ISSN 2287-7614
www.oldrf.org

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 05 | Number 02
JULY 2017

폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

OLD 폐쇄성폐질환
Volume 05 | Number 02 JULY 2017
폐쇄성폐질환 연구원

목 차

I Update GOLD 2017 - 평가 및 안정 시 치료

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

New GOLD document has been revised in 2017. Pulmonary function is removed in the risk assessment. Escalation of treatment is introduced in GOLD 2017. Treatment algorithms are proposed in each ABCD groups.

Key Words: GOLD, Guideline, Assessment, Treatment

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, 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: chinkook@catholic.ac.kr

1. 평가

GOLD 2017[1]에서 지난 version과 변경된 주요한 평가 부분은 다음과 같다.

1) ABCD 평가 기준의 변화

2011 GOLD부터 환자를 ABCD로 평가하도록 권고하고 있다. GOLD 2017에서는 저위험군과 고위험군을 구분하는 기준에서 폐기능을 제외하였다. 단순히 지난해 악화력만으로 환자를 저위험군과 고위험군으로 구분하도록 지침을 개정하였다. 하지만 그렇다고 해서 spriometry의 역할이 없어진 것은 아니다. 여전히 COPD를 진단하는데 있어 spirometry결과는 절대적이며, GOLD ABCD를 평가하기 전에 spirometry 결과에 따른 airflow limitation을 평가하도록 권고하고 있다(Figure 1). GOLD에서는 spirometry의 역할을 다음과 같이 제시하고 있다(Table 1).

2) Blood eosinophil

이전 GOLD에서는 기술되지 않았던 blood eosinophil이 평가에서 추가되었다. 일부 post hoc 분석[2,3]에 따르면 급성악화력이 있으면서 blood eosinophil이 높은 환자는 ICSLABA 치료에 비해 LABA 치료 시 악화 위험도가 증가되었다. 또한 일부 cohort연구[4]에서는 높은 blood eosinophil을 가진 환자에서 악화가 더 많이 발생 되었다. 따라서 GOLD 2017에서는 blood eosinophil이 악화의 예측하는 biomarker가 될 수 있고 ICS의 악화 예방효과를 예측할 수도 있다고 기술하고 있다. 하지만 현재까지 blood eosinophil의 역할에 대해서는 논란이 많이 있으며, 여러 연구에서 상반된 결과들이 발표되고 있고, cut-off 값이 정해지지 않았다. GOLD 2017에서도 이런 점에 대해 잘 기술하고 있으며, blood eosinophil의 역할에 대해 신중한 입장을 보이고 있다.

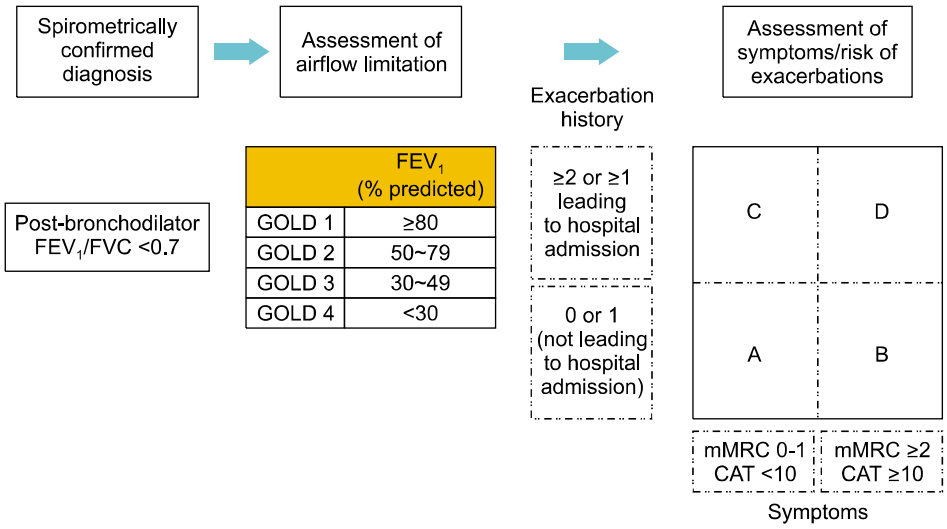

Figure 1. The refined ABCD assessment tool.

Table 1. Role of spirometry

- Diagnosis
- Assessment of severity of airflow obstruction (for prognosis)
- Follow-up assessment
  - Therapeutic decisions
    - Pharmacologic in selected circumstances (e.g. discrepancy between spirometry and level of symptoms)
    - Consider alternative diagnosis when symptoms are disproportionate to degree of airflow obstruction
    - Nonpharmacologic (e.g. interventional procedures)
  - Identification of rapid decline

Table 2. Vaccination for stable COPD

- Influenza vaccination reduces serious illness and death in COPD patients (Evidence B).
- The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) has been shown to reduce the incidence of community-acquired pneumonia in COPD patients aged <65 years with an FEV_1<40% predicted and in those with comorbidities (Evidence B).
- In the general population of adults ≥65 years the 13-vlanet conjugated pneumococcal vaccine (PPV13) has demonstrated significant efficacy in reducing bacteremia and serious invasive pneumococcal disease (Evidence B).

2. 안정 시 치료

1) Vaccination

이전 GOLD에서는 COPD환자에게 vaccination이 필요하다고 간단히 기술되어 있다. GOLD 2017에서는 pneumococcal vaccination에 대해 좀 더 구체적으로 기술되어 있다. 특히 13가 conjugated vaccine에 대한 역할이 새롭게 기술되어 있다(Table 2).

2) LABALAMA의 역할

GOLD 2017에서는 이전에 비해 LABALAMA의 역할이 강조되고 있다. 과거 LABALAMA 제제의 연구는 악화력이 없는 환자를 대상으로 single bronchodilator와 비교하여 폐기능 개선 효과가 우수함을 보여 주었다. 하지만 최근에 발표된 연구에서 악화력이 있는 고위험군 대상으로 LAMA[5]나 ICSLABA[6]와 비교 시 악화면에서 우월한 효과를 보였다

(Table 3). GOLD 2017에서는 이들 연구 결과를 반영하여 D군에서 LABALAMA를 1차 약제로 권고하고 있다.

3) Triple therapy의 역할

ICSLABA에 LAMA를 병합한 triple therapy의 역할이 GOLD 2017에서 구체적으로 기술되어 있다(Table 4). 이는 최근 발표된 triple therapy가 ICSLABA[7]나 LAMA[8]에 비해 폐기능을 유의하게 개선시키고 악화를 줄여 주었다는 연구 결과를 반영한 것이다.

4) PDE4 inhibitor의 역할

최근 발표된 연구 결과에 따르면 fixed-dose ICSLABA를 사용하고 있는 환자에게 PDE4 inhibitor를 추가했을 때 악화를 줄이는 효과가 보고되었다. GOLD 2017에서 이러한 PDE4 inhibitor의 역할이 기술되어 있고(Table 5), 더 나아가 D군 환자에서 triple therapy에도 불구하고 악화가 지속될 경우 PDE4 inhibitor를 추가해 보는 것을 하나의 option으로 제시하고 있다.

5) 치료 알고리즘

위에 기술된 내용을 바탕으로 GOLD 2017에서는 아래와 같은 치료 알고리즘을 제시하고 있다(Figure 2). 이전 GOLD와 바뀐 내용이 상당부분 있다.

GOLD A에서 기존의 short acting bronchodilator에서 2017에서는 bronchodilator로 변경되어 기술되어 있다. 그 이유는 GOLD 2017에서 폐기능이 더 이상 고위험군 기준에 포함되지 않아 기존의 C군 중 상당부분 환자가 A군으로 변경될 것이기 때문이다. 폐기능이 50% 미만인 환자에게 short acting bronchodilator만을 주는 것은 바람직 하지 않기 때문에 GOLD 2017에서는 이들 환자에게 short acting이나 long acting을 따로 구분하지 않고 bronchodilator를 처방하도록 권고하고 있다.

GOLD B군 환자에게는 일단 LABA 또는 LAMA를 처방한 후 symptom이 지속될 경우 LABALAMA로 step up하도록

Table 3. Bronchodilator in stable COPD

- Inhaled bronchodilator sin COPD are central to symptom management and commonly given on a regular basis to prevent or reduce symptoms (Evidence A).
- LABAs and LAMAs significantly improve lung function, dyspnea, and health status and reduce exacerbation rates (Evidence A).
- LAMAs have a greater effect on exacerbation reduction compared with LABAs (Evidence A) and decrease hospitalizations (Evidence B).
- Combination treatment with LABA and LAMA increases FEV_1 and reduces symptoms compared with monotherapy (Evidence A).
- Combination treatment with LABA and LAMA reduces exacerbations compared with monotherapy (Evidence B) or ICS/LABA (Evidence B).
- Tiotropium improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in increasing exercise performance (Evidence B).

Table 4. Anti-inflammatory therapy in stable COPD (Inhaled corticosteroid)

- An ICS combined with an LABA is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with exacerbators and moderate to very severe COPD (Evidence A).
- Regular treatment with ICSs increases the risk of pneumonia, especially in those with severe disease (Evidence A).
- Triple inhaled therapy of ICS/LAMA/LABA improves lung function, symptoms, and health status (Evidence A) and reduces exacerbations (Evidence B) compared with ICS/LABA or LAMA monotherapy.

Table 5. Anti-inflammatory therapy in stable COPD (PDE4 inhibitor)

- In patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD, and a history of exacerbations:
  - A PDE4 inhibitor improves lung function and reduces moderate and severe exacerbations (Evidence A).
  - A PDE4 inhibitor improves lung function and decreases exacerbations in patients who are on fixed-dose LABA/ICS combinations (Evidence B).

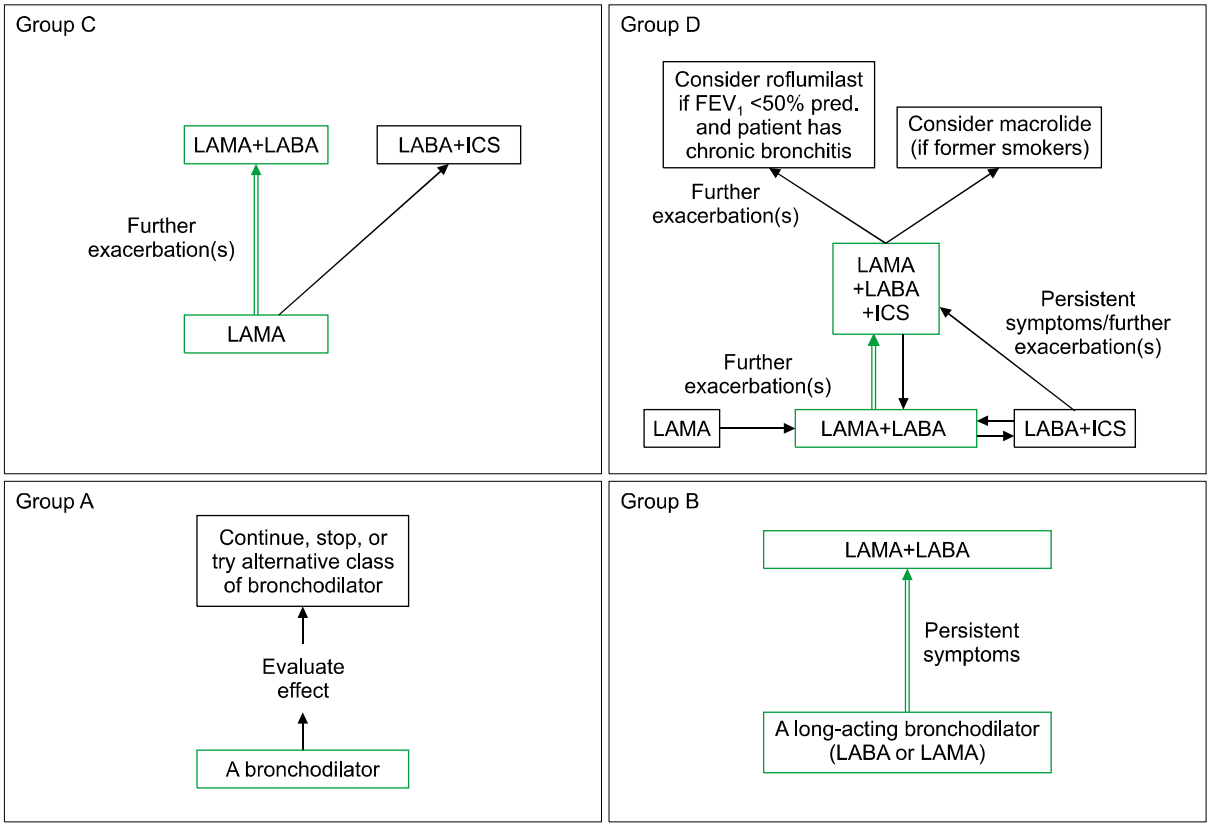

Figure 2. Pharmacologic treatment algorithms. Green boxes and arrows indicate preferred.

권고하고 있다.

GOLD C군 환자는 악화 위험성이 있기 때문에 1차약으로 LAMA를 권고하였다. 이는 기존의 연구에서 LAMA가 LABA와 비교 시 급성악화 예방효과가 우월함이 증명되었기 때문이다. LAMA에도 불구하고 악화가 지속되면 LABALAMA로 step up하도록 권고하고 있다.

GOLD D군 환자에게는 LABALAMA를 1차약으로 권고하고 있다. ICSLABA가 1차약으로 권고되는 경우는 asthma component를 가지고 있거나 blood eosinophil이 높은 경우로 제한하고 있다. LABALAMA 치료에도 불구하고 악화가 지속 시 triple therapy로 step up 하도록 권고하고 있다. Triple 치료에도 악화 지속 시 roflumilast나 macrolide를 추가해 볼 수 있다.

3. 결론

새롭게 개정된 GOLD 2017에서 고위험군 평가 기준에 폐기능이 제외되었다. 치료에서는 처음으로 escalation 개념이 도입 되었으며, 일부 de-escalation도 가능하도록 권고하고 있다. ABCD군별로 치료 알고리즘을 제시하였고, 추천되는 치료를 구분하여 표시하였다. 이전 GOLD에 비해 2017년 version은 D군에서 LABALAMA의 역할을 강조 하였다. ICSLABA의 경우 일부 환자(천식 component가 있거나 blood eosinophil이 높음)에서만 1차 약으로 권고하였다.

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive

lung disease (GOLD) [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 4]. Available from: http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/.
2. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2015;3:435-42.
3. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine eclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:523-5.
4. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The copenhagen general population study. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:965-74.
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199-209.
6. 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.
7. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016;388:963-73.
8. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017;389:1919-29.

II GOLD 2017 Update - Lung Volume Reduction

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

The treatment of emphysema is based on bronchodilators, but it has limitation in emphysema dominant phenotype. To overcome this limitation, lung volume reduction (LVR) therapy is developed to reduce hyperinflation. Until 2016 GOLD document, bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) is recommended only under clinical trials. However, new evidences enable this therapy be utilized in clinical practice. Those evidences include clinical efficacy of bronchial valve and lung coil in targeted patients. Bronchial valve showed marked improvement of lung function in patients without collateral ventilation. Lung coil also improved exercise capacity and symptom. Based on these data, GOLD 2017 recommended these two methods (bronchial valve and coil) for the clinical application in well selected patients. For patients with upper dominant emphysema and complete fissure, every method including surgery can be applied. For the case with incomplete fissure, lung coil and surgery can be considered. BLVR was added in new treatment for emphysema in GOLD 2017, but the methods and target patients should be selected carefully.

Key Words: Emphysema, Chronic obstructive pulmonary disease, Lung volume reduction, Bronchoscopy

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, and Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Disease, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

1. 폐용적 축소술

COPD의 현재 치료는 흡입을 통한 기관지 확장제를 중심으로 한다. 이는 증상을 개선하고 급성악화를 줄일 수는 있으나 COPD의 중요 병인 중 하나인 과팽창을 해소하기는 어렵다. 폐용적 축소술은 폐기종 환자에서 과팽창을 줄여 증상 개선 및 운동 능력을 회복하는 것을 목표로 한다. 방법으로는 수술 및 내시경을 이용한 방법으로 구분된다.

2. 2016년까지의 GOLD 지침서에서의 폐용적 축소술

폐용적 축소술은 비약물적 치료 방법 중의 하나로 소개되어 있으며, 핵심 내용은 다음과 같다.

1) 수술적 방법(Lung volume reduction surgery, LVRS)

- Elastic recoil을 개선하여 호기압을 증가시키고 급성 악화를 줄이고[1],
- 상엽이 중심이고, 운동 능력이 떨어져 있는 폐기종에게 생존능력 향상(Evidence A) 시켰으며[2],

- FEV_1이 20% 미만이거나 DLCO가 20% 미만인 사람에게는 오히려 사망률사 증가시켜 주의를 요한다[3].

2) 내시경적 방법(Bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)

- 사후 검정(post-hoc analysis)에서 잘 선택된 환자들(FEV_1 15～45%, TLC＞100%, RV＞150%)에게 폐기능, 운동 능력의 향상을 보였으나,
- 급성 악화, 폐렴, 각혈 등이 증가할 가능성을 언급하면서, 기회 비용 및 이득에 따른 위험이 충분히 분석이 안되어 있어 임상 시험의 범위 안에서만 사용할 것을 권고하고 있었다.

3. 2017 GOLD 에서 언급된 주요 Evidence

수술적인 방법(LVRS)에 대해서는 큰 변화가 없으나 내시경적 방법(BLVR)에 대해서는 새로운 임상 시험의 증거가 추가되면서 내용 및 권고 내용에 대해서 수정하게 되었다. 내시경적 방법에서의 증거들을 살펴보면,

1) 기관지내 밸브(endobronchial valve)는 대규모 전향 다기관 무작위 배정 연구에서 FEV_1 및 6분보행거리를 향상시켰다. 그러나 그 향상 정도가 2010년 RCT에서는 임상적 의미가 있을 정도에 미치지 못했다[4]. 이의 원인으로 폐엽간에 측부 순환(collateral ventilation)이 있는 환자들은 임상적 효과가 미미함이 밝혀지면서[5], 엽간 측부순환이 없는 환자들만을 대상으로 임상 연구가 시행되었고, 여기서는 FEV_1과 6분 보행 검사에서 임상적으로도 유의한 향상을 보였다[6]. 이후 추가 연구에서 homogenous emphysema에서도 endobronchial valve는 FEV_1과 6분 보행 검사에서 내과적 치료를 한 군에 비해 효과가 있음이 입증되었다[7].

2) Nitinol 코일을 통한 폐용적 축소술은 heterogenous 혹은 homogenous 폐기종 환자를 시행한 두 개의 다기관 연구에서 일반적인 내과 치료에 비해 폐기능 및 6분 보행, 건강 상태가 개선됨을 보였다.

3) Thermal Vapor Ablation은 임상적이고 의미 있는 폐기능 및 6분 보행 검사의 향상을 보였으나, COPD 급성 악화가 부작용으로 나타났다. 현재 이 방법은 임상적으로 사용이 가능하지 않다.

4) 기관지스텐트(Bronchial stent)는 효과가 없다[8].

5) Sealant는 일부 생리학적 지표의 개선이 있으나 사망률 및 합병증의 우려가 있어 임상 시험 도중에 중단되었다[9].

이상을 evidence를 정리하면 다음과 같다.

- 폐용적 축소수술은 상엽 중심, 재활 후 운동능력이 떨어져 있는 환자에게서 생존을 향상시킨다(Evidence A)
- 잘 선택된 진행형 폐기종 환자에서 Endobronchial valve 혹은 Lung Coil을 통한 기관지내시경적 폐용적 축소술은 호기 후 폐용적을 줄이며, 운동 능력, 건강 상태, 폐기능을 개선하며, 이 효과는 6～12개월 지속된다(Evidence B).

4. 치료 방법 및 환자의 선택

폐용적축소술을 시행함에 있어서, 내시경적인 방법을 할지, 수술적인 방법을 할지에 대해서는 여러가지 요소를 고려해 판단하게 된다. 고려 요소는, HRCT에서 나타난 폐기종의 범위 및 형태, 엽간(fissure)의 모양으로 추측되는 측부순환 유무, 그리고 환자 의사 및 지역에서의 선호도 등이 있다. 내시경적인 방법은 Endobronchial valve 및 Lung Coil의 방법만이 임상적으로 사용가능하다.

- 엽간이 완전하여 측부순환이 없다고 판단될 경우, endobronchial valve, lung coil 등 모두가 대상이 될 수 있다.
- 엽간이 불완전하여 측부순환이 있다고 판단되면, endobronchial valve는 대상이 될 수 없으며, 폐용적 축소수술 및 Lung coil를 고려한다.
- Heterogenous하며 양측 상엽을 중심으로 한 폐기종의 경우 수술, 내시경 모든 방법이 고려될 수 있다.
- Homogenous한 폐기종의 경우 수술적인 방법은 사용할 수 없으며, 내시경적인 방법은 고려할 수 있다.

5. 요약

2017 GOLD에서는 최근에 추가된 RCT를 바탕으로 수술적인 방법 외에 내시경적인 폐용적 축소술에 대해 임상적 사용을 권고하게 되었다. 단, Endobronchial valve와 Lung Coil만으로 방법을 제한하였고, 환자 및 폐기종의 상태 즉, Fissure 및 Heterogeneity 등의 여부에 따라 적절한 방법을 선택할 것을 추천하고 있다.

References

1. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:715-22.
2. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Ann Thorac Surg 2006;82:431-43.
3. National Emphysema Treatment Trial Research Group, Fishman A, Fessler H, Martinez F, McKenna RJ Jr, Naunheim K, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. N Engl J Med 2001;345:1075-83.
4. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233-44.
5. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi trial): study design and rationale. Thorax 2015;70:288-90.
6. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. N Engl J Med 2015;373:2325-35.
7. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT Study. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:1073-82.
8. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378:997-1005.
9. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. Eur Respir J 2015;46:651-62.

III In What Patients Should I Use Fixed LABA/LAMA Combination in COPD?

엄수정

동아대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

Long-acting β-agonist/long acting muscarinic antagonist (LABA/LAMA) combinations are associated with a greater improvement in lung function, St. George's Respiratory Questionnaire score, transitional dyspnea index and lesser exacerbations than monotherapies. In addition, there are no statistically significant differences between LABA/LAMA combinations and monotherapies in terms of safety outcomes. LABA/LAMA combinations are more effective than inhaled corticosteroid/LABA in preventing exacerbations in COPD patients with severe air flow limitation and previous history of exacerbations. Therefore, LABA/LAMA combinations should be considered first for patients with severe symptom, deteriorated quality of life and frequent exacerbations.

Key Words: Pulmonary disease, Chronic obstructive, Long-acting β_2-agonists, Long-acting muscarinic antagonist, Fixed dose combination

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.D.
Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-240-5852, E-mail: sjum@dau.ac.kr

1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 환자의 약물치료 목표는 증상을 완화시키고 악화를 줄이는 것이다[1]. 흡입용 기관지 확장제는 치료 목표 달성을 위한 가장 중요한 약물치료제이다. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 지침에서는 흡입용 지속성 베타항진제(Long-Acting β2-Agonist, LABA)와 흡입용 지속성 무스카린대항제(Long-Acting Muscarinic Antagonist, LAMA)가 중증도 이상의 COPD 환자 초기 치료와 그 후 지속적 치료에 포함되어야 한다고 권고하고 있다[1]. 한 종류의 기관지 확장제 치료로 증상이 호전되지 않으면 LABA와 LAMA 병용 요법이 필요하며, 단독 요법보다 이득이 있다고 알려져 있다[2]. 현재 하나의 흡입기에 LABA, LAMA를 고정된 용량으로 병합한 치료제가 사용 중이다. 네 가지 고정용량 LABA/LAMA 병합 제제(LABA/LAMA Fixed Dose Combination, LABA/LAMA FDC)가 시판 중으로 처방할 수 있으며, 한 가지는 곧 출시 예정이다. 본 고찰에서는 출판된 임상 자료를 바탕으로 LABA/LAMA FDCs의 유용성을 살펴보고 어떤 환자에 적용할 수 있을지 살펴보고자 한다.

2. LABA/LAMA FDC의 등장 배경

한 종류의 기관지 확장제 치료로 COPD 환자의 증상이 잘 조절되지 않는 경우가 많다. 일차 의료기관에서 치료 중인 COPD 환자들을 대상으로 24시간 동안의 증상 변화를 관찰한 연구에 의하면 절반 이상의 환자가 이미 한가지

이상의 약물치료 중이었음에도 증상이 잘 조절되지 않았다[3]. 중등증 이상의 증상이 있는 COPD 환자에서 한 종류의 기관지 확장제보다는 작용기전이 다른 여러 기관지 확장제를 동시에 투여하면, 더욱 효과적으로 주관적 증상과 객관적 지표가 향상될 수 있음은 이미 알려져 있다[4]. 따라서 LABA/LAMA FDC의 등장은 매우 자연스러우며 현재 네 종류(Umeclidinium bromide/Vilanterol trifenatate, Anoro®Ellipta® GlaxoSmithKline plc, London, UK; Glycopyrronium bromide/Indacaterol maleate, Ultibro®Breezhaler®, Novartis International AG, Basel, Switzerland; Aclidinium bromide/Formoterol fumarate dihydrate, Brimica®Genuair®, Almirall, S.A., Barcelona, Spain; Tiotropium bromide/Olodaterol, Stiolto®Respimat®, Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Germany)의 LABA/LAMA FDC가 국내 시판 중이다(Table 1). 이와 같은 병합 제제들은 새로운 분말흡입기인 Breezhaler®, Ellipta®, Genuair®, Respimat®에서 LABA와 LAMA가 혼합되어 분무된다. 더 나아가 한 가지 성분에 의해 LABA와 LAMA의 역할을 하는 새로운 범주의 약제도 개발 중이다.

1) 병합요법의 생리학적 기전

베타 항진제와 무스카린 길항제는 다른 기전으로 기관지를 확장시킨다. 베타 항진제는 기관지 평활근의 베타수용체와 결합하여 cAMP를 증가시키고 이는 protein kinase A를 비활성화형에서 활성화 형으로 변환시켜 평활근 이완을 통한 직접적인 기관지 확장 효과를 나타낸다. 한편 무스카린 길항제는 신경전달물질인 아세틸콜린이 무스카린 수용체와 결합하는 것을 방해하는 간접적인 방법으로 기관지 확장 효과를 가져온다. 기관지 수축은 M1, M3-수용체에 의해 매개되고 M2-수용체의 활성화는 아세틸콜린 분비를 감소시킨다. 아세틸콜린은 M3-수용체와 결합하여 protein kinase C와 세포 내 칼슘을 증가시켜 기관지를 수축시킨다.

베타수용체는 주로 소 기도에 존재하며[5] M3-수용체는 하부 기관지를 비롯하여 주로 기도 중심부에 존재한다고 알려져 있다[6]. 따라서 베타 항진제와 무스카린 길항제 병용 요법은 기도 전반에 걸쳐 기관지 확장효과를 극대화할 수 있다[7]. 또한 기도 평활근에서 아드레날린 경로와 콜린성 경로 사이의 보완적인 상호 작용이 실험실 연구에 의해 제시되기도 하였다. 무스카린 길항제에 β2-항진제를 첨가하면 교차 결합 β2-아드레날린수용체에 의한 콜린성 신경 전달 물질의 조절이 발생하여 아세틸콜린 방출이 더욱 감소되며 이는 무스카린 길항제에 의한 기관지 평활근 이완을 증폭시켰다[8]. 아세틸콜린은 기관지 평활근의 post junctional M2-수용체를 통해 adenylyl cyclase를 조절하여 cAMP를 감소시키고 기도 평활근 수축을 야기할 수 있다. M2-수용체에 무스카린 길항제가 결합하면 이 경로를 차단하고 β2-아드레날린수용체에 결합하는 β2-항진제를 통한 cAMP 증가를 허용하게 된다[9].

2) 병합요법의 임상적 근거

티오트로피움과 포모테롤, 살메테롤, 인다카테롤 등의 병용 요법 연구에서 티오트로피움 단독 요법보다 지속성

Table 1. Currently available fixed dose LABA/LAMA combination inhalers

Drug	Approved dose	Trade name/device	
Umeclidinium bromide (UME) /Vilanterol trifenatate (VIL)	62.5/25 μg QD	Anoro®Ellipta®	DPI
Glycopyrronium bromide (GLY) /Indacaterol maleate (IND)	50/110 μg QD 15.6/27.5 μg BID	Ultibro®Breezhaler® Xoterna*®/Breezhaler®	DPI
Aclidinium bromide (ACL) /Eformoterol fumarate (EFO)	400/12 μg BID	Brimica®Genuair® Duaklir*®/Genuair®	DPI
Tiotropium bromide (TIO) /Olodaterol (OLO)	2.5/2.5 μg 2puff QD	Stiolto®Respimat® Vahelva*®/Respimat®	SMI

The order of description is according to approved date.
*Trade name in South Korea.
LABA: long-acting β2-Agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist, DPI: dry powder inhaler, SMI: soft mist inhaler.

베타항진제를 동시 투여했을 때 폐 기능 향상, 호흡곤란 완화, 완화제 사용 횟수 감소 등의 효과가 있었다[4,7,10-12]. 이와 같은 연구들은 LABA/LAMA FDC의 사용 근거가 되었다.

3. LABA/LAMA FDC 효과

1) 폐 기능

15개 무작위대조시험을 메타 분석한 결과를 보면 병용 요법은 각각의 단일 요법보다 항상 폐기능 향상효과가 컸다[13]. Aclidinium/Eformoterol 병용 요법은 각각의 단일 요법보다 통계적으로 유의한 trough FEV_1 향상효과가 있었다(+33.39 mL, 95% CI 13.40～53.38, $p<0.001$). Glycopyrronium/Indacaterol (+89.44 mL, 95% CI, 76.04～102.85, $p<0.001$), Tiotropium/Olodaterol (+54.75 mL, 95% CI, 45.70～63.80, $p<0.001$), Umeclidinium/Vilanterol (+83.66 mL, 95% CI, 65.65～101.67, $p<0.001$) 병용 요법도 각각의 단일 요법과 비교할 때 유의하게 trough FEV_1을 향상시켰다. 병용 요법에 대한 23개 무작위대조시험을 분석한 다른 메타 연구에서도 LABA/LAMA 병용 요법이 위약이나 각각의 단일제 보다 폐 기능 향상효과가 월등하다고 하였다[14]. 네 가지 약제 간의 차이는 뚜렷하지 않으므로 환자의 선호도나 부작용을 고려해서 선택하면 될 것이다.

2) 호흡곤란(Transitional Dyspnea Index, TDI) 및 삶의 질 지표(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)

모든 LABA/LAMA 병용 요법은 각각 단일 요법과 비교할 때 약하지만 통계적으로 의미 있는 TDI 상승 효과가 있었다. 반응군과 비 반응군의 교차비는 Aclidinium/Eformoterol, Glycopyrronium/Indacaterol, Umeclidinium/Vilanterol에서 각각 단독 치료와 비교하면 1.3을 초과하였다[13]. SGRQ 향상도 모든 병합 제제가 각각의 단일제보다 효과적이었다. 단독 치료에 비해 반응군의 교차비가 1.2에서 1.3 정도로 통계학적으로 유의하였으나($p<0.01$), Aclidinium/Eformoterol의 경우는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다($p>0.05$)[13].

3) 악화 감소

COPD 환자에서 악화의 정의는 호흡기 증상의 변화 정도가 일상적인 변화보다 증가하여 치료의 변화에 이르는 경우로 정의된다. 경증은 속효성 기관지확장제 흡입 횟수 증가로 호전되는 경우, 중등증은 항생제나 전신성 스테로이드를 투여 받아야 하는 경우, 중증은 병원에 입원해야 하는 경우로 분류한다[1]. 악화 감소는 COPD의 가장 중요한 치료 목표이며 많은 임상연구들이 약제들의 악화 감소 효과를 연구하여 보고하였다. Glycopyrronium/Indacaterol과 Salmeterol/Fluticasone을 비교한 52주 무작위대조시험 결과가 2016년도에 발표되었다. FEV_1은 예측치의 25% 이상, 60% 미만으로 비교적 중증의 기류제한이 있으면서 과거 악화가 1회 이상, mMRC 2점 이상인 중증 환자가 대부분인 연구였다. Glycopyrronium/Indacaterol는 Salmeterol/Fluticasone와 비교할 때 모든 악화 감소 효과가 우월하였으며(3.59 vs. 4.03, rate ratio 0.89, 95% CI 0.83 to 0.96, p=0.003), 중등증 혹은 중증 악화만 따로 분석하여도 우월한 감소 효과를 보였다(0.98 vs. 1.19, rate ratio 0.83, 95% CI 0.75 to 0.91, $p<0.001$)[15]. Glycopyrronium/Indacaterol과 Tiotropium 비교 연구에서는 Glycopyrronium/Indacaterol이 Tiotropium보다 모든 악화를 14% 감소시키는 효과가 있었으나 이 효과는 주로 경증 악화에서 우월하게 나타났고 중등도 이상의 악화 감소에는 우월성을 입증하지 못하였다[16]. 최근에 시행된 16개 무작위대조시험 결과를 분석한 네트워크 메타 분석에 의하면, LABA/LAMA FDC가 중등증 및 중증 악화예방 효과가 위약(HR 0.66; 95% CI 0.57～0.77)과 LABA (HR 0.82; 95% CI 0.73～0.93)보다 우수하였으나 LAMA (HR 0.92; 95% CI 0.84～1.00)보다는 우수한지 알 수 없다고 보고하였다[14]. 따라서 LABA/LAMA의 악화 예방 효과는 대부분 약제(위약, LABA, LAMA, ICS/LABA)보다 우월하지만 중등증 이상의 악화 예방효과가 Tiotropium보다 우월한지에 대해서는 연구가 더 필요하다.

4) 심혈관 부작용

기관지확장제 병용 요법이 단독 요법보다 효과적인 것은 이미 발표된 결과를 보면 알 수 있다. 병합 요법을 선택할 때 단독 요법과 비교한 부작용, 특히 심혈관계 부작용의 정도가 치료 결정의 중요한 요소일 것이다. 현재까지 병용 요법은 단독 요법에 비해 유의한 심혈관계 부작용 증가는 없는 것으로 보고되고 있다[17-21].

4. LABA/LAMA FDC의 적용

COPD 환자 치료의 중심이 되는 것은 기관지확장제이므로 모든 환자에게 기관지확장제 치료는 중요하다. 현재까지 임상 결과들에 의하며 LABA/LAMA FDC가 단독 요법보다 폐기능 향상, 증상 호전의 측면에서 높은 효과를 보였으므로 처방을 주저할 이유는 없다. 심혈관계 부작용 또한 단독 치료와 비교하면 차이가 없거나 오히려 부작용이 줄어드는 경우도 있어서 약제 선택의 장애가 되지 않는다. 현재의 국내 외 지침은 폐기능 즉 FEV_1과 CAT 점수, 호흡곤란 정도로 표현되는 환자 증상의 정도, 악화 병력에 따라서 치료전략을 수립하기를 권고하고 있다. 2014년도에 개정된 대한 결핵 및 호흡기 학회 지침서에는 증상이 심하고 FEV_1이 60% 이상인 "나" 그룹에서는 기관지확장제 단독 요법을 우선적으로 선택하고, 증상이 조절되지 않거나 악화가 발생하는 경우 LABA/LAMA FDC로 단계 올림 치료를 하도록 권고하고 있다. 한편 FEV_1이 60% 미만, 과거에 자주 악화되었거나 악화로 입원한 병력이 있는 "다" 군 환자에서는 처음부터 복합제 처방 혹은 단일제 처방 후 단계 올림 치료 중에 선택하도록 권고하고 있다. 최근 개정된 GOLD 지침에서는 잦은 악화 혹은 악화로 입원한 적이 있는 그룹 D 환자에서는 특별한 이유가 없으면 LABA/LAMA FDC를 우선적으로 고려하도록 대폭 수정된 권고안을 발표하였다. 또한 악화의 위험성이 낮은 그룹 B 환자에서도 증상이 심한 경우 처음부터 복합제를 사용하도록 권고하고 있다. 요약하면 증상이 심하면서 잦은 악화를 경험한 환자나 심한 호흡곤란을 호소하는 환자에게는 초기 치료로, 이외의 경우는 단계 올림 치료로 LABA/LAMA FDC를 권고하고 있다(Figure 1).

5. ICS (Inhaled Corticosteroid)/LABA와 LABA/LAMA

ICS/LABA는 COPD 치료의 주된 역할을 해왔으나 개정된 지침에서는 더 이상 초기 치료로 권고하지 않고 있다. ICS를 LABA와 병용하면 LABA 단독보다 COPD 환자의 악화를 줄인다[22]. 하지만 LABA/LAMA FDC인 Glycopyrronium/Indacaterol과 ICS/LABA인 Fluticasone/Salmeterol을 52주간 투여하여 비교한 연구에서 Glycopyrronium/Indacaterol이 Fluticasone/Salmeterol보다 유의하게 악화를 감소시켰다[15]. 2017년 이전의 GOLD 지침에서는 그룹 C, D 즉 악화 위험성이 높은 환자에게만 ICS/LABA가 초기 치료로 허용되었으나 실제로는 ICS 처방이 광범위하게 이루어지고 있었고 이에 따른 폐렴과 골다공증 등 부작용의 우려가 있었다. 이런 상황에서 개정된 GOLD지침에서는 ICS/LABA가

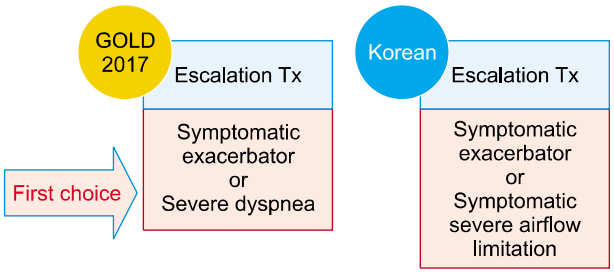

Figure 1. Summary of GOLD and Korean COPD guidelines for long acting beta agonist and muscarinic antagonist combination treatment. Symptomatic means CAT ≥10 or MRC ≥2. Exacerbator means at least 2 exacerbations in the previous year or hospitalized experience. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Tx: treatment.

초기 치료에서 배제됨으로써 일선 진료의 들에게 COPD 치료가 기관지 천식과는 다르다는 인식을 심어주고 ICS 남용을 막고자 하는 의도가 있다고 생각된다. ICS/LABA는 중복 증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome, ACOS) 환자들에게는 여전히 유효하며 혈액 내 호산구 수치가 ICS 처방의 생화학적 지표로서 유용하게 사용될 수 있다. 하지만 이러한 고려도 반드시 악화의 위험도가 높은 환자 즉 잦은 악화나 악화로 입원한 병력이 있는 환자에서만 고려할 수 있다는 것이 중요하다. 아직까지는 ICS 반응군을 예측하는 효과적인 지표는 없으므로 치료제 선택의 어려움이 있을 수 있다. 향후 지속적인 연구가 필요한 분야라고 생각한다.

6. 결론

LABA/LAMA는 COPD 환자의 폐기능을 향상시키고 증상을 호전시키며 악화를 예방한다. 이러한 효과는 각각의 단일제와 비교해도 통계적으로 유의하게 나타났다. 개정된 진료 지침에서는 증상이 심하거나 악화의 위험성이 높은 환자에게 기관지확장제 단일 요법보다는 LABA/LAMA 치료를 우선적으로 고려하도록 하고 있고, ICS/LABA는 악화의 위험이 높은 환자 중 일부 환자에서 사용하는 것으로 역할이 축소되었다. 향후 ICS/LABA가 효과적인 환자군을 규명할 연구가 필요할 것이다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, Management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
2. Malerba M, Morjaria JB, Radaeli A. Differential pharmacology and clinical utility of emerging combination treatments in the management of COPD--role of umeclidinium/vilanterol. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:687-95.
3. Miravitlles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. Respir Res 2014;15:122.
4. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. Eur Respir J 2005;26:214-22.
5. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. Am Rev Respir Dis 1985;132:541-7.
6. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. Am Rev Respir Dis 1990;141:1559-68.
7. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010;23:257-67.
8. Brichetto L, Song P, Crimi E, Rehder K, Brusasco V. Modulation of cholinergic responsiveness through the [beta]-adrenoceptor signal transmission pathway in bovine trachealis. J Appl Physiol (1985) 2003;95:735-41.
9. Spina D. Pharmacology of novel treatments for COPD: are fixed dose combination LABA/LAMA synergistic? Eur Clin Respir J 2015;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.26634.
10. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. Thorax 2012;67:781-8.
11. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. Chest 2006;129:509-17.
12. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. Respir Med 2010;104:995-1004.
13. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation With LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. Chest 2016;149:1181-96.
14. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations

in COPD: a network meta-analysis. Thorax 2016;71:15-25.
15. 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.
16. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199-209.
17. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J 2015;45:969-79.
18. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1068-79.
19. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013;42:1484-94.
20. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. Chest 2014;145:981-91.
21. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med 2014;14:178.
22. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.

IV 중증 천식의 새로운 치료방법

허규영

고려대학교 의과대학 내과학교실

Asthma is a heterogeneous disease with complex pathological mechanisms. Currently, asthma treatment is based on inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting β2 agonists (LABA), but some asthmatics have poor response to high dose ICS treatment. Several new treatments have been approved for severe asthma. Tiotropium has been approved as an additional therapeutic option despite of high dose ICS and/or LABA treatment. Bronchial thermoplasty has also a suggested therapy in severe asthma. New humanized antibodies to Th2 targets, including IgE, IL-4, IL-5, and IL-13 antibodies, have revealed promising results in some asthmatics. To identify appropriate patients for newer treatment, specific biomarkers including sputum and/or blood eosinophilia can be used. They can be used to predict the outcome of clinical and inflammatory responses. Therefore, distinguishing specific phenotypes of asthma patients using various inflammatory biomarkers may be a prerequisite for selecting appropriate treatment modalities for severe asthma.

Key Words: Severe asthma, Asthma phenotype, Biologic treatment

Corresponding author: Gyu-Young Hur, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: +82-2-2626-3034, Fax: +82-2-2626-1166, E-mail: gyhur@korea.ac.kr

1. 서론

대부분의 기관지 천식 환자들은 적절하게 약물치료를 하면 효과적으로 치료될 수 있다. 그러나 일부 환자들은 적절한 치료에도 불구하고 천식이 잘 조절되지 않으며, 약 5～10%에 달한다[1,2]. 이러한 환자들을 중증 천식으로 분류하며, 유럽호흡기학회 및 미국 흉부학회(European respiratory society/American thoracic society, ERS/ATS) 가이드라인에 따르면, GINA (Global initiative for asthma) 4～5단계로 치료를 하면서도, 조절되지 않는(uncontrolled) 상태로 유지되는 경우를 말한다[1]. 즉, 고용량 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 및 지속성 베타항진제(long-acting β agonist, LABA), 혹은 기타 조절제(항류코트리엔제, leukotriene receptor antagonist, LTRA/테오필린, theophylline)를 사용하면서도 조절되지 않는 경우이다.

중증 천식은, 1) 증상조절이 안되고: ACQ (asthma control questionnaire) ＞1.5, ACT (asthma control test) ＜20, 2) 반복적인 중증 악화: 지난 1년간 전신 스테로이드를 2회 이상 사용, 3) 심각한 중증 악화: 지난 1년간 1번 이상의 입원, 중환자실 입원 혹은 기계환기, 4) 기류제한: 적절한 기관지 확장제를 사용하고도 forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) ＜80%인 경우로 정의된다.

천식의 병인기전은, 기도내의 T helper 2 (Th2) 염증반응을 근간으로 하고 있으나, 표준 천식 치료에 효과적으로 반응을 보이지 않는 일부 환자들에 대해서 천식 표현형(phenotype)의 중요성이 대두되고 있다[3]. 최근에 Th2 염증반응

경로를 차단하는 다양한 새로운 생물학적 치료제가 개발되었고, 임상시험 결과가 발표되고 있다. 이에 따라, 천식의 표현형에 대한 관심이 증가하고 있고, 특정 Th2 사이토카인에 대한 표적치료제가 어떤 환자군에서 최적의 치료효과가 있는지 연구들이 발표되고 있다. 또한 특정 표적치료제의 효과가 극대화할 수 있는 환자군을 선별하기 위한 바이오마커의 중요성이 강조되고 있다.

따라서, 중증 천식에서 병인 기전에 따른 새로운 치료법을 분류하고, 각 치료법에 적절한 환자를 선별하기 위한 방법을 살펴보고자 한다(Table 1).

2. 본론

1) 기도 평활근

(1) 지속성 항무스카린 제제(long acting anti-muscarinic agent, LAMA)

기관지 수축 혹은 이완은, 부교감신경이 무스카린 수용체에서 아세틸콜린을 분비하도록 하여, 기도 평활근을 수축시켜 조절된다. 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 등 기도의 만성질환에서는 기도 수축력이 증가되어 있으며, 천식에서는 이를 완화하기 위하여 베타2 항진제가 치료에 사용되어 왔다. 지속성 항무스카린 제제(long acting anti-muscarinic agent, LAMA)는, 3형 무스카린 수용체(M3)에서 아세틸콜린의 결합을

Table 1. Summary of studies on the treatment for severe asthma

Target	Treatment	Indications or Biomarker	Main responses	Study/Year
Smooth muscle	Tiotropium	GINA step 4 or 5	↑ FEV_1, ↓ exacerbations, ↑ A-QOL	Kerstjens/2012[7], 2015[8]
	Bronchial Thermoplasty	AQLQ≤6.25, FEV_1≥60% , PC_{20}<8 mg/mL	↓ exacerbations	Castro/2010[10]
IgE	Omalizumab	Serum IgE 30~700 IU/mL	↓ exacerbations, ↓ ICS dose ↓ rescue medications, ↑ A-QOL	Busse/2001[12] Holgate/2004[13] Hanania/2011[14]
IL-5	Mepolizumab	↑12 years old Blood eosinophil≥150	↓ exacerbations, ↓blood/sputum eosinophils, ↓ OCS dose, ↑ A-QOL, ↑ FEV_1	Haldar/2009[20] Bel/2014[21] Ortega/2014[22]
	Reslizumab	Blood eosinophil≥400 Sputum eosinophil≥3%	↑ ACQ, ↑ FEV_1, ↓ exacerbations	Castro/2011[23], 2015[24]
IL-5Rα	Benralizumab	Blood eosinophil≥300	↓ sputum eosinophils ↓ exacerbations, ↑ FEV_1, ↑ACQ-6	Laviolette/2013[25] Castro/2014[26] FitzGerald/2016[28] Bleecker/2016[27]
IL-4	Pitrakinra		↑ FEV_1	Wenzel/2007[29]
	Lebrikizumab	High periostin (≥50ng/mL)	↓ exacerbations, ↑ FEV_1 But, failed in large phase 3 trial	Corren/2011[30] Hanania/2015[31], 2016[32]
	Tralokinumab	High DPP-4 (over median)	↑ FEV_1	Brightling/2015[33]
IL-4Rα	Dupilumab	Uncontrolled asthma (irrespective of eosinophil count)	↓ exacerbations, ↑ FEV_1	Wenzel/2013[34], 2016[35]
CRTH2	Anti-CRTH2 (Fevipiprant)	Uncontrolled asthma (elevated sputum eosinophil ≥2%)	↓ sputum eosinophil ↑ FEV_1 (in FEV_1<70% at baseline), ↑ACQ	Gonem/2016[41] Erpenbeck/2016[40]
Il-17	Brodalumab	Moderate to severe asthma	No treatment difference in FEV_1 and ACQ	Busse/2013[44]

ACQ, asthma control questionnaire; AQLQ, asthma quality of life questionnaire; A-QOL, asthma-specific quality of life; CRTH2, chemo-attractant receptor-homologous molecule on Th2 cells; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; FEV_1, forced expiratory volume in one second; GINA, global initiative for asthma; ICS, inhaled corticosteroid; IgE, immunoglobulin E; IL-4, interleukin-4; IL-4Rα, interleukin-4 receptor α; IL-5, interleukin-5; IL-5Rα, interleukin-5 receptor α; OCS, oral corticosteroid; PC20, the provocative concentration that causes a 20% fall in FEV_1.

억제하여 기도확장 효과가 탁월하다[4]. LAMA는 지금까지 주로 COPD 환자에서 기도확장 목적으로 사용되었다. 그러나 최근에는 천식환자에서도 LAMA가 효과적으로 기도를 확장시키며, ICS 사용량을 줄일 수 있는 치료법으로 제시되고 있다[5].

조절되지 않는 천식 환자에서, ICS를 2배 증량한 군과, salmeterol 추가한 군과 비교하여 tiotropium을 추가하였을 때, peak expiratory flow rate (PEF) 및 증상조절 정도는 LABA 추가와 비슷한 효과를 보였다[6]. Kerstjens 등[7]이 912명의 중증 천식 환자를 대상으로 무작위 이중맹검 위약대조군 연구(randomized double-blind placebo controlled trial, RDBPC)를 시행하였고, 고용량 ICS 및 LABA 치료에도 잘 조절되지 않는 환자들에서, 하루 한번 흡입 tiotropium을 추가하였을 때 FEV_1의 호전 및 천식 악화 위험이 감소하는 것을 증명하였다(Hazzard ratio, HR=0.79, p=0.03). 또한 2,103명의 중등도 천식 환자를 대상으로 한 RDBPC 연구에서도, 중간용량 ICS를 사용함에도 조절되지 않는 천식 환자에서, tiotropium을 추가하였을 때 FEV_1이 호전되는 것을 보였다($p<0.001$)[8]. 이러한 결과를 바탕으로 GINA 진료지침에서도 최근 1년 이내 악화 경험이 있는 12세 이상 성인에서, 4단계 및 5단계에서 tiotropium을 추가할 수 있도록 제시하고 있다[9].

(2) 기관지 열성형술(bronchial thermoplasty, BT)

기관지 열성형술(bronchial thermoplasty, BT)은 천식 치료의 새로운 시술로서, 열 에너지를 기관지내시경을 이용하여 기도 벽에 전달하여, 기도평활근의 부피를 줄이는 방법이다. Castro 등[10]은 288명의 고용량 ICS 및 LABA를 사용 중이나 증상이 있는 천식환자에서, BT 시행군(n=190)과 sham 군(n=98)을 비교하였다. 각 환자들은 시술을 받고 12개월간 추적관찰하였으며, BT 군에서 중증 악화(전신 스테로이드 치료가 필요하거나, ICS를 2배 증량해야 하는 악화) 및 응급실 방문이 유의하게 감소하였다.

2013년 Wechsler 등[11]은 BT 시행 이후 5년간 추적관찰 결과를 발표하였고, 모든 환자들은 시술 시행 직후부터 중증 악화 횟수 및 응급실 방문 수가 감소하였으나, 통계적으로는 의미가 없었다. 5년 이후 약 28%는 ICS 용량을 50% 이상 감량하였으며, 약 12%는 LABA를 끊었고, 9%는 ICS, LABA, 7%는 모든 천식약제를 끊을 수 있었다. 따라서, BT는 효과적이고, 안전한 천식치료 방법이며, 또한 치료 효과는 시술 이후 첫 1년부터 5년간 지속됨을 보여주었다.

2) Th2 표적치료

(1) IgE

항 IgE 제제인 omalizumab은 천식치료제로서 첫번째로 개발된 단클론항체이다. Omalizumab은 free IgE에 결합하여 IgE가 FcεRI과 결합하는 것을 억제한다. 따라서, 비만세포(mast cell) 및 호염기구(basophil)의 활성을 억제하여 천식 치료에 활용될 수 있다. 2001년 Busse 등[12]은, 525명의 중증 천식환자에서, 12주간 omalizumab 치료를 하였고, 치료군에서 천식 악화 감소(p=0.009), ICS 감량($p<0.001$), 및 구제약물 사용 횟수 감소를 확인하였다. 또한 Holgate 등[13]은 고용량 ICS를 사용하는, 중증 천식 환자 246명을 대상으로 omalizumab을 32주간 2～4주 간격으로 투약하였고, omalizumab 군에서 증상악화 없이, 효과적으로 ICS를 감량할 수 있음을 확인하였다. 조절되지 않는 중증 천식 850명에서, omalizumab을 48주간 투약하였고, 치료군에서 급성악화를 25% 줄였으며, 삶의 질 및 증상점수를 모두 호전시켰다[14]. 이러한 대규모 연구결과를 토대로, omalizumab은 잘 조절되지 않는 중증천식 환자에서 전신 스테로이드 사용 및 ICS 용량을 줄일 수 있는 치료약제로 제시되고 있으며[15], GINA 진료지침에서도 5단계 치료약제로 제시되어 있다[9].

(2) IL-5 길항제 및 IL-5Rα

천식의 병인기전인 Th2 염증반응에서 호산구가 중요한 역할을 하며, 질환의 중증도를 반영하는 지표로 사용될 수 있다[16]. 또한 천식의 분류에서도, 호산구성 천식 여부가 중요한 표현형으로 제시되고 있다[17,18]. 강력한 친호산구성 사이토카인인 IL-5 및 그 수용체인 IL-5R에 대한 단클론성 항체가 개발되어 천식 치료에 적용되고 있다[19].

Mepolizumab은 IL-5에 대한 단클론 항체이다. Haldar 등[20]은 2009년 61명의 난치성 천식 환자에서 RDBPC를 시행하였다. 1년간 1개월 간격 mepolizumab 치료를 유지하였을때, 치료군에서 급성 악화가 감소하고, 천식 관련 삶의 질이 향상되었으며, 말초혈액 호산구수 및 객담 호산구수 모두 유의하게 감소하였다($p<0.001$, and p=0.002). 또다른

RDBPC에서도, 호산구성 천식에서 mepolizumab 사용군이 경구 스테로이드제 감량, 급성악화 감소, 천식 증상의 호전(ACQ-5 호전)이 있었다[21]. 투여방법에 따라서, 정맥, 혹은 피하주사 모두 악화 빈도를 감소시키고, FEV_1을 향상시켰다[22]. Mepolizumab은 2015년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 12세 이상 중증 천식 환자에서 승인되었고, 조만간 국내에서도 출시될 예정이다.

Reslizumab 역시 IL-5 단클론 항체로서, 중증 호산구성 천식 환자에서 연구되어 왔다. 초기 연구에서[23], 잘 조절되지 않는 호산구성 천식(객담 호산구≥3%) 환자에서 치료군에서 천식조절 점수 및 FEV_1이 향상되었고, 2015년 다기관 3상 연구에서도 resulizumab이 급성 악화 감소(p=0.0001), FEV_1 및 천식관련 삶의 질을 호전시켰다[24]. Resulizumab 역시 2016년 미국 식품의약국에서 18세 이상 중증 천식 환자에서 사용 승인을 받은 상태이다.

Benralizumab은 호산구 표면의 IL-5가 결합하는 수용체, IL-5Rα에 대한 단클론 항체이다. 초기 연구에서 benralizumab 치료를 통해 객담 호산구수가 95.8% 감소한 것이 보고되었다[25]. 324명의 중증 호산구성 천식 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서, 기저 말초 호산구수 ≥300/μL인 경우, benralizumab 20 mg 및 100 mg 모두 천식 악화를 방지하고, 폐기능 및 천식 증상이 호전되었다[26]. 최근 2건의 3상 임상시험이 완료되었으며, 기저 말초 호산구 ≥300/μL인 benralizumab 치료군에서 연간 천식 악화 횟수가 감소하고, 폐기능의 증가, 천식 증상점수가 호전됨을 보고하였다[27,28].

(3) IL-4, IL-13, and IL-4Rα

IL-4와 IL-13은 Th2 염증반응에서, 가장 중요하고, 잘 알려진 사이토카인으로서, STAT6 pathway를 활성화시켜 Th2 염증반응을 일으킨다고 알려져있다. IL-4에 대한 단클론 항체인, pitrakinra에 대한 임상연구가 진행되었고, 2007년 2상 연구에서, pitrakinra 치료군에서 FEV_1이 향상되는 것을 보고한 바 있으나[29], 더 이상의 연구는 진행되지 않았다.

Lebrikizumab은 IL-13 단클론 항체로서, 첫 임상 연구에서 혈중 periostin 수치가 높은 군에서 폐기능이 향상된 것을 보여주었다[30]. 이후 2상 임상시험을 통해 중등도-중증 천식 환자 중에서, 혈중 periostin 수치가 높은 경우(≥50 ng/mL), 급성 악화횟수 감소 및 폐기능 호전 효과를 보였다[31]. 그러나 최근 2016년 2회의 반복된 3상 임상시험 결과(LAVOLTA I, II), 총 2,148명 환자에서, lebrikizumab이 천식 급성 악화에 대해 긍정적인 수치를 보여주지 못해, 실패하였다[32]. 또다른 항 IL-13로서, 개발된 tralokinumab은, 중증 천식환자에 대한 2상 임상연구 결과, 혈중 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)가 중간값 이상으로 높은 경우, FEV_1이 향상되었다[33].

Dupilumab은 IL-4Rα에 대한 단클론 항체이며, 이는 IL-4 및 IL-13에 대한 공통수용체로서, 동시에 IL-4와 IL-13을 억제하여 STAT6 pathway를 비활성화할 수 있다. 초기 연구에서, 지속성 중증 천식 환자에서 말초혈액(>300/μL) 혹은 객담 호산구(>3%) 수치가 증가한 경우, dupilumab 치료가 천식 악화를 줄이고, 폐기능을 호전시키는 것을 보고하였다[34]. 최근 대규모 2상 임상연구 결과가 발표되었으며, 말초혈액 호산구 수치와 상관없이, 중증 천식 환자에서 dupilumab 치료가 폐기능 개선 및 천식 악화 감소에 효과적이었다[35]. 모든 중증 천식 환자에서 적용할 수 있다는 점에서, 앞으로의 3상 임상연구 결과가 기대된다.

(4) CRTH2

Prostaglandin D2 (PGD2)는 PGD2 receptor 2 (DP2 receptor, CRTH2)에 의해 활성화 되며, 천식에서 호산구성 기도 염증을 매개하는 중요한 역할을 한다[36]. CRTH2는 Th2 림프구, 호산구, 호염기구 등을 활성화시켜 염증 반응을 일으킨다. 2012년 Barnes 등[37]은, 경구 항 CRTH2인 OC000459를 중등도 지속성 천식 환자에서 치료효과를 비교한 첫 임상 연구를 시행하였고, 폐기능(p=0.037) 및 삶의질 점수(p=0.0022), 야간증상 점수(p=0.022), 객담 호산구 수(p=0.03) 등을 호전시키는 결과를 보여주었다. 또다른 CRTH2 antagonist인 BI 671800의 효과를 비교한 연구도 있었으며, 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 BI 671800 치료군에서 FEV_1의 호전과 관련이 있음을 보고하였다[38]. 그러나 최근 2상 임상시험 결과에 따르면, 12주간 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 ICS에 추가하여 BI 671800을 투약하였을 때, FEV_1 및 천식조절 점수에서 유의한 효과를 증명하지 못했다[39]. Fevipiprant는 또다른 경구 CRTH2 antagonist이며, 2016년 157명의 천식 환자에서 2상 임상시험 결과가 발표되었고, 전반적인 폐기능 호전을 보여주지는 못했으나, 중증 기도폐쇄가 있는 경우(FEV_1<70%)에는 폐기능 및 천식조절 점수가 호전되는 결과를 보여주었다[40]. 또한 지속적인 호산구성 천식 환자 61명을 대상으로 한 다른 2상 연구에서도, 객담 호산구 수 감소 효과를 보여주었다(p=0.0014)[41]. 앞으로 추가적인 대규모 연구가 필요하겠지만, 조절되지 않는, 호산구성 천식 환자에서 호산구 염증

감소 목적으로 ICS 외에 추가적인 치료 옵션으로 고려될 수 있겠다.

(5) 기타, IL-17

지금까지 소개한 IgE, IL-4, IL-5, IL-13 등에 대한 단클론 항체들은, Th2 염증반응을 억제하는 치료약제들이다. 그러나 일부 중증 천식 환자들은, Th2 염증반응 보다는 호중구(neutrophil) 성 염증반응을 주로 갖는 Th1 염증반응이 주인 경우도 있다[42]. 객담내 호중구 분율이 높고, ICS 치료에 반응이 좋지 않은 경우이다.

Th17은 호중구성 염증반응과 관련이 있으며, 중증 천식에서 표현이 증가하기도 한다[43]. Brodalumab은 항 IL-17RA 단클론 항체이며, 잘 조절되지 않는 중등도 천식 환자 302명에서, 위약군에 비해 치료군에서 유의한 효과를 보이지 못했다[44].

3. 결론

ICS를 사용하는 표준치료에 반응이 좋지 않은 중증천식은, 심각한 국민 건강의 문제점이 될 수 있다. 따라서, 천식의 다양한 표현형을 이해하고, 각각의 표현형에 따라 적절한 치료 약제를 선택하는 것이 필요하다.

최근의 분자학적, 유전자 연구 결과에 따라, 다양한 단클론 항체들이 개발되었고, 특정 바이오마커를 활용하여 임상 및 염증반응의 결과를 예측할 수 있다. 따라서 다양한 염증반응의 바이오마커를 잘 이용하여 천식환자의 특정 표현형을 구별해내는 것이 중증 천식의 적절한 치료방법을 선택하는데 선행조건이 될 수 있겠다.

References

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
2. Siddiqui S, Gonem S, Wardlaw AJ. Advances in the management of severe asthma. Semin Respir Crit Care Med 2012;33:666-84.
3. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:660-8.
4. Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. Curr Opin Pharmacol 2001;1:223-9.
5. Lipworth BJ. Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. Br J Clin Pharmacol 2014;77:55-62.
6. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010;363:1715-26.
7. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 2012;367:1198-207.
8. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. Lancet Respir Med 2015;3:367-76.
9. GINA report, Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2015 May 19 [cited 2015 May 19]. Available from http://www.ginasthma.com.
10. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.
11. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1295-302.
12. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:184-90.
13. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004;34:632-8.
14. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma

inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med 2011;154:573-82.
15. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J Allergy Clin Immunol 2015;135:299-310; quiz 311.
16. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. Eur Respir J 2014;44:97-108.
17. 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.
18. Kim TB, Jang AS, Kwon HS, Park JS, Chang YS, Cho SH, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. Eur Respir J 2013;41:1308-14.
19. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. Lancet 2015;386:1086-96.
20. 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.
21. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1198-207.
23. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1125-32.
24. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015;3:355-66.
25. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1086-96.e5.
26. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. Lancet Respir Med 2014;2:879-90.
27. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:2115-27.
28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:2128-41.
29. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. Lancet 2007;370:1422-31.
30. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. N Engl J Med 2011;365:1088-98.
31. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. Thorax 2015;70:748-56.
32. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med 2016;4:781-96.
33. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med 2015;3:692-701.
34. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med 2013;368:2455-66.
35. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016;388:31-44.

36. Townley RG, Agrawal S. CRTH2 antagonists in the treatment of allergic responses involving TH2 cells, basophils, and eosinophils. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109:365-74.
37. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, Bell J, Hunter M, Lewis T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. Clin Exp Allergy 2012;42:38-48.
38. Hall IP, Fowler AV, Gupta A, Tetzlaff K, Nivens MC, Sarno M, et al. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment. Pulm Pharmacol Ther 2015;32:37-44.
39. Miller D, Wood C, Bateman E, LaForce C, Blatchford J, Hilbert J, et al. A randomized study of BI 671800, a CRTH2 antagonist, as add-on therapy in poorly controlled asthma. Allergy Asthma Proc 2017;38:157-64.
40. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, Weinstein SF, Spector S, Magnusson B, et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): A phase II study in uncontrolled allergic asthma. Pulm Pharmacol Ther 2016;39:54-63.
41. Gonem S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MF, Bacher G, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2016;4:699-707.
42. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J Intern Med 2016;279:192-204.
43. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemière C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1185-7.
44. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1294-302.

V 선진 COPD 예방관리 동향 소개

김덕겸

서울대학교 의과대학 서울특별시 보라매병원 폐센터/호흡기내과

COPD is a worldwide chronic airway disease characterized with the airflow limitation in spirometry and it is expected to become the 3rd leading causes of death in 2020. Total deaths from COPD are projected to increase by more than 30% in the next 10 years unless urgent action is taken to reduce the underlying risk factors. WHO suggested the strategies to control chronic respiratory diseases in the aspect of surveillance, primary, secondary and third prevention and each country develops their own strategies for controlling chronic respiratory diseases. In this review, national policies and strategies of USA, UK, Filand, and Italy to prevent and control COPD are overviewed and discussed.

Key Words: COPD, Prevention, Strategy

Corresponding author: Deog Kyeom Kim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramaero-5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea
Tel: +82-2-870-2228, Fax: +82-2-831-2826, E-mail: kimdkmd@gmail.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(이하 COPD)은 WHO 보고 기준으로 2020년 세계 사망원인 3위, 장애원인 5위에 해당할 것으로 예측되며 지속적으로 유병률 및 사망률이 증가되고 있는 만성질환이다[1,2]. 향후 노인 인구의 증가에 따른 유병률의 증가가 뚜렷해질 것으로 예상되며, 국내의 경우도 예외는 아니며, 노인 인구가 증가하는 현실에서 국내 70세 이상 성인 남자의 52.7%에서 관찰되는 질환이다[3]. 또한 COPD의 약 20～30%는 흡연과 관련 없는 비흡연 환자로 환경적인 요인이 중요하다고 생각되고 있으며 특히, 실내외 대기오염, 생체연료 노출, 결핵 감염력 등이 위험요인으로 제시되고 있어서, 향후 흡연율이 감소하더라도 현재와 같은 대기오염의 증가로 환자 발생 및 유병률은 지속적으로 증가가 되어 이로 인한 사회 경제적 부담이 큰 질환이다. 따라서, 국가 보건 정책적인 측면에서 관심을 두고 장기적으로, 체계적으로 접근해야 할 질환이다. 특히, COPD 환자의 대부분은 폐기능의 약 50% 정도까지 감소할 때까지 증상이 뚜렷하지 않아 예방 관리 및 조기 또는 경증 단계에서 진단이 중요한 질환이기도 하다. 본 글에서는 COPD를 포함한 만성기도질환에 대한 선진국(미국, 영국 등)의 예방관리 사업을 살펴보도록 한다.

2. 외국의 COPD 예방 관리 사업

1) WHO의 만성기도질환 관리 전략

만성기도질환의 규모에 대한 파악, 결정인자에 대한 분석, 향후 경향성을 모니터링하기 위한 감시체계(surveillance), 위험요인에 대한 노출을 줄이기 위한 1차 예방, 비용효과적인 치료 방법의 개발이나 표준 치료 및

건강관리시스템에 대한 접근성의 업그레이드를 포함한 2차 예방 및 3차 예방 측면에서 접근하고 전략을 마련하는 것을 제시하고 있다(Figures 1～3)[4].

Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD, http://www.who.int/respiratory/gard/en/)는 만성호흡기질환을 예방하고 관리하기 위해 WHO 주도로 구성된 자발적 국제 공조 기구로 만성 기도질환의 국제적 질병부담을 줄이고자 한다. GARD에서 제시하는 만성기도질환 관리 프로그램에도 1) 흡연, 실내외 공기오염 및 직업적 위험요인에 대한 노출을 줄이려는 예방책이나 예방접종, 영양관리, 교육 등을 통한 어린이의 감염질환 예방 등의 질환 발생 예방을 위한 일차 예방 활동이 포함되며, 2) 폐기능 검사의 확대, 조기 진단의 중요성 부각, 건강관리 시스템에 대한 접근도 향상 등을 포함한 2차 예방 프로그램, 3) 표준적이고 적절한 치료를 위한 환자 및 의료진에 대한 교육,

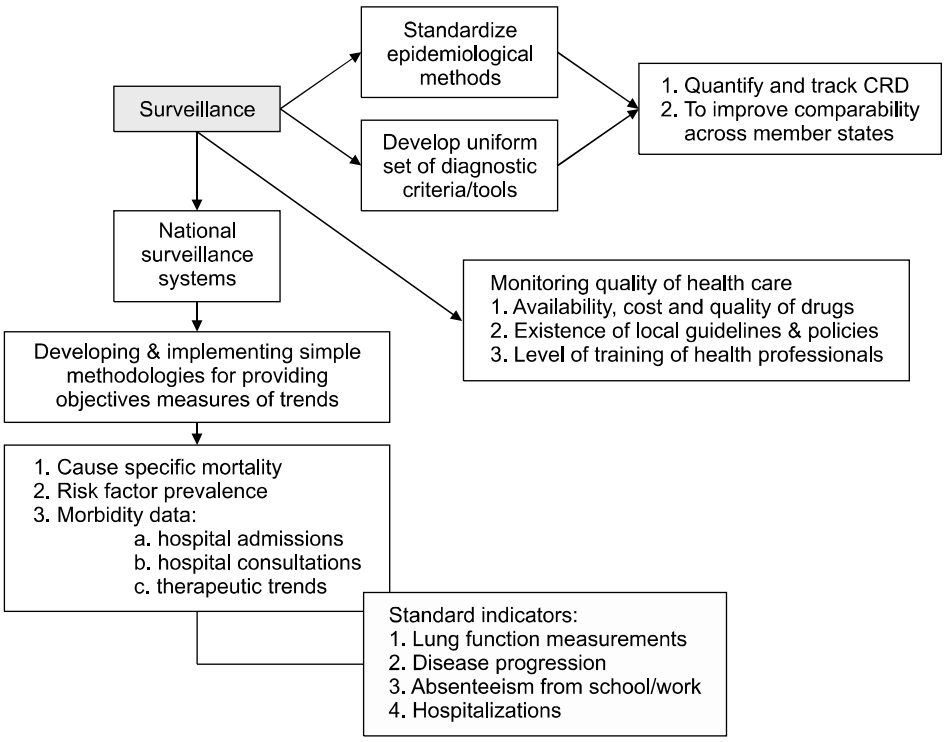

Figure 1. 만성호흡기질환의 예방 및 조절 전략(감시).

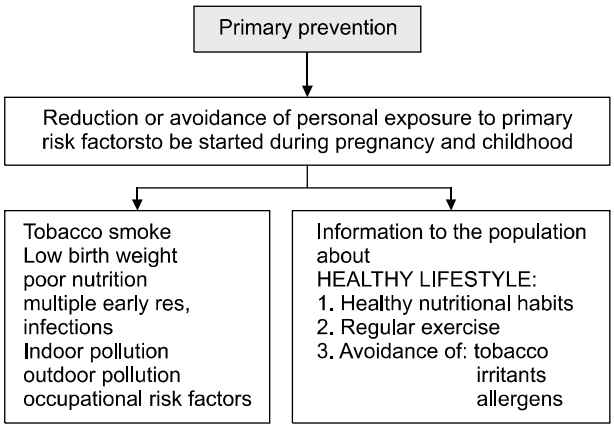

Figure 2. 만성호흡기질환의 예방 및 조절 전략(일차 예방).

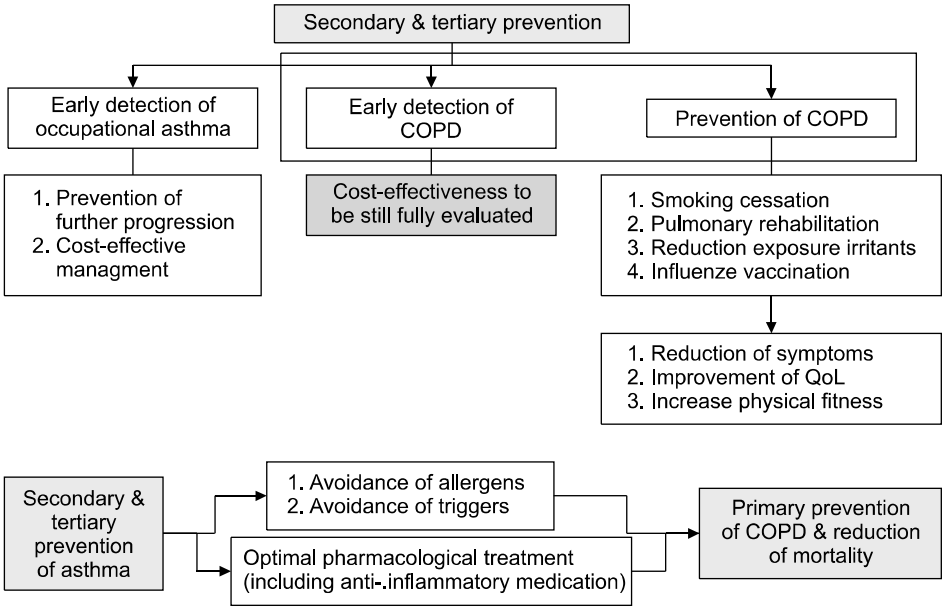

Figure 3. 만성호흡기질환의 예방 및 조절 전략(2차 및 3차 예방).

Table 1. Healthy People 2020의 호흡기질환 중재 프로그램 예시

구분	중재 프로그램 내용
지역사회 가이드 라인	The community guide: Asthma Control
	Recommendations to decrease asthma morbidity through home-based, multi-trigger, multicomponent interventions
	Global Initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD
	Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the american college of physicians, american college of chest physicians, american thoracic society, and european respiratory society
	Guidelines implementation panel report: Expert panel report 3: partners putting guidelines into action
	Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma full report
소비자 정보	Prevent allergy and asthma attacks at home

가정 내 돌봄 서비스의 확대, 호흡재활의 확대 등을 포함한 3차 예방 프로그램 등을 제안하고 있다.

2) 미국의 COPD 관리사업 정책 및 목표

미국의 Department of Health and Human Services (HHS)는 1980년 이후 매년 10년 단위로 국가적인 공중 보건 및 건강 증진 계획으로 건강증진 사업의 목표를 설정하고 이를 달성하기 위한 주요 중점과제 및 모니터링에 대한 계획을 수립하고 있으며, Healthy People 2020 (https://www.healthypeople.gov/)에서 COPD 관련된 사업 영역은 'Respiratory Disease' 영역에서 소개하고 있다. 이 프로그램은 예방, 감시, 치료 및 교육을 통한 호흡기의 건강을 증진시키는 것을 목표로 한다.

COPD와 관련해서도 호흡기질환의 주요 사업으로 COPD 환자의 활동 능력 소실 완화, COPD 사망률 감소, COPD로 인한 입원 환자 및 응급실 방문 감소를 주요 목표로 제시하고 있고, 비정상적인 폐기능 소견을 보이는 성인에서 COPD 진단의 증가에 대해서는 개발 중인 것으로 알려져 있다. 이런 목표를 달성하기 위해 COPD의 진단, 관리, 예방에 대한 전략과 임상적 진단과 관리 내용으로 구성된 지역사회 가이드 권고안(Community Guide Recommendation)과 일반 국민을 대상으로 생활정보를 제공하는 소비자 정보(Consumer Information)를 개발하고자 하였다. 이와 관련된 구체적인 프로그램 내용은 Table 1과 같다.

미국 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)는 2010년 COPD 질환과 관련된 미국 내 공중보건 현황을 진단하고 COPD의 예방 및 관리를 위한 전략을 발표하여[5], COPD 감시와 평가(surveillance & evaluation), 연구 및 예방전략(public health research & Prevention strategies), 프로그램과 정책(Program and Policies), 소통(Communication) 등 네 가지 영역을 나누어 영역별 목표를 설정하였다. 그 구체적인 전략 내용은 Table 2와 같다.

3) 영국의 COPD 관리사업 정책 및 목표

영국의 경우는 이미 2005년부터 COPD 유병률을 낮추고 이 질환에 대한 진료 성과를 향상시키기 위한 많은 전략을 도입하고 있으며, COPD 예방 및 관리 목표 달성을 위한 전략과 실행 내용을 포함하는 보고서를 발간하여 (Consultation on a strategy for services for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in England, 2010), COPD에 대한 국가 정책을 소개하고 관련 사업 성과를 자세히 소개하고 있다[6]. 주요 정책 방향은 예방, 조기진단, 양질의 진료와 지속적인 관리 및 생애 말기 서비스에 대한 접근성 강화 등에 폭넓게 걸쳐 있다.

예방적인 측면에서 일차예방 목적으로 위험요인 노출을 줄이려는 노력을 수행하며, 구체적인 정책의 예시로 유병률 높은 지역을 선별하여 건강행태 변화를 위한 지원 노력을 기울이고, 폐 건강에 대한 중요성을 홍보하기 위해서 대중이 이해하기 쉬운 폐건강, 폐나이 등의 보다 쉬운 용어를 사용하여 홍보하고, 아래와 같이 폐질환의 위험 요인의 노출 정도에 따라서 Figure 4와 같은 전략을 수립하였고 맞춤형 전략을 통해서 행동 변화를 유도하려는 노력을 기울였다. 예방효과가 클 것으로 기대되는 우선 순위 세부 집단(예, 폐건강에 잠재적 위험이 있는 직업군, 임산부, 흡연하는 부모, 십대 청소년 등)을 선정하여 관리하여 사업의 효율성을 도모하였다. 또한 고위험군에서 폐기능 검사를 시행하여 조기 발견 프로그램과 연계하기도 하였다. 환경 요인에 대한 중요성을 강조하고 이해 증진을 꾀하였으며, 실내공기 오염 뿐만 아니라, 대기 중 유해 물질 관리를 위해서 공기질 향상 전략와 연계하고, 날씨 또는 대기오염과 연계하여 호흡기계 질환자에게 정보를 전달하는 사업 등을 시행하기도 하였다.

조기발견 측면에서는 어린이(예, 고위험 질환군)와 성인(예, 금연클리닉 가입 흡연자)을 구분하여 고위험군을 선정하고, 이들에 맞는 맞춤형 접근을 통한 조기 발견 노력을 시행하였다. 정확한 진단을 위해서 폐기능 검사의 질관리, 결과 해석에 대한 지침 개발, 교육 등을 시행하였고 COPD 환자의 중증도 평가 및 동반 질환 검사를 포함한 주기적 검사를 실시하도록 하였다. 또한 진단의 정확성, 진료 현황 및 중증도 현황 파악, 금연자 지원 등을 목적으로 COPD

Table 2. COPD 예방을 위한 미국 공중보건 전략 모교 및 전략 내용

영역	목표 및 전략내용
감시와 평가	목표1: COPD관련 자료의 수집, 분석, 보급 및 보고 강화
	전략 1 현재 이용가능한 자료의 적극적 활용
	전략 2 기존의 설문조사자료에서 새로운 자료 수집을 위한 개발
	전략 3 전자건강기록을 활용한 의료서비스 자료의 수집, 분석 및 보고하는 연방정부의 능력 함양
	전략 4 적절한 기관이 COPD 감시대상을 선정하고 감시를 수행하도록 권장
연구 및 예방전략	목표 2: COPD 진전, 예방, 치료에 대한 이해도 개선
	전략 1 흡연과 사업장 노출 외에 COPD 환경적 위험요인 평가수행
	전략 2 COPD진단과 치료, 천식과 COPD의 연관성, 심혈관질환, 뇌졸중, 우울, 근골격계질환, 골당공증, 당뇨와 같은 동반질환과 관련하여 현행 의료행태에 대한 평가
	전략 3 COPD 예방을 위한 구체적인 보건학적 연구의 필요확인
프로그램 및 정책	목표 3: COPD와 관련하여 이해당사자들간의 효과적인 협력을 증진
	전략 1 국가, 정부, 지역수준에서 담배규제 프로그램과 COPD관련 프로그램간의 협력체계를 강화
	전략 2 국가차원의 COPD 액션플랜 개발
	전략 3 COPD위험 감소를 위한 사업장 프로그램과 정책개발
소통	목표 4: COPD환자와 가족, COPD 위험인자를 지닌자, 보건의료인, 요양기관, 미디어, 의사결정자, 정책결정자, 국민들의 COPD에 대한 인지도 고취
	전략 1 COPD환자, 위험인자, 가족, 보건의료인, 공급자, 미디어, 의사결정자, 정책결정자, 국민을 위한 교육자료개발을 위해 적절한 파트너쉽 형성
	전략 2 COPD를 위한 현행 진단기준(spirometry 이용과 치료옵션 포함)에 대한 상호소통을 위해 의료조직과의 협력

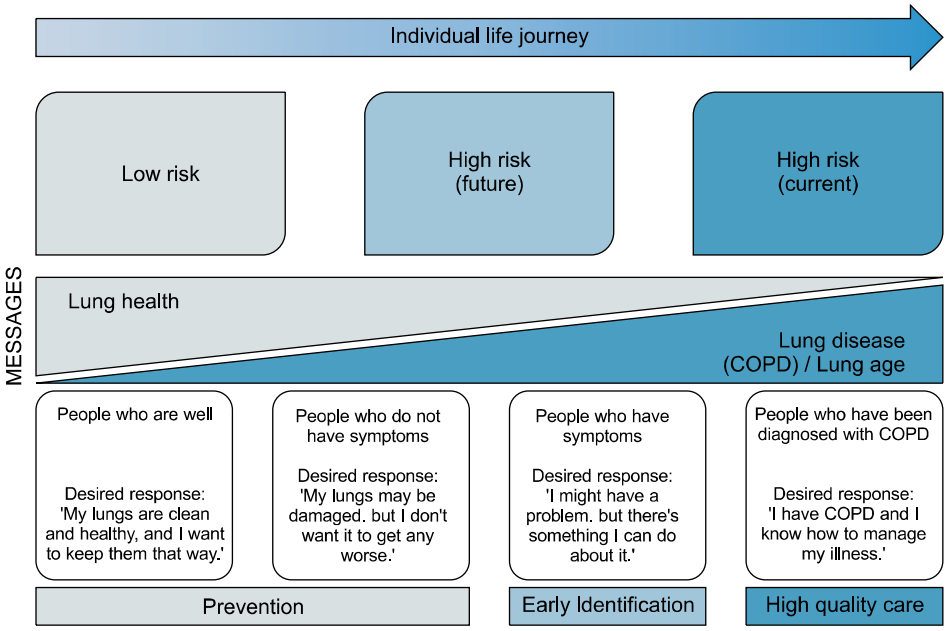

Figure 4. Matching the strategy to the risk of lung disease[6].

등록체계 개발에도 관심을 가졌다.

양질의 진료와 지속적인 관리를 위하여 만성질환 관리 모형의 일환으로 CPD 통합 진료서비스 제공 사업을 시행하여 성과를 보였으며, 근거 중심의 치료와 관리를 위한 임상진료 지침의 개발, 운동 및 호흡재활 프로그램 개발하고 적용하려고 하였다.

COPD 관리의 또 다른 측면으로 생애 말기 서비스에 대한 접근성 강화를 목표로 접근하여 양질의 생애말기 서비스를 제공하고 중증 COPD 환자에게 형평성 있는 서비스가 제공되는 것을 목적으로 하였다. 완화의료를 필요로 하는 기준을 마련하거나 제공하여야 할 서비스에 대한 정보와 지원 지침을 Figure 5와 같이 마련하여 제공하였다.

이외에도 COPD 예방 관리를 위한 제도적 지원 장치로 COPD 임상질지표 평가 결과를 토대로 일차 의사의 보상체계에 반영하는 제도를 운영하였다.

4) 기타 다른 국가의 COPD 관리 방안

핀란드의 경우 COPD와 천식에 대한 효과적인 프로그램의 국제적 기준을 수립하여 GOLD 보고서 발간 이전부터 10여년 간 다양한 프로그램을 운영하였다[7]. 그 예로, 금연(특히, 임신과 수유 중 금연), 가정 내, 학교, 직장에서 금연 분위기 조성, 흡연 시작을 차단하려는 노력, 어린이의 호흡기질환 예방, 직장에서의 먼지 노출 예방, 지역사회와 실내 공기질 관리 등이며, 흡연자, 임산부, 만성기침을 호소하는 어린이, 재발하는 호흡기 감염자 등의 고위험군에 따른 평가도구를 제시하였다. 이런 프로그램을 통하여 흡연율 감소, 폐기능 검사 증가, 입원율 감소 및 전체 비용, 환자 1인당 진료비 감소의 성과를 이뤘다. 이탈리아의 경우 학교에서의 호흡기계 질환 예방에 높은 우선 순위를 부여하여 실내 위험요인을 감소하기 위한 노력을 기울이고 환자와 보호자에게 양질의 정보를 제공하여 질병에 대해 올바르게 대처할 수 있도록 하려는 노력을 기울이고 있다.

3. 맺음말

COPD는 발병, 질환의 경과 및 질환에 따른 후유증 측면에서 만성적인 질환으로 긴 안목을 가지고 통합적인 장기적

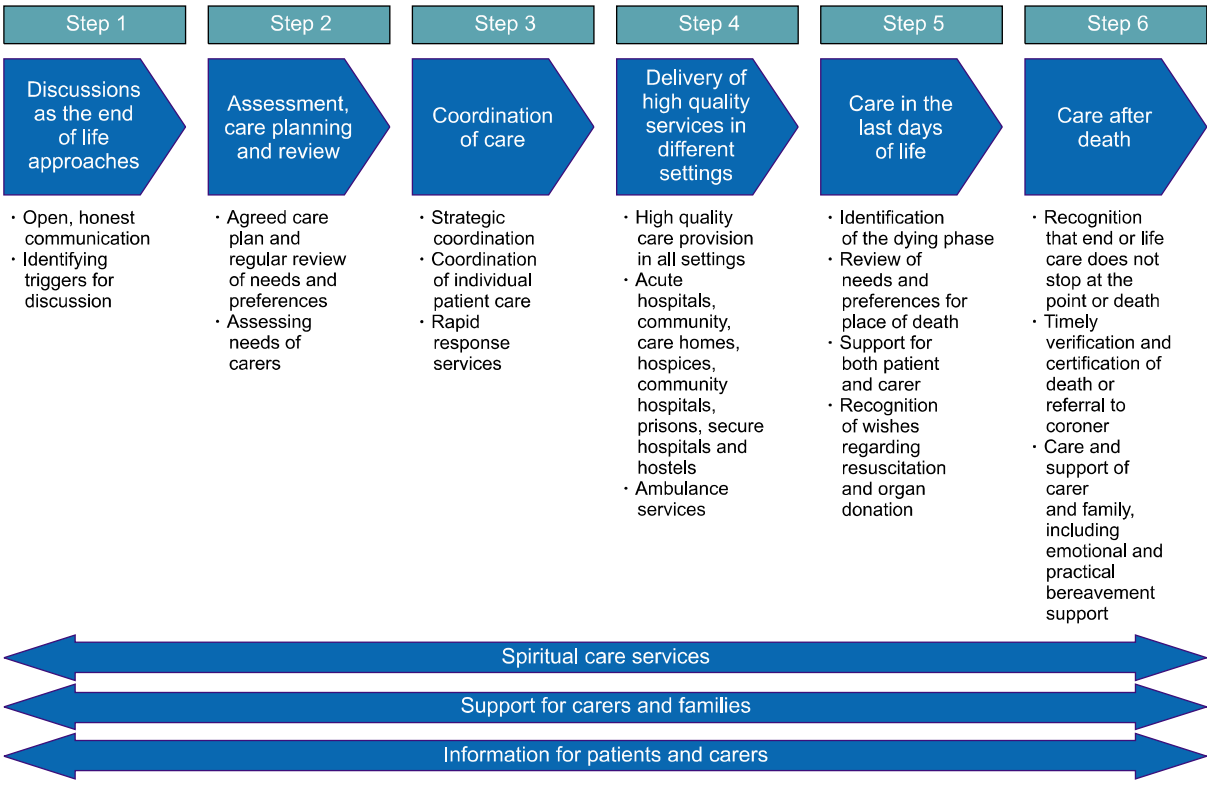

Figure 5. The end of life care pathway[6].

인 관리 프로그램이 필요한 질환이다. 대표적인 외국 사례를 간략히 살펴보았듯이, 효과적으로 COPD를 관리하기 위해서는 질환 발병 예방을 위한 위험요인의 관리, 조기 진단을 위한 노력, 적절한 치료, 재활 및 생애 말기 관리 서비스 등 다양한 측면에서 예방 활동이 필수적이다. 국내에서도 외국에서 소개된 일부 프로그램와 동일하거나 유사한 프로그램이 개발 또는 적용되고 있다. 그 예로 COPD 치료의 질향상을 위해서 적정성 평가 사업을 시행하거나 전문가를 중심으로 표준 진료 지침 및 교육 자료 개발, 환자 및 대국민 질환 예방 홍보 사업 등이 펼쳐지고 있으나, 아직도 COPD에 대한 효과적인 전략 마련이 부족하며, COPD를 극복하기 위해 국가적으로 체계적인 접근이 이뤄지지 못하고 있다. 나라마다 의료서비스 체계가 다를 수 있으나 COPD의 예방 및 관리 목표는 동일하며, 이런 목표를 효과적으로 이루기 위해서는 COPD와 관련된 다양한 직종/부처의 다학제적인 통합적 노력 및 협업이 필요하고, 의료서비스 체계의 지원/관리가 필요하며, 이를 뒷받침하기 위한 정부 및 관련 기관의 장기적인 관리 프로그램 개발 및 지원이 필수적이다.

References

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
2. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology 2016;21:14-23.
3. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. Respirology 2011;16:659-65.
4. WHO. WHO strategy for prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. Geneva: World Health Organization; 2016.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Strategic Framework for COPD Prevention. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011.

6. Department of Health, Medical Directorate, Respiratory Team. Consultation on a Strategy for Services for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in England. London: Department of Health; 2010.
7. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006;61:663-70.

VI COPD 환자의 폐암 선별과 수술 위험도 평가

고령은[1], 신수민[2], 이 현[1], 박혜윤[1]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 [1]호흡기내과, [2]흉부외과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitations with enhanced systemic inflammation. COPD is associated with numerous additional pulmonary and extrapulmonary manifestations, including the development of primary lung cancer. The risk of lung cancer in COPD patients is up to 5-fold higher than that in smokers without COPD, and lung cancer is a leading cause of death in patients with mild and moderate COPD. Furthermore, COPD patients are at an increased risk of pulmonary complications and poorer survival after lung cancer surgery compared with those without COPD. In particular, COPD patients with both moderate-to-severe airflow limitation and emphysema are at almost a 9-fold increased risk of postoperative pulmonary complications and poorer survival than patients with neither of these conditions. In lung cancer patients with untreated COPD, preoperative bronchodilator treatment may improve pulmonary function and the respiratory symptoms, enabling such patients to undergo curative lung resection and to exhibit fewer postoperative pulmonary complications. Integrated assessment of the severity of airflow limitation and emphysema status, and optimization of perioperative COPD management are essential to minimize postoperative pulmonary complications developing after lung resection surgery.

Key Words: COPD, Emphysema, Lung cancer, Surgery, Postoperative Complication

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

만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 비가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 폐질환이다[1]. 만성폐쇄성폐질환은 전 세계적으로 약 11.7%의 유병률을 보이고 있으며[2], 5차(2010년～2012년) 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)에 따르면 국내 40세 이상 인구의 약 13.7%(남성 23.3%, 여성 6.5%)가 만성폐쇄성폐질환을 가지고 있을 만큼 흔한 만성 질환이다[3]. 또한 같은 조사에 따르면 만성폐쇄성폐질환의 유병률은 2010년 12.2%에서 2011년 13.2%, 2012년 15.5%로 꾸준히 증가하고 있다[3]. 많은 만성폐쇄성폐질환 환자는 삶의 질과 예후에 영향을 미칠 수 있는 여러 동반 질환을 가지고 있다[4]. 이 중 폐암은 경증(mild) 및 중등도(moderate)의 만성폐쇄성폐질환 환자의 가장 주요한 사망 원인이다[5]. 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 발생 위험도는 만성폐쇄성폐질환이 없는 흡연자에 비해 2배에서 많게는 5배까지 높다[6]. 또 다른 연구에 의하면 새로 진단된 폐암 환자의 만성폐쇄성폐질환의 유병률은 50%로, 나이, 연령, 흡연력을 맞추어 조사한 일반 대조군의 유병률인 8%보다 유의하게 높았다[7].

우리나라는 2017년 4월부터 고위험 흡연자를 대상으로 폐암 검진 시범 사업을 시작하였고, 앞으로 폐암 검진 사업을 점진적으로 확대할 예정이다. 검진 대상자는 55세 이상 74세 이하의 30갑년 이상의 흡연력을 가진 현재 흡연자와 금연한지 15년 이내인 과거 흡연자이다[8].

폐암 검진 사업을 진행할수록 만성폐쇄성폐질환 환자에서 조기 폐암이 발견되는 경우는 더 많아질 것이다. 조기 폐암의 최우선 치료는 수술이지만 만성폐쇄성폐질환 환자는 폐암 수술 후 폐 합병증이 일반인보다 더 잘 발생하기 때문에 신중을 기해야 한다. 따라서 조기 폐암이 진단된 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 수술 전 수술 위험도 평가는 임상적으로 점점 더 중요해질 것이다.

2. 만성폐쇄성폐질환과 폐암의 연관성

만성폐쇄성폐질환의 대표적인 특징인 기류 제한(airflow limitation)과 폐기종(emphysema) 모두 폐암 발생과 밀접한 관련성이 있다. 미국에서 제1차 국민건강영양조사를 시행하였을 때, 심장과 폐의 건강 상태에 대한 설문조사와 폐기능 검사를 함께 받았던 5,402명을 22년동안 추적 관찰했을 때, 113명에서 폐암이 발생하였다. 이들 중 경증의 기류 제한과 정상 폐기능을 가진 대상자 사이에는 폐암의 발생 위험도의 차이가 없었던 반면, 중등도 또는 중증(moderate-to-severe)의 기류 제한이 동반된 경우에는 정상 폐기능을 가진 대상자에 비해 폐암 발생 위험도가 2.8배로 유의하게 높았다[9]. 폐확산능(DLco, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide)은 폐기종의 중증도를 대변한다고 잘 알려진 지표이다. BODE 코호트의 일부 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 한 연구에 의하면, 만성폐쇄성폐질환의 폐암 발생률은 폐확산능과 밀접한 관계를 보였다. 즉, 폐암 발생률은 폐확산능이 예측치의 80% 이상(DLco ≥80% predicted)인 환자군보다 예측치의 80% 미만(DLco＜80% predicted)인 환자군에서 유의하게 높았다[10]. 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 이용하여 측정된 폐기종 역시 폐암 발생과 관성이 높은 독립적인 인자였으며[11], 특히 폐기종과 기류 제한을 모두 가지고 있는 환자에서 폐암이 발생할 확률이 가장 높았다[12].

만성폐쇄성폐질환과 폐암의 연관성을 밝히기 위해 다양한 연구들이 진행되고 있으나, 만성폐쇄성폐질환이 폐암의 위험성을 증가시키는 원인은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 현재까지는 흡연, 유전적 감수성, 발암물질의 제거 장애 등을 원인으로 추정하고 있다. Malkinson 등은 쥐를 이용한 동물실험을 통해 만성폐쇄성폐질환에 의한 만성 염증반응이 기도의 반복적인 상피세포 손상과 세포의 순환율을 증가시키고 DNA의 오류를 증가시킨다고 보고하였다[13]. 또한 만성폐쇄성폐질환과 폐암은 다양한 유전학적인 감수성을 공유하고 있다. 염색체 6q와 염색체 12는 폐기능 저하와 폐암 발생에 영향을 주며, α1 antitrypsin과 microsomal epoxide hydrolase 등에 관계된 다양한 유전자가 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 발생과 연관성이 있음이 보고되었다[14-17]. 이에 더하여, Wang 등[18]은 염색체 15q24～25에 있는 CHRNA5-A3이 직접적으로 폐암 발생에 영향을 미칠 뿐만 아니라 흡연 습관과 만성폐쇄성폐질환을 통해서도 폐암 발생에 영향을 준다고 보고하였다. 만성폐쇄성폐질환과 폐암 사이의 유전적 연관성에 대한 연구는 여전히 진행 중이며, 폐암 환자에서 만성폐쇄성폐질환 환자의 분류에 대한 어려움을 극복하기 위해 폐기능 평가와 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서의 폐기종을 분류에 활용하는 노력도 함께 이루어지고 있다[19].

3. 만성폐쇄성폐질환이 동반된 폐암 환자의 수술적 치료와 수술 후 폐합병증 발생

폐암의 표준 수술법은 폐암이 포함되어 있는 폐엽 또는 그 보다 더 넓은 폐 조직을 절제하는 해부학적 절제술(anatomic resection)이다. 그러나 일부 환자는 이러한 근치적 수술(curative surgery)을 받을 수 있을 만큼 폐기능이 충분하지 않기 때문에, 설상 절제술(wedge resection)이나 분엽 절제술(sublobar resection) 같은 제한적인 폐 절제술(limited lung resection)을 받기도 한다. 제한적인 폐 절제술을 받은 환자의 예후에 대해서는 상반된 연구결과가 존재한다. 제한적인 폐 절제술을 받은 환자군과 폐엽 절제술(lobectomy)을 받은 환자군의 5년 생존율이 다르지 않다는 보고가 있는 반면[20,21], 제한적인 폐 절제술을 받은 환자군이 폐엽 절제술을 받은 환자군보다 폐암 재발률이 높았고, 5년 생존율도 낮았다는 연구결과도 있다[22,23]. 따라서 환자의 폐기능과 신체적 활동 정도가 근치적 수술을 견딜 수

있다면 가능한 근치적 수술을 시행해야 하겠지만, 폐기능이 충분하지 못할 경우 폐암의 병기, 종양의 크기 및 위치 등 을 고려하여 제한적인 폐절제술을 시행할 수 있을 것이다[6].

수술 가능한 병기로 폐 절제술을 받은 만성폐쇄성폐질환이 동반된 폐암 환자는 만성폐쇄성폐질환이 동반되지 않은 폐암 환자보다 폐암 절제술 후 폐 합병증이 잘 발생한다. Sekine 등[24]은 폐암으로 폐절제술을 시행한 만성폐쇄성폐질환 환자는 만성폐쇄성폐질환이 동반되지 않은 환자보다 공기 누출(prolonged air leak)과 기흉(pneumothorax), 폐허탈(atelectasis), 폐렴(pneumonia)의 발생률이 더 높았고, 가정산소치료(home O_2 supplement)를 포함한 산소치료나 기계 호흡 치료(mechanical ventilation)를 더 오래 받았다고 보고하였다.

만성폐쇄성폐질환의 중증도를 나타내는 두 가지 폐기능 지표인 1초간 노력성 폐활량(forced expiratory volume in 1 second, FEV_1)과 폐확산능은 폐암 환자의 수술 후 폐합병증 발생에 큰 영향을 미친다[25-29]. 흥미롭게도 이 두 지표의 감소는 독립적으로 폐암 수술 후 폐 합병증을 증가시킬 뿐 아니라 복합적으로 영향을 미치기도 하는데, 이 두 지표가 모두 감소할 경우(기류 제한과 폐기종이 모두 동반)에는 폐암 수술 후 폐 합병증 발생이 가중되는 효과가 있다. 최근 발표된 Shin 등[29]의 연구에 의하면, 중증도 이상의 기류 제한과 폐기종이 동반된 경우에 기류제한과 폐기종이 모두 없는 경우에 비해 폐암 수술 후 폐 합병증이 약 9배가 더 많이 발생하였다.

4. 폐암 수술 후 만성폐쇄성폐질환 환자의 장기 생존에 영향을 미치는 인자

여러 후향적 연구들은 만성폐쇄성폐질환을 동반한 폐암 환자가 만성폐쇄성폐질환을 동반하지 않은 폐암 환자에 비해 전체 생존율이 유의하게 낮다고 보고하였다[24,29-31]. 만성폐쇄성폐질환 환자의 1초간 노력성 폐활량 또는 폐확산능의 감소는 폐암 수술 후 만성폐쇄성폐질환 환자의 장기 생존에 영향을 미치는 매우 중요한 인자이다[28]. 이 두 지표가 모두 낮은, 즉 중등도 및 중도의 기류 제한과 폐기종을 동시에 가지고 있는, 폐암 환자는 기류제한과 폐기종이 모두 없는 폐암 환자보다 장기 생존율이 낮았다[29].

5. 폐암 수술 전 만성폐쇄성폐질환의 관리

만성폐쇄성폐질환 환자의 수술 후 폐 합병증은 수술 후 1초간 노력성 폐활량 또는 폐확산능이 예측치의 30～40% 미만일 때 증가한다[1,25]. 따라서, 수술 전 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐기능을 최대한 향상시켜 폐암 수술을 진행하면 폐암 수술 후 발생하는 폐합병증을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 목적으로 시도해 볼 수 있는 치료는 기관지 확장제 흡입 치료와 호흡 재활이다. 한 연구에 의하면 폐암 수술 전 새로 진단된 21명의 만성폐쇄성폐질환 환자에게 2주간 tiotropium 흡입 치료를 시행했을 때 수술 전 1초간 노력성 폐활량이 의미있게 향상되었고 호흡기 증상 또한 호전되었다. Tiotropium 사용에 의한 부작용은 없었다[32]. 또 다른 연구는 폐암 수술을 받은 104명의 중증도-중증 만성폐쇄성 환자를 수술 전후로 tiotropium 흡입 치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군으로 나누어 후향적으로 비교하였는데, tiotropium 흡입 치료를 시행한 군에서 수술 후 심폐질환 합병증이 더 적게 발생하였고, 염증 반응을 나타내는 혈액 생체 지표(biomarker)인 백혈구와 CRP (C-reactive protein)가 수술 후에 유의 있게 낮았다고 보고하였다[33]. 이와 더불어, 호흡 재활이 만성폐쇄성폐질환 환자의 운동능력을 향상시키고 호흡곤란을 포함한 증상 개선 효과가 있는 것을 고려할 때, 수술 전 호흡 재활은 폐암 수술 후 폐 합병증을 줄일 수 있을 것으로 기대된다[34-36]. 또한 만성폐쇄성폐질환 환자는 폐암 진단 당시에도 흡연 중인 경우가 많으므로 수술 전에는 반드시 금연을 권유하여 폐암 수술 후 폐 합병증 발생을 예방해야 한다[37-39].

6. 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 선별(Screening)

국내에서는 2017년 4월부터 폐암 검진 시범 사업이 시작되었다. 폐암 검진 시범 사업은 나이와 흡연력에 바탕을 두고 시행하는 사업으로, 만성폐쇄성폐질환 동반 유무는 고려하고 있지 않다. 따라서 현재까지는 만성폐쇄성폐질환

환자를 위한 폐암 검진 권고 사항이 따로 존재하지 않고, 비흡연 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 폐암의 위험이 증가하지 않는다는 보고도 있기 때문에[40], 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 일반인과 동일한 기준을 적용하여 폐암 검진을 시행하면 될 것으로 생각된다.

7. 결론

폐암은 만성폐쇄성폐질환의 주요한 동반 질환으로 만성폐쇄성폐질환의 예후에 매우 중요하다. 또한 만성폐쇄성폐질환은 수술적 절제를 시행한 폐암 환자의 수술 후 폐합병증 발생과 장기 생존율에 영향을 미치는 매우 중요한 인자이다. 특히, 기류 제한과 폐기종이 동시에 있는 경우 폐암 수술 후 폐 합병증 발생이 높고 장기 생존율이 낮다. 따라서 적절한 흡입기 사용, 호흡 재활, 금연 등을 포함한, 수술 전 최적화된 만성폐쇄성폐질환 치료가 폐암 수술 전에 반드시 필요하다. 만성폐쇄성폐질환 환자를 위한 폐암 검진 권고안이 아직까지 존재하지는 않기 때문에, 만성폐쇄성폐질환 환자도 일반적인 폐암 검진 권고안에 따라 폐암 선별 검진을 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

References

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Internet]. 2017 [cited 2017 March]. Available from: http://www.goldcopd.org.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health 2015;5:020415.
3. Park H, Jung SY, Lee K, Bae WK, Lee K, Han JS, et al. Prevalence of chronic obstructive lung disease in Korea using data from the fifth Korea national health and nutrition examination survey. Korean J Fam Med 2015;36:128-34.
4. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:728-35.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 1994;272:1497-505.
6. Raviv S, Hawkins KA, DeCamp MM Jr, Kalhan R. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: enhancing surgical options and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1138-46.
7. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J 2009;34:380-6.
8. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
9. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. Arch Intern Med 2003;163:1475-80.
10. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:913-9.
11. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. Chest 2007;132:1932-8.
12. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:738-44.
13. Malkinson AM. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review. Exp Lung Res 2005;31:57-82.
14. Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:16-22.
15. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. Arch Intern Med 2008;168:1097-103.
16. Lee WJ, Brennan P, Boffetta P, London SJ, Benhamou S, Rannug A, et al. Microsomal epoxide hydrolase poly-

morphisms and lung cancer risk: a quantitative review. Biomarkers 2002;7:230-41.
17. Li H, Fu WP, Hong ZH. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A comprehensive meta-analysis. Oncol Lett 2013;5:1022-30.
18. Wang J, Spitz MR, Amos CI, Wilkinson AV, Wu X, Shete S. Mediating effects of smoking and chronic obstructive pulmonary disease on the relation between the CHRNA5-A3 genetic locus and lung cancer risk. Cancer 2010;116:3458-62.
19. El-Zein RA, Young RP, Hopkins RJ, Etzel CJ. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease and/or lung cancer: important considerations when evaluating risk. Cancer Prev Res (Phila) 2012;5:522-7.
20. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. Br J Cancer 2005;92:1033-7.
21. Griffin JP, Eastridge CE, Tolley EA, Pate JW. Wedge resection for non-small cell lung cancer in patients with pulmonary insufficiency: prospective ten-year survival. J Thorac Oncol 2006;1:960-4.
22. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1087-93; discussion 1093-4.
23. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, Hinterberger L, Stoelben E, Hasse J, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:522-7.
24. Sekine Y, Behnia M, Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. Lung Cancer 2002;37:95-101.
25. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. Am Rev Respir Dis 1989;139:902-10.
26. Wang J, Olak J, Ultmann RE, Ferguson MK. Assessment of pulmonary complications after lung resection. Ann Thorac Surg 1999;67:1444-7.
27. Yano T, Yokoyama H, Fukuyama Y, Takai E, Mizutani K, Ichinose Y. The current status of postoperative complications and risk factors after a pulmonary resection for primary lung cancer. A multivariate analysis. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:445-9.
28. Berry MF, Yang CJ, Hartwig MG, Tong BC, Harpole DH, D'Amico TA, et al. Impact of pulmonary function measurements on long-term survival after lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2015;100:271-6.
29. Shin S, Park HY, Kim H, Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Joint effect of airflow limitation and emphysema on postoperative outcomes in early-stage nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 2016;48:1743-50.
30. Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M, Iwata T, Nakajima T, Yasufuku K, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection. Ann Thorac Surg 2007;84:946-50.
31. Zhai R, Yu X, Shafer A, Wain JC, Christiani DC. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. Chest 2014;145:346-53.
32. Kobayashi S, Suzuki S, Niikawa H, Sugawara T, Yanai M. Preoperative use of inhaled tiotropium in lung cancer patients with untreated COPD. Respirology 2009;14:675-9.
33. Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Nakagiri T, et al. Inhaled tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery. Surg Today 2014;44:285-90.
34. Stav D, Raz M, Shpirer I. Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med 2009;9:26.
35. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. Chest 2005;128:673-83.
36. Ries AL, Make BJ, Lee SM, Krasna MJ, Bartels M, Crouch R, et al. The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. Chest 2005;128:3799-809.
37. Yildizeli B, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Chataigner O, Dartevelle PG. Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:95-102.
38. Suzuki M, Otsuji M, Baba M, Saitoh Y, Iizasa T, Shibuya K, et al. Bronchopleural fistula after lung cancer surgery.

Multivariate analysis of risk factors. J Cardiovasc Surg (Torino) 2002;43:263-7.
39. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. Chest 2005;127:1977-83.
40. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. Lancet Respir Med 2013;1:543-50.

VII 비흉부 수술에서 COPD 환자의 호흡기 위험도 평가

김태훈[1,2], 오연목[1]

[1]울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, [2]CHA 의과학대학교 분당차병원 내과

Postoperative pulmonary complications (PPCs) are one of the most important causes of postoperative morbidity and mortality in non-thoracic as well as thoracic surgery. However, PPCs are diversely defined as from transient hypoxia and bronchospasm to long-term respiratory failure, including weaning failure and reintubation. Generally, PPCs are associated with various preoperative and intraoperative conditions, such as age, smoking habit, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary hypertension, sleep apnea, nutritional status, physical activity, surgical site, operation time, general anesthesia, muscle relaxants, emergency operation, intraoperative bleeding, and laparoscopic surgery. Although COPD has been considered a significant risk factor for PPCs, it remains still uncertain facets due to heterogeneity of COPD. Most studies have shown that severe or symptomatic COPD was associated with an increased prevalence of PPCs in various settings. However, recent paper suggested that mild-to-moderate COPD was not significantly associated with development of PPCs in non-thoracic surgery.

Key Words: COPD, Postoperative pulmonary complications, Abdominal surgery, Risk factor

Corresponding author: Yeon-Mok Oh, M.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3136, Fax: +82-2-3010-4650, E-mail: ymoh55@amc.seoul.kr

1. 서론

수술 이후에 발생하는 호흡기 합병증은 작은 수술의 경우에는 약 1～2%가 발생하며, 상복부나 흉부 수술의 경우 10～20%가 발생하는 것으로 알려져 있다[1]. 이들 호흡기 합병증은 재원 기간의 증가시키며, 사망률을 높이는 것으로 알려져 있다. 또한 기계 환기 유지로 인한 중환자실 재원 기간의 증가와 퇴원 후 재입원의 빈도에도 영향을 줌으로써, 결국 의료 비용 상승을 유발한다[2-4]. 흉부 수술 이후에 발생하는 직접적인 호흡기계의 영향뿐만 아니라, 비흉부 수술 이후에도 간접적 요소에 의한 호흡기 합병증 발생의 위험성은 상존하고 있다.

복부 수술 이후에 발생하는 호흡기 합병증은 여러 요인에 의해서 영향을 받는다. 특히, 만성폐쇄성폐질환(COPD, chronic obstructive pulmonary disease)은 복부 및 흉부 수술을 받은 환자에서 호흡기 합병증의 빈도를 높이고 사망률을 높이는 주요한 원인 중에 하나로 알려져 있다[5-9]. 만성폐쇄성폐질환은 지속적인 기류 제한을 특징으로 하는 질병으로, 폐기능 검사에서 기관지 확장제 흡입 후 1초간 노력성 호기량(FEV_1)과 노력성 폐활량(FVC)의 비율이 0.7 이하로 기류 제한이 확인되면 만성폐쇄성폐질환으로 진단할 수 있다[10]. 이렇게 쉽게 적용이 가능한 폐기능 검사가 수술 전 호흡기 평가의 일환으로 널리 사용되면서 호흡기 증상이 없거나 경미한 수술 전 환자에서도 만성폐쇄성폐질환으로 진단되는 경우가 많아지고 있다. 실제로 만성폐쇄성폐질환 환자에 대한 연구에서 경도 혹은 중등도 이하 폐기능 저하를 보이는 환자들이 증가하고 있다[11,12]. 따라서 다양한 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 수술 후 호흡기

합병증의 발생의 위험도를 평가하여 예측하고, 이를 적절히 대비하는 것이 중요하다고 할 수 있겠다.

2. 비흉부 수술 후 호흡기 합병증 위험 인자

여러 논문에서 수술 후 호흡기 합병증의 위험 인자를 확인하기 위해서 여러 변수들을 적용하여 분석하였다. 일반적으로 사용되는 변수들 중에서 수술 전 위험 요인으로는 만성폐쇄성폐질환, 나이, 흡연력, 폐 고혈압, 수면 무호흡증, 영양 상태, 전신 기능 상태 등이 있으며, 수술과 관련된 위험 요인으로는 수술 부위, 전신 마취, 근육이완제, 수술 및 마취 시간, 응급 수술 등이 알려져 있다. 일부 논문에서는 이들을 이용해 점수화된 분석 방법을 보여주고 있다[13,14].

수술 전 환자의 호흡기 합병증의 위험도를 평가하기 위해서는 자세한 병력 청취와 신체 검사가 기본이다. 병력 청취를 통해서 호흡기 증상, 과거 호흡기 질환 여부와 치료 상태, 흡연력, 그리고 운동 능력에 대한 확인이 진행되어야 한다. 흉부 방사선 촬영의 경우에 그 역할이 제한되어 있지만, 비흉부 수술이라고 할지라도 40세 이상의 심폐 질환이 있었던 환자에서 중간 크기 이상의 수술을 받는 경우에는 확인하는 것이 일반적이다. 최근에는 폐기능 검사가 수술 전 호흡기를 평가하는 검사로 많이 사용되고 있으며, 폐쇄성 기도 질환의 확인을 위해서는 기관지 확장제 사용 전과 후의 검사를 모두 진행하는 것이 바람직하다. 폐기능 검사에서 중등도 이상의 기도 폐쇄를 보이는 경우이거나 만성폐질환을 가진 경우에는 추가적으로 동맥혈 가스 분석 검사를 진행할 수 있다. 폐 고혈압의 상태 확인을 위한 심전도 검사, 심장 초음파 검사, 6분 도보 검사, 심폐 운동 검사가 요구되는 경우도 있다.

수술과 관련되는 위험 요소들은 수술이 시작된 이후에 얻을 수 있는 정보가 많기 때문에, 수술 중에 마취를 시행하는 마취과 의사와 수술하는 외과 의사가 숙지하여야 할 부분이 많다. 비흉부 수술 중에서, 상복부 수술은 수술 후 횡격막 기능장애에 중요한 역할을 하며, 이로 인해 수술 후 호흡기 합병증의 발생의 위험이 증가한다고 알려져 있다[15-18]. 하지만 일부 논문에서는 식도 절제술 환자가 포함되어 있어 해석에 주의를 요한다[4]. 복강경 수술과 개복 수술의 차이 또한 여러 논문에서 언급되고 있으나, 메타 분석에서는 복강경 수술이 폐기능을 좀 더 보존시키고, 수술 후 호흡기 합병증의 빈도를 낮추는 것으로 나타나고 있다[19,20]. 장시간의 수술은 앙와위 자세와 전신 마취제의 오랜 노출로 인해서 간접적으로 폐기능을 감소시키고, 면역 반응과 가스 교환 능력의 변화를 유발하는 것으로 알려져 있다[21]. 일반적으로 응급 수술도 사전에 준비된 비응급 수술에 비해서 호흡 부전과 사망률을 높이는 것으로 알려져 있다[22]. 수술 후 발생한 급성호흡부전증후군(ARDS, acute respiratory distress syndrome)에 대한 연구에서는 수술 중 수혈과 연관된 급성 폐 손상 및 대량 수혈 자체가 수술 후 급성호흡부전증후군의 주요 예측 인자 중의 하나로 설명하고 있다[23]. 만성폐쇄성폐질환을 가진 환자에서도 수술 중 출혈과 그에 따른 수혈이 수술 후 호흡기 합병증의 위험 요인으로 언급되고 있다[24].

3. 비흉부 수술 후 호흡기 합병증

수술 후 호흡기 합병증은 명확하게 진단 기준이 정의되어 있는 것은 아니며, 이에 대한 정의는 여러 논문에서 다양하게 적용되고 있다. 그 다양한 정의에 따라서 수술 후 호흡기 합병증의 빈도와 그 위험 인자도 영향을 받을 수 밖에 없다. 대부분의 수술 후 호흡기 합병증은 호흡 부전, 기계 환기, 48시간 이상의 기관 삽관, 폐렴을 의미하며, 일부는 화농성 기관지염, 무기폐, 기관지 경련 등을 언급하기도 한다[1,25]. 본문에서는 복부 수술 후 발생한 호흡기 합병증에 대해서 좀더 살펴보기로 한다.

1990년대에 수행된 한 연구에서는 상복부 수술 후 24시간 이내에 발생한 중증 호흡기 합병증(SRCs, Severe Respiratory Complications)에 대해서 고체온, 흉부 영상의 변화, 임상 양상(기침, 가래, 호흡곤란, 흉통, 흉부 불편감), 빈맥, 급성 호흡부전(PaO_2 ＜50 mmHg, $PaCO_2$ ＞45 mmHg), 기관 삽관의 필요성을 통해서 정의하였다[26]. 이 연구에서는 14%의 중증 호흡기 합병증 환자가 발생하는 것으로 확인되었다. 또 다른 과거의 전향적 관찰 연구에서는 복부 수술을 받은 400명의 환자에서 수술 후 6일 이내에 48시간 이상 발생한 새로운 기침과 가래, 비정상 호흡음, 고체온, 영상학적 무기폐나 음영 변화, 임상의사가 무기폐나 폐렴으로 기록을 남긴 경우를 통해서 수술 후 발생한 호흡기

합병증으로 정의하였다[18]. 이 경우에는 22.5%의 호흡기 합병증이 발생하는 것으로 보고하였다.

2000년대 수행된 전향적 관찰 연구에서도 위의 두 연구와 비슷하게 수술 후 합병증을 정의하기 위한 기준을 적용하였으며, 13%의 환자에서 수술 후 호흡기 합병증이 발생하는 것으로 보고하였다[27]. 이 연구에서는 흉부 영상소견, 체온, 산소포화도, 객담의 양상이나 배양결과, 백혈구의 증가나 항생제의 처방, 비정상 청진음, 또는 의사의 진단을 기준으로 이용하였다.

수술의 또 다른 주체인 마취과 의사의 시각에서는 수술 후 호흡기 합병증은 수술 직후에 회복실에서 발생한 기관지 경련과 저산소증을 의미하기도 하며, 상복부 위장관 수술 이후에 1.9%와 1.5%의 빈도로 발생하는 것을 보고하였다[28]. 비교적 최근에 마취과에서 진행된 전향적 연구에 의하면, 5,384명의 흉부 수술을 포함하는 환자들 중에 4.2%에서 수술 후 호흡 부전(Postoperative respiratory failure, PRF)이 발생하였다고 보고하였다[15]. 이들은 수술 후 5일 이내에 발생한 호흡 부전으로 산소 포화도와 기계 환기 여부 및 적용 상태에 따라서 경증, 중등도, 중증의 3단계로 나눠서 분류하기도 하였다.

수술 후 합병증에 대한 연구 중에서 가장 대규모의 연구인 National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)의 자료에서는 수술 후 호흡기 합병증을 수술 후 발생한 폐렴, 기관 재삽관, 그리고 기계 환기 이탈 실패로 정의하였다. 2005년에서 2012년 동안에 주요 복수 수술 대상자(식도 절제술 포함) 165,196명의 5.8%에서 수술 후 호흡기 합병증(수술 후 폐렴 3.2%; 기관 재삽관 3.0%; 기계 환기 이탈 실패 2.8%)이 발생했다고 보고하였다[4]. 한편, 2007년에서 2008년까지의 전체 수술 환자 468,795명의 자료를 이용한 연구에서는 수술 후 폐렴이 1.63%, 기관 재삽관이 1.4%, 그리고 기계 환기 이탈 실패가 2.32% 발생했다고 보고하였다[5].

최근의 연구에서는 수술 후 발생한 폐렴, 흉막 삼출액, 무기폐를 수술 후 호흡기 합병증으로 정의하였으며[24], 또 다른 연구에서는 호흡곤란의 원인에 해당되는 폐렴, 폐 부종, 무기폐, 폐 혈전색전증, 그리고 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화를 복부 수술 후 발생한 호흡기 합병증으로 언급하였으며, 전체의 16.3%의 환자에서 발생한 것으로 보고하였다[29].

4. 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 비흉부 수술 후 호흡기 합병증의 위험도

만성폐쇄성폐질환이 비흉부 수술 후 호흡기 합병증의 발생에 미치는 영향에 대해서는 현재까지 여러 연구가 진행되었다.

상복부 수술 환자를 대상으로 한 연구에서는 만성폐쇄성폐질환이 수술 후 호흡기 합병증 발생의 위험 인자라고 1995년에 보고하였으며, 이어진 또 다른 연구에서 저하된 FEV_1이 상복부 수술 후 호흡기 합병증의 독립된 위험 인자 중에 하나라고 보고하였다(OR, 0.93; 95% CI, 0.88～0.98; $p<0.01$)[26]. 2000년대 초, 임상적으로 진단된 만성폐쇄성폐질환 환자가 포함된 한 상복부 수술 환자에 대한 연구에서는 만성폐쇄성폐질환이 수술 후 호흡기 합병증 발생의 중요한 위험 인자로 보고되었다(OR, 1.87; 95% CI, 1.11～3.15; $p=0.019$)[28]. 만성폐쇄성폐질환을 포함하는 호흡기 질환이나 만성 폐 질환으로 분류되어 진행된 전향적 연구에서도, 수술 전 만성 호흡기 질환의 여부는 수술 후 호흡기 합병증 발생에 위험 인자로 확인되었다[15,27].

그러나 앞서 언급된 대부분의 연구들은 만성폐쇄성폐질환 자체가 비흉부 수술 후 호흡기 합병증 발생에 미치는 영향을 설명하기에는 충분하지 못하였으며, 만성폐쇄성폐질환의 중증도에 따른 차이를 반영하지 못하였다. 하지만, 최근에 발표된 연구 결과들은 이들에 조금 더 상세한 설명을 제공하고 있다.

가장 대표적인 연구는 2007년에서 2008년까지의 NSQIP 자료를 이용한 연구로, 전체 대상자 중에서 4.8%의 환자가 만성폐쇄성폐질환(증상이 있거나 중등도 이상의 만성폐쇄성폐질환)으로 분류되었으며, 만성폐쇄성폐질환이 수술 후 높은 이환율(OR, 1.35; 95% CI, 1.30～1.40; $p<0.001$)과 사망률(OR, 1.29; 95% CI, 1.19～1.39; $p<0.001$)을 보이는 것으로 보고하였다[5]. 수술 후 폐렴(OR, 1.71; 95% CI, 1.59～1.83; $p<0.001$), 기관 재삽관(OR, 1.54; 95% CI, 1.42～1.66; $p<0.001$), 그리고 48시간 이내에 기계 환기 제거 실패(OR, 1.45; 95% CI, 1.35～1.56; $p<0.001$)에서 통계적으로 만성폐쇄성폐질환 환자에서 높은 위험도를 보였다. 이어진 2005년에서 2012년까지의 주요 상복부 수술 환자를

대상으로 한 NSQIP 연구에서는 수술 후 호흡기 합병증의 여러 위험 요소에 대해서 언급하고 있으며, 중증의 만성폐쇄성폐질환 역시 중요한 위험 인자로 보고 하였다(OR, 1.9; 95% CI, 1.8～2.0; p＜0.0001)[4].

만성폐쇄성폐질환을 가진 환자만을 대상으로 한 연구에서는 약 4.9%의 수술 후 호흡기 합병증이 발생하였으며, 상복부 수술(OR, 3.16; 95% CI, 1.21～8.24; p=0.019)과 수술 중에 대량 출혈(OR, 1.59; 95% CI, 1.05～2.41; p=0.028)이 발생한 경우에 호흡기 합병증의 발생의 위험이 높음을 보고하였다[24]. 하지만, 일반적으로 고위험군으로 생각되는 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 그룹 C와 D에 해당되는 경우에는 수술 후 호흡기 합병증의 위험도가 높지 않았다(OR, 1.10; 95% CI, 0.19～6.51; p=0.914).

최근의 보고에 따르면, 경증과 중등도의 만성폐쇄성폐질환의 경우에는 복부 수술 후 호흡기 합병증의 발생이 대조군과 비교해서 높지 않았으며, 위험도를 조정한 다변량 분석에서도 경증과 중등도의 만성폐쇄성폐질환은 통계적으로 의미 있는 위험도를 보이지 못하였다(OR, 0.79; 95% CI, 0.31～2.03; p=0.628)[29]. 오히려, 전년도에 호흡기 문제로 입원 치료를 받았는지 여부(OR, 4.20; 95% CI, 1.52～11.59), 응급 수술(OR, 3.93; 95% CI, 1.75～8.82), 대량 수혈(OR, 1.09; 95% CI, 1.05～1.14), 복강경 수술(OR, 0.41; 95% CI, 0.18～0.93)이 수술 후 호흡기 합병증의 발생과 연관이 있는 것으로 설명하였다.

5. 결론

만성폐쇄성폐질환이 수술 후 호흡기 합병증 발생에 미치는 영향에 대해서는 여러 연구가 진행되어 왔다. 하지만, 수술 후 호흡기 합병증에 대한 불분명한 정의와 만성폐쇄성폐질환 자체의 이질성(heterogeneity)으로 인해서, 아직도 명확하지 않은 부분이 많이 존재한다. 그럼에도 불구하고, 최근의 연구들은 증상이 없는 혹은 경증의 만성폐쇄성폐질환 환자에서 수술 후 호흡기 합병증 발생의 위험도가 중증의 만성폐쇄성폐질환과 같이 높지는 않을 것이라는 점을 시사하고 있다.

References

1. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2006;144:581-95.
2. Carey K, Stefos T, Zhao S, Borzecki AM, Rosen AK. Excess costs attributable to postoperative complications. Med Care Res Rev 2011;68:490-503.
3. Sabaté S, Mazo V, Canet J. Predicting postoperative pulmonary complications: implications for outcomes and costs. Curr Opin Anaesthesiol 2014;27:201-9.
4. Yang CK, Teng A, Lee DY, Rose K. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. J Surg Res 2015;198:441-9.
5. Gupta H, Ramanan B, Gupta PK, Fang X, Polich A, Modrykamien A, et al. Impact of COPD on postoperative outcomes: results from a national database. Chest 2013;143:1599-606.
6. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 1992;152:967-71.
7. Linden PA, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Lukanich J, Mentzer S, et al. Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. Chest 2005;127:1984-90.
8. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey JG, Spiliopoulos A, Ellenberger C, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. Ann Thorac Surg 2006;81:1830-7.
9. Fields AC, Divino CM. Surgical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing abdominal operations: An analysis of 331,425 patients. Surgery 2016;159:1210-6.
10. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, manage-

ment, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347-65.
11. Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Prevalence and global initiative for chronic obstructive lung disease group distribution of chronic obstructive pulmonary disease detected by preoperative pulmonary function test. PLoS One 2015;10:e0115787.
12. Park HJ, Leem AY, Lee SH, Song JH, Park MS, Kim YS, et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1571-82.
13. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J; Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 2001;135:847-57.
14. Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, et al. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. Mayo Clin Proc 2013;88:1241-9.
15. Canet J, Sabaté S, Mazo V, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, et al. Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre European cohort: A prospective, observational study. Eur J Anaesthesiol 2015;32:458-70.
16. Berdah SV, Picaud R, Jammes Y. Surface diaphragmatic electromyogram changes after laparotomy. Clin Physiol Funct Imaging 2002;22:157-60.
17. Ferreyra G, Long Y, Ranieri VM. Respiratory complications after major surgery. Curr Opin Crit Care 2009;15:342-8.
18. Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. Chest 1997;111:564-71.
19. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Cao N, Chen Y, Zhao P, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials. Surg Endosc 2013;27:2466-80.
20. Damiani G, Pinnarelli L, Sammarco A, Sommella L, Francucci M, Ricciardi W. Postoperative pulmonary function in open versus laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of the Tiffenau index. Dig Surg 2008;25:1-7.
21. Licker M, Schweizer A, Ellenberger C, Tschopp JM, Diaper J, Clergue F. Perioperative medical management of patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007;2:493-515.
22. Visser A, Geboers B, Gouma DJ, Goslings JC, Ubbink DT. Predictors of surgical complications: A systematic review. Surgery 2015;158:58-65.
23. Blum JM, Stentz MJ, Dechert R, Jewell E, Engoren M, Rosenberg AL, et al. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative acute respiratory distress syndrome in a general surgical population. Anesthesiology 2013;118:19-29.
24. Kim HJ, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Impact of GOLD groups of chronic pulmonary obstructive disease on surgical complications. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:281-7.
25. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. Am J Med 2002;112:219-25.
26. Barisione G, Rovida S, Gazzaniga GM, Fontana L. Upper abdominal surgery: does a lung function test exist to predict early severe postoperative respiratory complications? Eur Respir J 1997;10:1301-8.
27. Scholes RL, Browning L, Sztendur EM, Denehy L. Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory co-morbidity, predicted VO2max and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study. Aust J Physiother 2009;55:191-8.
28. Sakai RL, Abrão GM, Ayres JF, Vianna PT, Carvalho LR, Castiglia YM. Prognostic factors for perioperative pulmonary events among patients undergoing upper abdominal surgery. Sao Paulo Med J 2007;125:315-21.
29. Kim TH, Lee JS, Lee SW, Oh YM. Pulmonary complications after abdominal surgery in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:2785-96.

VIII COPD 환자군 분류에 따른 예후

이창훈

서울대학교병원 호흡기내과

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 and 2017 applied ABCD classification, which emphasized the assessment of both patients' symptoms and the risk of future events in order to guide therapy. However, the predicting ability of these assessment tools has not been fully investigated. In this review, I presents that there are lack of evidence that GOLD 2011, GOLD 2017 and Korean GaNaDa assessment tools predict mortality and exacerbation risk better than GOLD grade. Further studies are needed.

Key Words: GOLD, ABCD, GaNaDa, Mortality, Exacerbation

Corresponding author: Chang-Hoon Lee, M.D., Ph.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@empal.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, 이하 COPD)은 지속적인 기류제한과 이에 따른 지속적인 호흡기계 증상을 특징으로 하는 만성 호흡기질환이다. 전세계적으로 중요한 COPD 문헌인 GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease)는 1초 강제날숨량(forced expiratory volume in one second, 이하 FEV_1)의 예측값 대비 비율(이하 FEV_1%)로써 환자 분류를 하였으나(이를 GOLD grade라 한다) GOLD 2011 지침[1] 이후 여러 지침들은 다면적인 환자분류법을 도입하여 적용하고 있다. 최근 GOLD 2017 지침은 개정판을 통해 환자 분류에서 FEV_1을 상당히 배제[2]하였으나 국내 지침은 이를 수용하지 않기로 한 바도 있다. 이 글에서는 GOLD grade, GOLD 2011, GOLD 2017, 국내 환자분류법(이하 가나다 분류법)에 따른 예후에 대해 정리해 보고자 한다.

2. 본론

1) 환자 분류법 내용

(1) GOLD grade (Figure 1A)

FEV_1%으로 GOLD 1, 2, 3, 4로 분류한다. 기준값들은 80%, 50%, 30%이다.

(2) GOLD 2011 (Figure 1B)[1]

현재 증상과 미래 위험이라는 두가지 측면의 환자분류법을 채택하였다. 증상은 호흡곤란 뿐 아니라 기침, 가래와 같은 다른 호흡기 증상과 이로 인한 일상생활의 불편, 무력감을 포함한 CAT (COPD Assessment Test)과 같은 설문점수를 같이 평가하도록 하였다. CAT은 SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire)로부터 개발된 8개 항목 설문이다. mMRC (modified Medical Round Council) grade 2와 CAT (COPD Assessment Test) 10점을 기준으로 증상이

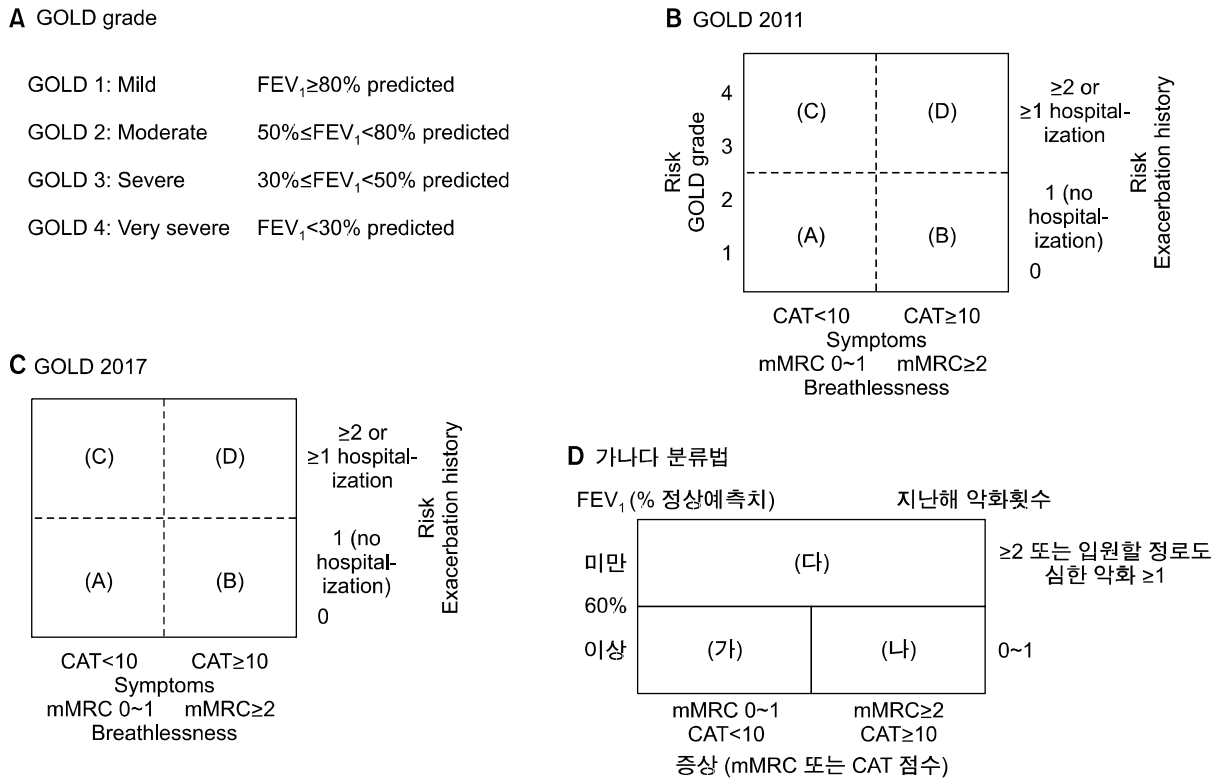

Figure 1. COPD assessment tools. (A) GOLD grade, (B) GOLD 2011, (C) GOLD 2017, (D) KATRD 가나다.

심한 군(more symptom)과 가벼운 군(less symptom)으로 분류한다. 위험에서는 $FEV_1\%\geq 50\%$ (GOLD grade 1, 2)는 저위험(low risk), $FEV_1\%<50\%$ (GOLD 3, 4)는 고위험(high risk)으로 분류하면서 지난 1년 동안의 급성 악화 병력을 같이 판단하도록 하였다. 지난 1년 동안 급성 악화가 2회 이상 또는 급성 악화로 인한 입원이 1회 이상인 경우는 고위험으로 분류한다. 이를 바탕으로 증상이 가볍고 저위험이면 A, 증상이 심하고 저위험이면 B, 증상이 가볍고 고위험이면 C, 증상이 심하고 고위험이면 D로 분류하는 ABCD 분류법이 등장하였다.

(3) GOLD 2017 (Figure 1C)[2]

GOLD 2011의 환자분류법에서 GOLD grade를 배제한 것이 특징이다. GOLD grade는 완전히 빠지지는 않았지만 치료를 위한 ABCD 분류 시에는 포함이 되지 않는다.

(4) 가나다 분류법 (Figure 1D)[3]

대한결핵 및 호흡기학회의 2014년도 지침은 GOLD 2011을 응용한 '가나다 분류법'을 개발하였다. 증상에 따른 분류는 GOLD 2011과 차이가 없으나 위험의 경우 $FEV_1\%$를 50%가 아닌 60%를 기준값으로 채택하였다. 또한 '가'군과 '나'군은 각각 GOLD A, B와 마찬가지지만, 증상이 가볍고 고위험에 해당하는 C가 실제적으로는 아주 소수인 점을 감안하여 증상과 무관하게 고위험에 해당하는 C, D는 '다'로 통합하였다.

2) 환자 분류법에 따른 사망 위험 예측

(1) GOLD grade

상술한 바와 같이 GOLD grade는 $FEV_1\%$에 따라 1～4로 분류한 방법으로서 $FEV_1\%$이 낮을수록 사망 위험이 높다는 연구 결과들은 많이 있다. 몇몇 연구들을 살펴보면, Anthonisen 등[4]은 한 임상시험에 참여했던 $FEV_1\%<60\%$인 985명의 환자들을 대상으로 분석했을 때 $FEV_1\%<30\%$인 군의 사망 위험이 가장 높음을 보고하였다. Celli 등[5]은 287명의 BODE 코호트 연구에서 GOLD grade 1, 2, 3의 순으로 유의한 사망 위험 증가를 보여주었다($p<0.001$). 그러나

또한 이 연구에서는 다른 요인들을 같이 고려하여 개발한 BODE 점수에 따른 환자분류가 보다 사망 위험 예측 능력이 우수한 것으로 나타났다. 한편 Nishimura 등[6]은 227명의 COPD 환자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서 GOLD grade 1, 2, 3의 순으로 사망 위험이 증가하는 경향은 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 확인하지는 못하였다 (p=0.08). 반면 이 연구에서 mMRC grade는 1에 비하여 4로 갈수록 유의한 사망 위험 증가를 보여주었다. 흥미롭게도 22개 연구에 참여한 15,632명의 COPD 환자를 대상으로 한 pooled analysis에서 GOLD grade는 GOLD 2011 ABCD 환자분류에 비해 사망 위험 예측 능력이 더 우수하였다[7]. 또한 FEV_1%는 BODE 지표[5], updated BODE 지표[8], ADO 지표[8], e-BODE 지표[9], BODEx 지표[9], COPD 예후 지표(COPD prognostic index)[10]의 중요한 한 항목으로 포함되어 있고 이들 지표는 COPD 환자의 사망 위험을 잘 예측하는 것으로 확인되었다.

(2) GOLD 2011

GOLD 2011의 ABCD는 사망 위험 예측력에 한가지 문제점을 드러내왔다. Agusti 등[11]의 ECLIPSE 코호트 2,101명을 대상으로 한 연구에서 GOLD 2011 B는 GOLD 2011 C보다 오히려 더 높은 사망 위험을 보여주었으며 이는 Lange 등의 코펜하겐 코호트[12]와 Leivseth 등[13]의 HUNT2 코호트에서도 재확인되었다. 상술한 pooled analysis에서는 GOLD 2011 ABCD 순서로 사망 위험이 증가하는 것으로는 확인되었다. 그러나 이 연구에서 GOLD 2011은 기존의 GOLD grade보다 사망 위험 예측능력이 좋지 못하였다[7].

(3) GOLD 2017

GOLD 2017 환자분류에 따라 사망 위험 예측을 직접적으로 보고한 연구는 아직 없다. 하지만, ECLIPSE 코호트 연구[14] 결과를 필자가 재분석 해본 결과 GOLD 2017 분류는 사망 위험을 잘 예측하는 것으로 보이지 않는다(Figure 2A).

(4) 가나다 환자분류법

가나다 환자분류에 따라 사망 위험 예측을 살펴본 연구는 아직 없다.

3) 환자 분류법에 따른 급성 악화 위험 예측

(1) GOLD grade

FEV_1%이 낮을수록 급성 악화의 위험이 높아진다는 연구결과는 일본 홋카이도 코호트연구[15], ECLIPSE 코호트[16]

A ECLIPSE cohort

	GOLD 2011		GOLD 2017		
	AE rate/yr	Mortality	n%	AE rate/yr	Mortality
A			25.6 (66.4)	1.1	9%
B			39.8 (23.2)	1.2	14%
C	1.3	9%	11.2 (3.4)	1.9	8%
D	1.7	14%	23.5 (7.1)	2.5	14%

B COPDGene cohort

	GOLD 2011			GOLD 2017		
	n%	AE rate/yr		n%	AE rate/yr	
		Total	Severe		Total	Severe
A	29.4	0.17	0.02	33.2	0.22	0.02
B	24.7	0.55	0.13	51.1	0.73	0.20
C	4.9	0.61	0.07	1.1	0.70	0.13
D	41.0	1.16	0.39	14.6	1.66	0.60

Figure 2. The comparisons of acute exacerbation incidence rates and mortality risk between GOLD 2011 and GOLD 2017 assessment tools.

등 많다. FEV_1%는 DOSE 지표[17], COPD 예후 지표(COPD prognostic index)[10] 등 여러 지표에서도 중요한 항목으로 들어가 있으며 이들 예후 지표들은 급성 악화 위험을 잘 예측하는 것으로 알려져 있다.

(2) GOLD 2011

Lange 등[12]의 코펜하겐 코호트에서 GOLD 2011 ABCD 순서대로 급성 악화의 위험은 높은 것으로 나타났다. 그러나 중증 급성 악화의 경우는 BC의 역전 현상이 관찰되었다. Han 등[18]이 보고한 COPDGene 코호트 연구를 필자가 재분석해보았을 때 총 급성 악화 발생률은 숫자적으로 A-B-C-D순으로 증가하였으나 중증 급성 악화의 발생률은 B보다 C가 낮았다(Figure 2B). C, D군만을 대상으로 한 ECLIPSE 코호트 연구[14]를 필자가 정리해 본 바에 따르면, 연간 급성 악화 발생률은 C군 1.3, D군 1.7건/인-년으로 나타났다(Figure 2A). 또 다른 이슈는 GOLD 2011 ABCD의 이질성(heterogeneity)이다. 상술한 COPDGene 코호트 연구에 따르면, FEV_1%에 따라 고위험군으로 분류되는 경우와 급성 악화 병력에 따라 고위험군으로 분류되는 경우, 같은 GOLD 2011 C군이라고 해도 급성 악화 발생률은 0.58～1.39건/인-년으로 다양하였으며 0.58이란 값은 B군의 0.55와 거의 차이가 없는 값이었다[18].

(3) GOLD 2017

GOLD 2017 ABCD 환자분류에 따른 급성 악화의 차이를 직접적으로 보고한 연구결과는 없다. 그러나 이미 보고된 COPDGene 코호트 연구[18]와 ECLIPSE 코호트 연구[14] 결과를 필자가 재분석하면 Figure 2와 같다. COPDGene 코호트를 재분석해 보면, GOLD 2017도 C가 B보다 급성 악화 발생률이 낮다(Figure 2B). GOLD 2011 C, D군만을 대상으로 한 ECLIPSE 코호트 재분석 결과에서는 ABCD 순서대로 급성 악화 발생률이 증가하였다(Figure 2A).

(4) 가나다 분류법

Hwang 등[19]이 KOCOSS 코호트 361명을 분석한 바에 따르면 가나다 순으로 급성 악화 발생이 증가하였다.

3. 결론

GOLD 2011 이래 COPD 환자를 다면적으로 평가하는 환자 분류법에 제시되었고 이는 그 자체로 중요한 의미가 있다. 그러나 여러 문헌을 검토하여 볼 때 현재로서는 기존의 GOLD grade에 비하여 GOLD 2011, GOLD 2017이 사망 위험이나 급성 악화 위험을 더 잘 예측한다고 볼 근거는 약하다고 하겠다. 한국의 가나다 분류법은 급성 악화 위험 예측에서는 비교적 우수한 결과를 보여주었으나 연구가 아직은 부족한 실정이다.

References

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2011.
2. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
3. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory diseases. The Clinical Guideline for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2014 update). 2014. (In Korean)
4. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986;133:14-20.
5. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
6. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002;121:1434-40.
7. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martinez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Respir Med 2015;3:443-50.

8. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. Lancet 2009;374:704-11.
9. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med 2009;103:692-9.
10. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2008;168:71-9.
11. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Müllerova H, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. Eur Respir J 2013;42:636-46.
12. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:975-81.
13. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. Thorax 2013;68:914-21.
14. Agustí A, Rennard S, Edwards LD, MacNee W, Wouters E, Miller B, et al. Clinical and prognostic heterogeneity of C and D GOLD groups. Eur Respir J 2015;46:250-4.
15. Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. Eur Respir J 2014;43:1289-97.
16. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
17. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:1189-95.
18. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2013;1:43-50.
19. Hwang YI, Park YB, Oh YM, Lee JH, Kim TH, Yoo KH, et al. Comparison of Korean COPD guideline and GOLD initiative report in term of acute exacerbation: a validation study for Korean COPD guideline. J Korean Med Sci 2014;29:1108-12.

IX 어린 시절의 환경적인 노출과 COPD

김우진

강원대학교 의학전문대학원 의학과

Although accelerated lung function decline by cigarette smoking is known as classic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), reduced maximal lung growth by limited lung development during early life is recently known as an important mechanism. Lung development can be influenced by perinatal exposures and childhood environmental exposures as well as genetic factors. Environmental exposures can lead to epigenetic change. So, environmental exposures from fetus to old ages should be considered as risk factors for COPD.

Key Words: COPD, Environment, Early age

Corresponding author: Woo Jin Kim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kangwon National University, 156 Beakryeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82-33-258-9364, Fax: +82-33-255-6567, E-mail: wjkim47@gmail.com

1. 서론

COPD의 위험인자로 흡연이 가장 잘 알려져 있고, 출생 이후에 폐는 점점 성장하여 20대에서 최대 폐성장에 다다르고, 그 이후에 흡연으로 인한 폐기능 저하에 의하여 COPD가 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근 연구에 따르면, 어린 시절의 노출과 관련한 여러가지 이유로 인하여 최대 폐성장이 제대로 이루어지지 않아서 성인이 된 이후에 폐기능 저하가 빠르지 않고 정상적인 감소양상을 보임에도 불구하고, 나이가 들어감에 따라 폐기능이 상대적으로 낮아서 COPD에 기준에 들어가는 경우가 많다는 보고가 있다[1]. 최대 폐성장에 이르지 못하게 하는 많은 원인들 또한 COPD의 중요한 위험요인들이다. 그 중에서 유전적인 요인에 의하여 최대 폐성장에 영향을 줄 수도 있으나 임신 중 환경적인 노출 및 어린 시절의 환경적인 노출이 최대 폐성장에 영향을 줄 수 있다[2].

2. 본론

출생 체중이 성인에서의 폐기능과 연관성이 있다는 것이 알려져 있다[3]. 여러 가지 요인들이 태어날 때의 저체중과 연관되는데, 임신 중의 흡연이 중요한 요인 중의 하나이다. 또한 임신중 흡연을 한 경우 어린이의 폐기능이 낮아지는 것으로 보고된 바 있다[4]. 후성유전체 연구 결과를 보면 산모의 흡연은 제대혈의 DNA methylation 변화를 일으키고, 이 변화가 어린 시절 지속될 수 있다는 보고가 있었다[5]. 또한 어릴 때의 폐기능이 낮을수록 성인에서의 폐기능이 낮은 것으로 알려져 있다[6]. 그러므로, 임신 때의 환경적인 노출이 성인에서의 폐기능 저하 및 COPD의 발병과도 연관이 될 수 있다.

임신 때의 환경적인 노출이 건강에 미치는 영향을 알아보기 위해서는 출생코호트의 자료를 분석하는 것이 큰 도움이 되는데, 외국에서는 오래 전부터 잘 진행되어온 출생코호트 연구에서 의미 있는 결과들을 도출하고 있고,

국내에서도 출생코호트를 이용한 연구가 진행되고 있다[7]. 태아의 폐성장에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 산모의 흡연 이외에도 항생제 등의 약물, 실내외 대기오염 노출 등이 있다. 산모가 대기오염에 노출 되면 아이의 폐기능에 영향을 미칠 수 있다는 연구결과도 보고된 바 있다[8].

어린이의 천식이 지속되면 일부에서 폐기능 저하가 지속될 수 있고, 향후 성인이 되었을 때 COPD의 위험인자가 될 수 있다는 연구결과가 있었다[9]. 특히 남자에서 폐성장과 폐기능 저하에 문제가 있는 경우가 많았다.

어린 시절에 폐렴을 앓은 경우도 성인에서의 폐기능 저하와 연관성이 있다는 보고가 있고, COPD의 위험인자가 될 수 있다. 또한 실내에서의 오염에 대한 노출의 경우 어린아이가 엄마의 등에 업혀서 바이오매스에 노출될 수 있기 때문에 문제가 될 수 있다.

유전적인 영향도 최대 폐성장에 영향을 줄 수 있을 것이고 유전-환경 상호작용이 COPD의 발생에 기여한다. 최근 여성 COPD 환자들에서의 GWAS 결과 fetal development 관련 유전자가 의미있는 연관성이 있는 것으로 밝혀지기도 했는데, 이외에 지금까지 보고된 COPD 관련 유전자들 중에는 폐성장에 영향을 미치는 유전자도 있을 것으로 보인다[10]. 이것도 COPD가 폐기능의 급속한 저하와 더불어 폐성장이 COPD 발생기전의 중요한 요소임을 시사하는 결과이다.

3. 결론

지금까지 고전적으로 받아들여지고 있던 개념으로 흡연과 직업적인 노출 때문에 폐기능 급격한 저하에 의해 COPD가 된다는 것과 더불어 어린 시절의 여러가지 원인들 때문에 최대 폐성장 자체가 충분히 되지 않아서 성인이 되어 폐기능 저하가 급격하지 않더라도 COPD가 될 수 있고, 이런 경우가 꽤 많다는 것이 최근 보고되면서 태아부터 어린 시절까지의 환경적 노출이 중요한 연구 주제가 되고 있다. 이러한 내용은 어린 시절부터의 자료를 오랜 기간이 관찰해야 결과를 알 수 있기 때문에 연구하기 어려운 점이 있으나, COPD가 성인 이후의 질환임에도 불구하고 산모와 어린이와도 연관된다는 것을 인지하고 관심을 가질 필요가 있겠다.

References

1. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2015;373:111-22.
2. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2015;385:899-909.
3. Cai Y, Shaheen SO, Hardy R, Kuh D, Hansell AL. Birth weight, early childhood growth and lung function in middle to early old age: 1946 British birth cohort. Thorax 2016;71:916-22.
4. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. Paediatr Respir Rev 2017;21:27-33.
5. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. Am J Hum Genet 2016;98:680-96.
6. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet 2007;370:758-64.
7. Kim BM, Ha M, Park HS, Lee BE, Kim YJ, Hong YC, et al. The mothers and children's environmental health (MOCEH) study. Eur J Epidemiol 2009;24:573-83.
8. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MD, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. Thorax 2015;70:64-73.
9. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in lung function in persistent childhood asthma. N Engl J Med 2016;374:1842-52.
10. Hardin M, Cho MH, Sharma S, Glass K, Castaldi PJ, McDonald ML, et al. Sex-based genetic association study identifies CELSR1 as a possible chronic obstructive pulmonary disease risk locus among women. Am J Respir Cell Mol Biol 2017;56:332-41.

X 국내 만성기침의 역학

구현경

인제대학교 의과대학 일산백병원 호흡기내과

Chronic cough is common symptom for hospital visits. The prevalence have been reported to be differ among countries, and studies on Korean population have reported less prevalence. This review is aimed to review prevalence in terms of each etiology based on reported data, and national survey results. According to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey report, overall prevalence of chronic cough in Korean adults was 2.5% and among them non-smoker without chest X-ray abnormalities was 36.3%. Prevalence for each etiology varies; current smoker (47.7%), upper airway cough syndrome (UACS) (46.8%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (26.4%), asthma (14.5%), and abnormal chest X-ray in patients with chronic cough (4.0%). Interestingly, only 4.1% showed chronic laryngitis suggesting gastro-esophageal reflux syndrome (GERD). Each prevalence based on the etiology was not different between smokers and non-smokers, except for COPD. In multivariable analysis, current smoking, UACS, COPD, asthma, and chest X-ray abnormalities were independent risk factors for chronic cough, but chronic laryngitis was not significant. As for Korean population, GERD-related cough was not significantly prevalent, on the other hand, smoking and COPD need more special attention considering high prevalence. Approach for chronic cough may need different strategy for Korean population based on the prevalence results.

Key Words: Chronic cough, Smoking, COPD, Upper airway cough syndrome, Asthma

Corresponding author: Hyeon-Kyoung Koo, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel: +82-31-910-7013, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: gusrud9@paik.ac.kr

1. 서론

기침은 중요한 기도 방어작용이며 호흡기 또는 호흡기 외적인 질환을 시사하는 흔한 증상이지만[1], 만성화되는 경우 삶의 질을 떨어뜨리는 요인이 된다[2]. 각국의 기침 진료지침에서 흉부 X선 사진에 이상이 없는 비흡연자의 만성기침의 원인으로 상기도기침증후군, 천식, 위식도역류질환을 강조하고 있다[3-11]. 하지만 상기 질환들의 유병률은 각 나라나 인종, 지역에 따라 다르게 보고된다. 천식은 서구화된 지역에서 개발도상국에 비해 더 높은 빈도로 관찰되며[12], 위식도역류질환의 유병률은 서구에서의 10～30%의 보고와는 달리 동아시아권에서는 5% 이하를 보인다[13]. 또한 흡연자에서의 만성기침의 특성이나 원인질환이 비흡연자와 다른지 여부에 대한 정보도 부족한 상황이다. 본 종설에서는 국내 만성기침 현황에 대한 문헌 고찰과, 흡연자를 포함한 국내 만성기침 환자의 특성, 원인질환, 동반질환에 대하여 정리해 보고자 한다.

2. 본문

1) 만성기침의 유병률 및 국내 현황

만성기침의 유병률은 각 나라마다 다양하다. 만성기침의 유병률은 미국, 러시아, 유럽 지역에서는 10～15%, 오세아니아 지역에서는 15～20%, 스칸디나비아 반도에서는 20% 이상으로 보고되어 있다[14]. 이렇게 다양한 유병률을 보이는 이유는 연구마다 만성기침을 서로 다르게 정의하고 있으며, 또한 만성기침의 원인이 될 수 있는 원인질환들의 유병률이 각 나라마다 다르기 때문으로 추측된다. 현재 국내 기침진료지침은 8주 이상의 기침을 만성기침으로 정의하고 있다[15]. 하지만 외국 보고에서는 많은 경우 좀더 엄격한 기준인 12주 이상의 기침으로 만성기침을 정의하였고, 이 기준으로 만성기침을 정의하면 전세계의 만성기침의 유병률은 7.9% 가량으로 추산된다[14].

국내 만성기침 유병률에 대한 연구로는 우선 성남 지역의 65세 이상 노인을 대상으로 했던 KLoSHA survey (Korean Longitudinal Study on Health and Aging)가 있다. 이 설문조사에는 3개월 이상의 기침에 대한 문항이 포함되어 있었고 이를 통해 노인층의 만성기침 유병률이 4.6%임을 보고한 바 있다[16]. 이 연구에는 만성기침의 흔한 원인 질환에 대한 설문이 모두 포함되어 있지는 않아 각 원인 질환별 유병률은 구하지 못한 한계가 있으나, 만성기침 환자에서 그렇지 않은 군에 비해 흡연자가 많으며, 천식과 알레르기 비염의 빈도가 높음을 보고하였다. 이후 국민건강영양조사를 이용한 연구에서 흡연자를 포함한 국내 40세 이상의 성인에서 3개월 이상의 만성기침 유병률은 2.5%임을 보고하였다[17].

2) 만성기침 환자의 원인질환과 동반질환

만성기침 환자의 원인질환에 대한 연구에 관해서는 1998년 Jee 등[18]이 3주 이상 기침이 지속되는 환자들에서 원인질환으로 상기도기침증후군 39.7%, 기침형천식 32.2%, 위식도역류질환 14.1%, 만성기관지염 5.0%가 관찰됨을 보고한 바 있고, 2002년 Joo 등[19]은 역시 3주 이상의 기침 환자에서 상기도기침증후군이 33%, 기침형천식이 16%, 기관지염이 15%, 호산구성기관지염이 12%, 위식도역류질환이 9%, 만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)이 3%의 빈도를 보임을 보고하였다. 하지만 이들 연구들은 3주 이상의 기침환자를 대상으로 하여 연구군에 만성기침 외에 아급성기침 환자가 포함되어 있었다. 2016년 발표된 국민건강영양조사를 이용한 연구는[17] 40세 이상의 만성기침 환자 302명과 만성기침이 없는 대조군 11,626명을 대상으로 했던 연구로, 흡연자가 포함되었고 폐기능검사와 이비인후과 문진 및 검진, 그리고 흉부 X선 검사를 시행하였다[20]. 만성기침 환자군의 남성의 비율은 64.7%로 만성기침이 없는 대조군의 48.1%에 비해 높아, 흡연자가 배제되었던 그간의 연구에서 만성기침 환자군에 여성이 많았던 것과는 달리, 실제로는 남성의 비율이 더 높은 것을 확인할 수 있었다. 흉부 X선 사진에 이상이 없는 비흡연자는 전체 만성기침 환자의 36.3%에 불과하였다. 만성기침이 있는 환자군의 평균 나이는 58.0세로 대조군의 55.3세에 비해 많았고, 대조군에 비해 현재 흡연자가 많았으며(47.7% vs. 22.2%), 고혈압(36.9% vs. 26.5%), 고지혈증(18.4% vs. 13.3%), 당뇨병(26.4% vs. 11.8%), 협심증(7.1% vs. 3.0%) 등의 대사성 질환의 유병률도 모두 유의하게 높은 것을 관찰할 수 있었다. 삶의 질을 나타내는 EQ5D-index 또한 만성기침 환자군은 0.88로 대조군의 0.93에 비해 유의하게 떨어져 있었다. 만성기침의 원인질환이 될 수 있는 상기도기침증후군은 46.8%, COPD는 26.4%, 천식은 14.5%, 위식도역류를 반영하는 만성 후두염은 4.1%, 흉부 X선 이상 소견은 4.0%에서 관찰되었다. 하지만 모든 후비루증후군, COPD, 천식, 위식도역류질환, 흉부 X선 이상 소견이 기침을 동반하는 것은 아니며, 실제로 대조군에서도 27.8%에서 후비루증후군, 11.8%에서 COPD, 2.5%에서 천식, 2.7%에서 만성 후두염, 1.5%에서 흉부 X선 이상 소견이 관찰되었기 때문에 각각의 질환이 만성기침에 미치는 영향을 확인하기 위해 오즈비를 계산해보았다. 여기서 흡연은 3.2배, 상기도기침증후군은 2.3배, COPD는 2.7배, 천식은 8.5배, 흉부 X선 이상은 2.8배 만성기침의 위험성을 증가시켰으나, 만성 후두염은 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 만성기침 환자군과 대조군 간 유의한 차이가 나는 다른 모든 인자들을 보정한 다변량분석에서도 흡연은 3.2배, 상기도기침증후군은 2.5배, COPD는 2.4배, 천식은 8.9배, 흉부 X선 이상은 2.7배 만성기침의 위험을 높이는 요인이었으며, 만성 후두염은 역시 통계적으로 유의하지 않았

다. 대사성질환 또한 다변량분석에서 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 흡연을 한 적이 없는 환자와 흡연을 한 적이 있는 만성기침 환자군 사이에서 유의한 빈도차이를 보이는 원인질환은 COPD 뿐이었고, 다른 질환들은 통계적인 빈도차이를 보이지 않았다. 각각의 원인질환에서 다른 원인질환을 동반하는 경우는 매우 흔했으며, 상기도기침증후군 환자에서 44.5%가 현재 흡연 중이었으며, 22.1%에서 COPD가 동반되었고, 19.6%에서 천식이 동반되었으며, 3.6%에서 흉부 X선 검사 이상 소견이 발견되었다. COPD 환자의 경우 54.4%가 현재 흡연 중이었으며, 41.6%에서 상기도기침증후군이 동반되었고, 9.9%에서 흉부 X선 이상 소견을 보였다. 천식 환자는 37.9%에서 현재 흡연 중이었고, 66.9%에서 상기도기침증후군이 동반되었으며 9.4%에서 흉부 X선 이상 소견을 보였다.

3. 결론

국내 만성기침의 유병률은 2.5%로 외국의 유병률에 비해서는 낮은 수치를 보이며 이는 만성기침의 원인질환의 유병률이 외국과 다르기 때문인 것으로 생각된다. 국내 만성기침 환자의 원인질환으로 상기도기침증후군, 천식 외에 흡연 및 COPD에 대한 관심이 필요하며, 국외 보고와는 달리 국내에서는 위식도역류질환의 만성기침에 대한 기여도는 낮을 것으로 판단된다. 각 나라의 사정에 맞는 진료 지침의 도입이 필요하다.

References

1. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
2. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med 2000;343:1715-21.
3. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest 1999;116:279-84.
4. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1981;123:413-7.
5. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1990;141:640-7.
6. Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. Ann Intern Med 1993;119:977-83.
7. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. Chest 1989;95:723-8.
8. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Chest 1995;108:991-7.
9. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. Thorax 1998;53:738-43.
10. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):1S-23S.
11. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax 2006;61 Suppl 1:i1-24.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). The global initiative for asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Available from: www.ginasthma.org; 2017. Accessed May 2017.
13. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastrooesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005;54:710.
14. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough

in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2015;45:1479-81.
15. Rhee CK, Jung JY, Lee SW, Kim JH, Park SY, Yoo KH, et al. The Korean cough guideline: recommendation and summary statement. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2016;79:14-21.
16. Song WJ, Morice AH, Kim MH, Lee SE, Jo EJ, Lee SM, et al. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity. PLoS One 2013;8:e78081.
17. Koo HK, Jeong I, Lee SW, Park J, Kim JH, Park SY, et al. Prevalence of chronic cough and possible causes in the general population based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4595.
18. Jee YK, Oh HT, Lee KY, Kim KY, Cho SH, Min KU, et al. A prospective study for spectrum and frequency of chronic cough in patients visiting out-patient clinic. J Asthma Allergy Clin Immunol 1998;18:222-31.
19. Joo JH, Park J, Park SJ, Seo MJ, Kim DJ, Uh ST, et al. Clinical features of eosinophilic bronchitis. Korean J Med 2001;60:77-84.
20. National Health and Nutrition Examination Survey Report 2014. Ministry of Health and Welfare, Seoul, South Korea (in Korean) [Internet]. 2015 Dec 23 [cited 2015 Jan]. Available from: https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/index.do.

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 동의서를 받았음을 명시해야 한다. 인간을 대상으로 한 전향적 임상실험 및 임상연구에 대하여는 http://cris.cdc.go.kr, http://clinicaltrials.gov 또는 다른 online 임상시험등록 사이트에 등록하도록 권고된다. 등록된 경우 등록사이트 이름과 등록번호를 초록과 Key words 사이에 다음 예제와 같이 기재한다. ex) Clinical trial registered with cris.cdc.go.kr (- registration number -). 동물실험연구는 실험 과정이 연구기관의 윤리위원회의 규정이나 NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals의 기준에 합당해야 한다. 간행위원회는 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 모두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

원칙적으로 타 지에 이미 게재된 같은 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 타 지에 게재할 수 없다. 단, 독자층이 다른 타 언어로 된 학술지에 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 교육연구관 2층
만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505
Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

원고는 마이크로소프트워드(.doc) 또는 아래아 한글(.hwp)로 작성한다. 글자 크기는 "font 12"로 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 번역이나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 소괄호 내에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.

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

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

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

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

· 초록(Abstract)

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

· 중심 단어(Key words)

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

· 서론(Introduction)

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

· 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

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

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

· 결과(Results)

구체적인 연구 결과를 논리적으로 나열하여 기술한다. 실험 연구인 경우 data는 표를 사용하여 기술하고, 본문에는 표의 내용을 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 사람들에 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: Lee[1]는--. --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 종용하거나 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 원고[표지, 본문 및 이미지(표와 그림(사진) 포함)] file들을 각 1부씩 제출하였습니까? □

2. 표지

표지에 원저, 증례, 종설, Image of the Month, 독자편지, 논평 등으로 논문의 유형을 표기하였습니까? □

제목이 국문의 경우 40자 이내, 영문의 경우 20단어 이내로 되어 있습니까? □

표지 하단에 간추린 제목(running title)을 영문 10단어 이내로 기재하였습니까? □

교신 저자의 소속과 주소(name, address, phone number, fax number and e-mail)를 영문으로 정확히 기재하였습니까? □

저자들의 소속이 다를 경우 해당 저자명의 뒤와 소속의 앞에 각각 괄호 없는 위첨자의 아라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분하였습니까? □

3. 영문초록

원저의 경우 Background, Method(s), Result(s), Conclusion 순으로 구분하여 총 250단어 이내로 작성하였습니까? □

증례, 종설, Image of the Month의 경우 항목 구분 없이 150단어 이내로 작성하였습니까? □

중심단어(keywords)는 Index Medicus에 등재된 3～5개의 용어로 작성하였습니까? □

4. 본문

국문으로 표기 가능한 용어를 불필요하게 영어로 표기하지 않았습니까? □

서론/대상 및 방법/결과/고찰로 나누어 기술하였습니까? □

대상(재료)에서 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의취득 등에 관하여 언급하였습니까? □

인용한 참고문헌은 인용순서대로 위첨자의 어깨번호를 붙여 표기하였습니까? □

5. 참고문헌

본문에 반드시 인용되어야 하며, 인용된 순서대로 투고규정에 맞게 기재하였습니까? □

모든 참고문헌을 영문으로 표기하였습니까? □

본문에 인용한 순서와 일치시켜 Vancouver 양식에 따라 기재하였습니까? □

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

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까? ☐

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까? ☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까? ☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까? ☐

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

각주 또는 설명이 필요한 경우 표 하단에 *, †, ‡, §, ‖, ¶, **, †† 등의 기호를 순서대로 사용하여 작성하였습니까? ☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까? ☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까? ☐

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

OLD
Obstructive Lung Disease

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 5, Number 2 July, 2017

발 행 일: 2017년 7월 21일
편 집 장: 이상도
편집위원: 김덕겸, 김우진, 박용범, 오연목, 이성순, 이세원
이재승, 이지현, 이진국, 이진화, 전민정, 정영주

발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원
(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
서울아산병원 교육연구관 2층
Tel) 02-3010-4652, Fax) 02-3010-4650
E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: (주) 메드랑
서울시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17
Tel) 02-325-2093, Fax) 02-325-2095
E-mail) info@medrang.co.kr, Homepage) www.medrang.co.kr

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)