# V 만성폐쇄성폐질환 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 위험성

민경훈

고려대학교 의과대학 고려대학교구로병원 호흡기내과

Inhaled corticosteroids (ICS) are commonly prescribed for patients with chronic obstructive airway diseases such as bronchial asthma and severe chronic obstructive pulmonary disease. Although their use improves quality of life and reduces exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease, it is associated with increased risk of pneumonia. The risk of pneumonia is associated with types of ICS, duration of use of ICS, and doses of ICS. However, all current studies find either no difference or a reduction in pulmonary-related mortality associated with the use of ICS. Clinicians should be evaluated as a balance between the benefits and the risks of ICS use for an individual patient with chronic obstructive pulmonary disease.

Key Words: Chronic obstructive lung disease, Inhaled corticosteroids, Pneumonia, Pneumonia related mortality

Corresponding author: Kyung Hoon Min, M.D., Ph.D.
Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University Medical School, 148, Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: +82-2-2626-3308, Fax: +82-2-2626-1166, E-mail: minkyunghoon@korea.ac.kr

## 1. 서론

흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)는 항염증 효과를 가지는 효과적인 약제로 대표적인 폐쇄성폐질환인 기관지 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)에서 기도 염증을 조절하기 위하여 사용되는 약물이다. 기관지 천식에서 흡입스테로이드의 사용은 천식 증상의 감소, 삶의 질 호전, 폐기능 개선, 기도과민성 감소, 기도 염증 조절, 악화의 빈도와 중증도 감소, 천식으로 인한 사망을 감소시킨다[1,2]. COPD에서 흡입스테로이드의 사용은 논란의 여지가 있지만 폐기능이 정상 예측치의 60% 미만에서 지속기관지확장제의 병합 요법으로 사용했을 때 COPD 증상을 감소시키고, 건강 상태를 향상시키며, 급성 악화의 빈도를 감소시킨다[3,4].

흡입스테로이드를 사용하였을 때 구인두 캔디다증, 목소리 변형 등과 같은 국소 부작용과 함께 고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하였을 때 부신 기능의 억제, 골밀도 감소 등의 전신적 부작용이 발생할 수 있다. 또한 고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하였을 때 폐결핵의 발생의 위험성이 증가한다는 보고도 있다[1-4].

현재까지 연구 결과에 따르면 기관지 천식 환자에서는 흡입스테로이드의 사용이 폐렴 발생을 증가시키지 않는 것으로 보고하고 있다. 하지만 COPD 환자에서는 흡입스테로이드 사용이 폐렴의 발생을 증가시킨다는 최근 연구 결과와 함께 이를 다른 관점에서 반박하는 연구 결과들이 발표되면서 논란이 지속되고 있다. 이에 현재까지의 연구 결과를 바탕으로 COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 위험성에 대해서 정리해 보고자 한다.

## 2. 본론

### 1) COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 발생

2007년 6,000명 이상의 환자를 대상으로 진행된 대규모 무작위 대조군 연구인 Toward a Revolution in COPD Health (TORCH) 연구에서 최초로 흡입스테로이드를 사용한 환자에서 폐렴 발생이 증가된다고 발표한 이후(hazard ratio [HR], 1.64; 95% confidence interval [CI], 1.33～2.02)[5], Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE) 연구를 포함한 대부분의 무작위 대조군 연구에서 유사한 연구 결과를 발표하였다(HR, ～1.90 [95% CI, 1.04～3.49] to 3.09 [95% CI, 1.34～7.12])[6-10]. 또한 6,235명을 대상으로 한 코크란 메타분석에서 역시 흡입스테로이드 사용이 폐렴 발생 증가와 관련되어 있음을 보고하였다(odd ratio [OR]: 1.56, 95% CI: 1.30～1.86)[11]. 언급된 무작위 대조군 연구 결과는 폐렴의 진단에 있어 체계적인 진단과 영상의학적 확인이 결여되어 있는 무보정 이상 반응 보고에 의존하였다는 제한점을 갖고 있었다. 하지만 이를 보정한 여러 대규모 관찰연구에서도 흡입스테로이드의 사용이 폐렴 발생을 증가시킨다는 기존의 연구와 같은 결과를 보여주었다(HR, 1.10 [95% CI, 1.08～1.13] to 2.65 [95% CI, 1.25～5.61])[12-16]. 현재까지의 연구 결과를 종합하면 COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용은 폐렴 발생을 증가시키는 것으로 판단된다. 특히 흡입스테로이드를 사용하고 있는 COPD 환자 중 55세 이상의 연령, $FEV_1$ 50% 미만, 최근 1년 동안 COPD 악화 경험, 호흡곤란 악화, 신체비만지수가 25 $kg/m^2$ 미만의 임상적 특징이 있는 경우가 위험 요소로 판단된다[17,18].

### 2) COPD 환자에서 흡입스테로이드 종류 따른 폐렴 발생

COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용에 의한 폐렴 발생을 보고한 대부분의 앞서 언급된 기존 연구들은 흡입스테로이드 단독제제 혹은 병합제제로서 fluticasone를 사용하였고 fluticasone 사용이 폐렴을 잘 발생하는 것으로 보고하고 있다. 흡입스테로이드로 budesonide를 사용한 무작위 대조군 연구 중 Vestbo 등[19]과 Rennard 등[20]의 연구는 위약군에 비해 폐렴 발생의 상대 위험도가 각각 0.67 (95% CI, 0.37～1.20)과 0.74 (95% CI, 0.47～1.18)로 budesonide 사용이 폐렴 발생의 위험도를 높이지 않는 것으로 보고하였다. COPD 환자에서 fluticasone/salmeterol과 budesonide/formoterol의 폐렴과 폐렴 관련 사망률을 비교한 대규모 후향적 관찰 연구(PATHOS 연구) 결과 폐렴 발생률과 폐렴 관련 입원율이 fluticasone/salmeterol 군에서 budesonide/formoterol 군보다 높았다(각각 rate ratio, 1.73; 95% CI, 1.57～1.90; $p<0.001$과 rate ratio, 1.74; 95% CI, 1.56～1.94; $p<0.001$)[21]. 또한 폐렴 관련 사망률 역시 fluticasone/salmeterol 군에서 budesonide/formoterol 군보다 높았다(HR, 1.76; 95% CI, 1.22～2.53; p=0.003). 흡입스테로이드의 종류에 따른 이러한 차이는 명확히 규명되지는 않았지만, fluticasone과 budesonide의 효능 혹은 기도에서의 제거율의 차이와 관련되어 있는 것으로 보인다[22,23]. 즉 fluticasone의 강한 지용성이 기도의 상피세포 표면에서 천천히 분해하여 장시간 기도 표면에 머무르면서 국소적 면역 체계에 영향을 줌으로써 폐렴 발생의 빈도에 영향을 줄 수 있을 것이다.

### 3) COPD 환자에서 흡입스테로이드 용량에 따른 폐렴 발생

흡입스테로이드 용량 관련하여 Ernst 등[14]은 COPD 환자에서 fluticasone 용량을 기준으로 하여 저용량군(fluticasone ＜500 $\mu$g/day), 중간용량군(fluticasone 500～999 $\mu$g/day), 고용량군(≥1,000 $\mu$g/day)으로 나누어, 각 군에서 폐렴 발생의 위험도를 분석하였을 때, 저용량군보다는 중간용량군에서, 중간용량군보다는 고용량군에서 폐렴이 더 많이 발생되었다고 발표하였다(각각 adjusted rate ratio, 1.50 [95% CI, 1.38～1.62]; 1.63 [95% CI, 1.55～1.71]; 2.25 [95% CI, 2.07～2.44]). 따라서 사용하는 흡입스테로이드 용량에 비례하여 폐렴이 잘 발생되는 것으로 생각된다.

#### 4) COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용기간에 따른 폐렴 발생

흡입스테로이드 사용 기간과 관련하여 COPD 환자를 대상으로 한 관찰 연구에서 흡입스테로이드 사용 후 첫 3년 동안 폐렴 발생이 별로 증가하지 않았으나, 4년 정도 지나면서 흡입스테로이드를 사용하지 않는 환자에 비해서 2배 정도 폐렴 발생이 증가하였다[24]. 다른 관찰 연구에서는 흡입스테로이드 사용한지 18～24개월째에 폐렴 발생이 1.8배 정도 증가되었다[24]. 반대로 흡입스테로이드를 중단하면 점차적으로 폐렴 발생 위험성이 서서히 감소하지만, 1년 정도가 지나도 폐렴 발생의 위험성은 1.2배 정도로 남아 있었다[14].

#### 5) COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 관련 사망률

TORCH 연구를 포함한 다섯 개의 무작위 대조군 연구들에서 COPD 환자를 대상으로 흡입스테로이드 사용군과 비사용군 사이의 폐렴 관련 사망률은 차이가 없음을 보고하였으나, TORCH 연구를 제외한 연구들은 신뢰구간이 너무 커서 폐렴 관련 사망률을 평가하기 어렵다거나 사망의 원인을 폐렴과 연관시키기에는 기준이 모호하다는 등의 제한점이 있었다[7,9,17,18,25]. 흡입스테로이드를 사용중인 COPD 환자 중 폐렴으로 인해 입원한 환자에 대한 폐렴 관련 사망률을 분석한 7개의 관찰 연구를 체계적으로 분석한 결과, 연구 대상 75%를 포함한 국가 관리 데이터베이스를 분석한 3개의 관찰연구에서 폐렴 관련 30일 째 사망률이 감소함을 보여주었다(관찰연구 1[16]: covariate-adjusted relative risk [RR], 0.50 [95% CI 0.41～0.60]; 관찰연구 2[15]: OR, 0.74 [95% CI: 0.66～0.83]; 관찰연구 3[12]: RR, 0.75 [95% CI: 0.69～0.82])[12,15,16]. 연구 대상 25%를 포함한 4개의 관찰연구에서는 폐렴 관련 30일 때 사망률을 높이지 않는 것으로 나타났다[26-29]. 언급된 다섯 개의 무작위 대조군 연구와 일곱 개의 관찰 연구 결과는 Ernst 등[14]의 COPD 환자를 대상으로 흡입스테로이드 사용에 대한 연구 결과의 소집단 분석에서 흡입스테로이드 사용한 환자가 폐렴 관련 30일 째 사망률이 증가한다는 보고와 상반된다. 하지만 Ernst 등[14]의 연구에서 소집단 분류에 있어 지나치게 중증 폐질환을 갖고 있거나 COPD 악화로 인한 입원 빈도가 높은 환자가 많아 그로 인해 전신 스테로이드 혹은 항생제 등을 포함한 다양한 호흡기계 약물이 투여되었던 점이 소집단 분석에 영향을 주었을 가능성을 감안하여 결과를 수용해야 할 필요가 있다.

## 3. 결론

COPD 환자에서 흡입스테이드의 치료는 일부 환자군에서 COPD 증상을 감소시키고, 건강 상태를 향상시키며, 급성 악화의 빈도를 감소시키는 이점이 있기는 하나, 흡입스테로이드의 종류에 따라 정도의 차이가 있기는 하지만 용량과 사용기간에 비례하여 폐렴 발생을 증가시키는 단점이 있는 것은 분명해 보인다. 하지만 현재까지 연구 결과에 따르면 이로 인한 폐렴 관련 사망률은 높이지는 않는 것으로 나타났다. 따라서 COPD 환자에서 흡입스테로이드를 사용을 선택하려고 할 때는 이러한 장단점을 비교하여 필요한 경우 최소한의 용량으로 흡입스테로이드를 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

## 4. 감사의 글

This study was supported by a grant from Korea University, Seoul, Korea (K1326181).

## References

1. GINA. USA: Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2015 [cited 2015 Novermber 15]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
2. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The Korean guideline for management of asthma

[Internet]. 2014 [cited 2015 Novermber 15]. Available from: https://www.lungkorea.org/thesis/file/asthma_2014.pdf.
3. GOLD. USA: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD [Internet]. 2015 [cited 2015 Novermber 15]. Available from: http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html.
4. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The Korean guideline for management of COPD [Internet]. 2014 [cited 2015 Novermber 15]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/chronic_obstructive_pulmonary_disease_2014.pdf.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.
6. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. COPD 2009;6:320-9.
7. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2013;1:210-23.
8. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. Respir Med 2008;102:1099-108.
9. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. Respir Med 2012;106:257-68.
10. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19-26.
11. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:CD002991.
12. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:312-6.
13. Cheng SL, Wang HC, Cheng SJ, Yu CJ. Elevated placenta growth factor predicts pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease under inhaled corticosteroids therapy. BMC Pulm Med 2011;11:46.
14. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:162-6.
15. Joo MJ, Au DH, Fitzgibbon ML, Lee TA. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. Respir Med 2010;104:246-52.
16. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. Eur Respir J 2010;36:751-7.
17. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al; Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE) Investigators. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. Chest 2011;139:505-12.
18. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur Respir J 2009;34:641-7.
19. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1819-23.
20. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. Drugs 2009;69:549-65.
21. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting $\beta$2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). BMJ 2013;346:f3306.
22. Boorsma M, Andersson N, Larsson P, Ullman A. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. Eur Respir J 1996;9:1427-32.
23. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, Löfdahl CG. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. Br J Clin Pharmacol 2001;52:529-38.

24. Marzoratti L, Iannella HA, Waterer GW. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia. Ther Adv Respir Dis 2013;7:225-34.
25. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:144-9.
26. Festic E, Bansal V, Gajic O, Lee AS; United States Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). Prehospital use of inhaled corticosteroids and point prevalence of pneumonia at the time of hospital admission: secondary analysis of a multicenter cohort study. Mayo Clin Proc 2014;89:154-62.
27. Ko FW, Ip M, Chan PK, Ng SS, Chau SS, Hui DS. A one-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD and concomitant pneumonia. Respir Med 2008;102:1109-16.
28. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E, et al. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:1241-8.
29. Singanayagam A, Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia. Eur Respir J 2011;38:36-41.