ISSN 2287-7614
www.oldrf.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 06 | Number 02
JULY 2018

폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

I Natural History of Asthma

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

The natural history of asthma is quite variable, not easy to predict. Infant may have complete remission of wheezing while growing up, but the chance decreases, if the wheezing develop or persist after age of six years or the child had positive skin test. Familial history is suggested consistently as the risk factor of wheezing and asthma. In adolescent, remission is also possible, and in fact, 50～60% of asthmatics can have remission. However, the remission rate was only 15% in severe asthma, and sensitization to allergen also decreases the possibility. In the long term, lung function of asthmatics is lower than healthy people. In relevant to this, asthma is the risk factor of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Key Words: Asthma, Natural course, Wheezing, COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

천식은 변동성이 특징이며, 자연 경과 역시 변동성 커서 예측하기 어렵다. 다른 동반 질환이 없다면 사망할 정도로 심각하게 진행하는 경우도 드물다. 완전 관해(complete remission)가 되기도 하지만, 나이가 들수록 그 확률은 낮아지며, 폐기능 감소에 영향을 준다. 자연 경과를 알기 위해서는 대규모로 장기간 추적한 중요 코호트 연구들을 참고해야 되는데, 이에 대해 살펴보고 자연 경과에 대한 다음의 핵심 질문들에 대해 답하고자 한다.

1. 천식의 표현형은 언제 굳어지며 어떤 성향이 향후 천식 진행을 예측하는가?

이에 대한 답을 얻을 수 있는 핵심적인 코호트 연구로서 Tuscon Children's Respiratory Study가 있다. 미국 Arizona, Tuscon에서 1980년에서 4년간 새로 태어난 아동 1,246명을 모집하였으며, 처음 3살 이내에 하기도질환력(Lower respiratory illness, LRI)을 조사하였고, 6세에 wheezing에 대해 부모로부터 설문을 통해 확인하였다. 이를 바탕으로 4개군으로 집단을 분류하고, 이 환자군을 11세, 16세, 22세까지 추적을 하며 천식 자연 경과에 대한 중요한 pub-

Table 1. Definition of patients group in Tuscon Children's Respiratory Study

	Lower respiratory illness by age 3	Wheezing at age 6
Never wheeze (NW)	No	No
Transient early wheeze (TEW)	Yes	No
Late onset wheeze (LOW)	No	Yes
Persistent wheeze (PW)	Yes	Yes

lication이 이루어진다[1-3].

중요 내용을 요약하면,

- 각 그룹별 위험 인자

Wheezing에 대한 위험 인자로서 각 그룹별 유의하게 관련 있는 인자는 다음과 같았다.

일과성 조기 천명: 엄마의 흡연

후발성 천명: 감기와 무관한 비염, 엄마의 천식, 남성

지속성 천명: 습진, 감기와 무관한 비염, 엄마의 천식, 엄마의 흡연, 히스패닉, 남성

이 결과는 3세 때만 증상이 있는 경우는 알러지보다는 간접 흡연 등 외부 요인이 관여되어 있고, 6세 때의 천명음은 습진, 비염, 성별 등 알러지와 연관된 내재적인 원인이 개입됨을 시사한다.

- 3세에 LRI가 있었던 아동 중 60%는 6세가 되면서 wheezing이 사라져 일과성 조기 천명(TEW) 군으로 분류되지만, 이들의 폐기능은 천명 없음(NW) 군에 비해 6세때 측정한 폐기능이 떨어져 있어, 3세의 LRI 영향이 6세때까지는 완전히 사라지지 않았음을 시사한다. 단, 이 코호트를 22세까지 추적하였을 때, 천식 성향이 사라지면 폐기능이 정상 이상으로 회복됨을 알 수 있었다. 그러나 22세에 새로 천식이 진단된 사람은 천식이 지속되었던 사람만큼 폐기능이 떨어져 있었다.

- 지속성 천명(PW) 군에서는 9개월 때 혈청 IgE의 농도가 증가되어 있었다.

- 후발성 천명(LOW), 지속성 천명(PW) 군에서 다른 두 군에 비해, 6세때의 혈청 IgE와 피부반응검사 모두 증가되어 있었는데, 이 경향은 11세, 16세까지도 이어졌다. 이상의 결과는 위험인자의 내용에서도 6세때의 wheezing이 알러지 경향과 관련 있다는 결과와도 일관된다.

- 6세때 찬 공기에 대한 기도과민성이 높았던 아동이 22세에 새로 천식에 진단될 위험이 높았다.

Arizona, Tuscon에서 시행된 또 다른 코호트 연구가 있으며, 이는 5세 이하의 소아를 입적하여 1～2년마다 3～11세때까지 추적하며, 향후 천식에 발병할 예측인자들을 확인하였다. 그 결과

- 1세 이전에는 잦은 기침, 천식과 무관한 천명, 호흡곤란의 증상이 연관이 있었고,

- 1～2세에서는 위의 증상 외에 감기와 연관된 천명, 호흡곤란 등이 연관이 있었고,

- 3～4세에서는 위의 모든 증상 외에 만성기침, 호흡기감염(chest cold) 등이 연관이 되어,

나이가 들수록 점점 더 연관되는 증상이 많아짐을 알 수 있다.

나이별 증상 유무에 따라 다시 보았을 때, 3～4세 때의 증상이 1～2세의 증상보다 향후 천식이 생길 가능성이 더 높았다[4].

German Multicenter Allergy Study (MAS)는 1990년 독일 5개 도시(Dusseldorf, Mainz, Freiburg, Gaisach, Berlin)에서 1,314명을 입적하였고, 이 출생아 가운데 441명을 13세까지 추적을 하며 경과를 보았다. 그 결과 wheezing하는 환아의 비율은 출생시 18%에 비해 10세가 넘으면서 2～5% 정도까지 감소하는 것을 확인했고, 11～13세에서의 wheezing을 하는 위험인자는 부모의 아토피, 감작(sensitization)이 관여하는 것을 확인했다[5].

이상의 코호트 연구들을 정리해보면, 3세 이전에 생긴 천식 증상(wheezing)은 향후 없어지고 complete remission도 될 수 있지만, 6세 이후에 생긴 천식 증상은 알러지와 연관된 경우가 많았고, 나이가 든 이후에 생긴 증상일수록 성인까지 지속될 확률이 높아졌다. 가족력은 여러 연구에서 위험인자로서 일관되게 나왔다.

2. 어릴 때의 천식은 나이가 들면서 어떻게 진행하는가?

MAS 연구에서 시간이 지나면서 wheezing하는 환아의 비율이 나이가 들어 감소함을 말하였다[5]. 또, 3세의 wheezing이 있었던 환아 중 60%가 6세에 complete remission됨을 보였다[2]. 이런 결과는 다음의 여러 코호트 연구에서도 비슷한 경향을 보인다.

캐나다 Saskatchewan주에서 5～44세 13,671명의 천식 환자를 모집, 치료의 강도를 remission, mild, moderate, severe의 4단계로 나누어 치료의 단계를 12개월간 추적하였다. 그 결과, severe 치료를 받았던 15세 미만의 환자

중 80%, 15세 이상의 환자 중 61%에서 치료의 강도가 낮아짐을 확인했다. Mild 치료를 받던 중 severe로 넘어간 환자는 3% 정도에 불과해서, 천식 진단 이후 치료의 강도는 시간이 지나면서 치료의 강도가 낮아짐을 알 수 있다[6].

20년 이상 천식 환자를 추적한 5개의 연구를 종합할 때, 48～75%의 환자들이 청소년이 되면서 증상이 사라지는 것으로 나타났다[7].

Viva 프로젝트는 2,128명의 singleton 출생아들을 모아서, 9세까지 매년 추적을 하며 어머니를 통해 설문을 하였다. 그 결과 전혀 천명이 비율은 시간이 가면서 남아, 여아에 관계 없이 떨어지는데 천명의 특징에 따라 나누어 보면, 천명이 전혀 없는 아동(never wheeze)이 74%, 지속적인 wheezing이 13% (persistet wheeze), wheezing이 사라지는 사람(transient early wheeze)이 13% 정도로 나왔다. 이 연구 결과에서 부모의 천식, 1세에 세기관지염 등이 persistent wheeze와 관련이 있는 것으로 나왔다[8].

스웨덴에서 시행한 코호트 연구에서, 7～8세의 소아천식 환자 3,430명을 모아 205명을 19세까지 추적하였다. 그 결과 21%는 관해(remission)가 일어났고, 38%는 계절성 천식(seasonal asthma), 41%는 지속성 천식(persistent asthma)으로 진행되었다. 7～8세에 피부반응검사 양성, 비염, 습진, 흡입성스테로이드 사용, 그리고 임신 시에 흡연 등이 관련 있는 인자로 나왔다. 천식의 중증도가 높고, 피부 반응 검사도 양성이면 향후 지속성 천식으로 진행될 가능성이 매우 높아 무려 82%에 이르는 것으로 나왔다. 이 지역은 집먼지진드기의 영향이 적은 지역인데, 동물에 대한 감작(피부반응검사, IgE)이 천식의 지속성과 연관이 있는 것으로 나왔다[9].

TENOR 연구는 3년간 전향적으로 호흡기 혹은 알러지내과 의사가 보고 있는 6～17세의 중증천식을 모아 전향적으로 추적하였다. 94～96%의 대다수 환자가 흡입형 스테로이드를 쓰고 있었고, 60～80%의 환자가 장기형 베타확장제를 쓰고 있었으며, 50% 정도의 환자들이 3개월 이내에 경구스테로이드를 사용했을 정도로 중증 환자들이 입적되었다. 이런 여러 약물 및 전문화된 진료에도 불구하고, 결국 연령에 따라 폐기능(FEV_1과 FEV_1/FVC)은 지속적으로 감소되어 6～8세에서는 예측치에서 크게 벗어나지 않았지만, 15～17세에서는 예측치의 90% 정도로 떨어지는 것으로 나왔다[10].

Groningen 대학은 119명의 5～14세 알러지 천식 환자를 30년간 경과를 추적하며 완전 관해(complete remission)의 특성을 분석하였다. 완전 관해는 ICS를 안 쓰면서도 증상이 없고, 폐기능이 정상이면서 기관지유발검사가 음성인 경우로 정의하였다. 그 결과 32～42세에 이르러서는 22% 정도에서 완전관해가 일어났고, 29.7%에서는 증상은 없지만 검사 결과(폐기능 혹은 기관지유발검사)에서만 양성인 경우로 나타났다. 간단히 요약하면, 증상이 지속되는 천식이 절반 정도, 증상이 사라지는 관해가 절반 정도에서 일어남을 알 수 있다.

또 하나의 기념비적인 천식 코호트 연구가 Melbourne 천식 연구로서 호주 맬버른에서 1963～1964년에 7세의 Wheezing이 있는 환자를 입적하여, 7년간격으로 49세에 이를 때까지 추적하였다. 이들은 7세에 입적 때 Control / Mild wheezy bronchitis / Wheezy bronchitis / Asthma / Severe asthma의 5가지 군으로 나누고, 42세에 다시 분석한 결과, Mild wheezy bronchitis군에서는 35%의 환자들이 episodic asthma로 진행했고, persistent asthma는 거의 없어 65% 정도의 환자들이 remission에 이르렀다. 반면, severe asthma군에서는 Episodic asthma로 40%, persistent asthma로는 50% 정도 진행되어, 실제 remission은 10% 정도에 불과한 것으로 나왔다[11]. Wheezing이 자주 있을수록 장기적으로 폐기능은 떨어지는데[12], severe asthma군은 처음부터 예측치의 80% 정도로, 42세까지의 추적기간 동안 계속 비슷한 예측치로서 다른 군에 비해 유의하게 떨어져 있고, 폐기능의 감소 폭도 가장 컸다[11,13]. 이들을 7년간 추가로 추적하여, 50세에 다시 보았을 때, 7세에 severe asthma군에서는 remission의 비율이 15% 정도에 그쳐 60% 이상 remission이 된 mild wheezy bronchitis/wheezy bronchitis (intermittent asthma)나 40% 이상 remission이 된 asthma군과는 큰 차이를 보였다. Intermittent asthma에서는 주로 10세 이전에, asthma에서는 주로 14～21세에 remission이 일어나는 것으로 나왔다.

이상의 여러 코호트 연구를 요약하면, 천식은 성장하면서 50～60%에서 관해가 일어나기는 하나, 진단 시에 중증도가 심하거나, 알러젠에 감작이 되어 있으면 그 비율이 떨어지고, 폐기능에 있어서도 정상보다 떨어진다.

3. 천식은 장기적으로 어떤 영향을 미치는가?

Childhood Asthma Management Program (CAMP)는 5～12세의 경증 및 중등증 지속형 천식(mild to moderate persistent asthma) 1,041명을 입적하여 추적하였다[14]. 폐기능에서 천식은 대조군(Harvard Six Cities Study, H6CS)에 비해 FEV_1, FEV_1/FVC가 떨어져 있었고, 청소년기에 이르면서 폐기능이 정상인보다 떨어지는 비율은 점차 증가하여, 18세에 이르러서는 남녀 모두 50%가 넘는 비율로 정상보다 떨어지는 것으로 나왔다. 이 소아 천식환자들을 대상으로 4.3년을 추적하며 치료가 천식 경과를 보여줄 수 있는지 살폈는데, 관해(remission) 비율은 3～14% 정도에 불과하였고, Budesonide, Nedocromil 등의 치료가 이 비율을 전혀 변화시키지 않아, 실제 약물이 천식의 관해에 도움을 주지 못하는 다소 실망스러운 결과를 확인하였다. Persistent asthma로 진행하는 위험인자로, 피부반응검사 양성, 실내 알러젠에 감작, 습진, 중증 천식, 낮은 폐기능, 호산구 수치 등이 있었다. Persistent wheezing은 폐기능이 지속적으로 떨어져 있었고, 기관지확장제 반응이 상승되어 있었으며, 전신 스테로이드의 사용이 늘어나 있었다[15]. 이 코호트를 18세까지 추적하였을 때, 남아가 여아에 비해 기관지과민성이 유의하게 호전되는 것을 확인하였고, 이유는 명확하지 않았다[16].

천식은 평생에 걸쳐 추적할 때, 폐기능이 일반인에 비해 떨어지며[17], 폐기능의 발육도 불충분해서 궁극적으로 COPD의 위험인자가 될 수 있다[18].

이상을 요약하면, 약물 치료로 천식의 관해가 도움이 된다는 증거가 없고, 5세 이후에 진단된 천식은 관해의 비율이 낮았으며, 성인이 되어도 폐기능이 떨어져 COPD 등으로 진행될 위험이 증가하는 것으로 나온다.

4. 요약 및 제언

천식은 6세경 분명히 드러나는 것으로 보이며, 완전관해에 이를 수도 있으나, 중증천식이거나 피부반응검사가 양성일 경우 관해에 이르는 비율이 낮았다. 폐기능도 일반인에 비해 떨어져 COPD 등 폐기능이 감소된 질환의 위험인자가 될 수 있다. 이런 경과를 변화시킬 수 있는 효과적인 약물이 없어, 이에 대한 의학적인 해결을 찾는 것이 시급한 현실이다.

References

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-8.
2. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1253-8.
3. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008;372:1058-64.
4. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;98:48-54.
5. Matricardi PM, Illi S, Gr?ber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. Eur Respir J 2008;32:585-92.
6. Ernst P, Cai B, Blais L, Suissa S. The early course of newly diagnosed asthma. Am J Med 2002;112: 44-8.
7. Settipane GA, Greisner WA 3rd, Settipane RJ. Natural history of asthma: a 23-year followup of college students. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:499-503.
8. Tse SM, Rifas-Shiman SL, Coull BA, Litonjua AA, Oken E, Gold DR. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1561-8.e6.

9. Andersson M, Hedman L, Bjerg A, Forsberg B, Lundb?ck B, R?nmark E. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. Pediatrics 2013;132:e435-42.
10. Chipps BE, Szefler SJ, Simons FE, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1156-63.
11. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The melbourne asthma study: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 2002;109:189-94.
12. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. Am Rev Respir Dis 1988;138:26-30.
13. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1572-8.e3.
14. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szefler SJ; CAMP Research Group. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2006; 118:1040-7.
15. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, Wilson LA, Liu AH, Weiss S, et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;125:359-66.e3.
16. Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbrigge AL; Childhood Asthma Management Program Research Group. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:325-31.
17. 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.
18. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. N Engl J Med 2016;374:1842-52.

II Natural History of COPD

엄수정

동아대학교 의과대학 호흡기내과학교실

It has been known that COPD is developed by acceleration of the age-related decline in lung function in susceptible smokers. However, this traditional concept is being challenged by new investigations. The concept that COPD is always progressive and worsens universally is not tenable. In this article, natural history of COPD from recent researches, early COPD and non obstructive pulmonary disease will be reviewed. Early COPD is an important issue because there is a growing body of evidence that treatment may be more beneficial at an earlier stage of COPD. Non obstructive pulmonary disease is thought to be a preclinical stage of COPD. Understanding inception of the disease can lead us to prevent or halt the disease.

Key Words: COPD, Natural history, Early

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.D.
Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-240-5852, E-mail: sjum@dau.ac.kr

1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic obstructive lung disease, COPD)은 기류제한이 특징인 질환으로 나이가 들수록 악화하는 경과를 보인다. 1970년대에 Fletcher 등에 의한 연구에서 COPD의 자연 경과가 최초로 제시되었다[1]. 담배에 대한 감수성이 있는 사람이 담배를 피우면 담배에 노출되지 않은 사람보다 빠른 속도로 FEV_1 (Forced expiratory volume in 1 second)이 감소하여 50～60대에는 COPD가 발병한다. 기류제한의 감소 속도는 나이가 들수록, 질환이 진행할수록 점차 증가하는 것으로 생각하였다. 따라서 COPD를 예방하거나 치료하기 위해서는 기류제한 감소속도를 변화시키는 것이 중요한 과제였으나 현재까지 개발된 약물 치료로는 질환의 자연 경과를 바꿀 수 없었다[2,3]. 한편 최근 대규모 코호트 연구와 임상 연구의 결과들이 축적되면서 기류제한의 감소속도가 모든 COPD 환자에서 증가하는 것이 아니며 경과가 다양할 수 있다는 것을 알게 되었다. 또한 질환 초기에 기류 감소 속도가 더욱 빠르게 나타난다는 것이 알려지면서 COPD의 자연 경과에 대한 관심이 증가하고 있다. 본 고찰에서는 COPD 자연 경과에 대해서 살펴보고자 한다.

2. COPD의 자연 경과

Framingham 후손 연구에 의하면 일반적으로 담배에 노출되지 않은 건강한 성인의 경우 20대에 폐기능이 최고에 이른 후 약 10년간 일정 수준 유지되는 정체기(plateau phase)가 지속되고 이후 연간 약 20 mL 정도의 속도로 폐기능이 감소한다[4]. 여성의 경우 감소 속도는 남성보다 느린 것으로 알려져 있다[4].

흡연자의 경우 폐기능의 정체기가 비흡연자보다 짧거나 이후 감소 속도가 빨라져서 결국 COPD가 발병하며, 질환이 진행할수록 호흡곤란 등 임상 경과가 악화된다[1]. Fletcher 등에 의해 제시된 이러한 "지속적 악화"라는 개념은 최근까지 COPD 자연 경과로 여겨졌으나 Fletcher 연구는 단지 30～49세의 성인 남성을 대상으로 8년간 진행된 연구 결과를 통해 COPD 질환 전체의 자연 경과를 예측한 것이므로 한계가 있다.

최근에 발표되는 임상 연구 결과나 코호트 연구들에 의해 이 전통적 개념인 점진적 악화는 COPD의 유일한 자연 경과가 아닐 수 있으며 다양한 경과가 존재한다는 것이 알려졌다. 3년 이상 진행된 ECLIPSE 연구에 의하면 약 38%의 환자는 연간 폐기능 감소속도가 40 mL를 초과하는 전형적인 경과를 보였으나 31%는 정상 감소 속도(21～40 $mL \cdot year^{-1}$), 23%는 변동 없이 안정정 상태(－20～+20 $mL \cdot year^{-1}$)였고 8%는 오히려 폐기능이 호전되었다(＞20 $mL \cdot year^{-1}$)[5]. 비슷한 결과가 5년간 진행된 일본의 홋카이도 코호트 연구에 의해서도 보고되었는데 50% 이상의 환자가 정상적인 감소속도(21～40 $mL \cdot year^{-1}$)였고 25%의 환자는 폐기능이 호전되었다[6]. BODE 코호트는 10년간 환자들을 추적 관찰하였는데 62% 이상이 정상적인 감소속도였고 9%의 환자는 폐기능이 호전되었다[7].

현재까지 COPD 환자의 전 인생을 아우르는 경과를 연구한 결과는 없는데 Lange 등은 25년 정도의 장기간 추적 기간이 있는 연구인 Copenhagen 심장 연구 코호트(Copenhagen City Heart Study)를 비롯한 Framingham 후손 코호트, Lovelace 흡연자 코호트의 자료를 종합하여 COPD 진행 경과의 다양성을 증명하였다[8]. 이에 의하면 알려진 것보다 훨씬 많은 환자인 반 수 정도에서 태아시기 혹은 유년시기의 어떤 요인에 의해 폐기능의 최고치에 도달하지 못하는 환자들이 존재하며 이들은 이후 정상적인 폐기능 감소속도를 보여도 COPD가 발병하였다. 이에 반해 전통적 개념인 빠른 폐기능 감소속도를 보이는 환자는 반수에 불과하였다. 따라서 빠른 폐기능 손실과 지속적 악화라는 개념은 모든 COPD 환자에게 공통적인 자연 경과가 아니라는 것이 밝혀졌다.

3. 기류제한 발생에 영향을 미치는 인자들

COPD는 유전적 요인과 환경적 요인이 복잡하게 상호작용하여 나타나는 결과이다. 흡연이 가장 중요한 인자이지만 흡연자의 50% 정도에서만 COPD가 발생하며 비흡연자에서도 30% 정도 COPD가 발생한다. 따라서 흡연 이외의 인자도 중요하다는 것을 알 수 있는데, 직업적 노출, 바이오매스 연료, 대기오염 등이 위험인자로 알려져 있다. 그 외의 유전적 요인이나 성별, 사회 경제적 상태같은 요인이 있다. 위험인자들은 각각이 독립적 인자일 수 있고 동시에 서로 상호작용을 한다. 예컨데 성별에 따라서 담배를 접하는 기회가 다를 수 있고 사회 경제적 위치에 따라서 위험인자에 대한 노출력이 차이가 난다. 기관지 과민성은 폐 성장을 저해하고 COPD 발생률을 높이는 대표적 요인으로 알려져 있으며 유년기 호흡기 질환의 병력이나 기관지 과민성이 폐 성장을 방해하여 COPD에 이르게 한다.

4. 조기 COPD

COPD는 질환이 진행될수록 폐기능 감소속도 즉, 질환 진행 속도가 빠를 것이라는 예전의 가설은 점점 사실이 아닌 것으로 드러나고 있다. 오히려 질환 초기에 진행 속도가 빠를 것으로 여겨지고 있으며 이런 조기 환자들의 임상적 특징과 COPD 경과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

1) 경증 COPD (GOLD stage 1, 2)

임상 연구들에 의해 COPD 중증도에 따른 자연경과에 대한 단서가 드러나고 있다. 앞서 기술한 Fletcher 등은 COPD가 진행할수록 폐기능 감소 속도가 증가한다고 예측하였고 이는 오랜 기간 COPD의 자연 경과로 생각되었다. 따라서 치료는 질환의 중증도가 높은 GOLD (Global Initiative for COPD) stage 3, 4에 집중되어 왔다. 하지만 임상연구들의 자료와 코호트 자료를 메타 분석한 결과에 의하면 질환 초기 단계 즉 GOLD stage 1, 2의 폐기능 감소 속도는 GOLD stage 3, 4보다 더 빠른 것으로 나타났는데 특히 GOLD stage 2군의 연간 폐기능 감소속도는 90±19 mL로 가장 컸다[9]. COPDGene 코호트 군에서 5년간 전향적으로 관찰한 결과에서도 GOLD stage 1은 연간 55.6 mL, GOLD

stage 2는 46.1 mL 감소하였고, 이에 반해 GOLD stage 3는 27.2 mL, GOLD stage 4는 8.2 mL 감소하여 조기에 질환의 경과가 더욱 빠르게 악화된다고 발표한 바 있다. 따라서 COPD 질환 초기에 질병의 진행이 빠를 것으로 예상한다.

COPDGene 코호트 연구 대상자 중에서 조기 COPD 환자의 임상적 특징을 분석한 연구에 의하면 기류제한이 발생하기 전 단계이면서 호흡기 증상이 있는 GOLD 0군과 FEV_1이 80% 이상인 GOLD 1군에서 이미 5% 정도의 환자가 악화를 경험하고 있었고, 23% 정도의 환자는 mMRC 2 이상의 호흡곤란을 호소하였다. 운동 능력 감소(6분 보행 검사 결과 <350 m)를 경험하는 환자도 15%에 이르렀으며 약 30%의 환자는 삶의 질의 현저한 감소(SGRQ >25)를 경험하는 등 이미 상당수의 환자가 진행된 COPD 환자의 증상과 기능 저하를 경험하고 있었다. 한편 이들의 흉부 CT사진에서는 42.3%의 환자에서 폐기종과 기관지 두께 증가 등 COPD 환자와 합당한 소견이 있어서 이들을 조기에 발견하여 치료하는 것이 중요하다는 것을 시사하였다[10]. 티오트로피움(Tiotropium)은 모든 중증도의 환자에서는 위약대비 질환의 진행속도를 변화시키지 못했으나 GOLD stage 2 환자만 따로 분석하였을 때 연간 6 mL 폐기능 감소속도를 줄였다[11]. GOLD stage 1, 2 환자를 대상으로 시행된 연구에서 Tiotropium은 위약군에 비해 기관지 확장제 흡입후 폐기능의 감소속도를 22 mL/yr 줄였다. GOLD stage 1, 2 환자들은 대부분 진단되지 않고 있는데 환자들은 담배로 인해 기침과 객담이 나타나고 나이가 들어서 호흡곤란이 악화되었다고 생각하여 병원에 오지 않는다. 진단되지 않고 방치된 환자들의 예후는 증상이 있어서 병원에 내원하여 치료받는 환자들의 예후와 크게 다르지 않다는 보고가 있으므로 이들을 조기에 발견하여 치료하는 것이 시급하다.

2) Non obstructive pulmonary disease

기류제한이 없지만 호흡기 증상 즉, 기관지염이 있거나 흉부 CT에서 폐기종이나 소기도 질환의 소견이 있는 환자들에 대한 연구가 활발하다. 이들이 COPD로 진행하는지 즉, COPD 전단계가 맞는지, 진행한다면 이들을 조기에 발굴하고 COPD의 진행을 막을 수 있는 단서를 찾기 위함이다. 기류제한이 발생하기 전단계인 GOLD stage 0 환자들 중에서도 CAT 점수 10점 이상인 경우 GOLD stage 1, 2이면서 CAT 점수가 10점 미만인 환자보다 유의하게 높은 빈도로 악화를 경험한다는 보고도 있으므로 이들에 대한 관심이 더욱 증가하고 있다[11]. 영국의 한 지역에서 일정한 시기에 태어난 모든 사람을 20세에서 64세까지 전향적으로 추적한 연구에 의하면 흡연자에서 만성 기침, 객담 등 기관지염 증상은 중년 이후에 폭발적으로 증가하였는데 이는 담배의 양과는 관계가 없어서 이 시기에 담배에 의한 감수성이 증가하여 증상이 나타나는 것으로 추정된다. 또한 만성 기관지염이 자주 보고된 환자 즉, 증상이 지속되었을 가능성이 높은 환자에서 폐기능 감소 속도가 빠르게 나타나서 이들이 COPD가 될 것임을 시사하였다[12]. 한편 일반 인구 대상 연구에서도 폐기종 소견이 COPD 발병의 독립적인 위험인자였고 COPD가 없는 흡연자 대상 연구에서 폐기종은 사망률과 직접적인 관련성이 있었다[13,14]. 요약하면 기관지염이나 흉부 CT상의 폐기종, 소기도 질환은 COPD 진행 전 단계일 가능성이 있으며 이들에 대한 조기 발견 방법 및 치료 가능여부에 대한 연구가 필요하다.

5. 결론

COPD는 빠른 폐기능 감소에 의해 생기는 질환이고 중증으로 진행할수록 폐기능 감소가 빠르다고 알려져 왔다. 그러나 폐기능 감소속도는 정상이더라도 다양한 요인에 의해 COPD가 발생할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 알려진 바와 달리 COPD 초기에 질환의 진행 속도가 더 빠른 것으로 나타났는데 이들을 조기에 선별하여 치료하는 것이 필요하다. 기류제한이 발생하기 전 단계의 환자들에 대한 정의와 치료방향에 대해서도 연구를 요한다.

References

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977;1:1645-8.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate

and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:1543-54.
4. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:3-10.
5. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. N Engl J Med 2011;365:1184-92.
6. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:44-52.
7. Casanova, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1015-21.
8. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, e al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2015;373:111-22.
9. Tantucci C1, Modina D. Lung function decline in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:95-9.
10. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. JAMA Intern Med 2015;175:1539-49.
11. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1171-8.
12. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:662-72.
13. Oelsner EC, Smith BM, Hoffman EA, Folsom AR, Kawut SM, Kaufman JD, et al. Associations between emphysema-like lung on CT and incident airflow limitation: a general population-based cohort study. Thorax 2018;73:486-8.
14. Johannessen A, Skorge TD, Bottai M, Grydeland TB, Nilsen RM, Coxson H, et al. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:602-8.

III 천식의 최근 임상연구: 중증천식에 대한 생물학적 제제의 치료효과 중심으로

김상하

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

It is revealed that asthma is not a single disease, but a syndrome with heterogeneity. Approximately 10 to 20% of asthmatic patients remain refractory to current standards for its treatment. This review will discuss several recent clinical trials of asthma, especially in terms of biologics for severe asthma.

Key Words: Asthma, Clinical Trial

Corresponding author: Sang-Ha Kim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Ilsanro 20, Wonju 26399, Korea
Tel: +82-33-741-0926, Fax: +82-33-741-0928, E-mail: sanghakim@yonsei.ac.kr

1. 서론

천식은 다양한 임상양상을 보이는 이질성(heterogeneity)으로 인하여 일종의 증후군으로 설명되는 질환으로서 대부분의 환자들은 진료지침에 따라 치료했을 때 효과적으로 조절된다. 하지만 중증의 천식 양상을 보이는 환자들은 일반적인 치료에 조절되지 않는 경우가 많으며, 최근 이에 대한 치료를 위해 환자의 표현형(phenotype) 뿐만 아니라 내재형(endotype)을 구분하여 이에 따른 표적치료제를 개발하고자 하는 노력이 이루어지고 있다[1]. 특별히 병인기전과 관련된 내재형의 구분에 따른 치료약제로서 생물학적 제제의 개발이 두드러지고 있으며 이에 대한 치료성적을 보고하는 연구들이 줄을 잇고 있다[2].

본 저자는 이러한 노력들로 최근에 이루어진 중증 천식의 치료를 위한 생물학적 제제들의 대한 치료성적을 확인하고자 진행되었던 연구들을 중심으로 문헌을 검색하여 소개하고자 한다.

2. 중증천식 환자의 급성악화를 줄이고 전신 스테로이드제의 요구량을 줄이기 위한 생물학적 제제의 개발과 치료성적

Mepolizumab은 2012년과 2014년에 각각 DREAM[3], MENSA연구[4]의 결과로 중증호산구천식 환자를 대상으로 4주마다 주사하였을 때, 천식의 급성악화를 의미 있게 줄일 수 있음이 확인되었을 뿐만 아니라 천식조절점수를 호전시키며 폐기능 및 삶의 질을 개선시킬 수 있음이 확인된 바 있다. 최근 이 두 연구를 함께 추가적으로 분석하면서 대상이 되었던 중증호산구천식 환자들의 말초혈액 호산구수에 따른 급성악화의 감소정도를 확인한 연구결과가 발표되었다[5]. 말초혈액의 호산구수를 150개, 300개, 400개, 500개 이상으로 구분하여 연간 천식의 급성악화 발생을 두 연구의 대상환자 전체를 대상으로 분석하였을 때, 위약에 비하여 각각 52%, 59%, 66%, 70%의 감소 효과를 확인하였으며 전체적으로는 47%의 천식으로 인한 급성악화를 위약에 비하여 감소시키는 효과를 확인하였다. 뿐만 아니라 두 연구의 결과를 통해서 중증천식 환자에서 말초혈액의 호산구수가 150개 이상만 되어도 mepolizumab을 투여하였을 때 위약과 비교하여 30～39%의 급성악화 발생을 감소시킬 수 있음을 확인하였다. 하지만, 약제의 투여를 중단하였을

때에는 중단 3～6개월 후에 다시 말초혈액의 호산구수가 증가하고 급성악화의 발생이 증가되었다.

한편, mepolizumab 투여로 인한 경구 스테로이드제 용량의 감소효과를 확인하였던 2014년 SIRIUS연구는[6] 위약과 비교하여 2.39배 용량을 감량시키는 효과를 확인하였고, 평균적으로 처음 사용량의 절반으로 감소된 것을 확인하였다.

Reslizumab은 mepolizumab과 마찬가지로 인터루킨5에 대한 단클론항체로서 개발되었으며, 말초혈액의 호산구가 400개 이상으로 증가된 조절되지 않는 중등도-중증천식 환자에서 투여하였을 때 위약에 비하여 연간 급성악화의 발생을 약 57% 감소시키는 것을 확인하였다[7]. 이러한 효과는 천식조절을 위한 기저약물의 사용을 어떤 약제로 유지하였는지에 상관없이 유의하게 감소되었다. 치료효과는 급성악화의 감소 뿐만 아니라 폐기능의 개선과 삶의 질 개선도 함께 확인되었다.

Benralizumab은 인터루킨5와 관련하여 개발된 단클론항체지만, 상기 두 약물처럼 인터루킨5에 직접적으로 작용하는 것과는 달리 인터루킨5의 수용체인 인터루킨5수용체알파에 대한 단클론항체로 작용하여 호산구의 작용을 억제할 뿐만 아니라 자연세포독성세포(natural killer cell)에 의한 호산구의 아포프토시스를 시키는 약물로 알려져 있으며 최근 그 치료효과가 보고되었다. 2016년에 나란하게 발표된 CALIMA[8], SIROCCO연구[9]를 통해서 조절되지 않는 중증천식 환자이면서 말초혈액의 호산구가 300개 이상이거나 지난 1년동안 2회 이상의 급성악화가 있었거나 폐기능검사에서 기도확장제 투여 전 FEV1이 80% 미만인 경우에 benralizumab의 투여가 위약에 비하여 연간 천식의 급성악화를 36%의 감소를 보이는 것으로 확인되었다. 특별히 말초혈액의 호산구가 300개 이상인 경우에는 약제 투여 4주 후부터 치료 기간이었던 1년 내내 폐기능의 개선이 관찰되었으며, 천식증상점수의 의미 있는 개선이 지속적으로 관찰되었다. 아울러, 중증천식 환자에서 benralizumab의 투여로 인하여 경구 스테로이드제의 용량을 얼마나 감량할 수 있는지 확인하였던 2017년 ZONDA연구[10]에서는 위약에 비하여 경구 스테로이드제의 용량을 약 4배 정도 감소시키는 것으로 확인하였다. 이는 처음 경구 스테로이드제 사용량의 75%까지 감량된 것으로 benralizumab 사용 12주 후부터 사용용량의 감소가 관찰되었다. 특히, 경구 스테로이드제를 하루 12.5 mg 이하로 유지하였던 환자 중에서 54% 환자는 경구 스테로이드제를 완전히 끊을 수 있음을 확인하였다.

Dupilumab은 인터루킨4수용체 α 소단위에 대한 단클론항체로 개발되어 최근 중등증-중증 아토피피부염의 성인 환자에서 치료효과와 안정성이 입증된 바 있다[11]. 천식 환자를 대상으로 진행된 최근 연구[12]에서는 중등용량-고용량의 흡입 스테로이드제와 지속성 베타2항진제의 복합제제를 사용함에도 불구하고 조절되지 않는 천식환자에서 사용하였을 때, 위약에 비하여 천식의 급성악화를 의미있게 감소시키는 것을 확인하였다. 특별히 말초혈액의 호산구가 300개 이상인 경우는 80%, 300개 미만인 경우는 60%의 급성악화의 감소를 보였으며, 치료기간 내내 위약에 비하여 유의미한 폐기능의 개선이 유지되었다.

최근 type 2 면역반응에 중요한 역할을 담당하는 것으로 잘 알려진 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)에 대한 단클론항체로 tezepelumab이 개발되어 조절되지 않는 천식에 대한 효과를 입증한 연구가 발표되었다[13]. 중등용량-고용량의 흡입 스테로이드제와 지속성 베타2항진제의 복합제제를 사용함에도 불구하고 조절되지 않는 천식으로 지난 6개월 동안 2회 이상의 천식악화를 경험한 환자로, 기관지확장제 투여 전 폐기능검사에서 FEV1이 40～80%인 천식환자를 대상으로 하였을 때, 위약 투여군에 비하여 연간 천식의 급성악화를 61～71% 감소시키는 효과가 입증되었으며, 52주 투여 후 FEV1이 110～150 mL 증가되는 것이 확인되었다. 특히 주목할 것은, Th2 면역반응이 우세한 경우이든 그렇지 않든 상관없이 모든 대상군에서 tezepelumab의 투여로 인한 천식의 급성악화 감소 효과가 관찰되어 향후 경구 스테로이드제의 용량의 감량 효과에도 좋은 결과가 기대되는 약제이다.

3. 결론

대부분의 천식 환자들은 제시된 천식 진료지침의 권고안에 따른 표준화된 치료로 조절상태에 도달 가능하지만, 치료에 반응을 잘 하지 않는 10～20%의 중증천식 환자들을 대상으로 하는 표현형 또는 내재형을 고려한 표적치료제들이 활발하게 개발되어 치료효과가 발표되고 있으며, 이들 약제들은 천식의 급성악화를 감소시키는 효과와 함께 폐기능 및 삶의 질을 개선시키며 경구 스테로이드제의 요구량을 상당량 감량시키는 것으로 소개되고 있다.

References

1. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. Curr Opin Pulm Med 2016;22:3-9.
2. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1347-58.
3. 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.
4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1198-207.
5. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med 2016;4:549-56.
6. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
7. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015;3:355-66.
8. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:2128-41.
9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:2115-27.
10. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017;376:2448-58.
11. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet 2016;387:40-52.
12. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016;388:31-44.
13. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2017;377:936-46.

IV COPD에서 임상연구 결과로 인한 흡입제 사용의 흐름

홍윤기

강원대학교병원 내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a preventable and treatable condition, but so far there are no medications that can change the course of nature. The latest clinical study, with the largest number of results on COPD treatment, is definitely about the use of inhaler in patients with stable. Therefore, in this article, we will focus on the use of inhaler in stable COPD patients, and look at the current clinical studies on the introduction of inhaler according to time flows.

Key Words: Clinical trials, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Inhalers

Corresponding author: Yoonki Hong, M.D.
Department of Internal Medicine and Environmental Health Center, Kangwon National University Hospital, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82-33-258-9369, Fax: +82-33-255-6567, E-mail: h-doctor@hanmail.net

1. COPD의 치료

저명한 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 관련 단체인 The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)가 2017년 발표한 바에 따르면 COPD는 세계적으로 4번째 주요 사망원인으로, 예방 가능하고(preventable) 치료 가능한(treatable) 질환으로 정의하고 있다. 하지만, 아직까지 금연과 진행된 COPD에서의 산소치료 이외에 COPD의 자연경과를 변화시킬 수 있는 치료법은 없는 상태이다. 따라서, 현재 COPD 환자에서 최선의 치료는 악화를 예방하고 폐기능을 개선시키며 운동능력과 삶의 질을 증가시켜 주는데 목표를 두고 있는 실정이다.

COPD의 치료는 크게 안정 시의 치료, 악화 시의 처치 및 동반질환의 치료로 나뉠 수 있다. 안정 시 COPD에서의 치료는 흡입제와 경구약 제제를 포함한 약물적 치료와 재활 등의 비약물적 치료로 구분해 볼 수 있다. 이중 비약물적 치료에 대한 최근 몇 개의 임상연구 결과들에 의하면 COPD 환자에서 호흡재활이 환자의 운동능력을 개선시킬 수 있으며[1-3], 밸브 혹은 코일에 의한 중재적 시술이 폐기능 호전의 가능성을 보여주었다[4,5]. 또한, 경구약을 사용한 최근의 임상연구를 통하여 COPD 환자에서 Roflumilast 약제가 반복 악화를 예방하는데 효과가 있다는 가능성도 보여주었다[6,7].

위의 연구결과들에도 불구하고, COPD 치료에 있어 최근 가장 많은 결과가 발표되고 있는 임상연구는 단연 안정 시 COPD 환자에서 흡입제 사용에 관한 내용이다. 따라서, 본 글에서는 안정 시 COPD 환자에서 흡입제 사용에 포커스를 두고, 시간적 흐름에 따라 흡입제 도입에 대한 내용들을 개괄적으로 살펴보면서, 이러한 흐름에서 나타난 최신의 임상연구 결과들을 정리해 보도록 하겠다.

2. COPD 환자에서 흡입제 사용에 대한 최신 임상연구

COPD에서 사용되는 흡입제의 종류는 다음과 같다.

Short acting beta agonist (SABA), Short acting muscarinic antagonist (SAMA), Inhaled corticosteroid (ICS), Long acting beta agonist (LABA), Long acting muscarinic antagonist (LAMA), ICS/LABA, LAMA/LABA, ICS/LABA/LAMA (triple)

임상연구 결과에 따른 이러한 흡입제의 도입을 역사의 흐름 형식으로 각색하여 시대별로 간단하게 정리해 보았다.

1) 2007년 이전까지 — 치료없는 시대

2007년까지는 COPD를 정의하는데 있어 preventable 혹은 treatable이란 용어가 들어갈 수 없어 보일 정도로 COPD의 치료가 마땅하지 않았었다. 간헐적인 SABA, SAMA 사용 및 ICS 등을 사용해 보는 것이 환자의 폐기능 개선 및 증상호전에 효과가 있다는 임상연구들이 일부 발표되었지만, COPD의 치료지침에 영향을 미칠 수 있는 의미있는 임상연구는 거의 없었다고 할 수 있다.

2) 2007~2014년 — ICS/LABA & LAMA의 도입

2007년 임상연구 TORCH의 결과 발표는 COPD에서 흡입제 치료에 중요한 분기점이 되었다[8]. ICS/LABA 중 seretide (fluticasone/salmeterol)가 위약에 비해서 통계적 유의성에 근접하게(p=0.052) 사망률 감소 효과를 나타내었고, 폐기

Table 1. Classification of LABA/LAMA

Ingredients of LABA/LAMA	Product name	Inhaler device	Sample	Company
Glycopyrronium/indacaterol	Ulribro (Xoterna in Korea)	Breezhaler		Novartis
Umeclidinium/vilanterol	Anoro	Ellipta, Pre-metered multi-dose DPI		GSK
Tiotropium/olodaterol	Vahelva	Respimat		Boehringer Ingelheim
Aclidinium/formoterol	Duaklir, Genuair	Eklira, Reservoir multi-dose DPI		Cheiesi
Glycopyrrolate/formoterol	Bevespi	MDI (co-suspension delivery technology)		AstraZeneca

능 및 증상 호전의 효과를 보여준 것이다. 이어서 2008년 발표된 UPLIFT 연구결과는 LAMA 중 Spiriva (tiotropium)가 위약에 비해서 COPD 악화를 유의미하게 감소시켰고, 사망률도 유의한 통계수준에 근접하게(p=0.09) 감소시키는 결과를 보여주었다[9]. TORCH, UPLIFT 두 임상연구 결과는 이후 COPD 치료에 있어서 가장 중요한 근거로 자리잡고 있다. 이후 흡입제가 COPD 치료에 매우 중요한 치료로 자리잡게 되면서, ICS/LABA 중 symbicort (budesonide/formoterol) foster (beclomethasone/formoterl) flutiform (fluticasone/formoterol) 및 LABA 중 onbrez (indacaterol) 등이 여러 임상연구를 통하여 COPD 치료에 도입되면서, COPD 분야에서 흡입제에 관한 임상연구가 부흥을 맞게 되었다.

이와 같은 수많은 흡입제가 도입되었지만 COPD에서 사망률을 유의미하게 감소시킨 연구결과는 없었고, 흡입제들 사이에 객관적이고 직접적인 효과 비교연구는 거의 시행되지 않았기 때문에 더욱 강력하고 효과적인 흡입제에 대한 요구는 이후로도 지속되었다. 한편, COPD 치료의 주요한 요소로 자리잡은 ICS/LABA 사용에서 ICS에 의한 폐렴 발생 위험도 증가에 대한 연구결과 등이 발표되면서[10,11], 새로운 흡입제에 대한 필요성은 더욱 커지게 되었다.

3) 2015년 이후 — LAMA/LABA의 시대

더욱 효과적인 흡입제에 대한 바람 및 ICS에 의한 폐렴 발생 위험을 걱정하는 상황에서 나온 LAMA/LABA는 최근의 임상연구에 대한 핵심 주제가 되었다. 많은 LAMA/LABA 흡입제가 출시되어 사용되고 있지만, 그 성분명, 상품명, 출판회사. 흡입제 종류 등이 복잡하여 Table 1로 정리해 보았다.

COPD 환자에서 LABA/LABA의 효과를 보여준 가장 대표적인 임상연구는 FLAME 연구 결과로서, FEV1 60% 미만 환자에서 Glycopyrronium/indacaterol이 Fluticarsone/Salmeterol보다 유의한 수준으로 악화를 예방하고 폐기능을 개선시키는데 더 효과적이라고 보고하였다[11]. 이 결과는 최근 제시된 GOLD의 치료 algorithms에서 주요 근거가 된다(Figure 1). 한편 다른 LAMA/LABA 흡입제들도 각자의 임상연구 결과를 발표하였는데, TOviTO (ENERGITO) 연구에서는 Tiotropium/olodaterol이 Fluticarsone/Salmeterol보다 폐기능의 개선효과가 더 우수함을 보여주었으며[12], 또 다른 한 연구에서는 Umeclidinium/vilanterol이 Tiotropium/olodaterol보다 8주 사용 후 FEV1이 더 상승된 결과를 보여주었다[13]. 한편, Aclidinium/formoterol 및 Glycopyrrolate/formoterol도 일부 치료 효과를 보인 임상연구 결과를 발표하였으나, Aclidinium/formoterol는 시장에서 크게 주목받지 못하였고, Glycopyrrolate/formoterol은 국내에 출시되지도 못하였다.

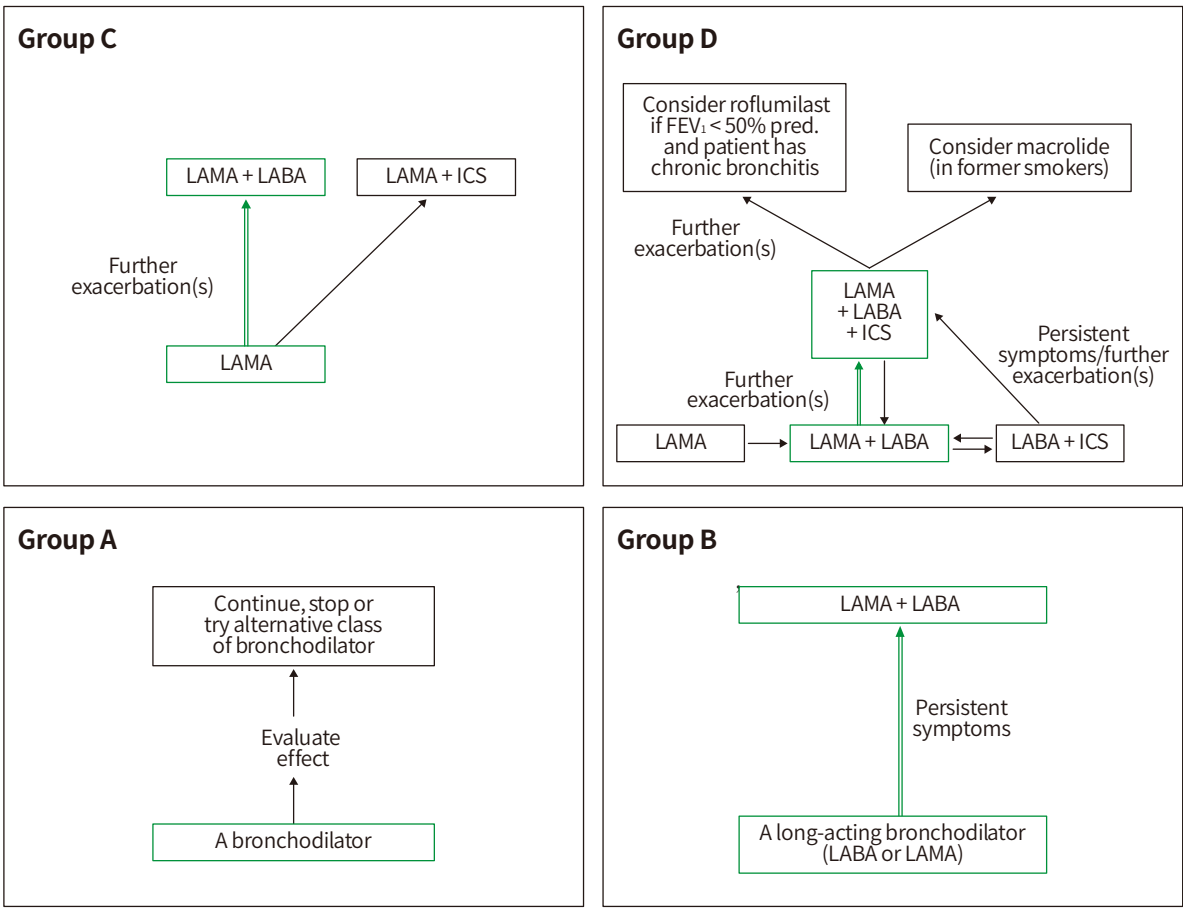
이렇듯 최근에는 COPD에서 LAMA/LABA에 대한 내용이 주요 관심을 끌고 있지만, 여전히 COPD 환자에서 흡입제 치료를 통하여 사망률을 감소시킬 수 있을 지에 대한 의문, 최근에 주목받고 있는 eosinophil 수치의 역할 등의 환경에서, 더 효과적이고 효율적인 새로운 흡입제에 대한 요구는 지속되고 있다.

4) 향후 임상연구 전망 — Triple 시대의 도래

현재까지 나온 흡입제의 마지막 조합이라고 할 수 있는 ICS/LABA/LABA (triple) 흡입제에 대한 임상연구 결과들이 최근에 조금씩 발표되고 있다. LAMA/LABA 흡입제에서 고전을 면치 못했던 Chiesi 회사에서 Trilogy, Trinity라는 2개의 임상연구 결과를 발표하면서 triple 제제인 Beclometasone dipropionate/Formoterol fumarate/Glycopyrronium이 ICS/LABA 혹은 LAMA보다 효과적임을 보여주었고[14,15], 또한, GSK사의 fluticasone furoate, umeclidinium, vilnaterol가 FULFIL, IMPACT 임상연구를 통하여 다른 조합의 흡입제보다 효과적임을 보여주었다[16,17]. 한편, AstraZeneca 사의 Budesonide, Glycopyrrolate, Formoterol 약제에 대한 임상연구인 PT010도 결과를 기다리고 있는 상황이다. 이러한 와중에 가장 최근에 TRIBUTE 임상연구 결과가 발표되었는데, LAMA/LABA에서 가장 좋은 결과를 보여준 Glycopyrronium/indacaterol에 비해서 새로운 triple인 Beclometasone/Formoterol/Glycopyrronium이 악화를 감소시키는데 더 효과적인 결과를 보고하였다.[18]

3. 결론

현재 COPD 환자들의 치료에 있어 흡입제의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 임상연구 결과를 바탕으로



Preferred treatment = ⟹
In patients with a major discrepancy between the perceived level of symptoms and severity of airflow limitation, further evaluation is warranted.

Figure 1. 2017 GOLD guideline of COPD treatment.

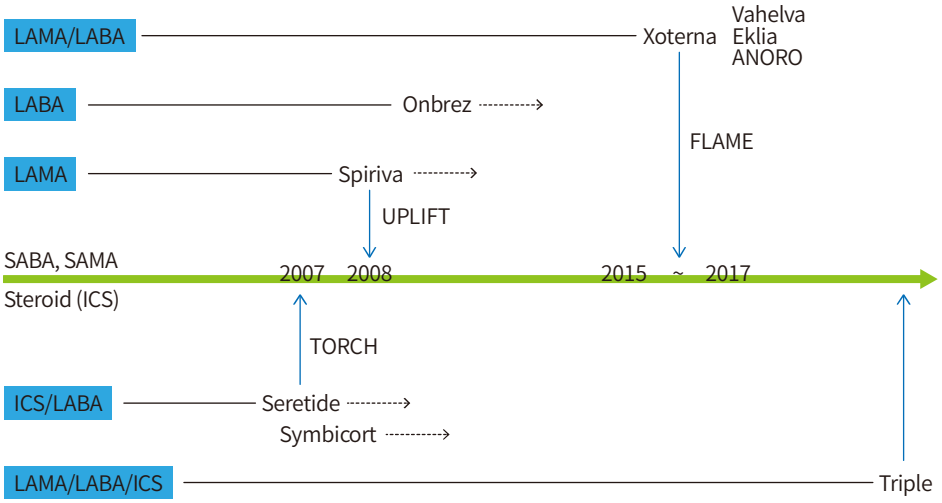


Figure 2. Historical flow of inhalers in COPD treatment.

한 흡입제 도입을 시간에 따라 개괄적으로 요약한 그림은 Figure 2와 같다. 이렇게 도입된 수많은 흡입제들이 COPD 환자들의 치료에 있어 큰 도움을 주었을 것이라고 생각된다. 최근에는 triple 흡입제가 도입될 예정으로, COPD 환자에서 흡입제를 적절하게 사용하여 개인 맞춤별 치료를 하는 것이 가능할 것으로 기대된다.

References

1. Curtis KJ, Meyrick VM, Mehta B, Haji GS, Li K, Montgomery H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as an adjunct to pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:1349-57.
2. Güell MR, Cejudo P, Ortega F, Puy MC, Rodríguez-Trigo G, Pijoan JI, et al. Benefits of long-term pulmonary rehabilitation maintenance program in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Three-Year Follow-up. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:622-9.
3. Moore E, Newson R, Joshi M, Palmer T, Rothnie KJ, Singh S, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on exacerbation number and severity in people with COPD: an historical cohort study using electronic health records. Chest 2017; 152:1188-202.
4. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. Lancet 2015;386:1066-73.
5. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. JAMA 2016; 315:2178-89.
6. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015;385:857-66.
7. Rennard SI, Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, et al. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting β2-agonist fixed-dose combination: RE(2)SPOND rationale and study design. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:1921-8.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:1543-54.
10. 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.
11. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34.
12. Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, Grönke L, Hamilton A, Zhai D, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat(®) is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler(®) (ENERGITO(®) study). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:193-205.
13. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. Adv Ther 2017;34:2518-33.
14. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017;389:1919-29.
15. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016;388:963-73.
16. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy

for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:438-46.
17. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med 2018;378:1671-80.
18. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:1076-84.

V 만성기관지형 표현형의 임상적 중요성 및 치료법

강보형

동아대학교병원 호흡기내과

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

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

Corresponding author: Bo Hyoung Kang, M.D.
Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-2880, Fax: +82-51-240-5842, E-mail: eeyoun@dau.ac.kr

1. 서론

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

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

2. 발생빈도와 위험인자

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

vs. 42.0%, p<0.001) 보고하였다.

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

3. 임상적 중요성

1) 폐기능 감소

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

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

2) COPD 급성악화

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

3) 삶의 질

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

4) 사망률

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

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

없다고 보고하였다[15]. 즉, 만성기관지염은 호흡기관련 사망률과는 연관성이 있으나, 전 원인 사망률간의 관계는 추가적인 연구가 필요하다.

4. 치료전략

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

1) 금연

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

2) 점액용해제 및 거담제

점액용해제와 거담제의 효과에 대해서는 많이 연구되지는 않았으나 고장성 식염수 흡입요법이 점액의 점도를 낮추고 기침을 촉진하여 객담배출을 용이하게 해준다는 연구가 있다[18].

3) 기관지확장제

COPD 치료에 기본이 되는 기관지 확장제 역시 만성기관지염의 증상 완화에 도움을 준다. 그 중 methylxanthines과 속효성 β_2 항진제는 섬모운동의 향상, 점액의 점성 감소, 기관지 확장을 통해 객담제거를 용이하게 해준다[19-21]. 지속성 β_2 항진제 역시 비슷한 효과를 보이는데, 점액섬모운동의 향상 뿐만 아니라 폐의 과다팽창을 감소시키고 최대호기유량을 증가시켜 기침을 효과적으로 할 수 있게 해준다[22]. 반면, 또 다른 기관지 확장제인 항콜린제는 기관지 확장 및 mucin 분비를 감소시킴으로써 객담제거에 효과적일 것으로 생각되나, 기관지표면을 건조시킴으로써 오히려 객담배출을 어렵게 할 수도 있다. 약 40명의 COPD 환자들을 대상으로 시행한 Hasani 등[23]의 연구에서는 항콜린제 사용이 기침의 횟수는 조절할 수 있었지만, 섬모운동의 향상은 없다고 발표하였고, Casaburi 등[24]도 tiotropium의 사용이 COPD 환자들의 폐기능 향상에는 도움이 되나 기침, 가래 등의 증상 호전에는 효과가 없었음을 보고하였다.

4) 항생제

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

5) Glucocorticoids

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

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

5. 요약

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

References

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

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

VI 성인 기관지확장증의 치료

여유미[1], 정승준[2], 이 현[2]

[1]한양대학교 구리병원 호흡기알레르기내과, [2]한양대학교 서울병원 호흡기알레르기내과

The treatment goals of non-cystic fibrosis adult bronchiectasis are to relieve symptoms, improve quality of life, and prevent acute exacerbations. Bronchiectasis patients with chronic respiratory symptoms are recommended receiving chest physiotherapy (postural drainage, expiratory flow modification, instrumental techniques, and pulmonary rehabilitation) by a trained physiotherapist to control respiratory symptoms. *Pseudomonas aeruginosa* is known to be associated with severe symptoms, poor quality of life, frequent acute exacerbations, and high mortality in bronchiectasis patients. Therefore, the eradication of *P. aeruginosa* is recommended despite low quality of evidence. This is a brief review of the treatment of bronchiectasis based on the recently released European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis.

Key Words: Bronchiectasis, Treatment

Corresponding author: Hyun Lee, M.D.
Division of Pulmonary Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8350, Fax: +82-2-2292-1477, E-mail: namuhanayeyo@hanyang.ac.kr

1. 서론

기관지확장증(bronchiectasis)은 호흡기내과 외래에서 흔히 접하는 질환임에도 불구하고 최근까지 호흡기내과 의사의 관심을 별로 받지 못한 질환이었다. 하지만, 최근 이 질환에 대한 관심도가 높아지면서 유럽과 미국에서는 기관지확장증 레지스트리가 구축되어 활발한 연구가 시행되고 있을 뿐 아니라[1,2], 유럽의 연구자(European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration Registry, EMBARC)들을 주축으로 비낭포성 섬유증(non-cystic fibrosis) 성인 기관지확장증의 치료에 대한 진료지침이 발표되었다. 국내에서도 기관지확장증의 치료에 대한 관심이 높아지고 있어 최근 발표된 유럽호흡기학회의 성인 기관지확장증 진료지침(European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis)[3]을 중심으로 국내 기관지확장증 환자의 치료에 적용할 수 있을 내용을 논하고자 한다.

2. 기관지확장증의 치료 목표

기관지확장증의 치료 목표는 호흡기 증상을 완화시키고 급성 악화를 예방하여 삶의 질을 높이고 병의 진행을 막는 데에 있다[3]. 기침, 가래는 기관지확장증의 가장 흔한 증상이며, 피로, 객혈, 부비동염, 흉통 역시 흔히 발생한다[4]. 삶의 질 저하는 기관지확장증에서 흔히 관찰되는데, 기관지확장증 환자의 St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수는 중증 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease)과 특발성 폐섬유화증(idiopathic pul-

monary fibrosis)의 점수와 비슷한 것으로 알려져 있다[5,6]. 급성 악화는 심한 일상 증상[7], 폐기능 감소[8] 뿐만 아니라 사망률 증가[9]와도 밀접한 연관을 가진다.

3. 기관지확장증의 치료

1) 흉부 물리요법(Chest physiotherapy)

흉부 물리요법는 객담 관리를 위한 기도청결기법(airway clearance technique), 호기 유량 변형 호흡법(expiratory flow modification), 객담 배액을 위한 기구사용법(instrumental technique), 운동 불내성(exercise intolerance)을 치료하기 위한 유산소 및 근력 운동, 호흡근의 위약을 치료하기 위한 흡기 근육 운동(inspiratory muscle training) 등의 호흡 재활을 포함한 포괄적인 물리요법를 의미한다[10,11].

호흡기 증상 중 만성 기침이 있거나 객담을 잘 배출하지 못하는 경우에는 기도청결기법을 먼저 시도하며, 호흡곤란, 호흡근 위약, 운동 불내성 치료를 위해 호흡 재활을 시행해 볼 수 있다. 한편, 기류 제한(airflow limitation)이 동반되어 있을 경우 기관지확장제(bronchodilator)를 사용해 볼 수 있다[12].

2) 기도청결기법

(1) 체위배액요법

체위배액요법은 전통적으로 가장 많이 시행했던 객담 배액법으로 객담이 누적된 기관지확장증이 있는 폐 부위를 상부에 위치하게 하고 그 부위를 두드려서 객담이 배출되게 하는 방법이다. 체위배액요법은 단독 또는 아래에서 다룰 여러 기구들과 함께 사용될 수 있다[13].

(2) 날숨유량 변형(Expiratory flow modification)

느린 호기(slow expiration)로 객담을 배출하는 방법에는 자발 배액요법(autogenic drainage), ELTGOL (Expiration Lente Totale Glotte Ouverte en infraLatéral, total slow expiration with open glottis and infralateral position) 등이 있으며[14], 강제 호기(forced expiration)를 통해 객담을 배출하는 방법에는 능동적 호흡주기 배액요법(active cycle of breathing technique)과 기침(coughing) 등이 있다[3].

배액 시키고자 하는 부위를 위로 향하게 자세를 취하는 체위배액요법과는 달리 ELTGOL은 배액하고자 하는 부위를 아래쪽으로 향하게 자세를 취한다. 이 자세에서는 아래에 위치한 폐의 부피와 기도의 내경이 감소하게 된다. 이 때 성대를 열고 천천히 숨을 내쉬면 날숨의 유량은 좁아진 기도를 통과해야 하기 때문에 속도가 빨라지게 되어 객담의 배액을 원활하게 할 수 있다(Figure 1). 최근 한 연구는 1년간 하루 2번 ELTGOL을 받은 22명의 환자와 상지 스트레칭 운동을 시행한 22명의 대조군의 객담 배출량, 삶의 질, 급성악화의 빈도를 비교하였는데, ELTGOL을 시행 받은 환자에서 객담 배출량이 더 많았고, 삶의 질이 더 높았으며, 악화의 빈도가 더 적었다고 보고하였다[15].

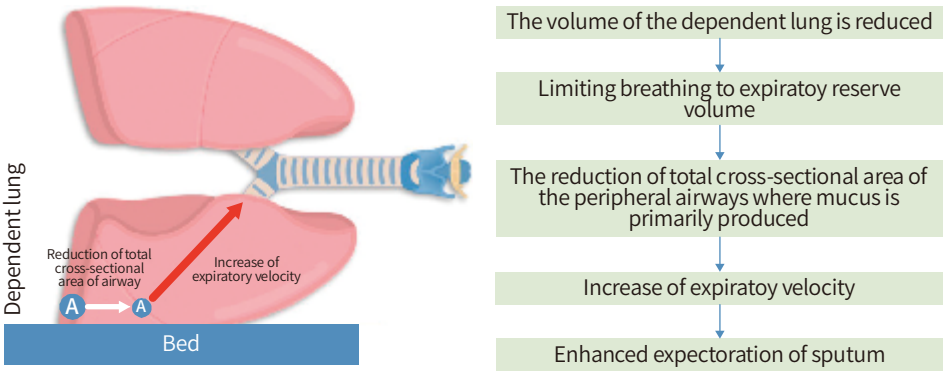


Figure 1. The ELTGOL Technique. ELTGOL, Expiration Lente Totale Glotte Ouverte en infraLatéral; A, peripheral airway.

(3) 기구 사용법(Instrumental technique)

객담 배액을 도울 수 있는 기구에는 호기 시 양압을 전달하는 호기성 양압기구(positive expiratory pressure)와 양압과 동시에 진동을 발생시키는 진동 호기성 양압기구(oscillatory PEP, 예: Aerobika, Acapella) 등이 존재한다. 한 연구에 의하면, 일반적인 호기성 양압기구에 비해 진동 호기성 양압기구를 적용했을 때 기관지확장증 환자의 증상, 폐기능, 삶의 질이 더 호전되었다[16].

(4) 점액작용제 치료(Mucoactive treatment)

통상적인 기도청결기법으로 증상 조절이 안 되어 객담배출을 잘 하지 못하고 삶의 질 저하를 보이는 환자에게는 3개월 이상의 점액작용제의 사용을 고려할 수 있다[3]. 점액작용제로는 점액용해제(mycolytics)[17], 고장성 생리식염수 흡입[18,19], 만니톨 건조 분말 흡입 치료(inhaled dry powder mannitol)[20,21] 등을 고려해 볼 수 있으나, 만니톨 건조 분말 흡입기는 국내에서 기관지확장증의 치료 목적으로 시판되지 않았다. 인체 DNA분해효소(recombinant human DNase)는 실제적인 이득을 보여주지 못했을 뿐만 아니라 한 연구에서는 오히려 급성 악화가 더 빈번하게 발생했기 때문에 권고되지 않는다[22].

3) 운동 불내성 및 호흡근 약화를 위한 호흡재활

운동 불내성 및 호흡근 약화를 가진 기관지확장증 환자는 가능한 호흡 재활 프로그램에 참여하여 주기적인 운동을 하는 것이 좋다. 이때, 모든 재활 프로그램은 환자의 증상, 운동 능력, 질병의 특성을 고려해서 진행되어야 한다[3].

4) 객혈의 치료

최근 발행된 유럽호흡기학회 진료지침에서는 객혈의 치료에 대해 자세히 다루지 않았지만, 객혈은 잠재적으로 기관지확장증 환자의 생명을 위협할 수 있는 합병증이므로 객혈의 적절한 관리는 매우 중요하다. 객혈이 발생하면 우선적으로 기도를 유지해야 하며 산소 공급 및 혈역학적 안정을 유지하도록 최선을 다해야 한다. 객혈을 조절하기 위해 tranexamic acid가 흔히 사용되는데, 최근 시행된 한 메타분석 연구에서는 tranexamic acid를 사용이 객혈의 기간을 단축시킬 수도 있음을 제시하였다[23]. 객혈의 치료를 위해 기관지동맥색전술(bronchial artery embolization) 또는 수술을 고려해 볼 수 있는데, 최근에는 수술에 비해 덜 침습적인 기관지동맥색전술이 선호되는 추세이다[24,25]. 수술은 병변이 국한된 기관지확장증 환자에서 약물 치료 및 기관지동맥색전술과 같은 시술에도 객혈이 조절되지 않은 경우에 고려해 볼 수 있다.

5) 녹농균 관리

객담에서 녹농균이 검출되는 기관지확장증 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 더 심한 증상을 호소하고 폐기능이 낮으며 삶의 질이 저하되어 있다[26]. 이 뿐만 아니라 녹농균은 기관지확장증의 예후와도 관련이 있는데, 녹농균이 검출된 환자는 더 빠른 폐기능 감소와[27] 더 잦은 급성 악화를 경험하였다[26]. 이러한 근거로 기관지확장증 환자의 객담에서 녹농균이 발견되면 박멸할 것을 권유하고 있지만, 녹농균의 제균이 기관지확장증의 예후를 개선할 수 있는지에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

새롭게 녹농균이 발견된 경우 경구 퀴놀론 또는 정주 항생제를 이용하여 제균을 시도해 볼 수 있지만, 편의적인 측면에서 경구 퀴놀론의 사용이 더 용이할 것으로 생각된다[3]. 항생제는 2주간 사용이 권고되는데, 이후 객담검사를 추적하여 제균이 되었는지 확인해야 한다. 경구 항생제로 제균이 되지 않았을 경우에는 정주 항생제를 사용해 제균을 시도해 볼 수 있다. 정주 항생제를 사용한 후에도 제균이 안 되는 경우 유럽호흡기학회 기관지확장증 진료지침에서는 흡입 항생제(colistin, tobramycin, gentamycin) 등을 사용할 것을 권고하고 있는데, 국내에서는 일부 기관에서만 임상시험심사위원회 심의를 걸쳐 비결핵항산균 폐질환 환자 등의 치료에 사용되고 있다[28].

4. 결론

기관지확장증의 치료 목표는 증상을 완화하고 삶의 질을 높이며 급성악화를 예방하는 데에 있다. 치료 목표를 달성하기 위해서는 흉부 물리요법, 객혈의 관리, 녹농균 관리가 매우 중요하다. 하지만, 기관지확장증 치료에 대한 증거 수준이 높지 않을 뿐만 아니라 외국의 진료지침은 국내의 진료 환경을 반영하지 못하기 때문에 우리나라 환자들에게 그대로 적용할 수 없는 한계점을 가지고 있다. 따라서, 향후 기관지확장증 치료에 대한 지속적인 연구가 필요할 뿐만 아니라 국내 실정에 맞는 기관지확장증 진료지침이 필요하겠다.

References

1. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. Chest 2017;151:982-92.
2. Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, Vendrell M, Crichton M, Loebinger M, et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. ERJ Open Res 2016;2.
3. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017;50.
4. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. Respir Med 2006;100:2183-9.
5. Raghu G, King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Leconte I, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). Eur Respir J 2010;35:118-23.
6. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:1543-54.
7. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. Eur Respir J 2016;47:1113-22.
8. Kapur N, Masters IB, Chang AB. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: what influences lung function stability? Chest 2010;138:158-64.
9. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:576-85.
10. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2015;(11):CD008351.
11. Bradley J, Moran F, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD002166.
12. Jeong HJ, Lee H, Carriere KC, Kim JH, Han JH, Shin B, et al. Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at baseline. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:2757-64.
13. Eaton T, Young P, Zeng I, Kolbe J. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chron Respir Dis 2007;4:23-30.
14. Postiaux G, Lens E, Alsteens G, Portelange P. Efficacité de l'expiration lente totale glotte ouverte en décubitus latéral (ELTGOL): sur la toilette en périphérie de l'arbre trachéobronchique. Ann Kinésithér 1990;17:87-99.
15. Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, Alvarez A, Vendrell M. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. Eur Respir J 2018;51.
16. Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. BMC Pulm Med 2013;13:21.
17. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(5):CD001289.

18. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Respir Med 2012;106:661-7.
19. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. Respir Med 2011;105:1831-5.
20. Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, Kolbe J, King G, Stirling RG, et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest 2013;144:215-25.
21. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. Thorax 2014;69:1073-9.
22. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. Chest 1998;113:1329-34.
23. Moen CA, Burrell A, Dunning J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 17:991-4.
24. Wong ML, Szkup P, Hopley MJ. Percutaneous embolotherapy for life-threatening hemoptysis. Chest 2002;121:95-102.
25. Chun JY, Morgan R, Belli AM. Radiological management of hemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:240-50.
26. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive analysis of the impact of pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1602-11.
27. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest 2007;132:1565-72.
28. Jhun BW, Yang B, Moon SM, Lee H, Park HY, Jeon K, et al. Amikacin iinhalation as salvage therapy for refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. Antimicrob Agents Chemother. 2018. doi: 10.1128/AAC.00011-18. [Epub ahead of print]

VII 기관지확장증의 급성 악화

박신희[1], 이세원[2]

[1]강릉아산병원 호흡기알레르기내과, [2]울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Exacerbations of bronchiectasis causes significant morbidity and mortality therefore its prevention is crucial for optimal bronchiectasis treatment. However, very heterogeneous definitions were used for clinical researches on bronchiectasis exacerbation, making it difficult to compare treatment effect. A consensus definition for bronchiectasis clinical trial was recently published. This review discusses the definition and management of exacerbations.

Key Words: Bronchiectasis, Exacerbation, Treatment

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

기관지확장증 환자들은 종종 급성 악화를 경험하며, 이는 기관지확장증으로 인한 이환 및 사망을 증가시킨다. 급성 악화를 겪는 환자에서 염증 반응이 증가하고 삶의 질이 악화되며, 폐기능이 저하된다는 것은 잘 알려져 있다[1,2]. 급성 악화를 경험하는 호흡부전 환자의 경우 1년 사망률은 40%에 이르며[3], 입원하지 않은 기관지확장증 환자에서도 13～16% 정도의 사망률을 보인다[4,5]. 따라서 기관지확장증 환자를 치료할 때 급성 악화를 예방하고 잘 치료하는 것이 꼭 필요하다. 본 종설에서는 급성 악화의 정의 및 평가와 치료에 대해 기존의 외국 진료지침을 기준으로 하여 간략히 다루어 보고자 한다.

1. 급성 악화의 정의

임상적으로 급성 악화란 기관지확장증 환자에서 기침, 객담의 변화, 호흡곤란 등 증상의 악화를 일컫는다. 2010년 영국흉부학회에서 발간한 기관지확장증 진료지침에서는 항생제 치료가 필요한 기관지확장증의 급성 악화를 기침, 객담 성상 및 양의 변화, 천명음, 호흡곤란, 객혈 등 임상 증상 또는 전신 상태의 변화가 있는 경우로 정의하였다[6]. 하지만 기관지확장증 환자에서 급성 악화의 임상적 중요성에도 불구하고, 여러 임상 연구들에서 서로 다른 급성 악화의 정의가 사용되면서 치료 효과에 대한 평가가 정확하게 이루어지기 어려웠다.

이에 Hill 등은 여러 기관지확장증 전문가들의 체계적인 논문 고찰 및 토론을 통해, 임상 연구를 위한 기관지확장증 급성 악화의 정의를 발표하였다[7]. 이들은 급성 악화를 다음과 같이 정의하였다.

기관지확장증 환자에서 다음의 증상 중 3개 이상의 악화가 48시간 이상 지속되고, 의사가 기관지확장증의 치료를 변경하려고 결정한 경우

1) 기침
2) 객담 양 및 점도의 변화
3) 화농성 객담

4) 호흡곤란 그리고/또는 운동 능력 저하
5) 피로감, 위약감
6) 객혈

2. 급성 악화의 초기 평가

기관지확장증의 급성 악화로 진단된 환자에서 병력 청취 및 신체 진찰과 함께 객담 배양 검사가 권장된다. 또한 과거의 객담 배양 결과를 고려하여 적절한 경험적 항균제를 선택하여야 한다[6]. 우리 나라의 경우 결핵의 유병률이 높고, 비결핵항산균 폐질환도 증가 추세에 있으므로 객담 배양 검사 시 항산균 도말 및 배양 검사를 함께 시행하는 것이 추천된다[8].

입원이 필요한 환자의 경우 흉부 방사선 촬영과 함께 필요시 동맥혈가스분석을 시행하고, 산소 치료를 고려할 수 있다. 발열이 있는 경우 혈액검사(CBC, BUN/Creatinine, liver function tests, C-reactive protein 등) 및 혈액 배양 검사를 상황에 맞게 시행한다. 또한 24시간 객담 양 측정을 해보면 임상 경과를 판단하는 데에 도움이 된다. 임상 경과의 호전이 없는 경우 객담 배양을 다시 시행하고, 경험적 항균제의 변경을 고려해야 한다[6].

3. 급성 악화의 치료

새로운 정의에 따르면 급성 악화의 치료에서 꼭 항생제 사용을 고려하지 않을 수도 있으며, 이러한 경증 악화에서는 기존 치료 방법에 변화를 주는 방식을 사용할 수 있다. 예를 들면 N-acetylcysteine과 같은 거담제를 사용하거나, 체위거담, 진동법 등의 분비물 배출법 등이 있다[9,10].

항생제 사용이 필요한 경우 반드시 객담 배양 검사를 시행하며 경험적 항균제를 사용하고, 추후 객담 배양 결과에 따라 항균제의 조정이 필요하다. 경험적 항균제를 사용할 때에는 반드시 이전의 배양 결과를 고려하여야 하며, 이전의 배양 검사 결과가 없다면 amoxicillin을 일차적으로 사용할 수 있다[6]. *H. influenzae*가 상재하는 환자에서는 고용량 amoxicillin을 사용할 수 있으며, *Pseudomonas*가 동정된 환자에서는 경구 ciprofloxacin의 사용이 추천된다[6,8]. 경구 ciprofloxacin을 사용하여 호전이 없는 경우 항녹농균 작용을 가진 정맥 주사 항균제를 사용해야 하며, 영국흉부학회 진료지침에서는 1개 이상의 항균제에 내성을 가진 *Pseudomonas* 감염에서 항생제의 combination therapy를 권고하고 있다[6]. 두 가지 이상의 균이 동정되고, 하나의 내성 패턴 때문에 한가지 항균제로 치료가 불가능한 경우에도 combination antibiotics를 고려해야 한다.

급성 악화 시 흡입 항균제 치료에 대한 연구도 이루어지고 있는데, Bilton 등은 *Pseudomonas*가 동정되는 기관지확장증 환자에서 급성 악화가 있을 때 ciprofloxacin과 함께 tobramycin 흡입 요법을 사용하여 세균학적, 임상적 호전을 보여주었다[11]. 최근 발표된 전향적 연구에 따르면 급성 악화에서 2주간 amikacin 흡입 치료를 정주 항균제 치료에 추가하여 시행하여 객담에서 *Pseudomonas*의 음전이 유의하게 증가함을 보여주었다[12]. 연구된 항균제들은 주로 aminoglycoside를 경험적 항균제에 병합하는 방식이나 국내에서는 아직 흡입 항균제 치료가 불가능하다.

급성 악화에서 항균제는 경구 또는 정주로 14일간 사용하도록 권고하고 있다. 적절한 항균제의 사용 기간에 대해 현재까지 2개의 후향적 연구가 시행되었고, 14일간 정주 항생제로 치료하여 24시간 객담 양 및 균의 강도, C-reactive protein, SGRQ 점수 및 보행검사의 호전을 보여주였다[13,14]. 이보다 짧은 치료 기간이 급성 악화의 치료에 효과적인지에 대한 체계적인 연구는 아직 부족한 상태이다.

연 3회 이상의 급성 악화를 경험한 환자에서 악화 재발을 방지하기 위한 치료로 장기간의 quinolone 치료는 권장되지 않으며[6], 흡입 항균제 또는 장기간의 macrolide 치료가 권고된다[15]. Wong 등은 azithromycin 500 mg 주 3회 투약하는 무작위 이중맹검 위약대조군 연구에서 azithromycin 치료군에서 대조군에 비해 급성 악화를 줄이고 삶의 질이 개선됨을 보여주었다[16]. 이후 여러 메타 분석에서도 장기간의 macrolide 치료가 급성 악화의 빈도를 줄여주고 삶의 질을 향상시키며, 폐기능을 호전시키는 것으로 나타났으나[17,18], 약제 사용으로 인한 내성 빈도의 증가 및 심혈관

계 부작용 등은 처방을 신중히 생각해 보아야 할 문제이다.

References

1. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Inflammatory responses, spirometry, and quality of life in subjects with bronchiectasis exacerbations. Respir Care 2015;60:1180-9.
2. Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. Respir Res 2015;16:16.
3. Alzeer AH, Masood M, Basha SJ, Shaik SA. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. BMC Pulm Med 2007;7:17.
4. Steinfort DP, Brady S, Weisinger HS, Einsiedel L. Bronchiectasis in Central Australia: a young face to an old disease. Respir Med 2008;102:574-8.
5. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. Respir Med 2007;101:1390-7.
6. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Non-CF Bronchiectasis Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65:577.
7. Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. Eur Respir J 2017;49.
8. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:647-56.
9. Main E, Grillo L, Rand S. Airway clearance strategies in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:251-66.
10. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, Steward R, Button BM, Thompson BR, et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis. Respirology 2017;22:1084-92.
11. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis. Chest 2006;130:1503-10.
12. Ailiyaer Y, Wang X, Zhang Y, Li C, Li T, Qi Q, et al. A prospective trial of nebulized amikacin in the treatment of bronchiectasis exacerbation. Respiration 2018;95:327-33.
13. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:657-65.
14. Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. Eur Respir J 2009;33:312-8.
15. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017;50.
16. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380:660-7.
17. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e90047.
18. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relph N, Felix LM, Evans DJ, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. Macrolide antibiotics for bronchiectasisCochrane Database Syst Rev 2018;3:CD012406.

VIII 2018 새롭게 개정된 대한민국 COPD 진료지침

이진국[1], 박용범[2,3]

[1]가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과, [2]한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기알레르기내과,
[3]한림대학교 의과대학 폐연구소

In the year 2018, Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases (KATRD) has revised chronic obstructive pulmonary disease (COPD) guideline. In the assessment, forced expiratory volume in one second (FEV_1) less than 60% of predicted is included as criteria for high risk group. Recommended medication for group "Ga" is short acting beta agonist. For patients with group "Na", long acting beta agonist (LABA), long acting muscarinic antagonist (LAMA), and also LABA plus LAMA (LABA+LAMA) combination were equally recommended as first line treatment. For group "Da", LABA+LAMA was recommended as first line treatment.

Key Words: COPD, Guideline, Treatment

Corresponding author: Yong Bum Park, M.D.
Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150, Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea
Tel: +82-2-2225-2754, Fax: +82-2-2224-2569, E-mail: bfspark2@gmail.com

1. Introduction

최근 대한결핵 및 호흡기학회는 2018 대한민국 COPD 진료지침을 개정하여 발표하였다. 본 종설에서는 이전 지침과 바뀐 부분, GOLD document와의 차이점, 국내의 특수한 현실이 반영된 부분을 중심으로 기술하도록 하겠다.

2. 정의, 역학, 원인, 기전

COPD는 다음과 같이 정의할 수 있다. "완전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 기도와 폐 실질의 이상에 의해 발생하며 예방과 치료가 가능하다. 매우 흔한 질환이기 때문에 전 세계적으로 심각한 사회 경제적 영향을 미친다. 급성 악화가 자주 발생하고 정상인에 비해 동반질환이 흔하여 COPD의 중증도와 예후에 영향을 미친다." 이전 정의와 비교하여 가장 크게 달라진 점은 COPD를 예방과 치료가 가능하다고 기술한 점이다. COPD는 비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 질환이다. 하지만 많은 환자들에게서 COPD 치료 약제에 의해 일부 폐기능의 호전 소견이 관찰되고, 조기에 COPD를 발견하여 관리하면 질환이 진행하는 것을 예방할 수 있다. 이와 같은 이유로 질환 정의에 있어 예방과 치료가 가능하다는 문구가 삽입되었다.

흡연이 미치는 영향과 함께, 과거에는 FEV_1의 상대적인 급속한 감소가 COPD의 진행에 중요한 영향을 준다고 알려져 왔으나, 최근 외국의 대규모 코호트 연구 결과에서 급속한 FEV_1의 감소가 없더라도 젊은 나이에 FEV_1이 감소되어 있으면 COPD로 진행할 수 있다고 보고되었다(Figure 1)[1].

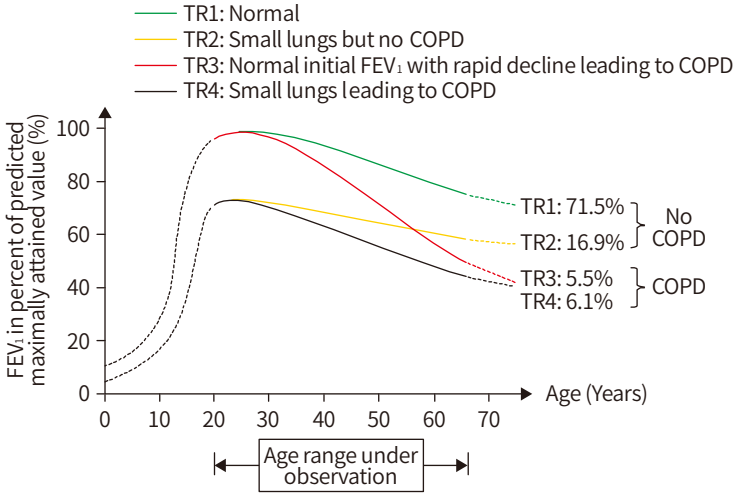


Figure 1. Longitudinal lung-function trajectories.

호흡기 감염은 COPD의 원인이 될 수 있음이 알려져 있다. 국내에서는 외국과 달리 과거 결핵을 앓고 난 후 기류제한이 발생된 환자가 매우 많다. 따라서 흡연력이 없다 하더라도 X선/CT에서 과거 결핵 흔적이 보이는 경우 COPD를 의심해 보아야 한다. 특히, 결핵에 의해 파괴된 폐 병변(Tb destroyed lung) 소견이 보이는 많은 경우에서 폐기능 장애와 함께 기류제한이 동반되어 있으므로 반드시 폐기능 검사를 시행하여야 한다[2].

3. 진단 및 평가

본 지침에서는 지난번 지침과 동일하게 환자를 가, 나, 다군으로 구분하였다. 또한 이전 지침과 동일하게 고위험군을 나누는 기준으로 악화력과 함께 폐기능(FEV_1 60% 미만)을 유지하였다(Figure 2). 이는 GOLD document와 가장 큰 차이점이라고 하겠다. 폐기능을 GOLD와 달리 국내 지침에서 고위험군 기준 중 하나로 유지하기로 한 이유는 다음과 같다. 1) 국내 폐기능 검사 시행률이 낮고 특히 1차의료에서 폐기능이 거의 시행되어지지 않고 있기 때문에 폐기능의 중요성 및 필요성을 강조하기 위함. 2) 폐기능이 환자의 예후를 잘 반영함이 여러 선행연구에서 증명되어 있음. 3) 폐기능 60% 기준으로 했을 때 50% 기준인 GOLD 2011과 비교하여 더 환자의 악화를 잘 예측하였음[3]. 4) 폐기능 60% 기준을 유지하였을 때 더 많은 환자군이 다군으로 분류되고 그에 따라 치료 선택 폭이 넓어짐. 5) 환자의 악화력만 가지고 고위험군을 분류하였을 경우 신환은 악화력이 없기 때문에 저평가될 가능성이 높음. 6) 환자의 기억력이 정확하지 않기 때문에 악화력이 부정확할 수 있음. 이와 더불어 국내 지침은 GOLD와 달리 C, D군을 하나로 합하여 다군으로 분류하였다. 그 이유는 실제 C군 수가 매우 적고, 선행연구에서 C군 예후가 B군보다 더 좋게 나오기도 하였기 때문이다. 실제 국내 코호트 대상으로 시행한 연구에서도 C군 수는 매우 적은 것을 볼 수 있다[4].

4. 안정 시 COPD 치료

국내 지침에서 권고하는 안정 시 COPD 치료는 다음과 같다(Figure 3). 가군에서는 1차 약제로 필요시 SABA 사용을 권고한다.

나군의 경우 1차 약제로 LABA, LAMA, 또는 LABA+LAMA 복합제를 동등하게 권고하였다. 이점은 GOLD와 큰 차이점이라고 하겠다. GOLD의 경우 LABA 또는 LAMA를 B군에서 1차 약제로 사용하고, 환자 증상이 지속될 경우 LABA+LAMA 복합제를 사용하도록 권고하고 있다. 국내 지침에서 LABA+LAMA를 나군에서 1차약제로 권고한

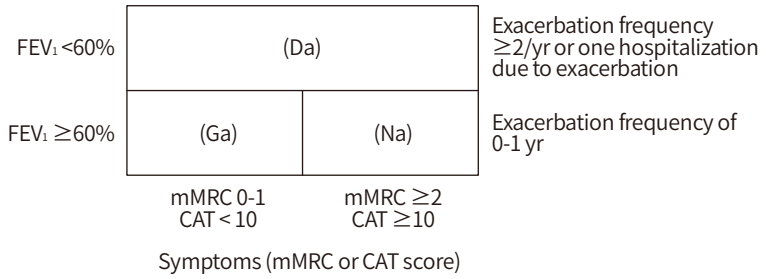


Figure 2. Classification of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). FEV_1: forced expiratory volume in 1 second; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea score; CAT: COPD assessment test score.

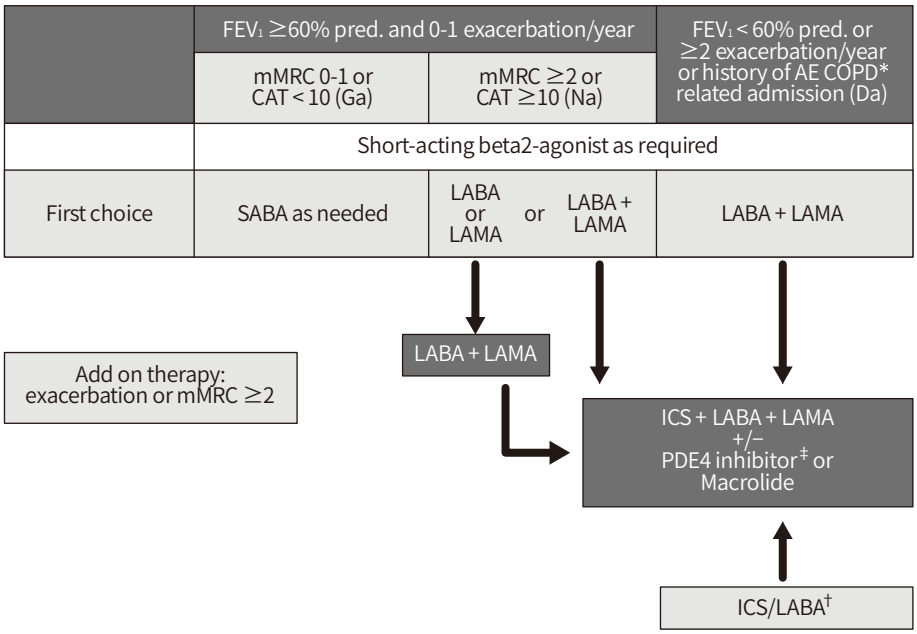


Figure 3. Pharmacologic treatment algorithms. *AE COPD: Acute exacerbation of COPD, ‡Postbronchodilator FEV_1 < 50%, symptoms of chronic bronchitis, and a history of exacerbations. †Asthma overlap or high blood eosinophil. SABA: shortacting β2-agonists; LABA: long-acting β2-agonists; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; PDE4: phosphodiesterase-4; ICS: inhaled corticosteroid.

이유는 다음과 같다. 1) 본 지침 위원들이 시행한 systematic review & meta 분석을 시행한 결과 LABA+LAMA 복합제가 단일제제에 비해 모든 outcome 면에서 우월하였다. 2) LABA+LAMA 복합제가 단일제와 비교하여 부작용 발생에 차이가 없다. 3) 국내에서는 LABA+LAMA 제제가 단일제와 가격이 거의 비슷하다.

다군의 경우 LABA+LAMA를 1차 약제로 추천한다. 다만, 말초혈액 호산구 수치가 높거나 천식과 중복된 환자의 경우 ICS+LABA를 1차 약제로 추천하였다. 1차 약제 사용 후에도 호흡곤란 증세가 지속되거나 악화가 있는 경우 ICS+LABA+LAMA 3제 요법을 추천하였고, 필요시 macrolide나 roflumilast를 같이 사용하도록 권고하였다.

본 지침에서는 GOLD에는 언급되지 않았던 조기 COPD에 대해 별도의 장을 만들어 기술하였다. 흡연력이 있고 증상이 있는 40세 이상 환자에게 폐기능 검사를 시행하도록 권고하였다. 아직까지 조기검진의 대상 및 효과에 대해 근거가 부족한 상황이다. 하지만 국내 COPD유병률이 서양에 비해 훨씬 높고, 폐기능 검사 비용이 서양에 비해 훨씬 저렴하며, 조기 환자를 찾아 금연시키는 것만으로도 환자에게 이로운 점이 많기 때문에 본 지침에서는 폐기능 검진을 권고하였다. 또한 국내에서 시행된 연구에 따르면 조기 COPD 환자들이 시간이 지남에 따라 결국 병이 진행하고 의료이용이 증가하게 되며 궁극적으로는 악화에 이르렀다[5,6]. 국내 많은 COPD 환자가 진단받지 못하는 현실을 고려할

때 고위험군을 대상으로 조기에 진단하고, 금연 유도, 예방접종, 적절한 약물치료 등을 통한 조기 COPD 환자의 적극적 관리가 매우 중요하다.

5. COPD의 급성 악화

COPD 급성 악화 시 치료 약제로 기관지확장제, 스테로이드, 항생제가 권고된다. 전반적인 급성악화 치료나 관리의 경우 한국 지침과 GOLD와 큰 차이를 보이지는 않는다. 하지만 스테로이드 용량과 기간에 있어 약간의 차이가 있다. 국내 지침에서는 급성악화 시 prednisolone 기준 30～40 mg을 10～14일 사용하는 것을 권고하였다. 하지만 GOLD의 경우 40 mg을 5일간 사용하도록 권고하고 있다. 국내 지침에서도 5일 치료가 14일 치료보다 열등하지 않았다는 연구[7] 결과를 언급하고는 있다. 국내 COPD 환자의 경우 서양 환자에 비해 BMI가 적기 때문에[8] 전신 스테로이드 용량 결정 시에도 이런 점들이 고려되어야 한다. 체중이 적거나 나이가 많은 환자에게 고용량 전신 스테로이드를 사용하게 되면 부작용 발생 위험이 증가될 수 있다. 따라서 국내 환자에게 30～40 mg으로 스테로이드 양 선택을 폭넓게 권고하는 것이 합리적이라고 생각된다. 악화 시 전신 스테로이드 치료 기간에 대해서는 아직 논쟁이 있고 잘된 연구가 하나이기 때문에 5일 치료가 적합한지 결론내리기에는 성급한 부분이 있다. 이 부분은 추후 더 많은 evidence가 나온 후 재논의되어야 할 것으로 생각된다.

6. 결론

대한민국 COPD 진료지침은 GOLD document를 근간에 두고 제작하였으나, 몇몇 부분에서 GOLD와 차이를 가지고 있다. 이러한 차이점들은 서양과는 다른 한국 현실이 반영된 결과이다. 국내 지침 제작 과정에서 전문가들의 심도있는 논의가 있었고, 결정 과정에서 문헌 검색과 meta 분석 결과가 반영되었다. 추후 국내 지침과 GOLD와의 차이점에 대한 연구가 진행되어야 한다.

References

1. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2015;373:111-22.
2. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:67-75.
3. Hwang YI, Park YB, Oh YM, Lee JH, Kim TH, Yoo KH, et al. Comparison of Korean COPD guideline and GOLD initiative report in term of acute exacerbation: a validation study for Korean COPD guideline. J Korean Med Sci 2014;29:1108-12.
4. Rhee CK, Kim JW, Hwang YI, Lee JH, Jung KS, Lee MG, et al. Discrepancies between modified Medical Research Council dyspnea score and COPD assessment test score in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1623-31.
5. Rhee CK, Kim K, Yoon HK, Kim JA, Kim SH, Lee SH, et al. Natural course of early COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:663-8.
6. Lim JU, Kim K, Kim SH, Lee MG, Lee SY, Yoo KH, et al. Comparative study on medical utilization and costs of chronic obstructive pulmonary disease with good lung function. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:2711-21.
7. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2223-31.
8. Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:2465-75.

IX 만성폐쇄성폐질환의 밸브 치료

윤호일

서울대학교 의과대학 내과학교실

Hyperinflation is a major physiological change that causes dyspnea, FEV1 decline, and exercise intolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. To reduce hyperinflation and to minimize the morbidity and mortality of surgical lung volume reduction, bronchoscopic volume reduction therapies have been developed. This article will review various modalities of bronchoscopic lung volume reduction therapies.

Key Words: Hyperinflation, Emphysema, Bronchoscopy

Corresponding author: Ho Il Yoon, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, 103, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-31-787-7036, Fax: +82-31-787-7041, E-mail: dextro70@gmail.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환 환자의 호흡곤란, 운동능력, 삶의 질, 그리고 사망률이 과팽창과 관련되어 있다는 사실은 잘 알려져 있다[1-3]. 이러한 이론적 배경을 바탕으로 과팽창을 줄이기 위해 오래 전부터 폐용적축소술이 시행되었으나 비교적 높은 수술합병증의 발생으로 널리 시행되지 못하였다. 이후 기관지내시경을 이용한 내시경용적축소술(endoscopic volume reduction therapy)이 발전하면서 폐기종 환자의 새로운 치료법으로 각광받고 있다. 내시경용적축소술에는 여러 가지 방법이 있지만 이 글에서는 그 중에서도 가장 많이 연구되고 시행되고 있는 기관지내 밸브 삽입술에 대해 알아본다.

2. 폐용적축소술

최초의 폐용적축소술이 1957년에 시행된 이래, 그 효과 및 기전에 대해 많은 연구가 있었다[4]. 이러한 연구 결과들에 의하면 폐용적축소술은 가장 파괴가 심하고 과팽창된 폐를 절제함으로써, 흉곽내 과팽창을 줄이고, 호흡수를 감소시키며, 운동능력을 개선시키는 것으로 보고되었다[5,6]. 하지만 효과에 대한 명확한 증거를 얻기 위해 2003년 미국에서 National Emphysema Treatment Trial (NETT)이 시행되었다[7]. 이 결과에 따르면, 폐용적축소술(lung volume reduction surgery)은 전체 환자의 사망률을 줄이지는 못하나, 주된 폐기종이 상엽에 있는 환자 중, 기저 운동능력의 감소가 심한 일부 환자에서는 사망률을 감소시키는 것으로 발표되었다. NETT 결과는 폐기종의 치료목표로서의 volume reduction의 유효성을 입증하는 동시에, 수술로 인한 합병증을 무시할 수 없다는 점을 증명함으로써, endoscopic volume reduction의 개발을 결과적으로 촉진시켰다.

3. Endobronchial valve placement for COPD

Endobronchial valve는 기관지로 공기가 들어가는 것은 막으면서 나오는 것은 허용하는 one way valve로 디자인되어 있다. 따라서 이 밸브로 한 엽(lobe)으로 들어가는 모든 segmental bronchus를 막으면, 자연스럽게 lobar collapse를 유발할 수 있다. 따라서 이론적으로 hyperinflation에 의한 증상을 줄이고, 운동능력을 개선시킬 수 있다.

2010년에 시행된 최초의 무작위배정연구는 비교적 작은 크기의 효과만을 입증하였으나[8], 이 연구의 post hoc 분석에서 흉부전산화단층촬영에서 complete fissure를 보인 경우에 반응이 좋은 것으로 확인되었다[9]. 이를 통하여 기관지 내 밸브가 효과를 보이기 위해서는 한 엽과 인접한 다른 엽 사이에 collateral ventilation (CV)이 없어야 한다는 점이 확인되었으며, 이후의 연구들에서는 사전에 Chartis system을 이용하여 CV(－)를 확인한 후 시행하게 되었다.

2015년에 발표된 Stelvio 연구에서는 heterogenous emphysema 뿐 아니라 homogenous emphysema 환자도 연구에 포함되었으며, 대조군에 비해 140 mL의 FEV1 개선을 보였다. 삶의 질을 나타내는 지표인 SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) 점수는 14.7점으로 개선을 보고하였다[10].

4. 유사한 다른 치료들

Endobronchial valve 외의 bronchoscopic volume reduction therapy로는 endobronchial coil placement, sclerosing agent therapy 등이 있다.

Endobronchial coil therapy는 구부러진 형태의 형상기억합금을 기관지 내에 삽입함으로써 통기와 무관하게 물리적으로 폐의 용적을 줄이는 치료이다. Fissure의 completeness나 collateral ventilation 유무에 관계없이 시행할 수 있는 장점이 있다. Endobronchial coil도 endobronchial valve와 마찬가지로 6분 보행거리, FEV1, SGRQ 등을 개선시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다. 가장 대규모 연구인 RENEW trial 결과에 따르면, 시술군에서 대조군에 비해 FEV1이 130 mL 개선되었으며, SGRQ 점수는 8.9점 개선되었다[11].

Sclerosing agent therapy는 두 가지가 시도되고 있는데 bronchial thermal vapour ablation과 sealant therapy가 그것이다. Theramal vapour ablation은 국소적으로 뜨거운 증기를 이용하여 섬유화와 폐허탈을 이루는 것을 목표로 한다. 소규모의 무작위배정 대조군 연구에서 FEV1, 삶의 질, 그리고 운동능력의 개선을 보고하고 있다[12].

5. 결론

Bronchoscopic volume reduction therapy는 surgical volume reduction을 대신하여 폐기종 환자의 폐기능, 증상, 삶의 질, 운동능력을 개선시킬 수 있는 새로운 치료로 각광받고 있다. Endobronchal valve 치료를 선두로 많은 치료들이 개발되었거나 개발 중이며, 약물치료의 발전과 더불어 만성폐쇄성폐질환 치료의 중요한 한 축으로 자리매김할 전망이다.

References

1. Mahler DA, O'Donnell DE. Recent advances in dyspnea. Chest 2015;147:232-41.
2. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. COPD 2006;3:219-32.
3. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. COPD 2007;4:225-36.
4. Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. Am Surg 1957;23:789-804.
5. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:2018-27.

6. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. N Engl J Med 2000;343:239-45.
7. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-73.
8. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233-44.
9. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012;39:1334-42.
10. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. N Engl J Med 2015;373:2325-35.
11. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2178-89.
12. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. Lancet Respir Med 2016;4:185-93.

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 원저(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.go.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.go.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 모두 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 대한의학학술지편집인협의회에서 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
서울아산병원 교육연구관 2층
만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505
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 소괄호 내에 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 아라비아 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 사람들에 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: Lee[1]는--. --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 종용하거나 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
서울아산병원 교육연구관 2층
만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505
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 원고[표지, 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 : _____

OLD
Obstructive Lung Disease

논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

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 6, Number 2 July, 2018

발 행 일: 2018년 7월 21일
편 집 장: 이상도
편집위원: 김덕겸, 김우진, 박용범, 오연목, 이성순, 이세원
이재승, 이지현, 이진국, 이진화, 전민정, 정영주

발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원
(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
서울아산병원 교육연구관 2층
Tel) 02-3010-4652, Fax) 02-3010-4650
E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: 카즈
(04083) 서울시 마포구 성지5길 5-15
Tel) 02-6956-1225, 1226
E-mail) jedit2017@gmail.com, kajconvention@gmail.com