: $-950 \sim -969$ HU, yellow: $-970 \sim -989$ HU, red: ≤ -990 HU) in axial and coronal CT scans, (C) Results of quantitative analysis (parenchymal volume, emphysema volume, several percentile index, mean lung density in whole lung and left/right lung).

trapping) 현상을 볼 수 있는데 이러한 현상은 소기도 폐쇄의 표시자로 알려져 있다^{18,19}. 공기 포획은 CT 촬영시 호기시에 폐 농도의 증가를 보이지 않는 저음영 영역으로 나타난다²⁰. 많은 연구자들이 폐기종 환자들에서 공기 포획과 폐기능 검사 결과 사이에 관련성에 대하여 입증하였으며 공기 포획의 정도는 소기도 질환의 중증도를 반영한다고 주장하였다²¹⁻²³. 과거에는 공기 포획의 정도를 흡기와 호기 CT를 이용하여 폐 농도를 비교함으로써 정성적(qualitative) 혹은 반 정량적(semiquantitative) 방법을 이용하여 평가하였다^{18,19}. 영상 분석 방법들이 발전되면서 정량적 CT 지수들에 대한 연구들이 대두되었고 이러한 CT 지수들은 소기도 질환을 예측할 수 있다는 많은 보고가 있었다. 가장 흔하게 쓰이는 지수는 저음영 영역의 비율(emphysema index)과 평균 폐 농도이다(Figure 1). Regan 등²⁴은 -856 HU 이하의 음영을 가지는 폐 복셀들의 비율을 COPD에서 공기 포획 지수로 제안하였다. 각각의 지수들은 폐의 기능적 손상에 대한 좋은 예측인자로 알려져 있으나 공기 포획과 폐기종이 함께 존재할 때는 각각의 영향을

알 수가 없다는데 제한점이 있다. 이러한 제한점을 극복하고자 한 노력의 일환으로 Lee 등²⁵은 흡기와 호기 CT 영상에서 평균 폐 농도의 비율을 CT 공기 포획 지수로 정의하였고 이것은 폐기능 검사상 공기 포획 지수(vital capacity-forced vital capacity, VC-FVC)와 BODE-index와 같은 임상적 변수(parameter)들과 높은 상관성을 보였다. 이밖에도 Matsuoka 등은 폐기종 영역을 제외한 공기 포획 영역을 정량화하기 위해 제한된 폐에서 농도 기반 정량화 방법(density-based quantification method)를 고안하였다^{22,23}. -950 HU 이하의 저음영 영역을 제외한 영역에서 한 쌍의 흡기와 호기 CT를 이용하여 -860 HU에서 -950 HU 사이에 복셀의 부피를 계산하였다(relative volume change)²³. 그러나 이러한 방법들은 화소 대 화소(pixel by pixel)에 의한 비교를 시행하지 않아서 공기 포획 현상을 완전히 반영한다고 볼 수 없다. 또한 전체적인 변화만을 반영하였고 국소적인 공기 포획에 대한 평가를 시행하지 않았다. Torigian 등²⁶은 지역적인 공기 포획의 분포와 정도를 알기 위해서는 흡기와 호기 CT의 정합(registration)이 필요하다고 주장하였다. 실제로 Galbán 등²⁷은 이러한 흡기와 호기 CT의 정합을 이용한 복셀 단위의 영상 분석 기술 방법(parametric response map)이 COPD의 표현형, 질환의 침범 정도, 분포 그리고 진행 정도를 정량적으로 평가하는 데 있어 생체표지자(biomarker)가 될 수 있다고 하였다. Kim 등²⁸은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 흡기와 호기 CT 영상의 비강체 폐정합을 이용하여 공기 포획을 평가해 보고자 하였다. 저자들은 CT에서 공기 포획을 나타내는 새로운 지표(air-trapping index, ATI)를 제시하였고(Figure 2), 이 지표는 폐기능 검사에서 보여지는 기류 장애와

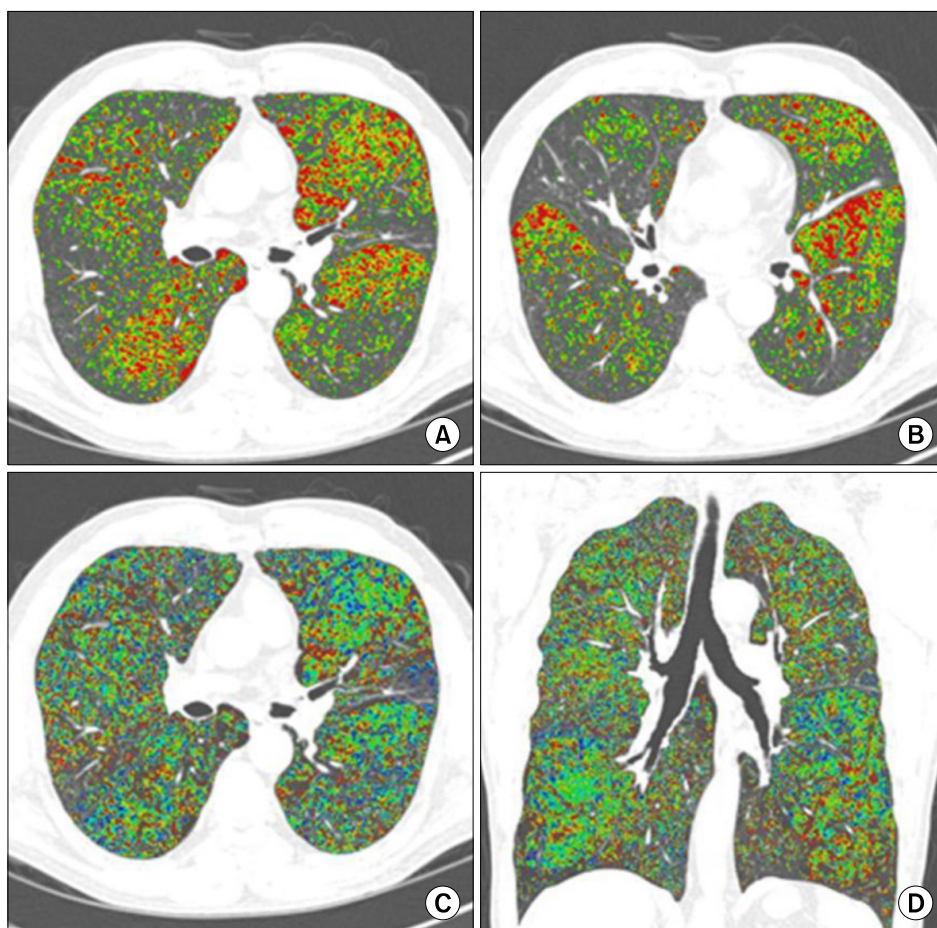


Figure 2. Air-trapping analysis using inspiratory and expiration CT scans in 62-year-old male patient with COPD (FEV1/FVC % pred=44%, FEV1 % pred=36%). (A) Axial CT scan with emphysema area (≤ -950 HU) in inspiration CT scan. (B) Axial CT scan with air-trapping area (≤ -856 HU) in expiration CT. (C, D) Axial and coronal CT scans with air-trapping index map (red: $-50 \sim -30$ HU, yellow: $-29 \sim -10$ HU, green: $-9 \sim -10$ HU, cyan: $11 \sim 30$ HU, blue: $31 \sim 50$ HU) using the registration method between inspiration CT scan and expiration CT scan.

공기 포획에 유의한 상관관계를 보임을 증명하였다²⁸. 그러나 공기 포획의 정량화는 아직까지 임상적으로 용이하지 않으며, 정량화를 어렵게 하는 많은 요소들이 있다. 그 중 가장 중요한 것은 흡기의 정도이며 흡기의 정도에 대한 적절성이나 표준화에 대한 연구가 더 필요하다. 또한 폐기종 환자에서 순수하게 공기 포획 영역만 정량화하기는 어려우며 이를 보상할 수 있는 기술이 요구된다.

4. 기도 크기의 정량화(Airway Abnormality)

만성기관지염은 만성적인 과도한 기침 가래를 가지는 임상 증상에 의해 진단되는 질환으로 방사선 소견은 폐기종이 동반되지 않는다면 비특이적이고 미세한 경우가 많다²⁹. 병리 소견으로는 기관지 점막 염증과 기관지벽 비후, 기관지 점액선 비대, 평활근과 결체 조직 증식, 염증과 섬유화에 의한 소기도 폐쇄 등을 보인다³⁰. 이러한 소견은 폐기능 검사와 연관성이 높고 기관지 벽 비후는 기류 폐쇄의 독립적인 결정인자로 알려져 왔다³¹. 따라서 CT를 이용하여 기도 크기를 측정하려는 많은 노력들이 있었다. 기관지 정량화에 대한 초기 연구는 CT 영상에서 기도를 직접 수기로 측정하면서 시작되었다. Remy-Jardin 등³²은 정상 폐기능 검사 소견을 가진 흡연자와 비흡연자를 포함한 성인에서 이러한 방법으로 기도벽 비후를 측정하려고 했으며 흡연자의 33%에서 CT상 기관지벽 비후를 발견할 수 있었다고 한다. 그러나 이러한 수기적인 방법은 측정자 사이에 변이도가 크기 때문에 신뢰하기가 어렵다. 최근 영상 스캐너(scanner) 기술의 발달로 다양한 기술들이 도입되었으며 컴퓨터 프로그램을 이용하여 보다 더 객관적으로 기도벽의 두께(dimension)를 측정하고자 하였다(Figure 3). 이 중에서 가장 널리 사용되는 방법은 “full-width-at-half-maximum” (FWHM)이다. FWHM 기술은 먼저 -500 HU 정도의 역치값을 사용하여 기도의 내강(lumen)을 확인하고 내강의 중심에서 바깥쪽으로 360도 방향으로 향하는 128개의 부챗살 모양의 선을 설정한 후 이 선상의 X선 감쇄값을 측정하여 기도벽 두께를 결정한다³³. 그러나 이 방법은 특히 소기도에서 기도벽의 두께를 크게 측정하는 경향이 있는 것으로 알려져 있고 이를 극복하고자 다른 방법들이 제시되었다. 최근에 Weinheimer 등³⁴은 작은 구조물에서 보여지는 CT의 흐림 효과(blur effect)를 최소화 하는 “integral based method”를 제시하였는데, 이 방법은 팬텀(phantom)을 이용하였을 때 FWHM 방법보다 우위에 있다고 하였고 대규모 임상 연구에서 이 방법을 이용하여 흡연자와 비흡연자를 구분할 수 있었다고 주장하였다. 최근에 Cho 등³⁵은 기도 두께를 측정하기 위한 새로운 연산법으로 “integral-based half-band” (IBHB) 방법을 개발하여 FWHM 방법과 비교하였고 그 결과는 IBHB가 말초 기도를 측정하였을 때 FWHM보다 PFT와 상관관계가 더 높다고 하였다. 기관지벽의 두께를 좀 더 정확하게 재기 위해 구역과 위치에 대한 연구도 다양하게 이루어졌는데, Nakano 등³⁶은 흡연자에서 우상엽의 꼭대기 구역(apical segment)에서 기관지벽의 두께를 FWHM을 이용하여 측정하였고, 이는 FEV₁의 감소와 높은 연관성을 보인다고 하였다. 또한 이들은 큰 기도의 벽 두께는 FEV₁과 상관성이 높았고 조직학적으로 측정된 소기도의 벽 두께를 반영했다고 하였다³⁶. Hasegawa 등³⁷은 다면재구성 방법(multiplanar reconstruction)을 사용하여 폐의 구역이나 기도의 방향에 상관없이 6세대(6th generation)의 기도가 근위부 기도에 비하여 FEV₁과의 상관관계가 좀 더 높았다고 보고하였다. Matsuoka 등³⁸은 3D 소프트웨어를 이용하여 흡기와 호기시에 기도 내강 면적(luminal area)을 측정하였고, 흡기보다 호기시 측정값이 기류폐쇄와 밀접한 상관관계를 보였으며 특히, 기도 내강 면적의 흡기에 대한 호기 비율이 가장 높은 상관관계를 보였다고 하였다. 또한 3세대(3th generation)에서 5세대(5th generation) 기도로 갈수록 상관관계가 더 증가되었다고 하였다. 이밖에도 최근에는 기도벽 두께와 기도 내강 면적에 더하여 기도벽의 감쇠도(bronchial wall attenuation)가 기도 이상의 새로운 지표로 제시되었다. Yamashiro 등³⁹은 기도벽 감쇠도는 기도벽 두께 그리고 기도 내강 면적과 함께 특히 말초 기도에서 기도 폐쇄와 강한 상관관계를 보였다고 보고하였다. 그러나 기도의 측정은 기술적으로 특히 소기도에서 부분 용적 평균(partial volume average) 효과에 의해 영향을 받으며 적용된 영상 재구성 커널(reconstruction kernel) 등에 의해서도 영향을 받을 수 있다. 또한 아직까지도 제시된 다양한 기도 정량화 기술에 대한 종단 자료(longitudinal data)가 부족한 게 현실이다.

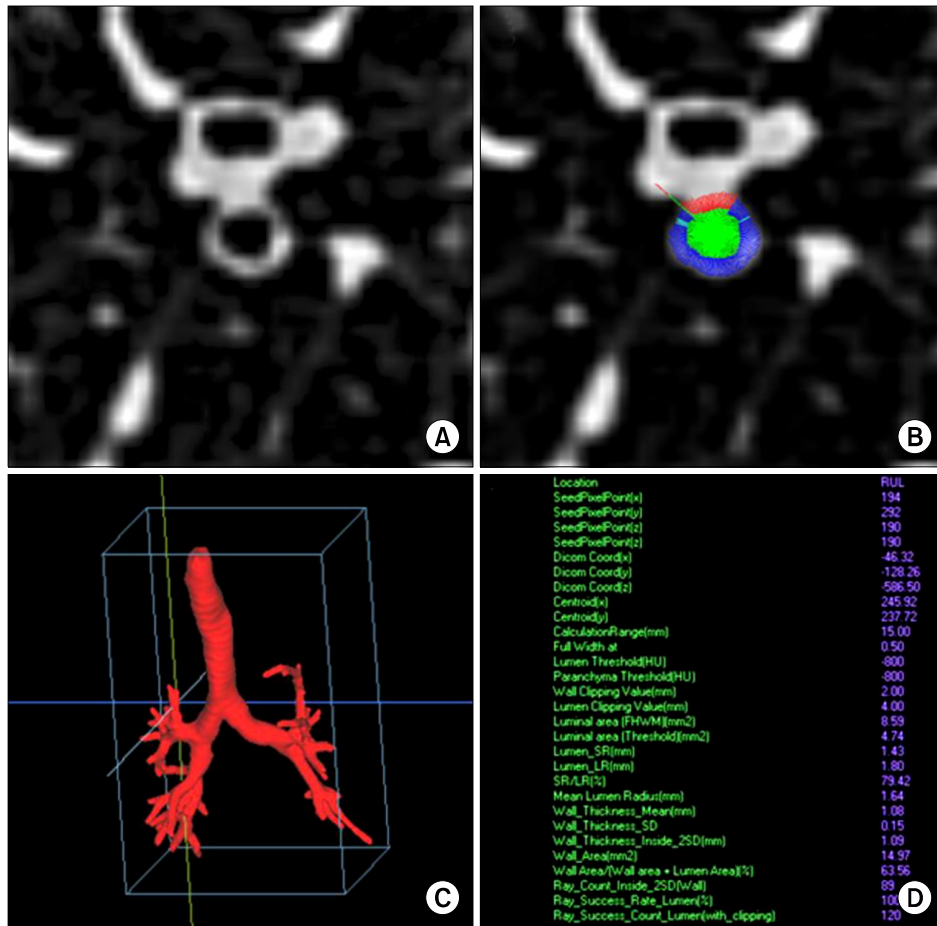


Figure 3. Airway measurement using inspiratory CT scan in 76-year-old male patient with COPD (FEV1/FVC % pred=55%, FEV1 % pred=69%). (A) Magnified CT scan for measurement of subsegmental bronchus in RUL apical segment, (B) Magnified CT scan with visualization of measured area (green: lumen area of bronchus, blue: measured bronchial wall area, red: non-measured bronchial wall area due to adjacent vessel), (C) Three dimension image with location of measured bronchus, (D) Results of airway measurement.

5. 결론

COPD는 폐기종, 소기도 질환 그리고 만성 기관지염이 혼재되어 있는 복잡한 질환이다. 현재까지 이러한 각각의 표현형을 CT로 정량화하기 위한 많은 노력들이 있었고 정량적 기술들도 많이 개선되었다. 텐시토메트리 (densitometry)는 폐기종의 중증도를 알 수 있는 검증된 측정 방법이다. 소기도 질환은 공기 포획을 측정하여 간접적으로 예측할 수 있으며 흡기와 호기 CT를 정합시키는 방법이 도입되면서 더욱 정량화에 대한 기대가 상승되고 있다. 기도의 측정은 아직까지 소기도에서는 어려우나 큰 기도에서는 측정이 가능하며 생리적 지표들과 연관성이 높게 보고되고 있다. 따라서 COPD 환자에서 정량적 CT는 치료를 위한 환자의 선택과 분류 그리고 추적 검사에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. Eur Respir Rev 2009;18:213-21.
2. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. Respirology 2011;16:659-65.

3. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
4. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
5. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
6. Bergin C, Müller N, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:541-6.
7. Bankier AA, Madani A, Gevenois PA. CT quantification of pulmonary emphysema: assessment of lung structure and function. *Crit Rev Comput Tomogr* 2002;43:399-417.
8. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988;94:782-7.
9. Gierada DS, Yusen RD, Pilgram TK, Crouch L, Slone RM, Bae KT, et al. Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery. *Radiology* 2001;220:448-54.
10. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, Wright D, McLean A, Lamb D, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 1984;2:320-2.
11. Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990;97:315-21.
12. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:653-7.
13. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:187-92.
14. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006;238:1036-43.
15. Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2007;243:250-7.
16. Newell JD Jr, Hogg JC, Snider GL. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur Respir J* 2004;23:769-75.
17. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968;278:1355-60.
18. Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko EY, Park MJ. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology* 2000;214:831-6.
19. Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, Matsunaga N, Ueda K, et al. Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology* 2003;227:776-85.
20. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
21. Lucidarme O, Coche E, Cluzel P, Mourey-Gerosa I, Howarth N, Grenier P. Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:301-7.
22. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Nakajima Y. Quantitative assessment of peripheral airway obstruction on paired expiratory/inspiratory thin-section computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease with emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:384-9.
23. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:762-9.
24. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD* 2010;7:32-43.
25. Lee YK, Oh YM, Lee JH, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al; KOLD Study Group. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. *Lung* 2008;186:157-65.

26. Torigian DA, Geffer WB, Affuso JD, Emami K, Dougherty L. Application of an optical flow method to inspiratory and expiratory lung MDCT to assess regional air trapping: a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W276-80.
27. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012;18:1711-5.
28. Kim EY, Seo JB, Lee HJ, Kim N, Lee E, Lee SM, et al. Detailed analysis of the density change on chest CT of COPD using non-rigid registration of inspiration/expiration CT scans. *Eur Radiol* 2015;25:541-9.
29. Shaker SB, Dirksen A, Bach KS, Mortensen J. Imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007;4:143-61.
30. Pipavath SN, Schmidt RA, Takasugi JE, Godwin JD. Chronic obstructive pulmonary disease: radiology-pathology correlation. *J Thorac Imaging* 2009;24:171-80.
31. Aziz ZA, Wells AU, Desai SR, Ellis SM, Walker AE, MacDonald S, et al. Functional impairment in emphysema: contribution of airway abnormalities and distribution of parenchymal disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1509-15.
32. Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993;186:107-15.
33. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1102-8.
34. Weinheimer O, Achenbach T, Bletz C, Duber C, Kauczor HU, Heussel CP. About objective 3-d analysis of airway geometry in computerized tomography. *IEEE Trans Med Imaging* 2008;27:64-74.
35. Cho YH, Seo JB, Kim N, Lee HJ, Hwang HJ, Kim EY, et al. Comparison of a new integral-based half-band method for CT measurement of peripheral airways in COPD with a conventional full-width half-maximum method using both phantom and clinical CT images. *J Comput Assist Tomogr* 2015;39:428-36.
36. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:142-6.
37. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1309-15.
38. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Nakajima Y. Airway dimensions at inspiratory and expiratory multisection CT in chronic obstructive pulmonary disease: correlation with airflow limitation. *Radiology* 2008;248:1042-9.
39. Yamashiro T, Matsuoka S, Estépar RS, Dransfield MT, Diaz A, Reilly JJ, et al. Quantitative assessment of bronchial wall attenuation with thin-section CT: an indicator of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:363-9.

김은경

CHA 의과학대학교 분당차병원 호흡기내과학교실

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Eun Kyung Kim, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59, Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5205, Fax: +82-31-780-6143, E-mail: imekkim@cha.ac.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성 염증에 의한 기도와 폐실질의 손상과 비가역적인 기류제한이 특징이며¹, 기도와 더불어 전신의 염증으로 인해 여러 가지 동반질환이 연관되어 있으며, 이러한 동반질환이 COPD의 예후와 중증도에 영향을 준다고 알려져 있다².

COPD의 치료의 목표는 증상의 완화, 운동능력 향상, 삶의 질 향상, 급성악화 감소, 질병의 진행을 예방하고 사망률을 감소시키는 것에 있다¹. COPD의 치료에는 호흡재활치료, 산소치료, 예방접종, 수술 등과 더불어 기관지확장제, 스테로이드, Phosphodiesterase4 (PDE4) 억제제, 항생제 등의 약물 치료가 사용되고 있는데 이들 치료 중 현재까지 사망률을 감소시킬 수 있는 치료는 금연 및 산소 치료가 필요한 환자에게 산소를 공급하는 것이다^{3,5}.

흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 치료는 염증을 감소시키는 것으로 알려져 있으며^{6,9}, 천식 환자에서 ICS 치료는 가장 근간이 되는 치료이다. 그러나 COPD의 경우에는 천식환자에 비해 ICS의 치료 효과가 현저하지 않으며, 안정 시 COPD 환자에서는 ICS의 적응증이 제한되어 있다. 또한 최근의 임상 시험은 COPD의 치료에 있어 ICS의 역할에 논란을 추가하고 있다^{10,11}. 그럼에도 불구하고, ICS 치료가 COPD의 임상 양상을 호전시킨다는 연구 결과가 있고, 실제로 COPD의 치료에 있어 ICS가 호의적인 역할을 하고 있음이 확인되고 있다. 따라서 COPD의 치료에 있어 ICS가 미치는 긍정적인 효과에 대해 살펴보고자 한다.

2. 임상적 효과

COPD 환자를 대상으로 폐기능, 호흡기 증상, 급성 악화, 사망률, 폐암 및 기도 염증에 미치는 ICS의 효과를 확인한 다수의 연구가 있으며 이들 연구들은 여러 가지 다양한 결과를 보고하고 있다. COPD 환자에서 ICS 치료는 폐기능의 호전 및 사망률의 감소에는 그 효과가 뚜렷하지 않으나, 호흡기 증상의 진행을 느리게 하며, 급성악화를 감소시킴을 보여주고 있다.

1) 폐기능

ICS 치료가 질병의 진행 특히, 연간 FEV₁의 감소에 미치는 영향에 대해서 몇 개의 무작위 임상시험과 세 개의 메타분석에서 그 효과를 보고하고 있다. 몇몇 임상 시험과 메타분석에서 ICS 치료는 폐기능의 감소에 큰 영향을

미치지 못한다고 보고하였으나¹¹⁻¹³, 많은 수의 환자를 대상으로 한 무작위 임상 시험¹⁴과 메타분석¹⁵에서 ICS 치료는 폐기능의 감소를 약간 호전시킨다고 보고하였다.

TORCH 연구¹⁴는 중등도 혹은 중증 COPD 환자(평균 FEV₁: 예측치의 44%)를 대상으로 3년간 salmeterol 단독(50 mcg bid), fluticasone 단독(500 mcg bid), 병용투여 군(combination therapy, salmeterol plus fluticasone)과 위약 군으로 나누어 연구를 진행하였다. 이 연구에서 병용투여 군이 위약 군에 비해 유의하게 FEV₁의 감소 속도를 늦추었으며(-39 mL/year vs. -55 mL/year; $p < 0.001$), fluticasone 단독 군 역시 위약 군에 비해 FEV₁의 감소 속도를 늦추었다(-42 mL/year vs. -55 mL/year; $p < 0.003$). FEV₁의 감소 속도에 ICS가 미치는 영향을 분석한 메타분석에서는 beclomethasone dipropionate > 1,000 mcg에 해당하는 고용량을 투여한 연구에서는 유의하게 FEV₁의 감소 속도 완화 효과가 있는 것으로 나타났다(mean difference between ICS and placebo; 11.6 mL/year)¹⁵.

폐기능의 감소에 미치는 ICS의 효과가 일치되지 않게 나타나는 이유로는 ICS의 다양한 용량 및 제형, 연구 기간의 다양성, 그리고 다른 교란 인자들이 영향을 끼쳤을 것으로 생각된다.

2) 증상

여러 임상시험과 메타분석에서 ICS 치료의 이차 결과(secondary outcome)로 임상 증상을 평가하였으며 대부분의 연구에서 ICS 치료가 호흡기 증상을 완화시키는 것을 보고하였다^{10,11,13,15}. COSMIC 연구에서는 COPD 환자에서 ICS의 중단은 호흡곤란 및 야간 불편함을 증가시키기를 보고하여 ICS의 중요성을 강조하였다¹⁶. 중증 COPD 환자를 대상으로 beclomethasone/formoterol를 투여한 연구에서는 formoterol 단독에 비해 증상 및 삶의 질을 호전시켰다¹⁷. 또한 최근의 메타분석에서 ICS 치료는 위약과 비교하여 삶의 질의 감소 속도를 늦췄다¹⁵.

3) 급성악화

COPD의 급성악화는 치료약제의 변경을 필요로 하는 갑작스런 호흡기 증상의 악화로 심한 경우 입원을 필요로 한다¹. 이러한 급성악화는 환자의 삶의 질에 지대한 영향을 끼치며, 증상과 폐기능이 원상태로 회복하기까지 수 주 이상의 긴 시간을 필요로 한다¹⁸⁻²⁰. 또한 폐기능 감소를 가속화시키며, 사망률을 증가시킨다^{21,22}. 따라서 급성악화를 예방하고 악화의 중증도를 감소시키는 것이 COPD 치료에 있어 중요하다. 급성악화의 시작과 중증도에 스테로이드와 연관이 있는 염증 반응이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 ICS가 COPD 급성악화를 예방하고 그 중증도를 감소시킬 것으로 생각할 수 있으며, 여러 연구들이 이를 지지하고 있다.

ISOLDE 연구는 중등도 혹은 중증 COPD 환자를 대상으로 장기간 ICS 치료 효과를 연구하였으며, fluticasone (500 mcg bid)이 급성악화를 의미 있게 감소시켰다¹¹. 이 연구의 사후비교분석에서 이러한 효과는 FEV₁ < 50%의 심한 COPD 환자에서 그 효과가 두드러졌다. 55개의 임상 연구를 분석한 메타 분석에서(대상; 16,154 명의 COPD) ICS는 위약에 비해 연간 환자당 급성악화의 빈도를 감소시켰다(-0.26; 95% CI, -0.37 to -0.14)¹⁵. 다른 3개의 메타분석에서도 비슷한 연구결과를 보여주었다²³⁻²⁵. TORCH 연구에서 ICS 치료는 중등도 혹은 중증 급성악화를 감소시켰으며, 전신스테로이드의 사용을 요하는 악화의 빈도도 감소시켰다¹⁰. ICS 치료는 급성악화를 감소시켰으며 특히, 흡입 지속성베타작용제(long acting beta-agonist, LABA)와 병용 투여하였을 때 그 효과가 더 좋았다^{10,26}. 따라서 ICS 치료로 급성악화의 감소 효과를 크게 볼 수 있는 환자 군에 대해서는 이의 사용을 고려하여야 할 것이다.

4) 사망

ICS 치료는 COPD 환자의 사망률을 감소시키지는 못하였다^{10,15,27}. TORCH 연구를 포함하는 11개의 임상연구를 대상으로 한 메타분석에서도 장기간의 ICS 치료가 사망률의 감소에 영향을 주지 못하였다²⁷.

그러나 최근 66세 이상의 COPD 환자를 대상으로 한 코호트(cohort)연구에서 ICS와 흡입 지속성베타작용제(long acting beta-agonist, LABA)의 병합투여가 LABA 단독 사용에 비해 사망의 위험을 감소시켰다(HR, 0.92; 95% CI, 0.87 ~ 0.97)²⁸.

5) 폐암

COPD와 폐암 모두 흡연이 그 위험인자로 중요하게 여겨지고 있는데, 흡연의 양과 무관하게 COPD 환자에서 COPD가 없는 흡연자보다 폐암의 위험성이 높다²⁹. 흡연은 전신 및 국소적 염증을 일으키며 이 염증반응이 폐암과 COPD 모두에서 그 발병 기전에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 이전의 연구에서 ICS 치료는 COPD 환자에서 염증 반응을 감소시키고^{8,30}, 동물 모델에서 스테로이드가 폐암세포의 성장을 억제시키는 것이 증명된 바 있다³¹.

ICS가 폐암에 미치는 효과에 대해서는 Parimon 등³²이 보고하였다. 10,474명의 COPD 환자를 대상으로 약 4년간 전향적 코호트 연구를 시행하였으며, 이 연구 결과에 의하면, 1,200 mcg/day 혹은 그 이상의 ICS 사용이 폐암의 발생 빈도를 감소시켰다(HR, 0.39; 95% CI, 0.16~0.96).

향후 전향적인 연구에 의한 확인이 필요할 것으로 생각되며 아직까지는 COPD 환자에서 폐암 발생을 예방하기 위한 목적으로 ICS의 사용은 권고되고 있지는 않다.

6) 기도 염증(Airway inflammation)

기도 염증에 대한 ICS의 효과는 아직까지는 정립되지 않았다. 30명의 만성기관지염 환자를 대상으로 흡입 beclomethasone과 위약을 투여한 후, 투여 전과 투여 6개월 후에 폐기능 검사와 기관지폐포세척액 검사를 비교하였을 때 ICS 사용이 폐기능을 호전시켰으며 기도 염증을 감소시켰다³³. 또한 스테로이드를 사용한 적이 없는 114명의 COPD 환자를 대상으로 6개월간 fluticasone (500 mcg bid)을 투여한 후 객담의 염증세포와 기관지 조직검사를 비교하였을 때, ICS 치료는 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 세포 및 비만세포를 감소시켰으며 이러한 효과는 3개월 후에도 유지되었다³⁰. 최근의 메타분석에서도 ICS 사용 후 기관지 조직검사와 폐포세척액에서의 염증세포를 비교하였을 때, ICS는 기관지 조직검사에서 CD4⁺, CD8⁺ 세포를 감소시켰으며, 폐포세척액에서 중성구와 임파구의 수를 감소시켰다³⁴.

그러나 다른 연구에서는 흡입 budesonide (800 mcg bid) 2주간의 투여가 유도객담으로 확인한 기도 염증을 호전시키지 못하였다. 또한 폐기능과 증상에서도 호전을 보이지 못하였다³⁵. Bourbeau 등³⁶의 연구에서도 fluticasone과 salmeterol 병합 치료 군에서는 CD8 세포 및 대식세포의 감소가 관찰되었으나 ICS 단독 투여 군에서는 항염증 효과를 볼 수 없었다. 그러나 일부 COPD 환자군, 특히 호산구성 기도 염증과 잦은 악화를 보이는 군에서는 ICS의 사용이 효과가 있다^{9,18}.

3. 부작용

ICS 투여시 부작용도 같이 고려해야 하는데, 흔히 구강 진균증, 쉼 목소리, 피부에 멍이 드는 것과 감염의 위험이 증가할 수 있다. 부작용의 빈도는 1~10%로 다양하게 보고되고 있으며 대부분 큰 후유증을 남기지 않는 것으로 알려져 있다³⁷. 그러나 COPD 환자의 연령이 대부분 고령인 점을 감안하면 부작용이 큰 영향을 미칠 수 있으므로 ICS 사용시 반드시 부작용도 같이 고려하여야 할 것이다. 이들 중 중요한 몇 가지 부작용에 대해 살펴보겠다.

1) 폐렴

몇몇 임상연구에서 ICS의 사용이 폐렴을 증가시킨다고 보고하였다^{10,38,39}. 그러나 이들 연구들은 부작용으로서 폐렴의 위험을 평가하기 위해 제안된 연구들이 아니다. 또한 폐렴의 정의도 연구마다 차이가 있었으며 폐렴의 진단 또한 주로 임상 증상에 근거하였다.

7개의 대규모 임상연구를 대상으로 한 메타분석에 의하면, 안정 시 COPD 환자를 대상으로 한 흡입 budesonide의 투여는 부작용으로서 폐렴의 발생을 증가시키지 않았다(3% vs. 3%; adjusted HR, 1.05; 95% CI, 0.81~1.37)⁴⁰. TORCH 연구에서 ICS의 투여가 폐렴의 발생을 증가시키기는 하였으나, 폐렴으로 인한 사망에는 영향이 없었으며, 오히려 급성악화는 감소시켰고, 사망률 또한 감소시키는 경향을 보여주었다^{10,41}.

몇몇 관찰연구들은 이러한 결과를 지지하고 있는데, Malo de Molina 등⁴²은 폐렴으로 입원한 COPD 환자를 대상으

로 외래에서 ICS 치료 기왕력과 폐렴으로 인한 사망과의 연관성에 대해 보고하였다. 폐렴으로 입원한 6,353명의 COPD 환자 중 38%가 이전에 ICS 치료를 받았고, 30일 사망률은 9%, 90일 사망률은 16%였다. 회귀분석상 외래에서의 ICS 치료는 30일 사망률(OR, 0.76; 95% CI, 0.70~0.83) 및 90일 사망률(OR, 0.80; 95% CI, 0.75~0.86)을 감소시켰다. 또한 Chen 등⁴³의 15,768명의 폐렴으로 입원한 COPD 환자의 후향적 코호트연구에서는 이전 ICS의 사용은 다른 인자와 독립적으로 단기사망률(30일, OR, 0.80; 95% CI, 0.72~0.89, 90일, OR, 0.78; 95% CI, 0.72~0.85) 및 인공호흡기 사용의 위험(OR, 0.83; 95% CI, 0.72~0.94)을 감소시켰다.

따라서 ICS 사용의 부작용으로 폐렴의 위험성이 증가하는 것에 대해서는 아직 판단하기 이를 것으로 보인다. 이에 대한 평가는 흉부방사선 사진 등 좀 더 구체적이고 객관적인 폐렴의 지표를 사용하고, 폐렴 발생을 1차 연구결과로 보는 전향적 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

2) 결핵

천식과 COPD 환자 약 40만 명을 대상으로 한 대조군 연구에 의하면 ICS의 사용은 결핵의 위험을 증가시켰으며(RR, 1.26; 95% CI, 1.18~1.56) 특히, fluticasone 1,000 mcg 이상을 사용하는 환자에서는 그 위험이 더욱 증가하였다(RR, 1.97; 95% CI, 1.18~3.3)⁴⁴. 그러나 이러한 결과가 흡연, 사회경제적 상태 및 ICS의 대사를 저해시키는 다른 약제와의 병용 등에 영향을 받았는지에 대해서는 알려지지 않았다.

COPD 환자를 대상으로 한 코호트연구에서 흉부사진상 과거 결핵의 흔적이 있는 경우 ICS의 사용은 독립적으로 결핵의 발생을 증가시켰다(HR, 24.94; 95% CI, 3.09~201.36)⁴⁵. 그러나 이 연구는 소수의 환자만을 대상으로 하였기에 그 해석에 있어 주의할 필요가 있을 것으로 여겨진다.

3) 골다공증, 골절

장기간의 ICS의 사용은 골다공증의 위험을 증가시킬 수 있다는 우려가 있다. 그러나 ICS의 사용과 골다공증 및 골다공증과 연관된 골절과의 연관성에 대해서는 아직 불분명하다. Lung Health Study에서는 triamcinolone을 3년간 투여하였을 때 요추와 대퇴골에서 골밀도의 감소가 관찰되었다¹³. 그러나 EUROSCOPE 연구나 ISOLDE 연구에서는 골밀도의 감소 및 골절의 위험 증가가 보이지 않았다^{11,12}. 이러한 연구결과는 TORCH 연구 및 TORCH 하위 그룹 분석에서도 확인되었다^{10,46}. 몇몇 메타분석에서도 ICS의 사용과 골절과의 연관성이 없다는 것을 보여주었다⁴⁷. 최근 시행된 코크렌 분석에서도 1년 이상의 ICS 단독 사용은 골절의 위험과 통계적인 유의성이 없었다¹⁵.

4. 결론

COPD 환자에서 ICS 치료는 기도 염증, 폐기능의 호전, 사망률의 감소에 대해서는 효과가 뚜렷하지 않으나, 호흡기 증상 및 삶의 질의 호전, 중등도 이상의 COPD 환자에서는 급성악화를 감소시켰다. COPD 급성악화는 폐기능 감소를 악화시키며 사망률을 증가시키기에 COPD 치료에 있어 이를 예방하고 중증도를 경감시키는 것은 중요하며, ICS 치료로 급성악화의 감소 효과를 크게 볼 수 있는 환자군에 대해서는 이의 사용을 염두에 두어야 할 것이다.

ICS 사용으로 인한 부작용은 대부분의 경우 큰 후유증을 남기지 않지만, COPD 환자들이 고령인 점을 감안하여 ICS 치료 시 부작용을 주의 깊게 관찰하여야 할 것이다. 아울러 향후 추가적인 대규모 임상 연구와 ICS의 종류 및 용량이 세분화된 연구가 시행되어 효과와 부작용에 대해 좀 더 정확한 결론을 내릴 것으로 기대한다.

References

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, 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;187:347-65.

2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
3. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
4. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
5. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
6. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
7. Gan WQ, Man SF, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2005;5:3.
8. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760-5.
9. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.
10. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
11. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
12. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
13. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
14. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
15. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
16. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al; COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
17. Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010;104:1858-68.
18. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:203-23.
19. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
20. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
21. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
22. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
23. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.

24. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006;4:253-62.
25. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010;137:318-25.
26. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
27. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
28. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
29. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60:570-5.
30. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, et al; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:517-27.
31. Yao R, Wang Y, Lemon WJ, Lubet RA, You M. Budesonide exerts its chemopreventive efficacy during mouse lung tumorigenesis by modulating gene expressions. *Oncogene* 2004;23:7746-52.
32. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:712-9.
33. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, Bohling TL, Daughton D, Yancey SW, et al. Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:389-95.
34. Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:587-95.
35. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-8.
36. Bourbeau J, Christodouloupoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007;62:938-43.
37. Telenga ED, Kerstjens HA, Postma DS, Ten Hacken NH, van den Berge M. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:405-21.
38. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
39. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012;106:257-68.
40. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
41. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
42. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:751-7.
43. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-6.
44. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
45. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
46. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of

osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.

47. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh Zavareh S, Takkouche B, FitzGerald JM. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:409-14.

김이형

경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 호흡기내과

Current chronic obstructive pulmonary disease (COPD) guidelines recommend using inhaled corticosteroids (ICS) in patients whose airflow limitation is severe or exacerbations are frequent. This is based upon evidences that ICS reduce the frequency of exacerbations, and improve quality of life and lung function, when ICS are used along with long-acting β_2 -agonists (LABA). However, studies about prescribing patterns have demonstrated ICS are used more frequently outside current guideline recommendations. There is a lack of evidence that ICS slow decline rate of lung function. Additionally, the evidences of increased risk of pneumonia due to ICS are growing. A combination of LABA with long-acting anti-muscarinic receptor antagonists (LAMA) have potential to be an alternative to ICS/LABA. It is certain that the paradigm in treatment of COPD is shifting according to the results from recent large scale studies. We think there is need to clarify the role of ICS in treatment of COPD.

Key Words: Chronic obstructive lung disease, Treatment, Inhaled corticosteroids

Corresponding author: Yee Hyung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University, 149, Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea

Tel: +82-2-440-6281, Fax: +82-2-440-8150, E-mail: kumc92@naver.com

1. 서론

수많은 연구들을 통해 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자에 대한 접근법과 치료법에 많은 발전이 있어 왔다. 그러나 현재까지도 사망률을 낮출 수 있는 유일한 방법은 금연과 산소 요법으로, 아직까지 약물 치료를 통해 COPD의 사망률을 낮출 수 있는지에 대한 명확한 근거는 부족하다. 따라서 현재까지 COPD 환자 치료의 주 목적은 폐기능 향상과 함께 시간에 따른 폐기능의 저하를 최소화하고 삶의 질을 향상시키며 급성 악화 예방과 동반 질환을 관리하는 것이다¹.

GOLD (Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease)와 국내 COPD 진료 지침은 기류 제한의 정도, 증상의 중증도 및 급성 악화 위험도를 바탕으로 환자를 분류하고 이에 따라 약물을 선택하도록 권고하고 있다^{1,2}. 즉 기관지 확장제가 COPD 치료에서 가장 중요한 약물로 1차적으로 선택되며, 흡입스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS) 단독 요법은 기관지 확장제보다 효과가 적고³, 지속성 기관지 확장제에 ICS를 추가 했을 때 환자의 삶의 질이 호전되고 급성 악화 및 입원율이 감소됨과 함께 사망률까지 감소되는 경향이 있다는 임상 연구 결과들을 바탕으로^{4,6} 국내 지침의 경우는 (다)군의 환자($FEV_1 < 60\%$, 급성 악화력 ≥ 2 회/년 혹은 급성 악화로 인한 입원 ≥ 1 회/년), GOLD의 경우는 C, D군에 ICS를 지속성 기관지 확장제에 병합해서 사용할 수 있다.

그러나 국내외 연구 결과를 살펴보면 급성 악화의 발생이 거의 없는 환자 및 FEV_1 이 정상 예측치의 50~60%를 넘는 환자들에서도 흔히 ICS가 사용되고 있다^{7,8}. 한 연구에서는 GOLD의 권고안과는 다르게 FEV_1 이 50% 이상인

COPD 환자 가운데 40% 가량이 ICS를 처방 받았으며 급성 악화의 위험도가 낮은 환자의 64%에서 ICS가 처방되었다⁷. 한편 ICS 사용에 대한 근거를 뒷받침 해주었던 일부 연구들이 적지 않은 중도 탈락률을 보임과 함께 이에 따른 결과 해석에 적지 않은 문제점을 가지고 있다⁹⁻¹¹. 또한 ICS와 폐렴 발생 관련성에 대한 최근 연구 결과와 지속성 베타항진제(long-acting β_2 -agonists, LABA)와 지속성 항콜린제(long-acting anti-muscarinic receptor antagonists, LAMA)의 병합 요법(LABA/LAMA)의 등장은 COPD 치료에 있어 ICS 사용에 대한 깊은 고찰을 요구하게 되었다. 이에 저자는 COPD 환자에서 현재까지의 임상 연구 결과를 바탕으로 ICS 역할을 재평가 해보고자한다.

2. 본론

1) ICS가 FEV1 감소(병의 진행)를 억제시킬 수 있는가?

고정적인 기류 제한과 함께 시간 경과에 따른 지속적이고 과도한 폐기능(FEV1)의 감소는 COPD의 가장 중요한 특징 가운데 하나로, 많은 COPD 임상 연구들은 약물 요법을 통해 COPD의 진행을 억제할 수 있는가를 알아보기 위한 지표로 FEV1 감소 속도(decline rate of FEV1)를 평가해 왔다.

천식에서 항염증 약물인 ICS가 매우 효과적이라는 결과들을 바탕으로 COPD에서 ICS의 효과를 알아 보기 위한 임상 연구가 시도되었다. Vestbo 등¹²의 3년에 걸친 연구에서는 budesonide 단독 요법이 경증/중등도 COPD 환자에서 폐기능의 저하를 억제하지 못했고, 경증 COPD 환자를 대상으로 진행된 EUROSOP 연구에서도 유사한 결과가 확인되었다¹³. 또한 ISOLDE 연구에서는 fluticasone이 중등도/중증 COPD 환자에서 FEV1 감소에 별다른 영향을 미치지 못함을 보여주었고¹⁴, Lung Health Study도 ICS (triamcinolone)가 FEV1이 정상 예측치의 30~90%인 COPD 환자에서 FEV1의 저하를 막지 못한다는 결과를 보여주었다¹⁵. 이처럼 ICS 단독 요법이 폐기능 감소에 대한 억제 효과가 없다는 연구 결과 이후에 ICS/LABA의 병합 요법에서 그 효과를 알아 보기 위한 연구들이 진행되었다.

많은 ICS/LABA 병합 요법에 대한 연구들은 ICS/LABA가 폐기능을 향상시킨다는 결과를 제시하였고^{16,17}, 3년에 걸친 추적 관찰이 이루어졌던 TORCH *post hoc* 분석에서는 FEV1 감소 속도가 위약군(55 mL/year)이 salmeterol/fluticasone 군(39 mL/year)과 fluticasone 군(42 mL/year)보다 더 빠른 것으로 관찰되어 마치 ICS가 폐기능 저하를 억제하는 듯한 결과를 보여 주었다¹⁸. 그러나 이와 같은 결과 해석 시 고려해야 할 점이 있다. 우선 TORCH 연구에서 salmeterol 군 역시 42 mL/year의 FEV1 감소 속도를 보였는데, 이는 salmeterol/fluticasone 군(39 mL/year)이나 fluticasone 군(42 mL/year)과 차이가 없는 것으로, 과연 ICS가 FEV1 감소 속도를 늦추는 데 도움이 될 수 있는가에 대한 의문점을 남겼다. 한편 16,154명의 COPD 환자를 대상으로 최근 한 메타 분석 연구는 지속적인 ICS의 사용(>6개월)이 FEV1의 감소 속도에 영향을 미치지 못한다는 결과를 제시하였다¹⁹.

연구 설계와 결과 해석에 대한 문제점도 고려되어야 한다. TORCH 연구의 경우, FEV1 감소에 대한 분석에서는 위약군에서 18%에 이르는 환자들이 초기 6개월에 폐기능 검사를 받지 않았고, 전체 추적 검사를 완료한 환자도 적어 전체적으로 FEV1 측정에서 더 많은 자료 누락이 있었다²⁰. 또한 통계적으로는 regression to mean 효과의 가능성을 고려하지 못했는데, 즉 추적 검사에서 배제된 환자들은 최초 방문 시 더 낮은 FEV1을 가지고 있었을 가능성이 있어 결국 최초 방문 시 더 나은 FEV1을 가진 나머지 환자들에서 폐기능을 측정하게 되어 위약군에서 FEV1의 감소 정도가 과장되게 나타나는 결과를 초래했을 가능성이 있다¹⁰.

이와 같이 ICS 단독 투여가 FEV1 감소에 별 다른 영향을 미치지 못했다는 초기 연구와 ICS/LABA의 대규모 연구가 가지는 문제점 및 최근의 메타분석 결과를 종합해 볼 때, COPD 환자에서 ICS는 약간의 폐기능을 향상시킬지라도 궁극적으로 FEV1 감소 속도에는 큰 영향을 미치지 못한다. 더불어 사망률 또한 줄인다는 근거는 현재까지 없다.

2) ICS로 인한 폐 관련 합병증의 증가

ICS 사용으로 인해 발생할 수 있는 장, 단기 부작용으로 칸디다증, 성조변화, 백내장, 부신 억제, 골다공증 등이 있으나, 무엇보다도 최근의 가장 큰 관심 대상은 ICS로 인한 폐렴 발생 위험의 증가이다.

COPD 환자는 그 자체로 폐렴이 발생할 위험이 크고 폐렴이 발생했을 때 사망 가능성 역시 높다. TORCH 연구에서

최초로 ICS을 투여 받은 환자에서 폐렴이 더 많이 발생한다는 결과⁴ 이후에 INSPIRE 연구에서도 유사한 결과가 보고 되었다²¹. 또한 5년간의 한 전향적 관찰 연구에서는 ICS의 사용으로 인해 입원을 필요로 하는 폐렴의 발생 위험도가(rate ratio 1.70, 95% CI: 1.63~1.77) 증가하며 하루 1000 μ g 이상의 fluticasone 사용자에서는 2배 이상 증가하는 것으로 확인되어 용량반응(dose-response)의 관계가 있음이 확인되었다²². 또한 6,235명을 대상으로 한 Cochrane 메타 분석에서도 ICS의 사용이 폐렴 발생 증가와 연관성이 있었다(odds ratio: 1.56, 95% CI: 1.30~1.86)¹⁹. 국내의 경우 COPD 환자에서 fluticasone은 보험 인정 기준 등으로 인해 흔히 하루 500 μ g으로 사용되고 있는데, 이와 같은 용량에서도 폐렴 발생이 증가한다는 것이 보고된 바 있다²³.

Fluticasone/salmeterol 병합 요법을 평가한 대규모 연구들은 fluticasone이 폐렴의 발생을 증가시킬 수 있으나 그 숫자가 매우 적고, COPD 급성 악화 예방 효과를 통한 이득이 월등히 더 크다는 점을 ICS 사용에 대한 근거로 제시한다. 그러나 이들 연구들의 1차 분석 대상은 폐렴 발생 여부가 아니었으며 폐렴에 대한 정의 역시 다양하였다. 이들 대규모 연구들을 재분석한 자료에 의하면 1회의 COPD 급성 악화를 예방하기 위해 필요한 치료의 횟수(number needed to treat, NNT)와 폐렴이 발생하기까지의 치료 횟수(NNT)의 차이가 기존 각 연구가 제시하였던 것에 비해 차이가 크지 않음을 보여 주었다²⁴. 즉 Suissa 등²⁴은 TORCH 연구의 경우 salmeterol/fluticasone을 환자 1명의 급성 악화를 예방하기 위해 44명의 환자에게 사용해야 하는 한편 같은 기간 동안에 치료받는 16명의 환자 가운데에서 1회의 폐렴이 발생할 수 있으며, INSPIRE 연구의 경우에서도 2년 동안 1명의 급성 악화 예방을 위해 83명의 환자를 치료해야 하는 한편, 동 기간 동안에 치료받는 22명의 환자 가운데에서 1회의 폐렴이 발생할 수 있다는 연구 결과를 발표하기도 하였다.

Kee와 Seniukovich²⁵ 역시 최근 발표된 메타 분석은 총 17편의 문헌을 분석한 결과 폐렴의 위험도를 증가시킴을 확인하였다(OR: 1.62, 95% CI: 1.00~1.62). 대규모 후향적 관찰 연구인 PATHOS는 salmeterol/fluticasone과 formoterol/budesonide를 비교하였는데²⁶, fluticasone에 비해 budesonide가 폐렴 발생 및 이로 인한 사망률이 낮게 발생하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과를 종합해 볼 때, ICS의 종류에 따른 폐렴 발생 위험도에 차이가 있을 순 있겠지만, ICS는 그 자체로 COPD 환자에서 폐렴의 발생을 증가시킬 수 있다고 할 수 있다.

TORCH를 포함한 일부 대규모 연구들은 ICS 사용으로 인해 폐렴이 발생했지만, 이로 인한 사망에는 차이가 없다는 결과를 제시하였는데¹³, COPD 환자에서 폐렴이 발생했을 경우 일반 환자보다 더 높은 사망률을 보인다는 점에서 이와 같은 결과는 쉽게 받아 들이기 어려운 결과로, 최근 발표된 한 연구는 폐렴 관련 사망에 대해 이전의 연구에서 보였던 결과와는 상이한 결과를 보여 주었다. 즉 새로운 ICS/LABA인 fluticasone furoate/vilanterol 치료를 받은 환자에서 8명의 폐렴 관련 사망이 발생하였지만, vilanterol만 투여 받은 환자에서는 폐렴 관련 사망이 없었다²⁷. 따라서 앞에서 기술한 대로, 폐렴 발생 및 사망률과의 관계를 명확하게 밝히기 위한 추가 연구가 더 필요하다.

한편 폐렴 이외에도 ICS의 사용이 마이코박테리아 감염의 위험도를 증가시킬 수 있다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 우리나라를 포함해서 최근 코호트 연구들은 ICS의 사용은 결핵 발생의 위험도를 약 20~30% 가량 증가시키는 것으로 보고하였다^{28,29}. 또한 ICS의 사용이 비결핵 항산균 감염의 위험 인자일 수 있다는 결과가 보고되기도 하였다³⁰.

3) LABA와 LAMA 병합요법의 대두

지속성 기관지 확장제인 LABA와 LAMA를 병합 투여하는 이론적 근거 중 하나는 작용 기전이 다른 두 약제를 통해 기관지 확장 효과를 최대로 유지하고, ICS 사용으로 인해 발생하는 부작용을 없애는 것이다.

이를 바탕으로 초기 연구로 LABA와 LAMA를 함께 각각 별도의 device통해 사용했을 경우의 효과를 평가한 연구 결과들이 발표되었다. 이 가운데 가장 큰 연구인 INTRUST-1/INTRUST-2 연구에서는 indacaterol (150 μ g)과 tiotropium (18 μ g)을 동시 투여했을 때, 유의하게 FEV1이 향상되었고 부작용 발생에 차이가 없었다³¹. 또한 tiotropium과 formoterol의 병합 치료에 대한 메타 분석에서는 비록 급성 악화의 빈도를 줄이지는 못했지만, 유의한 폐기능의 향상과 증상 개선 효과가 있었다³².

이후 새로운 지속성 LABA와 LAMA의 등장과 함께 이들 두 성분을 하나의 device를 통해 투여하는 고정 용량 LABA/LAMA 복합제(LABA/LAMA FDC)가 개발되었다. Indacaterol/glycopyrronium (Ultibro[®], QVA149, Novatis), vi-

임상에서 중등도 이상의 일부 환자에서 삼제 요법(triple therapy, ICS/LABA/LAMA)이 사용되고 있는데, 현재까지 삼제요법에서 ICS의 역할이 어느 정도인지에 대한 명확한 근거는 없다. 아직까지 삼제요법과 24시간 LABA/LAMA를 직접 비교한 연구 결과는 없다. WISDOM 연구에서 LAMA (tiotropium), LABA (salmeterol) 및 ICS (fluticasone)의 삼제요법을 받고 있는 중등도 이상의 기류 제한을 갖는 COPD 환자에서 ICS를 제외했을 때 급성 악화에 미치는

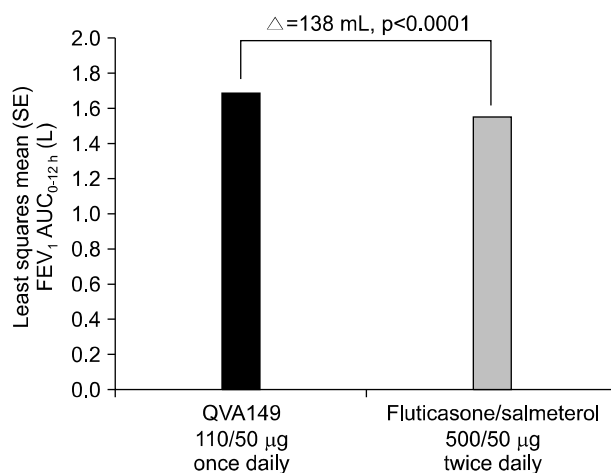


Figure 1. Comparison of FEV1 AUC_{0-12h} at 26 weeks for indacaterol/glycopyrronium (QVA149, Ultibro®) versus salmeterol/fluticasone.

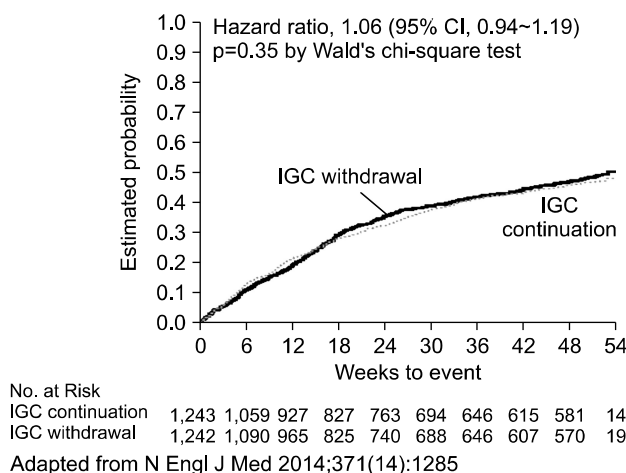


Figure 2. The effect on withdrawal of inhaled glucocorticoids (IGC) from LABA/LAMA/IGC therapy on moderate to severe COPD exacerbation

효과를 평가하였는데, ICS를 중단했음에도 최초의 중등도 이상의 급성 악화가 발생하기까지의 기간에 차이가 없었다 (hazard ratio: 1.06, 95% CI: 0.94~1.19) (Figure 2)³⁴. 또한 중등도 이상의 기류 제한을 가진 COPD 환자에서 fluticasone/salmeterol/tiotropium, salmeterol/tiotropium의 효과를 비교한 OPTIMAL 연구에서는 fluticasone이 급성 악화 발생에 별다른 영향을 주지 못했다³⁵. 이와 같은 결과는 LABA 및 LAMA를 동시 사용했을 경우 ICS의 역할은 크지 않아 보이며, 있더라도 효과가 일부 특정 환자에서만 유효할 것이라고 추정해 볼 수 있다. 더불어 INSTEAD 연구에서 ICS/LABA에서 24시간 LABA 단독요법으로의 변경이 증상을 악화시키거나 급성 악화의 빈도를 증가시키지 않았다는 결과와³⁶, ICS가 갖는 부작용까지 고려해 보면, 중등도 이상의 기류 제한을 갖는 상당수의 COPD 환자들은 ICS없이 1~2개의 지속성 기관지 확장제만으로도 충분히 효과적일 수 있을 것으로 판단된다.

4) COPD 표현형(phenotype)에 대한 고려

COPD로 진단된 환자들은 같은 중증도를 갖더라도 약제에 대한 반응이 일정하지 않다. 따라서 어느 한 약제에 잘 반응하는 ‘responders’를 찾아내서 치료하는 것은 매우 중요한 치료 전략이다. 그러나 현재까지 대부분의 COPD 지침들에서는 임상 특징에 따른 개별화된 치료 전략을 구체적으로 권고하고 있지 않다. GOLD의 경우, C와 D군 환자에서는 ICS/LABA (혹은 LAMA)가 환자의 특징을 크게 고려하지 않고 1차로 선택되는 약물이다.

COPD 환자는 다양한 임상적 이질성(heterogeneity)을 갖는 질환으로 COPD로 진단된 환자들 가운데 천식의 특징을 갖는 함께 환자들이 존재한다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 최근 발표된 GINA에서는 GOLD와 함께 COPD와 asthma의 중첩되는 임상 양상을 보이는 환자 그룹으로 ACOS (Asthma-COPD Overlap Syndrome)라는 개념을 공식화한 것은 큰 변화라 할 수 있고, 스페인 지침에서는 COPD 네 가지의 임상 표현형을 공식적으로 구체화하기도 하였다³⁷. 천식과 COPD의 특징들을 공유하고 있는 환자들은 타 COPD 환자들과는 다른 치료 반응을 보일 수 있다. 비록 이런 특징을 보이는 환자들에서 명확한 치료 효과에 대한 근거를 제시하는 연구는 빈약하지만, 일반적으로 기류 폐쇄의 중증도에 상관 없이 지속성 기관지 확장제와 함께 ICS의 사용을 권고한다³⁸. 최근 발표된 대규모 관찰 연구에서는 과거 천식 진단을 동시에 부여 받은 적이 있는 COPD 환자에서는 LABA보다는 ICS/LABA 병합요법이 사망과 COPD 관련 입원을 의미 있게 줄였지만 과거 천식 진단을 동시에 부여 받았던 적이 없었던 COPD 환자에서는 차이가 없었다³⁹. 이는 ICS에 대한 효과가 모든 COPD 환자에서 나타나는 것은 아니라는 것을 반증한다.

또한 천식의 요소를 가지고 있지 않은 COPD 환자를 대상으로 6주 동안의 ICS (mometasone)를 사용한 결과, 의미 있는 FEV1의 증가는 객담 호산구가 높은 환자에서만 확인되었는데⁴⁰, 이런 결과는 ICS가 호산구성 염증의 정도가 높은 일부의 COPD에서만 효과적일 수 있다는 것을 시사한다.

한편 ECLIPSE 연구 등을 통해 반복되는 악화군(frequent exacerbator)이 독립된 표현형으로 인식되었고, 급성 악화가 삶의 질 저하를 초래할 뿐 아니라 폐기능 저하와 사망률 증가와도 관련 있기 때문에 초기 평가에서 과거 급성 악화력을 확인하는 것은 매우 중요하다. 이에 일부 지침은 ‘ 잦은 악화군(frequent exacerbators)’에 ICS의 사용을 명시하고 있다. 그러나 반대로 앞서 설명했던 ILLUMINATE 연구 등의 결과를 비추어 볼 때, 비록 폐기능이 낮은 환자이지만 급성 악화 위험도가 낮고 과거 천식 진단력이 없는 경우라면, 기존의 치료 ICS를 추가하는 것보다는 우선적으로 다른 작용 기전을 갖는 기관지 확장제를 추가하는 것이 더 효과적으로 보여진다. 결국 COPD 치료에 있어 ICS는 환자가 속한 군에 따라서가 아니라 환자의 임상적 특징에 따라서 제한적으로 사용되어야 한다.

3. 결론

COPD 치료에 있어 ICS의 역할은 최근의 연구 결과들을 통해 크게 줄어들 것으로 보인다. 일차적으로 ICS는 COPD의 진행을 억제할 수 없다. 또한 장기적인 ICS의 사용은 국소 부작용 이외에도 폐렴을 포함한 폐 감염성 질환의 위험도를 증가시키고 이는 용량반응의 관계가 있다는 것이 대규모 연구들에서 공통적으로 확인되었다. 한편 새롭게 대두되고 있는 LABA/LAMA 병합 요법은 지금까지의 결과로 볼 때, 급성 악화 위험도가 낮은 중등도 이상의 기류 제한을 갖는 COPD 환자에서 1차 선택 요법이 될 수 있을 것으로 보여진다. 또한 기존의 ICS/LABA를 사용 중에

있는 환자 가운데 상당수는 앞서 살펴 본 연구들을 바탕으로 볼 때 다른 종류의 치료를 선택해야 할 것으로 보인다. 다만, COPD는 다양한 표현형을 갖는 환자들로 이루어진 질환이므로 일부 COPD 환자에서는 ICS 사용이 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 결론적으로, 최근의 연구 결과들을 근거로 앞으로 COPD 환자에서 ICS 사용은 치료 반응이 있을 것으로 예상되는 일부 환자에게만 선택적으로 사용되어야 한다.

References

1. GOLD [Internet]. USA: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD; 2015 [cited 2015 May 29]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
2. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases [Internet]. Seoul, Korea: The Korean Guideline for management of COPD; 2014 [cited 2015 May 29]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/chronic_obstructive_pulmonary_disease_2014.pdf.
3. Spencer S, Kanner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD007033.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
5. Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, Roberts M, Davis KJ, Schreiner R, et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists. *Respir Med* 2006;100:595-609.
6. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD002991.
7. Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012;106:989-97.
8. Chung K, Kim K, Jung J, Oh K, Oh Y, Kim S, et al. Patterns and determinants of COPD-related healthcare utilization by severity of airway obstruction in Korea. *BMC Pulm Med* 2014;14:27.
9. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Bias due to withdrawal in long-term randomised trials in COPD: evidence from the TORCH study. *Clin Respir J* 2011;5:44-9.
10. Suissa S. Lung function decline in COPD trials: bias from regression to the mean. *Eur Respir J* 2008;32:829-31.
11. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842-6.
12. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
13. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
14. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
15. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
16. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al; TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
17. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
18. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
19. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.

20. Kesten S, Plautz M, Piquette CA, Habib MP, Niewoehner DE. Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials. *Eur Respir J* 2007;30:898-906.
21. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
22. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
23. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008;102:1099-108.
24. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.
25. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
26. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
27. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23.
28. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
29. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
30. 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.
31. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al; INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
32. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011;16:350-8.
33. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
34. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
35. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
36. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1548-56.
37. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012;48:86-98.
38. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.
39. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
40. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:193-8.

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Although asthma is generally considered as mild and reversible disease, decline of FEV₁ is observed in some patients according to previous studies. Decline of FEV₁ is significantly higher in asthma than normal control. Smoking is the most important factor to contribute decline of FEV₁ in asthma patients. Severe asthma in children, difficult to treat asthma, and life-long asthma are also important risk factors for decline of FEV₁. These factors should be corrected early in asthma patients to prevent COPD in later life.

Key Words: Asthma, FEV₁, Decline

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

Division of Respiratory, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-804, Korea

Tel: +82-2-2285-9601, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook@catholic.ac.kr

1. 서론

천식은 가역적인 기도폐쇄를 동반하는 질환으로, 대부분 치료에 잘 반응하여 호전되는 질환이다. 따라서 많은 의사들은 천식이 가벼운 병이고, 일시적인 병이며, 후유증이 남지 않는 병으로 오인하는 경우가 많다. 하지만 시간을 길게 두고 생각하여 보면, 천식이 항상 경한 질환만은 아니다. 일시적인 치료로 호전되는 듯 보이지만 재발되는 경우가 흔하고, 가역적인 기도폐쇄가 시간이 지남에 따라 비가역적으로 변하는 경우도 있다. 또한 오랜 기간 동안 천식을 앓게 되면 궁극적으로는 폐기능 장애라는 후유증이 동반되기도 한다. 따라서 천식 환자의 폐기능이 어떻게 감소되는지 및 그와 관련된 인자가 무엇인지를 알아보는 게 매우 중요하다고 하겠다. 따라서 본 review에서는 천식 환자의 FEV₁ decline과 관련된 문헌들을 고찰해 보았다.

2. Asthma vs. Non-asthma

Rural community의 1,303명 거주민을 대상으로 7년간 추적관찰 한 연구에 따르면, 정상인에 비해 천식이 있는 환자가 폐기능이 더 많이 감소 되었다¹. 남자에서 정상인은 6년간 37.8 mL의 FEV₁ 저하가 있던 반면, 천식 환자에서 144.0 mL의 감소가 있었다. 여성에서도 역시 정상인 36.0 mL에 비해 천식환자 145.8 mL로 큰 차이를 보였다(Figure 1). 또한 이 연구 결과에 따르면, 천식이 없던 환자가 6년 뒤에도 천식이 없을 경우 폐기능 저하가 거의 없었고, 천식이 있었다더라도 6년 뒤 천식이 사라진 환자에서도 폐기능 저하가 심하지 않았다. 반면 천식이 없다가 6년 뒤 천식이 있는 경우 많은 폐기능 감소가 관찰되었고, 천식이 처음부터 6년 뒤까지 있던 경우 가장 심한 폐기능 감소가 관찰되었다. 따라서 이런 사실로 보아 천식 자체가 폐기능 저하에 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있으며, 더 나아가 현재 증상이 있는 active 천식이 폐기능 저하에 중요한 요소임을 유추해 볼 수 있다.

3. Smoking Asthma vs. Non-smoking asthma

흡연은 그 자체만으로 폐기능을 감소시킴이 잘 알려져 있다. 만약 천식 환자가 흡연을 하게 되면 이 효과는 배가되어 더 많은 폐기능 감소를 야기하게 된다. Busseton Health Study² 연구 결과에 의하면 정상 여성, 비흡연 천식 여성, 흡연 천식 여성의 경우 FEV₁ decline이 각각 24.5 mL/yr, 28.4 mL/yr, 35.7 mL/yr였다. 남성에서도 역시 같은 결과가 관찰되었다. 연구자들은 시간에 따른 FEV₁ decline을 천식 및 흡연 유무에 따라 각각 계산하여 제시하였다 (Figure 2). 한가지 흥미로운 사실은 천식 환자의 경우 소아 때 이미 폐기능 장애가 발생되어 20대의 maximal lung function 도달점이 낮다는 것이다. 따라서 이런 환자들이 흡연을 하게 되면 궁극적으로 매우 낮은 FEV₁값을 가지게 된다. Copenhagen City Heart Study³에서도 역시 같은 결과가 관찰되었다. 40대 남성을 15년간 추적관찰 한 결과 정상인 24.2 mL/yr에 비해 비흡연 천식환자 32.8 mL/yr, 흡연 천식환자 57.6 mL/yr로 FEV₁이 크게 감소되는 것을 알 수 있었다.

4. FEV₁ Decline according to Asthma Phenotype

천식 환자가 시간이 지남에 따라 폐기능 감소가 진행되고, 경우에 따라서는 비가역적인 기도 폐쇄로 진행되기도

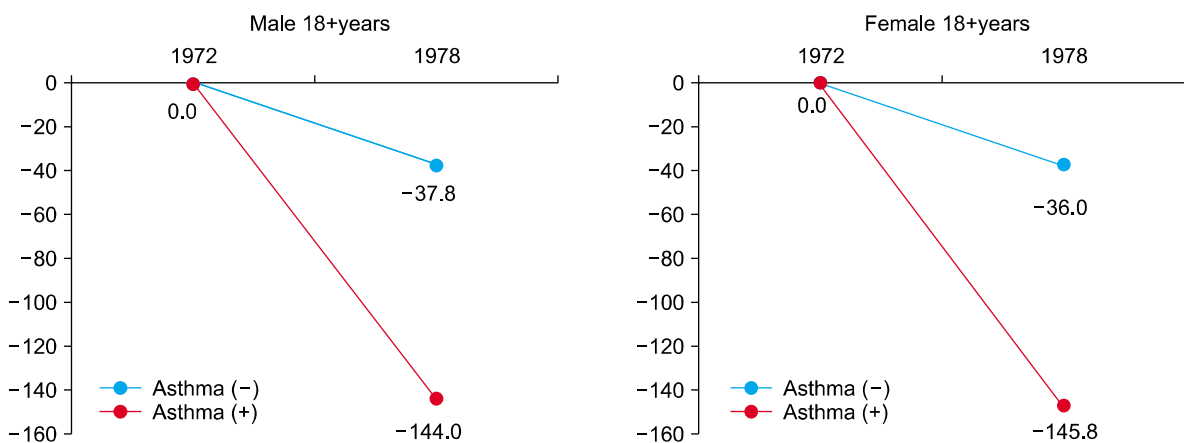


Figure 1. Comparison of decline of FEV₁ (mL/6 yrs) between normal and asthma. Modified from Schachter et al.¹.

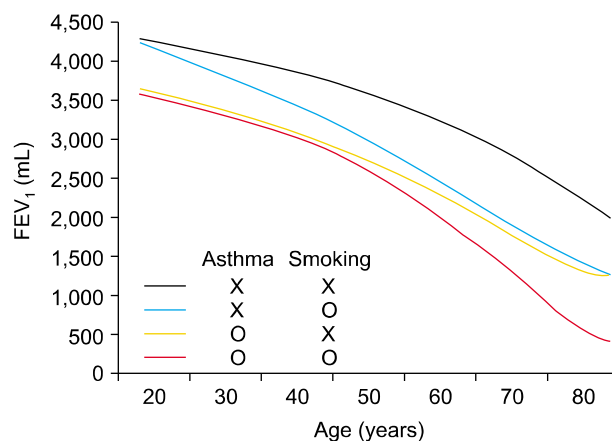


Figure 2. Decline of FEV₁ according to smoking status and asthma. Modified from James et al.².

한다. 젊은 나이의 천식이 COPD의 risk factor가 될 수 있음은 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 그렇다면 어떤 요소를 가지고 있는 천식 환자가 COPD로 진행을 하게 되는 것일까?

Vonk 등⁴은 21~33세의 천식병력이 있는 228명의 환자를 enroll 한 후 23년 뒤 폐기능 검사를 다시 시행하였다. 그 결과 16%의 환자가 23년 뒤 비가역적인 기도폐쇄 소견을 보였고, 23%가 DLCO/VA의 감소 소견을 보였다. 비가역적 기도폐쇄를 일으키는 risk factor로써는 낮은 폐기능 및 스테로이드 치료가 필요했던 경우 등이었다.

9세 때부터 26세 때까지 총 7번의 폐기능 검사를 시행하며 추적관찰 한 population study⁵에서, 천식 환자들은 크게 세 군으로 구분되었다. 처음부터 마지막까지 FEV₁/FVC값이 정상으로 유지된 군과, 처음에는 정상이었다가 후에 감소되는 경우와, 처음부터 끝까지 감소된 경우로 환자들이 구분되었다. FEV₁/FVC값이 처음부터 끝까지 정상으로 유지된 군에 비해 나머지 두 군은 다음과 같은 risk factor들을 가지고 있었다 - 9세 때 천식이 있는 경우, 남성, 기도과민성이 있는 경우, 9세 때 FEV₁값이 낮았던 경우. 한가지 흥미로운 사실은 FEV₁/FVC값이 처음부터 마지막까지 낮은 환자 군은 26세 때 이미 FEV₁/FVC가 70% 미만이라는 점이다(Figure 3). 따라서 이런 사실을 바탕으로 보아 소아 때의 천식 상태가 환자의 평생 폐기능에 미치는 영향이 매우 크다고 하겠다.

최근 Tai 등⁶은 소아 때 천식 상태와 COPD와의 연관성에 대한 중요한 연구 결과를 발표하였다. 연구자들은 6~7세의 천식 환자를 enroll하여 상태를 구분한 후 7년마다 정기적으로 FU 한 후 환자가 50세가 되었을 때 COPD 여부를 조사하였다. 소아 때 mild wheezy bronchitis였던 경우 50세 때 COPD인 환자의 비율은 4%에 불과 하였으나, 천식이었던 경우 16%에서 COPD가 발생 하였다. 소아 때 중증 천식인 경우에는 무려 44%가 50세 때 COPD가 되어 있었다(Figure 4). 다변량 분석에서 소아 때 천식은 성인 COPD에 대한 odd ratio가 9.6이었고, 소아 때 중증 천식은 성인

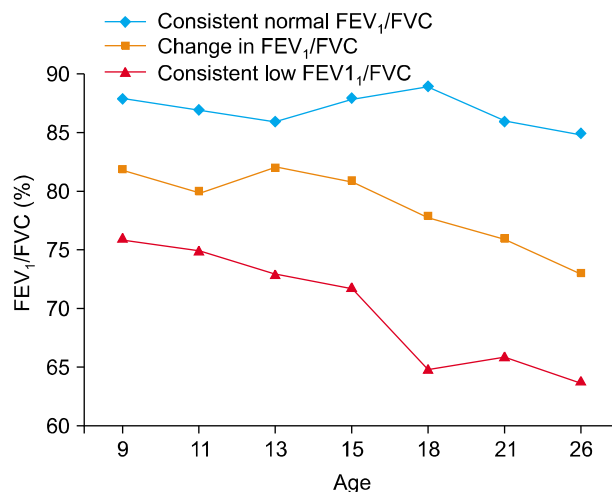


Figure 3. FEV₁/FVC (%) from age 9 to age 26. Modified from Rasmussen et al.⁵

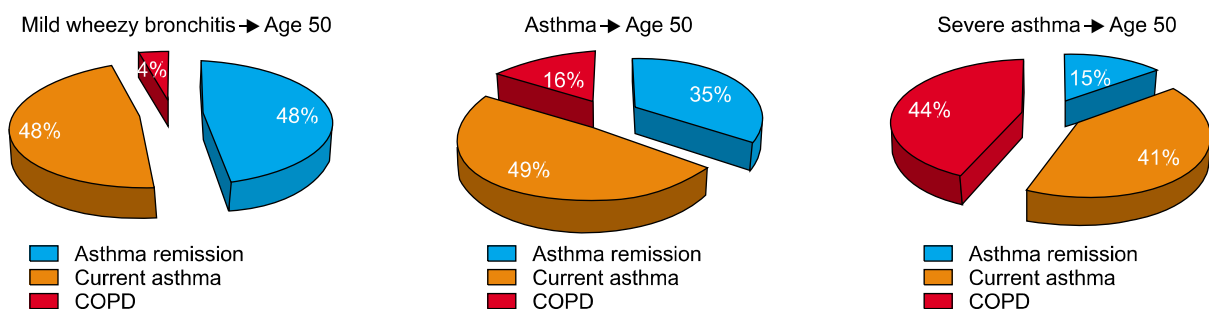


Figure 4. Proportion of COPD at age 50 according to asthma status at childhood. Modified from Tai et al.⁶

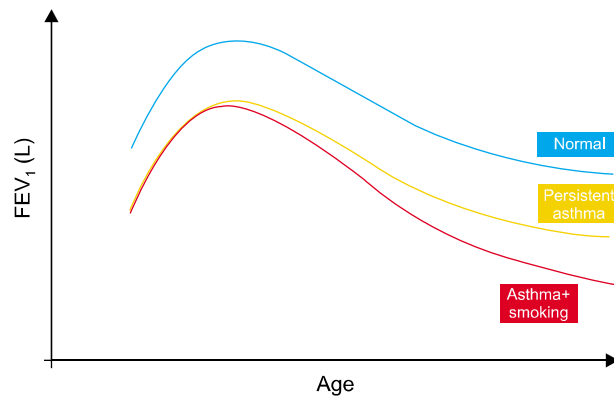


Figure 5. FEV₁ change through the entire life.

COPD에 대한 odd ratio가 31.9였다. 이는 소아 때 천식 유무 및 중증도가 성인 때 COPD 발생에 얼마나 큰 영향을 주는지를 매우 잘 보여주는 귀한 자료라고 하겠다.

흡연은 COPD를 일으키는 중요한 인자로 잘 알려져 있고, 천식 역시 위에 기술된 연구에서처럼 COPD를 일으키는 중요한 인자이다. 그럼 천식의 COPD에 대한 contribution 정도를 smoking양으로 비교 계산해 볼 수 있을까? 이에 대한 답은 2013년 발표된 연구⁷에서 명쾌히 얻을 수 있다. 1968년 enroll 된 8,583명의 school children을 2008년까지 추적관찰 한 연구에 따르면, 전체 대상자의 약 6%에서 COPD가 발생되었다. 연구자들은 천식이 COPD 발생에 기여하는 정도와 흡연이 기여하는 정도를 통계적인 방법으로 비교분석 하였다. 그 결과, early-onset current clinical asthma의 경우 33갑년 흡연과 동일한 effect를 보였고, late-onset current clinical asthma의 경우 24갑년 흡연과 동일한 effect를 보였다. 따라서 이 결과를 통하여 천식이 있고 계속 증상이 있어온 비흡연자의 경우에 천식이 없는 수십갑년 흡연자와 동일한 정도의 COPD 발생 위험이 있다는 것을 쉽게 가늠해 볼 수 있겠다.

이상의 연구 결과들을 종합해 보면, 천식 환자는 일반인에 비해 폐기능 저하 속도가 빠르고, 흡연을 하는 경우 기능 저하가 더 빨리 진행된다. 소아 천식 환자들은 정상인에 비해 소아 때 이미 폐기능 저하가 발생되어 maximum lung function에 도달하지 못하게 된다. 이런 사실들을 종합하여 모식적으로 표현해보면 Figure 5와 같은 결론을 얻을 수 있게 된다.

위에 기술된 여러 연구 이외에도 천식 환자의 폐기능 저하에 기여하는 요소들은 많은 연구를 통해 밝혀져 왔다. 지금까지 기술된 요소들 말고도 blood eosinophilia, $\beta 2$ reversibility, chronic mucus hypersecretion⁸, high FENO⁹, aspirin sensitivity¹⁰, GLCC¹¹ variant¹¹, severe exacerbation¹² 등이 천식 환자의 폐기능 저하에 기여하는 요소로 보고되었다.

5. 결론

천식 환자는 일반인에 비해 폐기능 저하 속도가 빠르고, 흡연, 소아 천식, 중증 천식 등이 동반되게 되면 더 많은 폐기능 저하가 관찰된다. 천식 환자들에게서 이런 위험 인자들을 조기에 발견하여 교정 해 주는 것이 추후 COPD 발생 예방을 위해 매우 중요하다고 하겠다.

References

- Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ. A prospective study of asthma in a rural community. Chest 1984;85:623-30.
- James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:109-14.

3. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
4. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
5. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1480-8.
6. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014;69:805-10.
7. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:42-8.
8. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
9. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Sont JK, Gauw SA, Rabe KF, et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2008;32:344-9.
10. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882-9.
11. Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Horiguchi T, et al. GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy* 2014;69:668-73.
12. Matsunaga K, Ichikawa T, Oka A, Morishita Y, Kanai K, Hiramatsu M, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in patients with controlled asthma at baseline. *Respir Med* 2014;108:976-82.

김동규

한림대학교 강남성심병원 호흡기내과

Despite of proper treatment based on GINA guideline, a significant number of patients with asthma remain uncontrolled. This implies the need for alternative treatments which are effective, safe and selective for those patients. Recent advances in the knowledge of asthma pathogenesis suggest that biological therapies that target specific pathways might be useful for the treatment of heterogeneous airway disease. This review focuses on the clinical efficacy of inhibiting T helper 2 inflammation using monoclonal antibodies directed against immunoglobulin E (IgE), interleukin (IL)-5, and IL-4/IL-13 in patients with severe refractory asthma.

Key Words: Asthma phenotypes, Biologic therapies, Eosinophils, IgE, IL-4, IL-5, IL-13, TH2/type 2 inflammation

Corresponding author: Dong-Gyu Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Hallym University Medical Center, 1, Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea

Tel: +82-2-845-5312, Fax: +82-2-846-4469, E-mail: dongyu@hallym.ac.kr, pulmokdg@gmail.com

2014년 GINA에서 천식은 만성기도염증을 특징으로 하는 이종성(heterogeneous)질환이라고 정의하고 있다. 천식에 관한 연구가 진행되면서 천식 환자들이 역학, 임상 및 병태생리에서 유사성을 보이는 소위 “천식표현형(asthma phenotype)”이라고 불리는 군집으로 분류가 되고 있다¹. 그러나 천식표현형과 치료반응에 대한 밀접한 관계를 보여주는 연구가 아직 부족한 상태로, 2014 GINA에서 천식표현형에 따른 치료방침을 권장하지 않았다. 그러나 천식 치료지침에 따른 치료에 불구하고 치료에 반응하지 않는, 중증천식 환자가 전체 천식 환자의 10~20% 정도를 차지한다. 이러한 환자들은 고용량 흡입스테로이드와 전신스테로이드를 필요로 하는 경우가 많으며, 이로 인한 부작용과 합병증 때문에 새로운 치료방법이 필요한 상태이다. 2014 ERS/ATS에서 중증천식(severe asthma)에 대한 새로운 정의를 제시하면서 생물학적 제제를 새로운 치료법으로 제시하고 있다². 본 원고에서는 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 omalizumab (anti-IgE antibody)을 비롯하여, 천식의 가장 흔한 기도염증의 양상으로 알려진 Type2 기도염증을 유발하는데 핵심적인 역할을 IL-5, IL-13, IL-4에 작용하는 단클론항체를 사용한 연구들의 효과에 대하여 주로 알아보고자 한다.

1. IgE에 작용하는 항체

Omalizumab은 IgE의 Fc ϵ 수용체 I (Fc ϵ RI)과 결합하는 부위에 작용하여 혈중 내 IgE의 수치를 낮추며 IgE와 수용체의 결합을 차단하여 염증세포의 탈과립을 억제한다. 이미 오래전부터 사용되어 왔기 때문에 효과와 안정성에 대한 많은 자료가 축적되어 있으며, 중증천식의 치료에 여러 나라에서 사용이 허가된 유일한 생물학적 제제이다^{3,4}. Omalizumab을 투여 받은 39,510명의 환자를 치료한 자료를 분석한 연구에서 anaphylaxis의 확률이 0.09%로 매우 드물게 발생하였고, 시판 후 조사에서도 anaphylaxis의 발생률은 증가하지 않았다⁵. 초기에 시행된 임상연구에서 암 발생률이 조금 증가한다고 보고되었지만, 이후 연구에서는 위약군과 차이가 없다고 알려져 있다⁶. 2011년 Busse

등⁷의 연구에서는 기존의 처방에 omalizumab을 추가하였을 때 중증도와 관계없이 증상의 호전, 천식 악화의 감소 등의 효과가 있다고 보고하였다. 2013년 비아토피성 천식환자를 대상으로 한 연구에서도 임상적 효과를 보고하였으나 향후 대규모 전향연구가 필요하다^{8,9}. 경구 스테로이드를 유지하는 중증천식 환자군에서 omalizumab을 추가하였을 때, 대조군에 비해 통계적으로 유의한 정도의 경구 스테로이드 감량 효과를 나타내지 못했다는 보고도 있어, 중증 천식에서 omalizumab 치료 효과의 다양성을 제시하였다¹⁰. Omalizumab의 효과를 증명한 EXTRA (A Study of Omalizumab (Xolair) in Subjects with Moderate to Severe Persistent Asthma) 연구의 post-hoc 분석에서 호기산화 질소, 혈청 호산구수와 혈청 periostin을 측정하였을 때 수치가 높은 군이 치료에 더 효과적인 반응을 보였다. 따라서 이들 지표들이 치료반응을 예측하는데 유용한 지표라고 보고하였다¹¹.

2. IL-5에 작용하는 항체

Mepolizumab은 IL-5에 작용하는 단클론항체로 혈중과 객담 호산구를 감소시킨다. 천식표현형을 고려하지 않은 이전의 연구들에서 mepolizumab을 투여하였을 때 객담 및 말초혈액의 호산구 감소에 불구하고 치료효과가 없다고 보고하였으나, 이 후 Nair 등¹²의 연구에서 고용량의 흡입스테로이드와 전신스테로이드를 사용에도 불구하고, 지속적으로 객담 호산구 증가를 보이는 환자들에서 객담 및 혈중 호산구 감소 이외에 천식악화를 감소시키고 26주간의 연구기간 동안 증상조절에 필요한 전신스테로이드양의 감소를 증명하여 mepolizumab의 효과를 증명하였다. Haldar 등¹³은 심한 호산구 천식에서 반복적 악화를 보이는 환자를 대상으로 한 1년간 연구에서 mepolizumab이 천식악화를 43% 감소시킨다고 보고하였다. 2012년 보고된 DREAM (Dose Ranging Efficacy and Safety with Mepolizumab) 연구에서는 저용량의 mepolizumab 효과를 증명하였고, 치료에 대한 반응이 IgE 수치 혹은 아토피 상태와는 관련이 없고 기저 혈청 호산구수와 관련이 있다고 보고하였다¹⁴. 2014년에 발표된 MENSA (Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma)에는 투여 방법에 관계없이(정맥 또는 피하주사) 천식 악화의 감소와 폐기능의 호전 및 경구 스테로이드 사용량을 감소시킨다는 결과가 보고되었다^{15,16}. Reslizumab도 IL-5에 작용하는 단클론항체로 동일한 환자군에서, 천식증상의 악화감소와 폐기능 호전을 보고하였고, 특히 비강 용종을 동반한 환자에서 효과가 있다고 보고하였다¹⁷. 그러나 anti-IL5는 객담과 혈중 호산구를 감소시키지만 기관지 생검에서는 호산구 침윤이 지속되어 조직 내 호산구의 anti-IL5에 대한 상대적인 저항성을 시사하였다. Benralizumab는 IL-5의 수용체 알파 소단위에 특이적으로 결합하는(IL-5R α) 단클론 항체로, IL-5가 수용체와의 결합을 방해하는 기존의 약제와 동일한 기전에 추가하여, 항체의존성 세포 매개성 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)에 의해서 호산구와 호염구의 세포자멸사를 유도한다. 최근에 보고된 2상 임상 연구에서 그 효과가 증명되어 향후 새로운 연구결과를 기대할 수 있게 되었고¹⁸, 조직 내 호산구 저항성을 극복하는데 효과가 있을 것으로 기대하고 있다¹⁹. 따라서 anti-IL-5 또는 anti IL-5 receptor antibody의 치료는 호산구성 염증을 보이는 환자군(eosinophilic endotype)에서 증상 호전, 천식 악화의 감소, 폐기능 개선 등의 효과를 보인다고 할 수 있다.

3. IL-4/IL-13에 작용하는 항체

Anti-IL-5를 사용한 연구결과들이 효과적이라고 보고된 이후에, Th2과 관련된 기도염증을 목표로하는 많은 약들이 임상시험 중이다. 그 중 pitrakinra는 IL-4과 IL-13의 작용을 동시에 억제하기 위하여 IL-13과 IL-4의 공통 수용체인 interleukin-4R α receptor complex를 억제하도록 만들어진 재조합 human IL-4 변형물질이다. Pitrakinra는 알레르기 유발감사에서 초기 및 후기 천식반응의 경과에 영향을 미친다고 알려졌다²⁰. 중등도 및 중증천식 환자 300명을 대상으로 한, IL-4와 IL-13의 작용을 동시에 차단하는 AMG317의 효과를 조사한 phase II 연구에서, 일차연구 목표인 ACQ score의 개선이 없다고 보고하였다²¹. 그러나 위의 연구결과와 다르게 최근 interleukin-4R α 에 결합하여 IL-4와 IL-13의 작용을 동시에 차단하는 dupilumab의 연구에서, 혈액 혹은 기도 호산구 증가를 보이는 중등도 및 중증의 천식 환자 104명을 대상으로 한 연구에서, 대조군과 비교하여 천식 급성악화를 87% 감소시켰으며, anti-IL-5 치료제와

다르게 ICS와 LABAs의 중단에도 불구하고 폐기능 개선과 천식관련 증상의 호전을 보고하였다²². AMG317과 다르게 dupilumab이 효과적인 이유는 혈액/객담 호산구 증가를 보이는 환자를 대상으로 한 적절한 표현형의 선택이 원인일 가능성이 높다. IL-13만을 선택적으로 차단하는 단클론항체인 lebrikizumab의 연구에서 periostin의 수치가 높은 그룹에서 FEV1이 개선된다고 보고하여, periostin을 anti-IL-13 치료에 대한 반응을 예측하는 지표로 제시하였다²³. 다른 anti-IL-13 제재인 tralokinumab을 사용한 연구에서는 ACQ score의 개선은 없었으나 폐기능의 호전을 보여, IL-13에 의한 신호차단이 기도폐쇄와 기도과민반응의 감소에 중요한 영향을 줄 수 있을 것으로 사료된다고 하였다²⁴.

4. 다른 제제

최근 가지세포, 비만세포와 CD34+ progenitor 세포에 작용하여 알레르기염증 반응에 관여한다고 알려진 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)의 작용을 차단하는 AMG 157의 연구에서 AMG 157이 알레르기항원유발 기관지수축을 감소시키고 알레르기 유발 검사 전후의 기도염증 지표를 호전시킨다고 보고하였다²⁵. 그러나 임상적인 유용성에 대해서는 좀더 연구가 필요한 실정이다.

TNF- α 에 작용하는 항체를 이용한 연구는 스테로이드 의존성 중증 천식 환자를 대상으로 이루어져 왔다. Etanercept, infliximab 및 golimumab을 조절이 안 되는 중증천식 환자에서 사용하였을 때, 천식 조절점수와 폐기능 등이 일부 효과가 있다고 보고되었다. 그러나 golimumab의 치료군에서 감염 발생이 증가하는 심한 부작용이 발생하였고, 대조군과 비교하여 유의한 치료효과가 없다고 판단하여 연구를 조기중단 하였기 때문에 추후 연구가 진행되기는 어려운 상태이다²⁶⁻²⁸.

천식 표현형에 대한 고려없이 심한 천식 환자를 대상으로 두 개의 연구가 보고되었다. 그 중에 stem cell factor 수용체와 platelet-derived growth factor를 목표로 하는 tyrosine kinase 억제제인 masitinib는 대조군과 비교하여 전신스테로이드의 용량을 감소시키면서 천식조절을 호전시켰지만, 폐기능 개선효과는 없었다²⁹. 활성화 임파구의 IL-2 수용체에 작용하는 단항체인 daclizumab은 흡입스테로이드로 잘 조절되지 않는 중등도에서 중증천식 환자에서 FEV1과 천식조절 정도를 개선시킨다고 보고하였다³⁰. CXCR2 길항제인, SCH527123는 심한 천식 환자에서 객담 호산구를 감소시키고, 경증 천식악화의 감소와 연관성을 보였지만 천식조절에 개선효과는 없었다고 보고하였다³¹.

5. 결론

천식이 다양한 병태생리에 의하여 발생하는 이형성질환이라는 근거가 점차 확실해지는 것 같다. 생물학적 제제가 경증천식 환자에서도 효과가 있다는 보고가 있지만, 치료효과의 경제적 측면과 대부분의 천식이 흡입용 스테로이드와 지속형 베타2작용 복합제를 이용한 현재의 치료로 조절이 되기 때문에 생물학적 제제는 일반적인 천식치료에 조절이 되지 않는, 중증천식 환자를 대상으로 고려하는 것이 바람직하다. 현재까지의 생물학적 천식치료제는 Type2 염증과 관련된 IL-5, IL-13/IL-4와 IgE에 작용하는 약제들이 많은 연구가 되어왔다. 이러한 약제들의 효과적인 반응의 지표로 객담 및 혈청의 호산구, 호기산화질소, 혈청 periostin 등이 보고되고 있다. 향후 이러한 생물학적 제제에 대한 치료효과를 예측하는 지표들에 대한 연구가 진행된다면 중증천식 환자에서 좀더 개별화된 치료가 시도 될 수 있을 것으로 사료된다.

References

1. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012;18:716-25.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management

- and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
 5. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1373-7.
 6. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.
 7. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
 8. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411-9.
 9. de Llano LP, Vennera Mdel C, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, et al; Spanish Registry. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma* 2013;50:296-301.
 10. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
 11. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
 12. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
 13. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
 14. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
 15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
 16. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
 17. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-32.
 18. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879-90.
 19. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086-96.e5.
 20. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422-31.
 21. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R α antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-96.
 22. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
 23. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
 24. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41:330-8.
 25. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.
 26. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al; T03 Asthma Investigators. A randomized,

- double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-58.
27. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-91.
 28. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-62.
 29. Humbert M, de Blay F, Garcia G, Prud'homme A, Leroyer C, Magnan A, et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009;64:1194-201.
 30. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al; Daclizumab Asthma Study Group. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-8.
 31. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al; Study Investigators. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1097-103.

박성주

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실

Allergen specific immunotherapy is a medical long-term treatment that decreases symptoms for many patients with allergic diseases such as allergic rhinitis, asthma, conjunctivitis, or atopic dermatitis. Subcutaneous immunotherapy is the historical route of immunotherapy and sublingual immunotherapy (SLIT) is currently considered a viable alternative to the subcutaneous route. SLIT is more easily administered in patient's home and has a lower risk of systemic adverse reaction as compared with subcutaneous route. This review will discuss the immune mechanisms, efficacy in several allergic diseases, comparative efficacy with subcutaneous route, and safety of SLIT.

Key Words: Allergic rhinitis, Allergy, Asthma, Immunotherapy, Sublingual immunotherapy

Corresponding author: Seoung Ju Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea

Tel: +82-63-250-1798, Fax: +82-63-250-1633, E-mail: sjp@jbnu.ac.kr

1. 서론

알레르기는 항원에 대한 면역관용 조절 장애로 인해 과도한 과민반응이 유발된 것으로 생각되며, 다양한 질환의 형태로 발생한다. 대표적인 알레르기 질환으로는 천식, 알레르기성 비염, 결막염, 아토피 피부염 등이 있고, 질환에 따라 여러 가지 증상으로 나타나게 된다. 항원 특이성 면역요법은 특정한 원인 물질에 제1형 과민성 반응을 일으키는 환자에게 항원을 반복적으로 투여하여 임상적, 면역학적 관용을 유도하는 치료 방법이다¹. 이러한 면역요법은 임상적 증상의 완화뿐 아니라 알레르기 질환의 자연 경과도 바꿀 수 있는 근본적인 치료이다. 영국의 Noon²이 1911년 잔디 꽃가루 추출물을 이용하여 알레르기성 비염에 대한 치료 효과를 처음 발표한 이후, 천식과 같은 다른 알레르기 질환에 대해서도 치료 효과가 보고되며 획기적인 치료 방법으로 받아들여졌다. 항원 특이 면역요법은 100년 이상 알레르기 질환의 증상 경감에 도움이 되는 중요한 치료 방법의 하나로 사용되고 있다.

가장 많이 사용되는 항원 특이 면역요법의 투여 방법은 피하면역요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT)과 설하면역요법(sublingual immunotherapy, SLIT)이다³. 피하면역요법은 100년 이상 시행되어진 고전적인 면역요법으로 알레르기 비염과 천식에 대한 치료 효과가 이미 많은 연구를 통해 보고되어 있다⁴. 그러나 주기적으로 의료기관에 방문하여 주사를 맞아야 하는 번거로움과 아나필락시스와 같은 심각한 전신적 부작용을 유발할 수 있다는 위험성이 있기 때문에, 이보다 편리하고 안전한 면역요법의 필요성이 대두되었다. 설하면역요법은 첫 무작위 연구가 1986년에 시행되어⁵ 피하면역요법보다 훨씬 짧은 역사를 가지고 있어 임상 연구가 많이 이루어지지 않는 상태였다. 그러나 비침습적 방법으로 주사치료를 따른 절차의 복잡성 없이 환자 스스로 자가 투여가 가능하다는 편리성과 심각한 전신적 합병증

의 가능성이 낮은 안전성을 가지고 있어 국내에서도 도입되어 시행되고 있다. 실제 임상 현장에서는 알레르기 질환을 가진 환자에게 면역요법을 시행할 경우 어떤 투여 방법으로 실행할지 결정해야 하므로, 피하면역요법과 설하면역요법의 각 알레르기 질환에서 실제 임상 적용에 대한 충분한 지식이 필요하다. 이에 본 종설에서는 여러 알레르기 질환에서 설하면역요법의 작용 기전, 치료 효과, 피하면역요법과의 효과 비교, 안전성에 대해 기술하고자 한다.

2. 설하면역요법의 작용 기전

면역요법이 알레르기 질환을 호전시키는 기전은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았다⁶. 임상적 사용 경험이 적고 연구의 역사가 짧은 설하면역치료의 경우에는 더욱 그러하다. 그럼에도 설하면역요법에 의해 유발되는 면역학적 변화는 피하면역요법의 경우와 유사하다는 보고가 많다^{7,8}. 알레르기성 염증에서는 Th1/Th2 평형이 Th2 주요 염증반응으로 나타나는데, 면역요법을 시행할 경우 Th2로부터 Th1 면역 반응으로 유도된다⁸. 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)가 활성화되어 IL-10과 TGF- β 의 분비를 통해 T 세포의 면역 관용에 관여한다. 그러나 설하면역요법 시행 시 조절 T 세포에 의해 유도되는 면역 관용의 항원 특이성에 대해서는 아직 연구가 필요하다⁸. 다른 면역학적 주요 변화로 항원 특이 IgG₄ 합성이 증가하고 항원 특이 IgE의 생성이 감소하여 IgE/IgG₄ 비의 감소를 보인다^{7,8}. 차단 항체로 알려진 IgG₄는 IgE에 의한 항원 인지부터 시작되는 알레르기 염증 반응을 억제한다. 또한 잔디 꽃가루(grass pollen) 항원을 이용한 설하면역요법 후 혈청 특이 IgA가 용량에 비례하여 증가함이 관찰되기도 하였다⁹. 설하면역요법 후 IgA 증가 기전은 아직 밝혀지지 않았으나, 조절 T 세포에 의한 IL-10과 TGF- β 의 분비, CD40-CD40 ligand 결합 등이 관여할 것으로 생각된다¹⁰.

피하면역요법보다 설하면역요법의 작용 기전에서 강조되는 세포는 dendritic cell (DC)이다^{8,11}. 구강 점막의 DC가 설하면역요법의 주요 표적 세포로 주장되기도 한다¹¹. 구강 점막의 DC에는 myeloid DC (mDC)와 plasmacytoid DC (pDC)가 있는데, 대부분의 구강 점막 DC는 mDC이다⁸. Oral mucosal Langerhans cell (oLC)은 설하면역요법 동안 항원을 부착하여 국소 면역 관용을 유도하는 주요 mDC이다⁸. IL-10을 생산하는 조절 T 세포의 유도나 Th1 면역반응의 상향 조절 등을 통해 설하면역요법에서 발생하는 주요 면역반응을 담당하는 것으로 생각된다^{8,11}.

3. 설하면역요법의 치료 효과

1) 알레르기성 비염에서 설하면역요법의 효과

알레르기 비염에서 면역요법의 효과는 주로 증상의 조절과 사용 약물의 감소를 통해 평가되며, 알레르기 비염이 설하면역요법의 가장 흔한 적용 질환이므로 다른 알레르기 질환들에 비해 가장 많은 연구가 이루어져 있다. 2011년 Radulovic 등¹²이 발표한 메타분석에서는 60개의 알레르기성 비염 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT) 중 49개의 연구, 4,589명(2,333명의 치료군과 2,256명의 위약군)의 결과를 분석하여 발표하였다. 성인을 대상으로 34개의 연구와 소아를 대상으로 15개의 연구가 시행되었고, 다양한 항원에 대한 연구가 포함되었으며, 가장 많은 항원은 집먼지진드기로 8개의 연구가 속했다. 전체적으로 설하면역치료군이 위약군에 비해 의미있게 증상 개선을 나타내었고(standardized mean difference [SMD], -0.49; $p < 0.001$), 약물의 필요성도 유의하게 감소하였다(SMD, -0.32; $p < 0.001$). 이러한 메타분석 결과는 2003년의 Cochrane Review 결과를 확장시킨 결과로, 설하면역요법이 알레르기 비염에서 효과적인 치료 방법임을 증명하고 있다.

알레르기성 비염과 결막염 환자를 대상으로 한 36개(2,985명)의 연구 결과를 분석한 Lin 등¹³의 연구에서는 94%의 연구에서 설하면역요법군이 위약군에 비해 치료 효과를 나타내었다. 그러나 설하면역요법과 치료 효과의 연관성은 14개의 연구(39%)에서 중등도 이상으로 나타나서, 치료 효과에 대한 증거의 정도를 중등도로 규정하였다.

2) 천식에서 설하면역요법의 효과

천식에서 설하면역요법의 치료 효과에 대한 연구는 알레르기 비염처럼 다양하고 많지는 않다. 2006년 Calamita

등¹⁴이 성인과 소아 천식 환자를 대상으로 하는 설하면역요법에 대한 25개의 무작위 대조군 연구를 메타분석하였다. 천식의 증상 점수에 대해 9개의 연구, 303명(150명의 치료군과 153명의 대조군)의 결과를 메타분석하여 보니 설하면역요법군이 대조군에 비해 의미있는 천식 증상의 개선을 보였다(SMD, -0.38). 또한 알레르기 증상 점수의 감소(SMD, -1.18)와 증상 및 약물 사용 점수의 감소(SMD, -0.79)도 확인되었다. Lin 등¹³은 13개(625명)의 천식 환자를 대상으로 한 설하면역요법의 치료 효과를 분석하여 설하면역요법이 천식의 증상을 통계학적으로 유의하게 감소시킨다고 발표하였다. 분석 연구 수는 알레르기성 비염 대상 연구보다 적으나, 치료 효과의 연관성이 69%에서 나타나 저자들은 그 증거의 정도를 높다고 평가하였다¹³.

3) 아토피 피부염에서 설하면역요법의 효과

아토피 피부염은 다른 호흡기 알레르기 질환들에 비해 면역요법의 역할이 아직 정립되어 있지는 않고, 그나마 이루어진 연구들은 피하면역요법에 대한 것들이 대부분이어서 설하면역요법의 효과에 대한 연구는 거의 없다. 최근 Gendelman 등¹⁵은 아토피 피부염에서 설하면역요법의 효과에 대한 5개의 연구를 분석하여 발표하였다. 5개의 연구 중 4개에서 아토피 피부염의 객관적 측정 수치가 설하면역요법에 의해 통계학적으로 호전되었고, 하나의 연구에서만 중등도 이하의 아토피 피부염에서는 향상하였으나 중증 아토피 피부염에서는 유의한 차이를 나타내지 못한 것으로 분석되었다. 또한 5개의 연구 중 3개의 연구에서 약물 사용에 대해 평가하였는데, 설하면역요법은 아토피 피부염의 약물 사용을 감소시키는 것으로 나타났다. 아토피 피부염에 대한 설하면역요법의 치료 효과에 대한 연구는 아직 그 수가 미미하여, 차후 이를 뒷받침할 만한 연구 결과가 축적되어야 실제 아토피 피부염에서 설하면역요법이 적용될 수 있으리라 생각된다.

4. 피하면역요법과 효과 비교

면역치료를 시행하기로 한 경우 피하면역요법과 설하면역요법 중 어떠한 방법으로 치료할지 결정하는데 있어 두 방법의 효과를 비교한 결과를 아는 것은 중요한 문제이다. 하지만 실제 이 두 방법을 직접 비교한 연구는 많지 않다¹⁶. Mungan 등¹⁷은 36명의 집먼지진드기 알레르기에 의한 알레르기성 비염과 천식을 가진 36명의 환자를 대상으로 한 연구에서 피하면역요법과 설하면역요법 모두 위약군보다 알레르기 비염의 증상을 개선시키지만, 천식 증상의 개선 효과는 피하면역요법에서만 나타난다고 보고하였다. 또한 Yukselen 등¹⁸이 발표한 30명의 집먼지진드기 알레르기 환자를 대상으로 한 연구에서도 천식의 증상과 약물 사용이 피하면역요법에서 설하면역요법보다 의미있게 감소했다. 그러나 두 가지 면역요법이 알레르기성 비염이나 천식 증상의 감소에 있어 통계학적으로 의미있는 차이가 없게 나타나기도 하였다¹⁹. 대상군이 많은 연구로 Tahamiler 등²⁰이 집먼지진드기에 알레르기가 있는 193명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 피하면역요법과 설하면역요법이 증상 완화에 있어서는 비슷한 효과를 나타내었지만, 피하면역요법이 비강 항원 자극에 대한 방어 능력이 더 좋은 것으로 나타났다. 최근에 Keles 등²¹은 집먼지진드기에 감염된 51명의 천식 환자를 대상으로 피하면역요법, 설하면역요법, 초기 피하면역요법 후 유지 설하면역요법, 위약군의 4개 군으로 나누어 연구를 시행하였다. 3개의 면역요법군들이 모두 천식 발작 횟수나 흡입용 스테로이드 용량의 감소를 나타내기는 하였으나, 피하면역요법군과 초기 피하면역요법 후 유지 설하면역요법군에 있어서는 이러한 변화가 더 빠른 시간에 나타나고 지속되는 경향을 보였다. 이 결과를 통해 피하면역요법이 설하면역요법보다 더 빠르게 치료 효과를 나타내고 그 효과가 지속될 수 있음을 유추해 볼 수 있겠다. 종합해 보면 알레르기성 호흡기 질환의 증상 경감이나 사용 약물 감소에 있어 피하면역요법과 설하면역요법이 큰 차이를 나타내지는 못하지만⁴, 피하면역요법이 설하면역요법보다 좀 더 효과적이라는 연구 결과들이 반대의 경우보다는 많이 발표되고 있다.

5. 설하면역요법의 안정성

면역요법 후 발생하는 부작용에 대한 표준화된 점수화 체계가 없고 보고되는 전신 부작용들이 연구마다 다양하여,

설하면역요법의 경우 부작용에 대해 정확한 통계를 내기는 어렵다¹³. 그러나 일반적으로 설하면역요법은 피하면역요법보다 안전성이 좋은 것으로 여겨지고 있다⁴. 가장 흔한 설하면역요법의 부작용은 국소 반응으로 나타나는 구강점막의 가려움증이나 가벼운 부종이며, 이는 치료 후 며칠 내에 나타났다가 특별한 처치나 면역요법의 용량 조정 없이 호전되는 정도이다. 이러한 국소 반응은 0.2%부터 97%까지 연구마다 다양하게 보고되고 있기는 하지만¹³ 일반적으로 60%에서 85% 정도로 비교적 흔한 것으로 여겨지고 있다¹⁴. 전신 부작용으로는 두드러기, 혈관부종, 천식 등이 있으며, 항원 용량 증가시 많이 나타난다. 중요한 점은 현재까지 생명을 위협할만한 부작용, 사망의 경우는 보고되지 않고 있다는 점이다^{3,13}. 그러나 아나필락시스 6예가 보고되기도 하여 설하면역요법의 첫 번째 투여는 적어도 30분 정도 의사 관찰 하에 시행하는 것이 좋겠다는 의견도 대두되고 있다²². 대부분의 설하면역요법은 자가 투여로 이루어지고 있으므로 환자나 보호자에게 부작용의 양상이나 대처 방법에 대해 정보를 제공하는 것이 중요하리라 생각된다. 또한 즉각적인 대처를 위해 항히스타민제를 같이 처방해 주는 것도 필요하겠다.

6. 결론

알레르기 질환에 대해 약물 치료보다 근본적인 원인 치료를 원하는 환자들이 많이 있고, 정확한 적응증만 적용한다면 면역요법은 알레르기 질환에서 좋은 치료이다. 이전에는 피하면역요법만 사용해왔지만, 설하면역요법도 처방 가능해지면서 방법의 다양성을 제공하고 있다. 설하면역요법은 환자에게는 정기적인 의료기관의 방문 없이 자가 투여가 가능하다는 편리성을 통해, 의사에게는 전신 부작용의 가능성이 낮다는 안전성을 통해 매력적인 면역요법으로 다가오고 있다. 이를 더 유용하게 사용하기 위해서는 아직 정확히 확립되지 않은 적정 치료 기간이나 투여 용량, 여러 항원 동시 투여 방법 등에 대한 좀 더 폭넓은 연구가 필요할 것이다.

References

1. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30-8.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;177:1572-3.
3. Jutel M. Allergen-specific immunotherapy in asthma. *Curr Treat Options Allergy* 2014;1:213-9.
4. Bauer CS, Rank MA. Comparative efficacy and safety of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:765.e2.
5. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483-91.
6. Aboshady OA, Elghanam KM. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: efficacy, safety, adherence and guidelines. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2014;7:241-9.
7. Jung SY, Kim SW. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:91-6.
8. Jay DC, Nadeau KC. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:473.
9. Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16:162-8.
10. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol* 2008;8:421-34.
11. Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:733-9.
12. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893.
13. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
14. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.

15. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:498.
16. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.e3.
17. Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.
18. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:233-41.
19. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40:922-32.
20. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, Ozcora E, Dirican A. Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70:144-50.
21. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:808-15.
22. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30-8.

CORRECTION

정정기사: 내시경적 폐용적 축소술의 과거와 현재 그리고 미래

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

이세원. 내시경적 폐용적 축소술의 과거와 현재 그리고 미래. 폐쇄성폐질환 2014;2:22-27.

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)에 2권 1호에 게재된 위 논문에서 사사 문구가 누락되어 다음과 같이 문구를 추가합니다.

*This study was supported by a grant of the National Strategic Coordinating Center for Clinical Research, Ministry for Health & Welfare Affairs, Republic of Korea (HI10C2020).

투 고 규 정

1. 일반적 사항

본 학술지의 명칭은 폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease, OLD)이며, 폐쇄성폐질환에 관한 의학적 병인, 진단과 치료에 공헌할 수 있는 수준 높은 임상 혹은 실험 관련 연구 논문을 우선적으로 취급한다. 그 이외의 원고는 간행위원회의 심사를 거쳐 게재할 수 있다. 본지는 일년에 두 번 발행한다.

논문의 유형은 원지(Original Article), 종설(Review), 증례(Case Report), 이달의 영상(Image of the Month), 논평(Editorial), 독자편지(Letter to the Editor) 등으로 한다.

2. 연구 및 출판윤리규정

저자들은 Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org/>)에서 규정한 윤리규정을 준수하여야 한다.

본 학술지에 투고하는 원고의 연구 대상이 사람인 경우는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki(www.wma.net/))의 윤리기준에 일치해야 하며, 기관의 윤리위원회 또는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고, 필요한 경우에 연구대상자의 동의서를 받았음을 명시해야 한다. 인간을 대상으로 한 전향적 임상실험 및 임상연구에 대하여는 <http://cris.cdc.gov.kr>, <http://clinicaltrials.gov> 또는 다른 online 임상시험등록 사이트에 등록하도록 권고된다. 등록된 경우 등록사이트 이름과 등록번호를 초록과 Key words 사이에 다음 예제와 같이 기재한다. ex) Clinical trial registered with cris.cdc.gov.kr (- registration number -). 동물실험연구는 실험 과정이 연구기관의 윤리위원회의 규정이나 NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals의 기준에 합당해야 한다. 간행위원회는 필요시 환자동의서 및 윤리위원회 승인서의 제출을 요구할 수 있다.

이해관계 명시(Disclosure of conflict of interest): 연구에 소요된 연구비 수혜내용은 감사의 글에 필히 기입하여야 한다. 연구에 관계된 주식, 자문료 등 이해관계가 있는 모든 것은 표지 하단에 밝혀져야 하며, 이를 모

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

원칙적으로 타 지에 이미 게재된 같은 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 타 지에 게재할 수 없다. 단, 독자층이 다른 타 언어로 된 학술지에 게재하기 위한 경우 등의 중복출판은 양측 간행위원장의 허락을 받고, 중복출판 원고표지에 각주로 표시하는 등, 다음 문헌에서 규정한 요건을 갖춘 경우에만 가능하다(Ann Intern Med 1997;126:36-47).

윤리 규정 및 표절/중복게재/연구부정행위 등 모든 연구윤리와 연계되는 사항에 대한 심사 및 처리절차는 대한 의학학술지편집인협의회에서 제정한 ‘의학논문 출판 윤리 가이드라인(http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html)’을 따른다.

3. 원고의 제출

모든 원고와 저자 check list, cover letter는 oldrf@oldrf.org로 접수한다. 논문 투고는 제1저자가 하는 것을 원칙으로 하되 공동저자들도 할 수 있다.

Cover letter에는 저자들의 연구가 어떤 독창성이 있는지를 기술하고 만약 원고에 기술된 대상들이 포함된 이전 발표, 보고, 저술 등이 있다면 그 출처를 밝혀야 한다.

저작권 양도 동의서는 게재가 결정된 후 우편 혹은 Fax로 아래의 주소로 제출하여야 한다.

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

제2 아산교육연구원 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 138-736

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

원고는 마이크로소프트워드(.doc) 또는 아래아 한글(.hwp)로 작성한다. 글자 크기는 “font 12”로 하며, A4 용지에 이중 간격(double space)으로 작성하고, 좌우 및 상하에 3 cm 여백을 둔다. 원고 면의 번호는 제목 표지부터 시작하여 차례대로 중앙 하단에 표시한다.

원고의 총 분량은 원저의 경우 A4 용지 30매, 증례 및 Image of the Month는 20매 이내로 한다. 독자편지는 A4 용지 2매 이내로 한다.

논문의 순서는 제목, 영문 초록 및 중심 단어(Keywords), 본문(서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰), 감사의 글(Acknowledgement), 참고 문헌, 표, 그림으로 한다. 각 부분의 시작은 새로운 페이지를 사용한다.

• 학술 언어(Language)

원고는 한글로 작성한다. 의학용어는 대한의사협회에서 발행한 의학용어집(최신개정판)을 표준으로 한다. 번역어가 있는 경우 번역어 사용을 원칙으로 하나 번역이나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 괄호 안에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.

약자는 가능한 사용하지 않는 것이 좋지만, 본문에 일정 용어가 반복 사용됨으로 인해 부득이 약자를 사용하여야 하는 경우에는 그 용어가 처음 나올 때 괄호 안에 약자를 함께 표기하고 다음부터 약자를 사용할 수 있다.

인명, 지명, 그 밖의 고유명사는 그 원어를, 숫자는 아라비아(Arabia) 숫자를 사용하여야 한다. 검사실 검사 수치의 단위는 SI 단위(International System of Units) 사용을 권장하고, 간행위원회의 요구나 필요에 따라 괄호 안에 비 SI 단위 수치를 첨부할 수 있다. 숫자와 단위 사이는 띄어쓰기를 하되 %와 °C는 숫자와 붙여 쓴다.

• 표지(Title page)

원저, 종설, 증례, Image of the Month, 독자편지 등으로 논문의 유형을 표기한다.

논문의 제목(title), 모든 저자들의 성명과 소속, 간추린 제목(running title)을 표기한다.

논문의 제목은 국문의 경우 40자 이내로 하고, 영문 제목의 경우에는 20단어 이내로 한다.

모든 저자들의 성명과 소속은 학교 또는 기관명, 학과 또는 연구소명, 저자명 등의 순서로 한글과 영문으로 표기한다. 소속이 다른 저자들이 포함된 경우 연구가 주로 이루어진 기관을 먼저 기록하고, 그 이외의 기관은 해당 저자명 뒤와 소속 앞에 2번부터 각각 괄호 없는 위첨자의 아

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

표지 하단에 “간추린 제목”을 영문 10단어 이내로 기재하고, 영문으로 교신 저자(corresponding author)의 주소(Address for correspondence: name, address, phone number, fax number and e-mail)를 기재한다.

연구에 관계된 주식, 자문료 등 이해관계가 있는 모든 것은 표지 하단에 기술한다.

• 초록(Abstract)

원저의 경우 250단어 이내로 Background, Method(s), Result(s), Conclusion의 4항목으로 나누어 연구의 목적과 관찰 및 분석 결과를 간결하고 명확하게 영문으로 작성한다. 그러나 증례, Image of the Month의 경우 영문 초록은 항목 구분 없이 150단어 이내로 한다. 독자편지와 논평 외에는 모두 영문초록을 작성해야 한다.

• 중심 단어(Key words)

원고의 내용에 부합되는 중심 단어 3~5개를 영문 초록 다음에 첨부하되 Index Medicus의 MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) 용어를 사용함을 원칙으로 하고 각 단어의 첫 글자만 대문자로 표기한다.

• 서론(Introduction)

연구의 목적을 간결하고 명료하게 제시하며, 목적과 연관이 있는 내용을 포함하여 배경에 관해 기술한다.

• 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

연구와 관련된 내용을 계획, 대상, 방법 등의 순서대로 매우 상세히 기재하여야 하며, 결과의 통계적 검정방법도 밝혀야 한다. 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의 취득 등에 관하여 언급하여야 한다.

기계 및 시약의 경우 괄호 안에 제조회사, 도시 및 국적을 기재한다.

• 결과(Results)

구체적인 연구 결과를 논리적으로 나열하여 기술한다. 실험 연구인 경우 data는 표를 사용하여 기술하고, 본문에는 표의 내용을 중복 기술하지는 않으나 통계 처리한 결과를 중요한 경향과 요점을 중심으로 기술한다.

• 고찰(Discussion)

연구 결과는 결과 부분이 중복되지 않도록 새롭고 중요한 면을 간결 명료하게 해석하여 고찰과

결론을 강조하여 기술하며, 이를 바탕으로 가능한 범위 내에서 합당한 가설을 제시하는 것이 허용될 수 있다.

• 감사의 글(Acknowledgements)

저자는 아니지만 연구에 중대한 기여를 한 모든 사람들에게 대한 감사의 글을 기술한다. 연구에 소요된 연구비 수혜내용은 감사의 글에 기입한다.

• 참고 문헌(References)

모든 참고 문헌은 영문으로 표기하여야 하며, 참고 문헌의 숫자는 원저 및 종설은 40개 이하로 하고, 증례 및 Image of the Month의 경우는 15개 이하로 한다.

참고 문헌의 기술 순서는 본문의 인용 순서대로 Vancouver 양식에 따라 기재하고 본문에 인용할 때는 저자명 뒤 또는 문장 끝에 위첨자의 “어깨 번호”를 붙여야 한다. 학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하여야 한다. 발표되지 않은 자료는 참고 문헌에 기술될 수 없으나 부득이한 경우 본문에 괄호를 하고 “(개인적 의견교환)” 혹은 “(비출간 자료)”로 기술한다.

• 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) Lee¹는-. --이다^{2,3,5}. --하며^{1,2},

• 학술지 기재 양식

1) 학술지

Vancouver 양식에 따라 영문으로 기재하며, 저자명. 제목. 잡지명 년도;권수:면수. 순서로 하고 공저인 경우는 저자를 모두 기입한다. 만약 저자가 7인 이상일 경우는 6인까지 저자 이름을 쓰고 나머지는 “et al.”을 붙인다. 저자명은 한국인은 성과 이름, 외국인은 성 뒤에 이름의 첫 자를 대문자로 쓴다.

예) 한국: Park SK, Choi IH, Kim CM, Kim CT, Song SD. Clinical study of pulmonary tuberculosis for admitted patients at National Masan Tuberculosis Hospital. Tuberc Respir Dis 1997;44:241-50.

외국: Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. N Engl J Med 1996;335:841-7.

2) 단행본

영문으로 기재하며, 저자명. 도서명. 판수. 발행지: 발행사; 발행년. 순서로 기재한다.

예) 한국: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Respiratory Diseases. 1st ed. Seoul: Koon Ja Publishing, Inc.; 2004.

외국: Light RW. Pleural diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

• 단행본 중의 장

영문으로 기재하며, 저자명. 장 제목. In: 단행본 편집 저자명. 도서명. 판수. 발행지: 발행사; 발행년. 면수. 순서로 기재한다.

예) 한국: Ryu SH. Pulmonary vascular diseases. In: Han YC. Clinical pulmonology. Seoul: Ilchokak; 1990. p. 252-8.

외국: McFadden ER Jr. Chapter 236. Asthma. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Co, Inc.; 2005. p. 1508-16.

3) 기타 명시되지 않은 문헌의 인용법은 International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)를 따른다.

• 표(Table)

표는 번호와 제목을 붙이고 영문으로 간결하게 작성한다. 표는 본문에서 인용된 순서대로 번호를 달고, 본문에서는 다음과 같이 표시한다.

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

각각의 표 윗 부분에 제목을 표시하고, 아래 부분에는 표에서 사용된 약자에 대한 설명 및 추가 설명을 영어로 기록한다. 표에서 각주 또는 설명이 필요한 경우 표 하단에 *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, †‡ 등의 기호를 순서대로 사용하여 덧붙인다.

예) BAL: bronchoalveolar lavage; ICU: intensive care unit; NS: not significant.

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.05$.

본문을 읽지 않고 표만 보아도 연구 결과를 이해할 수 있어야 한다. 가로줄은 한 줄로 하고, 세로줄은 표시하지 않는다. 표 제목은 상단에 절과 구의 형태로 기술하며, 첫 글자만 대문자로 시작한다. Table 내에서도 각 항목의 첫 글자만 대문자로 한다.

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

• 그림(Figure)

그림은 도표(graph), 도화(line drawing), 사진(photograph)을 포함하며, 모든 그림은 전자 파일로 제출한다. 그림은 선명해야 하고, 해상도는 300 dpi 이상을 권장한다. 그림은 번호와 제목을 붙이고 영문으로 간결하게 작성하며, 설명은 figure legend만 보아도 이해될 수 있도록 상세히 영어로 작성한다. 그림은 본문에서 인용된 순서대로 번호를 달고, 본문에서는 다음과 같이 표시한다.

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

그림은 마이크로소프트파워포인트(.ppt) 파일 내에 삽입하여 원문과 별도로 제출한다.

그림 및 사진이 저자의 것이 아닐 때는 인용에 대한 설명을 하여야 한다.

현미경 사진의 배율은 표시하지 않으며 특수 염색의 염색명과 전자현미경 사진의 배율에 한하여 표기한다.

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

별책이 필요할 때에는 그 부수를 원고 표지에 표기하고 그 비용은 저자가 부담하여야 한다.

원고의 분량이 초과될 때에는 축소를 중용하거나 비용의 일부를 저자에게 부담시킬 수 있다.

특수 인쇄 및 특수 지질 사용을 필요로 할 때에는 그 비용을 저자가 부담토록 한다. 단, 학회에서 필요로 하는 청탁 원고는 제외한다.

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

제2 아산교육연구원 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 138-736

Tel: 02-3010-4652, Fax: 02-3010-4650

E-mail: oldrf@oldrf.org

저자 Check List

Obstructive Lung Disease의 투고규정을 충분히 숙지하여 논문을 작성하신 후 아래의 점검사항 □에 ✓ 표시하여 주시기 바랍니다.

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

1. 원고형식

- Cover letter, 제목표지, 간추린 제목, 영문초록, 중심 단어, 본문, 감사의 글, 참고문헌, 표, 그림(사진) 등을 순서대로 각각 새로운 면에 작성하였습니까? ☐
- 원고를 A4 용지에 이중간격(double space)으로 작성하였습니까? ☐
- 마이크로소프트 워드 또는 아래아 한글로 작성한 완성된 원고표지, 본문 및 이미지(표와 그림(사진) 포함) file들을 각 1부씩 제출하였습니까? ☐

2. 표지

- 표지에 원저, 증례, 종설, Image of the Month, 독자편지, 논평 등으로 논문의 유형을 표기하였습니까? ☐
- 제목이 국문의 경우 40자 이내, 영문의 경우 20단어 이내로 되어 있습니까? ☐
- 표지 하단에 간추린 제목(running title)을 영문 10단어 이내로 기재하였습니까? ☐
- 교신 저자의 소속과 주소(name, address, phone number, fax number and e-mail)를 영문으로 정확히 기재하였습니까? ☐
- 저자들의 소속이 다를 경우 해당 저자명의 뒤와 소속의 앞에 각각 괄호 없는 위첨자의 아라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분하였습니까? ☐

3. 영문초록

- 원저의 경우 Background, Method(s), Result(s), Conclusion 순으로 구분하여 총 250단어 이내로 작성하였습니까? ☐
- 증례, 종설, Image of the Month의 경우 항목 구분 없이 150단어 이내로 작성하였습니까? ☐
- 중심단어(keywords)는 Index Medicus에 등재된 3~5개의 용어로 작성하였습니까? ☐

4. 본문

- 국문으로 표기 가능한 용어를 불필요하게 영어로 표기하지 않았습니까? ☐
- 서론/대상 및 방법/결과/고찰로 나누어 기술하였습니까? ☐
- 대상(재료)에서 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의취득 등에 관하여 언급하였습니까? ☐
- 인용한 참고문헌은 인용순서대로 위첨자의 어깨번호를 붙여 표기하였습니까? ☐

5. 참고문헌

- 본문에 반드시 인용되어야 하며, 인용된 순서대로 투고규정에 맞게 기재하였습니까? ☐
- 모든 참고문헌을 영문으로 표기하였습니까? ☐
- 본문에 인용한 순서와 일치시켜 Vancouver 양식에 따라 기재하였습니까? ☐

참고문헌 수를 원저 및 종설의 경우 40개 이하, 증례 및 Image of the Month의 경우 15개 이하로 작성하였습니까?

☐

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

☐

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

☐

그림(사진)은 “JPEG format” 혹은 “.ppt” 파일 형식으로 원문과 별도의 파일을 제출하였습니까?

☐

각주 또는 설명이 필요한 경우 표 하단에 *, †, ‡, §, ||, ¶, **, †† 등의 기호를
순서대로 사용하여 작성하였습니까?

☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

☐

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

OLD
Obstructive Lung Disease

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

1. 저작권 이양(copyright transfer): 본 논문의 저자(들)은 본 논문이 타 논문의 저작권이나 사적인 침해가 되지 않는다는 것을 확인하며, 상기 문제로 폐쇄성폐질환 연구원이 어떤 피해도 받지 않아야 한다는 것에 동의합니다. 본 논문의 저자(들)은 본 논문에 실제적이고 지적인 공헌을 하였으며, 논문의 내용에 대해 모두 공적인 책임을 공유합니다. 본 논문은 과거에 초록 형태 이외에는 출판된 적이 없으며, 게재불가 통보를 받기 전까지는 타 학술지에 제출하지 않을 것입니다. 단, 중복 출판의 허가를 받은 경우에는 예외가 될 것입니다. 본 논문의 저자(들)은 본인(들)의 논문이 출판되는 경우 이에 대한 모든 형태의 저작권을 폐쇄성폐질환 연구원에 양도하는데 동의합니다.
2. 이해관계 명시(disclosure of conflict of interest): 본 논문의 저자(들)은 연구에 소요된 연구비 수혜 내용, 연구에 관련된 자문료, 주식 등 이해 관계가 있는 모든 것을 명시하였습니다.

| | | |
|-------|----------|----------|
| 제 1저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 2저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 3저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 4저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 5저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 6저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 7저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 8저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제 9저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |
| 제10저자 | 이름 _____ | 서명 _____ |

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

저자서명 1. 논문 동의 및 저작권양도를 동의함에 있어 모든 저자는 성명을 기입한 후에 서명하여 주시기 바랍니다.

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 _____

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 3, Number 2 July, 2015

발 행 일: 2015년 7월 21일

편 집 장: 이상도

편집위원: 김덕겸, 김우진, 박용범, 배연아, 오연목, 이성순
이세원, 이재승, 이지현, 이진국, 이진화, 정영주

발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원

(138-736) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

아산교육연구관2관 2층

Tel) 02-3010-4652, Fax) 02-3010-4650

E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: (주) 메드랑

서울시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

Tel) 02-325-2093, Fax) 02-325-2095

E-mail) info@medrang.co.kr, Homepage) www.medrang.co.kr

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)