



ISSN 2287-7614

www.olderf.org

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 13 | Number 01

JAN 2025



- I . Asthma Remission: Is it an Achievable Goal or not?
- II . Guidance for Managing Air Pollution Exposure in Patients with COPD
- III . Recent Approaches of Digital Therapeutics in COPD
- IV . Early/Mild/Young COPD: Definition and Screening
- V . Pre-COPD: Subtypes and Characteristics
- VI . Pharmacologic Prevention of AECOPD
- VII . Non-pharmacologic Prevention of AECOPD
- VIII . Malnutrition, Cachexia, Sarcopenia, and Frailty in COPD
- IX . How to Evaluate and Treat Patients with Both Asthma and Bronchiectasis
- X . Treatment of Bronchiectasis : Recent Clinical Trial



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

1	Asthma Remission: Is it an Achievable Goal or not?	3
	김미애	
2	Guidance for Managing Air Pollution Exposure in Patients with COPD	7
	강지은	
3	Recent Approaches of Digital Therapeutics in COPD	11
	정치욱	
4	Early/Mild/Young COPD: Definition and Screening	17
	김상혁	
5	Pre-COPD: Subtypes and Characteristics	21
	박진경	
6	Pharmacologic Prevention of AECOPD	29
	이현우	
7	Non-pharmacologic Prevention of AECOPD	39
	최준영	
8	Malnutrition, Cachexia, Sarcopenia, and Frailty in COPD	49
	장종걸	
9	How to Evaluate and Treat Patients with Both Asthma and Bronchiectasis	54
	이현, 조성민	
10	Treatment of Bronchiectasis : Recent Clinical Trial	59
	김새롬	

1

Asthma Remission: Is it an Achievable Goal or not?**김미애**

차의과학대학교 분당차병원 호흡기알레르기내과

Asthma remission has recently gained attention because asthma treatment goals have changed with the development of highly effective, anti-inflammatory disease-modifying anti-asthmatic drugs (DMAADs), especially biologics. Several national guidelines have now announced remission as a general treatment goal for asthma. In 2020, the expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal was published, defining clinical remission on treatment as 12 or more months with (a) no use of systemic corticosteroids for exacerbation or disease control, (b) absence of significant symptoms using a validated instrument, (c) lung function optimization/stabilization, (d) patient/provider agreement that clinical remission has been achieved. Generally, clinical remission on treatment is considered an achievable goal in severe asthma treatments, although complete remission is not yet considered achievable, and there is a lot of uncertainty.

서론

천식 관해(asthma remission)란 천식 치료를 유지하거나 중단한 후 천식 증상이 잘 조절되고 천식 급성악화가 없으며 전신 스테로이드 치료를 필요로 하지 않고 폐기능이 잘 유지되는 상태를 말한다. 이는 대부분의 환자들이 기대하는 천식 완치(cure)와는 구분되는 용어이며, 2024년 GINA(Global Initiative for Asthma)에서도 천식 치료 목표를 “장기적인(long-term)” 증상 조절과 천식 위험 최소화로 정의하고 있어, 단기적인 증상 조절에 국한하지 않고 좀 더 장기적인 결과지표를 강조하고 있다. 천식 관해는 과거부터 존재하던 개념이었으나, 최근 중증천식에서 생물학적 제제(Biologics) 치료에 대한 임상 경험이 축적되며 임상 관해(Clinical remission)를 기준으로 치료 반응성(Treatment response) 여부를 판단하는 연구들이 늘어나 그 의미에 대한 관심이 증가하고 있다. 저자는 그동안 출판된 천식 관해 관련 연구들을 정리하며 과연 천식 관해가 도달할 수 있는 목표인지 고찰하고자 한다.

본론**관해(Remission)와 완치(Cure)**

암에서 이야기하는 관해란 암으로 인한 증상과 징후가 감소하는 것을 의미하며 완전 혹은 부분 관해가 일어날 수

있다. 완전 관해란 암이 완전히 소실되어 모든 증상과 징후가 없어지는 것을 의미하며 5년 간 완전 관해가 유지될 경우 완치가 되었다고 이야기한다. 천식과 같은 만성질환 환자들은 그들의 병이 완전히 낫고 소실되는 완치를 기대한다. 하지만 천식은 소실되는 질환이 아니라 지속적으로 조절하고 관리해야 하는 만성 기도 염증 질환이다. 따라서 천식환자에게 치료유지 중 임상 관해(Clinical remission on treatment)에 대해 이야기할 경우, 자칫 환자들은 이를 완치로 오인하고 치료를 중단할 수 있어 아직 많은 임상 의사들은 임상 관해라는 개념을 진료실에서 적용하는 것에 우려를 갖고 있다.

천식 관해 개념 도입의 배경

과거에도 천식 관해에 관한 개념은 존재했다. 임상 의사는 증상이 심하지 않은 경증 또는 중등증 천식에서 수년간 치료 없이 관해가 일어나는 경우를 종종 목격하기도 하며, 전통적으로는 흡입 스테로이드나 알레르겐 면역요법(Allergen immunotherapy) 치료 후 천식 관해에 도달할 수 있다고 알려져 있다. 최근에는 지속적으로 조절되지 않는 천식 환자에서 아지스로마이신 500mg을 주 3회 48주간 추가 치료한 환자군에서 약 50%의 임상 관해를 보고한 연구도 있다.

천식 관해는 생물학적 제제에 대한 치료 반응성 평가를 위해 최근 꾸준히 제시되고 있다. 그간 중증 천식은 높은 수준의 약물치료에도 증상이 잘 조절되지 않고 악화가 반복되며 폐기능 저하가 진행되는 질환이었지만, 생물학적 제제가 추가적인 치료로 도입된 이후 단기적인 증상 조절뿐만 아니라 장기적인 증상악화 예방과 폐기능 개선 등 훌륭한 치료 효과를 보여주고 있다. 따라서 과거 GINA에서 제시했던 최근 1개월 간의 천식증상조절 평가만으로는 생물학적제제의 치료 효과를 판단하기에는 무리가 있고, 최근 다양한 천식 치료제들이 계속 개발되고 있어 새로운 치료 반응성 판단기준에 대한 필요성이 대두되고 있다. 다만 대부분의 천식 전문가들은 중증 천식에서 천식 완전 관해가 일어날 수 있을지에 대해서는 확신하지 못하며, 좀 더 장기적인 연구와 분석이 필요하다.

표 1. 천식 임상 관해와 완전 관해

치료 중 임상 관해 (Clinical remission on treatment)	치료중단 후 임상 관해 (Clinical remission off treatment)
<p>≥12개월 동안</p> <ul style="list-style-type: none"> - 천식 증상이 지속적으로 없음 - 폐기능 최적화 및 안정화 - 환자/의료진이 관해에 대해 동의 - 천식 악화나 천식 조절 위한 전신스테로이드 사용 없음 	<p>≥12개월 동안</p> <ul style="list-style-type: none"> - 천식 치료 없이 - 좌측 “치료 중 임상관해” 기준 충족
치료 중 완전 관해 (Complete remission on treatment)	치료 중단 후 완전 관해 (Complete remission off treatment)
<p>치료 중 임상 관해 + 아래 기준 만족</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이전에 확인된 천식 관련 염증 소실 (예, 혈액 또는 객담 호산구수, FeNO) - 기관지과민성 음성 (적절한 연구 세팅 가정하에) 	<p>≥12개월 동안</p> <ul style="list-style-type: none"> - 천식 치료 없이 - 좌측 “치료 중 완전 관해” 기준 충족

(adapt from J Allergy Clin Immunol 2020;145(3):757-65.)

이후 다양한 학회와 천식 연구팀에서 다양한 천식 관해 기준을 제시하고 이를 바탕으로 생물학적 제제의 치료 효과를 분석한 논문들이 출판되고 있다. 추가적으로 미국 학회(ACAAI, AAAAI, ATS)에서 제시하는 천식 관해 기준은 표 2에 정리하였다.

표 2. 천식 치료 중 임상 관해 기준(Consensus of ACAAI, AAAAI, 관해

아래 기준은 12개월 이상 충족되어야 하며, 천식에 생물학적 제제 치료를 받는 환자를 대상으로 적용한다.

- ① 천식 악화 없음(예정 없는 외래 방문, 응급실, 입원, 전신 스테로이드 사용 없음)
- ② 천식 관련 증상으로 결석이나 결근 없음
- ③ 1년 간 2회 이상 폐기능 측정 시 최적화 및 안정화
- ④ GINA 기준에 따른 저용량/중간용량 흡입스테로이드(ICS)를 포함한 유지치료 지속
(ICS, ICS/LABA, leukotriene receptor antagonist)
- ⑤ 1년 간 2회 이상 천식 조절 점수 측정 시 ACT >20, AirQ <2, ACQ <0.75
- ⑥ 월 2회 이상 증상완화제(SABA, ICS-SABA, ICS-LABA) 사용

(adapt from Ann Allergy Asthma Immunol. . 2023;131(6):782-5.)

생물학적 제제 치료 후 중증천식의 임상 관해 비율

연구마다 천식 관해 기준에 차이가 있기는 하지만 생물학적 제제 사용 후 천식 관해 비율은 대략 20-40% 사이로 보고되고 있다. 독일 중증 천식 리지스트리에서는 생물학적 제제 사용 후 임상 관해 비율을 37.6%, 영국 중증 천식 리지스트리에서는 18.3%, 덴마크 중증 천식 리지스트리에서는 19%로 보고하였고, 호주 메폴리주맵/졸레어 리지스트리에서는 각각 29.3%, 22.8%의 임상 관해가 관찰되었다. 한 연구에서는 생물학적 제제 별로 천식 관해 비율을 비교하였고, 메폴리주맵 37%, 벤라리주맵 26-43%, 듀필루맵 31-36%, 테제펠루맵 14-28%로 보고한 바 있다. 아직 좀 더 많은 임상 결과에 대한 분석이 필요하지만 생물학적 제제 사용은 사용하지 않은 경우에 비해 임상 관해에 도달할 가능성이 높았다. 일부 분석에서는 생물학적 제제를 조기에 사용하는 것이 임상 관해율을 높인다는 보고가 있었지만 좀 더 연구가 필요하다.

결론

천식 관해는 임상 관해와 완전 관해로 나뉘며, 중증 천식에서 생물학적 제제 사용은 일부 환자에게 치료 중 임상 관해에 도달하게 할 수 있지만 치료 중단 후 임상 관해 혹은 완전 관해에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하며 향후 천식 치료가 나아가야 할 방향으로 생각된다.

참고문헌

1. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JW, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(3):757-65.
2. Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, Bacharier L, Bernstein J, Carr T, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023;131(6):782-5.
3. Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holtdirk A, Kneidinger N, Behr J, et al. Response to biologics and clinical remission in the adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;11(9):2701-12. e2.
4. McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *European Respiratory Journal*. 2023;62(6).
5. Lugogo NL, Mohan A, Akuthota P, Couillard S, Rhoads S, Wechsler ME. Are we ready for asthma remission as a clinical outcome? *Chest*. 2023;164(4):831-4.
6. Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, Domingo C, Price RG, Pullan A, et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: analysis of the REDES study. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1150162.
7. Bult L, Thelen J, Rauh S, Braunstahl G. Dupilumab responder types and predicting factors in patients with type 2 severe asthma: A real-world cohort study. *Respiratory Medicine*. 2024;231:107720.
8. Hansen S, Søndergaard MB, von Bülow A, Bjerrum A-S, Schmid J, Rasmussen LM, et al. Clinical response and remission in patients with severe asthma treated with biologic therapies. *Chest*. 2024;165(2):253-66.
9. Thomas D, McDonald VM, Stevens S, Baraket M, Hodge S, James A, et al. Effect of azithromycin on asthma remission in adults with persistent uncontrolled asthma: a secondary analysis of a randomized, double-anonymized, placebo-controlled trial. *Chest*. 2024;166(2):262-70.
10. Thomas D, McDonald VM, Stevens S, Harvey ES, Baraket M, Bardin P, et al. Biologics (mepolizumab and omalizumab) induced remission in severe asthma patients. *Allergy*. 2024;79(2):384-92.

2

Guidance for Managing Air Pollution Exposure in Patients with COPD

강지은

인제대학교 일산백병원 호흡기내과

Air pollution, particularly fine particulate matter (PM), has a significant and detrimental impact on the health of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Exposure to various sources of air pollution, including ambient air, indoor cooking, and biomass burning, exacerbates COPD symptoms and accelerates lung function decline.

Although air pollution is a difficult issue to address at the individual level, it is crucial to guide patients on strategies to reduce both indoor and outdoor PM exposure. Previous studies have shown that using air purifiers can significantly reduce indoor PM levels, improving the quality of life, alleviating respiratory symptoms, and reducing exacerbations in COPD patients. Wearing face masks, particularly N95 masks, is an effective way to minimize outdoor PM exposure. While concerns about discomfort and potential symptom exacerbation in patients with chronic respiratory conditions exist, properly using a mask for short durations during poor air quality events can be beneficial. To reduce indoor PM, it is also important to avoid biomass combustion with solid fuels, switch to cleaner fuels, and ensure proper kitchen ventilation. A recent randomized controlled trial on behavioral interventions have shown that adherence to guidelines such as using air purifiers, checking air quality forecasts, ventilating windows, avoiding outdoor activities during high PM periods, and regular inhaler use, can significantly improve quality of life and respiratory symptoms in COPD patients. Therefore, it is important to educate patients on taking proactive steps to minimize their exposure to harmful PM and protect their health.

Key words: Air pollution; chronic obstructive pulmonary disease; particulate matter; air cleaner

Corresponding author: Jieun Kang, MD, PhD

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang-si, Gyeonggi-do, South Korea

Tel.: +82-10-5174-0907 Fax: +82-31-910-7219 E-mail: realodette@gmail.com

1. COPD 환자에 미세먼지가 미치는 영향

미세먼지는 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 발생, 악화, 그리고 사망과 밀접한 관련이 있다. COPD 환자가 노출될 수 있는 공기 오염 요인으로는 일반적인 대기오염뿐 아니라 작업 환경, 실내 조리 활동, 차량 배기가스, 그리고 산불을 포함한 다양한 상황에서의 바이오매스 연소 등이 포함된다. 최근

업데이트된 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 문서에서는 COPD 원인에 따라 이를 분류하면서, 바이오매스와 공기 오염 노출에 의해 발생한 COPD를 COPD-P로 지칭하고, 가정 내 공기 오염, 대기오염, 산불 연기, 작업 환경의 유해 요인을 COPD의 주요 발생 원인으로 제시하였다². 특히 공기 중의 미세먼지는 용량 의존적(dose-dependent)으로 세포 염증 마커를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 기관지 상피세포는 미세먼지에 의한 반복적인 염증을 겪을 경우 세포 기능 저하로 이어질 수 있으며, 이는 감염 및 악화의 위험을 높이게 된다. COPD 환자의 경우 비가역적인 기류 제한으로 인해 미세먼지가 더욱 높은 비율로 폐에 침착될 가능성이 높아 미세먼지의 유해성에 더 취약하다¹.

기존 연구에 따르면 장기간 미세먼지에 노출될 경우 COPD 발생 위험이 증가하며³, 단기간 동안 높은 농도의 PM_{2.5}에 노출되는 것은 COPD로 인한 입원 및 사망을 증가시키는 것으로 보고되었다⁴. 또한, 장기적으로 PM_{2.5}에 노출되면 COPD환자에서 심혈관 사망률도 증가하는 것으로 나타났다⁵. 따라서 COPD 환자에서 미세먼지 노출을 최소화하기 위한 대책을 마련하고 환자들에게 이에 대한 교육을 시행하는 것은 매우 중요하다. 본 글에서는 미세먼지 회피를 위한 방법과 관련된 기존 연구 결과들을 종합적으로 살펴보고자 한다.

2. 미세먼지를 회피하는 방법

(1) 공기청정기

공기청정기 사용은 미세먼지 노출 감소를 위한 방법 중 가장 많이 사용되는 방법 중 하나이다. 특히, 중증 COPD 환자는 활동이 제한되어 실내에서 많은 시간을 보내기 때문에 실내 미세먼지의 영향 관리가 중요하다. 공기청정기는 실내 공기질 개선에 매우 효과적인 것으로 알려져 있으며, 기존 연구를 참고하면 COPD 환자들에게 공기청정기 사용을 권장할 수 있다. Hansel 등이 수행한 CLEAN AIR study는 중등도-중증 COPD를 가진 과거 흡연자를 대상으로 활성 필터를 장착한 공기청정기(active purifier)와 가짜 공기청정기(sham purifier)를 비교하였다⁶. 이 연구에서 공기청정기를 사용하는 것은 SGRQ 증상 도메인 점수 감소, 호흡기 증상 개선, 중등도 급성악화 감소, rescue medication 사용 감소와 유의한 연관이 있음을 확인하였다. 또한 공기청정기를 80% 이상 잘 사용한 참여자에게 효과가 더 두드러지게 나타났다. 다른 연구에서는 공기청정기가 실내 미세먼지 농도를 낮춤으로써 COPD 환자의 심장 자율신경기능(cardiac autonomic function)을 개선할 수 있다고 하였다. 이는 미세먼지 노출과 연관된 심박수 변동성(heart rate variability)을 완화함으로써 호흡기 증상뿐 아니라 심혈관 건강에도 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 시사한다⁷. 미국 알레르기 천식 면역학회(American College of Allergy, Asthma & Immunology)도 HEPA 필터 공기청정기가 실내 미세먼지 농도를 감소시키는 데 효과적이며, 이는 호흡기 건강에 유익하다고 언급하고 있어 공기청정기를 사용하는 것이 실내 미세먼지 노출을 줄이고, 호흡기 건강 증진에 도움이 될 수 있겠다⁸.

(2) Face mask 착용

마스크 착용은 실내 및 실외에서의 미세먼지 노출을 효과적으로 차단할 수 있는 방법이다. 마스크가 미세먼지 차단에 미치는 효과는 마스크의 종류, 필터링 능력, 밀착도, 착용 편의성에 따라 달라진다⁹. 마스크의 종류에는 천연 및 합성소재 마스크, 수술용 마스크, N95 마스크가 있다. 천연 및 합성소재로 만들어진 마스크는 기계적 필터링을 통해 0.5-0.6 μm 크기의 입자에 대해 최소한의 필터 효율을 제공한다¹⁰. 반면, 수술용 마스크와 N95 마스크는 기계적 필터링과 정전기 필터링을 결합하여 작동하며, 0.04-0.05 μm 크기의 입자에 대해 최소 필터 효율을 가진다¹⁰. 마스크의 종류와 성능에 따라 미세먼지 차단 효과가 다를 수 있으므로, 상황에 맞는 마스크를 선택하고 올바르게 착

용하는 것이 중요하다. N95 마스크는 미세먼지 차단에 있어 효과적이지만, 호흡 저항 증가, 사강(dead space) 확대, 생리적 부담으로 인해 만성 호흡기 질환 환자들에게 호흡곤란을 악화시킬 수 있다는 우려가 있다⁹. 그러나 현재까지의 연구에서 N95 마스크를 단기간 착용했을 때 혈압, 심박수, 대동맥 혈역학과 같은 지표에 부정적인 영향을 미친다는 근거는 없다¹¹. 따라서 공기질이 나쁜 상황에서 N95마스크를 올바르게 단기간 동안 착용하는 것은 유익할 수 있다.

(3) 청정 연료 사용 및 적절한 실내 환기

실내 미세먼지를 줄이기 위해서는 청정 연료 사용과 충분한 실내 환기를 시행하는 것이 중요하다. 중국에서 9년간 전향적으로 진행된 코호트 연구에서는 주방 환기 시스템을 개선하고 고체 연료 스토브를 친환경 연료 조리기구로 교체하는 중재가 폐기물 감소와 COPD 발생 위험을 줄이는 데 효과적임을 보고하였다¹². 또한, 미국흉부학회(American Thoracic Society) 역시 청정 조리기구와 개선된 가정 환기가 실내 오염을 줄이고, 이는 COPD 환자의 임상적 결과를 개선하는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 강조하고 있다¹³.

(4) 미세먼지 회피 생활수칙

기존 연구에 따르면, COPD 환자 104명을 대상으로 여러 생활 습관을 분석한 결과, 미세먼지 예보를 확인하고, 공기청정기를 사용하며 필터를 주기적으로 교체하는 것, 창문 환기를 통해 실내 공기질을 관리하는 것, 미세먼지 농도가 높은 날 외출을 자제하고 외출 시 마스크를 착용하는 등의 생활 습관을 매일 실천하면 미세먼지 노출을 효과적으로 줄일 수 있다는 보고가 있다¹⁴. 또한, 최근 국내에서 시행된 무작위 임상시험에서는 COPD 환자들에게 공기청정기 사용, 미세먼지 예보 확인, 주기적인 실내 환기, 미세먼지 농도가 높을 경우 외출 자제, 흡입제 치료 유지의 다섯 가지 항목을 매일 실천하도록 교육하고 이를 모니터링한 행동 중재군과 별도의 행동 중재를 시행하지 않은 대조군을 비교하였다¹⁵. 연구 결과, 행동 중재군은 대조군에 비해 연구 종료 시점에서 SGRQ 점수와 CAT 점수의 변화량이 더 크게 나타나 삶의 질이 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 특히, 행동 중재를 잘 이행한 그룹에서는 그렇지 않은 그룹에 비해 더욱 큰 효과가 관찰되어, 이러한 생활수칙을 꾸준히 실천하는 것이 COPD 환자의 증상 관리와 삶의 질 개선에 매우 중요함을 보여준다.

3. 결론

공기오염, 특히 미세먼지는 COPD 환자의 건강에 심각한 영향을 미친다. 대기오염을 줄이기 위해 공공 정책이 중요한 역할을 하지만, 개인 차원에서 실천할 수 있는 다양한 노력이 함께 이루어져야 한다. 공기청정기 사용, 마스크 착용, 청정 연료 사용, 적절한 실내 환기를 통한 가정 내 미세먼지 감소, 그리고 생활 습관의 변화와 같은 적극적인 대처 행동은 COPD 환자의 건강을 보호하고 삶의 질을 향상시키는 데 중요한 역할을 할 수 있다.

References

- 1 Ryu MH, Murphy S, Hinkley M, Carlsten C. COPD Exposed to Air Pollution: A Path to Understand and Protect a Susceptible Population. *Chest*. 2024; 165: 836-46.

- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2024. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
- 3 Park J, Kim HJ, Lee CH, Lee CH, Lee HW. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2021; 194: 110703.
- 4 Li MH, Fan LC, Mao B, Yang JW, Choi AMK, Cao WJ, Xu JF. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2016; 149: 447-58.
- 5 Alexeeff SE, Deosaransingh K, Liao NS, Van Den Eeden SK, Schwartz J, Sidney S. Particulate Matter and Cardiovascular Risk in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204: 159-67.
- 6 Hansel NN, Putcha N, Woo H, Peng R, Diette GB, Fawzy A, Wise RA, Romero K, Davis MF, Rule AM, Eakin MN, Breyse PN, McCormack MC, Koehler K. Randomized Clinical Trial of Air Cleaners to Improve Indoor Air Quality and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Health: Results of the CLEAN AIR Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205: 421-30.
- 7 Raju S, Woo H, Koehler K, Fawzy A, Liu C, Putcha N, Balasubramanian A, Peng RD, Lin CT, Lemoine C, Wineke J, Berger RD, Hansel NN, McCormack MC. Indoor Air Pollution and Impaired Cardiac Autonomic Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207: 721-30.
- 8 Matsui EC, Abramson SL, Sandel MT. Indoor Environmental Control Practices and Asthma Management. *Pediatrics.* 2016; 138.
- 9 Carlsten C, Salvi S, Wong GWK, Chung KF. Personal strategies to minimise effects of air pollution on respiratory health: advice for providers, patients and the public. *Eur Respir J.* 2020; 55.
- 10 Kodros JK, O'Dell K, Samet JM, L'Orange C, Pierce JR, Volckens J. Quantifying the Health Benefits of Face Masks and Respirators to Mitigate Exposure to Severe Air Pollution. *Geohealth.* 2021; 5: e2021GH000482.
- 11 Rajagopalan S, Brauer M, Bhatnagar A, Bhatt DL, Brook JR, Huang W, Münzel T, Newby D, Siegel J, Brook RD. Personal-Level Protective Actions Against Particulate Matter Air Pollution Exposure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 142: e411-e31.
- 12 Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, Zou W, Luo Q, Li W, Pan Y, Deng X, Wang X, Qiu R, Liu S, Zheng J, Zhong N, Ran P. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med.* 2014; 11: e1001621.
- 13 Hurst JR, Buist AS, Gaga M, Gianella GE, Kirenga B, Khoo EM, Mendes RG, Mohan A, Mortimer K, Rylance S, Siddharthan T, Singh SJ, van Boven JFM, Williams S, Zhang J, Checkley W. Challenges in the Implementation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Guidelines in Low- and Middle-Income Countries: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18: 1269-77.
- 14 Kim H, Na G, Park S, Ra SW, Kang SY, Kim HC, Kim HC, Lee SW. The impact of life behavior and environment on particulate matter in chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Res.* 2021; 198: 111265.
- 15 Kang J, Kim HC, Jang Y, Lee JB, Lee JS, Oh YM, Ji HW, Jung JY, Lee SW. Randomised controlled trial of a behavioural intervention to reduce exposure to PM(2.5) in patients with COPD. *Environ Int.* 2023; 181: 108286.

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 의료기기 (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 확실한 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, VO_{2peak})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 (VO_{2peak})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 '숨즈' 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, 우주의학 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>.

4

Early/Mild/Young COPD: Definition and Screening

김상혁¹¹동국대학교 의과대학 경주병원 호흡기알레르기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), traditionally linked to older populations and smoking, often presenting in advanced stages. However, mild COPD, often based on severity of forced expiratory volume in 1 sec (FEV₁), can still result in poor outcomes, highlighting the need for cautious classification. Recent guidelines emphasize the importance of addressing COPD in young people and early COPD. Young COPD patients are frequently underdiagnosed, especially using the conventional FEV₁/forced vital capacity (FVC) ratio. The application of the lower limit of normal (LLN) may enhance the identification of COPD in young people. Detection of early COPD is crucial for timely intervention, but future studies are required to define what is early COPD. COPD. This review addresses the key concepts and challenges surrounding mild COPD, COPD in young people, and early COPD.

Key words: COPD, mild COPD, COPD in young people, early COPD, pre-COPD

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)은 주로 중장년층에게 영향을 미치는 질환으로 알려져 있으며, 특히 장기간 흡연이 주요 원인으로 지적되고 있다.¹ 만성폐쇄성폐질환 치료의 대부분은 빈번한 악화를 비롯한 질병 부담이 큰 중증 환자들을 대상으로 한 연구가 주를 이루고 있다. 하지만, 폐활량검사를 바탕으로 경증으로 분류된 환자들에서도 불량한 예후를 보이는 등 미충족 수요가 존재한다.² 또한, 최근 연구들은 젊은 층에서의 만성폐쇄성폐질환 발병과 질병 초기 단계에서의 관리의 중요성을 강조하고 있다. 이에 본고에서는 경증 만성폐쇄성폐질환, 젊은 층에서의 만성폐쇄성폐질환, 그리고 조기 만성폐쇄성폐질환의 개념과 논의점을 살펴보고자 한다.

2. 경증 만성폐쇄성폐질환 (mild COPD)

전통적으로, 경증 만성폐쇄성폐질환은 1초간 노력성 호기량 (forced expiratory volume in 1 sec, FEV₁)의 값을 바탕으로 정의되었다. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 1 단계라고도 불리며, 보통 1초간 노력성 호기량이 80% predicted 이상인 경우를 의미한다. 하지만 1초간 노력성 호기량으로 정의된 경증 만성폐쇄성폐질환에서도 구조적, 기능적 이상이 관찰되고, 삶의 질과 운동 능력이 저하되며, 급성 악화나 사망 등 불량한 예후를 보이는 경우가 있다.² 임상 현장에서 환자에 대한 포괄적인 접근 없이 단순히 폐기능만

으로 '경증'이라는 용어를 사용하여 질병을 설명할 경우, 환자와 보호자가 질병을 대수롭지 않게 여길 수 있는 위험이 있다. 자칫 잘못하면, 폐기능이 보존된 환자에서 조기에 적절한 개입을 시행하여 향후 중증으로 진행되는 것을 막을 기회를 놓칠 수도 있다. 따라서 '경증'이라는 표현은 주의해서 사용해야 한다.

대표적으로, 미래의 악화 발생을 예측할 수 있는 가장 강력한 인자로 과거 악화 병력이 잘 알려져 있다.³ 하지만 악화 병력이 없는 경증의 기류 제한 환자에서도 악화가 발생하는 경우가 보고되고 있다. 한 예로, 호흡곤란의 정도가 심한 경우 악화병력이 없더라도 향후 악화 발생의 위험이 높은 것으로 나타났다.⁴ 또한, 악화 병력이 없고 호흡곤란이 심하지 않더라도 동반질환이 있는 경우, 만성폐쇄성폐질환의 경과에 영향을 미칠 수 있다. 실제로 기류 제한 정도가 3, 4단계인 경우, 호흡기 관련 질환으로 사망하는 경우가 빈번하다. 반면, 1단계에서는 폐암이나 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 높게 보고된다.⁵ 이러한 내용을 종합해 볼 때, 1초간 노력성 호기량의 감소가 크지 않은 환자에게는 '경증 만성폐쇄성폐질환'라는 표현보다는 '경도의 기류 제한을 보이는 만성폐쇄성폐질환'라는 표현이 더 적절할 것이다. 그리고 만성폐쇄성폐질환의 중증도는 악화병력, 폐활량, 증상, 동반질환을 모두 고려하여 평가하는 것이 바람직하다.

3. 젊은 층에서의 만성폐쇄성폐질환 (COPD in young people)

사람은 20대에서 폐활량이 최고치를 이르고 이후 대략 50대 까지 평형 (plateau)에 이른다.⁶ 그 결과 대부분이 만성폐쇄성폐질환 환자들이 폐기능의 감소가 본격화되는 60대를 지나서 진단이 되고 있는 실정이다. 보통 무작위 대조 임상시험에서 참가자의 평균 연령은 60대인 경우가 많고, 40, 50대 환자들의 참여 비율은 턱없이 부족하다. 이러한 점들을 고려 했을 때 해당 연령대의 사람들에게서 만성폐쇄성폐질환을 적극적으로 찾아내고 어떠한 특성을 갖고 있는지 이해하려는 노력이 필요하다. 미국 자료에 의하면 20세에서 50세의 성인의 약 1% 가량이 만성폐쇄성폐질환을 앓고 있는 것으로 보인다.⁷ 대다수가 경도 (1 단계) 수준의 기류 제한을 가지고 있으나 약 30~40% 가량은 중등도 (2 단계) 이상의 기류제한을 가지고 있어 그 정도가 경미하지 않는 환자도 있음을 시사한다. 한국에서도 40대 성인에서 약 5% 전후의 유병률을 보이고 최근에는 남성의 유병률은 줄어드는 반면 여성의 유병률이 높아지는 경향을 보였다.^{8,9} 이러한 젊은 성인에서 만성폐쇄성폐질환의 특징은 통상적인 만성폐쇄성폐질환 환자군보다 여성, 비흡연자의 비율이 높고, 천식, 간접 흡연, 직업적 유해인자 노출 등의 요소들이 많이 동반된다는 점이다.

젊은 만성폐쇄성폐질환 환자를 어떻게 찾아낼지는 모두가 함께 고민해야 하는 과제이다. 통상적으로 만성 폐쇄성 폐질환의 진단 기준인 1초간 노력성 호기량과 노력성 폐활량의 비율 (forced expiratory volume in 1 sec/forcec vital capacity, FEV₁/FVC) < 0.7을 적용했을 때, 60세 이상에서는 과대진단이 발생하는 반면, 60세 미만에서는 과소진단이 발생할 수 있다.¹⁰ 따라서 정상값의 하한(LLN, lower limit of normal)치를 적용하는 것이 젊은 만성폐쇄성폐질환 환자를 식별하는 데 더 유리할 수 있으나, 이는 다소 직관적이지 않을 수 있고 추가적인 계산이 필요한 단점이 있다. 최근에는 1초간 노력성 호기량의 몫(forced expiratory volume in 1 sec quotient, FEV₁Q)이라고 하여 생존에 필요한 최소한의 폐활량 값(남성 0.5L, 여성 0.4L)과 비교하여 얼마나 많은 폐활량을 가지고 있는지를 보는 지표가 폐기능 이상자를 식별하고 예후를 예측하는 데 유용하다는 보고가 있으며, 그 임상적 유용성에 대해 재평가가 이루어지고 있다.¹¹ 이 지표가 젊은 만성폐쇄성폐질환 환자를 식별하는데 우수한 성능을 보인다면 임상 현장에서 정상값의 하한치보다 간편하게 사용할 수 있을 것으로 기대된다. 향후 직관적이면서도 젊은 만성폐쇄성 폐질환 환자의 과소진단 문제를 해결할 수 있는 지표의 개발이 필요하다.

4. 조기 만성폐쇄성폐질환 (early COPD)

GOLD에서는 조기 만성폐쇄성폐질환을 생물학적 관점에서 질병의 초기 단계로 명문화하여 정의하고 있다.⁶ 그러나 연구 대상이나 연구 결과의 설정에 대한 구체적인 합의가 이루어지지 않아, 연구들 간에 조기 만성폐쇄성폐질환의 개념이 혼용되어 사용되고 있다. 한 제안된 개념에 따르면, 만성폐쇄성폐질환 전단계(pre-COPD)를 증상, 구조적 폐 이상, 기능적 이상으로 나누고, 그 안에서 50세 이하의 사람들을 조기 만성폐쇄성폐질환으로 구분하고 있다.¹² 한편, 폐활량 검사에서 특이 소견이 없으나 위험인자를 가진 사람들(at risk population)을 선별하고, 그중 만성폐쇄성폐질환 평가 검사(COPD assessment test, CAT) 점수 10점 이상을 만족하며 유의미한 호흡기 증상이 있는 경우, 폐활량 검사, 흉부 컴퓨터 단층 촬영(chest computed tomography), 충격 진동법(impulse oscillometry) 등을 통해 조기 만성폐쇄성폐질환을 진단하는 알고리즘도 소개된 바 있다.¹³ 그러나 이들은 지금의 지식을 바탕으로 실행 가능한 방법 내에서의 접근법일 뿐이며, '어떻게 생물학적으로 만성폐쇄성폐질환이 발생하기 시작하는가' 그리고 '어떻게 이를 알아내어 해결할 수 있을까'에 대한 근본적인 해답에는 아직 도달하지 못한 상태이다. 한 연구에 따르면, 기대되는 정상치 보다 낮은 수준으로 폐기능이 발달하는데, 폐질환 가족력, 저체중 출산, 어린 시절 항생제가 필요한 호흡기 감염, 어린 시절 천식 진단 등의 요소가 관여할 수 있다고 한다.¹⁴ 따라서 이러한 요소들이 어떠한 생물학적 변화를 일으키는지를 규명하는 방법 등을 통해 진정한 의미의 조기 만성폐쇄성폐질환을 이해하고 알아내려는 노력이 필요하다.

5. 결론

경증 만성폐쇄성폐질환, 젊은 층의 만성폐쇄성폐질환, 그리고 조기 만성폐쇄성폐질환이란 개념은 질병을 조기에 발견하고 가역적인 상태에서 개입하여 만성폐쇄성폐질환의 부담을 낮추기 위해 대두되었다. 이를 위해서는 만성폐쇄성폐질환에 대한 인식을 높이고, 폐기능 검사를 활성화하여 검진을 적극적으로 시행하고, 조기에 질병을 진단하고 경과를 바꿀 수 있는 맞춤형 진단 및 치료 전략을 개발해야 한다. 보다 많은 연구 성과들이 발표되면 만성폐쇄성폐질환 환자의 장기적인 예후를 개선하고, 궁극적으로 질환의 발생과 진행을 막아 만성폐쇄성폐질환으로 인한 부담을 줄이는 데 기여할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022;399(10342):2227-2242. doi:10.1016/S0140-6736(22)00470-6
2. Vanfleteren LEGW, Lindberg A, Zhou C, Nyberg F, Stridsman C. Exacerbation Risk and Mortality in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Group A and B Patients with and without Exacerbation History. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(2):163-175.
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138.
4. Marott JL, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Exacerbation history, severity of dyspnoea and maintenance treatment predicts risk of future exacerbations in patients with COPD in the general population. *Respir Med*. 2022;192:106725.
5. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on

- 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-239.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report
 7. Wang Z, Li Y, Lin J, et al. Prevalence, risk factors, and mortality of COPD in young people in the USA: results from a population-based retrospective cohort. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001550.
 8. Jo YS, Kim KJ, Rhee CK, Yoo KH, Jung KS, Park YB. Prevalence, characteristics, and risk of exacerbation in young patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2022;23(1):212. Published 2022 Aug 22.
 9. Kim T, Choi H, Seo JI, et al. Prevalence, Trend, and Risk Factors for Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis of the Nationwide Population-Based Survey from 2010 to 2019 in South Korea. *COPD.* 2023;20(1):153-161.
 10. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2018;51(3):1702681.
 11. Balasubramanian A, Wise RA, Stanojevic S, Miller MR, McCormack MC. FEV₁Q: a race-neutral approach to assessing lung function. *Eur Respir J.* 2024;63(4):2301622.
 12. Lee BY, Han MK. Understanding Early COPD. *Respir Care.* 2023;68(7):881-888.
 13. Sin DD. The Importance of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Lecture from 2022 Asian Pacific Society of Respiriology. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2023;86(2):71-81.
 14. Çolak Y, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J, Afzal S. Supernormal lung function and risk of COPD: A contemporary population-based cohort study. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100974.

5

Pre-COPD: Subtypes and Characteristics

Jinkyong Park, PhD

Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University Seoul, Korea.

Key words: CPre-COPD, Early COPD Detection, Imaging Biomarkers, Pulmonary Function Decline, Small Airway Disease

Corresponding author: Prof. Jinkyong Park, PhD

Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University Seoul, Korea.

Tel: (82) 2-440-6173, Fax: (82) 33-644-5495, E-mail: pj3318@gmail.com

서론

만성폐쇄성폐질환(COPD)은 지속적이고 점진적인 기도 폐쇄를 특징으로 하는 질병으로, 전 세계적으로 주요한 사망 원인 중 하나입니다. COPD의 전통적인 진단 기준은 기관지 확장제 투여 후 시행하는 폐 기능 검사에서 FEV1/FVC < 0.7일 때 기도 폐쇄가 있다고 판단합니다(1). 그러나 이러한 기준은 이미 상당한 폐 손상이 진행된 이후 예야 진단이 가능하므로, 조기 질병 상태를 발견하지 못하는 한계가 있습니다. 이러한 한계를 보완하기 위해 Pre-COPD라는 개념이 도입되었다. Pre-COPD는 아직 공식적인 COPD 진단 기준을 충족하지 않지만, 호흡기 증상, 영상학적 이상 소견, 또는 미세한 생리적 변화를 보이는 상태를 의미합니다. 특히 흡연자나 환경적, 직업적 위험 요인에 노출된 사람들에게서 관찰되며, 조기에 발견하고 개입하는데 있어 중요합니다.

Pre-COPD의 정의와 특징, 증상 및 영상학적 바이오 마커, 폐 기능 저하 패턴에 알아보고, 이를 통해 조기 질병 관리의 중요성을 확인하고자 합니다.

Pre-COPD의 정의와 하위 유형

Pre-COPD는 아직 명확한 기도 폐쇄가 관찰되지는 않지만, 조기 폐 질환의 징후가 존재하는 상태를 의미합니다. 이 개념은 단순히 호흡기 증상만을 기반으로 하는 것이 아니라, 폐 기능 검사, 영상학적 이상 소견, 그리고 생물학적 마커와 같은 여러 평가 도구를 통합하여 질병의 초기 단계를 발견하고 관리하는 데 중점을 둡니다. 특히, 흡연자나 환경적, 직업적 노출에 취약한 사람들에서 관찰되며, 조기 개입을 통해 만성폐쇄성폐질환(COPD)으로의 진행을 예방하거나 늦출 수 있습니다.⁽²⁾

PRISM (Preclinical Respiratory Syndrome)과 GOLD Stage 0

Pre-COPD를 대표하는 하위 유형 중 하나인 PRISM (Preclinical Respiratory Syndrome)은 폐 기능 검사에

서 $FEV1/FVC \geq 0.7$ 로 정상 범위를 유지하지만, $FEV1 < 80\%$ predicted로 경미한 폐 기능 저하가 관찰되는 환자군을 정의합니다. 이는 분명한 기도 폐쇄를 동반하지 않지만, 폐 기능이 이미 저하되기 시작한 상태를 반영합니다. PRISM 환자군은 호흡기 증상(예: 기침, 가래, 호흡곤란)이 동반될 수 있으며, 장기적으로 폐 기능 저하 속도가 더 빠르게 진행될 위험이 있습니다. 과거 GOLD Stage 0는 만성 기침과 가래와 같은 호흡기 증상이 있지만 정상 폐 기능 검사 결과를 보이는 환자군을 "위험군"으로 정의했습니다. 그러나 이 범주는 이후 연구에서 COPD 발생을 정확히 예측하지 못한다는 한계가 지적되었고, 2006년 GOLD 가이드라인에서 폐기되었습니다. 하지만 GOLD Stage 0의 개념은 Pre-COPD로 발전하면서 보다 다각적이고 정교한 평가 방식을 도입하게 된 계기가 되었습니다.

Pre-COPD의 다각적 평가와 진단 기준

현재 Pre-COPD는 단순히 폐 기능 검사 결과에 의존하지 않고 다양한 임상적, 생리적, 영상학적 지표를 통합하여 질병 상태를 평가합니다. 이 접근법은 COPD로 진행될 위험이 높은 환자를 조기에 선별하고 관리하는 데 중요한 역할을 합니다. 임상적 지표는 Pre-COPD 평가의 첫 단계로, 환자의 증상과 위험 요인을 중심으로 확인합니다. 대표적인 호흡기 증상으로는 만성 기침, 가래, 호흡곤란 등이 있으며, 이러한 증상은 초기 폐 질환의 신호일 수 있습니다. 또한, 위험 요인으로는 현재 또는 과거 흡연력이 가장 중요하게 평가되며, 직업적 및 환경적 노출(예: 화학 물질, 미세먼지)도 주요한 위험 인자로 작용합니다. 유전적 소인이 있는 경우 역시 COPD 발생 가능성이 높아지므로 면밀한 관찰이 필요합니다. 폐 기능 검사는 Pre-COPD를 평가하는 핵심 도구 중 하나입니다. Pre-COPD 단계에서는 대부분 $FEV1/FVC$ 가 정상 범위에 속하지만, 일부 환자에서는 $FEV1$ 수치가 경미하게 감소하는 양상을 보이기도 합니다. 이러한 경우는 PRISM의 진단 기준에 부합할 수 있으며, 미세한 폐 기능 저하가 이미 시작되었음을 의미합니다. 더불어, 확산 용량(DLCO) 검사는 정상 폐 기능 검사 결과를 보이는 환자에서도 발견될 수 있는 초기 생리적 이상을 반영합니다. DLCO 감소는 폐의 가스 교환 능력 저하를 의미하며, 이는 작은 기도 질환이나 폐 실질 손상을 시사하는 중요한 생리학적 지표입니다. 영상학적 평가는 Pre-COPD의 초기 구조적 변화를 확인하는 데 필수적인 도구로, 주로 고해상도 CT (HRCT)가 활용됩니다. HRCT는 폐의 미세한 변화를 감지할 수 있으며, 대표적인 이상 소견으로는 작은 기도 질환, 초기 폐기종 병변, 그리고 가스 저류가 있습니다. 특히, 기능적 작은 기도 질환(fSAD, Functional Small Airway Disease)은 Pre-COPD 환자에서 흔하게 나타나는 병변으로, 호기 시 가스 저류로 인해 CT에서 확인됩니다⁽³⁾. fSAD의 존재는 폐 기능 저하와 COPD로의 진행 위험을 예측하는 중요한 지표로 활용될 수 있습니다. 마지막으로, 생물학적 마커는 Pre-COPD를 조기에 진단하고 질병 진행을 예측하는 데 유용한 정보를 제공합니다. 혈액 검사를 통해 CRP, 호산구 수치, 피브리노겐과 같은 염증성 마커를 확인할 수 있으며, 이는 폐 염증의 초기 신호를 반영합니다.⁽⁴⁾ 유전적 검사를 통해 특정 유전자 변이나 다형성을 평가하면 COPD 발생 위험이 높은 환자를 선별할 수 있습니다.⁽⁵⁻⁸⁾ 또한, 호기 분석에서 측정되는 FeNO (Fractional exhaled nitric oxide)는 기도 염증의 초기 지표로, 특히 알레르기 염증이나 작은 기도 질환을 조기에 탐지하는 데 중요한 역할을 합니다.⁽⁹⁾ 이처럼 Pre-COPD의 다각적 평가는 환자의 증상, 폐 기능, 영상학적 소견, 그리고 생물학적 마커를 종합적으로 분석하여 질병 상태를 정확하게 파악하고, COPD로의 진행 위험을 조기에 예측하는 데 기여합니다. 이러한 통합적 접근은 고위험군 환자의 적절한 관리와 개입을 통해 질병 진행을 지연시키고, 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 중요한 임상적 의의를 갖습니다.⁽¹⁰⁾

질병 진행의 바이오 마커로서의 증상

Pre-COPD에서 나타나는 만성 기침, 가래 생성, 그리고 호흡곤란(dyspnea)과 같은 증상들은 단순한 불편함이

아니라 폐 구조 손상과 기능 저하를 예고하는 조기 신호입니다.⁽¹¹⁾ 연구 결과에 따르면 이러한 증상들은 COPD로의 진행 가능성을 높이는 핵심 요인으로 작용합니다. 먼저, 만성 기침과 가래는 Pre-COPD 환자에서 흔히 나타나는 초기 증상입니다. 특히 만성 생산성 기침은 기도에 지속적인 염증이 존재한다는 것을 시사하며, 기도 폐쇄 발생과 밀접한 관련이 있습니다. 연구에 따르면 만성 가래를 동반한 기침은 1.47배의 위험도를 보이며, 이는 폐 기능 저하와 구조적 손상의 조기 경고 신호로 해석됩니다.⁽¹²⁾

호흡곤란(dyspnea)은 Pre-COPD에서 가장 주목해야 할 증상 중 하나입니다. 호흡곤란은 폐 기능 저하와 가스 교환 장애를 반영하는 주요 임상 소견으로, COPD로의 진행 가능성을 강력하게 예측하는 지표입니다. 연구에 따르면 호흡곤란을 경험하는 환자는 기도 폐쇄 발생 위험이 5.27배까지 높아지는 것으로 나타났습니다. 이 결과는 호흡곤란이 단순한 증상을 넘어 폐 실질과 작은 기도 병변의 존재를 암시하며, Pre-COPD 단계에서 폐 기능 저하가 이미 진행되고 있음을 보여줍니다.

또한, 만성 기관지염이 있는 환자군은 호흡기 증상이 없는 환자에 비해 더 빠른 폐 기능 저하를 경험합니다. 만성 기관지염의 주요 특징인 지속적인 점액 분비는 기도 염증과 협착을 유발하며, FEV1 감소 속도를 가속화합니다. 연구에서는 만성 점액 분비가 있는 환자의 경우 연간 4.5ml의 추가적인 FEV1 감소가 관찰되었습니다. 이는 증상이 질병 악화와 긴밀하게 연결되어 있다는 점을 시사합니다.^(13,14)

이처럼 Pre-COPD에서 나타나는 호흡기 증상들은 질병의 조기 경고 신호이자 중요한 바이오 마커로 작용합니다. 호흡기 증상이 있는 환자들은 폐 기능 검사와 영상학적 검사를 통해 구조적 및 기능적 변화를 평가받아야 하며, 지속적인 모니터링과 조기 개입이 필요합니다. 특히 호흡곤란(dyspnea)은 폐 기능 저하의 강력한 예측 인자로서, 증상이 나타나는 환자는 COPD로의 진행 위험이 높기 때문에 더욱 철저한 관리가 요구됩니다.

결론적으로, Pre-COPD 단계에서의 호흡기 증상, 특히 호흡곤란과 만성 기관지염의 존재는 단순한 불편감을 넘어 질병의 진행을 예측하는 중요한 임상 지표입니다. 이러한 증상들을 조기에 인지하고 평가하는 것은 COPD로의 진행을 예방하거나 지연시키는데 있어 매우 중요합니다.

생리적 바이오 마커: 미세한 폐 기능 변화

Pre-COPD의 중요한 특징 중 하나는 폐 기능 검사에서 FEV1/FVC 비율이 정상 범위에 있음에도 불구하고, 보다 세부적인 생리적 검사를 통해 초기 폐 기능 저하나 이상이 관찰된다는 점입니다. 이러한 생리적 이상은 환자가 자각하지 못하는 초기 단계에서도 이미 존재할 수 있으며, 질병 진행을 예측하는 중요한 바이오 마커로 작용합니다.

가장 대표적인 생리적 바이오 마커는 폐 확산 용량(DLCO)입니다. DLCO는 폐포와 모세혈관 사이의 가스 교환 능력을 평가하는 검사로, 폐의 기능적 이상을 세밀하게 측정할 수 있습니다. 특히 Pre-COPD 환자의 경우, 일반적인 폐 기능 검사에서는 FEV1/FVC 비율이 정상으로 나타날 수 있지만, DLCO가 감소된 경우가 흔히 관찰됩니다. 이는 폐 실질의 초기 병변이나 작은 기도 질환이 존재함을 시사합니다.⁽¹⁵⁾ 예를 들어, DLCO 감소는 흡연으로 인한 폐포 손상, 기도 염증, 그리고 가스 교환 장애의 초기 단계를 반영하며, 이는 향후 폐 기능 저하와 기도 폐쇄로 이어질 수 있는 중요한 신호입니다.

Pre-COPD 환자에서 DLCO 감소의 임상적 의미는 매우 중요합니다. DLCO 수치가 정상 범위 이하로 떨어진 경우, 이는 가스 교환 효율의 저하를 의미하며, 특히 흡연자나 고위험군에서 나타나는 폐 실질 손상 또는 기능적 작은 기도 질환의 연관성이 높습니다. 최근 연구에 따르면 DLCO 감소는 장기적으로 폐 기능 저하 속도가 더 빠르게 진

행될 위험이 높으며, COPD로의 이행 가능성을 예측하는 데 있어 독립적인 위험 요소로 작용합니다. 이와 더불어, 폐 기능의 기저 수준이 낮은 환자나 폐 기능 감소 속도가 급격한 환자 역시 COPD로의 진행 위험이 높습니다. 일반적으로 폐 기능 저하의 초기 단계에서는 FEV1 수치가 경미하게 감소하면서도 FEV1/FVC 비율은 정상 범위를 유지하는 경우가 많습니다. 하지만 이러한 경미한 변화는 간과되어서는 안 되며, 특히 흡연자에서는 지속적인 모니터링이 필요합니다. 연구에 따르면 폐 기능이 낮은 기저 수준에서 시작하거나 연간 FEV1 감소율이 빠르게 진행되는 환자는 향후 Pre-COPD에서 명확한 COPD로 진행될 가능성이 높습니다.⁽¹⁶⁾

이러한 결과를 종합하면, Pre-COPD 단계에서 폐기능검사와 DLCO 검사를 병행하는 것이 매우 중요합니다. 기초적인 폐 기능을 평가하고, DLCO 검사를 통해 가스 교환 능력을 정밀하게 분석하면 미세한 폐 기능 저하를 조기에 발견할 수 있습니다. 특히 DLCO 검사는 Pre-COPD 환자에서 구조적 변화(예: 폐포 손상)나 작은 기도 병변이 발생했는지를 확인하는 데 유용하며, 이를 통해 COPD로의 진행 위험이 높은 환자를 선별하고 관리할 수 있습니다. 결론적으로, Pre-COPD 환자에서는 전통적인 폐 기능 검사만으로는 발견되지 않는 미세한 폐 기능 변화를 놓치지 않도록 폐 확산 용량(DLCO) 검사를 포함한 보다 정밀한 평가가 필요합니다. 이러한 생리적 바이오마커는 질병의 초기 징후를 확인하고, 질병 진행을 예측하는 중요한 도구로 활용될 수 있습니다. 이를 통해 조기 개입과 관리를 시행하면 COPD로의 이행을 예방하거나 늦출 수 있는 기회를 제공할 수 있습니다.

영상학적 바이오마커: 초기 구조적 변화

컴퓨터 단층 촬영(CT)은 Pre-COPD 단계에서 발생하는 폐의 초기 구조적 변화를 감지하고 평가하는 중요한 도구입니다. CT를 통해 폐 실질과 기도의 변화를 시각화하고 정량화함으로써 질병의 조기 진단과 진행 예측이 가능합니다. 특히 Pre-COPD에서는 폐기종, 작은 기도 질환, 가스 저류, 기관지벽 비후와 같은 구조적 이상이 관찰될 수 있으며, 이는 향후 COPD로의 진행 위험을 시사합니다. 폐기종은 폐포벽의 파괴로 인한 폐 실질 손상으로, CT에서 저감도 영역(Low Attenuation Area, LAA%)으로 나타납니다. 폐기종이 진행할수록 LAA%가 증가하며, 이는 폐 확산 용량(DLCO)의 저하와 함께 FEV1 감소를 가속화하는 원인이 됩니다. 연구에 따르면 폐기종의 초기 단계에서도 LAA%가 증가하는 양상이 확인되며, 이는 증상이 경미한 Pre-COPD 환자에서도 구조적 손상이 이미 시작되었음을 보여줍니다. 작은 기도 질환(Small Airway Disease)은 Pre-COPD 환자에서 흔하게 나타나는 변화로, 호기 시 촬영한 CT에서 가스 저류(Gas Trapping)로 나타납니다. 가스 저류는 폐포 내 공기가 완전히 배출되지 못한 상태로, CT에서 밀도가 -856 HU 이하인 저감도 영역으로 정의됩니다. 가스 저류의 비율이 증가할수록 폐의 가스 교환 능력을 나타내는 DLCO가 감소하며, 이는 작은 기도의 폐쇄와 기능적 이상이 이미 존재한다는 것을 의미합니다.⁽¹⁷⁾ 연구에서는 가스 저류가 10% 증가할 때 DLCO가 3.1% 감소하는 것으로 보고되었으며, 이는 질병의 초기 단계에서 폐 기능 저하를 예측하는 중요한 소견입니다.⁽¹⁸⁾ 또한, 기관지벽 비후(Airway Wall Thickening)는 염증과 점액 분비 증가로 인해 기관지 내벽이 두꺼워진 상태를 의미하며, CT에서 기관지벽 두께를 측정하여 평가합니다. (Fig.1) 기관지벽의 두께는 Pi10이라는 표준화된 지표로 정량화되며, Pi10 값이 증가할수록 FEV1 감소와 기도 폐쇄가 가속화되는 경향을 보입니다.^(19,20) 이는 기관지벽 비후가 COPD로의 진행과 밀접하게 연관되어 있음을 시사합니다. 이처럼 CT는 Pre-COPD 환자에서 폐의 구조적 변화를 정밀하게 평가하는 데 필수적인 도구입니다. 폐기종으로 인한 실질 손상, 가스 저류를 동반한 작은 기도 질환, 그리고 기관지벽 비후와 같은 이상 소견은 모두 질병의 진행 위험을 예측하는 핵심 바이오 마커로 작용합니다.⁽²¹⁾ 특히 흡연자나 만성 호흡기 증상을 가진 고위험군에서는 CT를 통해 폐 구조의 변화를 조기에 발견하고 평가하는 것이 중요합니다. 결론적으로, CT를 활용한 영상학적

평가는 Pre-COPD 단계에서 폐 실질과 기도의 변화를 시각화하고 정량화함으로써 질병의 초기 징후를 정확하게 포착할 수 있습니다. 이러한 영상학적 바이오 마커는 질병 진행을 예측하고 COPD로의 이행을 예방하거나 지연시키는 데 중요한 역할을 하며, 조기 진단과 맞춤형 관리 전략의 근거를 제공합니다.

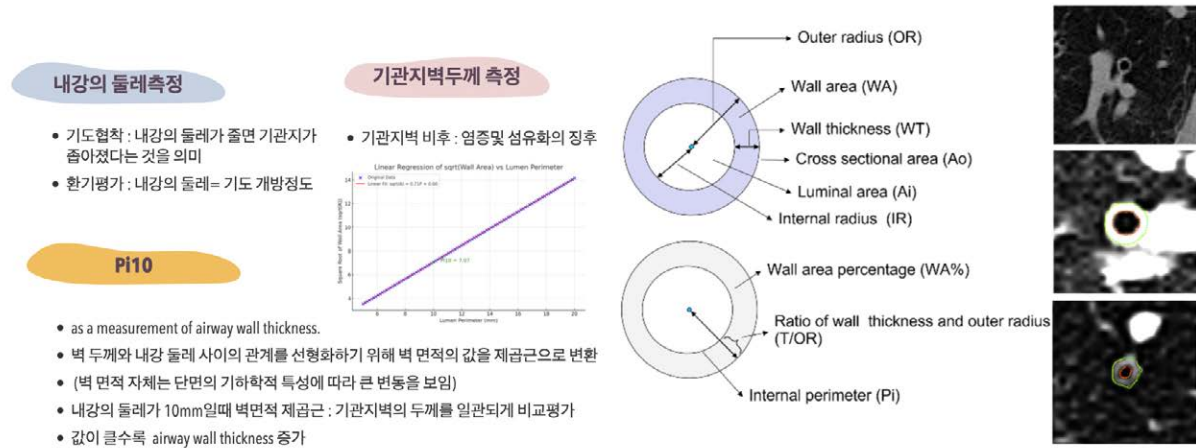


Figure 1. Imaging Biomarkers of Disease Progression

내강의 둘레 측정은 기도의 협착 여부를 반영하여 환기 제한의 지표가 되며, 기관지벽 두께 측정은 염증 및 섬유화를 나타내는 지표로 활용됩니다. Pi10 지표는 기도 벽 두께를 표준화된 방식으로 평가하는 도구로, 내강 둘레가 10mm일 때의 벽 면적을 기준으로 계산되며, 이를 통해 기도 벽 두께를 일관되게 비교할 수 있습니다. 그림에서는 벽 면적(WA), 벽 두께(WT), 내강 면적(Ai), 그리고 벽 두께와 외부 반지름의 비(T/OR) 등 기도 구조의 변화를 정량화하는 주요 매개변수들을 시각적으로 나타냅니다. 이러한 측정들은 Pre-COPD 환자의 초기 구조적 이상을 평가하고 질병 진행과의 연관성을 분석하는 데 중요한 정보를 제공합니다.

폐 기능 저하의 패턴과 임상적 의미

Pre-COPD 환자에서 폐 기능 저하는 초기 단계에서는 뚜렷한 증상이 없거나 경미한 경우가 많아 무시되기 쉽습니다. 그러나 장기적인 추적 연구를 통해 폐 기능 저하의 경사(trjectory)를 분석해보면, Pre-COPD 환자는 정상인에 비해 훨씬 가파르게 폐 기능이 감소하는 양상을 보입니다. 정상인에서의 연간 FEV1 감소율은 2~27 mL 정도로 비교적 완만하게 진행되지만, Pre-COPD 환자군에서는 연간 FEV1 감소율이 평균 23~53 mL로 더 가속화된 양상을 나타냅니다.⁽²²⁾ 특히 흡연자나 만성 기관지염이 동반된 환자군의 경우에는 연간 50 mL 이상의 FEV1 감소가 관찰되며, 이는 정상군과 비교해 두 배 이상의 빠른 폐 기능 저하를 의미합니다. 폐 기능이 지속적으로 저하되면 결국 FEV1/FVC 비율이 0.7 이하로 떨어지게 되고, 이 단계에서 공식적인 COPD 진단 기준에 부합하게 됩니다. 이러한 변화는 Pre-COPD 단계에서 이미 시작된 구조적 및 기능적 손상이 서서히 누적되면서 명확한 기도 폐쇄로 이어지기 때문입니다. 따라서 폐 기능 저하의 속도와 패턴을 면밀히 평가하는 것이 매우 중요합니다. 특히 폐 기능 저하를 가속화할 위험이 높은 환자군에서는 더욱 철저한 모니터링과 관리가 필요합니다. 흡연자는 폐포와 기도에 지속적인 염증과 손상을 일으키기 때문에 폐 기능 저하가 빠르게 진행되며, 기저 폐 기능 저하군은 낮은 폐 기능 상태에서 출발하기 때문에 상대적으로 더 가파른 속도로 기능이 감소할 수 있습니다. 또한, 만성 기관지염 환자는 지속적인 기침과 가래로 인해 기도 저항이 증가하면서 폐 기능 저하가 가속화되는 경향을 보입니다. 이러한 결과를 종합하면, Pre-COPD 단계에서 폐 기능 저하의 패턴을 정기적으로 평가하고 추적하는 것이 매우 중요합니다. 폐 기능 검사를 통해 FEV1 감소 속도를 면밀히 관찰하고, 위험 요인을 조기에 교정한다면 COPD로의 진행을 효과적으로 지연시킬 수 있습니다. 특히 고위험군에 속하는 환자들은 보다 체계적인 관리와 정기적인 평가를 통해 질병의

진행을 조기에 발견하고 적절한 증재를 시행해야 합니다. 이러한 접근을 통해 Pre-COPD 단계에서 환자의 폐 기능을 보존하고, 장기적으로 삶의 질을 향상시키는 것이 가능할 것입니다.

결론

Pre-COPD는 아직 명확한 기도 폐쇄를 동반하지는 않지만 폐 기능 저하와 구조적 손상이 이미 시작된 상태로, 이러한 환자들은 정상인에 비해 폐 기능 감소 속도가 가파르게 진행되는 경향을 보입니다. 특히 흡연자, 기저 폐 기능 저하군, 그리고 만성 기관지염 환자들은 폐 손상이 가속화될 위험이 크기 때문에 이들을 조기에 선별하고 지속적으로 모니터링하는 것이 필수적입니다.

Pre-COPD 환자에서 폐 기능 저하의 패턴은 연간 평균 23~53 mL의 FEV1 감소율을 보이며, 이는 정상인의 감소율(2~27 mL)과 비교해 두 배 이상 빠릅니다. 흡연자의 경우 연간 FEV1 감소율이 50 mL 이상으로 가속화될 수 있으며, 이는 흡연으로 인한 폐포 손상과 작은 기도 염증이 누적된 결과입니다. 또한, 만성 기관지염 환자는 지속적인 기도 염증과 점액 과다 분비로 인해 기도 저항이 증가하면서 폐 기능 저하가 더욱 두드러지게 나타납니다. 이러한 환자군은 단순한 증상만을 기준으로 평가할 것이 아니라, 폐 기능 검사와 영상학적 평가를 통해 정기적으로 모니터링해야 합니다.

Pre-COPD 환자에서 중요한 평가 도구로는 FEV1과 DLCO가 있습니다. FEV1의 감소는 기도 기능 저하를 반영하며, DLCO의 저하는 폐 실질의 가스 교환 장애를 나타내므로, 두 검사를 병행하면 초기 폐 기능 저하를 보다 정밀하게 평가할 수 있습니다. 특히 DLCO 저하는 폐 실질 손상의 초기 징후로, 폐기능 검사에서 정상 결과를 보이는 환자에서도 확인될 수 있습니다. 따라서 이러한 정밀 검사를 통해 미세한 폐 기능 변화를 감지하고 환자의 상태를 면밀하게 평가하는 것이 중요합니다.

아울러, 적극적인 증재 전략을 시행하는 것이 필수적입니다. 가장 중요한 증재 방법은 금연으로, 흡연 중단을 통해 폐 손상을 유발하는 주요 위험 요인을 제거함으로써 폐 기능 저하 속도를 늦출 수 있습니다. 환경적·직업적 유해 물질의 노출을 줄이는 것도 질병의 진행을 억제하는 데 중요한 역할을 합니다. 또한, 만성 기침이나 가래와 같은 호흡기 증상이 지속되는 환자는 염증 완화를 위한 적절한 약물 치료와 생활습관 개선을 병행해야 합니다.

결론적으로, Pre-COPD 단계에서의 철저한 관리는 COPD의 진행을 효과적으로 예방하거나 지연시키는 중요한 열쇠입니다. 환자의 폐 기능 변화를 지속적으로 모니터링하고, 위험 요인을 교정하는 적극적인 개입을 통해 질병의 부담을 줄이고 환자의 삶의 질을 개선할 수 있습니다. Pre-COPD를 조기에 발견하고 적절하게 관리한다면, 이는 단순한 질병 예방을 넘어 만성폐쇄성폐질환의 전체적 부담을 감소시키는 중요한 전략이 될 것입니다. 앞으로 Pre-COPD에 대한 체계적 연구와 맞춤형 치료법 개발이 지속적으로 이루어진다면, 환자 개개인에게 최적화된 조기 진단과 예방적 접근이 가능해질 것입니다.

Acknowledge

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No. RS-2024-00341669).

참고문헌

1. Cosío BG, Casanova C, Soler-Cataluña JJ, Soriano JB, García-Río F, de Lucas P, et al. Unravelling young COPD and pre-COPD in the general population. *ERJ Open Res* [Internet]. 2022 Oct 13;9(1):00334–2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00334-2022>
2. Cazzola M, Ora J, Calzetta L, Rogliani P. Practical Approaches to Identifying Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2024 Jun 11 [cited 2024 Dec 9]; Available from: <https://touchrespiratory.com/copd/journal-articles/practical-approaches-to-identifying-early-chronic-obstructive-pulmonary-disease/>
3. Singh D. Small Airway Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis* [Internet]. 2017 Oct [cited 2024 Dec 9];80(4):317–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617847/>
4. Eagan TML, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damås JK, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 Feb 28 [cited 2024 Dec 9];35(3):540–8. Available from: <https://publications.ersnet.org/content/erj/35/3/540>
5. Liu C, Ran R, Li X, Liu G, Xie X, Li J. Genetic Variants Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk: Cumulative Epidemiological Evidence from Meta-Analyses and Genome-Wide Association Studies. *Can Respir J* [Internet]. 2022 Jun 9 [cited 2024 Dec 9];2022:3982335. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9203202/>
6. Nedeljkovic I, Terzikhan N, Vonk JM, van der Plaats DA, Lahousse L, van Diemen CC, et al. A Genome-Wide Linkage Study for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Dutch Genetic Isolate Identifies Novel Rare Candidate Variants. *Front Genet* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2024 Dec 9];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2018.00133/full>
7. Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 6];7:607–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459654/>
8. Sin S, Choi HM, Lim J, Kim J, Bak SH, Choi SS, et al. A genome-wide association study of quantitative computed tomographic emphysema in Korean populations. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Aug 17 [cited 2024 Mar 21];11:16692. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8371078/>
9. Malerba M, Radaeli A, Olivini A, Damiani G, Ragnoli B, Montuschi P, et al. Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in COPD and Related Comorbidities. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 9];2014:271918. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955647/>
10. Ferrone M, Masciantonio MG, Malus N, Stitt L, O’Callahan T, Roberts Z, et al. The impact of integrated disease management in high-risk COPD patients in primary care. *Npj Prim Care Respir Med* [Internet]. 2019 Mar 28 [cited 2024 Dec 9];29(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41533-019-0119-9>
11. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Dec 9];61(4). Available from: <https://publications.ersnet.org/content/erj/61/4/2300239>
12. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Ten-Year Cumulative

- Incidence of COPD and Risk Factors for Incident Disease in a Symptomatic Cohort. *Chest* [Internet]. 2005 May [cited 2024 May 29];127(5):1544–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215347176>
13. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2024 May 28];193(6):662–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824943/>
 14. Chronic Bronchitis Before Age 50 Years Predicts Incident Airflow Limitation and Mortality Risk - PMC [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov-ssl.openlink.khu.ac.kr/pmc/articles/PMC4706745/>
 15. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 May 29];46(6):1589–97. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/46/6/1589>
 16. Petersen H, Sood A, Polverino F, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR, et al. The Course of Lung Function in Middle-aged Heavy Smokers: Incidence and Time to Early Onset of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec 1;198(11):1449–51.
 17. Criner RN, Hatt CR, Galbán CJ, Kazerooni EA, Lynch DA, McCormack MC, et al. Relationship between diffusion capacity and small airway abnormality in COPD Gene. *Respir Res* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 9];20:269. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889734/>
 18. Thomsen LH, Shaker SB, Dirksen A, Pedersen JH, Bakke P, Vestbo J. Correlation Between Emphysema and Lung Function in Healthy Smokers and Smokers With COPD. 2015;2(3).
 19. Oelsner EC, Smith BM, Hoffman EA, Kalhan R, Donohue KM, Kaufman JD, et al. Prognostic Significance of Large Airway Dimensions on Computed Tomography in the General Population. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2018 Jun [cited 2024 Jun 2];15(6):718–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137677/>
 20. Mohamed Hoesein FAA, De Jong PA, Lammers JWJ, Mali WPTM, Schmidt M, De Koning HJ, et al. Airway wall thickness associated with forced expiratory volume in 1 second decline and development of airflow limitation. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Mar [cited 2024 Jun 2];45(3):644–51. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00020714>
 21. Chukowry PS, Spittle DA, Turner AM. Small Airways Disease, Biomarkers and COPD: Where are We? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2024 Dec 9];16:351–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899307/>
 22. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 9 [cited 2024 Jun 2];373(2):111–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411532>

6

Pharmacologic Prevention of AECOPD

이현우

서울대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation and frequent acute exacerbations, which significantly impact disease progression and patient outcomes. Effective prevention of exacerbations is essential for reducing hospitalizations and improving quality of life. This review synthesizes evidence on pharmacologic interventions such as long-acting β_2 -agonists (LABAs), long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), and inhaled corticosteroid (ICS) combinations, which are effective in reducing exacerbation rates and improving lung function. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) is shown to be superior to dual therapy for patients with frequent exacerbations and severe symptoms. Emerging treatments like ensifentrine, a dual PDE-3/4 inhibitor, provide additional therapeutic options in managing COPD. Dupilumab, an anti-IL-4R α monoclonal antibody, shows promise for COPD patients with type 2 inflammation and high eosinophil counts. Optimal management requires individualized strategies tailored to exacerbation history, symptom severity, and biomarker profiles, with advanced treatment options offering potential benefits in improving long-term outcomes.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; Symptom flare up; Bronchodilator agents; Anti-inflammatory agents; Prevention and control

Corresponding author: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Hyun Woo Lee, M.D.

Mobile: +82-10-9755-6172 Tel: +82-2-870-3432 Fax: +82-2-831-0714

E-mail: athrunzara86@snu.ac.kr / athrunzara86@gmail.com

서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 점진적으로 진행되는 기류 제한과 만성적인 호흡기 증상, 그리고 급성 악화를 특징으로 하는 폐 질환이다. 급성 악화는 주로 호흡기 감염이나 환경 오염 물질 등에 의해 유발되며, 호흡곤란이 더 심해지고, 객담의 양과 농도가 증가하는 증상으로 나타난다. COPD 관리에서 급성 악화의 예방은 중요한 치료 목표 중 하나로, 이를 통해 환자의 삶의 질을 향상시키고 질병의 장기적인 경과를 개선할 수 있다. 본 연구는 COPD의 급성 악화를 예방하기 위한 약물 요법의 최신 연구 결과를 살펴보고자 한다.

급성 악화의 임상적 중요성

COPD의 급성 악화는 증상이 급격히 악화되어 추가적인 치료가 필요하거나, 병원 방문 또는 입원이 필요해지는 상태라고 정의할 수 있다 (1). 급성 악화는 COPD 환자의 질병 진행을 가속화하고, 입원율과 사망률을 크게 증가시키는 주요 요인 중 하나다 (2). 특히, 중증 급성 악화는 이후 반복적인 악화의 위험을 높이며, 장기적인 예후를 악화시킨다. 한 연구에 따르면, 중증 급성 악화로 입원한 환자의 약 33%가 6개월 이내에 사망하며, 2년 내 사망률은 약 50%에 이른다 (2). 이후 COPD 치료에 많은 발전이 있었음에도 불구하고, 여전히 거의 절반에 가까운 환자들이 중증 급성악화 후 4~8년 내에 사망하고 있다 (3, 4).

흡입성 약물 요법

흡입성 장기작용 기관지 확장제는 COPD 급성 악화를 예방하는데 핵심적인 약물로 기관지 평활근 이완을 통해 기류 저항을 줄이고, 폐 기능을 개선하여 급성 악화의 빈도를 줄이는 데 효과적이다. 흡입성 장기작용 베타 2-작용제 (Long-acting beta-agonists, LABA)와 흡입성 장기작용 항무스카린제 (Long-acting muscarinic antagonists, LAMA)는 각각 단독 요법으로 사용될 수 있으며, 두 약제를 병합하여 사용하면 더욱 효과적으로 악화 예방이 가능하다. 또한 고위험군 환자에서 흡입 스테로이드 (Inhaled corticosteroid) 의 병합 사용이 급성 악화를 줄이는데 도움이 될 수 있다.

1) LABA 단독 요법

LABA는 β_2 -아드레날린 수용체의 지속적인 활성화를 통해 기관지 확장을 촉진하여 기류를 개선하고 염증을 감소시킴으로써 COPD 환자의 악화를 줄일 수 있다. TORCH 연구 (2007년 발표)에서는 FEV₁이 60% 미만인 COPD 환자를 대상으로 시행되었고, Salmeterol이 위약에 비해서 중등도 및 중증 악화를 15% 그리고 중증 악화를 18% 감소시켰다 (5). 이후 시행된 SUMMIT 연구 (2016년 발표)에서는 mMRC 점수가 2 이상으로 증상이 심한 COPD 환자를 대상으로 진행되었는데, Vilanterol이 위약에 비해서 중등도 및 중증 악화를 12% 그리고 중증 악화를 14% 감소시켰다 (6). 따라서 폐기능이 낮고, 증상이 심한 COPD 환자에서 급성 악화를 줄이기 위해 LABA를 사용하는 것은 도움이 된다.

2) LAMA 단독 요법

LAMA는 주로 M3 무스카린 수용체를 차단하여 기관지 평활근 수축을 억제하고, 기관지 확장을 유도함으로써 COPD 환자의 악화를 예방하는 것으로 알려져 있다. UPLIFT 연구 (2008년 발표)는 TORCH 연구와 유사한 setting에서 시행되었고 FEV₁이 70% 이하인 COPD 환자들만 대상으로 하였다 (7). 이 연구에서 Tiotropium군은 위약군에 비해 중등도 및 중증 악화가 14% 감소하였다. 반면, 이후 시행된 Tie-COPD 연구 (2017년 발표)는 FEV₁이 50% 이상인 COPD 환자들을 대상으로 진행되었고, 대부분의 연구 대상자들에서 CAT와 mMRC 점수가 낮은 경향을 보였다 (8). 이 연구에서는 Tiotropium이 위약에 비해서 모든 급성 악화를 40% 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, CAT 점수가 10 미만인 환자들만 대상으로 하위분석을 했을 때, Tiotropium은 중등도 및 중증 악화를 47% 감소시켰고, 입원이 필요한 중증 악화를 67% 감소시키는 결과를 보였다. 따라서, 폐기능이 잘 보존되고 증상이 미미한 COPD 환자라고 하더라도 LAMA 단독 요법을 사용하는 것은 향후 급성 악화 발생을 줄이는데 도움이 될 수 있겠다.

POET-COPD 연구 (2011년 발표)와 INVIGORATE 연구 (2013년 발표)는 과거 급성 악화력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 한 연구들이다 (9, 10). 이 연구들에서는 LAMA 단독 요법이 LABA 단독 요법에 비해서 중등도 및 중증 급성 악화를 17~19% 정도 더 감소시키는 결과를 보여주었다. 따라서 과거 급성 악화력이 있는 환자들에서 LAMA가 LABA보다 급성 악화를 줄이는데 더 효과적일 것으로 보인다.

3) ICS/LABA 병합 요법

ICS는 염증 매개체와 사이토카인의 발현을 억제하여 기도 염증을 감소시키고, LABA는 β_2 -아드레날린 수용체를 활성화하여 기관지 평활근을 이완시킨다. 이 두 약제의 병합 요법은 ICS가 LABA에 의해 활성화된 수용체의 탈감작을 막고, LABA가 ICS의 기도 전달을 촉진하여 서로의 효과를 증대시키는 상호 보완적인 작용이 있다고 알려져 있다.

TORCH 연구에서 fluticasone propionate/salmeterol 병합요법이 Salmeterol 단독 요법에 비해서 중등도 및 중증 악화를 11% 줄일 수 있었다 (5). 한편, Kardos 등이 시행한 임상연구에서는 급성 악화 과거력이 2회이상인 환자들만 대상으로 fluticasone propionate/salmeterol 병합요법과 Salmeterol 단독 요법을 비교했을 때, 연간 중등도 및 중증 악화 발생율을 34% 줄일 수 있었다 (11). 한편, SUMMIT 연구에서는 mMRC 점수가 2 이상인 증상이 심한 환자들만 대상으로 분석해보았을 때, fluticasone furoate/vilanterol 병합 요법이 Salmeterol 단독 요법에 비해서 중등도 및 중증 악화 발생율을 19% 감소시켰다 (6). 따라서 ICS/LABA 병합 요법은 LABA 단독 요법에 비해 급성 악화 발생의 위험도가 높은 환자들에서 더 효과가 좋을 것으로 보인다.

INSPIRE (2008년 발표) 연구는 과거 급성 악화력이 있으면서 mMRC 2 이상의 증상이 심한 환자를 대상으로 시행되었다 (12). 이 연구에서는 Fluticasone propionate/salmeterol 병합 요법과 tiotropium 단독 요법을 비교하였는데, 중등도 및 중증 악화를 줄이는데 양군 간에 유의한 차이를 보이지는 못했다. 하지만 민감도 분석에서는 fluticasone propionate/salmeterol은 tiotropium에 비해서 스테로이드가 필요한 급성악화를 줄이는데 더 효과가 좋았던 반면, tiotropium은 fluticasone propionate/salmeterol에 비해서 항생제가 필요한 급성악화를 줄이는데 더 효과가 좋았다.

4) LABA/LAMA 병합 요법

LABA는 β_2 -아드레날린 수용체를 활성화하여 기관지 평활근을 이완시키고, LAMA는 M3 무스카린 수용체를 차단하여 기관지 평활근 수축을 억제한다. 이 두 약물의 병합은 서로 다른 경로를 통해 기관지 확장을 촉진하고 염증 반응을 줄여, 기류 제한 및 공기 저류를 효과적으로 감소시키는 상호 보완적인 작용을 나타낸다.

SPARK 연구 (2013년 발표)와 DYNAGITO 연구 (2018년 발표)는 과거 급성 악화력이 있는 환자들만 대상으로 시행된 연구이다 (13, 14). 이 연구들에서 LABA/LAMA 병합 요법이 LAMA 단독 요법에 비해 중등도 및 중증 악화를 7~12% 정도 더 줄이는 효과를 보였으나, 중증 악화를 더 줄이지는 못했다. 반면, ACLIFORM-COPD 연구 (2014년 발표)와 TONADO 연구 (2015년 발표)에서는 과거 급성 악화력에 관계없이 COPD 환자들을 등록했는데, LABA/LAMA 병합 요법과 LAMA 단독 요법 간에 급성 악화를 줄이는데 유의한 차이를 보이지 못한다 (15, 16). 따라서, LABA/LAMA 병합 요법은 과거 급성 악화력이 있는 환자에서 LAMA보다 중등도 및 중증 악화를 더 줄일 수 있을 것으로 보인다.

FLAME 연구 (2016년 발표)에서는 연구는 과거 급성 악화력이 있으면서 mMRC 2 이상의 증상이 있는 환자를 대상으로 LABA/LAMA 병합 요법인 indacaterol/glycopyrronium과 ICS/LABA 병합 요법인 fluticasone propionate/salmeterol을 비교하였다 (17). Indacaterol/glycopyrronium군은 fluticasone propionate/

salmeterol 군에 비해서 중등도 및 중증 급성 악화를 22% 감소시키고, 중증 급성악화는 19% 감소시키는 결과를 보였다. LANTERN 연구 (2015년 발표) 에서도 유사하게 indacaterol/glycopyrronium 군이 fluticasone propionate/salmeterol 군에 비해 중등도 및 중증 급성 악화를 35% 감소시켰다 (18). 하지만, 대규모 코호트 연구들에서는 LABA/LAMA 가 ICS/LABA 에 비해서 유의하게 급성 악화를 줄이지는 못하는 결과를 보였다 (19). 또한 최근까지의 임상 시험을 대상으로 한 네트워크 메타 분석 에서도 유사하게 LABA/LAMA 와 ICS/LABA 간에 급성 악화를 줄이는데 유의한 차이를 보이지 않았다 (20, 21). 이렇게 연구마다 다른 결과를 보이는 이유는 COPD 가 다양한 생물학적 기전이 혼재되어 있는 복잡하고 이질적인 질환이기 때문으로 보인다. 최근 혈액 내 호산구 수는 2형 염증과 관련된 중요한 생체 지표로 각광받고 있다. 후술할 IMPACT 연구와 ETHOS 연구의 사후 분석 결과에서는 혈액 내 호산구 수가 낮을 수록 LABA/LAMA 가 급성악화를 줄이는데 유리하고, 혈액 내 호산구 수가 높을 수록 ICS/LABA 가 급성악화를 줄이는데 유리함을 보여준다 (22, 23).

ICS/LABA/LAMA 병합 요법 (삼제 요법)

ICS/LABA/LAMA 삼제요법은 ICS가 염증 매개물질의 발현을 억제하여 기도 염증을 감소시키고, LABA는 β_2 -아드레날린 수용체를 활성화해 기관지 평활근을 이완시키며, LAMA는 M3 무스카린 수용체를 차단하여 기관지 평활근 수축을 억제한다. ICS는 LABA와 LAMA의 작용을 강화하여 기도 폐쇄와 과도한 기도 저항을 줄이고, LABA와 LAMA의 병용은 서로의 탈감작을 방지하며 기류 개선 효과를 극대화하여 COPD 악화 위험을 더욱 효과적으로 감소시킨다.

TRIBUTE 연구 (2018년 발표) 에서는 이전 FLAME 연구에서 효용성을 증명했던 LABA/LAMA 병합 요법인 indacaterol/glycopyrronium 과 삼제 요법인 beclomethasone/formoterol/glycopyrronium 을 비교하였다 (24). FLAME 연구와 유사하게 CAT 점수 10 이상으로 증상이 심하면서 과거 급성 악화력이 있는 COPD 환자를 대상으로 하였다. 이 연구에서는 beclome-thasone/formoterol/glycopyrronium이 indacaterol/glycopyrronium에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를 15% 감소시키는 결과를 보였으나, 중증 급성 악화에서는 두 병합 요법 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

IMPACT 연구 (2018년 발표) 에서도 CAT 점수 10 이상의 증상이 심하면서도 급성 악화의 과거력이 있는 환자들을 대상으로 삼제요법인 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, LABA/LAMA 병합 요법인 umeclidinium/vilanterol, ICS/LABA 병합 요법인 fluticasone furoate/vilanterol 을 비교하였다. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 은 umeclidinium/vilanterol 에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를 25% 감소시켰고, fluticasone furoate/vilanterol 에 비해서 15% 감소시키는 결과를 보였다. 또한, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 은 umeclidinium/vilanterol 에 비해서 중증 급성악화를 34% 감소시켰고, fluticasone furoate/vilanterol 에 비해서 13% 감소시키는 결과를 보였다.

삼제 요법이 급성악화를 줄이는 효과는 ETHOS 연구 (2020년 발표) 에서도 비슷하게 보고되었다. ETHOS 연구도 IMPACT 연구와 유사하게 CAT 점수 10 이상의 증상이 심하면서도 급성 악화의 과거력이 있는 환자들을 대상으로 진행되었다. 삼제요법인 budesonide (320 μ g 또는 160 μ g) /formoterol/glycopyrronium, LABA/LAMA 병합 요법인 formoterol/glycopyrronium , ICS/LABA 병합 요법인 budesonide (320 μ g)/formoterol을 비교하였다. Budesonide (320 μ g)/formoterol/glycopyrronium 은 formoterol/glycopyrronium에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를 24% 감소시켰으나, 중증 급성악화를 유의하게 감소시키지는 못했다. 반면, Budesonide (320 μ g)/formoterol/glycopyrronium 은 budesonide (320 μ g)/formoterol에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를

13% 감소시켰고, 중증 급성악화는 20% 감소시키는 결과를 보였다.

TRIBUTE 연구의 하위분석 결과에서는 혈액 내 호산구가 $\geq 2\%$ 인 환자들에서 삼제 요법이 LABA/LAMA 병합 요법에 비해 급성 악화를 줄이는데 더 효과적인 결과를 보여주었다. 한편, IMPACT 연구와 ETHOS 연구의 사후 분석 결과에서는 혈액 내 호산구 수가 낮을 수록 LABA/LAMA 가 급성악화를 줄이는데 유리하고, 혈액 내 호산구 수가 높을 수록 삼제요법이 급성악화를 줄이는데 유리함을 보여준다 (22, 23). 삼제요법은 혈액 내 호산구 수가 100/uL 이상에서 LABA/LAMA 보다 중등도 및 중증 급성 악화를 줄이는데 유의한 효과를 보였고, 특히 300/uL 이상에서는 삼제요법이 중등도 및 중증 급성 악화를 효과가 훨씬 커지고, 중증 급성 악화를 줄이는 데에도 효과를 보인다. 반면, 삼제요법은 혈액 내 호산구 수가 300/uL 미만에서 ICS/LABA 보다 중등도 및 중증 급성 악화를 줄이는데 유의한 효과를 보였고, 100/uL 미만에서는 삼제요법이 중증 급성 악화를 줄이는 효과를 보이기도 하였다.

경구 약물 요법

1) Roflumilast

Roflumilast는 선택적 PDE-4 억제제를 통해 염증성 사이토카인 생성을 억제하고, 염증 세포의 활성화를 줄여 기관지 염증을 감소시키며, ICS와 병합 시 항염증 효과를 증대시켜 COPD 급성 악화 위험을 감소시키는 것으로 여겨지고 있다.

Roflumilast의 효능을 평가한 M2-124와 M2-125 연구 (2009년 발표)는 만성 기관지염, FEV₁ <50%, 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자를 대상으로 1일 1회 500 μ g 용량의 roflumilast를 위약과 비교하였다 (25). 52주 동안 FEV₁ 변화와 중등도 및 중증 급성 악화 발생률이 주요 결과로 설정되었으며, roflumilast는 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 17% 감소시켰다. 그러나 이 연구는 ICS와 LAMA의 사용이 허용되지 않았고, LABA는 환자의 절반만이 사용하였으며, 나머지는 단기작용 기관지 확장제를 사용하였다는 제한점이 있다.

이러한 한계를 극복하기 위해 REACT 연구 (2015년 발표)는 ICS/LABA 병합 요법에 roflumilast를 추가했을 때 급성 악화를 줄이는지 평가하였다 (26). 이 연구는 만성 기관지염, FEV₁ <50%, 연간 2회 이상의 급성 악화 병력이 있는 환자를 대상으로 하였으며, 1년 동안 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 주요 결과로 설정하였다. 결과적으로 roflumilast를 추가한 군에서 중등도 및 중증 급성 악화 발생률이 13% 더 감소하였다.

RE2SPOND 연구 (2016년 발표)는 REACT 연구와 유사한 연구 디자인을 적용하여 roflumilast의 급성 악화 예방 효과를 평가하였는데, 전체 환자의 42%가 삼제 요법을 사용하고 있었다 (27). 이 연구에서는 roflumilast가 중등도 및 중증 급성 악화의 유의한 감소를 보이지 못했습니다. 그러나, 사후 분석에서 전년도에 3회 이상의 중등도 악화나 1회 이상의 중증 악화 병력이 있는 환자에서는 roflumilast를 추가했을 때 급성 악화 발생률이 유의하게 감소하였다.

Roflumilast 를 LABA/LAMA 또는 삼제요법에 추가하여 사용하는 것이 급성악화를 예방하는데 추가적인 이득이 있는지에 대한 임상 시험 결과는 아직 없다. 다만, 국내 후향적 코호트 연구에서 LABA/LAMA 또는 삼제요법에 추가하여 사용하는 것이 급성악화를 더 줄일 수 있었다는 보고가 있었다 (28). 따라서, roflumilast는 흡입 요법에 추가했을 때 특히 중증 악화 위험이 높은 환자에서 급성 악화를 감소시키는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

2) Azithromycin

Azithromycin은 항염증 및 면역조절 효과를 통해 호중구의 활성화와 염증성 사이토카인 분비를 억제하고, 호흡기 감염의 예방과 급성 악화 유발 인자 감소를 통해 COPD 급성 악화 발생을 줄이는 것으로 알려져 있다.

Albert 등의 연구 (2011년 발표)는 azithromycin (250 mg, 1일 1회, 1년간)의 COPD 급성 악화 예방 효과를 평가하였다 (29). 연구 대상은 10 pack-years 이상의 흡연 병력, FEV₁ <70%, 전년도에 최소 1회의 급성 악화 병력이 있는 환자들이었다. Azithromycin은 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 위약 대비 27% 감소시켰다. 그러나 중증 악화에서는 유의한 차이가 없었다. 하위 분석에서는 65세 이상의 환자, 과거 흡연자, ICS를 사용하지 않는 환자에서 더 효과적이었다. 부작용으로는 azithromycin 사용으로 인한 내성 세균의 증가와 청력 손실의 부작용이 보고되었다.

Han 등의 연구 (2014년 발표)는 장기 산소 요법 또는 이전 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 azithromycin의 효능을 추가로 평가하였다 (30). Azithromycin은 항생제와 스테로이드가 필요한 급성 악화를 24% 감소시켰지만, 교란 요인을 보정한 후에는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 하위 분석에서는 azithromycin이 GOLD II 또는 III 단계, 과거 흡연자, 65세 이상의 환자에서 더 효과적이었다.

따라서 azithromycin은 특히 고령의 과거 흡연자에서 급성 악화 위험을 줄이는 데 효과적일 수 있다. 그러나 QTc 간격 연장, 청력 손실, 항생제 내성 등의 부작용에 대해 주의가 필요하다.

3) 점액용해제

점액용해제는 점액 분비를 조절하고, 점액의 점도를 낮추어 기도 내 점액 제거를 촉진하며, 항산화 및 항염증 효과를 통해 염증 매개체와 산화 스트레스를 감소시켜 COPD 급성 악화 위험을 줄이는 것으로 알려져 있다.

BRONCUS 연구 (2005년 발표)는 FEV₁ 40-70%, 연간 2회 이상의 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자에서 N-acetylcysteine(600 mg, 1일 1회)의 효능을 평가했으며, 급성 악화 빈도 감소에 유의한 효과를 보이지 않았다 (31). 반면, HIACE 연구 (2013년 발표)에서는 N-acetylcysteine(600 mg, 1일 2회) 사용 시 경증에서 중등도의 급성 악화가 44% 감소하였지만, 중증 악화에서는 유의한 개선이 없었다 (32). PANTHEON 연구 (2014년 발표)에서는 N-acetylcysteine(600 mg, 1일 2회, 1년간)이 경증에서 중증 급성 악화를 20% 감소시켰으나, 마찬가지로 중증 악화에는 효과가 없었다 (33). 메타 분석 결과는 N-acetylcysteine을 하루 1200 mg 이상의 용량으로 복용해야 COPD 급성 악화 예방에 효과적임을 시사한다 (34).

PEACE 연구 (2008년 발표)에서는 FEV₁ 25-79%, 전년도에 2회 이상의 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자를 대상으로 carbocisteine (500 mg, 1일 3회)의 효능을 평가하였으며, 경증에서 중등도 급성 악화 발생률을 25% 감소시켰다 (35).

RESTORE 연구 (2017년 발표)에서는 erdosteine (300 mg, 1일 2회)이 경증에서 중등도 급성 악화를 19% 감소시켰으나, 중증 급성 악화에서는 유의한 차이가 없었다 (36).

따라서, N-acetylcysteine, carbocisteine, erdosteine 과 같은 점액용해제는 흡연자와 과거 흡연자 모두에서 경증 및 중등도 급성 악화를 예방하는데 도움이 될 수 있다. 다만, 중증 급성 악화를 예방하지는 못하기 때문에 흡입성 약물치료에 보조적으로 사용하는 것이 적절하겠다.

새로운 치료제

1) Dupilumab

Dupilumab은 IL-4 및 IL-13의 활성을 동시에 억제하여 기도 내 2형 염증을 감소시키는 기전을 통해 COPD의 급성 악화를 개선시키는 것으로 알려져 있다. BOREAS (2023년 발표)와 NOTUS (2024년 발표) 연구에서는 만성 기관지염, FEV₁ <80%, 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자에서 dupilumab이 중등도 및 중증 급성 악화 발

생률을 30~34% 감소시키는 결과를 보였다 (37, 38). 또한, FEV₁, SGRQ, E-RS-COPD 점수에서도 유의한 개선 효과를 나타내어, 2형 염증이 동반된 COPD 고위험군 환자에서 유망한 치료로 평가되고 있다.

2) Ensifentrine

Ensifentrine은 PDE-3 및 PDE-4 이중 억제제로, 기도 염증과 평활근 이완을 동시에 개선하는 작용을 한다. ENHANCE-1 및 ENHANCE-2 연구 (2023년 발표)는 3상 무작위 임상시험으로 mMRC 점수 2 이상인 환자들을 대상으로 하였고, ENHANCE-1은 24주, ENHANCE-2는 48주 동안 진행되었다 (39). En-sifentrine을 3mg 씩 하루 2번 네불라이저를 통해 흡입하도록 하였을 때, 위약 대비 FEV₁을 유의하게 개선시켰고, 24주째 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 36~43% 정도 감소시키는 결과를 보였다. 부작용은 ensifentrine과 위약간에 유의한 차이가 없었다. 따라서, ensifentrine 은 증상이 심한 COPD 환자의 급성 악화를 예방할 수 있는 치료로 각광받고 있으며, 향후 추가 임상 연구 결과가 기대된다.

맺음말

급성 악화 예방은 COPD 치료의 핵심 요소로, 질병 진행, 의료 자원 사용, 사망률에 큰 영향을 미친다. 흡입성 장기작용 기관지 확장제와 흡입성 스테로이드의 병합 요법을 포함한 기존의 흡입성 약물 요법은 급성 악화 빈도를 줄이고 임상 결과를 개선하는 데 효과적이다. 경구 약물 요법은 흡입성 약물 요법에 보조적으로 사용하여 급성 악화 발생의 위험을 추가적으로 줄일 수 있다. 급성 악화 예방에 최적화된 치료를 위해서는 환자의 급성 악화 과거력, 증상의 중증도, 혈중 호산구 수치와 같은 바이오마커를 기반으로 한 맞춤형 전략이 필요하다. 기존 치료제 외에도, IL-4 및 IL-13의 활성을 동시에 억제하여 2형 염증 반응을 감소시켜 급성 악화를 줄이는 생물학적 제제인 dupilumab과 PDE-3와 PDE-4 를 동시에 억제시켜 기관지 확장과 항염증 효과를 통해 급성 악화를 줄이는 ensifentrine이 새로운 COPD 치료로 각광받고 있다. 개별 환자에 따른 맞춤형 치료 전략을 더욱 정교화하여 급성 악화를 줄임으로써 COPD 환자의 삶의 질과 장기 예후를 개선시키기 위한 노력이 지속적으로 필요하다.

References

1. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532-51.
2. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113-8.
3. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
4. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):464-71.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.

6. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1817-26.
7. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54.
8. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(10):923-35.
9. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1093-103.
10. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):524-33.
11. 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(2):144-9.
12. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26.
13. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):199-209.
14. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):337-44.
15. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:178.
16. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015;45(4):969-79.
17. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34.
18. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1015-26.
19. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest*. 2019;155(6):1158-65.
20. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review

- and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002958.
21. Lee HW, Park HM, Jang EJ, Lee CH. Different inhaled corticosteroid doses in triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):15698.
 22. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):745-56.
 23. Bafadhel M, Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Darken P, Jenkins M, et al. Benefits of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate on COPD Exacerbations, Lung Function, Symptoms, and Quality of Life Across Blood Eosinophil Ranges: A Post-Hoc Analysis of Data from ETHOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:3061-73.
 24. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-84.
 25. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685-94.
 26. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9971):857-66.
 27. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):559-67.
 28. Lee HW, Sun J, Lee HJ, Lee JK, Park TY, Heo EY, et al. Differential response to roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: real-world evidence. *J Thorac Dis.* 2024;16(2):1338-49.
 29. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
 30. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(12):1503-8.
 31. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9470):1552-60.
 32. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013;144(1):106-18.
 33. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(3):187-94.

34. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):451-61.
35. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;371(9629):2013-8.
36. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4).
37. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *The New England journal of medicine.* 2023;389(3):205-14.
38. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *The New England journal of medicine.* 2024;390(24):2274-83.
39. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, 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):406-16.

7

Non-pharmacologic Prevention of AECOPD

최준영

가톨릭대학교 인천성모병원 호흡기내과

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a significant global health burden with high morbidity and mortality. Acute exacerbations of COPD (AECOPD) contribute to the rapid deterioration of patients' health, leading to increased hospitalizations and mortality. While pharmacological treatments for COPD have evolved considerably, non-pharmacologic strategies for preventing AECOPD are often underutilized. This review highlights the current evidence on various non-pharmacologic interventions for AECOPD prevention, including lung volume reduction, pulmonary rehabilitation, smoking cessation, vitamin D supplementation, and shielding measures. Evidence suggests that these interventions can improve patient outcomes by reducing exacerbation frequency and improving overall quality of life. The review emphasizes the importance of integrating non-pharmacologic strategies into COPD management plans to enhance long-term patient care and reduce healthcare burden.

Key words: Non-pharmacologic measures, COPD, prevention, pulmonary rehabilitation

Corresponding author: : Joon Young Choi, MD, PhD.

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

Tel: +82-32-280-5749, E-mail: tawoe@naver.com

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)는 전 세계적으로 중요한 공중 보건 문제로, 높은 유병율과 사망률을 보인다 (1). 특히 급성 악화 (acute exacerbation of COPD, AECOPD)는 환자의 병리적 상태를 급격히 악화시키며, 이는 입원율과 사망률 증가로 이어질 수 있다 (2, 3). 이러한 급성 악화는 COPD 관리에서 중요한 치료 목표 중 하나로, 이를 효과적으로 예방하고 관리하는 것이 환자의 예후를 개선하는데 필수적이다 (2, 4).

지난 수십 년간 COPD 관리에 있어 약물적 치료는 큰 발전을 이루었다. Short-acting bronchodilator 및 systemic corticosteroid 의존하던 과거에서 벗어나, 현재는 long-acting bronchodilator, inhaled corticosteroid (ICS)와 같은 약제들의 복합 요법이 표준 치료로 자리잡았다 (4). 특히 최근에는 triple therapy (ICS + long-acting beta-agonist [LABA] + long-acting muscarinic antagonist [LAMA])의 효과가 입증되어, 이는 급성 악화뿐만 아니라 사망률 감소에도 기여하고 있는 것으로 보고되었다 (5-9). GOLD 2024 report에 따르면 전년도 중증 급성악화 이력이 있거나 중등도 급성악화 이력이 두 번 이상 있었던 환자들 중 혈중 호산구 수치가

높은 환자들에게 있어 이러한 치료를 초기단계에서 권장하고 있다 (4).

반면 비약물적 치료법은 상대적으로 덜 주목받아왔다. COPD의 주요 원인 중 하나인 흡연 중단의 중요성은 이미 잘 알려져 있으며 (10), 2000년대 초반에 폐 용적 감소 수술 (lung volume reduction surgery [LVRS])의 효과가 대규모 randomized trial을 통해 증명되면서 급성 악화 및 사망률을 낮추는 데 기여했으나 이는 제한된 환자군에서만 적용 가능했다 (11-14). 최근에는 기관지경을 통한 폐 용적 감소 시술이 등장하여 수술과 유사한 효과를 보이고 있다 (12, 15). 또한, 호흡 재활의 효과는 오랫동안 입증되어 왔으며, 최근 연구들은 그 시행 시기와 관련된 내용을 발표하였다 (16-21). 또한 비타민 D의 급성 악화 예방 효과에 대한 연구도 발표되었으며 (22-25) COVID-19 팬데믹을 통해 손 씻기, 사회적 거리두기, 마스크 쓰기 등의 방어 조치가 급성 악화를 예방하는데 중요한 역할을 함을 다시 한번 확인할 수 있었다 (26-28).

이 종설의 목적은 비약물적 치료법이 COPD 급성 악화의 예방에 미치는 영향을 이해하고, 이를 통해 향후 치료 전략을 개선하는데 기여하는 것이다. 다양한 비약물적 치료의 최신 연구 결과를 종합적으로 분석함으로써, 더 나은 환자 관리 방안을 제시하고자 한다.

1. 폐 용적 감소 (lung volume reduction)

COPD 환자에서 폐 용적 감소는 중증 폐기종 환자에 있어 환자의 증상 및 삶의 질을 개선하고 급성 악화의 빈도를 줄이며 생존율을 향상시키는 치료법 중 하나이다 (12). LVRS는 이 효과를 입증한 수술적 치료법으로, 중증 폐기종 환자에서 손상된 폐의 일부를 제거하여 남은 폐 조직의 환기를 개선하여 환기와 관류의 불일치를 줄이고, 공기 걸림 (air trapping)을 호전시키는 수술이다 (11). 2000년대 초반 연구에서 LVRS는 생존율을 높이고, 급성 악화의 빈도를 줄이며, 전반적인 삶의 질을 향상시키는 것으로 입증되었다 (11, 13, 14). 2003년에 발표된 대규모 무작위 임상 시험인 National Emphysema Treatment Trial (NETT) 연구에 따르면, 적절히 선택된 환자군에서 LVRS는 유의미한 생존율 개선과 운동 능력 향상을 보여주었다 (11). 또한, Washko 등의 연구에서는 forced expiratory volume in one second (FEV1)이 45% 이하인 환자에서 LVRS를 시행한 수술군이 내과적 치료를 한 대조군을 비교하여 급성 악화 발생 시간을 연장시켰고 급성 악화의 빈도를 약 30% 감소시켰음을 보여주었다 (29). 특히, 수술적 반응이 좋은 환자들 (surgical responder; 6개월 후 FEV1이 200ml 이상 상승한 군)은 좋지 않은 환자들 (non-responder)에 비해 급성 악화 발생 시간이 더 길었다. 이는 LVRS가 적절히 선택된 환자군에서 매우 효과적인 치료법임을 시사한다. 그러나 LVRS는 수술적 위험성이 있고, 이에 따라 중증 만성 폐질환 환자에게 적용이 제한적이다. 이로 인해 환자 선택이 중요하며, 수술의 위험성을 줄이고 더 많은 환자에게 적용할 수 있는 대안적 방법이 필요하게 되었다.

최근 기관지경을 통한 폐 용적 감소 시술이 개발되면서 LVRS의 대안으로 주목받고 있다 (12). 가장 널리 연구된 방법 중 하나는 기관지 내 밸브 삽입술 (endobronchial valve, EBV)로, 이는 손상된 폐 부분을 향하는 기관지에 one-way valve를 삽입하여 해당 부위의 무기폐를 유도하는 방법이다 (30, 31). EBV 시술은 상대적으로 비 침습적이고, 특정 환자군에서 효과가 입증되었다. 최근 단일 기관지에서 시행한 EBV 시행 환자군에 대한 후향적 분석에 따르면 EBV 후 환자들의 FEV1이 상승하고 residual volume (RV)이 감소했으며, 급성 악화의 빈도가 유의미하게 감소하였다 (15). 시술 전 평균 2.5회였던 급성악화의 빈도가 시술 후 1.8회로 감소하였고 ($p=0.009$), 특히 완전한 엽 무기폐 (complete lobar atelectasis)가 1년간 유지된 환자 들에서 급성 악화의 빈도가 더욱 크게 감소하였다. 폐

용적 감소 시술에는 그 외에 endobronchial coil, vapor ablation 등의 시술이 시행되고 있으며, 이러한 시술이 급성악화에 미치는 영향에 대해서는 추가 연구가 필요하다 (4, 12).

2. 호흡재활 (pulmonary rehabilitation, PR)

PR은 COPD 환자의 삶의 질을 향상시키고, 급성 악화의 빈도를 줄이며, 전반적인 기능을 개선하는데 중요한 역할을 한다 (19, 32-34). PR은 개별화된 운동 프로그램, 교육, 행동 변화 전략을 포함한 종합적 접근법으로, 다양한 연구에서 그 효과가 입증되었다 (4). 호흡 재활은 COPD 환자의 증상 완화, 기능적 상태 향상, 건강 관련 삶의 질 개선을 목표로 한다.

PR의 효과는 과거 많은 연구로부터 입증되었으며, 이에 따라 2023년 American Thoracic Society (ATS) guideline과 2024 GOLD report 에서는 PR을 COPD 관리의 필수 요소로 강조하고 있다 (4, 16). PR의 효과에 대해서는 이견이 없겠지만 아직 다양한 연구 주제가 남아있다. 2023 ATS guideline에서는 초기 COPD 환자에 대한 PR, 의료 제공자가 PR로의 의뢰를 개선하기 위한 중재, 급성 악화 후 최적의 PR 시기, 급성 악화 후 PR 참여율 향상, 비 COPD 질환에서의 PR을 중요한 주제로 제시하고 있다 (16).

2016년 Cochrane review에서 AECOPD 이후 병원 입원율을 낮추는 효과를 보인다고 발표하였는데, 그 당시로서는 최근 연구들만 종합하여 분석하였을 때에는 통계적인 유의성이 없었다 (19). 이에 Jenkins 등이 최근 이 메타 분석을 update하여 최근의 연구들을 포함한 메타 분석을 다시 시행하였다(21). 2015년 10월부터 2023년 8월까지의 연구를 가지고 퇴원 3주 이내에 PR을 시행한 연구만을 대상으로 분석을 하였고, 입원 중에 PR을 시행한 연구는 제외하였다. 이 연구 결과 퇴원 3주 이내에 PR을 시행하였을 때 병원 재입원율을 낮추는 효과를 보였고 운동 능력, 증상, 건강 관련 삶의 질을 호전시키는 것을 확인하였다.

또한, 입원 중에 PR을 시행하였을 때의 효과에 대한 연구들이 최근 발표되었다. Moecke 등에 의해 2022년 8월까지 시행한 randomized controlled test (RCT)를 종합하여 시행한 메타 분석에서는 입원 중 PR을 시행한 재활군과 시행하지 않은 대조군에 대해 안정성 및 유의성을 비교하였다 (17). 안정성을 평가하기 위한 지표로는 재원기간을 분석하였는데, 입원 중 PR을 시행하더라도 대조군에 비해 재원기간이 늘어나지 않았다. 반면 재활군은 대조군에 비해 6-minute walk distance (6MWD)로 평가한 운동 능력, EQ-5D-5L 및 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)로 평가한 삶의 질 향상을 보였다. 또한 Meneses-Echavez 등에 의해 시행한 메타 분석에서는 2020년부터 2022년에 발표된 RCT를 종합하여 입원 중 PR을 시행한 재활군과 시행하지 않은 대조군을 비교하였다 (20). 이 연구에서도 마찬가지로 재활군이 대조군에 비해 re-exacerbation의 위험이 낮아지는 것을 확인하였다. 이 연구에서는 4-12 주의 단기 영향과 12-96 주의 장기 영향을 구분하여 분석하였는데, 단기 뿐만 아니라 장기적으로도 AECOPD-related hospitalization의 위험을 낮추는 것으로 확인되었고, 호흡곤란의 호전 또한 장기적으로 유지되는 것을 확인하였다.

한국에서도 PR의 효과를 입증한 연구가 최근 발표되었다. 한국의 건강보험심사평가원 자료를 분석한 결과, PR이 급성 악화를 예방하고 사망률을 줄이는 효과가 있음이 증명되었다 (18). 또한, PR이 건강 보험 급여 대상으로 지정되면서 처방률이 증가하였고, 이에 따라 PR을 받은 환자들의 의료 비용이 감소하는 것이 확인되었다. 이는 PR이 사회 경제적으로도 중요한 영향을 미친다는 것을 보여준다.

3. 금연 및 전자담배

COPD의 가장 중요한 위험 인자 중 하나는 흡연이다 (4). 흡연은 폐포를 파괴하여 폐기종 (emphysema)을 유발하고, 기관지 재형성을 통해 소기도 질환(small airway disease)을 야기한다 (35, 36). 유명한 Peto-Fletcher curve에 따르면, 흡연은 폐 기능 감소와 직접적인 관련이 있으며, 금연을 하면 폐 기능 감소 속도가 원래의 수준으로 회복된다 (37). 따라서 금연은 COPD의 예방과 관리에서 매우 중요한 요소이다.

2009년 Au 등이 수행한 연구는 흡연 중단이 급성 악화에 미치는 영향을 분석하였다 (10). 이 연구는 미국의 대규모 데이터베이스인 Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP)를 사용하여 대기관 무작위 시험을 분석하였다. 23,971명의 환자를 대상으로 한 이 연구에서, 금연한 환자는 계속 흡연한 환자에 비해 급성 악화가 22% 감소한 것으로 나타났다. 또한, 금연 기간이 길어질수록 급성 악화의 위험은 점차 더 감소하는 경향을 보였다. 이 효과는 COPD로 진단받은 환자 뿐만 아니라 진단받지 않은 환자 들에서도 유사하게 나타났다.

최근 몇 년 동안 전자 담배 (E-cigarette, EC)의 사용이 급격히 증가하면서 그 효과와 안전성에 대한 연구가 주목 받고 있다 (38). EC는 전통적인 담배에 비해 덜 해로운 대안으로 홍보되고 있으나, 그 실제 효과와 건강에 미치는 영향은 아직 완전히 이해되지 않고 있다. 일부 연구에서는 전자 담배가 금연을 돕는 데 효과적일 수 있다고 보고하였으나 (39-41), 다른 연구에서는 오히려 전자 담배 사용이 금연에 큰 도움이 되지 않으며, 일부 경우에는 폐 기능 악화를 초래할 수 있다고 보고하고 있다 (38).

Bowler 등의 연구는 미국의 두 대규모 COPD 코호트인 COPDGene과 SPIROMICS 데이터를 사용하여 전자 담배 사용과 관련된 위험과 이점을 분석하였다(38). 약 10년간의 데이터를 분석한 결과, 전자 담배 사용이 비약적으로 증가하였으나, 전자 담배 사용자들은 전통적인 담배 소비를 줄이지 못하였고, 더 높은 니코틴 소비와 관련이 있었다. 이에 따라 전자 담배 사용은 폐 기능 악화와 관련이 있었으며, 전자 담배 사용이 금연에 큰 도움이 되지 않는 것으로 나타났다. 이는 전자 담배 사용이 COPD 환자의 임상적 결과를 호전 시키지 못할 가능성이 높다는 것을 시사한다.

반면, Polosa 등의 연구는 전자 담배 사용이 금연을 돕고 급성 악화를 줄이는 데 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 보여준다(39-41). 최근 연구에서는 5년간의 전향적 추적 관찰을 통해, 전자 담배 사용자들이 대부분 금연에 성공하였고, 급성 악화의 빈도도 감소한 것으로 나타났다. 전자 담배로 전환한 그룹은 5년 전에 비해 급성 악화 빈도가 2.3회에서 1.1회로 감소하였고 ($p<0.001$), 전통적인 담배를 계속 사용한 그룹은 통계적으로 유의한 변화가 없었다. 전자 담배 사용자와 전통적인 담배 사용자 간의 FEV1 및 급성 악화 빈도에서도 전자 담배 사용자가 더 호전된 양상을 보였다. 또한, 연간 COPD 급성 악화 빈도는 전자 담배 사용자가 대조군에 비해 더 낮았으며, 그 효과는 5년간 지속되었다. FEV1 변화율도 대조군에서는 지속적으로 감소한 반면, 전자 담배 사용자는 증가하는 양상을 보였다.

그러나 전자 담배도 다양한 유해 물질을 포함하고 있기 때문에, COPD 환자들에게 전자 담배를 적극적으로 권장하는 것은 신중해야 한다. 전자 담배는 금연에 어려움을 겪는 환자들에게 선택적이고 조심스럽게 사용될 수 있는 대안으로 고려될 수 있다. 전자 담배의 장기적인 효과와 안전성을 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다.

4. 비타민 D 보충

COPD 환자에 있어서 비타민 D 결핍은 면역 반응을 저하시켜 감염에 대한 감수성을 높이고, 이에 따라 COPD 급성 악화의 위험을 증가시킬 수 있다(42, 43). 비타민 D의 보충이 COPD 환자에게 급성 악화를 예방하는 효과가 있는지에 대한 연구는 꾸준히 진행되어 왔다.

2012년 Lehouck 등이 수행한 연구는 비타민 D 보충이 급성 악화에 미치는 영향을 조사한 단일기관 이중맹검 RCT로서, 182명의 중등도에서 중증의 COPD 환자들 중 최근 급성 악화를 경험한 환자를 대상으로 시행되었다(23). 참가자들은 1년 동안 매 4주마다 고용량 비타민 D(100,000 IU) 또는 위약을 투여 받았다. 연구 결과, 전체 환자군에서 비타민 D 보충은 급성 악화의 빈도에 유의한 영향을 미치지 않았으나, 혈청 25-(OH)D level 수치가 10ng/mL 이하인 중증 결핍 환자군에서는 급성 악화의 위험이 43% 감소한 것으로 나타났다(95% CI 0.33-0.98, $p=0.042$).

이후 Jolliffe 등이 수행한 메타 분석에서는 비타민 D 보충과 COPD 급성 악화의 관계를 재검토하였다(25). 이 메타 분석은 다양한 임상시험 데이터를 종합한 결과, 전체 환자군에서는 비타민 D 보충이 급성 악화에 유의한 영향을 미치지 않았지만, 25(OH)D 수치가 25nmol/L 이하인 중증 결핍 환자군에서는 급성 악화의 빈도가 유의하게 감소한 것으로 나타났다(IRR=0.74, 95% CI 0.57-0.96, $p=0.03$)

반면, Rafiq 등이 수행한 최근 연구에서는 상반된 결과가 나왔다(22). 이 연구는 15-50nmol/L의 비타민 D 결핍을 가진 COPD 환자 240명을 대상으로 한 다기관 무작위 대조시험으로, 참가자들은 1년 동안 매주 16,800 IU의 비타민 D3 또는 위약을 투여 받았다. 연구 결과, 전체 환자군에서 비타민 D 보충은 급성 악화의 빈도를 유의하게 줄이지 못하였으며, 중증 결핍 환자군에서도 비슷한 결과가 나타났다. 또한, 비타민 D 보충은 운동 능력이나 폐 기능, 염증 표지자에 유의한 변화를 주지 못했다. 이러한 상반된 연구 결과들은 추가 연구가 필요함을 시사한다. 비타민 D 결핍이 COPD 환자의 급성 악화에 미치는 영향은 아직 명확하지 않으며, 비타민 D 보충이 급성 악화를 예방하는 데 효과적인지에 대한 결론을 내리기 위해서는 더 많은 대규모 임상시험이 필요하다. 또한, 비타민 D 보충의 용량, 빈도, 치료 기간 등을 최적화하기 위한 연구도 필요하다.

5. 방어 조치 (Shielding Measures)

COPD 환자들에게 필요한 방어 조치의 중요성은 COVID-19 팬데믹을 통해 더욱 명확해졌다. 방어 조치란 손 씻기, 마스크 착용, 사회적 거리 두기와 같은 기본적인 위생 및 보호 전략을 포함하며, 이러한 조치는 전염성 질환의 확산을 막는 데 중요한 역할을 한다(44, 45). 특히, COVID-19 팬데믹 기간 동안 시행된 방어 조치들이 COPD 급성 악화의 빈도에 미친 영향을 평가하는 것은 COPD 관리에서 중요한 시사점을 제공한다.

최근 5년간 COVID-19 팬데믹 이전과 이후의 COPD 급성 악화 입원을 변화를 분석한 여러 연구가 발표되었다(26-28, 45-48). 프랑스에서 시행된 전국 단위 연구에서는 COVID-19 발생 전인 2016-2019년과 비교하여 2020-2021년 동안 AECOPD(급성 악화로 인한 COPD 입원)의 병원 입원율이 확연하게 감소한 것을 확인하였다(48). 이는 팬데믹 동안 시행된 방어 조치들이 감염 확산을 억제하여 COPD 급성 악화의 발생을 줄이는 데 기여했음을 시사한다. 하지만, COVID-19로 인한 급성 악화 입원 환자의 병원 내 사망률은 증가하여, 급성 악화로 인한

입원 환자의 중증도가 높아졌음을 보여주었다.

미국에서도 유사한 결과가 나타났다. Trujillo 등이 수행한 연구에서는 베테랑 코호트를 이용하여 COVID-19 팬데믹 동안 급성 악화 빈도가 감소한 것을 확인하였다(26). 특히, 급성 악화가 두 번 미만으로 감소한 환자들을 살펴보면, 이들은 손 씻기, 환기가 잘 되지 않는 곳 피하기, 집에서 보호 조치 취하기, 항상 마스크 착용하기, 사회적 거리 두기 등의 방어 조치를 철저히 시행한 것으로 나타났다. 이는 방어 조치가 COPD 급성 악화를 예방하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 다시 한번 확인해 주었다.

COVID-19 팬데믹 동안 방어 조치의 중요성이 강조되었으며, 이러한 조치들은 단순히 COVID-19 뿐만 아니라 다른 호흡기 감염에 의한 COPD 급성 악화를 예방하는 데도 효과적일 수 있다. 손 씻기, 마스크 착용, 사회적 거리 두기와 같은 조치는 감염성 질환의 전파를 줄이는 데 효과적이며, COPD 환자들에게 이러한 방어 조치를 교육하고 권장하는 것은 중요하다.

결론

COPD의 급성 악화 예방은 환자의 삶의 질을 개선하고, 의료 비용을 절감하는 데 중요한 역할을 하며 폐기능을 호전 시키고 사망률을 떨어트리는 중요한 역할을 한다. 본 논문에서는 폐 용적 감소, 호흡 재활, 금연 및 전자 담배, 비타민 D 보충, 그리고 방어 조치와 같은 비약물적 개입 방법들의 최신 연구 결과를 종합하여 그 효과를 평가하였다. 종합적으로, 비약물적 개입 방법들은 COPD 급성 악화 예방에 중요한 역할을 하며, 환자의 전반적인 건강 상태와 삶의 질을 개선할 수 있다. 향후 지속적인 연구와 임상적 적용을 통해 이러한 개입 방법들의 효과를 최적화하고, COPD 환자들에게 보다 나은 치료 전략을 제공해야 할 것이다. 이러한 노력은 COPD 관리의 질을 향상시키고, 장기적으로 환자과 사회 전체에 긍정적인 영향을 미칠 것이다.

References

1. 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.
2. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* (London, England). 2007;370(9589):786-96.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) guidelines, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2024) [Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-reports/>].
5. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting

- bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018;52(6).
6. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076-84.
 7. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.
 8. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508-16.
 9. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):553-64.
 10. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009;24(4):457-63.
 11. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-73.
 12. Shah PL, Herth FJ, van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):147-56.
 13. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med*. 2000;343(4):239-45.
 14. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2092-102.
 15. Brock JM, Böhmker F, Schuster PU, Eberhardt R, Gompelmann D, Kontogianni K, et al. Endobronchial lung volume reduction with valves reduces exacerbations in severe emphysema patients. *Respir Med*. 2023;218:107399.
 16. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):e7-e26.
 17. Moecke DP, Zhu K, Gill J, Brar S, Petlitsyna P, Kirkham A, et al. Safety and Efficacy of Inpatient Pulmonary Rehabilitation for Patients Hospitalized with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analyses. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(2):307-19.
 18. Choi JY, Kim KU, Kim DK, Kim YI, Kim TH, Lee WY, et al. Pulmonary Rehabilitation Is Associated With Decreased Exacerbation and Mortality in Patients With COPD: A Nationwide Korean Study. *Chest*. 2024;165(2):313-22.
 19. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):Cd005305.
 20. Meneses-Echavez JF, Chavez Guapo N, Loaiza-Betancur AF, Machado A, Bidonde J. Pulmonary

- rehabilitation for acute exacerbations of COPD: A systematic review. *Respir Med.* 2023;219:107425.
21. Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, Lindenauer P, Carlin B, Alison JA, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2024;79(5):438-47.
 22. Rafiq R, Aleva FE, Schruppf JA, Daniels JM, Bet PM, Boersma WG, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(2):491-9.
 23. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(2):105-14.
 24. Ferrari R, Caram LMO, Tanni SE, Godoy I, Rupp de Paiva SA. The relationship between Vitamin D status and exacerbation in COPD patients- a literature review. *Respir Med.* 2018;139:34-8.
 25. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019;74(4):337-45.
 26. Trujillo C, Garnet B, Zadeh AV, Urdaneta G, Campos M. Decrease in Exacerbations During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a Cohort of Veterans with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2021;8(4):572-9.
 27. McAuley H, Hadley K, Elneima O, Brightling CE, Evans RA, Steiner MC, et al. COPD in the time of COVID-19: an analysis of acute exacerbations and reported behavioural changes in patients with COPD. *ERJ Open Res.* 2021;7(1).
 28. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255659.
 29. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):164-9.
 30. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Reinhardt H, Ernst A, Heussel CP, et al. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest.* 2012;142(4):900-8.
 31. Klooster K, Slebos DJ. Endobronchial Valves for the Treatment of Advanced Emphysema. *Chest.* 2021;159(5):1833-42.
 32. Güell MR, Cejudo P, Ortega F, Puy MC, Rodríguez-Trigo G, Pijoan JI, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):622-9.
 33. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, ZuWallack R, Spitzer KA, Lagu TC, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(9):1015-23.
 34. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest.* 2005;128(2):673-83.
 35. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.*

- 2011;365(17):1567-75.
36. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.
37. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
38. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, Graham Barr R, Make BJ, Han MK, et al. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med*. 2017;32(12):1315-22.
39. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Prosperini U, Russo C, Pennisi A, et al. Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. *Respir Res*. 2016;17(1):166.
40. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, Russo C, Pennisi A, Puleo R, et al. Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2533-42.
41. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, Busà B, Pennisi A, Malerba M, et al. COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320961617.
42. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11).
43. Gaudet M, Plesa M, Mogas A, Jaleddine N, Hamid Q, Al Heialy S. Recent advances in vitamin D implications in chronic respiratory diseases. *Respir Res*. 2022;23(1):252.
44. Cheng DO, Hurst JR. COVID-19 and 'basal' exacerbation frequency in COPD. *Thorax*. 2021;76(5):432-3.
45. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax*. 2021;76(5):512-3.
46. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med*. 2021;19(1):124.
47. Lawless M, Burgess M, Bourke S. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions for COPD Exacerbation: Lessons for Future Care. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1).
48. Poucineau J, Delory T, Lapidus N, Hejblum G, Chouaïd C, Le Cœur S, et al. Hospital admissions and mortality for acute exacerbations of COPD during the COVID-19 pandemic: A nationwide study in France. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:995016.



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

8

Malnutrition, Cachexia, Sarcopenia, and Frailty in COPD

장종걸

영남대학교 의과대학 내과학교실 호흡기알레르기내과

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a significant global health issue characterized by high prevalence and mortality rates. COPD is a systemic condition closely associated with various comorbidities, which significantly impact symptom management and prognosis. Among these, nutrition-related conditions, such as malnutrition, cachexia, sarcopenia, and frailty, are both common and important but often overlooked.

Malnutrition, defined as the deficiency, excess, or imbalance of energy, protein, and nutrients, is prevalent in COPD patients, with an estimated prevalence of 30%. Cachexia, a syndrome associated with chronic inflammation and malnutrition, is present in 25–35% of COPD patients and correlates with increased mortality and disease progression. Sarcopenia, characterized by the progressive loss of muscle mass and strength, affects 21.6% of COPD patients and contributes to reduced physical function and increased morbidity. Frailty, a clinically recognizable state of increased vulnerability, affects approximately 32% of COPD patients and is associated with higher hospital readmissions and mortality risk.

Despite the significant impact of these conditions on the disease control and outcomes in COPD patients, their recognition and management remain insufficient. Increased awareness and further research on these conditions are essential to improve patient outcomes and advance clinical practice.

Key words: COPD, cachexia, frailty, malnutrition, sarcopenia

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 주요 질환이다.¹ COPD는 단순한 호흡기 질환이 아니라 전신 질환으로, 다양한 동반질환과 밀접하게 연관되어 있다. 이러한 동반질환은 COPD 환자의 증상 조절 및 예후 향상에 있어 중요한 역할을 하기에 효과적인 동반질환의 관리가 필요하다. 그러나, 영양과 관련된 동반질환에 대한 관심과 인식은 아직까지 부족하다.²

COPD 환자에서 영양 관련 문제는 영양 과잉뿐만 아니라 영양 부족으로도 나타날 수 있다. 본 종설에서는 영양 부족과 관련된 영양실조(malnutrition), 악액질(cachexia), 근감소증(sarcopenia), 노쇠(frailty)에 대해 살펴보고자 한다.

2. Malnutrition(영양실조) and Cachexia(악액질)

영양실조(malnutrition)는 "에너지, 단백질, 그리고 기타 영양소의 부족, 과다 또는 불균형으로 인해 조직이나 신체 형태(체형, 크기, 구성)와 기능, 그리고 임상 결과에 부정적인 영향을 미치는 영양 상태"로 정의할 수 있다.³ 본 종설에서 논의하는 영양실조는 모두 영양 부족 형태의 영양실조를 의미한다. 영양실조 상태에서 전신적 염증이 동반되고, 만성 질환과 연관되어 있을 경우 이를 악액질로 정의된다.

영양실조를 평가할 때 주로 사용하는 지표는 체질량지수(Body mass index, BMI)와 최근 3~12개월 간의 체중 감소이다.³ 일반적으로 체질량지수가 20 kg/m^2 이하이거나 체중이 5~10% 이상 감소한 경우 영양실조로 진단할 수 있다. 악액질의 평가는 영양실조 상태면서, 다음과 같은 기준 중 3가지 이상을 만족할 때 진단할 수 있다: 근력 저하(악력), 피로, 저지방지방량지수(low fat-free mass index), 비정상적인 생화학적 검사(염증 지표의 증가(CRP, IL-6), 빈혈, 저알부민혈증).⁴

COPD 환자에서 악액질의 발생에는 다양한 요인이 관여한다. 호흡에 필요한 노력 증가로 인한 에너지 소모 증가, 숨가쁨과 피로로 인한 식욕 감소 및 조기 포만감, 감소된 신체 활동, 그리고 스테로이드와 같은 치료와 관련된 약제 등이 주요 원인으로 알려져 있다.^{5,6,7}

한 연구에서 간이 영양 상태 평가 설문지(mini nutritional assessment, MNA)를 이용하여 COPD 환자의 영양실조를 조사한 결과, 17%의 환자에서 영양실조가 확인되었으며, 이들 환자는 낮은 폐기능과 심한 호흡곤란을 보였다.⁸ 또한, 36개의 연구를 포함한 메타분석에서는 COPD 환자의 30%가 영양실조 상태에 있었고, 50%가 영양실조 위험군으로 보고하였다.⁹ 악액질은 주로 암 환자와 관련되어 있다고 알려져 있으나 COPD 환자에서도 25~35%에서 동반된다는 결과가 있다.⁴ ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) 연구에 등록된 1483명의 COPD 환자를 대상으로 한 조사에서는, 악액질이 4.7%, 체중 감소는 10.4%에서 관찰되었다. 또한, 악액질이 동반된 COPD 환자는 체질량지수와 폐기능과 무관하게 사망률이 3배 높았다.¹⁰ 이 연구는 체질량지수만으로 영양 상태를 평가하는 것이 부정확할 수 있음을 제시하며, 근력, 근육량, 제지방량 등의 추가적인 지표를 확인하는 것이 중요하다고 지적하였다. 또 다른 연구에서 악액질은 폐기능저하, 잦은 악화와 입원과도 관련이 있다는 연구 결과도 보고된 바 있다.¹¹⁻¹³

3. Sarcopenia(근감소증)

근감소증은 근육량과 근기능의 감소가 지속적이고 진행적으로 나타나는 전신적인 골격근 질환으로 정의된다.¹⁴ 근감소증은 낙상, 신체 기능 저하, 노쇠(frailty), 사망률 증가 등 다양한 부정적인 임상적 결과와 연관이 있다.¹⁵

근감소증의 진단은 근력, 근육량, 그리고 운동능력을 평가하여 이루어진다.¹⁵ 근력은 악력(grip strength), 대퇴사두근 근력(quadriceps strength), 의자 일어서기 검사(chair stand test)로 평가할 수 있으며, 이중 가장 많이 사용되는 지표는 악력이다. 근육량은 다양한 방법으로 측정할 수 있다. 주요 방법으로는 전신 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI), 전신 컴퓨터단층촬영(Computed Tomography, CT), 이중에너지 X선 흡수계측법(Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 생체전기저항분석(Bioelectrical Impedance Analysis, BIA), 종아리 또는 상완 중간 근육 둘레 측정 등이 있다. 이 중 DXA와 BIA가 가장 많이 사용되며, DXA는 BIA보다 비용이 높지만, 복부 지방, 골량(bone mass), 골밀도(bone density)를 추가로 평가할 수 있는 장점이 있다. 운동 능력은 보행 속도(gait speed)와 일어서서 걷기 검사(timed up and go test) 등을 통해 평가된다. 근감소증은 악력의 감소(남성 <28kg, 여성 <18kg)와 근육량의 감소(사지골격근량/신장², 남성 <7kg/m², 여성 <5.4kg/m²)가 모두 있을 때 진단할 수 있다. 중증 근감소증은 근감소증에 더해 신체 수행 능력이 감소한 경우 진단된다. 신체 수행 능력의 감소

기준은 다음과 같다: 4미터 보행 속도 ≥ 5 초; 일어서서 걷기 검사 ≥ 20 초; 6분 보행검사 < 1.0 m/s).^{16,17}

메타분석에 따르면, COPD 환자의 21.6%에서 동반되어 있었으며, 근감소증과 관련된 위험 인자로는 고령, 흡연, COPD의 중증도 등이 보고되었다.¹⁸ 또 다른 연구에서는 COPD 환자의 14.5%에서 근감소증이 확인되었으며, 근감소증이 있는 환자는 운동 수행 능력, 신체 활동, 그리고 전반적인 건강 상태가 감소된 것으로 나타났다. 그러나, 근감소증 환자에서 호흡 재활에 대한 반응은 근감소증이 없는 환자와 유의미한 차이를 보이지 않았다.¹⁹ 근감소증의 높은 유병율과 COPD 환자에서 미치는 영향을 고려할 때, COPD 환자의 정기적인 근력과 근육량의 평가가 필요하다. 근감소증이 확인된 경우, 영양 상담 및 보충과 더불어 적극적인 호흡 재활 치료를 고려해야 한다.

4. 노쇠(Frailty)

노쇠는 회복력의 감소를 의미하며, 신체적 또는 정신적으로 취약해진 상태로, 병이나 스트레스 상황 이후 회복 능력이 저하된 상태를 말한다.²⁰ 노쇠는 사망률과 기능적 의존도의 증가와 연관되며, 이로 인해 의료비 지출을 크게 증가시킨다.

Fried frailty phenotype(FFP), Clinical frailty scale, Hospital frailty risk Score, Frailty index 등이 노쇠를 평가하는 도구로 잘 알려져 있으며, 이 중 FFP는 간단하고 실용적이어서 많이 사용되는 평가 도구 중 하나이다. FFP은 다음의 5가지의 기준 중 3개 이상에 해당될 때 노쇠, 1~2개를 충족하면 쇠약 전단계(pre-frailty)로 평가한다: 1)의도하지 않은 체중 감소(1년 동안 5% 이상 감소); 2)스스로 느끼는 피로감; 3)근력 약화 (hand grip strength); 4)느린 보행속도; 5) 낮은 신체 활동 수준.

최근 21개의 연구를 포함한 메타분석에 따르면, COPD 환자의 32%에서 노쇠가 관찰되었으며, 노쇠가 있는 환자들은 다음과 같은 특성을 보였다: 노력성 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)의 감소; 짧은 6분 보행 거리; 삶의 질 저하; 높은 CAT 점수; 호흡곤란; 사망 위험도 1.68배 증가.²¹ 또한, 노쇠가 있는 COPD 환자는 중증 급성 악화로 입원한 후, 90일째 재입원율이 노쇠가 없는 환자에 비해 5.19배 높았다.²² 아직 국내 COPD 환자에서 노쇠의 유병률 및 관련 위험 인자에 대한 연구는 부족하다. 다만, 국민건강영양조사 자료를 분석한 연구에서는 65세 이상의 고령층에서 노쇠가 23%의 높은 빈도로 보고되었다.²³

최근 노쇠는 고령층뿐만 아니라 만성 질환에서도 중요한 문제로 인식되고 있으며, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 보고서에서도 노쇠를 COPD의 동반질환으로 다루고 있다.¹ 그러나 국내 지침 및 연구에서는 여전히 노쇠와 관련된 내용이 충분히 반영되지 않은 점은 아쉬운 부분이다.

5. 결론 (Conclusion)

영양실조, 악액질, 근감소증, 노쇠는 노화와 밀접한 연관이 있으며, 고령 환자가 다수를 차지하는 COPD 환자에서 중요한 문제이다. 이러한 상태는 COPD의 조절, 진행, 환자의 예후에 중대한 영향을 미친다. 따라서, 영양실조, 악액질, 근감소증, 노쇠의 조기 발견과 적절한 관리는 COPD 환자의 삶의 질 향상과 치료 결과 개선에 있어 중요한 요소이며, 여기에 대해 많은 관심과 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis M, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report. Published 2024. Accessed November 27, 2024. www.goldcopd.org.
2. Günay E, Kaymaz D, Selçuk NT, Ergün P, Sengül F, Demir N. Effect of nutritional status in individuals with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Respirology*. Nov 2013;18(8):1217-22. doi:10.1111/resp.12133
3. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr*. Nov 2004;92(5):799-808. doi:10.1079/bjn20041258
4. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. Dec 2008;27(6):793-9. doi:10.1016/j.clnu.2008.06.013
5. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. *J Transl Int Med*. Oct-Dec 2015;3(4):151-154. doi:10.1515/jtim-2015-0021
6. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients*. Apr 18 2013;5(4):1316-35. doi:10.3390/nu5041316
7. Grönberg AM, Slinde F, Engström CP, Hulthén L, Larsson S. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*. Dec 2005;18(6):445-52. doi:10.1111/j.1365-277X.2005.00649.x
8. Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3307-3312. doi:10.2147/copd.S179609
9. Deng M, Lu Y, Zhang Q, Bian Y, Zhou X, Hou G. Global prevalence of malnutrition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systemic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. Jun 2023;42(6):848-858. doi:10.1016/j.clnu.2023.04.005
10. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E, et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res*. May 22 2019;20(1):100. doi:10.1186/s12931-019-1073-3
11. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. Mar 2013;1(1):73-83. doi:10.1016/s2213-2600(12)70060-7
12. Gupta B, Kant S, Mishra R, Verma S. Nutritional status of chronic obstructive pulmonary disease patients admitted in hospital with acute exacerbation. *J Clin Med Res*. Mar 20 2010;2(2):68-74. doi:10.4021/jocmr2010.03.261e
13. Collins P, Elia M, Smith T, Kurukulaaratchy R, Cawood A, Stratton R. The impact of malnutrition on hospitalisation and mortality in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69(OCE2):E148.
14. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet*. 2019;393(10191):2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. Jan 1 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
16. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. Jun 29 2019;393(10191):2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
17. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus

- Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. Mar 2020;21(3):300-307.e2. doi:10.1016/j.jamda.2019.12.012
18. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. Dec 31 2019;28(154)doi:10.1183/16000617.0049-2019
 19. Jones SE, Maddocks M, Kon SS, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. Mar 2015;70(3):213-8. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206440
 20. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. Jun 2013;14(6):392-7. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022
 21. Wang L, Zhang X, Liu X. Prevalence and clinical impact of frailty in COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. May 12 2023;23(1):164. doi:10.1186/s12890-023-02454-z
 22. Bernabeu-Mora R, García-Guillamón G, Valera-Novella E, Giménez-Giménez LM, Escolar-Reina P, Medina-Mirapeix F. Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. *Ther Adv Respir Dis*. Oct 2017;11(10):383-392. doi:10.1177/1753465817726314
 23. Kang MG, Kim OS, Hoogendijk EO, Jung HW. Trends in Frailty Prevalence Among Older Adults in Korea: A Nationwide Study From 2008 to 2020. *J Korean Med Sci*. Jul 24 2023;38(29):e157. doi:10.3346/jkms.2023.38.e157

9

How to Evaluate and Treat Patients with Both Asthma and Bronchiectasis

조성만¹, 이현²¹고려대학교 의과대학 고대안암병원 호흡기알레르기내과²한양대학교 의과대학 내과학교실 호흡기알레르기내과

Asthma and bronchiectasis are common chronic respiratory diseases that frequently coexist. Despite their similar clinical presentations, the precise diagnosis and management of patients with both conditions remain challenging due to overlapping symptoms and a lack of standardized diagnostic criteria. While recent studies have emphasized the increased disease severity and worse treatment outcomes in patients with both conditions, the underlying mechanisms and the impact of different inflammatory phenotypes are poorly understood. Further research is needed to establish a consensus definition, identify biomarkers, and develop tailored treatment strategies for these patients.

Key words: Bronchiectasis, asthma, phenotypes

1. 서론

기관지확장증(bronchiectasis, BE)과 천식(asthma)은 전 세계적으로 높은 질병 부담과 사망률을 유발하는 흔한 만성 호흡기 질환이다^{1,2}. 임상 진료 현장에서 두 질환이 동반되어 있는 경우가 흔히 관찰되지만, 두 질환의 동반된 상태에 대한 명확한 정의와 체계적인 연구가 부족한 실정이다³. 본문에서는 기관지확장증과 천식이 동반된 환자에 대한 기존 연구 결과를 종합하여 이에 대한 이해를 높이고자 한다.

2. 정의

최근 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 기관지확장증의 동반 상태(COPD-bronchiectasis overlap)에 대한 정의에 대한 ROSE criteria가 제안된 반면⁴, 천식과 기관지확장증의 동반(asthma-bronchiectasis overlap)에 대한 진단 정의는 아직까지 마련되어 있지 않다.

천식은 시간과 강도에 따라 변화하는 호흡기 증상의 병력과 변동적인 기류 제한으로 정의되고¹, 기관지확장증은 만성 호흡기 증상과 반복되는 감염 그리고 기관지가 비정상적으로 확장된 구조적인 특징을 가지는 만성 폐질환이다². 하지만 최근 천식은 다양한 기전과 염증 표현형을 가진 여러 다른 질병의 아형을 포함하는 포괄적인 용어임이 강조되고 있다⁵. 또한 기관지확장증 환자들도 만성적인 기도 염증과 유사한 호흡기 증상을 보이며, 기류 폐쇄를 나타낼 수 있어 천식과의 진단 기준이 모호해진다³. 실제 중증 천식 환자의 최대 50%의 고해상도 컴퓨터 단층촬영 검사에서 기관지확장증이 보고된 바 있다⁶. 더욱이 천식은 주로 호산구성 질환으로, 기관지확장증은 호중구성 질환으로 간주되어왔지만, 천식의 호중구성 아형과 기관지확장증의 호산구성 아형이라는 개념이 등장하면서 두 질환의 구분은 더욱 어려워졌다^{3,7,8}.

3. 유병률

천식과 기관지확장증의 동반 유병률은 아직까지 정확하게 파악되지 않았다. 이전 연구들에 따르면 천식 환자의 24%에서 67%까지 기관지확장증이 동반된다는 다양한 보고가 있다⁹⁻¹¹. 특히, 천식 증상이 심할수록 기관지확장증을 동반할 가능성이 더 높아지는 경향이 있으며^{12,13}, 중증 천식 환자의 경우 25%에서 51%까지 기관지확장증이 발견된다는 연구 결과도 있다^{10,14}. 반면, 기관지확장증 환자 중 천식을 동반한 경우가 3%에서 8% 정도로 보고된 바 있다¹⁵. 하지만 최근 European Bronchiectasis Registry (EMBARC)의 보고에 따르면, 16,963명의 기관지확장증 환자 중 5,267명 (31.0%)이 천식으로 진단되었고¹⁶, 우리나라 Korean Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (KMBARC) 결과에 따르면 598명 중 134명 (22.4%)이 천식으로 확인되었다¹⁷.

4. 기관지확장증이 천식에, 천식이 기관지확장증에 미치는 영향

4-1. 천식에서의 기관지확장증

천식 환자 중 특히 중증 천식 환자와 비알레르기성 천식 환자에서 기관지확장증이 더 흔하게 보고된다¹⁸⁻²⁰. 이러한 환자들은 나이가 많고, 기도 폐쇄가 심하며, 만성적인 가래와 감염을 자주 경험한다²¹. 특히 스테로이드 의존성 천식 환자나 저감마글로불린혈증을 가진 천식 환자에서 기관지확장증 발생 위험이 더 높는데^{22,23}, 이는 장기적인 스테로이드 치료가 면역 체계를 영향을 미쳐 기관지확장증 발생에 기여할 수 있음을 시사한다³.

알레르기성 기관지폐아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)는 천식과 기관지확장증이 공존하는 대표적인 예이다²⁴. ABPA는 천식과 TH2-주도의 염증이 기관지확장증을 유발하거나 악화시킬 수 있는 질병으로 중심부 기관지확장증, 폐 침윤, 점액 막힘 등과 함께 조절되지 않는 천식을 동반하는 경우가 많다²⁵. 최근 보고에 따르면 기저 천식에 기관지확장증이 동반된 환자 중 ABPA는 7.7%를 차지하였다¹⁶.

천식 환자에서 고용량 흡입 스테로이드 치료에도 불구하고 만성 기침, 가래, 반복적인 감염 악화, 아스페르길루스 감염 또는 가래에서 호중구가 증가하는 경우 기관지확장증을 의심해 볼 수 있다. 이러한 환자들은 일반적인 천식 환자에 비해 질병이 더욱 악화되기 쉽고 치료 반응이 좋지 않아 장기적인 항생제 치료, 흉부 물리치료 등 기관지확장증에 대한 추가적인 치료를 고려해야 한다³.

4-2. 기관지확장증에서의 천식

최근 기관지확장증 환자들을 대상으로 한 EMBARC¹⁶의 보고에 따르면, 기관지확장증 환자 중 천식이 함께 확인된 군은 상대적으로 어린 나이, 높은 여성 비율, 높은 체질량 지수가 확인되었다. 또한 천식이 없는 군에 비해 폐기능은 비슷하지만 흡입 스테로이드 및 기관지 확장제 사용빈도 등 치료 횟수가 높았다. 특히, 천식이 동반된 기관지확장증 환자들은 천식이 동반되지 않은 환자들에 비해 더 심한 증상과 더 잦은 악화를 경험하였는데, 이전 연구들에서도 기관지확장증 악화의 위험요인으로 천식이 제시된 바 있다^{26,27}. KMBARC에서는 천식이 있는 기관지확장증 환자에서 악화 병력이 유의한 차이를 보이지 않았지만, 삶의 질 저하가 확인되었다¹⁷.

유럽 호흡기 학회 가이드라인에서는 천식이 있는 기관지확장증 환자에게 흡입 스테로이드 사용을 권고되고 있지만²⁸, 아직까지 정립된 진단 및 치료 방법은 없으며, 기관지확장증에서 천식이 동반되었다고 판단될 경우, 주의 깊은 추적 관찰과 검사가 필요하겠다.

5. 미래 전망

천식과 기관지확장증의 동반은 임상에서는 흔히 볼 수 있는 호흡기 질환이지만, 아직까지 연구가 부족하다. 천식과 기관지확장증의 이질적인 특성을 고려할 때, 천식과 기관지확장증의 동반에 대한 정의의 정립이 가장 먼저 필요하다. 특히 환자의 기저 염증 종류 즉, 호중구성 또는 호산구성 여부를 적극적으로 확인함으로써 호중구성 천식과 호산구성 기관지확장증 등의 세분화를 위한 노력이 필요하며, 천식과 기관지확장증이 동반된 환자의 장기 예후에 영향을 줄 수 있는 위험 인자들을 규명하고 이들 인자들을 조절하면 예후를 개선할 수 있는지에 대한 연구가 필요하다. 또한, 기관지확장제, 흡입 스테로이드 제제와 같은 기도 치료와 항생제를 통한 감염의 적절한 치료의 시점을 제안할 수 있는 자료의 축적이 임상적으로는 중요할 것으로 생각된다.

6. 결론

천식과 기관지확장증의 동반은 임상적으로 흔히 관찰되지만, 두 질환의 동반된 상태에 대한 정확한 진단과 치료를 위한 체계적인 연구가 부족한 실정이다. 기존 연구 결과들에 따르면 천식과 기관지확장증이 동반된 환자는 일반적인 천식 환자나 기관지확장증 환자에 비해 질병의 중증도가 높고, 예후가 좋지 않은 경향을 보이고 있다. 이에 따라 천식과 기관지확장증이 동반된 환자에게는 맞춤형 치료가 필요하며, 장기적인 추적 관찰이 중요하다.

참고문헌

1. (GINA) GfA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Available from: www.ginasthma.org; 2024.
2. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2024;63.
3. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2018;52.
4. Traversi L, Miravittles M, Martinez-Garcia MA, Shteinberg M, Bossios A, Dimakou K, et al. ROSE: radiology, obstruction, symptoms and exposure - a Delphi consensus definition of the association of COPD and bronchiectasis by the EMBARC Airways Working Group. *ERJ Open Res* 2021;7.
5. Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, Fajt ML, Heaney LG, Israel E, et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of Broad-Acting Anti-Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:809-23.
6. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P, Vila-Nadal G, Dominguez-Ortega J, Romero D, et al. Bronchiectasis in severe asthma: Clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:409-13.
7. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, Haworth CS, Richardson H, Gao Y, et al. Characterization of Eosinophilic Bronchiectasis: A European Multicohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*

2022;205:894-902.

8. Wright TK, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM, Wood LG, Baines KJ. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease. *Respirology* 2016;21:467-75.
9. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J* 2018;12:1212-8.
10. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:769-73.
11. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009;136:1521-8.
12. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MÁ, Girón R, Máiz L, et al. Diagnosis and Treatment of Bronchiectasis. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2008;44:629-40.
13. Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, et al. Bronchial dilatation in asthma: relation to clinical and sputum indices. *Chest* 2004;125:1352-8.
14. Wang D, Luo J, Du W, Zhang L-L, He L-X, Liu C-T. A morphologic study of the airway structure abnormalities in patients with asthma by high-resolution computed tomography. *Journal of Thoracic Disease* 2016;8:2697-708.
15. Polverino E PP, Aliberti S, et al. Self-reported asthma as a co-morbidity of bronchiectasis in the EMBARC registry. Abstract Book - Second World Bronchiectasis Conference Milan, 6-8 July 2017.
16. Polverino E, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Haworth CS, Loebinger MR, et al. Bronchiectasis and asthma: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:1553-62.
17. Moon SM, Choi H, Kang HK, Lee SW, Sim YS, Park HY, et al. Impacts of Asthma in Patients With Bronchiectasis: Findings From the KMBARC Registry. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023;15:83-93.
18. Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J* 2007;100:468-71.
19. Paganin F, S  neterre E, Chanez P, Daur  s JP, Bruel JM, Michel FB, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:110-4.
20. Machado D, Pereira C, Teixeira L, Canelas A, Tavares B, Loureiro G, et al. Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:139-45.
21. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 2017;22:651-61.
22. Luj  n M, Gallardo X, Amengual MJ, Bosque M, Mirapeix RM, Domingo C. Prevalence of bronchiectasis in asthma according to oral steroid requirement: influence of immunoglobulin levels. *Biomed Res Int* 2013;2013:109219.
23. Dupin C, Marchand-Adam S, Favelle O, Costes R, Gatault P, Diot P, et al. Asthma and Hypogammaglobulinemia: an Asthma Phenotype with Low Type 2 Inflammation. *J Clin Immunol* 2016;36:810-7.
24. Shah A, Panjabi C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Perplexing Clinical Entity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:282-97.
25. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:1317-34.

26. Mao B, Yang JW, Lu HW, Xu JF. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J* 2016;47:1680-6.
27. Venning V, Bartlett J, Jayaram L. Patients hospitalized with an infective exacerbation of bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis: Clinical, physiological and sputum characteristics. *Respirology* 2017;22:922-7.
28. 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.

10

Treatment of Bronchiectasis : Recent Clinical Trial

김새롬¹¹경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 호흡기알레르기내과

Bronchiectasis is a chronic respiratory disease with a rising global prevalence and burden. Traditionally considered a sequela of respiratory infections, its treatment has focused on symptom relief rather than targeted therapy. However, recent studies have highlighted the role of neutrophilic inflammation in disease progression, leading to the development of Cathepsin C/Dipeptidyl 1 inhibitors such as Brensocatib and BI 1291583.

The ASPEN trial (NCT04594369) demonstrated that Brensocatib (10 mg, 25 mg) significantly reduced annual exacerbation rates (21.1% and 19.4%, respectively) and mitigated FEV1 decline over 52 weeks. The AIRLEAF trial (NCT05238675) showed that BI 1291583 (2.5 mg, 5 mg) reduced exacerbation risk (34% and 29%, respectively) with a favorable safety profile, though statistical significance was not reached.

These findings suggest that Brensocatib and BI 1291583 may offer a promising therapeutic approach for bronchiectasis by reducing exacerbations while maintaining safety. Further large-scale studies are needed to confirm their long-term efficacy.

Key words: Bronchiectasis, Neutrophilic inflammation, Brensocatib, BI 1291583, ASPEN trial, AIRLEAF trial

1. 서론

기관지확장증(Bronchiectasis)은 기침, 객담, 호흡곤란, 반복적인 호흡기 감염을 동반하는 만성 호흡기질환으로 흉부 전산화 단층촬영과 같은 영상 검사에서 기관지 확장이 확인될 때 진단할 수 있다.¹ 기관지확장증의 유병률은 지역, 인종, 연구 방법에 따라 매우 다양하게 보고되어 왔지만, 최근 국내 연구에 따르면 국내 기관지확장증의 유병률은 인구 10만 명당 464명으로 유럽이나 미국에 비하여 높은 편이며, 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있는 추세이다.²⁻⁴ 기관지확장증은 외래에서 흔히 볼 수 있는 질환임에도 불구하고 폐 감염의 후유증으로 발생하는 것으로 여겨져 뚜렷한 치료법이 제시되지 못하였으며, 주로 증상 완화 및 합병증 예방에만 초점을 맞추고 있었다. 최근 유럽을 중심으로 기관지확장증 레지스트리를 통한 연구를 통해 기관지확장증이 다양한 원인에 의해 발생하며, 치료 반응과 예후가 그 표현형에 따라 다르다는 것이 보고되었고 이를 기반으로 유럽호흡기학회 및 영국흉부학회 기관지확장증 진료지침이 새로 발간되었다.⁵⁻⁶ 이와 더불어 호중구 매개의 염증 반응을 타겟으로 한 신약 연구가 이루어지고 있는 실정으로, 본고에서는 최신 연구 결과에 대한 내용을 정리해보고자 한다.

2. 호중구 매개 염증 반응 (Neutrophilic inflammation)

기관지확장증의 병태생리는 감염 (Infection), 염증 반응 (Inflammatory response), 점액 저류 (Muco-ciliary dysfunction), 구조적 변화 (Structural disease) 등이 서로 상호작용을 하면서 끝없이 반복되는 악순환을 야기하는 “Vicious vortex (악순환의 소용돌이)” 모델로 이해되고 있다.⁷ 호중구는 기관지확장증에서 염증 반응을 주도하는 면역 세포로, 병원체 제거에 필수적이지만 과도한 활성화는 점액 과다 분비, 기도 구조 변화, 조직 손상 등을 초래할 수 있어 호중구 매개 염증 반응 (Neutrophilic inflammation) 은 질병의 진행과 악화를 유발하는 중요한 요인으로 알려져 있다.⁸

호중구가 골수혈구생성 (Myelopoiesis) 과정을 거치는 동안 Cathepsin C (CatC) 혹은 Dipeptidyl peptidase 1 (DPP1) 이라는 물질은 Neutrophil serine proteases 라는 물질을 활성화시킨다. 이러한 Neutrophil serine proteases 중 가장 잘 알려진 것은 호중구 엘라스타제 (Neutrophilic elastase) 라는 것으로 433명의 고해상도 CT로 확진된 기관지확장증 환자를 대상으로 영국 던디에서 이루어진 단일 센터 전향적 코호트 연구에서 객담의 호중구 엘라스타제 활성도와 기관지확장증의 악화 및 폐기능 감소가 연관이 있다고 밝혀진 바 있다.⁹ 또한 이러한 단백질 분해 효소 (Protease : Neutrophilic elastase, Proteinase 3, Cathepsin G/DPP1 등) 의 과활성화와 단백질 분해 억제 효소 (Anti-protease : α 1-antitrypsin 등) 의 감소는 조직 손상을 증가시키며, 만성 염증을 지속시키기 때문에 이들의 균형을 조절하는 기전을 표적으로 하는 신약 후보들이 임상 연구 중에 있다.

3-1. Cathepsin C/DPP1 의 경구 가역적 억제제 : Brensocatib

Brensocatib은 Cathepsin C/DPP1을 선택적으로 억제하여 호중구 엘라스타제 (Neutrophil elastase) 의 활성을 감소시키는 기전을 가진다. ASPEN trial (NCT04594369) 은 비낭포성 섬유증 기관지확장증을 가진 1600명의 성인을 대상으로 Brensocatib 의 효능, 안정성 및 내약성을 평가하기 위해 진행된 무작위, 이중맹검, 위약대조 3상 연구이다.

52주간 진행된 연구에서, Brensocatib 10mg 투여군에서는 연간 악화율이 위약 대비 21.1% 감소하였고 ($p=0.0019$), 25mg 투여군에서는 19.4% 감소하여서($p=0.0046$) 통계적으로 유의미한 폐 악화 감소를 보여주었다. 또한, 폐 기능 변화 분석 결과에서 위약 투여 환자의 경우, 기도확장제 사용 후 측정된 1초간 노력성 호기량 (Forced expiratory volume in 1 sec, FEV1) 값이 52주 동안 기준치에서 평균 62mL 감소하였는데, Brensocatib 10mg 투여군은 평균 50mL 감소($p=0.3841$), Brensocatib 25mg 투여군은 평균 24mL 감소($p=0.0054$)를 보여 폐 기능의 개선도 확인할 수 있었다.

하위그룹 분석에서 연령, 성별, 인종, 과거 1년간 악화 횟수, 항생제 사용 여부, 마크로라이드 유지 요법 사용 여부, 녹농균 집락화 상태, 기관지확장증 중증도 지수 (Bronchiectasis Severity Index) 점수, 흡연 여부, 흡입 스테로이드 사용 여부, 천식 병력, 만성 폐쇄성 폐질환 병력, 최근 24개월 내 입원 여부 등을 기준으로 악화율 및 FEV1을 평가하였다. 그 결과Brensocatib 10mg, 25mg 모두에서 하위그룹 분석 시 악화율 감소가 일관되게 나타났으며, Brensocatib 25mg 은 52주 동안 모든 하위그룹에서 FEV1 감소를 완화시키는 것으로 확인되었다. 또한, 장기간 사용 시에도 내약성이 양호하며, 주요 부작용으로는 가벼운 호흡기 감염 및 비인두염, 기침, 두통 등이 보고되었고 이는 위약군과 큰 차이가 없었다.

ASPEN trial 에 근거할 때Brensocatib 이 다양한 특성을 가진 기관지확장증 환자에서 악화를 감소시키고 폐 기능을 개선시키는 데에 긍정적인 영향을 끼친다고 할 수 있다.¹⁰

3-2. Cathepsin C/DPP1의 경구 억제제 : BI 1291583

BI 1291583은 Cathepsin C/DPP1의 경구 억제제이며, 매우 선택적으로 작용한다. 전임상시험 (Preclinical study)으로 쥐의 리포폴리사카라이드 (Lipopolysaccharide, LPS) 도전 모델을 이용하였는데 기관지폐포세척액 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF)의 호중구에서 호중구 엘라스타제 (Neutrophil elastase)의 활성이 거의 억제됨을 확인하였다. 또한 BI 1291583은 혈장에 비해 타겟 조직인 골수에서 최대 100배 높은 농도로 분포하는 점으로 미루어 만성 기도 염증 질환 환자의 폐에서 단백질 분해 효소 (Protease)와 단백질 분해 억제 효소 (Anti-protease)의 균형을 회복하는 데 기여하면서 양호한 안정성을 가질 것으로 예상되었다.¹¹

BI 1291583의 1상 임상연구 (NCT04866160)는 단일맹검, 부분 무작위, 위약 대조, 병렬 그룹 연구로 시행되었으며, 용량 의존적으로 Cathepsin C 및 호중구 엘라스타제 (Neutrophilic elastase)의 활성을 억제하는 것으로 확인되었다.¹²

BI 1291583의 2상 임상연구인 AIRLEAF trial (NCT05238675)은 이중맹검, 무작위, 위약 대조 연구로, 기관지확장증을 가진 322명의 성인을 대상으로 약 24-48주 동안의 치료 기간동안 3가지 용량 (1mg (n=53), 2.5mg (n=53), 5mg (n=107)) 그룹과 위약군 (n=109)을 비교하여 BI 1291583의 효능, 안정성 및 최적 용량 등을 평가하였다. 이 연구에서 다중 비교 절차 및 모델링 접근법을 통하여 48주까지 첫번째 폐 악화 발생까지의 시간을 기준으로 비평면 (Nonflat) 용량-반응 곡선을 확인하였다. 또한, BI 1291583의 개별 용량별 유효성을 악화 빈도, 중증 악화 (사망 또는 입원, 또는 정맥 항생제 투여), 폐 기능, 삶의 질 등의 평가 항목을 기준으로 분석하였다.

BI 1291583은 첫 폐 악화 발생까지의 시간 연장 측면에서 위약 대비 유의미한 용량 의존적 효과($p=0.0448$)를 나타냈다. BI 1291583 2.5mg 및 5mg 투여군은 위약 대비 악화 위험을 각각 34% ($HR=0.66$), 29% ($HR=0.71$) 감소시켰지만, 두 군 모두 통계적 유의성은 확보되지 않았다. BI 1291583 2.5mg은 여러 평가 항목에서 5mg보다 더 나은 효과를 보였으며, 1mg은 위약과 유사한 효과를 나타내었다. 또한, 주요 부작용은 가벼운 호흡기 감염 및 비인두염, 기침, 두통 등이 관찰되었으며, 위약군과 큰 차이가 없었다.

AIRLEAF trial에 근거할 때 BI 1291583은 기관지확장증 환자의 폐 악화 위험을 감소시키는 데에 기여하면서 양호한 안정성을 가진다고 할 수 있다.¹³

4. 결론

기관지확장증의 유병률은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 그에 따른 질병 부담도 증가하고 있다. 그러나 지금까지는 호흡기 질환의 후유증으로 발생한다고 여겨져 뚜렷한 치료법이 제시되지 못한 상황이었다. 다행히 최근의 연구 성과들이 발표되면서 기관지 확장증의 치료 반응과 예후가 그 표현형에 따라 다르다는 것이 알려졌으며, 이와 동반되어 호중구 매개의 염증 반응과 관련하여 신약 개발이 이루어지고 있다. 최근 발표된 임상 시험 결과에 따르면, 가역적인 Cathepsin C/DPP1 억제제인 Brensocatib 및 BI 1291583은 폐 악화 발생을 억제하면서도 안정성이 증명된 상태로 향후 대규모 연구를 통해 추가적인 유효성 및 장기적인 안정성이 검토된다면 기관지확장증 환자들에게 좋은 치료 옵션이 될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:45.
2. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung DS, Sim YS, Park HY, Lee JS, Lee SW, Oh YM, Ra SW, Kim SH, Sohn JW, Yoon HJ, Lee H. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea. *Eur Respir J* 2019;54:1900194.
3. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis* 2017;14:377-384.
4. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J* 2015;46:1805-1807.
5. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, Grillo L, Gruffydd-Jones K, Harvey A, Haworth CS, Hiscocks E, Hurst JR, Johnson C, Kelleher PW, Bedi P, Payne K, Saleh H, Screatton NJ, Smith M, Tunney M, Whitters D, Wilson R, Loebinger MR. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74(Suppl 1):1-69.
6. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Canton R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilario J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629.
7. P. Flume et al. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392(10150):880-90.
8. Giam YH, Shoemark A, Chalmers JD. Neutrophil dysfunction in bronchiectasis: an emerging role for immunometabolism. *Eur Respir J*. 2021 Aug 26;58(2):2003157.
9. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, Dicker A, Wrobel K, Elborn JS, Walker B, Martin SL, Marshall SE, Huang JT, Fardon TC. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 15;195(10):1384-1393.
10. Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, De Soyza A, Haworth CS, Mauger D, Mange K, Teper A, Fernandez C, Conroy D, Metersky M. Brensocatib in non-cystic fibrosis bronchiectasis: ASPEN protocol and baseline characteristics. *ERJ Open Res*. 2024 Jul 22;10(4):00151-2024.
11. Kreideweiss, S., Schänzle, G., Schnapp, G. et al. BI 1291583: a novel selective inhibitor of cathepsin C with superior in vivo profile for the treatment of bronchiectasis. *Inflamm. Res*. 72, 1709-1717 (2023).
12. Chalmers JD, Badorrek P, Diefenbach C, et al. The preclinical and phase 1 development of the novel oral cathepsin C inhibitor BI 1291583. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00725-2023
13. Chalmers JD, Shteinberg M, Mall MA, O'Donnell AE, Watz H, Gupta A, Frahm E, Eleftheraki A, Rauch J, Chotirmall SH, Armstrong AW, Eickholz P, Hasegawa N, Sauter W, McShane PJ. Cathepsin C (dipeptidyl peptidase 1) inhibition in adults with bronchiectasis: AIRLEAF, a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Eur Respir J*. 2025 Jan 2;65(1):2401551.



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])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 (- 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)'을 따른다.

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

원고는 마이크로소프트워드(.doc) 또는 아래아 한글(.hwp)로 작성한다. 글자 크기는 "font 12"로 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 연관이 있는 내용을 포함하여 배경에 관해 기술한다.

· 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

연구와 관련된 내용을 계획, 대상, 방법 등의 순서대로 매우 상세히 기재하여야 하며, 결과의 통계적 검정방법도 밝혀야 한다. 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의 취득 등에 관하여 언급하여야 한다. 기계 및 시약의 경우 괄호 안에 제조회사, 도시 및 국적을 기재한다.

· 결과(Results)

구체적인 연구 결과를 논리적으로 나열하여 기술한다. 실험 연구인 경우 data는 표를 사용하여 기술하고, 본문에는 표의 내용을 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: Lee¹는-- --이다^{2,3-5}. --하며^{1,2},

· 학술지 기재 양식

1) 학술지

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

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

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

Engl J Med 1996;335:841-7.

2) 단행본

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

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

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

· 단행본 중의 장

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

· 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

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

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 *,[†],[‡],[§],^{||},[¶],^{**},^{††} 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 자문료, 주식 등 이해 관계가 있는 모든 것을 명시하였습니다.

제 1저자	이름 _____	서명 _____
제 2저자	이름 _____	서명 _____
제 3저자	이름 _____	서명 _____
제 4저자	이름 _____	서명 _____
제 5저자	이름 _____	서명 _____
제 6저자	이름 _____	서명 _____
제 7저자	이름 _____	서명 _____
제 8저자	이름 _____	서명 _____
제 9저자	이름 _____	서명 _____
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)