

목 차

I. COPD 전사체 연구의 최신 동향	1
윤정현 ^{1,2} , 서민석 ² (¹ Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, ² Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA)	
II. COPD-OSA Overlap Syndrome	7
조재영 (서울대학교병원 호흡기내과)	
III. 천식 환자에서 증상의 의미와 질병 패러다임 변화에 대해	10
송우정 (울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과)	
IV. 국내 금연 진료 지침(2017)	15
천은미 (이화여자대학교 의과대학 호흡기내과학교실)	
V. Debate on the Positioning of ICS as the First Combination Option in Group D of COPD: Pro	21
이창훈 (서울대학교병원 내과)	
VI. Debate on the Positioning of ICS as the First Combination Option in Group D of COPD: Con	25
이진국 (가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과)	
VII. Innate Immunity in Asthma	28
김병근 (고려대학교 안암병원 호흡기알레르기내과)	
VIII. Asthma-COPD Overlap (ACO) Should Be Considered as a Distinct Phenotype?	32
조용숙 (경희대학교 의과대학 경희대학교병원 호흡기내과)	
IX. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap: Still in the Fog	36
임윤주 ¹ , 이 현 ² , 박혜윤 ¹ (¹ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과, ² 한양대학교 의과대학 서울병원 호흡기알레르기내과)	
X. 기관지확장증의 진단과 중증도 분류	41
전병우 (삼성서울병원 호흡기내과)	

I COPD 전사체 연구의 최신 동향

윤정현^{1,2}, 서민석²

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, ² Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

COPD is a complex and heterogeneous disease that involves a variable degree of parenchymal destruction and large and small airway disease. Genome wide gene expression profiling or transcriptomics, provides a global assessment of cellular function and has provided insights to COPD pathogenesis, heterogeneity and treatment response. In this review we will review the current state of the art transcriptomic studies and discuss the limitations and future directions for transcriptomics in COPD.

Key Words: COPD, Transcriptomics, Gene expression, Precision medicine

Corresponding author: Jeong Hyun Yun, M.D., M.P.H.

Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, 181 Longwood Ave. Boston, MA 02115, USA

Tel: +1-617-525-2136, Fax: +1-617-264-6304, Email: jeong.yun@channing.harvard.edu

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(COPD)은 폐조직의 파괴로 일어나는 폐기종(emphysema)과 만성기관지염(chronic bronchitis)을 포괄하며 환자 간의 임상 증상과 진행 향상의 개인차가 큰 복합적인 질환이다. COPD의 진단 기준으로 사용되는 폐 기능 검사로는 이렇게 상이한 질병 형태를 구분할 수 없기 때문에 유전체와 전사체 연구를 통하여 질병 형태에 따른 분자생물학적 기전을 밝히고자 하는 시도가 활발히 이루어지고 있다. 전사체(transcriptomics) 연구는 다양한 질병 형질(phenotype)을 유전자 발현 양상과 연결함으로써 특정 질병 형질에 대한 분자 생물학적 해석의 실마리를 제공하며, 궁극적으로 개개인에게 맞춤형 치료를 가능케 하는 개인 맞춤 의학(precision medicine)의 수단으로 응용될 수 있다¹. 가장 흔한 형태의 COPD 전사체 연구는 환자군과 대조군을 비교하여 차등 발현되는 유전자를 찾는 연구이다. 지금까지 이러한 연구를 통하여 COPD에 기여하는 다양한 생물학적 기전이 밝혀졌다. 하지만, 폐 기능을 바탕으로 한 진단명으로는 다양한 임상 양상과 형질을 분류할 수 없기 때문에 여기에서는 COPD 세부 형질과 치료 반응을 분류하는 연구에 대해서 소개할 것이다. 또한, 기존 전사체 연구의 한계점과 이를 개선하기 위한 새로운 방법론에 대해서 소개하고자 한다.

2. 전사체 연구란 무엇인가

과거의 전사체에 대한 정의는 세포와 조직²에서 발현되어 단백질로 번역되는 mRNA만을 지칭하였으나, 최근 전사체 연구에서는 miRNA, lncRNA 등 다양한 종류의 비번역 RNA를 포함한다. 전사체는 발달 단계, 병태생리학적 변화, 환경적 요인에 대한 각 세포/조직의 전반적인 유전자 발현 변화를 반영하기 때문에 유전체 연구와

더불어 가장 먼저 시작된 오믹스(omics) 연구 분야 중 하나이다. 전사체 연구는 1990년대에 일부 mRNA 조각을 시퀀싱하는 serial analysis of gene expression (SAGE)를 바탕으로 활성화되었으며, 다량의 전사체 발현량을 동시에 측정할 수 있는 방법은 1995년 마이크로어레이 기술이 개발된 이후 본격적으로 시작되었다³. 마이크로어레이는 알려진 전사체의 염기서열의 상보 서열(cDNA)을 독립적으로 결합시킬 수 있는 프로브를 담고 있는 전자 칩을 응용하여 형광 물질로 염색시킨 전사체 검체의 발현량을 레이저 반사 파장을 스캐너로 인식함으로써 측정할 수 있다. 2000년대부터 사용되고 있는 RNA 시퀀싱(RNA Sequencing) 방법은 전사체의 염기서열 자체를 인식하는 기술로 지놈 프로젝트(Genome project)를 통해 만들어진 참조 유전체 서열과의 매핑을 통해 모든 전사체의 발현량을 상대적으로 정량화할 수 있다. 마이크로어레이의 경우 전자 칩 상의 프로브 디자인을 통해 측정할 수 있는 상보적 서열의 한계가 정해진 반면, RNA 시퀀싱 기술은 보다 적은 양의 RNA로 훨씬 넓은 범위의 발현 정도를 측정할 수 있다는 장점이 있다. 일례로 마이크로어레이가 수백 배의 유전자 발현 차이를 측정할 수 있다면 RNA-Seq은 8,000배 이상의 차이를 감지해낼 수 있다⁴. 또한, 기존에 알려지지 않은 이형질성 구조를 지닌 전사체를 새롭게 발견할 수 있는 시퀀싱의 장점을 가지고 있다. 이러한 장점들과 더불어 최근 시퀀싱 기술의 비용이 저렴해짐에 따라 RNA 시퀀싱 방법은 전사체 연구에서 가장 흔히 쓰이는 방법이 되었다.

3. 전사체 연구를 통한 COPD 형질 분류

전사체를 통해 COPD 형질을 분류하고 이해하기 위해 연구의 대상이 되는 형질이 명확하게 정의되어 있어야 하며, 다양한 형질의 분류가 가능토록 검체의 수가 충분해야 한다. 폐조직을 이용한 전사체 연구는 질병 조직을 직접 연구할 수 있다는 장점이 있는 반면, 침습적 채취에 의존하기 때문에 검체 수가 적은 경우가 많다. 그러나 검체 수가 적어도 같은 환자에서 서로 다른 정도의 병변을 채취함으로써 유용한 정보를 얻을 수도 있다. Campbell 등은 6명의 환자와 2명의 대조군에서 각각 폐기종의 정도가 다른 8곳의 폐조직을 채취하여 64개 검체의 마이크로어레이 데이터와 micro CT를 통해 측정된 mean linear intercept를 연계분석하여 폐기종 정도와 관련된 유전자 127개를 보고하였다. B cell receptor signaling pathway와 연관된 유전자의 발현은 증가되어 있었으며 TGF β pathway 유전자는 발현이 감소되어 있었다⁵. 또한 유전자 리스트를 기존의 therapeutic compendium 데이터와 비교함으로써 tripeptide GHK가 폐기종으로 인한 유전자 발현 변화를 정상화시킬 수 있음을 보고하였다⁵. 최근 폐조직을 이용한 연구에서 충분한 양의 검체 수를 기반으로 COPD 형질과의 관계를 조사하는 연구도 이루어지고 있다. Faner 등은 COPD 환자 70명에서 얻은 폐조직 전사체 연구에서 각각의 환자를 CT 영상과 폐 기능검사에 근거해 폐기종과 모세 기관지염(bronchiolitis)의 정도에 따라 분류한 후, 각 임상 형질마다 나타나는 유전자 발현을 여러 가지로 비교하여 보고하였다⁶. 폐기종과 모세 기관지염을 비교하였을 때, 폐기종에서 면역 관련 유전자 특히 B cell response 관련 유전자의 발현이 증가되어 있었으며 remodeling and scarring과 관련된 유전자의 발현이 감소되어 있었다⁶. 폐 기능 저하 정도가 같은 환자들을 대상으로 폐기종과 모세 기관지염을 비교하였을 때는 폐기종에서 B cell activation과 lymphoid follicle formation 관련 유전자의 발현이 증가되어 있었다⁶. 또한, 폐기종 환자만을 대상으로 중증과 경증을 비교하였을 때 역시 B cell activation과 lymphoid follicle formation과 관련된 유전자가 중증의 폐기종과 연관되어 있었다⁶. 이 연구는 폐 기능 저하의 정도와 독립적으로 폐기종과 모세 기관지염이 서로 다른 유전자의 발현, 즉 분자생물학적 기전을 가지고 있음을 보여주었으며, 폐기종에서 B cell과 lymphoid follicle formation이 중요하다는 점을 시사하였다. Morrow 등은 COPD 환자 111명과 흡연자 대조군 40명에서 얻은 폐조직에서 상호 발현되는 유전자들에 대한 네트워크 분석(weighted gene co-expression network, WGCNA)을 통해 CT로 측정된 폐기종 및 FEV1 percent predicted 형질들이 B cell과 관련된 기전과 연관되어 있음을 보고하였다⁷. Faner 연구에서는 연구자가 정의한 형질과 전사체 발현 간 상관 분석 방법을 사용하였으며, Morrow 등의 연구에서는 전사체 발현 정보에 대한 클러스터링 분석을 통해 공동 발현되는 유전자 모듈을 찾은 후 이를 형질과 상관분석하였다. 이 두 연구에서 서로 다른

독립적인 방법론을 사용하였지만 같은 결론에 도달하였기 때문에 폐기종에서 B cell의 중요성에 대한 결과가 높은 신뢰성이 있다고 평가된다.

폐조직 대신 접근이 상대적으로 용이한 조직을 이용한 전사체 연구도 활발하다. 기관지 내시경으로 채취한 기관지 상피세포, 비상피 세포(nasal epithelial cell), 객담, 혈액이 대표적이다. Steiling 등은 87명의 COPD 환자와 151명의 대조군의 기관지 상피세포 전사체 분석을 통해 98개의 유전자가 COPD, FEV1 percent predicted, FEV1/FVC와 연관되어 있음을 보여주었다⁸. Christenson 등은 COPD와 천식 환자의 기관지 상피세포 전사체를 비교하여 천식-COPD 중복 증후군(asthma-COPD overlap)에서 존재하는 T helper type 2 cell의 분자생물학적 특징을 밝혔으며, 흡입성 스테로이드에 대한 치료 반응을 예측할 수 있음을 보였다⁹. 이는 천식-COPD 중복 증후군의 임상적 특성들(기관지 확장제 반응, 호산구 증가, 흡입성 스테로이드에 의한 hyperinflation 감소 등) 혹은 천식 병력이 없는 환자에서도 천식의 분자생물학적 기전과의 공통점이 있다는 것을 뒷받침하며, 전사체 연구를 통해 COPD의 형질을 세분화할 수 있는 좋은 예라고 할 수 있다. COPD 환자에서 기관지 상피세포와 비상피 세포 전사체가 유사하다는 것이 보고되었으며^{10,11}, 대규모 COPD 코호트인 COPDGene 환자를 대상으로 수행되는 비상피 세포 RNA 시퀀싱 프로젝트가 예정되어 있어 비상피 세포 전사체를 이용한 COPD 형질 연구도 곧 이루어질 전망이다.

객담과 혈액은 검체 획득이 상대적으로 용이하기 때문에 연구뿐 아니라 임상적으로 응용할 수 있는 가능성이 가장 높은 조직이다. 객담과 혈액에서 유래된 전사체를 분석하여 COPD 격화(exacerbation)가 잦은 환자군과 없는 환자군을 구별하려는 시도가 있었으며, 유전자 발현을 기반으로 예측한 정확도는 임상 병력(90%)과 비슷한 민감도(91%)를 보였다¹². 혈액을 이용한 전사체 연구의 경우, 충분한 검체 수를 바탕으로 다양한 통계 방법을 활용한 연구가 다양하게 이루어지고 있다. Morrow 등은 혈액 전사체의 네트워크 분석을 이용하여 빈번한 격화와 관련된 유전자 그룹을 보고하였으며¹³, Obeidat 등도 COPD 환자 혈액 전사체를 이용한 네트워크 분석을 통해 FEV1과 연관되어 있는 유전자들을 보고하였다¹⁴. 북미의 대규모 COPD코호트인 SPIROMICS와 COPDGene에서 혈액으로부터 유래된 전사체 데이터가 수집되고 있으며, 이러한 노력들을 통해 기존에 알려지지 못한 COPD 형질과의 관계에 대한 다양한 연구결과가 나올 전망이다.

4. 전사체 연구를 통한 COPD 치료 반응 분류

약물에 대한 유전자 발현 연구는 치료 기전을 이해하고 치료 반응을 예측하는 데 응용될 수 있다. 한 예로, 스테로이드는 유전자 전사에 직접적으로 영향을 주기 때문에 스테로이드로 인한 유전자 발현은 일관적이고 강하게 나타난다¹⁵. van den Berge 등은 기존에 스테로이드에 노출되지 않은 COPD 환자를 흡입성 스테로이드와 위약군으로 나누어 추적한 GLUCOLD 연구를 통해 흡입성 스테로이드로 인한 기관지 상피세포의 전사체 발현 변화를 보고하였다¹⁶. 이 연구에서 치료 전, fluticasone +/- salmeterol 치료 후 6개월, 30개월의 기관지 상피세포 전사체를 분석하여 278개의 유전자가 fluticasone +/- salmeterol 치료와 연관되어 있음을 보였다¹⁶. 특히 epithelial cell signaling, oxidative stress, remodeling에 관련된 유전자 발현이 하향 조절되어 있었으며, 하향 조절된 유전자 발현에 따라 FEV1 감소 폭이 적었다¹⁶.

최근에 발표된 Christenson 등의 연구는 전사체 분석을 통해 특정 임상 형질이 치료 반응과 연관이 있음을 보여주었다¹⁷. COPD 환자군과 대조군의 기관지 상피세포 전사체분석을 통해 얻어진 IL-17A 반응 유전자들이 독립적으로 얻어진 SPIROMICS 코호트에서 기도폐색(airway obstruction)과 CT상 소기관지 질환과 연관되어 있고, GLUCOLD 환자군에서는 호산구 수나 type 2 면역 반응과 상관없이 스테로이드에 대한 반응이 적은 특징을 지닌다는 것을 밝혔다¹⁷.

5. 기존 전사체 연구의 한계와 발전 방향

대부분 전사체 발현량 측정방법은 세포 전체의 평균적인 유전자 발현을 측정하는 벌크-세포 발현량 측정 기법을 기반으로 수행된다. 하지만, 폐처럼 다양한 종류의 세포로 구성되어 있는 조직에서는 조직 내 세포의 구성 차이에 의해 유전자 발현의 차이가 발생할 수 있다. 앞서 기술한 폐기종과 B cell 유전자 발현 연구의 경우, 폐기종의 B cell 유전자 발현이 달라진 것일 수도 있지만 단순히 B cell의 숫자가 증가했을 가능성이 있다. 그러므로 벌크-세포 발현량 측정 기법으로는 이와 같은 차이를 구별해 낼 수 없다는 한계점이 존재한다. 최근, 이를 해결하기 위한 단일 세포 전사체 발현량 측정 기법(single cell transcriptomics) 기반 전사체 연구가 보편화되는 추세이다. 특히, 단일 세포 RNA 시퀀싱 기술은 전사체 서열 정보와 함께 각각의 세포에 대한 발현량 정보를 동시에 얻을 수 있기 때문에 복잡한 조직에서 세포의 종류와 구성, 세포별 유전자 발현 상태와 차이에 대한 분석을 수행할 수 있다. 수천 개에서 수만 개의 세포에 대한 단일 세포 전사체에 대한 탐구가 가능해짐에 따라 폐섬유화증 등의 질환에서 연구 결과가 보고되었으며^{18,19}, 낭포성 섬유증의 원인이 되는 CFTR 유전자가 발현되어 있는 새로운 종류의 세포도 밝혀졌다^{20,21}. 아직까지 COPD 관련 전사체 연구 분야에서 단일 세포 시퀀싱 기술을 활용한 연구 결과가 발표된 적은 없다. 하지만, 필자가 속한 연구실을 비롯하여 COPD에서 보다 높은 분자 생물학적 해상력을 지닌 단일 세포 RNA 시퀀싱 기술을 활용한 연구가 진행되고 있다.

두 번째로 유전자 발현에 대한 상관 분석에서 특정 생물 현상에 대한 인과관계를 구분할 수 없는 한계가 있다. 전사체 통계 분석을 통해 도출된 차등 발현 유전자가 COPD 특정 형질에 대한 원인 또는 결과임을 구분하기 위한 추가적인 실험을 수행해야만 한다. 또한, 질병의 경중에 따른 차이, 시간에 따른 차이를 보는, 보다 더 복잡한 실험 디자인을 통해 이와 같은 한계를 보완할 수 있다.

세 번째로 COPD같은 복합질환에서 단일 전사체로는 질병 설명력의 한계가 존재하며²² 유전체학, 후성 유전체학, 단백질체학, 메타지노믹스 등의 다양한 오믹스 마커 사이의 관계를 설명하지 못한다. 이에 지난 10년간 다양한 오믹스 데이터를 통합 분석할 수 있는 전산학적/통계학적 분석 방법이 개발되어 왔으며, 그중, 유전체-전사체의 관계를 분석하는 eQTL (expression quantitative trait loci) 분석의 발전이 두드러졌다²³. 이 통합 분석은 유전체 변이가 특정 전사체의 발현량의 차이를 만듦에 따라 간접적으로 질병 관련 형질에 영향을 끼칠 것이라는 가설 하에 실시하는 유전체-전사체의 상관 분석 방법이다. 특히, 전사체의 프로모터에 위치한 유전체 변이가 직접적으로 인근 전사체의 발현량을 조절하는 기전인 cis-eQTL을 조사하는 연구가 COPD에서 진행되어 이미 알려진 유전체 변이들에 대한 기능적 해석을 하는데 성공하였다²⁴. 최근에 발표된 환경-특이적 eQTL (conditional-specific eQTL)은 COPD 환자에 대한 산소치료의 효능을 알아보는 LOTT trial 데이터를 기반으로, 산소 요법 여부에 따라 eQTL의 방향성이 달라질 수 있음을 처음으로 제시하였다²⁵. 이 외에도 후성유전체-전사체의 관계를 살펴보는 meQTL (methylation-expression quantitative trait loci)²⁶, 단백질 발현량-유전체의 관계를 살펴보는 pQTL (protein quantitative trait loci)²⁷ 등이 연구 중이며, 가까운 미래에 COPD 관련 연구에도 적용될 것으로 기대된다. 이 같은 전사체와 다른 오믹스 데이터 간 다중 분석을 통해 기존에 볼 수 없었던 생물학적 마커들 사이의 관계를 밝히고, 더 나아가 COPD에 대한 이해를 높일 것으로 기대한다.

References

1. Steiling K, Lenburg ME, Spira A. Personalized management of chronic obstructive pulmonary disease via transcriptomic profiling of the airway and lung. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10 Suppl:S190-6.
2. Velculescu VE, Zhang L, Zhou W, Vogelstein J, Basrai MA, Bassett DE Jr, et al. Characterization of the yeast transcriptome. *Cell* 1997;88:243-51.
3. Lowe R, Shirley N, Bleackley M, Dolan S, Shafee T. Transcriptomics technologies. *PLoS Comput Biol* 2017;13:

- e1005457.
4. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2009;10:57-63.
 5. Campbell JD, McDonough JE, Zeskind JE, Hackett TL, Pechkovsky DV, Brandsma CA, et al. A gene expression signature of emphysema-related lung destruction and its reversal by the tripeptide GHK. *Genome Med* 2012; 4:67.
 6. Faner R, Cruz T, Casserras T, López-Giraldo A, Noell G, Coca I, et al. Network analysis of lung transcriptomics reveals a distinct B-cell signature in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1242-53.
 7. Morrow JD, Zhou X, Lao T, Jiang Z, DeMeo DL, Cho MH, et al. Functional interactors of three genome-wide association study genes are differentially expressed in severe chronic obstructive pulmonary disease lung tissue. *Sci Rep* 2017;7:44232.
 8. Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Florido R, Campbell J, Liu G, et al. A dynamic bronchial airway gene expression signature of chronic obstructive pulmonary disease and lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:933-42.
 9. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:758-66.
 10. Steiling K, Lenburg ME, Spira A. Airway gene expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:697-700.
 11. Boudewijn IM, Faiz A, Steiling K, van der Wiel E, Telenga ED, Hoonhorst SJM, et al. Nasal gene expression differentiates COPD from controls and overlaps bronchial gene expression. *Respir Res* 2017;18:213.
 12. Singh D, Fox SM, Tal-Singer R, Bates S, Riley JH, Celli B. Altered gene expression in blood and sputum in COPD frequent exacerbators in the ECLIPSE cohort. *PLoS One* 2014;9:e107381.
 13. Morrow JD, Qiu W, Chhabra D, Rennard SI, Belloni P, Belousov A, et al. Identifying a gene expression signature of frequent COPD exacerbations in peripheral blood using network methods. *BMC Med Genomics* 2015;8:1.
 14. Obeidat M, Nie Y, Chen V, Shannon CP, Andiappan AK, Lee B, et al. Network-based analysis reveals novel gene signatures in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2017; 18:72.
 15. Kan M, Shumyatcher M, Himes BE. Using omics approaches to understand pulmonary diseases. *Respir Res* 2017;18:149.
 16. van den Berge M, Steiling K, Timens W, Hiemstra PS, Sterk PJ, Heijink IH, et al. Airway gene expression in COPD is dynamic with inhaled corticosteroid treatment and reflects biological pathways associated with disease activity. *Thorax* 2014;69:14-23.
 17. Christenson SA, van den Berge M, Faiz A, Inkamp K, Bhakta N, Bonser LR, et al. An airway epithelial IL-17A response signature identifies a steroid-unresponsive COPD patient subgroup. *J Clin Invest* 2018. doi: 10.1172/JCI121087. [Epub ahead of print]
 18. Xu Y, Mizuno T, Sridharan A, Du Y, Guo M, Tang J, et al. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight* 2016;1:e90558.
 19. Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, Anekalla KR, McQuattie-Pimentel AC, Chiu S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung reveals complex multicellular changes during pulmonary fibrosis. *bioRxiv* 2018;296608. doi: 10.1101/296608. [Epub ahead of print]
 20. Montoro DT, Haber AL, Biton M, Vinarsky V, Lin B, Birket SE, et al. A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes. *Nature* 2018;560:319-24.
 21. Plasschaert LW, Žilionis R, Choo-Wing R, Savova V, Knehr J, Roma G, et al. A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. *Nature* 2018;560:377-81.
 22. Castaldi PJ, Cho MH, Zhou X, Qiu W, Mcgeachie M, Celli B, et al. Genetic control of gene expression at novel and established chronic obstructive pulmonary disease loci. *Hum Mol Genet* 2015;24:1200-10.
 23. Shabalín AA. Matrix eQTL: ultra fast eQTL analysis via large matrix operations. *Bioinformatics* 2012;28:1353-8.

24. Kim WJ, Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2249-55.
25. Seo M, Qiu W, Bailey W, Criner GJ, Dransfield MT, Fuhlbrigge AL, et al. Genomics and response to long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *J Mol Med (Berl)* 2018;96:1375-85.
26. Heyn H, Moran S, Hernando-Herraez I, Sayols S, Gomez A, Sandoval J, et al. DNA methylation contributes to natural human variation. *Genome Res* 2013;23:1363-72.
27. Wu L, Candille SI, Choi Y, Xie D, Jiang L, Li-Pook-Than J, et al. Variation and genetic control of protein abundance in humans. *Nature* 2013;499:79-82.

II COPD-OSA Overlap Syndrome

조재영

서울대학교병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea (OSA) are individually quite common but co-existence is not highly prevalent at a population level. However, overlap syndrome is more common when considering populations diagnosed with either OSA or COPD. The overlap syndrome is associated with adverse clinical outcomes. The survival of patients with overlap syndrome that is not treated with nocturnal positive airway pressure is significantly inferior to that of patients with overlap syndrome that is treated with. The diagnosis of OSA in patients with COPD requires awareness of relevant clinical features and there is a need for studies evaluating the role of screening for OSA in COPD.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Obstructive sleep apnea, Positive airway pressure

Corresponding author: Jaeyoung Cho, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2503, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: apricot6@snu.ac.kr

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive lung disease, COPD)과 폐쇄수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA)은 모두 유병률이 높기 때문에, 두 질환의 공존은 우연한 관계만으로 발생할 수 있다(overlap syndrome). COPD는 성인 인구의 약 10%에 영향을 미치며¹ OSA에 대해서도 비슷한 유병률이 보고되어 있다. 따라서 유병률을 근거로 두 질환은 성인 일반 인구의 약 1%에서 공존해야 한다². 하지만 두 질환간에 중요한 상호 작용이 존재한다는 상당한 증거들이 있다. 본 종설에서는 COPD-OSA overlap syndrome에 대해 현재까지 알려진 내용에 대해 간략히 정리해보고자 한다.

1. 수면이 COPD에 미치는 영향

COPD는 호흡 역학 및 가스 교환의 이상과 관련이 있다. COPD 환자에게 수면은 호흡기계에 대한 휴식 시간이 아니라 오히려 생리적인 도전이 될 수 있다³. 수면 중에는 정상적으로 깨 상태에서 가지고 있는 호흡욕구(drive to breath 또는 wakefulness stimulus)가 없어진다. 이러한 변화는 건강한 사람들도 보상 장애(impaired load compensation), 기류 저항 증가(increased airflow resistance) 및 호흡저하(hypoventilation)를 일으킨다. COPD 환자는 흉강 내 기도 협착(intrathoracic airway narrowing) 및 과다팽창(hyperinflation)으로 인해 수면 중 기류 저항과 탄성 부하(elastic loading)가 훨씬 더 증가한다. 건강한 사람은 이러한 변화에도 불구하고 안정적인 수면과 적절한 폐포 환기를 유지할 수 있지만, 비정상적인 호흡 역학을 가진 COPD 환자는 수면 중 호흡장애가 악화될 수 있다. 호흡곤란에 대한 통상적인 보상 반응이 호흡수의 증가 또는 호기 시간의 단축인데, COPD 환자에서 이러한 반응은 역동적 과다팽창(dynamic hyperinflation)을 악화시키고 호흡일(work of breathing)을 증가시키기 때문이다.

2. COPD-OSA overlap syndrome의 역학

COPD-OSA overlap syndrome의 비교적 높은 유병률을 단순히 우연한 관계만으로 설명할 수 없다는 보고들이 이전부터 있었지만, 검사 방법의 정확도 차이, 연구 대상의 차이, 그리고 OSA라는 질환의 정의의 차이 때문에 연구들 간의 직접적인 비교는 어렵다. 초기연구 중의 하나인 Sleep Heart Health Study에 의하면 경증 COPD 환자에서 overlap syndrome의 유병률은 유의하게 높지 않았다(COPD 19%, OSA 18%, overlap syndrome 2.7%)⁴. Bednarek 등도 중년의 남성과 여성에서 COPD와 OSA의 관련성을 발견하지 못했다(COPD 10%, OSA 12%, overlap syndrome 1%)⁵. 그러나 최근의 연구들은 중등도 또는 중증의 COPD 환자에서 overlap syndrome의 유병률이 20~65%라고 보고했고^{6,7}, OSA 환자에서 COPD의 발생률이 대조군에 비해 높았다고 보고했다(7.6% vs. 3.7%)⁸. 이러한 상충되는 결과의 이유는 연구 대상 집단이 상이하기 때문으로 생각된다(일반인구, 경증 COPD 환자, 중증 COPD 환자 등)⁹.

3. COPD-OSA overlap syndrome의 진단

COPD-OSA overlap syndrome의 진단은 수면 관련 증상이 있는 COPD 환자에서 수면다원검사(attended in-laboratory polysomnography)를 통해 이루어진다. 전형적인 수면다원검사의 특징은 저호흡(hypopnea), 각성 및 산소포화도의 변화이다. 이러한 특징은 주로 상기도의 폐색의 결과로 발생하지만, COPD 환자에서는 기류 제한, 과다팽창, 저산소증 등으로 인해 발생할 수 있다³.

4. COPD-OSA overlap syndrome의 치료 및 결과

COPD-OSA overlap syndrome의 치료는 양압기(positive airway pressure, PAP)이다. Marin 등의 보고서에 따르면 지속성기도양압기(continuous positive airway pressure, CPAP)로 치료한 COPD-OSA overlap syndrome 환자는 평균 9.4년 동안 관찰 시 COPD만 있는 환자과 비슷한 생존율을 보였다. 하지만 CPAP 치료를 하지 않은 overlap syndrome 환자는 COPD만 있는 환자보다 더 높은 사망률을 보였고(상대 위험도 1.79; 95% CI, 1.16~2.77), 중증 급성 악화를 경험할 가능성이 더 높았다(상대 위험도 1.70; 95% CI, 1.21~2.38)¹⁰. 저산소혈증을 동반한 overlap syndrome의 경우, CPAP 치료를 받지 않은 환자에 비해 치료를 받은 환자의 생존율이 더 높았다(5년 생존율, 26% vs 71%; $p < 0.01$)¹¹. 이러한 발견은 중증의 COPD 환자에서 동반된 OSA를 인식하는 것이 매우 중요함을 드러낸다. CPAP와 비침습적환기(noninvasive ventilation, NIV)의 효과를 직접적으로 비교한 연구는 없지만, OSA가 우세한 환자에서 CPAP가 선호되며, COPD가 우세한 환자에서는 bilevel PAP 형태의 NIV가 더 적절할 수 있다².

5. 결론

COPD와 OSA는 개별적으로는 매우 흔하지만 COPD-OSA overlap syndrome은 일반인구 수준에서는 유병률이 높지는 않다. 하지만 COPD-OSA overlap syndrome은 OSA 또는 COPD로 진단된 집단에서는 비교적 흔하다. COPD-OSA overlap syndrome은 사망률 증가 등 여러 가지 불리한 임상 결과와 관련이 있다. 양압기 치료가 사망률 감소에 기여할 수 있으므로 COPD 환자에서 OSA가 동반된 환자를 적절하게 선별하기 위한 노력이 필요하다.

References

1. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:7-16.
2. McNicholas WT. COPD-OSA overlap syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest* 2017;152:1318-26.
3. Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H, Owens RL, DeYoung P, Han MK, et al. Research priorities in pathophysiology for sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:289-299.
4. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
5. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005;72:142-9.
6. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014;88:451-7.
7. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1219-25.
8. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Tal A, Oksenberg A, Cohen A, Shaya FT, et al. Increased prevalence of obstructive lung disease in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014;18:69-75.
9. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;32:58-68.
10. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
11. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:132-7.



천식 환자에서 증상의 의미와 질병 패러다임 변화에 대해

송우정

울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과

Symptom is a defining component of asthma and makes direct impact on the patients' quality of life. However, in common instruments for asthma control, symptoms are just assessed in a simple non-specific way. In addition, most of clinical trials for asthma medications measure symptom scores using non-validated numeric scales. The disease paradigm of asthma is expanding, and now asthma is considered as a clinical syndrome encompassing various phenotypes and endotypes. Recently introduced concept of “treatable traits” suggests us to deconstruct the syndrome into several components such as genetic, biomarker, phenotypic or psychosocial parameters. Specific symptom including cough may be one of important treatable traits. Potential relevance of specific symptoms warrant further investigation in uncontrolled asthma.

Key Words: Asthma, Symptom, Cough, Control, Precision medicine

Corresponding author: Woo-Jung Song, M.D., Ph.D.

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asthma-COPD Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3280, E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

1. 서론

호흡곤란, 천명, 기침 등의 증상은 천식을 정의하고 진단하는데 중요한 요소이다¹. 또한 이 증상은 천식 환자가 질병으로 인해 겪는 어려움의 직접적인 원인이기도 하다. 천식 치료 수준을 조정하기 위해 평가되는 천식 조절도(asthma control) 역시 환자의 증상과 주관적 평가에 기반한다. 그런데 천식의 증상들은 겹치면서도 서로 독립적인 병태생리를 가지고 있다. 그렇다면, 개별 증상들은 어떤 임상적 의미를 가지고 있을까? 기존의 천식 평가 도구는 개별 증상의 고유성을 충분히 반영하고 있을까? 천식 병태생리의 다양성과 이질성이 받아들여지는 이 시점에서, 천식의 치료 패러다임도 증상에 대해 구체화되고 세밀해질 필요는 없을까? 본 논문에서는 여러 증상 가운데 기침을 중심으로 본 질문들을 다루고자 한다.

2. 천식에서의 기침 증상의 의미

기침은 기도 보호를 위한 기전으로 인체에서는 미주신경회로에 의해 조절된다². 상당수의 천식 환자는 기침 증상을 호소하며 기침을 대표적인 불편한 증상으로 인식한다³. 일차적으로 천식 환자의 기침은 기도 염증 및 수축과 관련된 것으로 생각되어 왔으며, 따라서 스테로이드제 또는 항류코트리엔제, 기관지확장제 등의 치료 효과가 기대된다. 하지만 흔한 동반질환인 비염, 부비동염, 또는 위식도역류 역시 기침에 관여할 수 있어 천식 환자의 기침은 동반질환에 대한 치료가 동시에 필요하다. 그렇지만 우리는 현재 임상에서 가능한 최선의 치료에

도 기침이 조절되지 않는 천식 환자들을 경험하고 있다. 중증 호산구 천식 환자를 대상으로 한 임상연구에서 mepolizumab은 호산구 염증과 천식 악화를 감소시키지만 기침에 대해서는 효과를 보이지 않았다⁴. 한편, 천식 환자에서의 기침이 신경인성 기전(neuropathic mechanism), 즉 ‘기침 반사 과민성’에 기인할 가능성이 시사되고 있다⁵⁻⁷.

한편, 지역사회 역학조사에서 기침은 천식의 조절도 및 중증도와 밀접히 관련되는 것으로 보고되어 왔다⁸⁻¹¹. 우선, 약 19,000명의 20~44세 젊은 성인을 대상으로 한 이탈리아 지역사회 역학조사(ISAYA 연구)에서 ‘만성 기침 및 가래’ 증상은 전체 천식 환자의 약 33%에서 관찰되었고, 잘 조절되지 못하는 천식 환자에서는 유병률이 특히 더 높았다(46.6%)⁸. 또한, 유럽 지역사회 성인 천식 환자를 대상으로 한 9년 추적관찰 역학조사에서는 (ECRHS I-II 연구) 기저 조사에서의 ‘만성 기침과 가래’ 증상의 존재가 9년 후 천식 중증도를 예측하는 중요한 지표로 확인된 바 있었다⁹. 프랑스 지역 연구에서는 조사 시점의 흡입 스테로이드제 사용여부에 따라 대상군을 구분하여 천식 조절도 관련 인자를 분석하였는데, 흡입 스테로이드제를 사용중인 환자군에서 만성 기침은 불량한 천식 조절도를 예측하는 중요한 요인이었다¹¹. 물론 이러한 대규모 지역사회 역학조사들은 천식의 정의가 자가 설문에 기반하고 있어 실제 환자가 천식이 아니었을 가능성이 존재하며, 기침 여부 역시 단순한 설문으로 정의되었기 때문에 해석에 제한점이 따른다.

하지만 최근 천식 전문가에 의해 시행된 환자군 연구에서도 기침과 천식 조절도의 관련성은 일관적으로 유의하였다^{7,12}. 흥미로운 점은 객관적으로 측정된 기침 횟수는 전통적인 천식 지표들인 기도염증, 폐기능, 메타콜린 기도 과민성 정도와 무관하며, 천식 조절도에 독립적으로 관여한다는 점이다⁷. 또한 기침 과민성은 특히 비아토피성 중년 여성 천식 환자에서 두드러지게 관찰되는데⁵, 이러한 특징은 천식 환자를 대상으로 한 표현형 군집분석(cluster analysis)에서 관찰된 ‘증상은 심하지만 염증은 낮은’ 중년 여성 위주의 비아토피 천식과 인구학적 특성이 유사하다¹³. 이러한 연구 결과들은 천식 환자에서 기침 증상의 임상적 의미를 개별적, 구체적으로 평가할 필요가 있으며, 동시에 현재 우리의 천식 평가도구들이 증상의 개별적 의미를 반영하는데 충분한지 되돌아볼 필요성을 제기한다.

3. 현재 천식 평가도구의 제한점 - 증상의 관점에서

현재 천식 진료지침에서는 주로 질병 조절도에 기반하여 치료 정도를 조절하도록 가이드하고 있다¹. 천식 조절도 평가는 1) 증상 조절과 2) 미래의 천식 악화, 합병증, 약제 부작용 위험 예방의 두 영역을 내포하고 있으며, 두 영역은 서로 밀접하게 관련되어 있기도 하다^{14,15}. 현재 천식 조절도를 평가하는 대표적인 도구는 Asthma Control Questionnaire (ACQ)와 Asthma Control Test (ACT) 설문이다. ACQ 설문은 천식에 의한 수면과 일상생활 영향, 호흡곤란, 천명, 속효성 기관지 확장제 사용에 대한 항목으로 구성되어 있다¹⁶. ACT는 호흡곤란, 천식 증상의 수면과 일상생활 영향, 구급약 사용, 그리고 환자가 평가한 천식 조절 정도로 구성된다¹⁷.

ACQ 설문 개발 연구는 18개국 100명의 천식 전문가를 대상으로 설문조사로 시행되었고, 10가지 증상에 대한 상대적 중요도를 조사한 바 있다. 당시 기침은 중요도 순위상 여섯 번째로 평가되었고, 상위 다섯 개의 항목으로 축약하는 과정에서 최종 설문 항목에서 탈락된 바 있다¹⁶. 하지만 ACQ 설문은 환자의 질병경험을 직접적으로 담고 있지 않으며 전문가 의견에만 기반하여 항목을 구성했다는 점에서 제한점이 있다. 실제 Osman 등이 182명의 중등도 이상 성인 천식 환자를 대상으로 시행한 연구에 따르면, 환자들은 기침 증상을 가장 불편한 것으로 인식하고 있었고, 회귀분석 결과 기침 증상에 대한 가중치의 크기는 천명이나 가슴 답답함의 경우보다 2배 이상 높았다³. 한편, ACT 개발 연구에서는 11명의 의료인 패널이 22가지 설문 항목을 구성하여 471명의 천식 환자를 대상으로 조사하였다. 하지만 이 연구에서 개별 증상에 대해서는 ‘삶의 질에 대한 영향(impact)’이 아닌 ‘빈도’만이 조사항목에 포함되었고, 정작 질병 영향 항목은 개별 증상을 구분하지 않고 하나의 아이템인 ‘천식 증상’이라는 표현으로 모호하게 조사된 바 있다¹⁷.

종합해 볼 때 현재 사용되고 있는 ACQ, ACT 등 천식 조절도 평가 도구들은 사용되고 있는 빈도와 대표성에 비해 내용적 타당성에 대한 의문이 제기될 수 있다. 천식의 다양한 임상양상에 비해 지나치게 단순화된 도구일 가능성이 있으며, 특히 개별 증상의 의미를 반영하고 있지 못하다. 물론 이러한 의문은 증상에 대한 새로운 평가 도구들이 개발되고 검증됨에 따라 제기된 것이다.

한편, 천식 치료제 효과를 평가하기 위한 임상시험에서도 증상은 여전히 단순하게 다루어지고 있다. 본 연구진이 아는 범위에서 현재까지 출판된 거의 모든 천식 임상시험에서는 증상을 개별적으로 평가하고 있지 않거나, 개별적으로 다루고 있다라도 리커트 척도(Likert scale)만을 사용하고 있다. 리커트 척도는 간편한 장점이 있지만 호전 정도의 임상적 유의성을 해석하기 어렵다. 따라서 현재까지의 대부분의 천식 임상시험에서는 약제들의 개별 증상에 대한 치료 효과를 적절히 평가할 수 없었다.

4. 치료 가능한 특성(treatable traits)에 따른 접근

천식은 환자마다 임상양상이 다양한 질환이므로 결국 개인의 특성에 따른 맞춤 치료가 필요하다. 최근 전문가 집단에서는 ‘치료 가능한 특성(treatable traits)’을 기반으로 한 새로운 치료 패러다임을 제시한 바 있다¹⁸. 질병의 진단명(diagnostic label)을 기반으로 일률적인 치료를 하기보다는 질병에서 관찰되는 여러 특성을 구체적으로 평가하여 환자마다 개별화된 맞춤치료를 하고자 하는 패러다임으로 이해된다. 여기서 ‘치료 가능한 특성’의 범위와 내용은 기도 염증, 구조적 변화, 미생물, 생리학적 지표, 동반질환과 증상을 포함하고 있으며 향후 지속적으로 구체화되고 확장될 것으로 예상된다. 한편, 중요한 것은 해당 특성의 ‘치료 가능성’이다. 증상은 환자의 질병 고통과 경험에 직접적으로 연관되므로 중요하며, 기존 천식 치료제로 해결되지 않는 증상들이 해결되기 위해서는 개별 증상들에 대한 평가 도구 개발과 기전 연구가 지속적으로 필요하다.

기침에 대해서는 현재 객관적 지표로는 기침 반사 과민성과 기침 빈도, 주관적 지표로는 기침 관련 삶의 질과 중증도 점수로 평가할 수 있다. 이들 지표는 서로 관련되어 있으나 동시에 상호 독립적인 영역으로 이해된다^{19,20}. 기침 치료제 관점에서는 과거 아편양 진통제²¹, gabapentin²², 행동요법^{23,24} 등이 임상시험을 통해 효과를 검증받은 바 있지만 효과나 부작용 측면에서 제한점이 있었다. 최근 만성 기침 기전에 대한 이해가 확장됨에 따라 기침 과민성을 정상화하는 신약들이 성공적으로 개발되고 있다²⁰. 특히 P2X3 수용체 차단제는 임상시험에서 우수한 효과를 보이고 있어²⁵ 향후 기침 등 증상이 잘 조절되지 않는 천식 환자에서도 적용될 가능성이 높다.

5. 결론

증상은 천식을 정의하고 진단하는데 중요한 요소이며 환자에게 불편함을 야기하는 직접적인 문제이지만, 현재 진료와 평가 체계 내에서 개별 증상은 적절하게 다루어지고 있지 않다. 천식은 환자마다 임상양상과 병태생리가 다양하므로 획일적인 치료를 벗어나 개별 특성(individual traits)에 따른 맞춤치료가 필요하며, 기침을 포함한 개별 증상들도 천식 환자에서 중요한 ‘치료 가능한 특성’이 될 것으로 예상된다. 특히, 기존 치료제로 잘 치료되지 않는 천식 환자에서 개별 증상의 임상적 의미와 기전에 대한 체계적인 연구가 지속적으로 필요하다.

References

1. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 4]. Available from: <https://ginasthma.org/>.
2. Canning BJ, Mori N, Mazzone SB. Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol*

- 2006;152:223-42.
3. Osman LM, McKenzie L, Cairns J, Friend JA, Godden DJ, Legge JS, et al. Patient weighting of importance of asthma symptoms. *Thorax* 2001;56:138-42.
 4. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
 5. Satia I, Tsamandouras N, Holt K, Badri H, Woodhead M, Ogungbenro K, et al. Capsaicin-evoked cough responses in asthmatic patients: Evidence for airway neuronal dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:771-9.e10.
 6. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1:414-22.
 7. Marsden PA, Satia I, Ibrahim B, Woodcock A, Yates L, Donnelly I, et al. Objective cough frequency, airway inflammation, and disease control in asthma. *Chest* 2016;149:1460-6.
 8. de Marco R, Bugiani M, Cazzoletti L, Carosso A, Accordini S, Buriani O, et al. The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma. *Allergy* 2003;58:221-8.
 9. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1249-56.
 10. Mincheva R, Ekerljung L, Bjerg A, Axelsson M, Popov TA, Lundbäck B, et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma—results from the population-based West Sweden Asthma study. *Respir Res* 2014;15:79.
 11. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J, et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:681-7.e3.
 12. Natarajan S, Free RC, Bradding P, McGarvey L, Siddiqui S. The relationship between the Leicester cough questionnaire, eosinophilic airway inflammation and asthma patient related outcomes in severe adult asthma. *Respir Res* 2017;18:44.
 13. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
 14. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1226-33.
 15. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng J, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:167-72.
 16. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
 17. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
 18. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9.
 19. Biring SS, Spinou A. How best to measure cough clinically. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:37-40.
 20. Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:394-402.
 21. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
 22. Ryan NM, Biring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583-9.
 23. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-9.
 24. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129-36.

25. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385: 1198-205.

IV 국내 금연 진료 지침(2017)

천은미

이화여자대학교 의과대학 호흡기내과학교실

Smoking cessation is the most important strategy to prevent mortality and premature death. Smoking is well known as chronic relapsing disease due to nicotine addiction. Pharmacotherapy combined with counselling is an effective method to quit smoking. From 2015 the government started to support medical burden for smoking cessation. However, there was no qualified smoking cessation document for Korean clinicians. Korean smoking cessation group has worked to improve the concern about smoking cessation and to develop standardized korean guideline for smoking cessation since a study group launched as a part of research society of Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory diseases. Clinical document of smoking cessation was developed in 2017 supported by the Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory diseases. Devoted pulmonologists in regard to smoking cessation were participated in developing clinical document for smoking cessation. This clinical document included not only the evidence based standard method for smoking cessation but also updated topics such as electronic cigarettes (heat-not burn), and recent government policies. Clinical document was based on qualified published guidelines and updated journals. In addition, questions and answers regarding important subjects were added in part of Q & A. This clinical document for smoking cessation will be helpful to treat smokers and to get skills related to quitting smoking because this document encompasses a wide range of fundamental methods for smoking cessation considering clinical situation of our country. Most of manuscript was summarized from clinical document for smoking cessation developed by Korean smoking cessation group in 2017.

Key Words: Smoking cessation, Guideline

Corresponding author: Eun Mi Chun, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University, Mokdong Hospital, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: +82-2-2650-2869, Fax: +82-2-2650-2559, E-mail: cem@ewha.ac.kr

1. 서론

1) 담배의 역사와 종류

담배는 기원전 5,000년 전부터 농작물로 재배되기 시작할 정도로 오래되었으며 콜럼버스(Christopher Columbus)에 의해 서구에 알려졌다¹. 우리나라는 임진왜란 시기에 일본으로부터 담배가 소개되었다. 담배의 유해성에 대하여 1964년 미국 연방 보건 총감(U.S. Surgeon General)은 흡연이 폐암 발병의 원인이 된다고 발표하였으며 이 연구결과 이후 미국에서는 적극적인 담배세 인상과 담배 광고 금지 등의 금연 운동이 본격화되었다².

(1) 담배의 종류

① **일반 담배**: 담배의 형태는 엽권련(cigar)과 담뱃대(pipe), 지권련(cigarette)과 점막을 통해 니코틴을 전달하는 무연담배(smokeless tobacco)가 있다.

② **전자담배**: 전자담배는 2004년 개발된 이후 전세계적으로 사용이 증가하고 있다. 니코틴을 포함한 액상용액(e-liquid)을 배터리를 이용하여 무화기(atomizer)를 통해 에어로졸 형태로 흡입하는 ‘액상형 전자담배’와 2014년 11월 필립 모리스사에서 아이코스(I Quit Ordinary Smoking, IQOS)라는 이름으로 시판되는 두 종류가 있으며, 국내에서도 KT&G의 릴과 같이 판매되고 있다. 일반형 권련형 담배는 태울 때 온도가 600~800도 고온인데 반해 아이코스나 릴은 300도 전후의 저온으로 담배를 찌는 방식으로 니코틴을 흡입한다(Heat-not-burn tobacco). 일반형 권련담배와 액상형 전자담배의 유해성분 함유량을 비교한 연구에서는 액상 용액에서의 니코틴 함량은 일반 담배와 비슷하였으며 액상 성분에 의한 여러 예상하지 못한 부작용이 발생할 가능성을 제시하였다. 또한 전자담배의 사용으로 청소년이나 비흡연자들이 본격적으로 흡연을 하게 되는 기회가 증가한다고 보고하였다. 아이코스와 같은 찌는 형태의 권련형 전자 담배도 니코틴은 일반담배의 80% 이상, 발암물질인 포름알데히드도 70% 이상으로 유사하며 일부 발암물질은 더 높은 것으로 보고되었다³. 전자담배를 이용한 금연 효과에 대해서는 무작위 대조군 연구에서는 대조군에 비해 6개월 금연 성공률이 각각 유의한 차이가 없었으며 메타 분석에서는 전자담배를 사용하는 흡연자가 전자담배 비사용군에 비해서 오히려 금연 성공에 대해 오즈 비가 0.72 (95% CI, 0.57~0.91; $p < 0.05$)로 낮게 나타났다^{4,5}.

2) 니코틴 중독 기전

니코틴 중독은 금연 실패의 가장 중요한 원인이다. 니코틴은 $\alpha 4 \beta 2$ 니코틴아세틸콜린 수용체에 선택적으로 작용하여 뇌에서 도파민 분비를 증가시킨다. 니코틴 부족에 의한 금단 증상은 신체적 증상과 정서적 증상으로 구별되며 서맥, 구역, 식욕 증가와 우울감, 불안, 좌절감, 자극 민감성, 주의력 감소 등의 증상을 보일 수 있다⁶.

3) 우리나라의 흡연현황과 금연정책

정부는 2020년까지 성인 남성흡연율을 29%까지 감소시키는 것을 목표로 하고 정책을 추진하고 있다. 국내 성인 남성 흡연율은 1998년 66.3%에서 2015년 39.3%로 지속적으로 감소하고 있다. 2012년부터는 공중이용시설에서 금연을 시행하였으며, 2015년에는 담뱃값을 2,500원에서 4,500원으로 크게 인상하였다. 2015년부터는 건강보험공단에서 상담과 약물치료를 전액 지원하는 금연치료 프로그램을 시행하고 있고, 2017년에는 매년 3회(12주씩 3회, 36주)까지 가능하다. 금연진료에 참여하는 금연교육은 교육사이트 <http://stop-smoking.ksaedu.or.kr>에서 가능하다.

대한결핵및호흡기학회 산하 금연연구회에서는 2017년 호흡기학회 지원으로 국내 최초 의료인을 위한 체계적인 금연지침서를 개발하였으며 2018년에는 금연 치료에 관한 스마트폰에서 사용가능한 앱(app)을 개발하여 의료진뿐 아니라 금연에 관심이 있는 흡연자도 금연치료를 쉽게 접할 수 있도록 하고 있다.

4) 금연에서의 의사의 역할

환자 진료시 매번 환자의 흡연력을 확인하고, 흡연자이면서 금연의사가 있다면 5As (Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange)에 따라 금연을 적극적으로 유도한다. 현재 금연의사가 없으면 5Rs (Relevance, Risk, Rewards, Roadblocks, Repetition)를 통해 차후 방문에 금연할 수 있도록 유도한다⁷.

2. 금연 치료의 비약물학적 접근

1) 상담과 약물치료의 병행

흡연자의 70%는 매년 금연을 시도하고자 한다. 그러나 도무없이 혼자서 금연을 시도한 경우는 75%가 일주일 이내에 실패한다. 효과적인 금연을 위해서는 약물학적 방법과 비약물학적 방법을 동시에 사용하는 것이 좋은 결과를 가져올 수 있다⁸. 메타분석에서는 약물치료와 함께 상담을 시행하였을 때에는 약물치료만 시행한 경우와 비교하여 성공률이 약 1.4배 높았고(95% CI, 1.2~1.6), 상담횟수에 비례하여 금연 성공률이 높았으며 상담시간은 90분에서 300분까지가 가장 효과적이다. 또한 상담만 시행한 경우와 비교하더라도 약물치료-상담 병행요법에서 금연 성공률이 약 1.7배(95% CI, 1.3~2.1) 높았다⁹.

2) 금연 중 운동 요법과 식이요법

남자보다 여자에게서, 흡연량이 많았거나, 젊을수록 금연 후 체중이 증가하는 경향이 높다. 금연 후 1년 이상의 장기간 추적 결과 체중 변화의 원인은 금연 자체로 인한 영향이 아닌 금연 후의 신체활동 감소에 기인한 기초 대사율 감소, 미각 회복과 탄수화물 섭취 증가 등이 대부분이다. 금연을 할 때 급격한 체중 증가도 금연 실패의 중요한 원인이기 때문에 성공적인 금연을 위해서는 초기부터 체중 관리가 필요하다. 금연 중 체중증가가 동반되는데 주기적인 운동을 병용할 경우 체중조절과 더불어 금단증상 완화에도 도움을 줄 수 있다. 주 3회 이상 30분 이상의 중강도 이상 운동을 3개월 이상 규칙적으로 하는 것이 금연 성공에 도움이 된다¹⁰. 체중조절을 위한 식이 요법으로는 과일과 야채의 섭취를 자주 할수록 체중관리 효과와 더불어 금연 성공률이 높아진다¹¹. 금연 중 담배가 생각나서 입이 심심할 때마다 껌, 은단 등으로 대처하거나 당근, 오이, 다시마, 미역 등의 식품을 대치하면 체중 조절과 금연에 도움이 된다.

3) 금단 증상 및 흡연 욕구 대처법

흡연자는 금연 첫날부터 수주 동안 발생하는 심한 금단 증상이 일시적이고 몸이 회복되고 있다는 신호라는 것을 인지하고, 초조감, 욕구불만, 안절부절 불안감은 산책, 심호흡, 명상을 통해 조절하며, 수면 전 이완운동을 통해 불면증을 해소한다¹². 가능한 흡연구역은 피하고, 흡연하는 주변 사람들에게 흡연을 자제해 줄 것을 부탁한다. 식후에 흡연 생각이 나지 않도록, 양치를 하거나 심호흡이나 명상, 요가와 같은 이완요법을 적극적으로 이용한다.

3. 금연 약물요법

1) 니코틴대체제

니코틴은 흡연자의 뇌 속에 7초 만에 도달하며 1개피로도 수용체의 80%를 충족시킨다. 이러한 과정이 반복되면서 니코틴 수용체 수는 증가하게 되고 담배 요구량은 계속 늘게 된다. 흡연자들의 뇌 속에는 비흡연자보다 비정상적으로 많은 니코틴 수용체가 존재하며 흡연 욕구를 만족시키기 위해 더 많은 니코틴이 필요하게 된다¹³.

니코틴대체제는 담배보다 천천히 니코틴을 뇌에 전달하면서 니코틴 수용체를 포화시켜 수용체 수를 점차 줄이고 금연 후 3개월째에는 정상 니코틴 수용체 수에 가까워지게 된다. 니코틴대체제는 금연 의지가 있는 사람이나 없는 사람 모두에게 제1차 금연 보조제로 권장되며 6개월까지 금연효과가 증가되나 6개월 이상은 권고되지 않는다.

2) 부프로피온 서방정

1997년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에 의해 금연 치료제로 최초로 승인된 경구약

물로서 초기에 항우울제로 개발되어 금연치료제로도 사용되고 있다. 부프로피온 서방정은 항우울제 효과로 인해 니코틴 금단 증상과 연관된 우울감을 감소시켜 주므로 우울증이 동반된 흡연자에게 효과적이다. 적응증은 니코틴대체제에 실패한 환자나 니코틴을 사용하지 않는 치료를 선호하는 환자와 식욕억제효과가 있어 금연 후 체중 증가를 염려하는 환자에게 추천된다¹⁴.

부프로피온 서방정 복용법은 금연시작 1주일 전에 150 mg을 1일 1회 아침에 복용하기 시작하여 3일간 복용 후 4일째부터는 150 mg을 1일 2회 복용한다. 부프로피온 서방정은 6개월까지 처방할 수 있다. 흔한 부작용은 불면증, 두통, 구갈이다. 간질의 병력, 식이 조절 장애가 있거나 14일 이내에 모노아민산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor)를 복용한 경우는 금기 사항이다.

3) 바레니클린

바레니클린은 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 수용체에 선택적 효현제로서 도파민을 분비하여, 금단 증상을 완화하며 동시에 부분적 길항 작용도 하게 되어, 니코틴 수용체에 니코틴이 결합하는 것을 차단한다¹⁵.

바레니클린은 니코틴대체제, 부프로피온에 비해 금연율이 유의하게 높았다¹⁶. 또한 무작위 배정 연구에서 1 mg과 0.5 mg을 비교한 결과 용량을 감량한 그룹이 표준용량을 쓴 그룹과 비교했을 때 금연율의 차이가 없고, 부작용은 적게 나타난 것으로 확인되어, 용량을 감량할 필요가 있는 경우 용량을 줄여 지속적으로 복용하는 것이 중요하다¹⁷. 금연 의지는 있으나 금단증상이 심하여 점진적으로 금연하고자 하는 흡연자는 바레니클린 투여 후 첫 4주 이내에 흡연량을 50% 감소시키고, 다음 4주 이내에 50%를 감소시키며 12주에 완전히 금연하여 총 6개월 바레니클린을 복용하는 점진적 금연법이 도움이 된다¹⁸. 바레니클린을 3~6개월, 혹은 1년까지 장기 복용하는 것에 대한 안전성은 확립되어 있다¹⁹.

바레니클린 복용법은 1~3일 동안 0.5 mg을 1일 1회 사용 후 4~7일 동안 0.5 mg을 1일 2회 복용하고 8일부터 투약 종료일까지 1 mg씩 1일 2회 복용한다. 투여기간은 기본 12주이며, 금연의 유지를 위해서는 추가로 12주간 더 투여할 수 있다.

부작용으로는 오심이 가장 흔하여 30~50%로 부프로피온 서방정에 비해 높다. 오심증상이 심할 경우는 약제 감량이 도움이 된다. 오심은 치료 시작 1주 정도면 호전되며 불면증은 복용자의 복용 첫 4주 이내에 나타나고 불면 증상이 있는 경우 저녁약을 취침시간보다는 이른 저녁시간에 복용할 것을 권고한다.

바레니클린은 경증중도의 만성폐쇄성폐질환 환자에서 지속적인 금연 성공률을 높이는데 효과적이었고, 부작용 역시 낮은 비율로 나타났다²⁰. 대규모 무작위 비교 연구에 의하면 바레니클린은 심혈관계 질환을 가진 흡연자에서 위약과 비교하여 12~52주동안 지속적으로 금연율이 높았으며 심혈관계 질환을 가진 환자와 기존의 정신과적 질환이 있는 경우에도 위약에 비해 부작용에 유의한 차이가 없었다^{21,22}.

바레니클린으로 금연 경험이 있는 환자가 다시 금연을 위해 사용할 때에도 처음 사용하는 흡연자의 금연율과 비슷한 성적을 보였다²³.

4) 금연약제 병용 치료

금단 증상이 심한 경우는 니코틴 패치와 니코틴 껌이나 로렌즈 등을 병합 사용하거나 경구 보조제인 부프로피온(bupropion)이나 바레니클린(varenicline)을 같이 병용하면 효과를 볼 수 있다.

4. 특수한 상황에서의 금연

1) 여성 및 임산부

성인 여성의 흡연율은 2005년 5.7%, 2014년 5.7%로 10년간 유사하며, 20대가 9.1%로 가장 높은 흡연율을 보인다. 또한 흡연하는 친구가 있거나, 가족이 흡연하는 경우는 흡연율이 높았다²⁴.

임산부 및 수유부는 약물치료보다 금연 상담과 심리적 지지요법이 권고된다. 임신은 금연을 위한 좋은 동기 부여가 된다. 임산부에서는 금연 약물치료에 대한 연구가 부족하여 안정성이 검증되지 않아 집중적인 금연상담과 심리적 지지가 우선적으로 권고된다²⁵.

2) 청소년

12세에서 18세 청소년들의 흡연율은 감소하고 있으나 국내 청소년 흡연율은 아직 높다. 흡연자 중 50% 정도가 청소년기에 흡연을 시작하였고, 청소년기에 흡연을 시작하면 중증흡연자가 될 가능성이 높다는 연구도 있다²⁶.

메타분석 결과 상담치료가 간단한 권고만 하거나 치료를 하지 않은 군에 비해 금연 성공률이 2배 높았다²⁷. 청소년 흡연자에게도 약물치료에 대한 검증된 연구결과가 없어 상담이 우선적으로 선택되며 약물치료는 권고되지 않는다.

References

1. Seo MK. Women's smoking behavior: Factors and policy options. Health Welfare Policy Forum 2011;172:59-67.
2. Smith SS, Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, et al. Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression. Nicotine Tob Res 2003;5:99-109.
3. Copeland AL, Martin PD, Geiselman PJ, Rash CJ, Kendzor DE. Smoking cessation for weight-concerned women: group vs. individually tailored, dietary, and weight-control follow-up sessions. Addict Behav 2006;31:115-27.
4. Marcus BH, Albrecht AE, King TK, Parisi AF, Pinto BM, Roberts M, et al. The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 1999;159:1229-34.
5. Ginzel KH, Maritz GS, Marks DF, Neuberger M, Pauly JR, Polito JR, et al. Critical review: nicotine for the fetus, the infant and the adolescent? J Health Psychol 2007;12:215-24.
6. Bader P, McDonald P, Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. Tob Control 2009;18:34-42.
7. Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline. Respir Care 2000;45:1196-9.
8. Shiffman S, Brockwell SE, Pillitteri JL, Gitchell JG. Use of smoking-cessation treatments in the United States. Am J Prev Med 2008;34:102-11.
9. Stead LF, Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD009670.
10. Marcus BH, Lewis BA, Hogan J, King TK, Albrecht AE, Bock B, et al. The efficacy of moderate-intensity exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. Nicotine Tob Res 2005;7:871-80.
11. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. N Engl J Med 1991;324:739-45.
12. Department of Family and Community Medicine, University of Toronto. Smoking cessation guidelines: how to treat your patient's tobacco addiction. Toronto, CA: A Pegasus Healthcare International Publication; 2000.
13. Cunningham JA, Kushnir V, Selby P, Tyndale RF, Zawertailo L, Leatherdale ST. Effect of mailing nicotine patches on tobacco cessation among adult smokers: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176:184-90.
14. Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. Drugs 2002;62 Suppl 2:45-52.
15. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. Neuropharmacology 2007;52:985-94.
16. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview

- and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD009329.
17. Fouz-Rosón N, Montemayor-Rubio T, Almadana-Pacheco V, Montserrat-García S, Gómez-Bastero AP, Romero-Muñoz C, et al. Effect of 0.5 mg versus 1 mg varenicline for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Addiction* 2017;112:1610-9.
 18. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:687-94.
 19. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
 20. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
 21. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20.
 22. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:622-31.
 23. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, Nackaerts K, Tseng LJ, McRae TD, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:390-6.
 24. Ministry of Health and Welfare. Korea health statistics 2014: Korea National Health and Nutrition Examination Survey [Internet]. 2014 [cited 2017 May 8]. Available from: <https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/index.do>.
 25. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. preventive services task force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
 26. Cho KS. Prevalence of hardcore smoking and its associated factors in Korea. *Health and Social Welfare Review* 2013;33:603-28.
 27. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD003289.

V

Debate on the Positioning of ICS as the First Combination Option in Group D of COPD: Pro

이창훈

서울대학교병원 내과

GOLD group D includes symptomatic COPD patients at high risk, who are the major target group requiring adequate treatment. The current GOLD guideline recommends a combined therapy with LABA and LAMA. However, recent large clinical trials showed different results. I reviewed the recent trials and conducted meta-analysis regarding the efficacy and safety between LABA/LAMA therapy and ICS-containing therapies including ICS/LABA/LAMA and ICS/LABA especially in group D COPD patients. ICS/LABA/LAMA and ICS/LABA treatment had better efficacy in reducing exacerbation risk and mortality than LABA/LAMA therapy. ICS-containing therapy increased the risk of pneumonia, however, the benefits could offset the harmful effects. This review favors the ICS-containing combination therapy should be considered as the first line therapy for group D COPD patients.

Key Words: GOLD, Group D, COPD, ICS, LABA, LAMA

Corresponding author: Chang-Hoon Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-4743, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@gmail.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 환자 중 GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) Group D란 현재 증상이 적지 않고(more symptom) 향후 급성 악화 등 위험이 높은(high risk) 환자군으로 GOLD A-B-C-D 분류에서 가장 좋지 않은 군에 해당한다. 따라서 Group D 환자군에서 어떤 약제가 가장 적절한 치료제인지는 매우 중요한 주제라 하겠다. 여기서는 흡입용 스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS)와 다른 흡입용 기관지확장제를 같이 투여하는 것이 Group D 환자의 초기 치료로 가장 적절함을 밝힐 것이다. ICS와 다른 기관지확장제의 병용투여방법은 ICS와 지속형 베타촉진제(long-acting beta-agonist, LABA)를 같이 쓰는 ICS/LABA, 여기에 지속형 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)를 더한 ICS/LABA/LAMA 치료가 있겠다. 2017년 11월에 발간된 현행 GOLD 지침은 Group D의 초기 치료로서 LABA/LAMA 병용 투여를 권고하고 있다¹. 따라서, 이 글에서 ICS가 포함된 병용치료법인 ICS/LABA와 ICS/LABA/LAMA의 비교 대상을 LABA/LAMA로 한정하여 Group D 환자의 치료성적을 급성 악화, 사망 및 안전성 면에서 최근의 주요 연구들을 바탕으로 비교하고자 한다. 또한 Group D는 폐기능(forced expiratory volume in one second, FEV1)을 제외하고 증상과 위험도만으로 분류한 최근 GOLD 지침에 기반하여 분류하기로 한다¹.

2. 본론

1) 급성 악화

(1) **ICS/LABA vs LABA/LAMA:** FLAME 연구는 FEV1 25~59%이면서 mMRC \geq 2, 지난 1년 동안 급성 악화력 \geq 1인 COPD 환자 3,362명을 대상으로 ICS/LABA인 fluticasone propionate (FP) / salmeterol (SAL) 500/50 μ g bid 또는 LABA/LAMA인 indacaterol (IND) / glycopyrronium (GLY) 110/50 μ g qd을 52주 동안 투여하여 primary endpoint로서 any acute exacerbation 발생률을 non-inferiority로 평가한 연구이다. 이 연구에서 LABA/LAMA 군은 ICS/LABA 군과 비교하여 primary endpoint를 만족하였고 superiority test에서도 유의하게 우월한 효과를 보여주었다(Per-protocol population; rate ratio, 0.89; 95% CI, 0.83~0.96)². 그러나, 이 연구는 Group D 뿐만 아니라 Group B도 포함하고 있어서 Group D에서만 결과가 궁금해진다. 이에 대한 post hoc analysis가 이후 출판되었다. FLAME 연구에 참여한 Group D만을 대상으로 한 분석에서 LABA/LAMA와 ICS/LABA 군 간에는 유의한 급성 악화율의 차이를 보이지 않았다(rate ratio, 0.86; 95% CI, 0.74~1.00)³.

IMPACT 연구는 CAT \geq 10인 COPD 환자로서 FEV1 < 50%이면서 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 1이거나 FEV1 50~80%이면서 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 2인 1,035명에게 ICS/LABA/LAMA인 fluticasone furoate (FF) / vilanterol (VIL) / umeclidinium (UMEC) 100/25/62.5 μ g qd, ICS/LABA인 FF/VIL 100/25 μ g qd, LABA/LAMA인 VIL/UMEC 25/62.5 μ g qd 치료를 비교하였고 primary endpoint는 moderate-to-severe exacerbation rate이었다. 이중 두 dual therapy의 효과를 비교하였을 때 ICS/LABA는 LABA/LAMA 치료에 비해 유의하게 moderate-to-severe exacerbation rate를 감소시키는 것으로 나타났다(1.07 vs 1.21 per year; $p < 0.05$). 또한 IMPACT 연구는 prespecified analysis로서 Group D 환자군만에서 결과도 보여주었다. Group D 환자군만에서 시행한 분석에서도 ICS/LABA 군은 LABA/LAMA 군과 비교하여 유의하게 moderate-to-severe exacerbation rate를 감소시키는 것으로 나타났다(1.06 vs 1.32 per year; rate difference, -25%; 95% CI, -13 to -38)⁴.

정리하면, Group D 환자군에서 ICS/LABA 치료는 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화를 줄이는 효과에 있어 유의한 차이가 없는 결과 하나와 더 우월한 결과 하나를 보여주고 있다.

(2) **ICS/LABA/LAMA vs LABA/LAMA:** TRIBUTE 연구는 FEV1 < 50%, CAT \geq 10이면서 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 1인 COPD 환자 1,532명에 대해 ICS/LABA/LAMA 치료인 beclomethasone (BDP) / formoterol (FOR) / glycopyrronium (GLY) 87/5/9 μ g bid 치료와 LABA/LAMA인 IND/GLY 85/43 μ g qd 치료를 52주 동안 비교하여 moderate-to-severe exacerbation rate를 primary endpoint로 다룬 임상시험이다. 이 연구에서 ICS/LABA/LAMA 치료는 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화 위험을 유의하게 감소시켰다(rate ratio, 0.85; 95% CI, 0.72~0.99). TRIBUTE 연구에서도 prespecified subgroup analysis를 시행하였는데 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 2인 Group D 환자군에서는 두 치료법 사이에 유의한 차이는 확인되지 않았다(rate ratio, 0.962; $p > 0.05$)⁵.

IMPACT 연구에서는 ICS/LABA/LAMA 치료가 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화 위험을 유의하게 감소시켰고(0.91 vs 1.21 per year; $p < 0.001$) Group D만 분석하였을 때도 moderate-to-severe exacerbation 위험에 있어 ICS/LABA/LAMA의 유의한 우월성을 보여주었다(0.94 vs 1.32 per year; rate difference, -28%; 95% CI, -21 to -35)⁴.

(3) **요약:** 정리하면, Group D 환자군에서 ICS/LABA/LAMA 치료는 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화를 줄이는 효과에 있어 유의한 차이가 없는 결과 하나와 더 우월한 결과 하나를 보여주고 있다.

필자 등이 211개의 임상시험 218,090명을 대상으로 시행한 Bayesian network meta-analysis에서는 ICS/LABA/LAMA가 LABA/LAMA보다 급성 악화 위험을 유의하게 줄이는 것으로 나타났으며, ICS/LABA와 LABA/LAMA 간에는 유의한 차이가 없었다.

2) 사망

(1) **ICS/LABA vs LABA/LAMA:** IMPACT 연구에서 ICS/LABA군은 LABA/LAMA군에 비하여 유의하게 치료중 (on-treatment) 사망 위험을 낮추는 것으로 나타났다($p=0.02$)⁴. 반면 FLAME 연구에서는 ICS/LABA군과 LABA/LAMA군은 치료 중 사망자 수에서 동일하였다(24명 vs 24명). 그러나 Group D에서 이루어진 subgroup analysis는 확인할 수 없었다.

(2) **ICS/LABA/LAMA vs LABA/LAMA:** TRIBUTE 연구에서 ICS/LABA/LAMA 치료군은 LABA/LAMA 치료군에 비해 사망자 수가 좀 더 적었으나 통계적인 유의성은 없었다(3명 vs 8명)⁵. IMPACT 연구에서는 ICS/LABA/LAMA 치료가 LABA/LAMA 치료와 비교하여 유의하게 치료중 사망 위험이 낮았다($p=0.01$)⁴. 그러나, Group D에서 이루어진 subgroup analysis는 확인할 수 없었다.

(3) **요약:** ICS/LABA 치료나 ICS/LABA/LAMA 치료는 LABA/LAMA 치료에 비해 사망위험을 낮춘다는 연구결과와 차이가 없다는 연구결과가 상존하고 있다. 다만, LABA/LAMA군이 사망위험을 더 낮출 것으로 여겨지는 결과는 없었다. Group D에서만 분석된 바는 없으나, 사망 위험이 가장 높은 군이 Group D라는 점을 고려하면 의미 있는 결과라 하겠다.

필자 등의 Bayesian network meta-analysis에서는 ICS/LABA/LAMA와 ICS/LABA는 각각 LABA/LAMA보다 사망 위험을 낮추는 것으로 나타났다.

3) 부작용

(1) **폐렴:** ICS/LABA 및 ICS/LABA/LAMA와 같이 ICS가 포함된 치료의 가장 큰 우려는 폐렴 위험을 증가시킬 수 있다는 것이다. 여러 연구들과 메타분석에서 ICS는 폐렴의 위험을 높이는 것으로 나타나 있고⁶ 최근의 IMPACT 연구에서도 계산해보면 ICS 투여가 폐렴을 일으키는 number needed to harm이 28.2명-년으로 적지 않은 위험임을 알 수 있다. 그러나 폐렴으로 인한 위험을 급성 악화를 감소시키는 이득으로 상쇄하고도 남는다는 견해가 있으며⁴ 오히려 이전에 ICS 투여를 한 경우에 폐렴의 치료 성적 자체는 더 좋다는 연구결과들^{7,8}도 있다. 그리고 무엇보다 ICS 투여가 폐렴은 더 발생시켜도 폐렴으로 인한 사망위험을 높인다는 근거는 약하다⁹. 따라서, 과연 폐렴 때문에 ICS가 포함된 치료를 자제해야 하는지는 물음표라 할 수 있겠다.

(2) **그 밖의 부작용:** 이론적으로 ICS는 전신 스테로이드의 부작용이 발생할 수 있다. 그러나 그 위험수준은 전신 투여보다 현저히 낮다. 실제 ICS 투여가 당뇨병¹⁰, 골절⁶, 백내장⁶의 위험을 증가시킨다는 뚜렷한 증거는 없다. 그러나 국소 부작용의 위험은 높일 수 있는데 대표적인 것이 상술한 폐렴이며 결핵의 위험도 높인다^{11,12}는 것이 알려져 있다. 그러나 결핵의 경우 10년 동안 추적관찰 동안 COPD 환자의 3% 미만에서 발생하는 것으로 나타나 과연 중요한 의미가 있을 지 불분명하다¹².

3. 결론

이상의 문헌 고찰 결과 ICS/LABA와 ICS/LABA/LAMA와 같이 ICS를 포함한 병용치료법은 LABA/LAMA보다 급성 악화 감소, 사망 위험 감소의 측면에서 보다 나은 결과들을 보여주었다고 할 수 있으며 이는 폐렴과 같은 부작용으로 인한 손해의 측면보다 더 크다고 할 수 있다. 급성 악화와 사망 위험이 높다고 할 수 있는 Group D 환자에서 보다 우선적으로 ICS/LABA 또는 ICS/LABA/LAMA 치료를 고려하는 것은 과학적인 근거가 있다고 하겠다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Gold 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Manage-

- ment, and Prevention of Copd [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 10]. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
2. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
 3. Vogelmeier CF, Chapman KR, Miravittles M, Roche N, Vestbo J, Thach C, et al. Exacerbation heterogeneity in COPD: subgroup analyses from the FLAME study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1125-34.
 4. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
 5. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
 6. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD002991.
 7. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E, et al. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1241-8.
 8. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-6.
 9. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD010115.
 10. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2012;106:1487-93.
 11. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
 12. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.

VI

Debate on the Positioning of ICS as the First Combination Option in Group D of COPD: Con

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Inhaled corticosteroid (ICS) is an important drug in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Blood eosinophil is so far useful biomarker for ICS. However, the predictive value of blood eosinophil for sputum eosinophil is weak. Variability of blood eosinophil level is also problem. ICS can decrease exacerbation in some COPD patients. However, it also can increase risk of pneumonia, tuberculosis, and non-tuberculosis mycobacteria lung disease. Moreover, it was reported that use of ICS was associated with diabetes and fracture. Thus, personalized treatment is needed when prescribing ICS to COPD patients.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Inhaled corticosteroid, Pneumonia, Tuberculosis

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

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul St Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

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

1. Introduction

현재 국내외 COPD 진료 지침에서 ICS는 일부 환자에게만 선택적으로 권고되고 있다. ICS 사용과 관련된 문제점들을 검토해 보고자 한다.

2. IMPACT 연구 분석에 있어 고려해야 할 사항들

2018년도에 발표된 IMPACT 연구는 COPD 환자들에게 ICS가 악화를 낮추는데 도움이 됨을 잘 보여주었다¹. 하지만 이 연구 결과를 해석할 때 다음 사항들을 고려하여야 한다. 첫째, 이전 다른 COPD clinical trial에서는 천식의 과거력이 있는 환자는 exclusion을 하였다. 하지만 IMPACT 연구에서는 과거 천식 병력이 있는 환자도 연구에 등록할 수 있도록 허용을 하였다. 따라서 Asthma COPD overlap (ACO) 환자들이 등록되었을 것임을 쉽게 짐작해 볼 수 있다. ACO 환자는 ICS에 response가 좋고, 이들 환자들에 의해 전체 결과가 ICS에 유리한 방향으로 유도되었을 가능성이 있다. 이런 부분에 대해 연구진들이 얼마만큼의 환자가 ACO에 합당한지, 천식의 과거력이 있는 환자가 얼마나 등록되었는지에 대해 정보를 제공하지 않아 추가적인 분석은 불가능한 상황이다. 이전 대표적인 COPD 연구(TORCH study, SUMMIT study)에서 ICSLABA가 placebo에 비해 사망률을 줄이지 못하였는데, 이번 IMPACT 연구에서는 placebo가 아닌 LABALAMA와 비교해서 1년간의 짧은 기간에 사망률 차이를 보였다. 한편 이전 많은 천식 연구에서는 ICS가 천식 환자의 사망률을 쉽게 줄였다. 이번 IMPACT의

mortality 결과를 해석함에 있어 ACO 환자가 triple이나 ICSLABA군에 favorable한 outcome이 나오도록 영향을 미쳤을 수 있음을 시사하는 바라 하겠다.

3. Blood eosinophil의 문제점

COPD 환자에게 ICS가 도움이 되는지 판단하는데 있어 가장 중요한 biomarker는 blood eosinophil이다. 하지만 KOCOSS 환자를 대상으로 한 연구에서 ACO환자를 제외했을 때 blood eosinophil의 높고 낮음이 ICS response를 구분하지 못하였다². 또한 SPIROMICS cohort를 이용한 연구에서 blood eosinophil은 sputum eosinophil과 상관관계가 있었으나 약했고($r=0.178$), 전체 환자 중 42%에서 discordant한 결과를 보였다³. 또한 blood eosinophil을 반복측정했을 때 높고 낮음이 variable한 경우가 많았다⁴. Blood eosinophil이 높은 환자에서 Toxocara value를 측정했을 때 의미있게 상승되었다는 국내 보고⁵도 있어, blood eosinophil이 biomarker로 역할을 하기에는 제한점이 있음을 알 수 있다.

4. 부작용

ICS는 비교적 안전한 약물이지만, 장기간 사용하게 되면 부작용이 발생될 수 있다. 가장 잘 알려진 폐렴⁶ 뿐만 아니라 최근에는 결핵 및 NTM에 대한 부작용도 보고되고 있다. Lee 등⁷이 발표한 국내 건강보험심사평가원 자료 분석 결과에서, ICS 사용은 결핵 발생을 유의하게 증가시켰다. Kim 등⁸이 발표한 국내 연구 결과에서 결핵을 앓았던 병변을 가지고 있는 환자에게 ICS가 처방된 경우 결핵 reactivation의 위험이 매우 높았다. Andr jak 등⁹이 발표한 연구에서 기관지확장증과 ICS는 모두 NTM lung disease의 위험을 유의하게 상승시켰다. 기관지확장증이 있는 경우 odds ratio (OR)가 187.5였고, high dose ICS의 경우 OR이 64.9였다. 2017년에 발표된 연구에서, 천식 또는 COPD 환자에게 ICS가 처방된 경우 low dose에 비해 moderate나 high dose에서 역시 유의하게 NTM lung disease의 위험이 증가되었다¹⁰. 또한 ICS는 당뇨와도 연관이 있었고¹¹, 골절의 위험도 증가시켰다¹².

5. 대안

COPD 환자에게 ICS를 처방하는 가장 중요한 목적은 악화를 감소시키는 것이다. 하지만 ICS 이외에도 COPD 환자의 악화를 감소시킬 수 있는 치료들이 있다. Roflumilast는 반복적인 악화를 경험하는 환자에게 유의하게 악화를 줄여주는 약제이다¹³. Macrolide의 장기간 치료 역시 악화를 유의하게 감소시켜 주었다¹⁴.

6. 결론

ICS는 COPD 환자를 치료하는데 있어 중요한 약제이다. 하지만 부작용이 있을 수 있는 약제이고, 일부 환자는 ICS response가 떨어지기 때문에 꼭 필요한 환자에게만 처방하려는 노력이 필요하다. COPD 치료 영역에서 다른 어떤 약제보다도 ICS는 personalized therapy를 해야 한다.

References

1. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
2. Song JH, Lee CH, Kim JW, Lee WY, Jung JY, Park JH, et al. Clinical implications of blood eosinophil count

- in patients with non-asthma-COPD overlap syndrome COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2455-64.
3. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;5:956-67.
 4. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1402-4.
 5. Lee JY, Yang MH, Hwang JH, Kang M, Paeng JW, Yune S, et al. The prevalence of toxocariasis and diagnostic value of serologic tests in asymptomatic Korean adults. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:467-75.
 6. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
 7. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
 8. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
 9. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.
 10. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J* 2017;50.
 11. Price DB, Russell R, Mares R, Burden A, Skinner D, Mikkelsen H, et al. Metabolic effects associated with ICS in patients with COPD and comorbid type 2 diabetes: a historical matched cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0162903.
 12. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term use of inhaled corticosteroids in COPD and the risk of fracture. *Chest* 2018;153:321-8.
 13. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
 14. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.

VII Innate Immunity in Asthma

김병근

고려대학교 안암병원 호흡기알레르기내과

The immune system consists of innate and adaptive immunity. Conventional immunological mechanisms of asthma have been explained by adaptive immunity, especially type 2 immune response. However, recent studies have shown that innate immunity also contributes to the development and exacerbation of asthma. Innate lymphoid cells (ILCs) which have been actively studied recently are immune cells with characteristics of both innate and adaptive immunity. Among them, the relationship between group 2 ILC and asthma has already been elucidated in many studies. Bronchial epithelial cell and innate cytokines also contribute to the mechanism of asthma. Asthma is a heterogeneous disease which various mechanisms are involved in. These studies concerning innate immunity in asthma can provide comprehensive understanding and contribution to new treatment strategy of asthma.

Key Words: Innate immunity, Asthma, Innate lymphoid cell

Corresponding author: Byung-Keun Kim, M.D.

Division of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, 72, Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

TEL: +82-2-920-6249, FAX: +82-2-929-2045, E-mail: htgskbk@gmail.com

1. Immunologic mechanism of asthma and recent changes

인체는 세균의 침입 등과 같은 해로운 상황에 대하여 면역 반응을 일으킨다. 전통적인 면역 반응은 크게 선천 면역 반응(Innate immunity)과 적응 면역 반응(Adaptive immunity)으로 나눌 수 있다. 전통적인 선천 면역 반응은 상피 장벽(epithelial barrier), 포식세포(phagocyte), 수지상세포(dendritic cell), 비만세포(mast cell), 자연살해세포(natural-killer cell), 보체(complement system) 등에 의해 이루어지며 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor, PRR)에 미생물 또는 유전체에 존재하는 반복적인 구조인 병원체-관련 분자 패턴(pathogen associated molecular pattern, PAMP)에 결합하면서 시작된다. 반면 적응 면역 반응은 선천 면역 반응이 시작된 후 항원 특이적 면역반응에 의하여 림프구가 활성화되면서 시작되며 각종 효과 T 세포(effector T cell) 및 항체 등을 통하여 각종 염증 반응을 일으키게 된다. 즉 선천 면역 반응은 항원 특이성이 없고 기억을 할 수 없는 대신 외부 자극에 빠르게 반응하는 반면 적응 면역 반응은 항원 특이성이 있고, 특정 항원에 대한 기억(memory)을 가진다. 최근까지 천식의 기전에 관한 연구는 대부분 적응 면역반응에 초점이 맞추어져 있었다¹.

1980년대 후반 Th2 세포가 존재한다는 보고 이후, 많은 연구에서 Th1 면역 반응과 Th2 면역 반응은 서로 길항작용을 하면서 균형을 유지한다고 보았다. 천식의 면역학적 병인은 Th1/Th2 면역 반응의 불균형, 즉 우세한 Th2 면역 반응으로 이해되었다². 적응 면역 반응의 시작에는 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)가 필요하며 수지상세포는 천식에서 항원에 대한 Th2 반응의 유도에 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 수지상

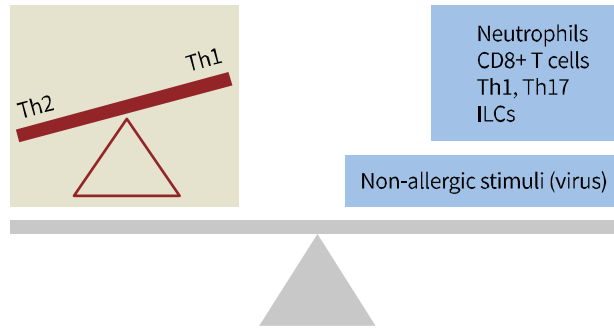


Figure 1. Pathogenesis of asthma.

세포와 Th2세포의 상호작용은 IL-4, IL-5, IL-13 등의 사이토카인을 통하여 비만 세포의 발현, IgE 생산, 호산구 (eosinophil) 및 호염구(basophil)의 축적, 기관지 과민성 등을 일으킨다는 것이 전통적인 천식의 패러다임이었고 이러한 모델은 천식의 알레르기 염증 반응에 대한 이해를 크게 증진시켰다. 하지만 이러한 설명은 산화 스트레스(oxidative stress), 바이러스 감염, 비만, 흡연 등을 비롯한 다른 인자와 관련된 천식을 모두 설명하지 못하며 Th2 관련 사이토카인을 억제하는 방법들이 모든 천식 환자에서 효과를 보이지는 않는다는 한계를 가지고 있다³. 최근의 연구들은 천식의 기전에 있어 적응 면역 반응을 제외한 선천 면역 반응 및 이에 관련된 세포 및 구조들 역시 중요한 역할을 보인다는 것을 밝혀내고 있다(Figure 1).

2. Players of innate immunity in asthma

1) Innate lymphoid cell

2006년 Fallon 등은 B세포수용체(B cell receptor, BCR) 또는 T세포수용체(T cell receptor, TCR) 등이 없는 선천 면역 세포가 림프구 계열의 특징을 지니고 있고, 이러한 세포는 기생충 감염과 관련하여 IL-25를 통하여 발현되어 IL-4, IL-5, IL-13 등을 발현한다는 보고를 하였다⁴. 이러한 세포는 처음에는 Natural helper cell, nuocyte, multipotent progenitor cell 등으로 불려졌으나⁵⁻⁷ 이후 후속 연구를 통하여 선천성 림프구(innate lymphoid cell, ILC)로 명명되었다. 이들은 골수나 태아의 간 등의 림프구간세포(lymphoid progenitor cell)에서 분화한다. 항원 특이 수용체(antigen-specific receptor)가 없으나 조직에서 발현된 사이토카인과 알라민(alarmin) 등에 즉각적으로 반응하여 각종 면역을 조절하고(immunoregulatory) 염증을 유발하는(pro-inflammatory) 사이토카인을 생산한다. 즉 이 세포들은 기본적으로 항원 특이성이 없고 기억을 할 수 없다는 점에서 선천 면역 반응의 특징을 가지고 있지만 이들의 면역 반응을 조절하는 역할을 하고, 형태적으로도 T 세포와 비슷하다는 점에서 큰 흥미를 불러일으켰다. 현재 선천성 림프구 세포는 3개의 그룹으로 분류할 수 있다(Table 1)⁸.

Group 1 ILC (ILC1)는 Th1 세포처럼 IFN- γ 를 분비하고 T-bet을 발현하는 세포로 정의된다. ILC1은 바이러스 등의 세포내 병원체(intracellular pathogen)에 대한 면역 반응을 담당한다. ILC1은 IL-12, IL-15, IL-18 등에 반응하여 IFN- γ 를 생산한다. Group 2 ILC (ILC2)는 Th2 세포와 비슷한 표현형을 지니며 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13을 생산하고 GATA-3를 발현하는 세포로 정의된다. ILC2는 IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-1 β , prostaglandin D₂ (PGD₂), leukotriene D₄ (LTD₄) 등에 의하여 활성화된다. 따라서 ILC2는 기생충에 대한 면역반응, 알레르기질환, 조직 복구 등에 관여한다. Group 3 ILC (ILC3)는 Th17 세포와 비슷한 기능을 하며 IL-17A와 IL-22를 생산하고 ROR γ t를 발현하는 세포로 정의된다. 이들은 대부분의 세균(extracellular bacteria)에 대한 면역과 자가면역질환에 관여한다. 이들은 IL-1 β , IL-23에 반응하여 IL-17A, IL-22 등을 생산한다⁸. 이들 중 ILC2는 천식을 비롯한 알레르기질환과 가장 관련이 깊다. Bartemes 등은 Papain을 이용한 천식 모델에

Table 1. Effector subsets of innate lymphoid cells⁸

Group	Subset	Transcription factor	Inducible cytokine	Cytokine expression	Function
Group 1 ILC	cNK	T-bet, Eomes	IL-12, IL-15, IL-18	Perforin, granzyme, IFN- γ	Virus infection Chronic inflammation
	CD103 ⁺ ILC1	T-bet	IL-12, IL-15, IL-18	IFN- γ	
	CD127 ⁺ ILC1	T-bet	IL-12, IL-18	IFN- γ	
Group 2 ILC	ILC2	GATA-3	IL-1 β , IL-25, IL-33, TSLP, PGD ₂ , LTD ₄	IL-4, ILL-5, IL-9, IL-13, Areg	Helminth infection Allergic diseases
Group 3 ILC	LTI	ROR γ t	IL-1 β , IL-23	IL-17A, IL-22, GM-CSF	Bacterial infection Chronic inflammation
	NCR ⁻ ILC3	ROR γ t	IL-1 β , IL-23	IL-17A, IL-22, IFN- γ , GM-CSF	
	NCR ⁺ ILC3	ROR γ t	IL-1 β , IL-23	IL-22, IFN- γ , GM-CSF	

ILC: innate lymphoid cell; cNK: classical natural killer; LTI: lymphoid tissue inducer; NCR: natural cytotoxicity receptor; Eomes: eomesodermin; Areg: Amphiregulin.

서 T 세포와 무관하게 ILC2 자체가 천식 유도에 중요하다는 보고를 하였다⁹. 또한 Chang 등은 인플루엔자 바이러스에 의한 천식의 악화에 ILC2가 중요한 역할을 한다는 것을 확인하였다¹⁰. 이러한 보고들은 ILC가 적응 면역 반응과 무관하게 천식의 면역학적 기전에 관여함을 시사한다.

2) Airway epithelium and innate cytokines

기도상피세포는 과거에는 기도에서의 단순한 물리적인 장벽 역할을 하는 것으로 생각되었지만 최근에는 외부 변화나 자극에 대해 다양한 사이토카인, 염증매개체, 항균성 물질, 점액질 등을 능동적으로 생산 및 분비하여 면역학적, 화학적으로 인체를 최전선에서 방어하는 선천면역의 구성 요소로 이해되고 있다. 기도상피세포는 세균, 바이러스, 곰팡이 등 외부병원균을 인식하여 초기 선천면역반응을 유도함으로써 인체를 보호하며 여러가지 Toll-like receptors (TLRs), RIG-like receptor, protease-activated receptors, C-type lectins, NOD-like receptors 등을 발현하여 병원균, 바이러스의 분자적 패턴을 인식하고, 이에 대한 반응으로 여러가지 사이토카인을 생산, 분비하여 염증반응을 발생시킨다. 이 과정에서 면역반응이 비정상적으로 발생하거나, 적절히 제어되지 않고 지속될 경우 천식과 같은 만성 염증성 질환으로 진행하게 되며, 손상을 복구하고 대응하는 과정에서 기도 개형과 같은 조직의 구조적인 변화가 나타날 수도 있다¹¹. 또한 IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 등 상피세포 유래의 사이토카인이 type 2 면역반응의 초기 발생에 매우 중요한 것으로 밝혀지고 있다. 이러한 사이토카인은 수지상세포에 작용하여 OX40L 발현을 유도하여 T 세포가 Th2 세포로 분화하는 것을 촉진하고, Th2 세포로부터 IL-4, IL-13과 같은 사이토카인 분비를 통해 type 2 면역반응 환경을 조성하여 알레르기 감각과 염증반응의 발생에 관여한다¹². IL-33과 TSLP는 집먼지진드기 등의 항원에 의하여 기도상피세포가 자극을 받을 때 생산된다. 이들은 호염구와 비만세포, ILC2 등을 자극하여 여러 Th2 사이토카인을 생산하여 Th2 염증반응을 일으킨다¹³. 바이러스 감염 역시 IL-33 분비를 증가시킴으로써 invariant NKT (iNKT) 세포와 M2 대식세포(macrophage)를 활성화시키고 IL-13의 분비를 증가시킴으로써 천식의 악화를 초래할 수 있다¹⁴.

3. Conclusion

이상에서 볼 수 있듯이 최근 천식의 면역학적 기전은 단일한 기전보다는 여러 복합적인 원인에 의하여 여러가지 기전이 작용하는 것으로 이해되고 있다. 특히 천식은 여러 표현형의 집합으로 이루어진 질환으로 각 표현형을 이해하기 위해서는 그 기전에 대한 이해가 필요하다. 선천성 림프구, 선천성 사이토카인 등 선천 면역 반응은 천식의 발생에 관여할 수 있으며 여러 요인에 의한 악화에 기여한다. 해당 기전의 각 단계에 대한 길항 작용을 하는 약물들이 지속적으로 개발되고 있으며 이들은 기존 약물에 잘 듣지 않는 천식의 치료에 사용할 수 있을 것으로 기대되고 있다¹⁵⁻¹⁷. 비록 그 상호작용과 조절에 대한 자세한 내용은 알려져 있지 않아 아직까지 더 연구가

필요한 부분이나 이러한 연구는 궁극적으로 천식의 치료에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

References

1. Kim HY. Innate immunity in asthma. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:317-25.
2. Kim YK. The Role of innate immunity on the asthma immunopathogenesis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:169-75.
3. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010;11:577-84.
4. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006;203:1105-16.
5. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010;463:540-4.
6. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367-70.
7. Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, Spencer SP, Urban JF Jr, Tocker JE, et al. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature* 2010;464:1362-6.
8. Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1253-64.
9. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage- CD25+ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol* 2012;188:1503-13.
10. Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol* 2011;12:631-8.
11. Chen K, Xiang Y, Yao X, Liu Y, Gong W, Yoshimura T, et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1391-8.
12. Gandhi VD, Vliagoftis H. Airway epithelium interactions with aeroallergens: role of secreted cytokines and chemokines in innate immunity. *Front Immunol* 2015;6:147.
13. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev* 2017;278:162-72.
14. Holtzman MJ, Byers DE, Alexander-Brett J, Wang X. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:686-98.
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936-46.
16. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386:181-5.
17. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, Nath P, Williams AS, Chung KF, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1324-31.



Asthma-COPD Overlap (ACO) Should Be Considered as a Distinct Phenotype?

조용숙

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 호흡기내과

In a significant number of chronic airway disease characterized by chronic airflow obstruction, the features of asthma and COPD can be shared, which is called asthma-COPD overlap (ACO). Patients with ACO have more severe symptoms and unfavorable progress compared to asthma or COPD. There is no single unified diagnostic criteria to define ACO, and there is no large scale therapeutic trial for these patients, but recent studies have focused on genetic characteristics, biomarkers, and radiologic features that help distinguish ACO from asthma or COPD. However, it is difficult to regard that ACO is caused by a completely different pathophysiology from asthma or COPD, and there is lack of evidence. Nevertheless, ACO is worthy of recognition as a phenotypic chronic airway disease characterized by airflow obstruction with several clinical features distinct from asthma and COPD. Thus a consensus on international definition of ACO is needed to design further clinical trials to evaluate specific therapeutic interventions.

Key Words: Asthma-COPD overlap, Chronic airway disease, Phenotype

Corresponding author: Yong Suk Jo, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, KyungHee University Hospital, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea

Tel: +82-2-958-2922, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: lucidyonge@gmail.com

임상에서 만성기도폐쇄를 동반한 환자를 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)으로 진단하게 되면 천식 환자에게는 흡입 스테로이드를, 만성폐쇄성폐질환 환자에게는 흡입 지속성 베타-2작용제를 기반으로 한 치료를 적용하게 되는데, 천식과 COPD가 병태생리학적으로 구별되는 질환임에도 불구하고 상당수의 환자들에서 감별이 어려울 수 있다. 더욱이 천식과 COPD의 특징을 모두 가지고 있는 환자군이 있는데, 이를 asthma-COPD overlap (ACO)이라고 한다. 그러나 ACO가 천식이나 COPD와는 구별되는 하나의 독립적인 질환인지에 대해서는 논란이 많다. 이는 이러한 환자군을 정의하는 진단 기준의 부재 및 이들을 대상으로 한 대규모의 임상 연구가 없기 때문이다. ACO에 대한 그동안의 연구 결과들을 살펴보고, 이러한 논란에 대한 의견들을 정리해보고자 한다.

1. 서론

ACO는 천식과 COPD의 특성을 동시에 가지고 있는 상태를 의미하지만 아직 정확한 진단 기준은 확립되지 않았다. 임상에서 만성기도폐쇄를 동반한 환자의 상당수에서 천식과 COPD의 감별이 어려우며, 두 질환이 혼재되어 있다고 생각되는 경우가 있다. ACO는 천식에서 관찰되는 알레르기, 기도 과민성, 가역적 기류제한과 COPD와 관련되는 흡연력, 폐기종, 비가역적인 기류제한을 함께 가지고 있는 상태를 지칭하며 2016년 Global Initiative for Asthma (GINA)/Global Initiative for COPD (GOLD) guideline에서는 “중후군”을 의미하는 syn-

drome으로 제시되었으나, 2017년 개정된 guideline에서는 이를 제외하고 ACO라고 제안하고 있어 이 자체가 천식이나 COPD와 구별되는 하나의 질환인지 여부에 대해서는 아직 논란이 있다. 또한 여러 개의 대규모 천식 및 COPD 임상연구에서도 서로의 특징을 보이는 환자군은 배제하여 진행했기 때문에, ACO 환자군에 대한 정확한 임상 특징 및 예후에 대해서도 잘 알려져 있지 않다. 그렇기에 이러한 환자군을 대상으로 한 치료에 대한 대규모의 임상 연구가 없고, 치료법에 대해서도 정립되지 않은 실정이다¹.

2. 본론

1) ACO의 진단기준

GINA와 GOLD guideline에서는 성인에서 호흡기 증상을 가진 환자에게 단계적 진단적 접근방법을 제시하였고, 임상적 소견, 이학적 소견, 방사선학적 소견과 설문지를 통해 만성기도질환 환자인지 여부를 확인하게 된다. 다음으로 천식과 COPD를 시사하는 각각의 11개 소견을 포함한 체크박스를 제시하고 각 질환의 특징이 3개 이상 확인되고 다른 원인이 배제되는 경우에 천식과 COPD를 진단할 수 있으며 천식과 COPD 질환의 소견이 비슷한 숫자로 나타날 때 ACO를 고려할 수 있다고 제시하였다^{2,3}. 이후 폐활량검사를 통해 기류폐쇄를 확인할 수 있다. 하지만, 이러한 단계적 접근 방법을 실제 임상 및 연구에서 사용하기에는 어려움이 있다. 문헌마다 차이는 있으나 만성기도폐쇄 환자 중 약 10~60%로 ACO의 유병률을 보고하고 있다^{4,6}. 이는 결코 적지 않은 수로 이러한 환자들을 보다 정확히 구분하기 위해 합의를 바탕으로 한 진단 기준들이 제시되고 있으나, 연구자마다 조금씩 달라 아직까지는 일반적으로 통용되는 진단기준은 없다.

2) ACO의 임상적 특징

뚜렷한 진단 기준이 확립되지 않았음에도 불구하고 ACO에 대한 관심이 증가한 이유는 이 환자군의 여러 임상적 특징들이 천식이나 COPD와 차이를 보였기 때문이다. ACO 환자들은 COPD 환자에 비해 나이가 젊으며, 흡연력은 적으나, 천식 환자에 비해서는 나이가 많았다^{7,8}. ACO 환자군은 천식 환자에 비해 기침, 가래가 많고, COPD 환자에 비해 호흡곤란의 정도나 천명음을 많이 호소하였고^{6,9,10} 삶의 질 수준이 낮았으며¹⁰, 이전 악화력이 많았다⁹. 또한 기류 제한이 더 심했고 시간에 따른 폐기능 저하 속도가 빨랐다^{9,11,12}. ACO 환자들은 진단 이후 악화로 인한 입원 또는 응급실 방문 빈도 등의 악화 발생 또한 높았고, mortality도 높았다¹¹⁻¹³. 영상학적으로도 ACO는 COPD에 비해 emphysema는 적었으나 기도 점막 비후는 높게 보고되었다¹⁴.

3) ACO의 치료

천식이나 COPD와 마찬가지로 ACO의 치료 목표는 증상 감소, 삶의 질 향상, 급성 악화와 질환의 진행 예방을 통해 이환율과 사망률을 감소시키는데 있다. 치료 약제의 효과를 보고자했던 여러 대규모 연구들에서 ACO 환자들은 배제되었기 때문에 이러한 환자들의 치료에 대해서는 아직 정립되어 있지 않다.

COPD 치료의 근간은 기관지 확장제인 흡입 지속성 베타-2작용제 + 흡입 지속성 항콜린제의 사용이며, 천식 치료의 근간은 흡입 스테로이드제의 사용이다. GINA/GOLD guideline에서는 ACO에서 초기 치료는 ICS와 기관지 확장제의 병합요법(LABA and/or LAMA)을 권장하고 있다.

항 IgE 약제인 omalizumab의 경우 Maltby 등이 ACO 환자 17명과 severe asthma 환자 160명을 포함하여 6개월간 치료한 연구에서 두 군 모두 삶의 질 개선 및 ACO 환자에서 폐기능의 향상을 보고하기도 하였다¹⁵. 이는 ACO 환자에서 천식의 특징을 보이는 염증 반응을 표적으로 하는 생물학적 제제의 효과를 시사한다.

4) ACO의 병태 생리

(1) Inflammation: 천식은 알레르기 반응을 근간으로 하는 호산구성 염증 및 type 2 helper (Th2) cell 우세

염증반응이 주를 이루고, 알러지 비염이나 아토피가 흔히 동반되며, COPD는 흡연 등으로 인한 호중구성 염증 및 type 1 helper (Th1)와 type 1 cytotoxic T-cell 우세 염증반응으로 알려져 있다^{2,3}. 하지만, 담배를 피우는 천식 환자에서 호중구성 기도 염증이 흔히 관찰되기도 하고, 이러한 환자들은 스테로이드제에 대한 치료 반응이 감소하는 것으로 알려져 있고, COPD의 상당수에서 호산구성 염증 또는 Th2 염증반응이 보고되기도 하였다⁶. 이처럼 두 질환의 병태생리에서 기도 염증의 특징이 일부 공통점을 보이기도 한다. ACO 환자군들의 기도 염증에 대해서는 아직 구체적으로 밝혀진 것은 없다.

(2) Airway remodeling: 천식과 COPD 모두 기류 폐쇄가 관찰되며, 천식에서는 기관지 확장제에 의해 일부, 또는 완전한 기류 회복이 특징적인 반면, COPD에서는 기류 제한이 지속되며, 점차 진행되는 것이 특징이다. 그러나 장기간에 걸친 천식의 진행이나, 성인에서 발생하는 천식의 경우 기류 회복이 동반되지 않을 수도 있고, 일부 COPD 환자에서는 기관지 확장제에 의해 기류 제한이 회복되기도 한다. 기류 폐쇄는 기도 개형과 연관이 되는데, 이는 중심기도에서 말초기도까지 모두 관여한다. COPD나 오래 진행된 천식 환자에서 소기도의 기도개형이 주로 나타나는데, 이러한 변화는 주요 약제의 표적이 되며, 임상적 중요성을 갖는다. 이외에도 기도 과민성은 대부분의 증상이 있는 천식환자와 COPD 환자에서 많게는 2/3까지도 보고되었다¹⁷. 그러나 ACO 환자군의 기도 개형에 대해서는 아직 뚜렷하게 밝혀진 바가 없으며, 매우 높은 수준의 기류 폐쇄의 회복(15% ± 400 mL)이나 기도 과민성이 동반되면 ACO 가능성을 시사한다고 여겨지고 있다¹⁸.

(3) Genetic features and biomarkers: 다른 만성 기도질환과 ACO 환자군을 구분하려는 노력의 일환으로 COPDgene cohort에서 시행한 Genome-wide association에서 CSMD1, SOX5 gene 의 single nucleotide polymorphism (SNP), 메타분석을 통해 GPR65 gene의 SNP를 보고하기도 하였다¹⁴.

또한, 임상에서 ACO를 천식이나 COPD와 구별하는 데 도움이 되는 biomarker와 관련된 연구 결과들이 보고되기도 했는데, ACO 군에서 천식이나 COPD 군에 비해 혈장에서 YKL-40이 감소되어 있고, 이에 반해 천식 군에 비해 혈장에서 NGAL이 증가되어 있음을 보고하기도 하였다¹⁹.

3. 맺음말

ACO 특징을 갖는 환자들은 임상적으로 어렵지 않게 천식이나 COPD로 구별되는 환자군에 비해 심한 증상 및 불량한 예후를 보인다. 최근 ACO 환자군을 구별하는데 도움이 되는 유전적인 특징이나 biomarker가 보고되고는 있으나, 이를 통해 ACO를 천식이나 COPD와 전혀 다른 병태생리에 의해 발생하는 별개의 질환으로 평가하기는 어렵다. 다만, 이러한 환자군은 천식이나 COPD와는 구별되는 임상양상을 보이므로 만성 기류폐쇄를 특징으로 하는 기도 질환의 하나의 표현형으로 분류하기에는 충분하리라 생각된다. 따라서 이러한 환자군을 적절히 구분하는 데 도움이 되는 진단적 합의가 필요하며, 더 나아가 ACO 환자군을 대상으로 하는 치료와 관련된 대규모의 연구도 필요하다.

References

1. Sin DD, Miravitlles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016;48:664-73.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 update [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 16]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: 2017 update [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
4. Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the

- Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014;69:72-9.
5. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:429-38.
 6. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med* 2016;110:1-11.
 7. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and prevalence of Asthma/Chronic obstructive pulmonary disease overlap in the United States. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:803-10.
 8. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
 9. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297-304.
 10. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013;107:10-22.
 11. de Marco R, Marcon A, Rossi A, Antó JM, Cerveri I, Gislason T, et al. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J* 2015;46:671-9.
 12. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:454-62.
 13. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.
 14. Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:341-50.
 15. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest* 2017;151:78-89.
 16. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:758-66.
 17. Postma DS, Kerstjens HA. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S187-92.
 18. Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: what we know and what we don't. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80:11-20.
 19. Wang J, Lv H, Luo Z, Mou S, Liu J, Liu C, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respir Res* 2018;19:47.

IX

Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap: Still in the Fog

임윤주¹, 이 현², 박혜윤¹

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과, ²한양대학교 의과대학 서울병원 호흡기알레르기내과

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common respiratory diseases encountered in daily practice. Although each of these diseases is easily distinguishable from the other, patients sometimes have the features of both diseases, which has been termed asthma-COPD overlap syndrome (ACOS or ACO). Although a considerable amount of effort has been spent in defining ACO, there are currently no clear clinical criteria to diagnose ACO. Accordingly, the prevalence varies considerably depending on the criteria applied, and the clinical outcomes are inconsistent. Furthermore, the ideal treatment for ACO has not been fully investigated. Thus, continuous attempts to define ACO as a distinct disease have resulted in heterogeneous data, which can confuse clinicians more to diagnose and treat ACO. A return to the simplified concept of having two different diseases (COPD and asthma) in one patient may be more helpful to clinicians than aggressive attempts to define ACO as a distinct disease.

Key Words: COPD, Asthma, ACO

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: hyeyunpark@skku.edu

1. 서론

천식과 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 호흡기내과 의사가 가장 흔하게 진료하는 대표적인 호흡기 질환들이다¹. 이 두 질환은 서로 각기 다른 질환으로 각 질환별로 다른 진단법과 치료법을 권고하고 있다. 그러나 흡연자와 고령 환자에서는 천식과 만성폐쇄성폐질환을 구별하는 것이 쉽지 않을 때도 있으며, 한 명의 환자에서 두 질병이 동반되기도 한다.

이처럼 천식과 만성폐쇄성폐질환의 특징을 모두 가지고 있는 경우를 천식-만성폐쇄성폐질환 중첩 증후군 (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)이라고 하고, 개별 질환으로 진단하고 임상적 특징과 치료 반응 및 예후를 보고자 하는 노력이 있었다. 하지만, 최근의 연구 결과는 ACOS가 천식 또는 만성폐쇄성폐질환과 독립된 개별 질환보다는 두 가지 질환이 중첩된 상태임을 보여주고 있으며, 최근 진료지침에서도 ACOS라는 용어보다는 한 환자에서 천식과 만성폐쇄성폐질환이 동반되었다는 의미를 가지는 천식-만성폐쇄성폐질환 중첩(asthma-COPD overlap, ACO)이라는 용어를 사용할 것을 권고하고 있다. 본 종설에서는 ACO가 독립된 단일 진단이 될 수 없는 한계에 대하여 논의하고자 한다.

2. 단일 또는 보편적인 ACO 진단법 부재

ACO의 진단 기준은 Table 1처럼 매우 다양하다. 대표적인 진단 도구에는 세계천식기구(Global Initiative for Asthma, GINA)와 세계만성폐쇄성폐질환기구(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)의 전문가들이 합의한 ACO 진료 지침이 있다². 이 지침은 천식과 만성폐쇄성폐질환의 특징적인 임상 소견이 한 환자에서 비슷하게 존재할 때 ACO를 진단할 것을 권고한다. 하지만 이 진단기준은 실제 임상 현장에 적용하기에는 너무 복잡하고 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. ACO에 대한 또 다른 진단 기준에는 스페인의 전문가들의 합의를 바탕으로 한 스페인 진단 기준(Spanish criteria)이 있다³. 하지만 이 진단 기준 역시 객담 내 호산구 증가 등 실제 임상 진료에서 흔히 시행하기 어려운 검사들이 포함되어 있어서 최근에는 실제 임상 진료에서 쉽게 시행할 수 있는 조건들로 구성된 수정된 진단 기준들이 발표되었다. 그 중 하나가 ATS Round table이다. ATS Round table의 ACO의 진단 기준은 다음과 같다: 만성폐쇄성폐질환의 진단기준에 해당하는 “지속적인 비가역적인 기류 제한(기관지확장제 투여 후 1초간 노력성 폐활량(Forced expiratory volume in 1 second [FEV1] / 노력성 폐활량(forced expiratory volume [FVC] < 70%) 및 10갑년 이상의 흡연력”이

Table 1. Summary of consensus documents for asthma-COPD overlap

GINA-COLD document ² : ≥3 asthma and ≥3 COPD features	
Component of asthmatic feature ≥3	
Component of COPD feature ≥3	
Spanish guideline 2012 ³ : At least 1 major or 2 minor	
Major	- Previous history of asthma - BDR >15% and 400 mL - Eosinophilia in sputum
Minor	- High levels of total IgE - History of atopy - 2 separate BDR >12% and 200 mL
Modified Spanish Criteria 2016 ³ : At least 1 major or 2 minor	
Major	- Previous history of asthma - BDR >15% and 400 mL
Minor	- IgE >100 IU or history of atopy - 2 separate BDR >12% and 200 mL - Blood eosinophil >5%
ATS Round table ⁴ : All 3 major and at least 1 minor	
Major	- Post-BD FEV1/FVC <0.7 and Age ≥40 - Smoking ≥10 pack-year or exposure to air pollution ≥10 year - History of Asthma before 40 years or BDR >400 mL in FEV ₁
Minor	- History of atopy or allergic rhinitis - 2 separate BDR ≥12% and 200 mL - Peripheral blood eosinophil count of ≥300 cells/μL - Blood eosinophil count ≥300 cells/μL
Updated Spanish COPD Guidelines 2017 ⁵ : 1 and 2 or 1 and 3	
1. Age ≥35, smoker ≥10 pack year and Post-BD FEV1/FVC <0.7	
2. Current diagnosis of asthma [†]	
3. BDR ≥15% and 400 mL, and/or eosinophilia in blood ≥300 cells/μL	

*GOLD/GINA criteria-based ACO was defined if the patients met at least 3 items in both the asthma and COPD categories.

[†]Current diagnosis of asthma must include (a) and (b): (a) respiratory symptoms of variable course with history and/or symptoms causing clinical suspicion; family asthma history or personal history of asthma in childhood, or personal history of atopy, or inflammation of the upper airway (e.g. rhinosinusitis), (b) post BD FEV₁ ≥12% and 200 mL, or diurnal variability of PEF ≥20%, or FENO ≥50 ppb

있는 환자에서 천식에 해당하는 “40세 이전에 천식으로 진단된 병력” 또는 “FEV₁이 기관지 확장제 투여 후 기관지확장제 투여 전보다 400 mL 이상 증가” 중 한가지를 만족하고, 아토피나 알레르기 비염, 혈액에서의 호산구 증가증(≥ 300 cells/ μ L), 2번 이상의 기관지확장제 양성 반응 3가지 중 1개를 만족하는 경우 ACO로 진단한다⁴. 최근 개정된 스페인 만성폐쇄성폐질환 진료지침에서는 ACO를 만성폐쇄성폐질환에 해당하는 진단 기준이 있고, 천식이 동반되거나 또는 FEV₁이 기관지확장제 투여 후 기관지확장제 투여 전보다 15%와 400 mL 이상 증가되거나 혈액에서 호산구 증가증(≥ 300 cells/ μ L)이 있는 경우로 정의하였다⁵.

ACO의 진단 기준이 이렇게 다양하기 때문에 어떠한 기준을 이용하는지에 따라 ACO의 유병률 역시 다양하게 나타난다. 역학연구에 따르면 적용한 진단 기준 또는 환자군에 따라 ACO의 유병률은 0.9%에서 61%까지 보고되었다⁶. 우리나라 한 대학병원에서 301명의 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 시행한 연구에서도 ACO의 진단 기준에 따라 ACO 유병률이 12%에서 48%까지 다양하게 보고하였다⁷.

이렇듯 ACO를 진단하는데 다양한 진단 기준과 그에 따른 유병률의 차이가 존재하는 것은 역설적으로 ACO의 임상양상이 천식과 만성폐쇄성폐질환의 여러 표현형이 섞여 매우 다양하게 나타날 수 있다는 것을 의미한다.

3. ACO의 다양한 임상경과: 일관성의 부족(inconsistent outcome)

전통적으로 ACO 환자는 만성폐쇄성폐질환 단독 환자에 비해 연령이 젊고 여자가 더 많으며 흡연량이 더 적음에도 불구하고, 호흡곤란을 비롯한 호흡기 증상과 천명음, 급성 악화 등이 더 빈번하다고 알려져 있었다^{9,10}. 하지만, 19개의 연구들을 분석한 메타 분석과 modified Spanish criteria를 이용한 CAHIN cohort 연구에서는 ACO 환자와 만성폐쇄성폐질환 단독 환자에서 성별과 흡연 정도에 아무런 차이가 관찰되지 않았다^{8,11}. 또한, Netherlands Epidemiology of Obesity study에서 모집된 5,675명을 대상으로 진행한 대규모 연구에서 ACO 환자와 만성폐쇄성폐질환 단독 환자간 급성 악화의 발생률 차이가 관찰되지 않았다¹². 흥미롭게도 우리나라 KOCOSS 코호트에서는 오히려 ACO 환자보다 만성폐쇄성폐질환 단독 환자에서 급성 악화의 발생률이 더 높았다¹³.

ACO 환자의 기저 폐기능과 폐기능의 변화 역시 ACO의 정의 및 환자의 특성에 따라 다양한 결과를 보이고 있다. 우리나라 KOLD 코호트를 이용하여 시행한 연구에서는 ACO 환자의 진단 당시 기관지 확장제 투여 후 FEV₁이 만성폐쇄성폐질환 환자보다 높았고, 연간 폐기능의 감소도 느렸으며, 가역성(reversibility) 또한 높다고 보고하였다¹⁴. 또한, 일본 Hokkaido COPD 코호트 연구 역시 천식의 특징(기관지확장제 투여 후 폐기능의 가역적 반응, 말초 혈액 호산구증가증, 아토피)을 모두 가지고 있는 환자에서 천식의 특징을 하나도 가지고 있지 않은 환자들보다 폐기능의 감소 속도가 느렸다¹⁵. 그러나 이와 상반되게 Copenhagen City Heart Study에서는 천식 진단 시기가 늦은 ACO 환자의 연간 FEV₁ 감소가 만성폐쇄성폐질환 환자보다 더 빠르다는 연구결과를 보고하였다¹⁶. 이 연구에서는 환자가 보고한 천식 진단을 이용하여 천식을 정의하였는데, 천식 진단이 늦은 ACO의 FEV₁ 연간 감소가 다른 그룹에 비해 유의하게 컸으며, 천식 진단 연령이 빠를수록 FEV₁의 감소는 유의하게 낮았다. ACO의 사망률에 대한 보고도 매우 다양하다. 이탈리아에서 SA.R.A 연구에 입적된 1,065명의 65세 이상 대상자들의 15년 사망률을 보았을 때, ACO 환자와 만성폐쇄성폐질환 단독 환자의 사망률이 다르지 않았던¹⁷ 반면, 일본 Hokkaido COPD 코호트 연구에서는 천식의 특징(기관지확장제 투여 후 폐기능의 가역적 반응, 말초 혈액 호산구증가증, 아토피)을 하나도 가지고 있지 않거나 한 개의 특징을 가지고 있는 만성폐쇄성폐질환 환자의 사망률이 2개 또는 3개의 천식의 특징을 가진 환자보다 더 높았다¹⁵. 한편, 미국 국민건강영양조사를 이용하여 18년까지 환자를 추적 관찰한 연구에서, 네 개의 군, 즉 ACO, 만성폐쇄성폐질환 단독, 천식 단독, 만성폐쇄성폐질환과 천식 둘 다 없는 군을 비교하였을 때, ACO 환자의 사망률이 제일 높았고, 그 뒤를 이어 만성폐쇄성폐질환 단독 환자가 사망률이 높은 것으로 보고하였다¹⁸.

앞서 언급한 것처럼 연구에서 진행된 ACO의 진단 기준에 따라 만성폐쇄성폐질환 단독 환자와 비교한 ACO

환자의 임상증상, 폐기능 감소, 악화, 사망률은 매우 다양하게 나타났다. 즉, ACO에 대한 일관된 임상경과의 부재는 ACO를 단일 질환으로 정의하는데 아직 많은 한계점이 있음을 시사한다.

4. ACO 치료 지침의 부재

아직까지 ACO 치료에 대한 독립적인 진료 지침은 존재하지 않는다. 이는 ACO 환자가 천식 또는 만성폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 시행한 주요 전형적 무작위 비교 연구에서 제외되어 ACO의 치료 및 예후에 대한 근거가 충분하지 않기 때문이다⁴.

우리나라에서 시행한 연구에서는 ACO 환자에게 ICS/LABA를 3개월간 투약하였을 때 만성폐쇄성폐질환 단독 환자보다 FEV₁의 변화가 유의하게 증가하였고, 특히, 중등도 이상의 기류제한을 가진 환자들에서 더 의미 있는 결과를 보였다¹⁹. 하지만, 만성폐쇄성폐질환 환자에게 ICS를 투여했을 때 폐렴의 위험도가 증가하듯이 ACO 환자에게 ICS를 투여하면 폐렴의 위험도가 증가하는지, 급성 악화가 없는 ACO 환자에게 ICS를 투여할 필요가 있는지 등에 대해서는 추가 연구가 필요하다. 또한, ACO 환자에게 생물학적 제제가 효과적일지에 대해서도 연구가 필요하다. 최근, 호산구가 높은 만성폐쇄성폐질환 환자에게 mepolizumab를 투여했을 때, 중등도 이상의 급성 악화가 감소된다는 결과가 발표되었다²⁰. 이 연구는 천식 환자를 배제한 만성폐쇄성폐질환 환자만을 대상으로 하였는데, 향후 말초 혈액 호산구가 높은 만성폐쇄성폐질환을 ACO로 분류할지 만성폐쇄성폐질환의 한 표현형으로 분류할지에 대해서도 합의가 필요하다.

5. 결론

만성폐쇄성폐질환과 천식의 다양한 표현형에 대한 관심이 높아지면서 ACO에 대한 인식 또한 점점 증가하고 있으나, 아직까지 ACO의 정의, 진단 및 치료에 대한 명확한 합의가 이루어지지 않았다. 또한, ACO를 다시 ACO의 아형으로 분류하여 다양한 표현형들을 구별하려는 노력은 실제 임상 의사가 환자를 진단하고 치료하는데 더 많은 혼란을 가중시킬 수 있다. 따라서, ACO를 더 다양한 아형으로 구별하려는 노력보다는 단순한 접근, 즉, 천식과 만성폐쇄성폐질환이라는 두 질환이 한 환자에게 동반될 수 있다는 것을 인지하고 이 두 질환이 동반되었을 때, 두 질환 모두를 치료하는 방향으로 나아가는 것이 실제 진료 현장에서 임상가들이 환자를 진료하는데 더 도움이 되리라 생각된다. 더 나아가 호흡기 전문의는 각 환자의 기도 질환 이외에도 동반질환 및 위험 인자를 관리하고 행동 교정 등의 “환자 맞춤 치료”를 통해 ACO 환자를 효과적으로 치료하려는 노력이 필요하겠다.

References

1. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5: 691-706.
2. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 30]. Available from: <https://ginasthma.org/>.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
4. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016;48:664-73.

5. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2017;53:443-9.
6. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int* 2018;67:165-71.
7. Jo YS, Lee J, Yoon HI, Kim DK, Yoo CG, Lee CH. Different prevalence and clinical characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome according to accepted criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:696-703.e1.
8. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest* 2016;149:45-52.
9. Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:341-50.
10. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
11. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136065.
12. Bonten TN, Kasteleyn MJ, de Mutsert R, Hiemstra PS, Rosendaal FR, Chavannes NH, et al. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;49.
13. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, Lee JH, Shin KC, et al. Asthma-COPD overlap shows favorable clinical outcomes compared to pure COPD in a Korean COPD cohort. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:431-7.
14. Park HY, Lee SY, Kang D, Cho J, Lee H, Lim SY, et al. Favorable longitudinal change of lung function in patients with asthma-COPD overlap from a COPD cohort. *Respir Res* 2018;19:36.
15. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1358-65.
16. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:454-62.
17. Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Eur J Intern Med* 2016;34:72-7.
18. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8:400-7.
19. Lee SY, Park HY, Kim EK, Lim SY, Rhee CK, Hwang YI, et al. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2797-803.
20. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Kom S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.

X 기관지확장증의 진단과 중증도 분류

전병우

삼성서울병원 호흡기내과

Bronchiectasis is characterized by bronchial wall inflammation and damage, with irreversible dilatation of bronchi, resulting in a predisposition to impairment of mucociliary clearance and colonization by pathogenic microorganisms. This creates a potential vicious circle of infection, inflammation, and airway damage. A diagnosis of bronchiectasis is made by visual identification of an airway with a diameter greater than the accompanying artery and a lack of airway tapering in the periphery of the lung parenchyma or close proximity to the pleura. Bronchiectasis shows a wide range of presentations, from patients with almost no symptoms who have infrequent exacerbations to those with severe symptoms, frequent exacerbations, and major structural damage to the lung, which may even require lung transplantation. However, management of bronchiectasis is challenging, mainly because of the heterogeneity of the population at risk. The initial severity assessment of bronchiectasis is important as the disease severity score represents useful information for healthcare workers. Severity scores allow physicians to select patients in need of more aggressive treatment to reduce complications at an early stage. In addition, severity scores are informative for caregivers, who in turn will be better prepared to inform patients about their prognosis and expected morbidity. At present, several scales can be used to assess the severity and prognosis of bronchiectasis. This article regarding the diagnosis of bronchiectasis and predictive models will be helpful for physicians to manage patients with bronchiectasis.

Key Words: Bronchiectasis, Diagnosis, Severity

Corresponding author: Byung Woo Jhun, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3140-4849, E-mail: byungwoo.jhun@gmail.com

1. 기관지확장증의 진단

기관지확장증은 만성적인 기관지 벽의 염증과 비가역적인 손상에 의해 영구적인 기관지 확장소견을 보이는 질환으로, 결과적으로 점액섬모 청소율(mucociliary clearance)의 감소와 만성적인 병원성 미생물 감염에 의해 기관지 염증이 반복되는 악순환의 경과를 보이게 된다^{1,2}. 기관지확장증의 진단은 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 기관지의 직경이 동반된 폐동맥보다 크면서($1 > \text{airway/vessel ratio}$) 흉막에 인접한 폐실질 부위까지($< 1 \text{ cm}$) 기관지가 확장되어 관찰되는 경우에 진단할 수 있다^{2,3}. 기관지확장증에 대한 최초의 언급은 1821년 청진법을 만든 르네테오필야생트 라에네크(René-Théophile-Hyacinthe Laennec)에 의해서 처음 기술되고, 현재 사용되고 있는 기관지확장증의 방사선학적인 분류는 1950년 Reid에 의해서 처음 기술되

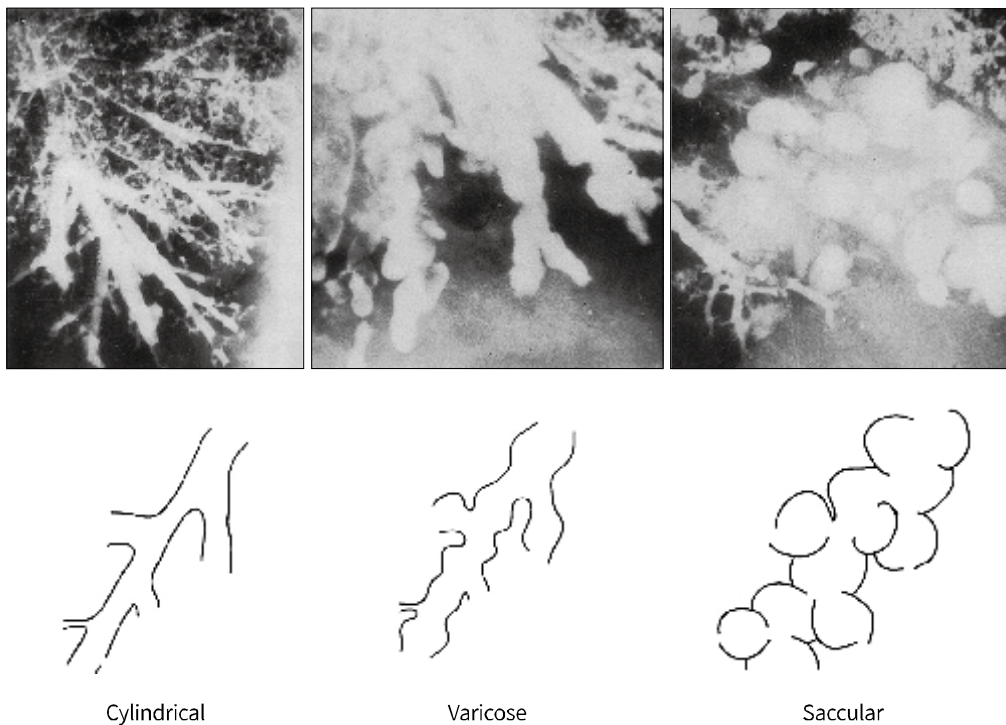


Figure 1. Radiologic type of bronchiectasis.

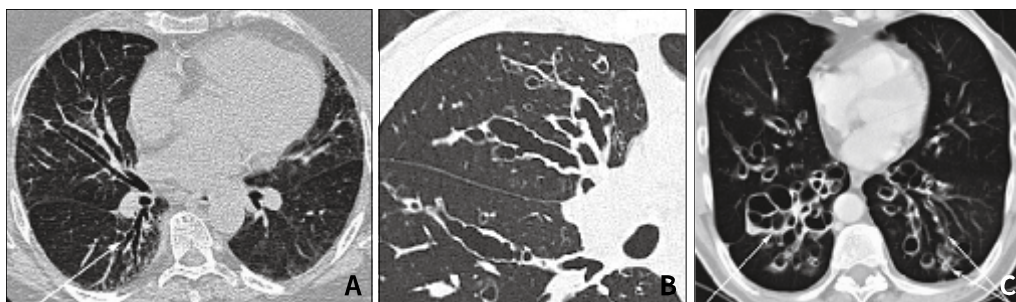


Figure 2. Typical CT findings of bronchiectasis according to radiologic type; (A) cylindrical, (B) varicose, (C) saccular.

었다. Reid는 기관지확장증으로 폐 절제술을 받은 환자들의 조직을 이용하여, 기관지조영술(bronchography)을 시행하였고 그 결과를 바탕으로 기관지확장증의 특징적인 형태를 분류하였다⁴. 당시 연구에서는 기관지의 확장된 정도와 변형된 형태를 기준으로, 원추형(cylindrical), 정맥류형(varicose), 그리고 낭종형(saccular) 등으로 분류하였다(Figure 1). 이후 1995년도 Kang 등이 기관지확장증 환자의 수술 전 흉부 CT와 수술 후 폐 조직의 병리학적 소견이 잘 일치함을 보여주었고 흉부 CT가 기관지확장증 진단에 유용함을 확인하였다⁵. 이러한 기관지확장증의 방사선학적 형태 분류는 현재까지도 인정되어 사용되고 있다(Figure 2)^{6,7}.

기관지확장증 환자는 방사선학적인 병변의 정도와 무관하게 다양한 정도의 임상양상을 보이기도 한다. 따라서, 과거에는 호흡기 증상의 동반 유무에 따라서, 기침, 가래 등의 증상을 자주 동반하는 “젖은 기관지확장증(wet bronchiectasis)”과 호흡기 증상을 거의 동반하지 않는 “마른 기관지확장증(dry bronchiectasis)”으로 구분하기도 하였다^{8,9}. 전자는 주로 폐 하엽이나 중엽을 침범하고 잦은 호흡기 감염을 동반하는 반면, 후자는 주로 폐 상엽을 침범하여 기도 분비물이 자연 배액(natural drainage)되기 때문에 경미한 정도의 병변의 범위와 증상을 보이는 것으로 기술되기도 하였다. 하지만 현재는 이러한 이분적인 분류는 일반적으로는 사용되지 않고

있다. 최근에는 기관지확장증에서 방사선학적인 소견 이외에도, 임상증상, 기저질환, 유전적 소인, 미생물 상재균 종류, 그리고 급성악화의 빈도 등을 고려해서 표현형(phenotype)과 내재형(endotype)을 구분하려는 시도가 이루어지고 있다^{10,11}. 또한, 최근 연구들은 경미한 증상을 가지고 있는 기관지확장증의 예후와 임상적 의의에 대한 연구가 필요함을 보여주고 있는데, 이에 관해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다¹².

2. 기관지확장증의 중증도

기관지확장증은 호흡기 증상이 거의 없는 환자부터 빈번한 급성악화와 함께 심각한 구조적인 폐 손상으로 인해 폐 이식술이 필요한 환자까지 매우 다양한 임상양상을 보인다. 이로 인해 환자들은 다양한 예후를 보일 수 있다¹³. 최근 연구 결과들은 이러한 기관지확장증의 유병률이 증가하고 있고 질병과 관련된 입원 비율이 증가하고 있는 추세를 보여주고 있어서 질병부담이 큰 질환으로 여겨지고 있다^{14,15}. 따라서, 기관지확장증 환자의 적절한 치료와 관리를 위해서는 질병의 예후를 잘 반영할 수 있는 객관적이고 유용한 중증도 분류체계가 필요하다. 특히, 현재의 기관지확장증 환자에 대한 주된 치료는 항생제를 이용한 제균 요법인데, 이를 위해서는 적절한 중증도 분류가 전제되어야 한다. 즉, 경증의 환자에게 불필요한 항생제 치료가 적용되지 않도록 해야 하며, 중증의 환자가 부적절한 치료를 받게 되는 상황이 발생하지 않도록 하는 것이 중요하다. 또한, 기존의 치료법이나 신약 등을 사용한 임상연구를 구상하기 위한 목적에서라도, 반드시 적절한 중증도 분류가 필요하다. 비록, 예전부터 기관지확장증의 방사선학적 소견을 기반으로 한 중증도 평가지표가 알려져 있었지만, CT 소견만으로는 질병의 다양한 측면을 반영하기 어렵고 진료현장에서 쉽게 적용하기 어려운 제한점이 있다(Table 1)¹⁶. 최근에는 방사선학적 소견과 함께 여러 임상적 인자를 고려하여 효과적으로 기관지확장증의 중증도를 평가할 수 있는 몇 가지 지표들이 개발되었다. 따라서, 아래에서는 이러한 지표들에 대해서 간략히 설명하고자 한다.

1) Bronchiectasis Severity Index (BSI) Score

BSI는 유럽연구자들을 중심으로(European bronchiectasis network) 개발된 지표로서 환자의 나이, 체질량 지수, 1초간 노력성 폐활량(forced expiratory volume in 1 second), 만성적인 세균 상재여부(*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* 등), 호흡곤란 정도, 침범된 병변의 범위, 그리고 급성악화여부 및 입원빈도의 위험 인자에 대해 각각 점수를 부여하여 중증도를 평가하게 된다(Table 2)²¹. BSI 지표에서는 각 위험 인자에

Table 1. Radiological severity scores in bronchiectasis in previous studies

Characteristics	First author in previous studies				
	Bhalla ¹⁷	Brody ¹⁸	Robinson ¹⁹	Reiff ²⁰	Bedi ¹⁶
Patient population	CF	CF	CF	CF and non-CF	Non-CF
Bronchial dilatation	✓	✓	✓	✓	✓
Emphysema	✓	✓			✓
Lobes involved	✓	✓	✓	✓	
Bronchial wall thickening	✓	✓	✓		
Air trapping	✓	✓	✓		
Consolidation	✓	✓	✓		
Ground-glass opacities	✓	✓	✓		
Bullae	✓	✓			
Mucus plugging	✓	✓			
Mosaic pattern	✓				
Nodules	✓				
Intralobular septal thickening	✓				

CF: cystic fibrosis.

부여된 점수의 합에 따라서 경증(mild, 0~4점), 중등증(moderate, 5~8점), 그리고 중증(severe, >8점)으로 분류하게 되는데, 이 정도에 따라서 환자의 사망률과 입원율이 유의하게 차이가 나며 그 예측도도 높은 것으로 알려져 있다(area under the curve, AUC>0.8). 이러한 BSI 지표의 근간이 되는 연구는 2014년 Chalmers 등이 시행한 연구이다. 이 연구에서는 600여명의 기관지확장증 환자로 이루어진 전향적 코호트를 분석하여 질병과 관련된 예후인자를 평가하여 내적 타당도(internal validity)를 확인하였고, 이어서 다른 독립된 700여명의 기관지확장증 환자 코호트에서 외적 타당도(external validity)를 검증하였다²¹. 이후의 여러 연구들에서도 기관지확장증 환자의 중증도 분류에 있어서 BSI의 유용성이 입증되고 있으며 이를 적용한 연구결과들이 발표되고 있다^{22,23}.

2) FACED (FEV1, age, colonization, extention, dyspnea) Score

FACED 지표는 2013년도 Martinez-Garcia 등이 스페인의 800여명의 기관지확장증 환자 코호트를 이용하여 5년-사망률과 관련된 인자를 분석한 연구를 근간으로 개발되었다²⁴. 이 지표는 만성적인 녹농균 상재여부, 호흡 곤란 정도, 1초간 노력성 폐활량, 나이, 그리고 침범된 병변의 범위를 고려하여 해당 인자마다 점수를 반영하여 평가하였다(Table 3). FACED 점수의 총합은 7점이며, 점수의 합에 따라서 경증(mild, 0~2 points), 중등증

Table 2. Bronchiectasis severity index score

Criteria	Points						
	0	1	2	3	4	5	6
Age, years	<50		50~69		70~79		≥80
BMI, kg/m ²	≥18.5		<18.5				
FEV ₁ , % predicted	>80%	50~80%	30~49%	<30%			
Colonization	No	Yes		PACI			
MRC dyspnea scale	1~3		4	5			
Radiological extent	<3 lobes		≥3 lobes or cystic				
Exacerbations in past year	0~2		≥3				
Hospitalization in past 2 years	No					Yes	

Risk: mild (0~4 points), moderate (5~8 points), severe (>8 points).
 BMI: body mass index, FEV₁: forced expiratory volume 1 second, MRC: medical research council, PACI: *Pseudomonas aeruginosa* chronic infection/colonization.

Table 3. FACED and E-FACED scores

Criteria	Points		
	0	1	2
FACED			
Chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonization	No	Yes	
mMRC dyspnea scale	0~2	3~4	
FEV ₁ , % predicted	≥50%		<50%
Age, years	<70		≥70
Radiological extent	1~2	>2	
E-FACED score			
At least one severe exacerbation requiring hospitalization in the previous year	No		Yes

Risk: mild (0~2 points), moderate (3~4 points), severe (5~7 points).
 FACED: FEV1, age, colonization, extention, dyspnea, E-FACED: exacerbation-FACED, mMRC: modified medical research council, FEV₁, forced expiratory volume 1 second.

Table 4. BACI score

Comorbidity	Points
Metastatic malignancy	12
Hematological malignancy	6
Chronic obstructive pulmonary disease	5
Cognitive impairment	5
Inflammatory bowel disease	4
Liver disease	4
Connective tissue disease	3
Iron deficiency anaemia	3
Diabetes	3
Asthma	3
Pulmonary hypertension	3
Peripheral vascular disease	2
Ischemic heart disease	2

Risk: no high-risk (0 points), intermediate-risk (1~6 points), high-risk comorbidities (>6 points).

BACI: bronchiectasis aetiology comorbidity index.

(moderate, 3~4 points), 그리고 중증(severe, 5~7 points)으로 분류한다. 이는 기관지확장증 환자의 5년 생존율을 예측하는데 유용하다(AUC>0.8). 2017년에는 기존의 FACE에 급성악화 여부를 반영한 E-FACED(exacerbation-FACED) 지표가 개발되었다^{25,26}. E-FACED는 기존의 FACED 지표에 추가해서, 지난 1년동안 입원이 필요한 정도의 중증의 급성악화 동반여부를 반영하여 중증도를 분류했는데, 이는 기존의 FACED 지표보다 환자의 예후를 더 잘 평가할 수 있는 것으로 보고되고 있다. FACED/E-FACED 지표 역시 BSI와 마찬가지로 여러 연구들에서도 기관지확장증 중증도 분류에서 그 유용성이 입증되고 있다²⁵.

3) Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index (BACI) Score

BACI 지표는 2016년에 개발된 것으로서 환자의 기저질환이 기관지환자의 중증도에 미치는 영향을 정량적으로 평가하기 위한 것이다²⁷. 이 지표에 근간이 되는 연구는 900명 이상의 기관지환자를 대상으로 한 전향적 코호트를 분석한 것으로 기관지확장증과 관련된 13개의 기저질환의 동반 유무에 따라서 평가하였다(Table 4). BACI 지표 역시, 평가점수의 합에 따라서 위험도가 없는 군(no high-risk, 0점), 중등도 위험군(intermediate, 1~6점), 그리고 고위험군(high risk, >6점)으로 분류하고, 위험도에 따라 환자의 사망률을 잘 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다.

3. 기관지확장증 중등도 지표간의 비교

앞서 설명한 BSI와 FACED 두 지표 모두는 기관지확장증의 예후를 잘 예측할 수 있으나, 두 지표간에는 몇 가지 차이점이 존재한다. 따라서, 이러한 지표를 임상진료나 연구에 적용하는 경우에는 각 지표의 장단점에 대해서 잘 이해하는 것이 중요하다. 가장 특징적인 차이는 각 지표에 근간이 되는 연구에서 분석된 환자 코호트의 특징이 다르다는 점이다. 특히 FACED/E-FACED 지표 분석에 포함된 환자 코호트에는 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)만 제외되었으나²⁴, BSI 지표 분석에 적용된 코호트에는 낭포성 섬유증 환자 이외에도, 악성질환, 비결핵 항산균 폐질환, 유육종증(sarcoidosis), 그리고 견인성기관지확장(traction bronchiectasis) 환자가 제외되어 분석되었다²¹. 또한 BSI 지표 분석 환자 코호트에는 장기간의 경구 혹은 흡입 항생제 치료를 사용하던 환자들이 제외되었다. 따라서, BSI 지표를 모든 기관지확장증 환자에서 일관되게 적용할 수 있는가에 대한 의문이 제기될 수 있는데, 현재까지 BSI 지표를 검증한 연구들에서는 BSI 지표가 여전히 기관지확장증 환자의 예후를 예측하는

Table 5. Comparisons of BSI and FACED according to comparative studies

	BSI	FACED
Feasibility	±, nine items, extensive scale	+, fewer items, smaller scales
Performance		
Mortality	+	+
Long term (≥15 years)	±	±
Hospitalization	+	±
Exacerbation	+	±
Clinical parameters	+	-
Calibration*	+	±
Population	Stricter inclusion criteria in derivation cohort	Wider inclusion criteria
Outcome measures	Mortality, hospitalization, exacerbations, quality of life	Mortality
Agreement	Higher percentage of patients classified as high risk	Higher percentage of patients classified as low risk

+: found to perform adequately on this item according to comparative studies, ±: inferior performance compared with the other scoring measures, -: found to perform insufficiently on this item according to comparative studies, *: equal performance across different cohorts.

BSI: bronchiectasis severity index, FACED: FEV1, age, colonization, extention, dyspnea.

데 유용한 것으로 평가되고 있다. 또한, FACED 지표는 BSI 지표에 비해서 장기간의 사망률(>15년)을 예측하는데 더 많은 근거를 제시하고 있으며, 측정해야 하는 변수들이 적어서 간편하게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 하지만, 환자의 입원, 사망, 급성악화 등에 대해서는 BSI가 조금 더 잘 예측하는 것으로 알려져 있다. 이러한 BSI와 FACED 지표의 특징적인 차이점에 대해서는 Table 5에서 간략하게 정리하였다. 참고로, BACI 지표 분석 환자 코호트에서는 낭포성 섬유증과 건인성기관지확장증 환자를 제외하여 분석하였는데, BACI 지표와 다른 지표간의 장단점에 대해서는 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

4. 기관지확장증 중등도 지표와 예후 예측력 비교

현재까지 많은 연구들에서 BSI와 FACED 지표를 이용해서 기관지확장증 환자에서 예후(5년 사망률, 급성악화, 그리고 입원 등)를 예측하기 위한 노력해 오고 있다. 대부분의 연구에서는 두 지표 모두 예후에 대한 유사한 예측력을 보이고 있으며, 예측력에서도 비슷한 결과들을 제시하고 있다. 하지만, 일부 연구에서는 두 지표간의 예후 예측력의 차이를 보여주기도 하였다. 예를 들면, Ellis 등의 연구에서는 장기간의 사망률을 예측하는데 있어서 FACED 지표가 더 좋은 예측력을 보여주었다. 또한 McDonnell 등은 BSI 지표가 FACED 지표에 비해서 5년 생존율을 예측하는데 있어서 상대적으로 높은 민감도를 보여준다고 기술하기도 하였다(Table 6)²⁸. 이러한 차이가 발생하는 원인은 여러 가지가 있을 수 있으나, 이들 기관지확장증 중등도 지표들이 최근에 개발된 상태이며 대부분 서양에서 평가된 항목들이라는 점을 염두에 두어야 한다. 따라서, 이들 각각의 지표에 대한 유용성은 다른 특성을 가진 여러 코호트에서도 확인이 필요하며, 이에 대해서는 더 많은 후속 연구가 국내에서도 필요할 것으로 생각된다.

5. 결론

기관지확장증은 만성적인 기관지 벽의 염증과 비가역적인 손상에 의해 영구적인 기관지 확장소견을 보이는 질환으로, 결과적으로 점액섬모 청소율의 감소와 만성적인 병원성 미생물 감염에 의해 기관지 염증이 반복되는

Table 6. AUC values of the BSI, FACED and E-FACED scores for predicting prognosis of bronchiectasis

First author	Subjects n.	Score	5-year mortality	Exacerbations	Hospitalization
McDonnell ²⁹	1612	BSI	0.73~0.93		0.71~0.97
		FACED	0.68~0.87		0.56~0.79
Ellis ²⁸	74	BSI	0.79 (15 yr 0.69)		
		FACED	0.80 (15 yr 0.82)		
Menéndez ³⁰	319	BSI			0.79
		FACED			0.81
Rosales-Mayor ²⁶	182	BSI		0.81	0.89
		FACED		0.73	0.81
		E-FACED		0.76	0.82

AUC: area under the curve, BSI: bronchiectasis severity index, FACED: FEV1, age, colonization, extention, dyspnea, E-FACED: exacerbation-FACED.

악순환의 경과를 보이게 된다. 흉부 CT에서 기관지의 직경이 동반된 폐동맥보다 크면서 흉막에 인접한 폐실질 부위까지 기관지가 확장되어 관찰되는 경우로 쉽게 진단할 수 있다. 하지만, 기관지확장증은 호흡기 증상이 거의 없는 환자부터 빈번한 급성악화와 심각한 구조적인 폐 손상으로 인해 폐 이식술이 필요한 환자까지 매우 다양한 임상양상을 보일 수 있다. 따라서, 환자의 치료와 관리에 있어서 기관지확장증에 대한 중증도 분류에 대해서 잘 숙지하는 것이 중요하겠다. 따라서, 이와 같은 객관적인 지표들을 활용해서 추후의 기관지확장증 임상진료와 연구에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

References

1. 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.
2. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012;33:233-48.
3. McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1-19.
4. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950;5:233-47.
5. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* 1995;195:649-54.
6. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax* 1952;7:213-39.
7. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
8. Wall C, Hoyle C. Dry Bronchiectasis. *Br Med J* 1933;1:803.
9. Gillis DA, Miller RD. Dry bronchiactasis. *J Am Med Assoc* 1958;167:1714-9.
10. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China. *Respirology* 2015;20:739-48.
11. Buscot M, Pottier H, Marquette CH, Leroy S. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a 10-year cohort study in a french regional university hospital center. *Respiration* 2016;92:1-8.
12. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47:1113-22.
13. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015;45:1446-62.
14. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:186-93.
15. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a pop-

- ulation-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J* 2015;46:1805-7.
16. Bedi P, Chalmers JD, Goeminne PC, Mai C, Saravanamuthu P, Velu PP, et al. The BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score): a multicenter study score for use in idiopathic and postinfective bronchiectasis. *Chest* 2018;153:1177-86.
 17. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991;179:783-8.
 18. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004;145:32-8.
 19. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, et al. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:553-9.
 20. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:261-7.
 21. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:576-85.
 22. Guan WJ, Chen RC, Zhong NS. The bronchiectasis severity index and FACED score for bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47:382-4.
 23. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1384-93.
 24. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014;43:1357-67.
 25. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:275-84.
 26. Rosales-Mayor E, Polverino E, Ragner L, Alcaraz V, Gabarrus A, Ranzani O, et al. Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. *PLoS One* 2017;12:e0175171.
 27. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:969-79.
 28. Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:482-9.
 29. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Dimakou K, Zucchetti SC, Davidson J, et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax* 2016;71:1110-8.
 30. Menéndez R, Méndez R, Polverino E, Rosales-Mayor E, Amara-Elori I, Reyes S, et al. Factors associated with hospitalization in bronchiectasis exacerbations: a one-year follow-up study. *Respir Res* 2017;18:176.

투 고 규 정

1. 일반적 사항

본 학술지의 명칭은 폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease, OLD)이며, 폐쇄성폐질환에 관한 의학적 병인, 진단과 치료에 공헌할 수 있는 수준 높은 임상 혹은 실험 관련 연구 논문을 우선적으로 취급한다. 그 이외의 원고는 간행위원회의 심사를 거쳐 게재할 수 있다. 본지는 일년에 두 번 발행한다.

논문의 유형은 원저(Original Article), 종설(Review), 증례(Case Report), 이달의 영상(Image of the Month), 논평(Editorial), 독자편지(Letter to the Editor) 등으로 한다.

2. 연구 및 출판윤리규정

저자들은 Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>)에서 규정한 윤리규정을 준수하여야 한다.

본 학술지에 투고하는 원고의 연구 대상이 사람인 경우는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki[www.wma.net])의 윤리기준에 일치해야 하며, 기관의 윤리위원회 또는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고, 필요한 경우에 연구대상자의 동의를 받았음을 명시해야 한다. 인간을 대상으로 한 전향적 임상실험 및 임상연구에 대하여는 <http://cris.cdc.gov.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.gov.kr (- registration number -). 동물실험연구는 실험 과정이 연구기관의 윤리위원회의 규정이나 NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals의 기준에 합당해야 한다. 간행위원회는 필요시 환자동의서 및 윤리위원회 승인서의 제출을 요구할 수 있다.

이해관계 명시(Disclosure of conflict of interest): 연구에 소요된 연구비 수혜내용은 감사의 글에 필히 기입하여야 한다. 연구에 관계된 주식, 자문료 등 이해관계가 있는 모든 것은 표지 하단에 밝혀져야 하며, 이를 모

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

원칙적으로 타지에 이미 게재된 같은 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 타지에 게재할 수 없다. 단, 독자층이 다른 타 언어로 된 학술지에 게재하기 위한 경우 등의 중복출판은 양측 간행위원장의 허락을 받고, 중복출판 원고표지에 각주로 표시하는 등, 다음 문헌에서 규정한 요건을 갖춘 경우에만 가능하다 (Ann Intern Med 1997;126:36-47).

윤리 규정 및 표절/중복게재/연구부정행위 등 모든 연구윤리와 연계되는 사항에 대한 심사 및 처리절차는 대한의학학술지편집인협의회에서 제정한 ‘의학논문 출판 윤리 가이드라인(http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html)’을 따른다.

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구소 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

원고는 마이크로소프트워드(.doc) 또는 아래아 한글(.hwp)로 작성한다. 글자 크기는 “font 12”로 하며, A4 용지에 이중 간격(double space)으로 작성하고, 좌우 및 상하에 3 cm 여백을 둔다. 원고 면의 번호는 제목 표지부터 시작하여 차례대로 중앙 하단에 표시한다.

원고의 총 분량은 원저의 경우 A4 용지 30매, 증례 및 Image of the Month는 20매 이내로 한다. 독자편지는 A4 용지 2매 이내로 한다.

논문의 순서는 제목, 영문 초록 및 중심 단어(Keywords), 본문(서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰), 감사의 글(Acknowledgement), 참고 문헌, 표, 그림으로 한다. 각 부분의 시작은 새로운 페이지를 사용한다.

· 학술 언어(Language)

원고는 한글로 작성한다. 의학용어는 대한의사협회에서 발행한 의학용어집(최신개정판)을 표준으로 한다. 번역어가 있는 경우 번역어 사용을 원칙으로 하나 번역어나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 괄호 안에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.

약자는 가능한 사용하지 않는 것이 좋지만, 본문에 일정 용어가 반복 사용됨으로 인해 부득이 약자를 사용하여야 하는 경우에는 그 용어가 처음 나올 때 괄호 안에 약자를 함께 표기하고 다음부터 약자를 사용할 수 있다.

인명, 지명, 그 밖의 고유명사는 그 원어를, 숫자는 아라비아(Arabia) 숫자를 사용하여야 한다. 검사실 검사 수치의 단위는 SI 단위(International System of Units) 사용을 권장하고, 간행위원회의 요구나 필요에 따라 괄호 안에 비 SI 단위 수치를 첨부할 수 있다. 숫자와 단위 사이는 띄어쓰기를 하되 %와 °C는 숫자와 붙여 쓴다.

· 표지(Title page)

원저, 종설, 증례, Image of the Month, 독자편지 등으로 논문의 유형을 표기한다.

논문의 제목(title), 모든 저자들의 성명과 소속, 간추린 제목(running title)을 표기한다.

논문의 제목은 국문의 경우 40자 이내로 하고, 영문 제목의 경우에는 20단어 이내로 한다.

모든 저자들의 성명과 소속은 학교 또는 기관명, 학과 또는 연구소명, 저자명 등의 순서로 한글과 영문으로 표기한다. 소속이 다른 저자들이 포함된 경우 연구가 주로 이루어진 기관을 먼저 기록하고, 그 이외의 기관은 해당 저자명 뒤와 소속 앞에 2번부터 각각 괄호 없는 위첨자의 아

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

표지 하단에 “간추린 제목”을 영문 10단어 이내로 기재하고, 영문으로 교신 저자(corresponding author)의 주소(Address for correspondence: name, address, phone number, fax number and e-mail)를 기재한다.

연구에 관계된 주식, 자문료 등 이해관계가 있는 모든 것은 표지 하단에 기술한다.

· 초록(Abstract)

원저의 경우 250단어 이내로 Background, Method(s), Result(s), Conclusion의 4항목으로 나누어 연구의 목적과 관찰 및 분석 결과를 간결하고 명확하게 영문으로 작성한다. 그러나 증례, Image of the Month의 경우 영문 초록은 항목 구분 없이 150단어 이내로 한다. 독자편지와 논평 외에는 모두 영문초록을 작성해야 한다.

· 중심 단어(Key words)

원고의 내용에 부합되는 중심 단어 3~5개를 영문 초록 다음에 첨부하되 Index Medicus의 MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) 용어를 사용함을 원칙으로 하고 각 단어의 첫 글자만 대문자로 표기한다.

· 서론(Introduction)

연구의 목적을 간결하고 명료하게 제시하며, 목적과 연관이 있는 내용을 포함하여 배경에 관해 기술한다.

· 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

연구와 관련된 내용을 계획, 대상, 방법 등의 순서대로 매우 상세히 기재하여야 하며, 결과의 통계적 검정방법도 밝혀야 한다. 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의 취득 등에 관하여 언급하여야 한다.

기계 및 시약의 경우 괄호 안에 제조회사, 도시 및 국적을 기재한다.

· 결과(Results)

구체적인 연구 결과를 논리적으로 나열하여 기술한다. 실험 연구인 경우 data는 표를 사용하여 기술하고, 본문에는 표의 내용을 중복 기술하지는 않으나 통계 처리한 결과를 중요한 경향과 요점을 중심으로 기술한다.

· 고찰(Discussion)

연구 결과는 결과 부분이 중복되지 않도록 새롭고 중요한 면을 간결 명료하게 해석하여 고찰과

결론을 강조하여 기술하며, 이를 바탕으로 가능한 범위 내에서 합당한 가설을 제시하는 것이 허용될 수 있다.

· 감사의 글(Acknowledgements)

저자는 아니지만 연구에 중대한 기여를 한 모든 사람들에게 대한 감사의 글을 기술한다. 연구에 소요된 연구비 수혜내용은 감사의 글에 기입한다.

· 참고 문헌(References)

모든 참고 문헌은 영문으로 표기하여야 하며, 참고 문헌의 숫자는 원저 및 종설은 40개 이하로 하고, 증례 및 Image of the Month의 경우는 15개 이하로 한다.

참고 문헌의 기술 순서는 본문의 인용 순서대로 Vancouver 양식에 따라 기재하고 본문에 인용할 때는 저자명 뒤 또는 문장 끝에 위첨자의 “어깨 번호”를 붙여야 한다. 학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하여야 한다. 발표되지 않은 자료는 참고 문헌에 기술될 수 없으나 부득이한 경우 본문에 괄호를 하고 “(개인적 의견교환)” 혹은 “(비출간 자료)”로 기술한다.

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) 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 기재한다.

예) 한국: Ryu SH. Pulmonary vascular diseases. In: Han YC. Clinical pulmonology. Seoul: Ilchokak; 1990. p. 252-8.

외국: McFadden ER Jr. Chapter 236. Asthma. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Co, Inc.; 2005. p. 1508-16.

3) 기타 명시되지 않은 문헌의 인용법은 International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)를 따른다.

· 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

* $p < 0.001$, † $p < 0.05$.

본문을 읽지 않고 표만 보아도 연구 결과를 이해할 수 있어야 한다. 가로줄은 한 줄로 하고, 세로줄은 표시하지 않는다. 표 제목은 상단에 절과 구의 형태로 기술하며, 첫 글자만 대문자로 시작한다. Table 내에서도 각 항목의 첫 글자만 대문자로 한다.

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

· 그림(Figure)

그림은 도표(graph), 도화(line drawing), 사진(photograph)을 포함하며, 모든 그림은 전자 파일로 제출한다. 그림은 선명해야 하고, 해상도는 300 dpi 이상을 권장한다. 그림은 번호와 제목을 붙이고 영문으로 간결하게 작성하며, 설명은 figure legend만 보아도 이해될 수 있도록 상세히 영어로 작성한다. 그림은 본문에서 인용된 순서대로 번호를 달고, 본문에서는 다음과 같이 표시한다.

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

그림은 마이크로소프트파워포인트(.ppt) 파일 내에 삽입하여 원문과 별도로 제출한다.

그림 및 사진이 저자의 것이 아닐 때는 인용에 대한 설명을 하여야 한다.

현미경 사진의 배율은 표시하지 않으며 특수 염색의 염색명과 전자현미경 사진의 배율에 한하여 표기한다.

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

원고의 분량이 초과될 때에는 축소를 중용하거나 비용의 일부를 저자에게 부담시킬 수 있다.

특수 인쇄 및 특수 지질 사용을 필요로 할 때에는 그 비용을 저자가 부담토록 한다. 단, 학회에서 필요로 하는 청탁 원고는 제외한다.

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Tel: 02-3010-4652, Fax: 02-3010-4650

E-mail: oldrf@oldrf.org

저자 Check List

Obstructive Lung Disease의 투고규정을 충분히 숙지하여 논문을 작성하신 후 아래의 점검사항 □에 ✓ 표시하여 주시기 바랍니다.

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

1. 원고형식

- Cover letter, 제목표지, 간추린 제목, 영문초록, 중심 단어, 본문, 감사의 글, 참고문헌, 표, 그림(사진) 등을 순서대로 각각 새로운 면에 작성하였습니까?
- 원고를 A4 용지에 이중간격(double space)으로 작성하였습니까?
- 마이크로소프트 워드 또는 아래아 한글로 작성한 완성된 원고표지, 본문 및 이미지(표와 그림(사진) 포함) file들을 각 1부씩 제출하였습니까?

2. 표지

- 표지에 원저, 증례, 종설, Image of the Month, 독자편지, 논평 등으로 논문의 유형을 표기하였습니까?
- 제목이 국문의 경우 40자 이내, 영문의 경우 20단어 이내로 되어 있습니까?
- 표지 하단에 간추린 제목(running title)을 영문 10단어 이내로 기재하였습니까?
- 교신 저자의 소속과 주소(name, address, phone number, fax number and e-mail)를 영문으로 정확히 기재하였습니까?
- 저자들의 소속이 다를 경우 해당 저자명의 뒤와 소속의 앞에 각각 괄호 없는 위첨자의 아라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분하였습니까?

3. 영문초록

- 원저의 경우 Background, Method(s), Result(s), Conclusion 순으로 구분하여 총 250단어 이내로 작성하였습니까?
- 증례, 종설, Image of the Month의 경우 항목 구분 없이 150단어 이내로 작성하였습니까?
- 중심단어(keywords)는 Index Medicus에 등재된 3~5개의 용어로 작성하였습니까?

4. 본문

- 국문으로 표기 가능한 용어를 불필요하게 영어로 표기하지 않았습니까?
- 서론/대상 및 방법/결과/고찰로 나누어 기술하였습니까?
- 대상(재료)에서 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의취득 등에 관하여 언급하였습니까?
- 인용한 참고문헌은 인용순서대로 위첨자의 어깨번호를 붙여 표기하였습니까?

5. 참고문헌

- 본문에 반드시 인용되어야 하며, 인용된 순서대로 투고규정에 맞게 기재하였습니까?
- 모든 참고문헌을 영문으로 표기하였습니까?
- 본문에 인용한 순서와 일치시켜 Vancouver 양식에 따라 기재하였습니까?

참고문헌 수를 원저 및 종설의 경우 40개 이하, 증례 및 Image of the Month의 경우
15개 이하로 작성하였습니까?

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

그림(사진)은 “JPEG format” 혹은 “.ppt” 파일 형식으로 원문과 별도의 파일을 제출하였습니까?

각주 또는 설명이 필요한 경우 표 하단에 *, †, ‡, §, ||, ¶, **, †† 등의 기호를

순서대로 사용하여 작성하였습니까?

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

논문번호:
논문제목:
국문 :
영문 :

1. 저작권 이양(copyright transfer): 본 논문의 저자(들)은 본 논문이 타 논문의 저작권이나 사적인 침해가 되지 않는다는 것을 확인하며, 상기 문제로 폐쇄성폐질환 연구원이 어떤 피해도 받지 않아야 한다는 것에 동의합니다. 본 논문의 저자(들)은 본 논문에 실제적이고 지적인 공헌을 하였으며, 논문의 내용에 대해 모두 공적인 책임을 공유합니다. 본 논문은 과거에 초록 형태 이외에는 출판된 적이 없으며, 게재불가 통보를 받기 전까지는 타 학술지에 제출하지 않을 것입니다. 단, 중복 출판의 허가를 받은 경우에는 예외가 될 것입니다. 본 논문의 저자(들)은 본인(들)의 논문이 출판되는 경우 이에 대한 모든 형태의 저작권을 폐쇄성폐질환 연구원에 양도하는데 동의합니다.
2. 이해관계 명시(disclosure of conflict of interest): 본 논문의 저자(들)은 연구에 소요된 연구비 수혜 내용, 연구에 관련된 자문료, 주식 등 이해 관계가 있는 모든 것을 명시하였습니다.

제 1저자	이름 _____	서명 _____
제 2저자	이름 _____	서명 _____
제 3저자	이름 _____	서명 _____
제 4저자	이름 _____	서명 _____
제 5저자	이름 _____	서명 _____
제 6저자	이름 _____	서명 _____
제 7저자	이름 _____	서명 _____
제 8저자	이름 _____	서명 _____
제 9저자	이름 _____	서명 _____
제10저자	이름 _____	서명 _____

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

저자서명 1. 논문 동의 및 저작권양도를 동의함에 있어 모든 저자는 성명을 기입한 후에 서명하여 주시기 바랍니다.

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 _____

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 7, Number 1 January, 2019

발행일: 2019년 1월 21일

편집장: 오연목

편집위원: 김덕겸, 김우진, 나승원, 박용범, 박혜윤, 이성순, 이세원
이수민, 이재승, 이지현, 이진국, 이진화, 전민정, 정영주

발행처: 폐쇄성폐질환 연구원

(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

Tel) 02-3010-4652, Fax) 02-3010-4650

E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: 카즈

(04083) 서울시 마포구 성지5길 5-15

Tel) 02-6956-1225, 1226

E-mail) jedit2017@gmail.com, kajconvention@gmail.com