

3

Recent Approaches of Digital Therapeutics in COPD

정치욱

울산대학교 의과대학, 강릉아산병원 호흡기내과

Digital therapeutics is a software medical device that provides evidence-based therapeutic intervention for patients to prevent, manage, and treat medical disorders or diseases. Home-based pulmonary rehabilitation programs for patients with COPD using digital therapeutics may improve exercise capacity, dyspnea symptom, and quality of life; thus, it can be a useful alternative, when center-based pulmonary rehabilitation is not feasible. Compliance to rehabilitation program is important to improve clinical parameters, and various efforts, such as education and motivation from attending physician, are required. To prescribe digital therapeutics in clinical practice, health insurance benefits should be applied.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, digital therapeutics, pulmonary rehabilitation

Corresponding author: Chiwook Chung, MD, PhD.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Sacheon-myeon, Gangneung-si, Gangwon-do, Republic of Korea 25440

Tel: (82) 33-610-5355, Fax: (82) 33-644-5495, E-mail: sawadax@naver.com

서론

디지털 치료기기 (Digital Therapeutics, ‘디지털 치료제’ 라는 용어 또한 흔히 사용되고 있으나, 본고에서는 식품의약품안전처의 공식 명명인 ‘디지털 치료기기’로 표기한다)는 다양한 질병과 장애를 치료, 관리 및 예방하는, 증거에 기반하여 임상적 유용성이 증명된 소프트웨어로 정의된다.(1) 디지털 치료기기라는 용어는 2012년 미국에서 처음 사용되기 시작하여 2017년까지 그 의미가 세분화되고 확대되었다.(2) 국내에서는 디지털치료기기의 용도에 따라 크게 4가지인 건강상태 관리 디지털치료기기, 장애 또는 질병의 관리 및 예방 디지털치료기기, 약물치료 최적화 디지털치료기기, 질병치료 디지털치료기기로 구분하고 있다.(3)

국내에서도 만성 호흡기 질환자에게 호흡 재활 프로그램을 제공하는 라이프시맨틱스 (LifeSemantics)의 ‘레드필 숨튼 (RedpillBreath)’ 과 셰어앤서비스 (Share & Service)의 ‘이지브리드 (EasyBreath)’, 두 가지 소프트웨어 의 료기기 (스마트폰 앱)가 확증 임상을 진행하였다.(3) 그 결과 2024년 4월에 이지브리드가 국내 4호 디지털치료기기

로 허가를 받았고 (호흡기 질환 대상으로는 최초), 보건복지부 고시 혁신의료기술로 지정되었다.(4) 그러나 아직까지 만성 호흡기 질환에 대하여 디지털 치료기기의 임상적인 효용에 대해서는 확실적인 증거가 부족하다.(5) 이에 본 고에서는 만성 호흡기 질환, 특히 만성 폐쇄성 폐질환 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)을 위주로 호흡 재활 (pulmonary rehabilitation)에 중점을 두어 디지털 치료기기에 대하여 고찰해 보고자 한다.

본론

1. 디지털 치료기기를 통한 호흡 재활의 필요성

호흡 재활은 운동 훈련, 교육 및 행동 변화를 통해 만성 호흡기 질환자의 신체적 및 심리적 상태를 개선하기 위한 포괄적인 접근법으로, 만성 호흡기 질환 환자의 호흡 곤란, 삶의 질 및 운동 능력을 개선한다.(6-9) 기존의 landmark study에서 사용된 호흡 재활 프로그램은 하루 30-45분, 최소 8-12주 동안 매주 3-5일 동안의 운동 훈련으로 구성되어 있다.(10, 11) 그러나 시설 부족, 낮은 건강 보험 수가, 의사의 인식 부족, 환자의 동기 부족, 교통 및 사회적 지원 부족 등의 원인으로 병원 기반 호흡 재활을 시행하기에 어려움이 있음이 알려져 있다.(12-14)

국내에서는 2015년에 호흡 재활 지침서가 발간되었고, 2016년 12월부터 호흡 재활에 대하여 요양급여가 실시된 이후로, 호흡 재활이 의료 기관에 본격적으로 도입되었다. 그러나 호흡 재활의 효과를 이끌어 내기 위해 6주 이상, 주 3회 이상 고강도의 운동 훈련을 포함한 프로그램을 진행하는 병원은 많지 않다. 또한 우리나라 교통 여건상 거동도 불편한 환자가 혼자 병원에 다니기도 힘들고, 직업이 있는 젊은 보호자가 계속 동반한다는 것도 현실적으로 어려워, 외래에서 호흡 재활 치료를 받을 수 있는 환자 수가 제한적이다.(12, 15)

따라서 현재 우리나라 실정에서는 환자들이 집에서 할 수 있는 재택 호흡 재활 치료가 대안으로 고려되어야 할 것으로 생각되나, 효율적인 방법과 구성 요소 등이 아직 확립되지 않았을 뿐 아니라, 직접 감독 하에 운동을 하는 것이 아니기 때문에 운동 강도 조절 또는 환자 상태 모니터링 등 문제가 발생할 수 있다. 이러한 점을 고려할 때, 기존의 호흡 재활 프로그램을 바탕으로 한 효과적인 재택 호흡 재활 프로그램 구성이 요구되며, 또한 스마트폰 및 웨어러블 장비 (wearable device)의 센서를 활용한 환자 상태 평가가 가능하고, 이에 따라 운동 강도 조절이 가능한 호흡 재활 디지털 치료기기 개발이 요구된다 하겠다.(16)

2. COPD 에서 스마트폰 앱을 이용한 호흡 재활의 효과

저자는 2007년부터 2023년까지 발표된 COPD 환자들을 대상으로 스마트폰 앱을 이용한 호흡 재활을 평가한 무작위 대조 시험 연구 (randomized controlled trial) 10편에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석을 시행하였다. 임상 지표로서 6분 보행 검사 거리 (6-minute walk distance), COPD 평가 검사 (COPD assessment test, CAT), mMRC 호흡곤란 척도, 세인트조지 호흡기 설문 (St. George Respiratory Questionnaire), 질병 악화로 인한 입원을 평가하였는데, 그 중 CAT 점수에서 스마트폰 앱 호흡 재활 그룹의 유의한 개선을 확인하였다 (mean difference -1.29, 95% confidence interval [CI] -2.39 to -0.20, P=0.02). 그 외 다른 지표들 또한 스마트폰 앱 그룹에서 열등하지 않아, 스마트폰 앱을 이용한 호흡 재활의 효과가 운동 능력 (exercise capacity) 및 삶의 질 (quality of life) 개선 측면에서 효과적일 수 있는 가능성을 확인하였다.(5)

저자가 시행하였던 단일군 중재 연구에서도 12주간 호흡 재활 프로그램 수행 후 참여자들의 최대산소섭취량

(Peak oxygen uptake, VO₂peak)이 유의하게 개선되었으며 (median 13.7 to 15.3 ml/kg/min, P=0.049), CAT score (median 14 to 6, P<0.001), Euro-QoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) index (median 0.795 to 0.862, P=0.001), Health-related Quality of Life Instrument with 8 Items (HINT-8) index (median 0.784 to 0.855, P<0.001) 등 삶의 질 지표들이 유의한 개선을 보였다. 특히 HINT-8 설문지 건강 영역 중에서 정신적 건강 영역에 해당하는 우울, 기억, 수면 항목과, 긍정적 건강 영역에 해당하는 행복 항목이 모두 유의하게 개선되었으며, 스마트폰 앱을 활용한 호흡 재활 프로그램이 운동 능력과 호흡기 증상 조절뿐만 아니라, 삶의 질을 비롯한 정신 건강 영역을 개선할 수 있는 가능성을 보여주었다.(17)

3. 환자 순응도 개선을 위한 노력

디지털 치료기기를 통한 호흡 재활 프로그램으로 환자의 임상 지표를 개선하기 위해서는 재활 프로그램에 대한 환자의 순응도가 중요하다. 기존의 재택 호흡 재활 연구에서도 순응도가 좋은 그룹에서 비순응 그룹 대비 CAT scores, BODE index, 1초간 강제호기량 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 개선되었음을 보고하였다.(18) 스마트폰 앱을 통한 호흡 재활에서 앱 사용이 1주 증가할수록 CAT score 는 약 0.22씩 감소함을 (95% CI -0.74 to -0.31) 보고한 선행 연구가 있으나,(19) 다른 연구에서는 연구 기간이 진행함에 따라서 앱 사용자가 점차로 감소함을 보고하였다.(20) 저자가 시행하였던 연구에서도 순응도가 좋은 대상자 그룹에서는 재활 전후로 유의한 최대산소섭취량 (VO₂peak)의 개선을 확인하였으나 (median 12.7 to 15.3 ml/kg/min, P=0.012), 비순응 그룹에서는 개선을 확인할 수 없었다.(17) 즉, 임상 지표를 유의하게 개선하기 위해서는 환자들이 지속적으로 앱을 구동하고 재활 프로그램을 수행할 수 있도록 만드는 것이 중요하다.

선행 연구에서는 참여자의 순응도를 높이기 위하여 여러 가지 방법들이 시도되었는데, 예를 들어 운동을 독려하는 문자 메시지 발송 또는 전화 연락, 성취도에 따른 인센티브 지급, 다른 참여자들과의 커뮤니티 기능을 통한 경쟁 유도, 스마트폰 센서를 통한 일일 걸음 수를 측정하여 제공하는 등의 방법이 있었다.(5) 또한, 순응도 저하는 COPD 환자의 잦은 급성 악화와 관련이 있다는 보고가 있으므로, 재활 프로그램 수행률 및 환자의 생체 징후 등을 의료진이 모니터링하면서 필요시 적절하게 의료기관에 방문할 수 있도록 하는 액션 플랜 (action plan) 또한 고려할 수 있겠다.(21) 하지만, 실제 임상 상황에서도 디지털 치료기기에 대한 순응도를 높이기 위해서 임상 연구와 같이 의료진의 직접 연락이나 인센티브와 같은 자원을 투입할 수 있다고 보기는 어렵다.(22) 안타깝게도 현재로서는 순응도를 높이기 위한 획기적인 해결책은 없지만, 의료진이 진료 시에 환자들에게 호흡 재활의 필요성을 반복해서 교육하고, 호흡 재활 프로그램에 반복해서 노출시키는 것이 한 가지 방법일 것으로 생각한다. 또한 상용화 단계에서 꾸준히 사용자를 유지하기 위해서는 지속적인 신규 프로그램 개발 및 콘텐츠 업데이트가 반드시 필요할 것으로 생각한다.

4. 디지털 치료기기의 국제 및 국내 상황

불과 몇 년 전까지도 디지털 치료기기 시장이 국내외적으로 꾸준히 성장할 것이라는 기대가 있었다. 하지만 2023년 3월 세계 최초이자 시장 1위 디지털 치료기기 기업인 페어 테라퓨틱스 (Pear Therapeutics)가 파산하였으며, 2024년 4월 시장 2위 기업인 베타 테라퓨틱스 (Better Therapeutics)가 대규모 감원 및 청산 절차를 검토중인 것으로 알려졌다. 페어 테라퓨틱스는 2017년 최초로 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA) 허가를 받은 물질 사용장애 치료기기 reSET 등 정신의학 전반에 디지털 치료기기 제품을 보유하고, 베타 테라퓨틱스는 세계 첫 2형 당뇨병 디지털 치료기기로 미국 FDA 승인을 받은, 기술력을 인정받은 회사였다. 하지만 페어 테라퓨틱스의 reSET, reSET-O, Somryst의 3가지 제품을 처방 받은 환자 중 실제로 앱을 다운받고 접속한 환

자는 51%에 불과하여 시장의 수용도가 낮았으며, 또한 보험회사에서도 보험 급여로 적용받지 못하였기 때문에 실제 매출로 이어지는데 한계가 있었다.(1, 23)

국내에서도 2023년 상반기 에임메드 (AIMMED)의 숨즈 (Somzz)와 웰트 (WELT)의 웰트아이(WELT-I)가 불면증 치료에 대한 디지털 치료기기로 허가를 받았으나, 다른 규제 및 보험 급여 등의 문제로 실제 임상에서 사용되기는 어려운 실정이다.(1, 24) 호흡 재활 소프트웨어로 라이프시멘틱스에서 개발한 레드필 숨튼은 확증 임상시험에 실패하여 디지털 치료기기로 허가 받지 못하였고, 후속 임상시험을 계획하고 있다고 2023년 9월 발표하였으나, 2024년 7월 회사의 경영진이 교체되면서 기존 사업의 연속성에 의문이 제기되고 있다.(25, 26) 웨어앤서비스의 이지브리드는 디지털 치료기기로 허가 받았으나, 아직은 한국보건의료원(NECA)에 신고·접수된 의료기관에서 처방 받을 수 있는 한계가 있다.(4)

한 가지 희망적인 소식은, 디지털 치료기기 관련 임상시험, 허가, 사후 관리 등 전반에 대한 규제 체계를 구축하기 위한 '디지털의료제품법'이 2024년 1월 세계 최초로 제정되어, 2025년 1월부터 시행될 예정이라고 한다.(27) 향후 국내 디지털 치료기기 관련 산업 육성에 큰 도움이 되기를 기대해본다.

결론

COPD 환자에 있어서 디지털 치료기기를 통한 재택 호흡 재활 프로그램은 운동 능력 개선, 호흡곤란 증상 개선, 삶의 질 개선 등 여러 건강 측면에서 유익할 것으로 생각되며, 특히 병원 기반의 호흡 재활 프로그램을 수행하기 어려운 국내 현실에서 유용한 대안으로 고려할 수 있을 것으로 생각한다. 임상 지표 개선을 위해서는 환자의 순응도가 중요하며, 순응도를 높이기 위한 다양한 프로그램 개발 및 의료진의 적극적인 교육 및 동기 부여가 필요하다. 디지털 치료기기가 임상 현장에 도입되기 위해서는 건강 보험 급여 적용의 문제가 선결되어야 한다.

참고문헌

1. Park JY. Current status and future development of digital therapeutics. J Korean Med Assoc. 2024;67(2):76-82.
2. Dang A, Arora D, Rane P. Role of digital therapeutics and the changing future of healthcare. J Family Med Prim Care. 2020;9(5):2207-13.
3. 한국보건산업진흥원. 키워드로 보는 2023년 국제의료 트렌드: 한국보건산업진흥원; 2023 [cited 2024 July 31]. Available from: <https://www.khidi.or.kr/board/view?linkId=48889956&menuId=MENU00085>.
4. 전자신문. 웨어앤서비스 '이지브리드' 보건복지부 혁신의료기술 지정 [cited 2024 July 31]. Available from: <https://m.etnews.com/20240723000102>.
5. Chung C, Lee JW, Lee SW, Jo MW. Clinical Efficacy of Mobile App-Based, Self-Directed Pulmonary Rehabilitation for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. JMIR Mhealth Uhealth. 2024;12:e41753.
6. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report.

- GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-82.
7. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax.* 2013;68 Suppl 2:ii1-30.
 8. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(2):CD003793.
 9. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64.
 10. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(1):9-18.
 11. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):442-7.
 12. Lee EG, Rhee CK. Epidemiology, burden, and policy of chronic obstructive pulmonary disease in South Korea: a narrative review. *Journal of Thoracic Disease.* 2021;13(6):3888-97.
 13. Johnston KN, Young M, Grimmer KA, Antic R, Frith PA. Barriers to, and facilitators for, referral to pulmonary rehabilitation in COPD patients from the perspective of Australian general practitioners: a qualitative study. *Prim Care Respir J.* 2013;22(3):319-24.
 14. Augustine A, Bhat A, Vaishali K, Magazine R. Barriers to pulmonary rehabilitation - A narrative review and perspectives from a few stakeholders. *Lung India.* 2021;38(1):59-63.
 15. Consensus Document on Pulmonary Rehabilitation in Korea 2015 Seoul: The Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2015 [cited 2022 July 10]. Available from: <https://www.lungkorea.org/bbs/index.html?code=guide&category=&gubun=&page=2&number=3484&mode=view&keyfield=&key=>.
 16. Kwon H, Lee S, Jung EJ, Kim S, Lee JK, Kim DK, et al. An mHealth Management Platform for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (efil breath): Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(8):e10502.
 17. Chung C, Kim AR, Kim D, Kwon H, Lee SH, Jang IY, et al. Smartphone application-based rehabilitation in patients with chronic respiratory and cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2024;14(1):3018.
 18. Lee JH, Lee HY, Jang Y, Lee JS, Oh YM, Lee SD, et al. Efficacy of Unsupervised Home-Based Pulmonary Rehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2297-305.
 19. Crooks MG, Elkes J, Storrar W, Roy K, North M, Blythin A, et al. Evidence generation for the clinical impact of myCOPD in patients with mild, moderate and newly diagnosed COPD: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res.* 2020;6(4).
 20. North M, Bourne S, Green B, Chauhan AJ, Brown T, Winter J, et al. A randomised controlled feasibility trial of E-health application supported care vs usual care after exacerbation of COPD: the RESCUE trial. *NPJ Digit Med.* 2020;3:145.
 21. Li Y, Qian H, Yu K, Huang Y. Nonadherence in Home-Based Pulmonary Rehabilitation Program for COPD Patients. *Can Respir J.* 2020;2020:5146765.
 22. Nwosu A, Boardman S, Husain MM, Doraiswamy PM. Digital therapeutics for mental health: Is attrition the Achilles heel? *Front Psychiatry.* 2022;13:900615.

23. 메디칼타임즈. 먹구름 끼는 디지털치료기기...글로벌 기업 연이어 파산 [cited 2024 August 1]. Available from: <https://www.medicaltimes.com/Main/News/NewsView.html?ID=1157994>.
24. 매경헬스. 불면증 디지털로 치료한다...서울대병원 '솜즈' 처방 시작 [cited 2024 August 1]. Available from: <https://www.mkhealth.co.kr/news/articleView.html?idxno=66984>.
25. 팜이데일리. 라이프시맨틱스 '레드필 숨튼' 확증 임상실패...히든 카드는 [cited 2024 August 1]. Available from: <https://mpharm.edaily.co.kr/News/Read?newsId=01544886635735856&mediaCodeNo=257>.
26. 팜이데일리. 라이프시맨틱스, 우주약 사업 진출...의구심 제기되는 이유는 [cited 2024 August 1]. Available from: <https://mpharm.edaily.co.kr/News/Read?newsId=01449766638958128&mediaCodeNo=257>.
27. 의사신문. 식약처, 세계 첫 '디지털의료제품법' 본격 시행 [cited 2024 August 1]. Available from: <http://www.doctorstimes.com/news/articleView.html?idxno=228319>.