



ISSN 2287-7614

[www.olderf.org](http://www.olderf.org)

# OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 12 | Number 01

**JAN 2024**



- I. 소아기 호흡기발달에 영향을 미치는 환경노출요인
- II. Chronic Cough: The Epidemiology and Disease Burden
- III. Cough Hypersensitivity in Chronic Cough : Mechanisms and Clinical Applications
- IV. Proposed Etiotypes for COPD and Controversial Issues
- V. Biologics : Role in The Treatment of COPD
- VI. Vaccination in COPD
- VII. New Treatment Modalities for Patients with Chronic Bronchitis
- VIII. Osteosarcopenia in Pulmonary Rehabilitation



**폐쇄성폐질환 연구원**

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

## 목 차

---

1	소아기 호흡기발달에 영향을 미치는 환경노출요인 .....	3
	이소연	
2	Chronic Cough: The Epidemiology and Disease Burden .....	7
	김민혜	
3	Cough Hypersensitivity in Chronic Cough: Mechanisms and Clinical Applications .....	11
	오지윤, 송우정	
4	Proposed Etiotypes for COPD and Controversial Issues .....	19
	김상혁, 이현	
5	Biologics : Role in The Treatment of COPD .....	25
	최준영	
6	Vaccination in COPD .....	33
	김정현	
7	New Treatment Modalities for Patients with Chronic Bronchitis .....	37
	이진국	

---

## 1

## 소아기 호흡기발달에 영향을 미치는 환경노출요인

이소연

서울아산병원 어린이병원 소아호흡기알레르기센터

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) poses a growing global burden in morbidity and mortality, yet effective prevention remains elusive. The onset of COPD can occur due to the inability to reach the typical lung function plateau or from an expedited decline in lung function. Various risk factors influence lung development, and these factors can lead to decreased lung function. Therefore, studies should focus on the development of early COPD rather than additional lung function impairment. This paper reviews environmental factors related to impaired lung function that prevents reaching normal lung function during early childhood. The discussed factors include smoking, exposure to air pollution, low birth weight, asthma, and lower respiratory tract infections. Understanding the impact of these factors on lung function during childhood is crucial for developing effective prevention strategies against COPD.

## 서론

만성폐쇄폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 발병은 정상적인 폐기능에 도달하지 못하고 나이가 들면서 폐기능이 저하되거나, 또는 정상적인 폐기능이었더라도 이후 폐기능의 빠른 저하로 인해 발생할 수 있다. 만성폐쇄폐질환은 전통적으로 담배 흡연과 관련이 있다고 여겨져 왔지만, 지난 10년 동안 흡연 이외의 관련 위험 요인의 중요성이 대두되었고, 이러한 요인에는 대기 오염, 직업적 노출, 조절되지 않는 천식, 간접흡연, 감염 질환과 함께, 어린 시절의 다양한 노출로 인한 폐의 성장 저하가 주요한 요인으로 밝혀졌다.<sup>1</sup> 특히 부모의 천식, 엄마의 흡연, 어린 시기 천식이나 호흡기감염과 같은 어린 시기의 위험요인들은 폐기능의 가속된 감소나 만성폐쇄폐질환과 강력하게 연관되어 있다. 정상 폐기능의 자연경과에 대한 설명은 Global Lung Initiative 에서 나온 것으로 33개국 72개 센터에서 수집한 2.5세에서 95세까지의 연령대에서 건강한 비흡연자 97000 여명의 측정치를 이용하여 폐기능에 대한 예측 방정식을 제시하였다.<sup>2</sup> 정상 폐기능의 자연경과는 어린 시절 정상적으로 성장하여 20대 초반에 정상적인 최고치에 도달해야 하고 이후 정상적인 속도로 나이가 들에 따라 감소하는 형태이다. 40세 이전에 80%의 FEV1을 달성하지 못한 사람들 중 26%는 22년간의 관찰 동안 COPD를 발병했으며, 40세에 정상적인 FEV1을 가진 7%는 동일한 기간 내에 FEV1의 가속된 감소로 인해 COPD가 발생하였다.<sup>3</sup> 전자의 경우 성인기의 만성폐쇄폐질환에 대한 감소 노력은 이미 늦은 경우에 해당된다. 따라서, 여기서는 어린 시절 정상 폐기능에 도달하지 못하는 것과 관련된 환경적인 요소들에 대해 정리하고자 한다.

## 1. 흡연

흡연은 성인 만성폐쇄폐질환의 가장 중요한 요인으로 알려져 있지만, 소아기 폐성장 저하에도 많은 영향을 주는 것으로 밝혀져 있다. 특히 외할머니가 아이 엄마를 임신한 기간 동안 흡연을 한 경우 아이 엄마의 천식 발생 위험을 증가시키기도 하고 엄마가 흡연을 하지 않더라도 외할머니의 흡연이 유전자 발현에 영향을 주어 한 세대를 넘어, 특히 남아에서 천식을 가지거나 낮은 폐기능을 가질 위험을 증가시킬 수 있다.<sup>4</sup> 출생 이후에도 간접흡연에 노출되는 경우에도 폐기능 감소와 관련있으며, 엄마가 흡연을 하고, 아이가 성장하여 흡연을 이어서 하면 폐기능에 additive effect 가 있는 것으로 밝혀진 바 있다.<sup>5</sup> 따라서 흡연은 본인의 폐기능 이외에도 자손의 폐기능에도 영향을 줄 수 있으므로 금연에 대한 중요성을 젊은 가임연령의 여성들에게 홍보할 필요성이 있다.

## 2. 대기오염

태아기에 고농도 대기 오염에 대한 노출은 학동 전기 소아와 천식 소아의 폐기능 저하에 영향을 준다는 보고가 있다. 이는 다양한 폐기능 측정을 이용하여 관찰되었고, 출생 이후 대기 오염이나 간접흡연에 대한 노출을 보정한 후에도 의미있는 영향을 주는 것으로 나타났다.<sup>6</sup> 이러한 대기오염 입자에 장기간 노출되면 기관지 상피 세포에서 기도 염증과 산화 스트레스가 유발될 수 있으며, 이는 만성 폐쇄폐질환 발병에 영향을 줄 수 있다. 임신 중기에 고농도의 particulate matter (PM) 2.5 에 노출된 경우 남아에서 6세 폐기능 저하가 보일 수 있다는 보고도 있으나<sup>7</sup> 아직까지 임신 중 대기 오염 물질에서 어떤 물질이 영향을 크게 미치는지, 어떤 시기에 가장 취약한지 등에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

많은 연구들이 생애 초기 노출, 장기적인 대기 오염 노출과 이후 아동의 폐기능과의 관련성을 보여주고 있는데, 그 중에서도 PM2.5와 NO2에 대한 역학적 증거가 일관되게 보고되고 있지만, O3의 경우 소아 폐기능에 미치는 영향에 대해서는 이견이 있다.<sup>8,9</sup> 장기간 노출과 관련된 연관성은 FVC에 비해 FEV1에 대해 더 일관성이 있으며, 총 폐 크기나 성장보다는 기도 지름에 대한 영향이 더 크게 작용하는 것으로 볼 수 있다.<sup>10</sup>

## 3. 출생 체중

메타분석에서는 원인에 관련 없이 낮은 출생 체중은 이후 소아기와 성인 천식과 관련이 있었다.<sup>11</sup> 한 출생 코호트 연구에서 출생 체중과 성인기의 폐기능 사이의 연관성을 보여준 바 있다.<sup>12</sup> 미숙아의 경우 신생아 중환자실 치료가 필요하지 않은 경우에도 기도 제한과 관련 있으며,<sup>13</sup> 기관폐질환 (Bronchopulmonary dysplasia, BPD) 환자의 폐기능 감소는 건강한 미숙아 보다 더 뚜렷하다. 또한, 낮은 출생 체중 자체가 이후 천식의 위험요인으로 작용한다. 하지만 이는 제태기간에서 정상적인 체중인 경우에는 폐기능이 출생 체중과 관련성을 보이지 않으므로, 제태기간 대비 출생 체중이 저하된 경우로 국한된다.<sup>14</sup>

## 4. 천식

소아기 폐기능 저하는 학동기 천식 진단과 관련이 있고,<sup>15</sup> 알레르기감작은 어린 시기의 다양한 감작이 발생한 경우가 폐기능 감소나 기관지과민성 발생과 연관이 있었다.<sup>16</sup> 또한, 지속적인 기침, 어린 시기 다중 알레르기감작, 천

식 발작이 폐기능 성장 감소와 관련이 있었다. 소아기 천식 발생에서 바이러스 감염보다 어린 시기의 알레르기 감작이 더 큰 영향을 주는 것으로 보인다.<sup>17</sup> 또한 천식 약제 사용과 관련 없이 천식 자체로도 폐기능 성장에 더 나쁜 영향을 줄 수 있다는 연구도 있다.<sup>18</sup>

## 5. 하부기도감염

폐기능과 관련하여 어린 시기의 바이러스 감염, 특히 human rhinovirus (HRV) 와 respiratory syncytial virus (RSV) 감염이 소아기 폐기능 감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. HRV 나 RSV 로 인하여 중증 기관지염이 있는 영아의 경우 이후 학동기 천식이나 폐기능 저하의 위험도가 증가하고, 성인기에 도달한 최대 폐기능값 감소와 연관이 있다.<sup>17,19</sup> 한 연구에서는 폐기능이 기관지염 발생 이전에 감소되어 있었고, 이러한 감소는 중기 아동기까지 지속되는 것을 보여 준 바 있다.<sup>20</sup> 하지만, 이러한 바이러스 감염이 면역 반응을 자극하거나 기도를 직접 손상하여 폐기능 감소나 천식을 발생시키는 것인지, 숙주 요인으로 바이러스 감염에 대한 반응으로 폐기능 저하나 기관지과민성이 발생할 수 있는 요소를 가지고 있었던 것인지에 대해서는 아직 추가적인 연구가 필요하다.

## 결론

만성폐쇄폐질환은 전 세계적으로 유병률과 사망률이 증가하고 있지만, 아직도 효과적인 예방법이 부족하다. 만성폐쇄폐질환의 발생은 장기적인 폐기능 손상의 누적 과정이며, 이러한 누적은 태아 시기부터 시작된다. 폐의 발달은 여러 위험 요인에 영향을 받을 수 있으며, 이러한 요인에 의해 폐기능 감소를 가져올 수 있다. 따라서, 추가적인 코호트 연구는 폐기능의 추가적인 손상이 아닌, 초기 만성폐쇄폐질환의 발생에 초점을 둘 필요가 있으며, 폐기능 변화를 어린 시기부터 정기적으로 모니터링한다면 초기 예방에 도움이 되어 만성폐쇄폐질환의 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대한다.

## 참고문헌

1. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
2. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
3. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905-13.
4. Mahon GM, Koppelman GH, Vonk JM. Grandmaternal smoking, asthma and lung function in the offspring: the Lifelines cohort study. *Thorax* 2021;76:441-7.

5. Guerra S, Stern DA, Zhou M, Sherrill DL, Wright AL, Morgan WJ, et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax* 2013;68:1021-8.
6. Shin S, Bai L, Burnett RT, Kwong JC, Hystad P, van Donkelaar A, et al. Air Pollution as a Risk Factor for Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. A 15-Year Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1138-48.
7. Hsu HH, Chiu YH, Coull BA, Kloog I, Schwartz J, Lee A, et al. Prenatal Particulate Air Pollution and Asthma Onset in Urban Children. Identifying Sensitive Windows and Sex Differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1052-9.
8. Schultz ES, Litonjua AA, Melen E. Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution on Lung Function in Children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:41.
9. Avdalovic MV, Tyler NK, Putney L, Nishio SJ, Quesenberry S, Singh PJ, et al. Ozone exposure during the early postnatal period alters the timing and pattern of alveolar growth and development in nonhuman primates. *Anat Rec (Hoboken)* 2012;295:1707-16.
10. Milanzi EB, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH, Oldenwening M, Vonk JM, et al. Air pollution exposure and lung function until age 16 years: the PIAMA birth cohort study. *Eur Respir J* 2018;52.
11. Mu M, Ye S, Bai MJ, Liu GL, Tong Y, Wang SF, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014;23:511-9.
12. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG. Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax* 2003;58:1061-5.
13. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1178-84.
14. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:74-80.
15. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006;355:1682-9.
16. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200-6.
17. Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, Lu ZJ, Stern DA, Gerald LB, et al. A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:607-12.
18. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ, Childhood Asthma Management Program Research G. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:234-41.
19. Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert TV. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:34-44.
20. Turner SW, Young S, Landau LI, Le Souef PN. Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 2002;87:417-20.

## 2

## Chronic Cough: The Epidemiology and Disease Burden

김민혜

이화여자대학교 의과대학 내과학교실 알레르기내과

Chronic cough has not been studied much in terms of epidemiology or disease burden. Because the definition of chronic cough is used differently in each study, and the research design, race, and region of each study are very diverse, it is not easy to obtain accurate and consistent information related to chronic cough. Chronic cough is a common disease with a prevalence of 10%, and is known to affect various aspects of patients' living, including physical, mental, and social activities. It also accompanied by economic burden. However, there is still a significant lack of research on the epidemiology or disease burden of chronic cough. Therefore, large-scale research are essential in the future to make accurate and objective judgments about epidemiology and disease burden caused by chronic cough.

Key words: Cough; Epidemiology; Global burden of disease; Cost of illness

Correspondence should be addressed to: Min-Hye Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

25, Magokdong-ro 2-gil, Gangseo-gu, Seoul, Korea 07804

Fax: +82-2-2655-2076; Tel: +82-2-6986-1642; E-mail: mineyang81@ewha.ac.kr

## 1. 서론

만성기침은 아직까지 역학 정보나 질병 부담 면에서 연구가 많이 되어 있지는 않은 분야이다. 만성기침의 정의에 있어서도 연구마다 다르게 사용 중이며, 각 연구마다 연구 디자인, 인종, 지역들이 매우 다양해서, 만성기침과 관련된 정확한 정보들을 얻는 것은 쉽지 않다.<sup>1</sup> 질병 부담은 유병률뿐만 아니라 육체적, 정신적 영향, 삶의 질, 경제적인 부담 등의 면에서 고려해볼 수 있다. 이에 저자는 그동안 출판된 자료들을 통해 만성기침의 역학 및 질병 부담에 대해 정리해보고자 하며, 이를 통해 만성기침의 중요성 및 연구 필요성에 대해 재고하고자 한다.

## 2. 본론

메타분석 연구에 따르면, 만성기침의 전세계적인 유병률은 9.6%이며, 아프리카에서는 불과 2%, 오세아니아에서 18%까지 관찰될 정도로 지역적인 편차가 매우 크다.<sup>2</sup> 발생률에 대해서는 거의 정보가 없는 편이지만, 최근 연구에



서는 만성기침의 발생율을 100인년 당 1.16 - 5.70 로 보고하고 있다.<sup>3,4</sup> 만성기침은 중년 여성에서 가장 빈번하게 발생하는 것으로 알려져 있으나, 이 역시 지역에 따라 많은 차이를 보인다. 많은 나라에서 만성기침이 가장 흔한 연령은 60대로 관찰되지만, 중국에서는 그보다 훨씬 젊은 30대에 가장 흔하다.<sup>5</sup> 물론 지역적 차이를 보이고 있지만, 한 핀란드 연구에서도 나이가 만성기침의 위험 요인이라는 것이 밝혀진 바 있다.<sup>6</sup> 나이와 지역 외에도, 성별에 따른 차이도 관찰되는데, 만성기침은 여성에서 더 흔히 발생하며, 이것은 아마도 여성에서 기침 반사가 항진되어 있기 때문일 것으로 생각된다.<sup>7</sup> 하지만 이 또한 지역적 차이를 보이며, 그 예로, 한국과 중국에서는 여성보다 남성에서 만성기침이 더 흔히 발생하는 것으로 관찰되며 이 연구들의 저자들은 이러한 현상에 대해 흡연 습관이나 대기 오염의 차이가 영향을 줄 것으로 기술하고 있다.<sup>8,9</sup>

만성기침의 지속 기간이나 경과에 대한 연구도 몇 개 있어 살펴보고자 한다. 연구마다 다르기는 하지만, 약 20-40%의 만성기침 환자들이 10년 이상 지속되는 기침을 갖고 있는 것으로 보고하고 있다.<sup>10,11</sup> 영국의 한 연구에서는 환자의 10%는 30년 이상 지속되는 기침을 갖고있다고 보고하기도 하였다.<sup>12</sup> 국내에서 실시한 후향적 연구에 따르면, 4년간 추적 관찰한 결과, 약 20%의 환자에서 기침이 지속되는 것으로 나타났다.<sup>13</sup> 또한 핀란드의 한 연구에서는 환자의 46%가 5년 후에도 규칙적인 기침이 지속되었는데, 이는 역류성 식도염, 천식, 비염과 같은 기저 질환의 개수와 관련이 있었고, 기초 평가에서 히스타민에 대한 기도 반응성이 적을 수록, 그리고 고장성 생리식염수에 대한 기침 반응성이 강할수록 규칙적이고 지속적인 기침이 남아있을 관련성이 높았다.<sup>14</sup> 영국에서 7-10년 동안 관찰한 추적연구에 따르면, 환자의 14%는 증상이 완전히 호전되었고, 26%는 증상이 개선되었고, 24%는 변화가 없었으며, 36%는 악화되었다. FEV1의 감소가 더 컸고, 그들 중 10%는 비가역적 기도 폐쇄가 발생하였다.<sup>15</sup>

만성기침의 신체적 영향에는 호흡곤란, 피로, 탈진, 수면장애, 흉부 또는 복부에 대한 압박도 포함되며, 심한 경우에는 요실금, 갈비뼈 골절, 탈장, 또는 실신까지도 발생할 수 있다.<sup>7</sup> 만성기침 환자는 잦은 기침 횟수 때문에 고통 받게 된다. 난치성 만성기침 환자들은 낮에는 시간 당 평균 37-65 회의 기침을, 수면 중에는 4-10 회의 기침을 기록하기도 하였다.<sup>16,17</sup> 만성기침을 진단하고 치료하는 과정도 때로는 고통이 될 수도 있고, 또한 그에 소요되는 비용과 시간도 부담이 될 수 있다. 예를 들어, 만성기침 환자는 치료 중 전신 코르티코스테로이드나 항생제 등의 부적절한 사용으로 인해 부작용을 경험하기도 한다.<sup>7</sup> 만성기침의 신체적 영향뿐 만 아니라, 심리적 영향도 매우 중요하며, 만성기침이 없는 환자들에 비해 만성기침 환자에서 불안과 우울 수준이 유의하게 높다.<sup>18,19</sup> 기침의 심리적 영향에서도 성별 차이가 발견되는데, 한 연구에서 여성은 남성보다 훨씬 더 지치고, 우울하거나 활동에 대한 제약을 더 많이 느끼는 것으로 나타났다.<sup>10</sup>

또한, 만성기침은 일상 생활, 사회 및 직장 생활을 포함하여 환자의 삶의 질의 다양한 측면에 영향을 미친다.<sup>7</sup> 한 연구 보고에 의하면, 90%이상의 만성기침 환자가 기침이 삶의 질에 영향을 미치고 그들의 가족과 친구 관계에까지 방해가 된다고 밝혔다.<sup>10</sup> 기침 그 자체 때문이기도 하지만 그로인한 요실금과 같은 동반 증상이나 기침의 원인에 대한 오해로 인해 환자가 불편해지며 사회 생활을 기피하게 된다.<sup>20</sup> 삶의 질 면에서도 성별과 나이에 따라 다를 수 있는데, 국내 연구에서는 건강 관련 삶의 질 측정도구인 EuroQOL-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) 점수를 관찰했을 때, 65세 이상의 여성에서 더 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다.<sup>21</sup> 이것은 아마도 노인 여성에서 기침 민감도가 증가한 영향이거나 혹은 여성에서 더 빈번히 관찰되는 요실금의 영향일 수 있겠다. 2020년에 한국과 대만에서 진행된 연구에서도 만성기침 환자는 만성기침이 없는 대조군보다 건강 관련 삶의 질이 낮고 불안, 우울, 불면을 더 많이 경험한 것으로 나타났다. 또한 만성기침 환자는 만성기침이 없는 대조군보다 장시간 근무, 전체 작업 생산성 및 활동성에서 더 많은 손실이 있음을 보고하였다.<sup>22</sup>

만성기침의 경제적 부담에 대한 연구는 거의 없기는 하지만, 상당한 영향이 있을 것으로 생각된다. 한 핀란드 연구에서는 기침 때문에 12개월 이내에 만성기침 환자의 16%가 7일 이상의 병가를 냈고, 20%는 3회 이상 의사의 진



찰을 받아야했다.<sup>23</sup> 게다가 만성기침 환자는 진단 검사 비용과 치료비 등의 의료 비용을 지출하게 되므로 직접 비용과 간접 비용을 모두 고려해야 하면 경제적 부담도 상당히 클 것으로 예상된다.<sup>7</sup>

### 3. 결론

만성기침은 10%에 가까운 유병률을 보이는 흔한 질환이며, 중년 여성에게 호발하는 것으로 알려져 있지만 나라나 지역에 따라 편차가 있다. 상당 수의 환자들이 수년 이상 증상이 지속되며, 이로 인한 여러가지 신체적, 정신적 영향을 받게 된다. 또한 일상 생활 및 사회 활동에도 영향을 미치고 삶의 질도 떨어뜨리게 되며, 병가로 인한 생산성 저하나 의료 비용 등의 경제적 부담도 동반하게 된다. 하지만 여전히 만성기침의 역학이나 질병 부담에 대한 연구는 상당히 부족하며, 얼마나 많은 환자들이 얼마나 큰 불편이나 어려움을 겪고 있는지에 대한 근거는 많지 않은 편이다. 따라서 만성기침으로 인한 신체적, 정신적 영향, 삶의 질 악화나 경제적 부담에 대한 정확하고 객관적인 판단을 하기 위해 미래에는 대규모 연구 및 평가가 반드시 필요한 상태이다.

### References

1. Lee JH, Kang SY, Yoo Y, An J, Park SY, Lee JH, et al. Epidemiology of adult chronic cough: disease burden, regional issues, and recent findings. *Asia Pac Allergy*. 2021;11(4):e38.
2. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1479-81.
3. Satia I, Mayhew AJ, Sohel N, Kurmi O, Killian KJ, O'Byrne PM, et al. Prevalence, incidence and characteristics of chronic cough among adults from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *ERJ Open Res*. 2021;7(2).
4. Arinze JT, de Roos EW, Karimi L, Verhamme KMC, Stricker BH, Brusselle GG. Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: the Rotterdam Study. *ERJ Open Res*. 2020;6(2).
5. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, Birring SS, McGarvey L, Canning B, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1149-55.
6. Lähti AM, Pekkanen J, Koskela HO. Defining the risk factors for acute, subacute and chronic cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022950.
7. Morice A, Dicpinigaitis P, McGarvey L, Birring SS. Chronic cough: new insights and future prospects. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162).
8. Kang MG, Song WJ, Kim HJ, Won HK, Sohn KH, Kang SY, et al. Point prevalence and epidemiological characteristics of chronic cough in the general adult population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13):e6486.
9. Lai K, Long L, Yi F, Tang J, Chen Z, Chen F, et al. Age and Sex Distribution of Chinese Chronic

- Cough Patients and Their Relationship With Capsaicin Cough Sensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(6):871-84.
10. Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, Masefield S, Powell P, Bücher C, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung.* 2015;193(3):401-8.
  11. Johansson H, Johannessen A, Holm M, Forsberg B, Schlünssen V, Jøgi R, et al. Prevalence, progression and impact of chronic cough on employment in Northern Europe. *Eur Respir J.* 2021;57(6).
  12. Everett CF, Kastelik JA, Thompson RH, Morice AH. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough.* 2007;3:5.
  13. Kang SY, Song WJ, Won HK, Chung SJ, Kim JY, Park HW, et al. Cough persistence in adults with chronic cough: A 4-year retrospective cohort study. *Allergol Int.* 2020;69(4):588-93.
  14. Koskela HO, Lätti AM, Purokivi MK. Long-term prognosis of chronic cough: a prospective, observational cohort study. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):146.
  15. Yousaf N, Montinero W, Birring SS, Pavord ID. The long term outcome of patients with unexplained chronic cough. *Respir Med.* 2013;107(3):408-12.
  16. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2015;385(9974):1198-205.
  17. Smith JA, Kitt MM, Butera P, Smith SA, Li Y, Xu ZJ, et al. Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic cough. *Eur Respir J.* 2020;55(3).
  18. Kuzniar TJ, Morgenthaler TI, Afessa B, Lim KG. Chronic cough from the patient's perspective. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(1):56-60.
  19. Hulme K, Deary V, Dogan S, Parker SM. Psychological profile of individuals presenting with chronic cough. *ERJ Open Res.* 2017;3(1).
  20. Young EC, Smith JA. Quality of life in patients with chronic cough. *Ther Adv Respir Dis.* 2010;4(1):49-55.
  21. Won HK, Lee JH, An J, Sohn KH, Kang MG, Kang SY, et al. Impact of Chronic Cough on Health-Related Quality of Life in the Korean Adult General Population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2016. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020;12(6):964-79.
  22. Yu CJ, Song WJ, Kang SH. The disease burden and quality of life of chronic cough patients in South Korea and Taiwan. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100681.
  23. Koskela HO, Lätti AM, Pekkanen J. The impacts of cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population. *ERJ Open Res.* 2018;4(4).

## 3

**Cough Hypersensitivity in Chronic Cough: Mechanisms and Clinical Applications****오지윤, 송우정**

울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과

Currently, chronic cough is defined as a cough lasting for 8 weeks or longer in adults. However, this duration-based definition may not fully capture the nature of chronic cough as a disease, as it fails to adequately differentiate between a protective reflex and a pathologic phenomenon. While the cough reflex serves as a physiological mechanism protecting the lower airways from aspiration and irritation, in most patients, chronic cough represents a pathophysiological state exceeding its defensive role. Patients frequently report abnormal throat sensations, such as tickling or itching, and also uncontrollable bouts of coughing triggered by trivial environmental or behavioral triggers. Additionally, these patients cough more in response to tussigen inhalation than healthy controls do. These are the main clinical features of cough reflex hypersensitivity and are associated with quality-of-life impairment. A better understanding of the clinical phenotypes and neuro-immune biology of chronic cough may lead to advances in clinical outcomes.

Key words: Chronic cough; refractory cough; hypersensitivity

Correspondence to: Woo-Jung Song, MD, PhD

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asthma-COPD Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, 05505, Seoul, Korea. E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

**서론**

기침 병태생리에 대한 지식은 최근 수십 년 동안 지속적으로 발전해 왔다. 기침 반사 조절과 관련된 미주신경 경로의 해부학적 분포에 기반하는 ‘해부학적 진단 프로토콜’은 만성 기침에 대한 현대 임상 의학의 첫 번째 발전이었다. 천식, 비염, 위 식도 역류 질환 등 만성 기침과 관련된 질환을 진단하고 치료하는 것을 목표로 하는 체계적 진단 프로토콜은 만성 기침 환자의 임상 결과 개선에 크게 기여하였다. 하지만, 이러한 접근법이 듣지 않는 환자도 적지 않음을 알게 되면서, 미 충족 임상적 수요를 해결 하기 위해 만성 기침에 대한 병리생리 기전과 임상 접근법에 대한 새로운 접근이 필요하게 되었다.<sup>1,2</sup>

성인의 만성 기침은 8주 이상 지속되는 기침으로 정의된다.<sup>3</sup> 하지만 지속 기간 기반의 정의는 자극성 유해 물질

노출에 대한 보호 반사로서의 기침과 병적인 상황의 기침을 구분하지 못하기 때문에, 만성 기침의 질병 본질을 완전히 포착하지 못할 수 있다.<sup>4</sup> 기침 반사는 하부 기도를 흡인과 자극으로부터 보호하는 생리적 메커니즘으로 작용하지만, 실제 대부분의 만성 기침 환자에게 있어서는 방어적 역할을 넘어선 병리학적 과민 상태로 나타난다. 환자들은 목 간지럼이나 가려움 등 이상 감각(laryngeal hyper-sensation), 그리고 온도 변화, 향수, 말하기 등 사소한 자극에 의해 유발되는 통제할 수 없는 기침 발작을 겪는다(allotussia).<sup>5,6</sup> 또한, 환자들은 건강한 대조군보다 캡사이신 등 기침 유발 자극 흡입에 더 많이 기침을 한다(hypertussia).<sup>7</sup> 이러한 현상들은 기침 반사 과민성(cough reflex hypersensitivity)의 주요 임상적 특징이다. 본 논문에서는 기침 과민성의 특성과 기전, 임상적 시사점 등에 대해 간략히 살펴보고자 한다.

## 기침 반사 과민성

기침 반사 과민성은 대부분 성인 만성 기침 환자에서 관찰되는 특징이지만, 기전과 임상적 의미는 동반 질환에 따라 다를 수 있다.<sup>8</sup> 예를 들어, 호산구성 천식 환자에서 기침 과민성은 기도 염증으로 인한 결과일 수 있으며(따라서 항염증 치료로 조절될 수 있음)<sup>9</sup>, 난치성 만성 기침 환자에서는 기침의 주요 원인으로 작용하기도 한다.<sup>10</sup> 또한, 기능적 뇌 자기공명영상 연구에서 관찰된 것처럼, 난치성 기침 환자에서는 중추 신경계 기능(특히, 기침 억제 기전)의 변화가 중요할 수 있다.<sup>11,12</sup> 따라서, 기침 과민성의 병태생리에는 여러 요인이 다층 구조로 관여할 가능성이 있다.

클리닉에서 기침 과민성을 측정하는 방법은 확립되어 있지 않다. 전통적으로는 기침유발 자극물질 흡입 후 기침 정도를 측정하는 검사를 사용해왔다. 캡사이신, 구연산, 증류수 또는 아데노신 삼인산(ATP) 등을 활용하는 기침 유발 검사(cough challenge test)는 기침 과민성의 특정 경로를 반영할 수 있지만, 만성 기침 환자와 건강한 대조군을 명확히 구분하지는 못한다. 따라서 기침 유발 검사는 주로 만성 난치성 기침 환자에서 특정 수용체에 대한 기침 약제의 약리 작용이나 기전을 검증하기 위한 연구 목적으로 사용되고 있다.<sup>13</sup>

한편, 기침의 주요 구성 요소들, 예를 들어 중증도, 빈도, 또는 삶의 질 영향을 평가하는 여러 설문 도구들이 잘 개발되고 검증되어 있지만, 기침 과민성도 잘 평가할 수 있는지는 불확실하다.<sup>14</sup> 최근에는 기침 유발자극이나 후두 감각과 같은 기침 과민성 증상 프로파일을 특성화하기 위한 설문지들이 개발되고 있다. 최근 연구에서 사용되고 있는 기침 과민성 설문지(Cough Hypersensitivity Questionnaire)는 기침 유발자극과 목 이상감각을 평가하는 22항목 설문으로, 총 점수는 기침 중증도 및 기침 삶의 질 점수와 유의한 상관 관계가 있다. 한국인 대상 연구 결과, 95%의 성인 만성 기침 환자는 1개 이상의 이상 감각과 기침 유발자극을 경험하며, 설문 평균 점수는 10점이었다(높을수록 과민성 정도가 심함).<sup>5</sup> 하지만 이러한 과민성 설문이 진료 현장에서 얼마나 유용한지는 아직 검증되어 있지 않다.

## 여러 질환에서의 기침 과민성 특성 차이

기침 반사 조절 미주신경 경로와 관련된 여러 질환에서 기침 반사가 항진될 수 있으며, 이러한 현상을 ‘말초 감각(peripheral sensitization)’이라 부른다.<sup>8</sup> 따라서, 이들 질환을 적절히 조절하는 것만으로 기침 반사 과민성을 정상화시킬 수도 있다.

예를 들어, 호산구 기관지염은 만성 기침 환자에서 빈도가 높고 임상적으로 중요한 동반질환이다. 동물 실험 모델

연구에서, 알레르기 염증을 유발하면 기도 감각 신경 세포에서 표현형 전환이 발생하며 TRPV1 수용체 발현이 증가하고 기침 반사가 과민해진다.<sup>9</sup> 호산구 기관지염은 객관적 검사를 통해 확인 가능하며, 스테로이드제 등으로 잘 조절될 수 있기 때문에 만성 기침 진단 초기 단계에서 객관적 검사가 추천된다. 호산구성 기관지염을 진단하고 코르티코스테로이드 치료 반응을 예측하는 전통적인 표준 검사는 유도객담 검사이지만, 시료 처리와 분석에 전문 인력이 필요한데다 환자의 불편함이 있고 검사 결과 확인까지 보통 하루 이상 소요되는 단점이 있다.<sup>15</sup> 이런 점에서 최근에는 호기산화질소 검사가 대안으로 선호된다.<sup>16</sup> 항염증 치료 후 기침 과민성이 호전되는 점에서 이들 환자에서 기침 반사 과민성은 원인보다는 결과 현상에 가깝다고 여겨진다.

한편, 비염과 비부비동염은 만성 기침 환자에서 흔히 동반되는 질환이지만 염증이 기침 과민성의 원인일 가능성은 호산구 기관지염에 비해 상대적으로 낮다. 비강 점막은 미주 신경이 아닌 삼차 신경에 의해 신경 분포를 받고 있으며, 히스타민 또는 알레르기성 비강 염증으로 인한 비강 내 자극은 기침 보다는 재채기 반응을 유발한다. 하지만, 지속적인 비강 염증 자극은 간접적으로 중추신경계에 영향을 미쳐 기침 반사 과민성을 유도할 가능성이 있다.<sup>17</sup> 코염증과 기침 반사의 상호작용은 상부 기도가 외부 자극에 대해 더 쉽게 반응할 수 있도록 도와주는 게이트키퍼 역할을 시사한다. 하지만, 비염 치료가 기침 조절에 어떤 영향을 주는지는 임상 근거가 부족하다. 초기 H1-항히스타민제의 임상 시험에서 기침 결과 개선에 유익한 효과가 보고되었지만, 그 효과가 H1 수용체 길항작용과 관련이 있는지 아니면 중추 항콜린성 효과와 관련이 있는지에 대해서는 논란의 여지가 있었다.<sup>3</sup> 중추 신경계에 미치는 영향이 적은 제2세대 H1-항히스타민제 2주 용법에 대한 임상 시험에서는 위약 대비 기침 개선 효과가 관찰되지 않았다.<sup>18</sup> 한편, 보다 장기적인 약물치료 또는 비강내 코르티코스테로이드 투약의 기침 개선 효과에 대해서는 신뢰성 높은 임상시험이 아직 없다. 과거 후비루 증후군이라고 불리었던 현상에서도 후비루 자체가 기침 과민성의 원인으로 여겨지고 있지는 않으며, 후두 과민성이 후비루 등 물리적 자극에 의해 기침으로 나타나는 현상일 가능성이 높다.

반면, 난치성 만성기침 환자에서는 기침 반사 과민성 자체가 기침의 원인으로 고려될 수 있다. 마약성 진해제, 가바펜틴 또는 프레가발린과 같은 진통제들이 위약 대조 임상 시험에서 기침을 효과적으로 개선시킨 결과는 난치성 만성기침에서의 신경병태생리 중요성을 시사한다.<sup>19-21</sup> 하지만, 이러한 진통제 또는 신경 조절약물에 대한 반응률은 50% 미만이다. ATP 수용체인 P2X3에 대한 길항제인 게파픽산트(gefapixant) 등은 임상 시험에서 우수한 효과를 보였으며, 난치성 기침에서 기침 과민성의 시그널 단일 경로가 있을 가능성을 시사하였다.<sup>22</sup> 하지만, ATP 흡입 기침 유발 검사 결과, 만성 기침 환자와 건강한 대조군을 명확하게 구분하지 못하였다.<sup>23</sup> 또한, P2X3 길항제는 폐섬유증 관련 난치성 기침에게는 상대적으로 효과가 낮았다.<sup>24</sup> 한편, 난치성 기침 환자는 기침 억제 기능이 정상적으로 작동하지 않는 특성을 갖고 있다.<sup>25</sup> 음성 병리 치료(speech pathology therapy)는 난치성 기침 환자에서 기침 빈도와 기침 삶의 질 점수를 개선시키는 데 효과적이었으며<sup>26,27</sup>, 중추신경계 또는 후두의 과민성을 개선시키는 기전을 통해 것으로 추정된다. 따라서 난치성 만성 기침에서도 기침 과민성 기전은 환자마다 다양하고 복합적일 것으로 추정되며, 각 개인에 특화된 치료가 도움이 될 것으로 기대된다.

## 난치성 만성기침 치료: 기침 과민성 조절

기침 반사 과민성은 만성 기침의 주요 병태생리적 특성이지만, 해부학적 접근법을 통해 유발 요인을 찾고 충분히 치료한 후에도 기침이 지속되는 경우에만 기침 조절 치료가 효과적일 것으로 생각된다. 기침 유발 요인이 남아 있는 환자에서는 코데인이나 가바펜틴 단독 요법의 효과가 입증되지 않았다.

유럽호흡기학회 만성기침 진료 지침에서는 난치성 기침 환자에게 저용량 모르핀을 일차 치료 약제로 권장한다.<sup>6</sup>



현재 처방 가능한 약물 중 가장 효과적이며, 저용량 용법의 부작용은 변비, 어지럼증 등으로 예측 가능하고 대부분 경미하다. 약제 반응군은 첫 투약 후 수시간 또는 일주일 내에 극적인 개선을 보이므로<sup>19</sup>, 진료 지침에서는 1-2주 이상 투여 후에도 기침이 개선되지 않는 환자에서는 모르핀 투약을 중단하도록 권고한 바 있다.<sup>6</sup> 하지만, 이 치료는 약 30-50% 이하의 환자에서만 효과가 있으며, 대부분 국가에서 모르핀은 기침약으로 허가되어 있지 않기 때문에 이 권고를 그대로 적용하기는 어렵다. 코데인은 모르핀의 전구약물(pro-drug)으로, cytochrome P450 2D6 유전적 변이로 인해 코데인 약물 대사가 크게 영향을 받아 그 효과를 상대적으로 예측하기 어려운 단점이 있다. 다만, 약제 반응군의 특징은 거의 같기 때문에, 난치성 기침 성인 환자에서는 코데인 치료가 적용될 수 있다. 국내 난치성 만성 기침 환자에게 가장 흔히 처방되는 약제이기도 하다.<sup>28,29</sup> 1-2주 투여 후 기침이 개선되지 않은 환자에서는 코데인을 중단하도록 한다.<sup>3</sup> 한편, 2015년 미국 흉부학회(American College of Chest Physicians) 진료 지침에서는 미국 내 마약 오남용 우려로 인해 모르핀에 대한 권고안을 도출하지 않았다.<sup>30</sup>

가바펜틴과 프레가발린은 난치성 기침 환자 대상 임상 시험 결과가 고무적이었으나<sup>20,21</sup>, 실제 진료 현장에서 체감되는 효과는 크지 않고 부작용이 빈번한 편이다. 중추 신경계에 작용하는 약물 특성상 실제 기침 횟수를 감소시키기 보다는 주관적으로 기침의 영향 인지 정도에 더 많은 영향을 줄 가능성이 있다. 한편, 아미트립틸린은 가바펜틴과 프레가발린에 비해 내약성이 우수하다. 감기 후 지속되는 기침 환자를 대상으로 코데인 등과 비교한 임상 시험이 있다.<sup>31</sup> 하지만 난치성 만성 기침 환자에서 효과가 직접 증명된 바 없으며, 초기 치료에 반응하는 그룹에서 장기간 효과가 지속되는지 불확실하다.

음성병리치료 등 비약물 기침 조절법은 아직 국내에 정식으로 도입되지 않았으나, 기침 유발 요인을 회피하고 후두 자극을 줄이며 의식적으로 기침을 억제하기 위한 행동을 습득하는 것을 목표로 한다.<sup>26,27</sup> 이 치료법은 전문가에 의해서만 시행되어야 하는 복잡한 프로토콜로, 전문가에 의해 시행되지 않는 경우 불확실한 효과와 불필요한 시간 및 비용 문제가 있을 수 있다.<sup>6</sup> 또한, 기관지 확장증 등 환자의 기저 질환에 따라 비약물 기침 조절법을 신중하게 적용해야 하는 경우도 존재한다. 현재 이 치료법은 원인 미상 또는 난치성 기침 환자에게 권고되고 있으나, 사실상 부작용이 없는 치료법이므로 향후에는 치료 적응증이 난치성 기침을 넘어 기저 폐 질환이 없는 만성 기침 환자에게 확장될 가능성이 있다.

저자들은 현재 진료실에서 활용 가능한 간단한 코칭 방법을 개발하여 시도하고 있다. 이 방법은 우선 환자가 (1) 기침-기침 악순환을 멈추기 위해 의식적으로 기침을 줄일 필요성을 이해하도록 하는 것에서 시작한다. 또한, (2) 평소 기침을 유발하는 요인을 인식하고 가능한 그러한 상황을 피하도록 교육한다. 그리고 (3) 기침 충동이 있을 때 물을 마시거나 사탕을 먹거나 주의를 다른 곳으로 돌리는 방법을 시도하도록 하며, (4) 일상에서 목을 자주 가글하는 것에 대해 교육한다(목 위생 교육). 가글 약물이거나 소금물은 목 점막을 건조하게 할 수 있으므로 오히려 도움이 되지 않는다는 점도 참고할 만하다. 오랜 기간 동안 기침 억제에 실패한 경험이 있는 환자들이 대부분이기 때문에, 초기에는 극적인 개선 효과를 기대하기 어려운 편이다. 하지만 많은 환자들이 목 위생에 대한 교육을 새롭게 받아들이며 점진적인 개선 효과를 경험하고 있다.

## 개발 방향

난치성 만성 기침에서 기침 과민성을 조절하고 정상화하기 위한 약물들이 개발되고 있다. 현재까지 가장 큰 관심을 받고 있는 신약은 ATP-P2X3 수용체 차단제이다.<sup>32</sup> ATP는 염증 상황에서 분비, 생산되는 위험신호이며, 미주신경 감각신경세포에는 ATP를 인지하는 P2X3 수용체가 있다. 소수의 환자를 대상으로 한 개념증명(proof of



concept) 임상시험에서 P2X3 수용체 차단제 AF-219 (현재 상품명 gefapixant)는 위약대비 괄목할만한 기침 횟수 개선 효과를 나타내었다.<sup>22</sup> Gefapixant는 작년에 3상 임상시험이 성공적으로 완료되었으며<sup>10</sup>, 현재 일본과 스위스에서 식약처 허가를 얻은 상태이나, 한국을 포함한 여러 국가에서는 허가되어 있지 않다. 그 밖에 P2X3 수용체 선택성을 높인 약물들에 대한 임상시험이 현재 진행되고 있다.<sup>33</sup> 하지만, P2X3 차단제는 난치성 만성 기침 환자의 70~80%에서만 효과적인 것으로 보이며, 폐섬유증 등 폐실질 질환 동반 기침 환자에서 기침 개선에는 큰 효과가 없었다. 반면, 아편양 진해제인 날부핀(nalbuphine)은 폐섬유증과 관련된 난치성 기침 환자에서 효과를 보이고 있다.<sup>34</sup> 이러한 차이는 환자 또는 기저질환 마다 기침 과민성 병태생리가 다르기 때문일 것으로 생각된다.

## 결론

만성기침은 유병율이 높고 삶의 질에 큰 영향을 미치는 만성 질환이며<sup>35,36</sup>, 특히 난치성 만성 기침은 환자들에게 많은 고통을 주는 문제이다. 최근 기침 과민성 신경회로와 병태생리에 대한 연구가 빠르게 발전함에 따라, 난치성 만성기침에 대한 새로운 치료법이 개발되고 머지 않아 진료 현장에도 도입될 것으로 기대된다. 기침 과민성의 기전이 다양한 만큼 새로운 치료 타겟을 발굴하기 위해 지속적으로 연구가 필요하다.

## 참고문헌

1. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, Dal Negro RW, Dicpinigaitis P, Kantar A, McGarvey LP, Pacheco A, Sakalauskas R, Smith JA. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014;44:1132-48.
2. Song WJ, Chung KF. Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:275-84.
3. Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Kim SH, Kim ST, Kim SH, Kim JK, Kim JH, Kim HJ, Kim HB, Park KH, Yoon JK, Lee BJ, Lee SE, Lee YM, Lee YJ, Lim KH, Jeon YH, Jo EJ, Jee YK, Jin HJ, Choi SH, Hur GY, Cho SH, Kim SH, Lim DH. KAAACI Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Chronic Cough in Adults and Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:591-613.
4. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kang MK, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Lee SE, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:146-55.
5. Won HK, Kang SY, Kang Y, An J, Lee JH, Lee SM, Kwon JW, Kim MH, Jo EJ, Lee SE, Kim SH, Kim SH, Chang YS, Kim SH, Lee BJ, Cho SH, Birring SS, Song WJ. Cough-Related Laryngeal Sensations and Triggers in Adults With Chronic Cough: Symptom Profile and Impact. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:622-31.
6. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55.
7. Koskela HO, Nurmi HM, Birring SS. Utility of Cough Provocation Tests in Chronic Cough and

- Respiratory Diseases: A Comprehensive Review and Introduction of New Reference Ranges for the Capsaicin Test. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13:833-49.
8. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, Birring SS, Smith JA, Mazzone SB. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:45.
  9. McGovern AE, Short KR, Kywe Moe AA, Mazzone SB. Translational review: Neuroimmune mechanisms in cough and emerging therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1392-402.
  10. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicpinigaitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, Nguyen AM, Li Q, Tzontcheva A, Iskold B. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022;399:909-23.
  11. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016;71:323-9.
  12. Namgung E, Song WJ, Kim YH, An J, Cho YS, Kang DW. Structural and Functional Correlates of Higher Cortical Brain Regions in Chronic Refractory Cough. *Chest* 2022;162:851-60.
  13. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, Kastelik JA, McGarvey LP, Smith JA, Tatar M, Widdicombe J, European Respiratory S. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007;29:1256-76.
  14. Cho PSP, Birring SS, Fletcher HV, Turner RD. Methods of Cough Assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1715-23.
  15. Lee J-H, Lee J-H, Park S-Y, Koskela HO, Song W-J. Is fractional exhaled nitric oxide a treatable trait in chronic cough: a narrative review. *J Thorac Dis* 2023;15.
  16. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, Kim BK, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Park HW, Kim SS, Chang YS, Morice AH, Lee BJ, Cho SH. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:701-9.
  17. Plevkova J, Song WJ. Chronic cough in subjects with upper airway diseases - analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pac Allergy* 2013;3:127-35.
  18. Lee JH, Oh JY, Kwon HS, Kim TB, Cho YS, Song WJ. Effects of bepotastine, a nonsedating H1-antihistamine, for the treatment of persistent cough and allergic rhinitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *ERJ Open Res* 2023;9.
  19. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
  20. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583-9.
  21. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2016;149:639-48.
  22. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, Smith JA. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385:1198-205.

23. Fowles HE, Rowland T, Wright C, Morice A. Tussive challenge with ATP and AMP: does it reveal cough hypersensitivity? *Eur Respir J* 2017;49.
24. Martinez FJ, Afzal AS, Smith JA, Ford AP, Li JJ, Li Y, Kitt MM, Chronic Cough in IPFSG. Treatment of Persistent Cough in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) with Gefapixant, a P2X3 Antagonist, in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pulm Ther* 2021;7:471-86.
25. Cho PSP, Fletcher HV, Turner RD, Jolley CJ, Birring SS. Impaired cough suppression in chronic refractory cough. *Eur Respir J* 2019;53.
26. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-9.
27. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, Fowler SJ, Ludlow S, Hull JH, Chung KF, Lee KK, Bellas H, Pandyan A, Birring SS. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129-36.
28. Oh JY, Kang YR, An J, Choo E, Lee JH, Kwon HS, Lee JS, Lee SW, Kim TB, Oh YM, Cho YS, Lee SD, Song WJ. Codeine prescription pattern and treatment responses in patients with chronic cough: a routinely collected institutional database analysis. *J Thorac Dis* 2023;15:2344-54.
29. Jo E-J, Lee J-H, Won H-K, Kang N, Kang S-Y, Lee SE, Lee J-H, Kim M-Y, Shim J-S, An J. Baseline Cohort Profile of the Korean Chronic Cough Registry: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Lung* 2023;201:477-88.
30. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, Panel CEC. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
31. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006;116:2108-12.
32. Zheng Z, Huang J, Xiang Z, Wu T, Lan X, Xie S, Lin Z, Tang K, Morice A, Li S, Song WJ, Chen R. Efficacy and safety of pharmacotherapy for refractory or unexplained chronic cough: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;62:102100.
33. Song WJ, Chung KF. Pharmacotherapeutic Options for Chronic Refractory Cough. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:1345-58.
34. Maher TM, Avram C, Bortey E, Hart SP, Hirani N, Molyneux PL, Porter JC, Smith JA, Sciascia T. Nalbuphine Tablets for Cough in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM Evidence* 2023:EVIDoa2300083.
35. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:1479-81.
36. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657-61.



**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

## 4

## Proposed Etiotypes for COPD and Controversial Issues

김상혁<sup>1</sup>, 이현<sup>2</sup><sup>1</sup>동국대학교 의과대학 경주병원 호흡기알레르기내과<sup>2</sup>한양대학교 의과대학 내과학교실 호흡기알레르기내과

The 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recommendation has suggested the term “etiotypes” as a new taxonomy to classify COPD according to various types of potential causes of COPD. Although this new concept has broadened the scope of COPD etiologies from “exposure to noxious particles” to “numerous causes of COPD including infection (e.g. tuberculosis, human immunodeficiency virus infection, etc.) and environmental exposures”, there are concerns about the ambiguous umbrella terminology. For example, there are controversies about whether some respiratory diseases presenting airflow obstruction, such as bronchiectasis, pulmonary infectious conditions such as non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases, and anthracofibrosis can be classified as new etiotypes of COPD. To address this controversy, this review will discuss current evidence on the view of whether these diseases can be classified as new etiologies of COPD.

Key words: COPD, etiotypes, controversy, bronchiectasis, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, anthracofibrosis.

## 1. Introduction

2023년 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 는 만성폐쇄성폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 의 정의를 개정하고 원인에 따른 새로운 분류체계, 즉 etiology를 제안하였다 (1). 2023 GOLD 지침 개정 이전에는 COPD 정의에 포함되는 내용은 다음과 같았다: 1) 호흡 증상과 기류 제한; 2) 유해한 입자 또는 가스에 대한 상당한 노출로 인해 발생하는 기도 및/또는 폐포 이상; 3) 비정상적인 폐 발달을 포함하는 숙주 요인. 2023년부터 GOLD는 다양한 원인에 의해 발생하는 COPD를 포괄적으로 포함하기 위해 “다양한 폐의 상태(heterogenous lung conditions)”를 강조한다. 이러한 변경의 주된 목적은 COPD의 병인과 병인의 다양성을 밝히고, 각 etiology에 따라 COPD 위험 요인의 노출을 줄이기 위한 맞춤형 전략을 제공하는 것이다. 또한 COPD를 적극적으로 조사하여 질병을 예방하고 궁극적으로 퇴치하기 위한 노력을 촉진하려고 한다 (2).

전통적으로 흡연은 COPD의 가장 중요한 위험 요인으로 알려져 있지만, 전 세계적으로 살펴보았을 때에는 흡연 이외의 원인(대기 오염, 직업적 먼지 및 연기 노출, 호흡기 감염 등)이 COPD의 발생에 더 큰 기여를 하고 있으며 (3), COPD는 주로 아시아와 아프리카에 위치한 저소득 및 중간 소득 국가의 사람들에게 불균형적으로 더 큰 영향

을 미친다 (4). COPD의 정의에 etiology의 도입은 COPD의 정의를 더 넓은 범위의 다양한 폐의 상태를 포함하도록 확장함으로써 임상들이 COPD를 조기에 식별하고 되돌릴 수 없는 손상이 발생하기 전에 적절한 예방 조치 및 치료를 제공할 수 있게 도움을 줄 것이다. 하지만, 얼마나 다양한 폐의 상태들이 COPD라는 포괄적 용어(umbrella term)에 포함이 되어 사용될 수 있는지에 대한 우려가 있다 (5).

## 2-1. Controversy 1: bronchiectasis

기관지확장증(bronchiectasis)은 영상의학적으로 기관지의 비정상적 확장이 관찰되는 질환으로, 기침, 객담 및 반복적인 호흡기 감염이 특징적으로 나타난다 (6). 이 두 질환 간의 중복은 매우 흔하여 COPD 환자의 상당 수가 흉부 단층 촬영에서 기관지 확장증을 가지고 있으며, 기관지확장증 환자 중 상당수가 기류 제한이나 COPD를 가지고 있다 (7). 두 질환 간에 상당한 중복이 관찰됨에도 불구하고 기관지확장증은 전통적으로 COPD와는 별개의 질환으로 간주되었다.

기관지확장증이 기류 제한을 흔히 가지고 있음에도 불구하고, 기관지확장증이 COPD의 새로운 etiology으로 분류해야 하는지에 대해서는 논란이 있다. 최근 GOLD 위원회는 기관지확장증을 COPD의 “etiology”으로 부르는 것은 부적절하다고 언급하였다 (8). GOLD 위원회는 기관지확장증이 자신만의 다양한 원인을 가지며 자체적인 병리학적 실체를 가지고 있기 때문에 기관지확장증은 COPD의 etiology보다는 중요한 동반 질환으로 파악되어야 한다고 주장하였다.

다른 이유로 기관지확장증의 주요 치료 전략이 COPD의 치료 전략과 다르다는 점을 들 수 있다 (9). 국외의 여러 기관지확장증 치료 지침은 COPD를 동반한 기관지확장증 환자에게 기관지확장제 사용을 권고하지만, 기관지확장증 치료의 핵심이 기도청결법(airway clearance technique)인 반면, COPD 치료의 핵심은 기관지확장제(bronchodilator)의 사용이다 (1, 10, 11). 또한, 기관지확장증의 치료에 기관지확장제의 효과는 아직 명확히 확립되지 않았다. 기관지확장제의 사용이 기류 제한을 가진 기관지확장증 환자의 폐기능을 향상시킬 수 있다는 사실은 비교적 잘 연구되었지만, 삶의 질과 악화에 미치는 영향에 대해서는 추가 연구가 필요하다 (12-14). 예로, 흡입용 tiotropium은 기류 제한을 동반한 기관지확장증 환자의 폐 기능을 증가시켰지만, 악화와 삶의 질 감소에 대한 영향은 보이지 않았다 (14). 두 질환의 악화시의 치료법 또한 차이가 있다. 기관지확장증의 악화시에는 항생제가 주로 사용되는 반면 전신 스테로이드의 사용이 일반적으로 권장되지 않는다(10, 11). 반면에 COPD의 악화시에는 전신 스테로이드, 기관지확장제, 항생제의 조합이 흔히 사용된다(1).

## 2-2. Controversy 2: COPD due to infection (COPD-I)

개정된 GOLD 2023 지침에서는 소아 감염, 결핵 관련 COPD, 인간 면역결핍 바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV) 관련 COPD를 감염으로 인한 COPD (COPD-I)의 예로 제시하고 있다 (1). 전통적으로, 이러한 질병들에 의해 발생하는 폐쇄성 폐질환은 COPD로 분류되지 않았음에도 불구하고 감염과 관련된 폐쇄성 폐질환은 매우 흔하다. 이 세 가지 감염 조건과 COPD 사이의 연관성에 대한 많은 데이터가 축적되면서, 이 질환을 COPD-I로 분류하는 것이 타당하며, 이제 COPD-I 환자들에게 다양한 예방 방법과 치료를 제공할 수 있는 근거가 마련되었다는 것은 반가운 소식이다.



### 2-2-1) 결핵 연관 COPD

이전 COPD 정의는 유해 가스에 대한 노출 과거력이 진단 기준으로 포함되었는데, 이는 흡연과 같은 유해 가스에 대한 노출이 없는 폐결핵 병력이 있는 환자에서 관찰되는 기류 제한이 COPD로 간주될 수 있는지에 대한 논쟁을 야기했다. 그러나 점차 증가하는 증거는 기류 제한을 동반한 결핵과 연관된 폐질환(예: tuberculous destroyed lung [TBDL]) 이 COPD-I로 분류될 수 있음을 보여주고 있다. 박 등은 한국 COPD 코호트를 사용하여 폐결핵 병력이 COPD의 중증도 및 결과에 미치는 영향을 조사했다 (15). 이전에 결핵을 앓았던 그룹은 결핵을 앓지 않았던 그룹에 비해 호흡기 증상이 더 심했고, 삶의 질이 더 나빴으며, 폐 기능이 낮으며, 악화의 빈도가 높았다. 또한, COPD의 핵심 치료법인 기관지 확장제는 TBDL을 동반한 COPD 환자들의 폐기능 저하를 현저히 예방하고 COPD의 예후를 개선하는 데 중요한 역할을 했다 (16). TBDL에서 기관지확장제의 악화 예방 효과는 명확하지 않았지만, 기관지확장제의 사용은 이 인구 집단에서 사망률을 47% 감소시켰다. 이러한 결과는 결핵 후 발생한 기류 제한이 COPD의 별개의 하위 유형이 될 수 있음을 시사한다.

### 2-2-2) 기타 폐 감염 질환: 비결핵 항산균 폐질환 (non-tuberculous mycobacteria-pulmonary disease, NTM-PD)

COPD와 NTM-PD 사이의 연관 메커니즘을 설명하는 문헌은 매우 적다. 이 두 질환은 서로에서 밀접한 영향을 주면서 다른 질환의 발생을 촉진할 수 있다. 예로 NTM-PD에 의한 기도 염증은 작은 기도의 폐쇄를 일으킬 수 있고, COPD에서는 NTM원인균에 대한 방어기전이 약해져서 NTM-PD의 발생 위험이 증가한다 (17).

NTM-PD를 COPD-I로 분류할 수 있다는 근거는 다음과 같다. 첫째, NTM-PD의 치료 종료 후에도 발생하는 만성 호흡기 증상과 기류 제한은 결핵에 의한 COPD와 매우 비슷한 상태이다. 둘째, 결핵의 예방과 적절한 치료를 통해 결핵에 의한 COPD의 발생을 예방할 수 있듯이, NTM-PD의 예방과 치료를 통해 기류 제한과 폐기능의 감소를 예방할 수 있다. 최근 GOLD 위원회는 결핵 뿐 아니라 기류 제한을 유발할 수 있는 만성 호흡기 감염증을 COPD-I로 분류해야 한다는 의견을 제시하기도 하였다 (8).

이와 반대로 NTM-PD를 COPD-I로 분류할 수 없다는 의견도 존재하는데, 기류 제한이 동반된 NTM-PD와 COPD 사이에는 분명히 구별되는 다음과 같은 특징들이 있기 때문이다. 첫째, NTM-PD의 주요 치료제는 항생제이며, 기류 제한이 동반되어 있다고 하더라도 NTM-PD의 치료에 있어 전통적인 COPD의 치료제인 기관지확장제의 역할은 확립되지 않았다 (18). 둘째, NTM-PD와 같은 만성 호흡기 감염에서 발생하는 구조적 폐 질환과 연관된 기류 제한은 전통적인 COPD에서 발생하는 병리학적 변화 (폐기종, 기관지염, 세기관지염)과는 달리 기저 폐 실질의 파괴와 관련이 있을 수 있다 (19). 셋째, 두 질환의 자연 경과에 미치는 인자들이 다르다. NTM-PD의 예후는 주로 NTM-PD의 특성(균 종류, 공동 유무, 도말 음성 등)에 의해 결정되는 데 이는 전통적인 COPD의 예후를 결정하는 인자와 다르다 (20).

## 2-3. Controversy 3: COPD due to pollution (COPD-P) - anthracofibrosis

기관지탄분증은 바이오 매스를 유발하는 연료를 요리 및 난방에 주로 사용하는 저소득 및 중간소득 국가의 노년 여성들(흡연력이 거의 없음)에게서 흔히 발생한다 (21). 기관지탄분증은 폐활량 검사에서 기류 제한이 흔히 관찰되기 때문에 종종 천식이나 COPD로 진단되기도 한다 (22). 그러나 기관지탄분증의 다음과 같은 특징들은 기관지탄분증이 COPD의 etiology로 분류될 수 있는지에 대한 의문을 제기한다. 첫째, 기관지탄분증 중 일부는 큰 기관지와 주변 림프절을 침범하여 기계적 기도 폐쇄를 유발하는데, 큰 기관지를 침범한 기관지탄분증은 기관지확장제 보다는 물리적으로 기관지의 내경을 확장시키는 기관지경적 중재에 의해 호전이 된다. 이는 기관지확장제에 반응

하는 COPD와는 차별되는 점이다 (23). 둘째, 기관지탄분증에서 기관지확장제의 효과는 전통적인 COPD 환자들에 비해 미미하다. 일부 연구에서 기관지 확장제의 효과를 보여주기는 하였지만, 기관지탄분증 환자에서 기관지확장제에 대한 치료 반응이 없는 경우가 더 흔하게 보고된다. (24). 따라서 이 질환을 COPD-P로 분류할 수 있는지에 대한 추가 연구가 필요하다.

### 3. Conclusions

2023 GOLD 위원회는 COPD의 원인과 병인의 다양성을 반영하기 위해 COPD의 정의를 수정하고, 각 etiology에 따른 COPD 위험 요소를 줄이기 위한 맞춤형 전략을 가능하게 했다. 그러나 기관지확장증, 결핵 외의 만성 호흡기 감염, 기관지탄분증, 폐석면증과 같은 일부 질병을 COPD의 etiology으로 분류하는 데 논란이 있을 수 있다. 이러한 질병들이 COPD의 발달과 진행에 미치는 역할을 명확히 하기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

### 참고문헌

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Updated 2023. <http://goldcopd.org/2023-gold-report-2>. Assessed October 10, 2023.
2. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400(10356):921-72.
3. Sarkar C, Zhang B, Ni M, Kumari S, Bauermeister S, Gallacher J, et al. Environmental correlates of chronic obstructive pulmonary disease in 96 779 participants from the UK Biobank: a cross-sectional, observational study. *Lancet Planet Health*. 2019;3(11):e478-e90.
4. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-58.
5. Lee H, Shin SH, Park HY, Lim SY. Can we call all obstructive lung diseases COPD? *Eur Respir J*. 2023;61(6).
6. O'Donnell AE. Bronchiectasis - A Clinical Review. *N Engl J Med*. 2022;387(6):533-45.
7. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2015;45(2):310-3.
8. Agustí A, Anzueto A, Celli BR, Mortimer K, Salvi S, Vogelmeier CF. GOLD 2023 Executive Summary: responses from the GOLD Scientific Committee. *Eur Respir J*. 2023;61(6).
9. 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(3).
10. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
11. Eva P, Pieter CG, Melissa JM, Stefano A, Sara EM, Michael RL, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*.

2017;50(3):1700629.

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. Lee SY, Lee JS, Lee SW, Oh YM. Effects of treatment with long-acting muscarinic antagonists (LAMA) and long-acting beta-agonists (LABA) on lung function improvement in patients with bronchiectasis: an observational study. *J Thorac Dis*. 2021;13(1):169-77.
14. Jayaram L, Vandal AC, Chang CL, Lewis C, Tong C, Tuffery C, et al. Tiotropium treatment for bronchiectasis: a randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Eur Respir J*. 2022;59(6).
15. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, Kim DK, Kim YI, et al. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcomes of COPD. *Respirology*. 2018;23(1):100-6.
16. Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, Yoo KH, Jung KS, Park JW, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1589-96.
17. Kubo K, Yamazaki Y, Masubuchi T, Takamizawa A, Yamamoto H, Koizumi T, et al. Pulmonary infection with *Mycobacterium avium*-intracellulare leads to air trapping distal to the small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):979-84.
18. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, et al. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous *Mycobacterial* Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1033-9.
19. Park HY, Jeong BH, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh WJ. Lung Function Decline According to Clinical Course in Nontuberculous *Mycobacterial* Lung Disease. *Chest*. 2016;150(6):1222-32.
20. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J*. 2018;51(3).
21. Chung MP, Lee KS, Han J, Kim H, Rhee CH, Han YC, et al. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. *Chest*. 1998;113(2):344-50.
22. Kim H, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Oh S, Kim MJ, et al. Clinical relevance of bronchial anthracofibrosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77(3):124-31.
23. El Raouf BA, Kramer MR, Fruchter O. Bronchial anthracofibrosis: treatment using airway stents. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(8):1118-20.
24. Jamaati H, Sharifi A, Mirenayat MS, Mirsadraee M, Amoli K, Heidarnazhad H, et al. What Do We Know about Anthracofibrosis? A Literature Review. *Tanaffos*. 2017;16(3):175-89.



**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

## 5

## Biologics : Role in The Treatment of COPD

## 최준영

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) predominantly arises from neutrophilic inflammation, and earlier studies exploring biologics targeting this mechanism have resulted in failure. However, the development of biologics targeting Th2 inflammation in asthma patients has achieved significant success. Although COPD primarily involves neutrophilic inflammation, some cases also exhibit eosinophilic inflammation. Consequently, various biologics targeting Th2 inflammation, proven effective in asthma, have recently been researched in COPD. In this review, we aim to examine the research findings on biologics in COPD.

## 1. Introduction

만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)은 흡연과 같은 위험인자에 노출된 후 발생하는 기도 및 폐포의 손상으로 인해 지속적인 호흡기 증상과 기류제한이 특징인 질환이다<sup>1</sup>. COPD의 급성악화는 호흡곤란, 기침 혹은 가래 등의 증상이 급격히 악화되는 상태로, 추가적인 치료가 필요한 상태를 말하며, 의료 비용의 큰 부분을 차지한다. 지난 해에 두 번 이상의 급성 악화가 있는 환자는 기류 제한이 악화되고 앞으로 더 많은 급성 악화, 입원, 사망 위험이 증가한다. 따라서 급성 악화는 COPD환자를 위한 항염증제의 효능을 평가하는 임상시험의 주요 결과로 평가되어왔다. 천식에서 T helper type 2 (Th2) inflammation은 급성 악화 및 기도 개형을 증가시키며, anti-immunoglobulin E (IgE), anti-interleukin-4 (IL-4), anti-IL5/5R, anti-thymic stromal lymphopoietin (TSLP)과 같은 생물학적 제제들이 Th2 inflammation을 가진 중증 천식 환자에서 급성악화를 감소시키는 것으로 나타났다<sup>2</sup>. 최근 COPD 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 생물학적 제제의 효능에 대해 활발히 연구되고 있다<sup>3</sup>.

## 2. Eosinophilic inflammation in COPD

COPD의 주된 기전은 천식에서 볼 수 있는 Th2 inflammation과 eosinophilic inflammation과는 달리, neutrophilic inflammation에 의한 small airway fibrosis 및 alveolar destruction으로 알려져 있다<sup>4</sup>. 담배 연기와 같은 유해인자가 기도로 유입이 되면 기도 상피세포와 폐포 대식세포를 거쳐 cytotoxic T cell과 neutrophil을 자극하고, protease를 자극하게 되어 emphysema와 mucus hypersecretion을 유발하게 된다. 반면, 상당 수의 COPD환자에서도 eosinophilic inflammation이 동반된다고 밝혀졌다. ECLIPSE 연구에 포함된 환자 들을 분

석해본 결과 blood eosinophil이 2% 이상인 경우가 37.4%, 2% 이하인 경우가 13.6%에 해당하였으며, 두 군 간에 변동이 있는 경우는 49%에 이르는 것으로 확인되었다<sup>5</sup>. COPD 환자에 있어서 급성 악화에 대한 cluster analysis를 시행한 연구에 따르면, 총 4가지 cluster로 나뉘게 되고 그 중 eosinophil-predominant한 경우가 30%에 이르는 정도로 상당히 많은 환자들이 eosinophil inflammation에 의한 악화를 경험하는 것으로 확인되었다<sup>6</sup>. 또한, COPD Gene과 ECLIPSE study를 종합해 본 연구 결과 blood eosinophil이 높을수록 급성악화의 위험도가 증가하는 것을 확인할 수가 있었고, 호산구 분율이 높아질수록 악화의 위험도는 증가하는 것을 확인할 수 있었다<sup>7</sup>. 또한, 호산구는 흡입 스테로이드 (ICS)에 대한 반응을 예측할 수 있는 인자로 사용될 수 있다. Fluticasone furoate plus vilanterol 과 vilanterol을 비교한 연구에 있어서 blood eosinophil이 2% 미만인 경우 급성 악화의 위험이 차이가 없었지만, 2% 이상인 경우에 ICS를 사용한 군이 악화를 더 많이 예방할 수 있었고, 호산구 분율이 높아질수록 그 차이는 더 크게 나타나는 것을 확인할 수 있었다<sup>8</sup>. 하지만 COPD 환자에서 아직 eosinophilic COPD의 정의가 통일되어 있지는 않다<sup>9</sup>. 연구에 따라 보통 2% 이상으로 정의하기도 하고, 300개 이상으로 정의하고 있기도 하다.

### 3. Biologics targeting neutrophilic inflammation

COPD의 주된 병태생리학적 기전은 neutrophilic inflammation으로 알려져 있기에 과거엔 이를 target으로 하는 연구가 많이 진행되어왔다. COPD의 neutrophilic inflammation의 다양한 경로를 목표로 하는 다양한 항체들이 연구되어 왔는데, 그 중에서 anti-IL-8, anti-CXCR2, anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-17A 등이 연구되었다<sup>10</sup>.

IL-8은 C-X-C chemokine family 중 하나로, neutrophil에 있는 CXCR1, CXCR2에 의해 recognition 되어 폐로 neutrophil이 recruit 되는데 영향을 미친다. 이러한 IL-8에 대한 monoclonal antibody, 혹은 CXCR2에 대한 antibody들에 대한 연구들이 있었다. 2004년도 anti-IL-8에 대한 pilot study에서는 50세 이상의 COPD 환자 중 mMRC 1점 이상의 moderate-to-severe COPD 환자를 대상으로 하였다. 약제 사용군에서 호흡곤란이 다소 호전되었으나, 약제를 중단한 이후 두 군간의 유의한 차이는 사라졌다. 또한, TDI score가 1점 이상으로 상승한, 즉 증상이 호전된 환자의 비율을 보았을 때, 약제 사용군이 더 높은 것으로 확인할 수 있었으나 통계적 유의성은 2주차에만 확인되었다. 반면, 폐기능이나 6-minute walk test (6MWT) 에서는 유의한 차이를 확인하지 못하였고 악화율은 비교하지 않아 한계가 있는 연구였다<sup>11</sup>.

또한 CXCR2 pathway의 antagonist에 대한 우려할 만한 사항은, Th1 inflammation을 억제 함으로서 neutropenia 혹은 급성악화를 발생시킬 수 있다는 점이다. CXCR2 antagonist 인 ADZ5069를 사용한 연구를 보면, 약제 사용 군에서 neutropenia 및 악화가 발생할 수 있는 위험성을 확인하였다<sup>12</sup>. CXCR2 antagonist 중 또 다른 물질은 MK-7123에 대한 phase 2 proof-of-concept trial을 살펴보면, 폐 기능 측면에서는 유의하게 좋은 효과를 보였지만, 악화 발생 측면이나 SGRQ 호전 여부에는 유의미한 효과를 보여주지 못하였고, 약제 사용군에서 감염의 위험이 증가하는 것을 확인할 수 있었다<sup>13</sup>. 따라서 neutropenia나 infection 등의 side effect 문제가 대두되면서 IL-8 및 CXCR2를 target으로 하는 약제는 더 이상 COPD에서 연구되지 않았다.

또한 TNF- $\alpha$ 는 잘 알려진 Th1 inflammatory cytokine으로, NF $\kappa$ B pathway를 통해 inflammatory gene을 upregulation 시키고, neutrophil을 target site로 migration 시키는 등의 작용을 한다<sup>14</sup>. 이에 대한 biologics로 가장 먼저 나온 연구는 2005년도에 발표된 연구로서, mild-to-moderate COPD 환자에게 infliximab을 투여한 연구였다<sup>15</sup>. Single center double blind phase II randomized controlled study (RCT) 였고, mild-to-moderate COPD 환자 중 14명에게 infliximab을, 8명에게 placebo를 투여하였다. 양 군 간에 safety profile에



큰 차이는 보이지 않았지만 lung function parameter나 sputum inflammatory parameter상 호전을 보인 소견도 없었다. 2년 후에 환자 수를 234명으로 늘리고 환자 군을 moderate-to-severe COPD로 변경하여 safety와 efficacy를 비교한 연구가 발표되었다<sup>16</sup>. Multicenter, double-blind RCT였으며 24주까지 약물을 투여한 후 44주까지 assessment를 시행하였다. 이 연구에서 또한 CRQ score나 6MWT에서 양 군 간에 차이가 없었고, 다양한 subgroup analysis에서도 의미 있는 결과를 도출해내지 못하였다. 반면, 약물 투여군에서 폐렴과 악성 종양이 유의하게 발생하여 더 이상 이 약제에 대한 COPD 연구는 진행되지 못하였다. TNF- $\alpha$ 에 대한 또다른 항체로서 etanercept에 대한 연구가 악화 환자를 대상으로 연구가 되었는데 primary outcome이었던 FEV1 변화에는 약제 군 및 위약 군 간 차이가 없었다<sup>17</sup>. Secondary outcome이었던 treatment failure는 양 군 간에 통계적인 차이는 보이지 않았으나 etanercept 군에서 좀 더 많은 trend를 보였고, 호흡곤란 및 삶의 질 측면에서도 큰 차이를 보이지 않았다.

그 외 다양한 약제에 대한 연구들이 진행되었으나 유의미한 결과를 나타내지 못하였다. IL-1에 대한 monoclonal Ab인 MEDI8968에 대한 phase II RCT 또한 primary endpoint였던 중등도 이상의 악화에서 유의미한 차이를 확인하지 못하였고<sup>18</sup>, anti-IL-17A의 효과를 확인하고자 한 double-blind RCT에서도 primary endpoint였던 폐 기능 변화에서 통계적 차이를 확인하지 못하였다<sup>19</sup>. 이와 같이 neutrophilic pathway를 blockage하는 다양한 연구들이 있어왔지만, anti-IL-8이 호흡곤란을 다소 개선해주는 점 외에는 어느 하나도 COPD 치료에 있어 중요한 결과를 도출해 내지 못하였다<sup>20</sup>.

## 4. Biologics targeting Th2 inflammation

최근 천식에서 biologics가 잇따라 효과를 증명함으로써 COPD에서도 이러한 Th2 inflammation을 target으로 하는 약제가 효과가 있을지 관심이 주목되고 있다<sup>10</sup>. 천식에 있어서는 이러한 약제들이 좋은 효과를 나타내었으며 폐기능을 호전 시키고 호산구성 염증을 완화시키며, 급성 악화 등의 임상 양상을 효과적으로 호전시키는 것으로 확인되었다.

### 4.1. Anti-IL-5/5R

Anti-IL-5R인 benralizumab에 대한 phase 2a 연구가 2014년도 Lancet respiratory medicine에 발표되었다<sup>21</sup>. 이 연구는 26개의 의료기관에서 진행된 RCT였고 과거 연간 1회 이상의 악화를 경험한 moderate-to-severe COPD 환자 중 sputum eosinophil이 3% 이상인 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. Primary outcome인 1년간 악화율을 비교해 보았을 때 전체 구간뿐 만 아니라, blood eosinophil에 따른 subgroup analysis에서도 유의미한 차이를 나타내지는 못하였다. 반면, secondary outcome에서는 몇 가지 의미 있는 결과가 있었다. Benralizumab 사용 군에서는 blood와 sputum 모두 eosinophil이 감소하였으며, 연구 기간 종료 후 다시 증가하는 경향을 보였다. FEV1 또한 benralizumab 사용군에서 증가하였으며, 이 효과는 eosinophil count가 높은 군에서 더 명확히 나타났다. SGRQ score를 보면 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 eosinophil count가 높은 그룹에서 좀 더 호전되는 것을 확인할 수 있었다. 악화와 폐기능을 eosinophil count에 따라 보면, 통계적인 유의성은 확보하지 못하였지만 eosinophil count가 높아질 수록 약물군에서 좀 더 좋은 효과가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 반면, safety profile에서는 양 군간 차이는 보이지 않았다. 이어서 진행된 benralizumab에 대한 phase III 연구에서는 두 개의 연구 (GALATHEA + TERRANOVA)를 종합하여 분석하였다<sup>22</sup>. GALATHEA와 TERRANOVA study 모두에서 중등도 이상의 악화율은 benralizumab 30mg 및 100mg 사용 군과 위약 군이 큰 차이를 보이지 않

않았다.

이어서 진행된 benralizumab에 대한 phase III 연구에서는 두 개의 연구 (GALATHEA + TERRANOVA)를 종합하여 분석하였다<sup>22</sup>. GALATHEA와 TERRANOVA study 모두에서 중등도 이상의 악화율은 benralizumab 30mg 및 100mg 사용 군과 위약 군이 큰 차이를 보이지 않았다. 반면, 중증 급성악화는 GALATHEA study 중 100mg 사용군에서 유의한 효과를 나타내었다. 하지만 폐기능과 SGRQ에서는 모두 유의한 차이를 만들지 못하였다. Safety profile상에서 약물 사용군과 placebo 간의 큰 차이를 보이지 않았다. 현재 benralizumab에 대한 대규모 phase III 연구가 진행되고 있고 2025년도에 연구가 종료될 예정으로 결과가 주목된다 (NCT04053634).

Anti-IL-5 인 mepolizumab에 대해서는 2017년도 eosinophilic bronchitis가 있는 COPD에 있어서 proof-of-concept pilot study가 발표되었다<sup>23</sup>. 총 18명의 환자들 중 sputum eosinophil은 약물 사용군에서 유의하게 감소되는 것을 확인할 수 있었지만, 폐 기능, 삶의 질, gas trapping 등의 변수에는 큰 차이를 나타내지는 못하였다. 이어서 mepolizumab에 대한 phase 3 double blind RCT 가 2017년도 New England Journal of Medicine에 발표되었다<sup>24</sup>. 두개의 RCT인 METREX와 METREO study가 같이 포함되었는데, METREX에선 mepolizumab 100mg이, METREO에서는 100mg과 300mg이 placebo와 비교되었다. 본 연구의 대상 환자는 모두 중등도 이상의 급성 악화력이 있는 COPD 환자였고, METREX에서는 non-eosinophilic과 eosinophilic COPD 모두가, METREO에서는 eosinophilic COPD만 포함되었다. 연구 결과 METREX에서는 악화율이 전체 군에서는 통계적인 차이가 없으나, eosinophilic group에서는 약제 군이 통계적으로 유의하게 18% 감소되는 것을 확인했다. Secondary endpoint로 확인한 time-to-first exacerbation 또한 eosinophilic group에서는 유의하게 지연되는 효과를 보였고 전체 군에서는 큰 효과가 없었다. 반면 METREO에서는 유의미한 결과를 나타내지 못하였다. 더 나아가 해당 연구에서는 METREO와 METREX에 포함된 환자들을 합하여 meta-analysis를 시행하였고, eosinophil이 높아질수록 통계적으로 유의하지는 않았지만 mepolizumab 군이 더 좋은 효과를 나타내는 trend를 보였다. 반면, adverse event는 METREX, METREO 모두에서 약제 군과 대조 군 간의 큰 차이는 보이지 않았다.

#### 4.2 Anti-IgE

Omalizumab은 천식에서는 이미 많은 효과를 증명한 치료로, 특히 한국에서는 급여 인정이 되어 접근성이 비교적 좋은 약제이다. 이 약제는 알레르기성 아토피 천식에서 호산구성 염증을 감소시키고, 악화를 예방하며, 폐 기능을 개선하고 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있다<sup>25</sup>. 이 약제는 COPD 환자에 있어서 단독으로 효과를 확인한 연구는 없었고, ACO 환자에 있어서 효과를 확인하고자 한 연구들이 있었다. 한 case series에서는 IgE 수치가 높은 세 명의 COPD 환자를 대상으로 omalizumab을 사용했을 때, 폐 기능에서 큰 차이는 없었으나 ACT 점수, 천식 조절 상태, 급성 악화의 호전을 확인할 수 있었다<sup>26</sup>.

나아가 Australian Xolair Registry의 환자를 대상으로 severe allergic asthma와 COPD가 overlap된 환자에 있어서 asthma 단독 환자들과 omalizumab의 효과를 비교한 연구가 있었다<sup>27</sup>. Physician-diagnosis COPD 나 post-BD FEV1을 이용하여 정의한 ACO 환자들 모두에서 omalizumab이 ACQ-5 score나 AQLQ score를 호전시키는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 폐기능에 있어서는 FEV1이 80% 미만인 군에서 80% 이상인 군에 비해 효과가 더 좋은 것을 확인할 수 있었다. ACO 환자를 smoking history에 따라 stratification 해 보았을 시 never-smoker가 좀 더 좋은 효과를 나타내는 것을 볼 수 있었다.

또한 asthma환자에 있어서 omalizumab의 효과를 본 PROSPERO의 post hoc analysis 로 ACO 환자를 분석하였을 때, ACO 환자에 있어서도 급성악화를 유의하게 줄이는 것을 확인할 수 있었고 ACT score도 유의미하

게 상승시키는 것을 확인할 수 있었다<sup>28</sup>. 따라서 천식 환자에서 COPD가 동반되어 있더라도 indication이 되면 omalizumab을 사용하는 충분한 근거가 될 수 있을 것으로 보인다.

#### 4.3 Anti-IL-4R

Anti-IL-4R인 dupilumab은 IL-4와 IL-13을 동시에 blocking 하는 생물학적 제제로 COPD에서 그 유용성을 확인하였다. 2023년에 발표된 phase III trial에서는 3제 요법을 사용하고도 악화 위험이 높은 환자들 중 blood eosinophil 수치가 300개 이상인 환자들을 대상으로 52주간 연구가 진행되었다. 대상 환자는 dupilumab 300mg 군과 위약군으로 나누어 2주 간격으로 약제를 투여하였다. 연구 결과상 약제군에서는 연간 중등도 이상의 악화율이 위약그룹에 비해 낮았으며 (rate ratio 0.70, 95% CI 0.58-0.86,  $p<0.001$ ), 12주차 pre-BD FEV<sub>1</sub> 상승 정도가 약제군에서 더 높았다 (LS 평균 차이 83ml, 95% CI 42-125,  $p<0.001$ ). 52주차에는 SGRQ 및 E-RS-COPD 점수에서도 dupilumab이 우수한 효과를 보였다. 또한 safety profile 상 양 군 간에 큰 차이를 보이지 않았다. 이 연구를 통해 dupilumab이 blood eosinophil이 높은 COPD 환자에서 악화율을 감소시키고, 폐 기능 및 삶의 질을 개선하며 호흡 증상을 완화시키는 결과를 확인할 수 있었다.

#### 4.4 Others

IL-33은 다양한 irritant, pollutant, microbe, virus 등에 의해 기도 상피세포에서 분비되는 alarmin 중 하나이고 ILC2를 통해 Th2 inflammation을 자극할 뿐만 아니라 Th17 cell을 통해 non-type 2 inflammation에도 관여한다<sup>29</sup>. IL-33에 receptor로 작용하는 것이 ST2이며, 이를 통해 CD4 T cell이 자극되어 이후 면역반응을 유도하게 된다. 이러한 과정을 억제하여 기도 염증을 억제하고자 하는 연구들이 진행되어 왔다.

Itepekimab은 anti-IL-33으로서 2021년도에 phase IIa trial 결과가 발표되었다<sup>30</sup>. 전체 환자군 및 blood eosinophil로 나누어 분석한 결과, itepekimab은 악화력에 유의미한 영향을 미치지 못했다. 반면 흡연력으로 나누어 분석해 보았을 시 former smoker에서 itepekimab이 중등도 이상의 악화를 약 43% 줄였고, 중증 악화도 유의하게 감소시키는 것을 확인하였으며, FEV<sub>1</sub>에도 유의한 효과를 보여주었다. 현재 이에 대한 대규모 3상 연구가 진행되고 있으며 2024 년도에 연구가 종료될 예정이다 (NCT04702984). Anti-ST2 제재인 astegolimab에 대한 최근의 phase IIa, single center study로 2회 이상의 급성 악화가 있던 moderate-to-very severe COPD를 대상으로 약제의 효과를 확인하고자 하였다<sup>31</sup>. 48주 후 급성악화는 양 군 간의 큰 차이를 보이지 않았다. 또한, 대상 환자들의 eosinophil의 median 값인 170으로 나누어 비교해 보았을 때도 양 군 간의 차이를 보이지 않았다. 하지만, post-hoc subgroup analysis에서 보면 eosinophil이 300개 미만인 군에서 통계적으로 유의하게 약 37% 정도 악화를 감소시키는 것으로 보아 오히려 eosinophil이 낮은 군에서 효과를 보일 수 있음을 확인하였다. 저자들은, IL-33/ST-2 pathway가 Th2 inflammation 이외의 면역학적 기전에 영향을 미칠 수 있기 때문이라고 설명하고 있고, 급성 악화가 대부분 viral/bacterial infection과 연관이 되어 있기에 Th2 inflammation 이외의 pathway에 영향을 미치는 anti-ST2의 임상적 의미가 클 수 있음을 설명하고 있다. Secondary outcome이었던 SGRQ에서 astegolimab이 placebo에 비해 좋은 효과를 나타내는 것을 보여주었고, 폐 기능은 양 군 간에 유의미한 차이는 없었다. 현재 astegolimab에 대한 phase IIb 연구가 진행되고 있으며 2024년도에 마감 예정으로 확인되고 있다 (NCT05037929).

Tezepelumab은 TSLP에 대한 monoclonal antibody로서 천식에서 그 효과가 잘 증명되었다. TSLP는 IL-33과 더불어 alarmin으로 알려져 있으며 eosinophilic inflammation 뿐만 아니라 neutrophilic inflammation에도 연관되어 있을 것으로 보여 COPD에서의 효과가 기대된다<sup>32,33</sup>. 현재 Phase IIa 연구가 진행되고 있으며 2024

년도에 연구가 마감될 예정으로 확인된다 (NCT04039113).

## 5. Conclusion

COPD는 주로 neutrophilic inflammation이 주된 기전으로 발생하는 질환으로, 이 기전에 대한 biologics가 앞서 연구되었으나 모두 실패로 돌아갔다. 이후 천식 환자에 있어 Th2 inflammation을 target으로 하는 biologics들이 개발되어 큰 효과를 거두었다. COPD의 주요 기전은 neutrophilic inflammation이지만, 일부 환자에서는 eosinophilic inflammation도 동반될 수 있다. 이에 따라, 천식에서 효과적이었던 다양한 Th2 inflammation을 target으로 하는 biologics들이 최근 COPD에서도 연구되고 있다.

Benralizumab은 급성 악화에 대한 효과를 아직 입증하지 못했으며, 폐 기능과 삶의 질 면에서도 큰 효과를 보이지 못했다. 반면, mepolizumab은 eosinophilic COPD에서 일정한 효과를 보였지만, 폐 기능이나 SGRQ 점수에서는 뚜렷한 효과를 나타내지 못했다. 이는 eosinophilic count에 따라 그 효과가 prominent해지는 것을 확인할 수 있어 이를 biomarker로 하여 good responder를 찾아내야 할 것으로 보인다. Omalizumab은 COPD에서는 아직 evidence가 충분치 않고, ACO에서는 효과가 있음을 본 연구들이 있었다. 또한, dupilumab은 최근 eosinophilic COPD에서 급성악화를 줄이고 폐 기능을 호전 시키며 삶의 질 및 증상을 완화시키는데 좋은 효과를 보이는 것이 확인되었다. Anti-IL-33인 itepekimab은 former smoker에서 급성악화를 줄이고 폐 기능을 향상시키는 결과를 보여주었고 3상 연구 결과를 지켜보아야 할 것으로 보인다. Anti-ST2 인 astegolimab은 blood eosinophil이 300개 미만인 그룹에서 오히려 더 좋은 효과를 보여주어 non-Th2 COPD에서의 효과를 주시해보아야 할 것으로 보인다.

## References

1. GOLD 2023.
2. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(12):3538-3552.
3. Ohnishi H, Eitoku M, Yokoyama A. A systematic review and integrated analysis of biologics that target Type 2 inflammation to treat COPD with increased peripheral blood eosinophils. *Heliyon*. 2022;8(6):e09736.
4. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev*. 2004;56(4):515-548.
5. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-1700.
6. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-671.
7. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2037-2047.e2010.
8. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients



- with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-442.
9. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335-349.
  10. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(7):454-466.
  11. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest*. 2004;126(3):926-934.
  12. Kirsten AM, Förster K, Radeckzy E, et al. The safety and tolerability of oral AZD5069, a selective CXCR2 antagonist, in patients with moderate-to-severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:36-41.
  13. Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, et al. CXCR2 Antagonist MK-7123. A Phase 2 Proof-of-Concept Trial for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(9):1001-1011.
  14. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):5-10; quiz 11-12.
  15. van der Vaart H, Koëter GH, Postma DS, Kauffman HF, ten Hacken NH. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):465-469.
  16. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):926-934.
  17. Aaron SD, Vandemheen KL, Maltais F, et al. TNF $\alpha$  antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax*. 2013;68(2):142-148.
  18. Calverley PMA, Sethi S, Dawson M, et al. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2017;18(1):153.
  19. Eich A, Urban V, Jutel M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of CNTO 6785 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Copd*. 2017;14(5):476-483.
  20. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54(2).
  21. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr., et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891-901.
  22. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.
  23. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
  24. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629.
  25. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017;169:57-77.
  26. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma*. 2016;53(10):1048-1050.

27. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest*. 2017;151(1):78-89.
28. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e151.
29. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):827-840.
30. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1288-1298.
31. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):469-477.
32. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-946.
33. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809.



## 6

## Vaccination in COPD

김정현

한림대학교 동탄성심병원 호흡기알레르기내과

The management of stable COPD focuses on the prevention of exacerbation which leads to unexpected and premature mortality. In COPD patients, as in the general population, vaccination is essential, especially for preventing influenza and pneumococcal infection. Patients with COPD should receive all recommended vaccinations in line with the relevant local guidelines. Influenza vaccination reduces serious illness and death in COPD. Pneumococcal vaccinations has been shown to reduce the incidence of community acquired pneumonia and exacerbation in people with COPD. The current recommendation in Korea for pneumococcal vaccine is once inoculation of pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) followed by pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Adults who have received PPSV23 may receive PCV13 after 1 year at least from the last PPSV23 inoculation. People with COPD should have the COVID-19 vaccination in line with national recommendations.

Key words: COPD, pneumococcal vaccination, influenza

Corresponding author: Junghyun Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

7 Keunjaebong-gil, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, 18450, Republic of Korea

Tel: +82 (0)31 8086 2470, Fax: +82 (0)31 8086 2029, E-mail: jhkimd29@gmail.com

## 서론

COPD의 치료목표는 증상 완화, 운동능력 향상, 삶의 질 향상과 급성악화 감소, 질병진행 예방 및 사망률 감소에 있으며 이를 위한 안정 시 관리가 중요하다고 할 수 있겠다. 백신은 이러한 치료 목표를 위하여 필수적으로 챙겨야 하는 부분으로 지금까지의 연구 결과를 바탕으로 COPD환자에서 백신접종 권고사항에 대하여 살펴보고자 한다. 특히 인플루엔자와 폐렴 구균의 접종에 관하여 현재 가이드라인과 최신 지견에 대하여 알아 보도록 하고, 이외 권장되는 백신접종에 대하여도 간략히 살펴 보도록 하겠다.

## 본론

### 1> 진료 지침

먼저 진료지침에서의 권고 사항에 대하여 살펴 보겠다. 현재 국내의 가장 최신지침인 2018년 COPD 진료지침에는 인플루엔자와 폐렴구균 백신 접종을 권고하고 있다<sup>1</sup>. GOLD 2023에서는 마찬가지로 influenza 백신 접종을 권고하고 있으며 COVID-19 백신 역시 접종을 권고하고 있다<sup>2</sup>. 또한 해당 권고안에서는 미국 CDC 권고에 따라 폐렴구균 백신은 PCV20 또는 PCV15 이후 PPSV23 접종을 순차적으로 권고한다. Tetanus, Diphtheria, Pertussis (Tdap) 백신은 청소년기 접종력이 없는 경우 접종하도록 하며, Shingles 백신도 추천하고 있다

### 2> 인플루엔자 백신 (Influenza vaccine)

COPD 환자에서 인플루엔자 백신은 하기도 감염과 사망을 감소시키며, 고령의 환자에서 더 효과적이다<sup>3-6</sup>. COPD 환자를 대상으로 시행한 RCT 연구에서 백신을 시행한 군과 시행하지 않은 군을 비교해 보았을 때 전체 환자와 FEV1이 50% 미만일 때 통계적으로 유의하게 인플루엔자 연관 하기도 감염이 감소하는 결과를 보여주었다.<sup>6</sup> COPD 환자에서 인플루엔자 백신에 대한 11개의 RCT에 포함된 6,750명의 대상자를 포함한 체계적 문헌고찰(systematic review)에서는 사백신과 위약 대상으로 비교하였을 때 전체 악화가 유의하게 감소하였고 조기 악화(early exacerbation)에는 차이가 없었으나 지연 악화(late exacerbation)에 유의하게 39%의 감소를 보여주었다<sup>4</sup>.

미국 CDC와 국내 가이드라인에서 권고하는 접종 스케줄에 대하여 살펴보도록 하겠다. 미국 CDC에서는 전체 연령에서 인플루엔자 사백신은 모든 사람에서, 생백신은 50세 미만에서만 추천되고 있다. 동반질환을 고려할 때 만성 폐 질환자, COPD 환자들은 사백신 접종을 권장해야 한다<sup>7</sup>. 국내 질병관리청에서는 인플루엔자는 50세 이상에서 매년 1회, 고위험군은 연령에 상관없이 1회 접종을 추천하며, 만성 폐질환자의 경우 고위험군으로 접종 필요성을 강조하고 있다<sup>8</sup>.

### 3> 폐렴구균 백신 (Pneumococcal vaccine)

폐렴구균백신은 다당질 백신(pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV)과 단백결합 백신(pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 2가지로 분류되며, 각 백신에 함유된 헵막형의 종류와 결합된 단백질의 종류는 백신에 따라 다양하다. 면역기전은 다당질 백신은 T세포 비의존성, 단백결합 백신은 T세포 의존성 면역반응이다<sup>9</sup>. 23가 폐렴구균 다당질백신(PPSV23)은 1983년에, 단백결합 백신(PCV 13)은 2010년 FDA 허가 후 현재까지 사용되고 있다. 현재 2021년 15가 단백결합 백신(PCV15) 및 20가 단백결합백신(PCV20)이 FDA 승인이 되어 CDC 가이드라인에 반영이 되었으며 향후 국내 도입에 따라 가이드라인의 변화가 예상된다.

COPD 환자에서 폐렴구균 백신에 대한 12개의 무작위 대조시험 및 2,127명의 대상자를 포함한 체계적 문헌고찰에서, 백신을 접종한 사람에서 대조군에 비해 폐렴이 발생이 40%정도 감소하였고, 폐렴구균 폐렴에서는 차이를 보이지 않았으나 숫자가 적어 해석에 유의가 필요하겠다. 65세 미만에서 FEV1이 40 미만인 사람에서 통계적으로 유

의하게 폐렴의 발생을 낮추었고 연령, 기류제한 정도 (airway obstruction severity)를 보정하였을 때도 같은 결과를 보였다. 악화는 통계적으로 유의하게 40%정도 감소하였다<sup>10</sup>. 65세 이상의 성인을 대상으로 한 연구에서 PCV13은 백신형 지역사회획득 폐렴과 침습성 폐렴구균질환의 예방에 유의한 효과가 있었으며, 이 효과는 최소 4년 이상 지속되었다<sup>11</sup>. PPSV23의 임상 효과를 살펴본 연구에서 FEV1 40% 미만 혹은 동반질환 (특히, 심장질환)을 갖는 65세 미만 COPD 환자들의 지역사회획득 폐렴 발생이 감소하였다<sup>12</sup>. COPD 환자에서 PPSV23, PCV13의 장기 효과를 본 코호트 연구에서 접종 5년 후 PPSV23은 47%, PCV13은 3.3%에서 폐렴이 발생하였고, COPD 급성악화는 각각 81.3%, 23.6%로 관찰되었으며, 통계적으로 유의하게 PCV13가 좋은 효과를 보였다<sup>13</sup>. 인플루엔자 백신과 폐렴구균 백신을 같이 투약했을 때 면역원성과 안정성에 관하여 살펴본 한 연구에서 인플루엔자 백신과 PPSV23을 접종한 군과 각각 접종하였을 때와 비교하였을 때 비열등성 (non-inferiority) 검정을 만족하였고, 한번에 혹은 같이 투약하여도 면역원성과 안정성을 확인하였다<sup>14</sup>. 미국 FDA 에서 새로 승인된 PCV15의 RCT의 경우, PCV15와 기존 PCV13을 비교하였을 때, 주요 결과(primary outcome)로 PCV13과 shared serotype의 경우 비열등성을, 두 가지 unique serotype의 경우 우월성(superiority)를 확인하였다<sup>15</sup>.

현재까지 국내 가이드라인을 정리하면 65세 이상 정상 면역인 사람에서 PCV13 접종 후 1년 이상의 간격을 유지하여 PPSV23을 접종하고 65세 이전 PPSV23을 맞은 경우는 이후 PCV13을 접종, 이후 1년이상 간격을 두고 PPSV23을 접종한다. 23가 접종의 간격은 5년 이상을 두고 접종하도록 한다. COPD 환자의 경우 고위험군에 해당하며 PCV13이후 PPSV23 순차 접종을 권고하며 간격은 최소 1년을 두는 것을 권고한다. 65세 이전 PPSV23 접종 시 5년 이상 간격 두고 65세 이후로 1회 더 접종을 권고한다<sup>8</sup>.

미국 CDC 가이드라인에는 PCV 15, PCV20 접종 권고가 추가되었다. COPD환자에 해당하는 19-64세의 경우 PCV20 단독 또는 PCV15 1년 후 PPSV 23 접종, PPSV23이후 PCV20 또는 PCV15 접종, PCV13 단독 접종 시 1년 후 PCV20 또는 PPSV23 접종, PCV13 와 PPSV23의 접종을 완료한 경우는 65세 이후 재평가 한다<sup>7</sup>. PCV20, PCV15 백신을 제외하면 기존 국내 가이드라인과 동일하다고 볼 수 있는데 향후 국내 도입에 따라 국내 COPD환자 백신 접종 가이드라인에도 적용이 필요하겠다.

#### 4> 기타 백신

Tdap은 우리나라 기초 필수 예방접종으로 성인예방접종에 준해서 20세 이상 Tdap 1회, Td 매 10년 마다 접종을 추천하며, 이는 COPD 환자에서도 동일하게 권고한다. COVID-19 백신은 현재 국제 가이드라인에 따라 COPD 환자는 접종이 권장된다. 이외 기타 백신은 성인 예방접종표에 준한 예방접종을 시행해야 한다.<sup>8</sup>

#### 맺음말

COPD 환자들은 적절한 관리를 통하여 악화를 방지하고 삶의 질을 유지하는 것이 중요하며, 이를 위해 백신 접종을 통한 추가 질병을 예방하여 COPD 악화와 사망을 감소시키는 것이 중요하다. 특히 인플루엔자와 폐렴구균 감염 예방을 위한 백신 접종을 모든 COPD 환자에서 권고해야 한다. 향후 폐렴구균 새 백신 국내 도입에 따라 가이드라인 적용이 필요할 것으로 보인다.

## References

1. COPD 진료지침 대한결핵 및 호흡기학회. 2018.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-reports-2/>. Assessed 14 Nov 2022.
3. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2022;71(No. RR-1):1–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7101a1>.
4. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002733.
5. Nichol KL MK, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *The New England journal of medicine*. 1994;331:778–784.
6. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125:2011–2020.
7. Murthy N, Wodi AP, Cineas S, Ault KA. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2023. *Ann Intern Med*. 2023;176:367–380.
8. 질병관리청. 성인 예방접종 일정표: 질병관리청 예방접종관리과; [updated 2019. Available from: <https://nip.kdca.go.kr/irhp/infm/goVcntInfo.do?menuLv=1&menuCd=115>.
9. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3457–3468.
10. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD001390.
11. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114–1125.
12. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61:189–195.
13. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep*. 2021;11:15948.
14. Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, Aerssens A, Maes C, Amanullah A, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults ≥/50years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine*. 2017;35:6321–6328.
15. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HL, Narejos Perez S, Dowell A, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022;40:162–172.

## 7

## New Treatment Modalities for Patients with Chronic Bronchitis

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Chronic bronchitis (CB), a key aspect of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), leads to lower quality of life, increased exacerbations, and higher mortality. Managing CB symptoms remains a challenge in clinical practice, prompting the need for new therapeutic approaches. Studies have shown that treatments like metered cryospray and bronchial rheoplasty can improve CB symptoms and lung function. Additionally, other techniques like balloon desobstruction and vagal nerve ablation have shown beneficial effects. Icenticafator, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator, showed improvements in various COPD symptoms and lung function metrics. CHF6001, an inhaled phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor, showed a trend towards reducing exacerbations, particularly in patients with higher eosinophil counts and a CB phenotype. Ensifentrine, a combined PDE3/4 inhibitor, effectively improved lung function and reduced exacerbations in COPD patients, showing promise for those with CB. Inhaled N-acetylcysteine was found to effectively reduce CAT sputum and cough scores in COPD patients.

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

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Republic of Korea

Tel: +82 2 2258 6067, Fax: +82 2 599 3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

## 1. Introduction

Chronic bronchitis (CB)는 chronic obstructive pulmonary disease (COPD)의 중요한 표현형 중의 하나이다. CB 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 삶의 질이 떨어져 있고, 급성악화를 자주 경험하게 되며, 사망률이 증가되게 된다. 실제 임상 진료에서 CB환자는 매우 흔하며, CB 증상을 조절하는 것이 생각보다 쉽지 않은 경우가 많다. 최근 CB에 대해 다양한 치료 방법이 개발되고 있어 이를 review 해 보고자 한다.



## 2. Intervention

Garner 등<sup>1</sup>은 prospective study를 통하여 metered cryospray가 CB 증상을 개선시킬 수 있음을 보여 주었다. COPD CB 환자에게 기관지내시경을 통하여 liquid nitrogen을 분사하여 goblet cell을 파괴시킨 결과 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수가 유의하게 개선되었다. 또한 의미 있는 폐기능의 개선도 관찰되었다. Bronchial rheoplasty를 이용한 multicenter trial 결과도 발표되었다. Valipour 등<sup>2</sup>은 기관지내시경을 이용하여 rheoplasty를 시행한 결과 COPD assessment test (CAT) 및 SGRQ 점수가 의미 있게 개선되었고, goblet cell hyperplasia 점수가 개선됨을 보여주었다. 이 두가지 시술 이외에도 balloon desobstruction이나 vagal nerve ablation도 좋은 효과를 보여주었다.<sup>3</sup>

## 3. CFTR activator

COPD는 heterogenous하며 다양한 임상 양상으로 발현될 수 있다. 현재 대부분의 COPD 치료는 증상 완화적인 측면 위주로 시행되고 있지 COPD 발병 mechanism에 맞춰져 있지 않다. CB를 야기하는 주요 기전 중 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)이 있다. CFTR의 기능이 저하되면 airway mucus에 수분이 적어지게 되어 mucus가 thick해지게 되고 배출이 잘 안되어 CB를 야기하게 된다.<sup>4</sup> COPD Gene cohort를 이용한 연구에서 CF를 유발하는 유전자 변이가 COPD Gene에서 CB와 연관되어 있음이 보고되었다.<sup>5</sup> 최근 CFTR potentiator인 icenticaftor의 임상 연구 결과가 발표되었다.<sup>6</sup> Triple therapy를 받고 있는 COPD 환자들을 대상으로 24주간 시행한 연구에서 forced expiratory volume in 1 second (FEV1), Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS) 기침/가래/총점, 응급 약물 사용, fibrinogen이 icenticaftor의 dose와 correlation을 보여 주었다.

## 4. PDE4 inhibitor

Roflumilast는 CB 환자에서 급성악화를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 연구 결과에 따르면 roflumilast는 기존 알려진 효과 이외에도 CB환자의 운동능력을 향상시킬 수 있음이 보고되었다. 80명의 CB type COPD를 등록한 randomized placebo-controlled trial 결과에 의하면 roflumilast 군에서 placebo 군에 비해 53m의 6분보행 거리의 유의한 증가가 관찰되었다.<sup>7</sup>

## 5. Inhaled PDE4 inhibitor

Inhaled phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor인 CHF6001를 formoterol에 add on 했을 때 효과를 규명하고자 임상 연구가 시행되었다.<sup>8</sup> Moderate to severe 악화를 분석한 결과 placebo대비 CHF6001 군에서 악화 감소 경향이 보였으나 통계적으로 의미있지는 않았다. 하지만 subgroup 분석에서 blood eosinophil이 150개 이상이고 CB type인 경우 800  $\mu$ g bid 군에서 73.4%, 1600  $\mu$ g bid 군에서 59.6% 유의한 악화 감소가 관찰되었다. 기존 roflumilast 연구에서 관찰되었던 위장장애 등의 부작용은 관찰되지 않았다.

## 6. Inhaled PDE3/4 inhibitor

Ensifentrine은 anti-inflammatory 및 bronchodilator 효과를 가지고 있는 PDE3/4 inhibitor이다. 최근 3상 연구에서 inhaled form의 ensifentrine이 COPD 환자에게서 좋은 효과를 나타냄이 발표되었다.<sup>9</sup> 3상 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험에서 endifentrine은 FEV<sub>1</sub>을 유의하게 개선시켰고 급성악화를 유의하게 줄여주었다. 특히 이 약제는 기존의 임상연구에서 E-RS 기침 및 가래 점수를 유의하게 개선시켜 줌이 확인 되었었다. 따라서 CB를 동반한 COPD 환자에게 해당 약제가 큰 도움이 될 것으로 기대된다. 역시 위장장애 등의 부작용은 관찰되지 않았다.

## 7. Mucoactive drug

N-acetylcysteine은 현재 COPD 환자에게 흔하게 처방되고 있는 약제이다. 하지만 경구 약제가 아닌 inhaled form의 N-acetylcysteine에 대한 효과는 많이 알려져 있지 않다. 최근 국내에서 시행된 prospective multicenter clinical trial(NCT05102305)에 따르면 inhaled N-acetylcysteine은 COPD 환자의 CAT 객담 점수를 유의하게 감소시켜 주었다. 또한 Baseline대비 CAT total 점수와 CAT 기침 점수도 유의하게 감소시켜 줌이 보고되었다. 12주간 시행된 연구에서 약제와 관련된 심각한 부작용은 발생되지 않았다.<sup>10</sup>

## 8. LAMA

Taskin등은 SGRQ로 정의된 CB 유무에 따라 nebulized glycopyrrolate의 효과를 분석하였다.<sup>11</sup> 기존에 시행된 12주간의 GOLDEN 3 및 4 연구 자료를 분석한 결과 EXACT-RS 개선은 CB 및 비-CB 그룹 모두에서 경향을 보였으나, CB 그룹에서만 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다. 다만 폐기능 개선 및 SGRQ 개선은 CB 여부와 상관없이 유의한 결과를 보였다. 따라서 nebulized glycopyrrolate은 CB 환자에게서 더 나은 효과를 기대해 볼 수 있겠으나, CB가 아닌 환자에서도 사용해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

## 9. 결론

Metered cryospray, bronchial rheoplasty, balloon desobstruction, vagal nerve ablation과 같은 intervention이 CB 증상을 호전시켰다. CFTR activator, inhaled PDE4, PDE3/4 inhibitor 등도 COPD CB 환자에게 좋은 효과를 보여주었다. Nebulized N-acetylcysteine도 COPD환자의 CB 증상을 개선시켜 주었다.

## References

1. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2000556.
2. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic

- Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):681-689.
3. Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2021;30(159):200281.
  4. Dransfield M, Rowe S, Vogelmeier CF, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Roles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):631-640.
  5. Saferali A, Qiao D, Kim W, et al. CFTR variants are associated with chronic bronchitis in smokers. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2101994.
  6. Martinez FJ, Criner GJ, Gessner C, et al. Icenticaftor, a CFTR Potentiator, in COPD: A Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):417-427.
  7. Urban MH, Kreibich N, Gleiss A, Funk GC, Hartl S, Burghuber OC. Effects of roflumilast on arterial stiffness in COPD (ELASTIC): A randomized trial. *Respirology*. 2021;26(2):153-160.
  8. Singh D, Beeh KM, Colgan B, et al. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD. *Respir Res*. 2019;20(1):180.
  9. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):406-416.
  10. Rhee CK, Lim SY, Lee W-Y, et al. The effect of N-acetylcysteine nebulizer therapy on chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2023;28(S1):AO07-01.
  11. Tashkin DP, Ozol-Godfrey A, Sharma S, Sanjar S. Effect of SGRQ-Defined Chronic Bronchitis at Baseline on Treatment Outcomes in Patients with COPD Receiving Nebulized Glycopyrrolate. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:945-955.



**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

## 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. 본 지는 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](http://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 임상시험 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](http://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 필요 시 환자동의서 및 윤리위원회 승인서의 제출을 요구할 수 있다.

**이해관계 명시(Disclosure of conflict of interest):** 연구에 소요된 연구비 수혜내용은 감사의 글에 필히기

입하여야 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 게재 하기 위한 경우 등의 중복출판은 양측 간행위원장의 허락을 받고, 중복출판 원고표지에 각주로 표시하는 등, 다음 문헌에서 규정한 요건을 갖춘 경우에만 가능하다 (Ann Intern Med 1997;126:36-47).

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

### 3. 원고의 제출

모든 원고와 저자 check list, cover letter는 [oldrf@oldrf.org](mailto:oldrf@oldrf.org)로 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 하



며, A4 용지에 이중 간격(double space)으로 작성하고, 좌우 및 상하에 3cm 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 oC는 숫자와 붙여 쓴다.

#### · 표지(Title page)

원저, 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 한글

과 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 연관성이 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 중복기술하지는 않으나 통계 처리한 결과를 중요한 경향과 요점을 중심으로 기술한다.

## · 고찰(Discussion)

연구 결과는 결과 부분이 중복되지 않도록 새롭고 중요한 면을 간결 명료하게 해석하여 고찰과 결론을 강조하여 기술하며, 이를 바탕으로 가능한 범위 내에서 합당한 가설을 제시하는 것이 허용될 수 있다.

## · 감사의 글(Acknowledgements)

저자는 아니지만 연구에 중대한 기여를 한 모든 사람들에게 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 기술 될 수 없으나 부득이한 경우 본문에 괄호를 하고 "(개인적 의견교환)" 혹은 "(비출간 자료)"로 기술한다.

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예: Lee<sup>1</sup>는-- --이다<sup>2,3-5</sup>. --하며<sup>1,2</sup>,

· 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 기재 한다.

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](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 \*,<sup>†</sup>,<sup>‡</sup>,<sup>§</sup>,<sup>||</sup>,<sup>¶</sup>, \*\*,<sup>††</sup>,<sup>‡‡</sup> 등의 기호를 순서대로 사용하여 덧붙인다.

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

\* $p < 0.001$ ,  $^{\dagger} p < 0.05$ .

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. 저작권자의 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.

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

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 \*,<sup>†</sup>,<sup>§</sup>,||,<sup>¶</sup>,\*\*,<sup>††</sup> 등의 기호를 순서대로 사용하여 작성하  
였습니까? ☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까? ☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까? ☐

년 월 일

저자 : \_\_\_\_\_ (서명)

소속 : \_\_\_\_\_



# 논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

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 양도하는 데 동의합니다.
2. 이해관계 명시(disclosure of conflict of interest): 본 논문의 저자(들)은 연구에 소요된 연구비 수혜 내용, 연구에 관련된 자료료, 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 _____
제 10저자	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 12, Numbe 01, Jan 2024

발 행 일: 2024년 1월 24일

편 집 장: 오연목

편집위원: 김덕겸, 김우진, 나승원, 박용범, 박혜운, 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: 케이제이

(04083) 서울시 마포구 성지5길 5-15

Tel) 070-8691-1705

E-mail) kjcommunication110@gmail.com

# OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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



**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)