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 10 | Number 02
JUNE 2022

I. GOLD Update 2022
II. COPD redefinition / Pre-COPD
III. New treatment of COPD beyond LAMA/LABA and ICS
IV. Lifestyle modification in chronic respiratory diseases
V. When should we consider the use of azithromycin in asthma patients?
VI. Who can get the most benefit from triple therapy in Korean asthmatics?
VII. Chronic cough: how to predict refractory cough and then how to personalize the treatment?
VIII. The effective and evidence-based strategy to avoid exposure to ambient pollution in chronic respiratory disease
IX. Current state and limitation of quantification analysis on chest CT
X. Traditional and emerging AI-based application for chronic obstructive pulmonary disease on Chest CT
XI. Smart System - Mobile Program of Pulmonary Rehabilitation

폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

I. GOLD 2022 업데이트 ····· 43
[1,2]송주연, [1,2]박용범 ([1]한림대학교 강동성심병원 호흡기 알레르기 내과, [2]한림대학교 의과대학 폐연구소)

II. Redefining diagnosis and risk stratification of COPD ····· 49
정지예 (연세대학교 의과대학, 세브란스병원 호흡기내과)

III. New treatment of COPD beyond LAMA/LABA and ICS ····· 54
신선혜 (성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과)

IV. Importance of lifestyle intervention in chronic obstructive lung diseases ····· 60
강지은 (인제대학교 일산백병원 호흡기내과)

V. When should we consider the use of macrolides in asthma patients? ····· 65
박한기 (경북대학교 의과대학 칠곡경북대병원 알레르기내과)

VI. Who can get the most benefit from triple therapy in Korean asthmatics? ····· 71
윤선영 (세종 충남대학교병원 호흡기알레르기내과)

VII. Chronic cough: how to predict refractory cough and then how to personalize the treatment? ····· 75
송우정 (울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과)

VIII. 한국에서 미세먼지를 회피하는 과학적인 방법 ····· 81
이세원 (서울아산병원 울산의대)

IX. Current state and limitation of quantification analysis on chest CT ····· 85
이상민, 서준범 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과)

X. Traditional and Emerging AI-based Applications for Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Chest CT ····· 91
박희준, 김동훈 (코어라인소프트 임상전략부)

I GOLD 2022 업데이트

[1,2]송주연, [1,2]박용범

[1]한림대학교 강동성심병원 호흡기 알레르기 내과, [2]한림대학교 의과대학 폐연구소

Recently, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) report, a useful tool in the management of COPD, has undergone its annual update. This article aims to review the newly updated key points of GOLD report, version 2022: 1) the new definitions of early COPD, mild COPD, COPD in young people and pre-COPD; 2) DLco for COPD assessment; 3) FEV_1 decline during pharmacotherapy; 4) eosinophil in COPD development and progression; 5) pulmonary rehabilitation in COPD acute exacerbation; 6) low dose CT for lung cancer screening; 7) the risk of lung cancer development and inhaled corticosteroid use; 8) the risk of SARS-CoV-2 infection in COPD patients; 9) SARS-CoV-2 vaccination in COPD patients. This comprehensive report guides us to the changes in our daily practice and to the new research ideas.

Keywords: GOLD 2022, COPD

Corresponding author: Yong Bum Park, M.D.
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital 445 Gil-dong Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea
Tel: +82-2-2225-2754, Fax: +82-2-2224-2569, E-mail: bfspark2@gmail.com

1. 서론

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 보고서는 매년 개정되며 전 세계 의료 전문가들이 현지 의료 시스템을 기반으로 효과적인 관리 프로그램을 구현하는 도구로 사용하고 있다. GOLD 2022 개정판에서 새로운 질환 정의를 제안하였으며, 최신 논문을 바탕으로 여러 주제에 관해 수정 보완하였다. 본 원고에서는 GOLD 2022 개정판에서 새로 제시되거나 업데이트된 부분을 위주로 기술하고자 한다.

2. 본론

1) Early COPD, COPD in young people 및 pre-COPD 정의

Early COPD: COPD는 일찍 발병하여 임상적으로 나타나기까지 오랜 시간이 걸릴 수 있기 때문에 초기(Early) COPD를 발견해내는 것은 어렵다. 궁극적으로 COPD로 이어지는 초기의 생물학적 과정 및 기전을 초기 COPD라 일컬으며[1], 이는 증상, 기능 제한 및 구조적 이상이 이미 나타난 COPD와는 다르다. 따라서 기류 제한이 크지 않은 임상적 초기단계의 COPD를 일컫는 경증(Mild) COPD와 구별되어야 한다.

COPD in young people: 20-50세의 젊은 연령에서 발생한 COPD환자를 정의하였다. 20대 초반에 정상적인 최대 폐 기능에 도달한 적이 없는 환자 또는 조기 폐 기능 저하가 가속화된 환자가 포함될 수 있다[2,3]. 젊은 연령에서 발생한 COPD는 건강에 상당한 영향을 미칠 수 있으며 구조적 및 기능적 폐 이상이 있을 수 있으나 종종 진단

과 치료가 이루어지지 않는다. 호흡기 질환의 가족력 또는 5세 이전 입원 병력을 가진 경우 젊은 연령에서 상당한 비율의 COPD가 발생하는 것으로 보고되었다[3].

Pre-COPD: 구조적 또는 기능적 이상 유무를 떠나, 호흡기 증상이 있고 현재는 기류 제한이 없으나 시간이 지남에 따라 지속적인 기류 제한이 발생할 수 있는 군을 Pre-COPD로 정의한다[4].

2) COPD 평가를 위한 Diffusing capacity of the Lung for CO (DLco) 측정 사용

COPD 환자에서 낮은 DLco(정상 예측치의 60% 미만) 값은 다른 임상 변수와 기류 제한 정도와 무관하게 운동 능력 감소, 호흡기 증상의 발현, 삶의 질 저하 및 사망률 증가와 연관이 있다[5]. 또한 COPD 환자에서 낮은 DLco 값은 폐암 환자에서 폐절제술의 가능성 여부를 판단하는데 도움을 준다[6]. 기류 제한이 없으나 정상 예측치의 80% 미만 DLco 값을 보이는 흡연자는 향후 COPD 발생이 높은 것으로 알려졌다[7]. 시간이 지남에 따라 COPD 환자는 질병이 없는 흡연자에 비해 DLco 감소가 가속화되며 남성보다 여성에서 훨씬 더 크다[8,9]. 그러나 DLco 감소는 느리고 DLco의 의미 있는 변화가 나타나기까지 수년간의 기간이 필요한 경우가 많다. 기류 폐쇄 정도에 비해 심한 호흡곤란 증상을 보이는 모든 COPD 환자에서 DLco 측정을 하도록 권장한다.

3) 약물 치료에 의한 폐 기능 저하의 감소

개별 임상 시험은 약물 요법이 FEV_1 감소 속도를 저하시키지 못하였지만 9개 연구의 체계적인 분석에서 위약군에 비해 치료군에서 FEV_1 감소 비율이 5 mL/년 감소를 보여주었다[10]. 흡입 스테로이드 포함 치료군과 위약군 간의 차이는 7.3 mL/년이었다. 폐 기능 감소 저하에 약물 요법의 잠재적인 이점을 알아야 하지만 어떤 환자에서 약물 요법이 가장 효과가 있는지에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

4) COPD의 발병 및 진행과 높은 혈액 호산구의 연관성

혈액 및 객담에서 낮은 호산구 수는 프로테오박테리아(특히 헤모필루스)의 상재[11-13] 및 폐렴의 증가와 관련이 있다[14]. 그러므로, 혈액 및 객담 호산구 수를 확인함으로써 병원성 세균에 의한 악화 위험 증가와 관련된 미생물군집 프로파일을 가진 개인을 식별할 수 있겠다.

혈액 호산구 수의 범위가 대조군과 다소 겹치기는 하지만, 혈액 호산구 수의 평균값은 COPD 환자에서 더 높다[15]. COPD 환자에서 높은 혈액 호산구 수는 폐 호산구 수 증가 및 기도의 제2형 염증표지자 농도 증가와 관련이 있다[16,17]. 이러한 기전으로 혈액 호산구 수가 높은 COPD 환자에서 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 치료의 반응이 더 좋은 것을 설명할 수 있다.

ICS 사용이 적은 경증 내지 중등도 COPD 환자들 중 혈액 호산구 수가 높은 환자에서 더 큰 FEV_1 감소가 관찰되었으며[18], 이는 ICS를 사용하지 않은 환자들에서 폐 기능 감소를 예측하는 바이오마커로서 혈액 호산구 수가 유용할 수 있음을 시사한다. COPD가 없는 젊은 개인에서 혈액 호산구 수가 많을수록 향후 COPD의 발병 위험이 증가하였다[19].

5) 악화로 인한 입원 후 재활 시기의 영향

COPD 급성 악화로 인한 입원 후 호흡 재활의 효과에 대한 대규모 무작위대조시험의 결과는 제한적이다. 13건의 무작위대조시험을 포함한 체계적인 검토 결과, 입원 중 또는 퇴원 후 4주 이내에 호흡 재활을 시작한 환자에서 사망률과 재입원 횟수가 감소하였다[20]. 사망률에 대한 장기적인 영향은 통계적으로 유의하지 않았지만 삶의 질과 운동 능력의 개선은 최소 12개월 동안 유지되었다. 이러한 결과는 미국에서 COPD로 입원한 190,000명 이상의 환자로 구성된 대규모 코호트 연구에서도 입증된 바 있다. 퇴원 후 90일 이내에 호흡 재활을 시작하는 경우는 1년내 사망률이 낮고[21] 재입원 횟수가 낮음을 확인하였다[22]. 호흡 재활은 가장 비용 대비 효율적인 치료 전략 중 하

나로 평가된다[23].

6) 폐암 검진을 위한 저선량 CT

The United States Preventive Services Task Force (USPSTF)는 2021년 폐암 검진에 대한 권고안을 업데이트하였다[24]. 20갑년 이상의 흡연력이 있고 현재 담배를 피우거나 금연한 지 15년 이내의 50-80세 성인에서 저선량 CT를 이용한 폐암 검진을 매년 권장한다. 15년 동안 금연하였거나 건강 문제가 발생하여 기대 수명이 낮고 폐 수술을 받을 수 없는 경우 폐암 검진을 중단할 것을 권장한다.

흡연자 COPD 환자에서도 20갑년 흡연력이 있고 현재 담배를 피우거나 금연한 지 15년 이내의 50-80세 성인에서 저선량 CT를 이용한 폐암 검진을 매년 권장한다. 또한 비흡연자에서도 COPD는 폐암 발병에 대한 독립적인 위험 인자로 보고되었으며[25], 폐암 발생의 위험 요인은 바이오매스 연료 노출, 간접 흡연, 라돈, 대기 오염, 폐암 가족력, 석면 노출 등이 있다.

비흡연자 COPD 환자에서는 검진에 따른 해로움이 조기 폐암을 발견하는 이득을 상회할 수 있어 연간 저선량 CT 검진은 현재 권장되지 않는다[26]. 이 권장 사항이 여러 주요 의학 학회에서 지지를 받고 있지만 몇 가지 중요한 이슈가 남아있다. 여러 연구에서 연령, 흡연력, 체질량지수, 기류폐쇄 유무, 폐기종 및 폐암 가족력과 같은 추가 변수가 현재 선별 기준에 추가되면 저선량 CT 선별 검사의 유용성이 향상될 것이라고 제안하였다[27].

7) ICS 사용과 폐암 위험

ICS는 COPD 환자 일부에게 권장되는데, 이 ICS가 폐암 발병에 잠재적으로 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 아직 논란이 많다. 대규모 데이터베이스 또는 관찰 코호트의 여러 후향적 분석에서 ICS를 사용하면 폐암 위험이 감소한다고 보고했지만[28] 교란 요인이 모든 연구에서 일관되게 통제되지 않았다[29-32]. ICS의 폐암 감소 효과는 과거 흡연자[30], 천식 동반 환자[32] 또는 고용량의 ICS를 처방받은 환자군에서 높은 것으로 보고되었다[31]. 폐암 위험에 대한 ICS의 효과를 조사한 2건의 관찰 연구와 4건의 무작위대조연구를 포함하는 체계적인 분석에서, 고용량의 ICS를 사용한 관찰 연구에서는 ICS의 폐암 위험에 대한 보호 효과를 보고했지만 무작위대조연구에서는 보호 효과가 없었다[33].

시간 편향을 피하기 위해 고안된 분석과[34] 관찰 연구(COPD 환자 65,000명 이상)에서[35] ICS 사용이 폐암 발병률에 미치는 영향이 없다고 보고하기도 하였다. 대조적으로, 데이터베이스 연구에서는 ICS를 처방받지 않은 환자에 비해 ICS를 처방받은 환자의 폐암 위험이 증가했다고 보고하였다[36]. 중등증 혹은 중증 COPD 환자에서의 폐기능 저하, 악화 감소 또는 사망률에 초점을 맞춘 대규모 전향적 무작위대조연구 분석에서, ICS에 무작위 배정된 환자와 배정되지 않은 환자의 암 사망에는 차이가 없었다[37]. 관찰 연구와 무작위대조연구 사이의 상충되는 결과는 아마도 환자 집단의 차이, 폐암 위험의 특성화, 추적 관찰 시간, 폐암 진단 방법의 차이 때문일 수 있다.

8) COPD 환자의 SARS-CoV-2 감염과 관련된 위험

아직까지는, COPD 환자가 SARS-CoV-2에 감염될 위험이 특별히 더 높지는 않은 것으로 보인다. 하지만 SARS-CoV-2에 의한 입원이나 중증도의 위험은 높을 것으로 보인다. 다만, 다변량 분석에서 기존 COPD는 COVID 후유증의 위험을 증가시키지 않는 것으로 보고하였다[38,39].

9) COPD에서 SARS-CoV-2 백신의 효능

COVID-19 백신은 만성 호흡기 질환 환자에서 SARS-CoV-2 감염에 의한 병동 입원, 중환자실 입원, 응급실 방문을 예방하는데 매우 효과적이다[40]. COPD 환자는 국가 권장 사항에 따라 COVID-19 예방 접종을 받아야 한다.

3. 결론

GOLD 2022 보고서는 early COPD, COPD in young people과 pre-COPD의 정의를 새로 제안하였으며, 이러한 정의에 따른 향후 다양한 연구가 필요하다. 폐확산능과 혈중 호산구의 역할, 치료 약제의 효과 및 호흡재활의 최신 지견, 폐암 검진 저선량 CT와 폐암과 ICS 관련성 및 SARS-CoV-2 감염에 대해 업데이트 하였다.

References

1. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2019;381(13):1248-56.
2. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(10):1245-56.
3. Cosío BG, Pascual-Guardia S, Borras-Santos A, Peces-Barba G, Santos S, Vigil L, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case-control study. ERJ Open Res. 2020;6(4).
4. Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(4):414-23.
5. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, Cabrera C, Casanova C, Marín M, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. Chest. 2021;160(3):872-8.
6. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138(6):1297-302.
7. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. Eur Respir J. 2015;46(6):1589-97.
8. Casanova C, Gonzalez-Dávila E, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Fuster A, Feu N, et al. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex. Chest. 2021;160(2):481-90.
9. Kang J, Oh YM, Lee JH, Kim EK, Lim SY, Kim WJ, et al. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(6):597-605.
10. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(6):689-98.
11. Beech AS, Lea S, Kolsum U, Wang Z, Miller BE, Donaldson GC, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. Respir Res. 2020;21(1):289.
12. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, Keir HR, Fong CJ, Tan B, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(1):158-67.
13. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and

Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1488-502.
14. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):1078-85.
15. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. Eur Respir J. 2020;55(5).
16. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, Soler Artigas M, Thun GA, Bates S, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. Allergy. 2020;75(2):370-80.
17. Higham A, Beech A, Wolosianka S, Jackson N, Long G, Kolsum U, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. Allergy. 2021;76(6):1861-4.
18. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. Eur Respir J. 2021;57(5).
19. Park HY, Chang Y, Kang D, Hong YS, Zhao D, Ahn J, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. Eur Respir J. 2021;58(4).
20. Ryrsø CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2018;18(1):154.
21. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. Jama. 2020;323(18):1813-23.
22. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, ZuWallack R, Spitzer KA, Lagu TC, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(9):1015-23.
23. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. Eur Respir J. 2016;47(5):1336-41.
24. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama. 2021;325(10):962-70.
25. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo KH, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. Thorax. 2020;75(6):506-9.
26. Prevention CfDCa. Lung Cancer Among People Who Never Smoked 2020 [updated October 18, 2021. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm.
27. de-Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G, Wilson DO, Celli BR, Zulueta JJ. Exploring the Impact of Lung Cancer Screening on Lung Cancer Mortality of Smokers With Obstructive Lung Disease: Analysis of the NLST-ACRIN Cohort. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57(1):36-41.
28. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. Eur Respir J. 2019;53(6).
29. Ge F, Feng Y, Huo Z, Li C, Wang R, Wen Y, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(3):1266-76.
30. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. Int J Cancer. 2018;143(9):2311-8.

31. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(7):712-9.
32. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, Lisspers K, Ställberg B, Johansson G, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:1833-9.
33. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. Respirology. 2017;22(1):61-70.
34. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. Eur Respir J. 2020;55(2).
35. Sørli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. Lung. 2018;196(2):179-84.
36. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, Jan CF, Nfor ON, Jhang KM, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. BMC Cancer. 2016;16(1):778.
37. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48.
38. Jones R, Davis A, Stanley B, Julious S, Ryan D, Jackson DJ, et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. Pragmat Obs Res. 2021;12:93-104.
39. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, Blyuss O, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. Clin Exp Allergy. 2021;51(9):1107-20.
40. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. N Engl J Med. 2021;385(15):1355-71.

II Redefining diagnosis and risk stratification of COPD

정지예

연세대학교 의과대학, 세브란스병원 호흡기내과

COPD is a common, preventable, and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms, airflow limitation, airway and/or alveolar abnormalities, and caused by significant exposure to noxious particles or gases.

The diagnosis of COPD requires the airflow limitation based on post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$. Although lung function is one of the most powerful predictors of clinically relevant outcomes, including symptoms, exacerbations, and mortality, it may not fully indicate the extent of disease severity and progression. Moreover, significant pathological and symptomatic change may have already developed before abnormal change of lung function. Although these individuals may eventually develop airflow obstruction consistent with a diagnosis of COPD, early intervention may modify the course of disease.

In 2001, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) proposed an "at-risk" stage of GOLD stage 0 who present respiratory symptoms without airflow limitation. However, it was later deleted because not all this group progressed to COPD. Therefore, we need to redefine the diagnosis and risk stratification of COPD to diagnose the possibility of COPD earlier and increase the possibility of treating earlier. Then, it may reverse damage before it is irreversible and impact the ultimate course of the disease.

Risk stratification may include four different characteristics of COPD including clinical symptoms, pathological change based on chest CT, lung function and causative noxious environment exposure.

Putting those factors all together may develop more categorized risk stratification of pre-COPD group who are at risk of developing COPD without currently air flow limitation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, definition, diagnosis, risk, stratification

Corresponding author: Ji Ye Jung, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-10-3141-2576, Fax: 82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac

1. 서론

GOLD (global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease)에서는 COPD을 기도나 폐포 이상에 의한 지속적인 호흡기 증상과 기류 제한으로 정의한다. 호흡기 증상으로는 호흡곤란, 기침, 가래 생성 등이 있으며 위험 인자는 흡연 뿐 아니라 다른 환경 노출, 폐의 이상발달 등 숙주 요인이다[1].

COPD의 다양한 병인으로 인해 폐 성장 장애, 가속화 되는 감소, 폐 손상, 폐 및 전신 염증을 동반하는 병태생

리학적 변화를 통해, 작은 기도 장애와 폐기종의 병리학적 변화를 유발하며, 결국 기류 제한과 임상적 발현으로 이어진다[1]. 따라서, COPD을 진단하기 위해서는 호흡곤란, 기침, 혹은 가래와 같은 주요 호흡기 증상과 위험인자를 가진 사람들에서 COPD을 의심하고, 확진을 위해 폐기능 검사를 시행해야 한다.

저자들은 COPD의 4가지 주요 특징으로, 다양한 원인, 기능적 손상, 구조적 손상, 임상 증상에 대해 기술하고, Pre-COPD의 정의 및 위험 계층화에 대해 고찰해보고자 한다.

2. 본론

1) 원인

COPD (chronic obstructive pulmonary disease, 만성폐쇄성폐질환)의 대표적인 병인으로는 유전적 요인, 나이와 성별, 폐의 성장과 발달, 유해 물질 노출, 사회 경제적 지위, 천식 및 기도 과반응성, 만성 기관지염, 그리고 감염 등이 알려져 있다. 직업 현장에서 노출되는 독성가스, 농장 내 곡물 분진, 그리고 공장 내 분진과 연기는 COPD 발생과 밀접한 관계가 있다는 것은 널리 알려져 있다[2,3]. 또한, COPD 발생에 대한 직업성 노출의 인구기인위험도는 9~31%까지 보고된 바 있다[4].

영국에서 공기 오염이 높은 지역에서 근무하는 우체부가 오염이 낮은 지역에서 근무하는 우체부보다 COPD 발병이 높았고, 미국에서는 교통량이 많은 지역에 거주하는 사람이 적은 지역에 거주하는 사람에 비해 폐기능이 낮았다[5,6]. 장기 PM10 노출과 FEV_1/FVC 사이의 음의 연관성을 보여준다. PM10에 만성적으로 노출되고 주요 도로 근처에 사는 것은 COPD 발병 위험을 증가시킬 수 있다[7].

감염 중에서는 특히 폐결핵이 진단 당시, 치료 중, 그리고 치료가 종료된 이후에 COPD 표현형과 유사한 만성 기류제한을 보인다[8,9]. 폐결핵 감염은 기도의 섬유화증과 결핵균에 대한 면역 반응에 따른 기도 염증이 COPD의 성격을 보이게 된다.

Tasmanian Longitudinal Health Study 연구에서는 소아 시기에서부터 순차적으로 여러 번 폐기능을 측정하여 6가지의 다른 폐기능 궤적을 보여주었다. 평균 이하의 그룹은 성인 활동성 천식과 개인 흡연이 특징이었고, 지속적으로 저조한 그룹은 소아 천식을 보였으며, 평균 이하이면서, 폐기능 저하의 가속을 보이는 그룹에서는 흡연량이 많은 흡연자들이 많았다[10].

Lange 등이 발표한 연령에 따른 폐기능 변화를 보면, COPD의 절반이 초기 성인기에 폐의 성장이 저조한 사람들에게서 발생한다는 것을 보여준다. 즉, 폐 성장이 저조한 환자의 26%에서 COPD을, 정상적인 폐 성장이 있는 환자의 7%에서 COPD가 발병하였다. 그리고 폐 성장의 저발달은 조기 출산이나 흡연 산모와 같은 출생에서부터 시작될 수 있지만, 조기 감염이나 유해 입자에 대한 조기 노출과 같은 후천적인 요인에서도 발생할 수 있다[11].

2) 기능적 손상

폐의 기능적 손상 혹은 저하를 가진 군과 정상적인 폐기능을 가진 군의 폐기능 변화는 차이가 있다. 흡연자 대상의 코호트인 Lovelace 연구에 따르면, 중년 흡연자들의 18개월 이상 동안의 폐 기능 경과를 보여준다. 기류 제한이 없지만 빠른 감소를 보이는 낮은 FEV_1군은 정상 FEV_1군보다 36배의 COPD 발병 위험을 보인다[12].

기능적 손상을 평가하는 방법 중 하나인 폐확산능 검사(DLCO test)는 COPD 발병 위험을 예측할 수 있는 검사 방법이기도 하다. 뉴욕시의 한 소규모 연구에서, 45개월 이상 흡연자들의 추적 조사 결과 정상 폐기능-정상 폐확산능을 가진 군에서 월 0.14%의 FEV_1/FVC 감소로 3%에서 COPD가 발병한 반면, 정상 폐기능-낮은 폐확산능을 가진 군에서는 월 0.7%의 감소로 COPD 발병률이 22%였다[13].

3) 구조적 손상

기도가 좁아지고 폐기종의 변화를 동반하는 구조 장애는 흉부 CT 촬영을 통해 쉽게 진단할 수 있다. 흉부 CT에 대한 구조적 변화와 COPD 또는 폐 기능 변화 사이의 연관성에 대한 다양한 연구가 보고되었다. 호흡기 기저 질환이 없고, 정상 폐기능을 보이는 집단 코호트에서 폐기종을 가진 군은 더 빠른 FVC 감소를 보였고, FEV_1 감소율도 더 큰 경향을 보였다[14]. NELSON 연구 결과에 따르면, 상엽 위주의 폐기종을 가진 대상자는 전체 폐기종 범위와 무관하게 하엽 위주의 폐기종 분포를 가진 대상자들보다 폐 기능의 감소가 더 컸다[15].

흉부 CT상의 기도벽 두께와 폐기종을 정량화하여, FEV_1과 CT 상 다양한 측정 수치와의 연관성을 살펴본 연구에 따르면, 기류 제한이 없는 경우, Pi10이 1 mm 커질수록 34 mL의 FEV_1 감소와 2.4배의 기류 제한 발생 위험이 증가하였다. 또한, 10 hounsfiled units 단위가 15번째 백분위보다 낮아지면 FEV_1은 10 ml 더 감소하였고 기류 제한 발생이 1.5배 높았다[15].

4) 임상적 증상

지속적인 만성 호흡기 증상은 향후 COPD 발병의 주요 위험 요소로 알려져 있다. 이에 따라, COPD 발병 위험 인자를 소지하고, 임상 증상을 호소하는 대상자들에서 COPD 진단에 필요한 검사를 권고하고 있다. 6,000명 이상의 중년 이상 피험자로 구성된 스웨덴 코호트에서 10년 누적 COPD 발병률은 13.5%였다. 기침, 가래, 만성 기침은 여성에서 COPD과 유의미하게 관련이 있는 반면, 호흡곤란 및 천식은 남성에서 COPD과 유의미하게 관련이 있었다[16]. 스위스 성인의 대기오염과 폐질환에 관한 연구에서도 만성 기관지염이 COPD 발생을 1.2배 증가시키는 것으로 보고하였다[17]. 또한, 젊은 성인의 관상동맥 질환 발병 위험 연구에서도 기침이나 가래, 기관지염, 천명, 호흡 곤란, 흉부 질환을 포함한 모든 호흡기 증상이 FEV_1 2.7 ml/yr 이상의 감소, FVC의 2.1 ml/yr 이상의 감소, 그리고 향후 기류 제한 발생의 1.6배 증가와 관련이 있다고 보고하였다[18].

5) Pre-COPD

앞서 기술한 발병 원인, 기능적 손상, 구조적 손상, 그리고 임상적 증상인 4가지 요인은 단순히 COPD의 특성이 아니라 COPD로 진행할 수 있는 4가지 위험 요인이기도 하다.

현재 FEV_1/FVC 의 70% 미만의 기류 제한이라는 COPD의 사전적 정의는 이미 그 전부터 시작된 질환의 진행 과정을 고려하지 않는 정의이다. 그러나, 임상 분야에 객관적 적용을 위한 정의로서 반드시 필요함을 부인할 수는 없다. 따라서, 질환의 진행 과정을 고려한 확장적 의미의 정의가 새롭게 요구되었고, 이에 따라, 최근에 등장한 개념이 COPD 전단계(pre-COPD) 이다[19].

Pre-COPD는 현재 기류 제한을 보이지 않지만 기류 장애로 발전할 가능성이 있는 상태이다. COPD 환자와 유사한 증상을 호소하며(급성 악화 증상도 포함됨)[20,21], 흉부 CT상 폐기종 혹은 기도벽 비후와 같은 구조적 이상 및 변화가 보이지만[22,23], 기류 제한이 없는 상태로, 이러한 대상자들은 COPD의 현재 진단 기준을 충족하지 못하지만, 분명히 건강한 대상자는 아니며, 호흡 수요가 증가하는 상황에서 실제로 비정상적인 호흡 메커니즘을 나타낸다[23]. 또한, 시간이 지남에 따라, 모두는 아니지만, 비정상적인 기류 제한이 발생할 위험이 높다[24].

Pre-COPD에 있는 대상자들을 발굴하고 이들을 위험 상태에 따른 계층화가 필요한 이유는 COPD의 가능성을 조기에 진단하고 조기 치료 가능성을 높여 진행을 늦추거나 중단하고 돌이킬 수 없게 되기 전에 중재를 하기 위함이다.

COPD Gene 연구팀은 8000명 이상의 현재 및 이전 흡연자에 대한 환경 노출, 임상 증상, CT 영상 및 폐기능을 통해 COPD 진단의 재정의를 제안했다[25]. 4가지 요소에 따른 8가지 그룹으로 분류된 대상자들의 빠른 폐기능 저하와 전체 사망률에 대한 위험 비율을 비교 평가하였다. 그 결과에 따라, COPD가 아닌 비-COPD(none), COPD 가능성이 있는(possible), COPD와의 개연성이 있는(probable), 그리고 확실한 COPD(definite) 군들로

분류하였다. 비-COPD 군만 제외한 나머지 세 군에서는 모두 FEV_1의 빠른 감소의 유의한 위험을 보여 주었고, 개연성이 있는 그리고 확실한 COPD 군에서는 유의한 사망률 증가도 확인되었다[25].

이렇게 새롭게 분류된 그룹과 기존 GOLD 0 (호흡기 증상은 있지만, 폐기능은 정상인 경우) 혹은 PRISM (Preserved Ratio Impaired Spirometry; FEV_1/FVC 는 정상이지만, FEV_1과 FVC가 감소되어 있는 경우) 을[26] 포함한 GOLD 그룹간의 분포를 비교해보면, GOLD 0의 절반이 COPD 가능성이 있는 군으로 분류되고, PRISM의 절반은 COPD개연성이 있는 군으로 분류되며, PRISM의 1/3은 확실한 COPD로 분류되었다[25].

3. 결론

현재 COPD 정의는 호흡기 증상 및 위험 요인이 있는 환자에게서 COPD가 의심되더라도 임상 증상, 구조적 변화, 병인과 무관하게 폐활량 측정을 통한 기류 제한 확인에만 기초한다.

따라서, 4가지 요소를 기반으로 COPD 발병 전 단계에서의 분류 및 위험의 계층화를 통해 질병 진행 및 높은 사망률이 예상되는 대상자들의 조기 식별을 하고, 질병 진행 초기에 대상자들에게 통보, 교육 및 치료로 불가역적인 폐 구조 변화 발생 전에 질병 진행을 늦추는 노력이 필요할 것이다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). Available at: https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/. Accessed 24 May 2022. 2022.
2. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. The American review of respiratory disease. 1989;140(3 Pt 2):S85-91.
3. Husman K, Koskenvuo M, Kaprio J, Terho EO, Vohlonen I. Role of environment in the development of chronic bronchitis. European journal of respiratory diseases Supplement. 1987;152:57-63.
4. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;22(3):462-9.
5. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. British journal of preventive & social medicine. 1958;12(2):94-103.
6. Kan H, Heiss G, Rose KM, Whitsel E, Lurmann F, London SJ. Traffic exposure and lung function in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Thorax. 2007;62(10):873-9.
7. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. Respir Res. 2005;6(1):152.
8. Birath G, Caro J, Malmberg R, Simonsson BG. Airways obstruction in pulmonary tuberculosis. Scandinavian journal of respiratory diseases. 1966;47(1):27-36.
9. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. The American review of respiratory disease. 1971;103(5):625-40.
10. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. Lancet Respir Med. 2018;6(7):535-44.
11. 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(2):111-22.
12. Petersen H, Sood A, Polverino F, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR, et al. The Course of Lung Function in Middle-aged Heavy Smokers: Incidence and Time to Early Onset of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(11):1449-51.
13. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. Eur Respir J. 2015;46(6):1589-97.
14. Koo HK, Jin KN, Kim DK, Chung HS, Lee CH. Association of incidental emphysema with annual lung function decline and future development of airflow limitation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:161-6.
15. Mohamed Hoesein FA, van Rikxoort E, van Ginneken B, de Jong PA, Prokop M, Lammers JW, et al. Computed tomography-quantified emphysema distribution is associated with lung function decline. Eur Respir J. 2012;40(4):844-50.
16. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. Chest. 2005;127(5):1544-52.
17. Probst-Hensch NM, Curjuric I, Pierre-Olivier B, Ackermann-Liebrich U, Bettschart RW, Brändli O, et al. Longitudinal change of prebronchodilator spirometric obstruction and health outcomes: results from the SAPALDIA cohort. Thorax. 2010;65(2):150-6.
18. Kalhan R, Dransfield MT, Colangelo LA, Cuttica MJ, Jacobs DR, Jr., Thyagarajan B, et al. Respiratory Symptoms in Young Adults and Future Lung Disease. The CARDIA Lung Study. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(12):1616-24.
19. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? ERJ Open Research. 2018;4(1):00132-2017.
20. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. N Engl J Med. 2016;374(19):1811-21.
21. Rodriguez-Roisin R, Han MK, Vestbo J, Wedzicha JA, Woodruff PG, Martinez FJ. Chronic Respiratory Symptoms with Normal Spirometry. A Reliable Clinical Entity? Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(1):17-22.
22. 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(7):738-44.
23. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, Campo A, Berto J, Ocon MD, et al. Clinical Features of Smokers With Radiological Emphysema But Without Airway Limitation. Chest. 2017;151(2):358-65.
24. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(3):329-32.
25. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPDGene(®) 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstr Pulm Dis. 2019;6(5):384-99.
26. Adibi A, Sadatsafavi M. Looking at the COPD spectrum through “PRISm”. Eur Respir J. 2020;55(1).

III New treatment of COPD beyond LAMA/LABA and ICS

신선혜

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

Current maintenance pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are mostly confined to inhaled bronchodilators (long-acting muscarinic antagonist [LAMA] and/or long-acting beta-2 agonist [LABA]) and corticosteroids. For some patients who experience frequent exacerbation despite these treatment, additional agent such as roflumilast, an orally administered phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, or long-term azithromycin, a macrolide antibiotic, could be used to reduce the risk of exacerbation.

There have been continued attempts to develop drugs beyond bronchodilators and corticosteroid. However, many of those approaches have failed to reach the clinical practice. This article will firstly review the established pharmacologic therapies: roflumilast and long-term azithromycin. Next, among various novel agents that have been studied in recent years, inhaled dual PDE 3/4 inhibitor (ensifentrine) and the biological agents targeting type 2 inflammations (mepolizumab, benralizumab, and itepekimab) will be introduced.

Keywords: biologics, chronic obstructive pulmonary disease, macrolide, pharmacotherapy, phosphodiesterase inhibitors

Corresponding author: Sun Hye Shin, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: freshsun@g.skku.edu

1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 치료는 지난 20여년간 많은 발전을 이루었지만, 약물 치료는 대부분 흡입 기관지확장제와 흡입 스테로이드 치료에 국한 되어있다. COPD 신약을 개발하려는 시도가 지속되어왔으나, 임상 단계까지 도달한 약물은 드물고, 이후에도 임상시험에서 효과를 입증하는데 실패한 경우가 대부분이다. 현재까지, 흡입 기관지확장제와 흡입 스테로이드를 제외하고, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Report 에서 COPD 급성 악화 예방 목적으로 포함 된 약제는 경구 phosphodiesterase (PDE) 4 차단제, macrolide 항생제 장기 치료, 그리고 mepolizumab 과 benralizumab 정도 뿐이다[1]. 본 종설에서는 그 사용이 비교적 확립 된 PDE 4 inhibitor 와 azithromycin 에 대하여 고찰하고, 임상시험 결과가 발표 된 여러 신약 중, 흡입 PDE 3/4 inhibitor 와 2형 염증(Type 2 inflammation) 표적 생물학적 제제(mepolizumab, benralizumab, itepekimab) 을 소개하고자 한다.

2. 경구 phosphodiesterase (PDE) 4 차단제

Phosphodiesterase 4 는 많은 염증 세포와 기도 세포 내의 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 를 조절하는 주요한 역할을 한다. Roflumilast 는 경구로 복용하는 PDE 4 차단제로서, PDE 4 를 강력하고 선택적으로 억제하여 항염증 효과를 갖는다[2,3]. 또한 호중구에 직접적으로 작용하고, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 기능을 회복시켜 점액 청소를 증가시키며 당질 코르티코이드 저항성을 개선시킨다[2,3]. 초기 임상 연구에서 Roflumilast 는 COPD 환자에서 급성 악화 발생률을 위약 대비 14.3% 유의하게 감소시켰는데, 특히 만성 기관지염 증상이 있는 환자와 ICS 를 복용 중인 환자에서 효과가 더 컸다[4]. 후속 연구들에서, 흡입 지속성 베타2 작용제(long-acting beta2 agonist, LABA) 를 복용하고 있는 환자, 1년간 3회 이상의 잦은 급성 악화력이 있는 환자, 특히 입원을 할 정도의 중증 악화력이 있는 환자에서 Roflumilast 의 COPD 급성 악화 예방효과가 뚜렷한 것으로 알려졌다[5-7]. 또한, 혈액 호산구 증가가 Roflumilast 효과를 예측 할 수 있는 지표로 분석되었는데, 급성악화로 인한 입원력이 있었던 환자에서 혈액 호산구가 150개/uL 이상인 경우 위약에 비하여 34.5%, 혈액 호산구가 300개/uL 이상인 경우 위약에 비하여 42.7% 나 급성 악화를 감소시킬 수 있었다[8]. Roflumilast 복용 14주 후 기관지 점막 생검과 유도객담 검사상 호산구 세포 수가 감소한 소견 또한 Roflumilast 의 효과가 호산구를 매개로 할 수 있다는 점을 뒷받침 한다[9]. 반면, 실제 임상진료에서 Roflumilast 사용을 제한시키는 주된 문제는 약물 부작용으로 대표적으로 설사, 체중감소, 오심, 식욕 부진 등이 있다[10]. 그러나, 이러한 부작용들은 치료 초기에 발생하며 시간이 지날 수록 감소하는 경향을 보인다[11]. 체질량지수가 23 kg/m^2 미만인 경우 부작용으로 약을 중단할 가능성이 3배 가까이 높으므로, 서양에 비해 체중이 낮은 우리나라 환자의 경우, 하루 250 mcg 저용량으로 치료를 시작하여 이후 500 mcg 으로 증량하는 방법을 사용해볼 수 있다[12,13].

3. Macrolide 항생제 장기 치료

Macrolide 계열 항생제는 항균작용 외에도 면역조절(immunomodulatory) 작용을 가지고 있어서 호중구 매개의 폐손상을 완화시키고 점액섬모 청소기능을 촉진시킨다. 총 2,151 명의 COPD 환자를 포함 한 메타 분석에서 저용량 Macrolide 항생제 장기 치료는 대조군 대비 악화 발생을 감소(Odds ratio [OR] 0.4; 95% Confidence interval [CI] 0.24, 0.65) 시켰으며, 임상적으로 유의한 최소차이(Minimal Clinically Important Difference, MCID)에는 미치지 못하였으나 St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) 로 측정한 삶의 질도 향상시켰다[14]. 메타 분석에 포함 된 연구들 중 Azithromycin (매일 250 mg 또는 주 3회 500 mg)과 Erythromycin (매일 2회 250 mg)이 통계적으로 유의한 효과가 있었으며, 대체로 1년 (최소한 6개월) 이상 치료할 때 효과가 있었다[14]. 산소 치료를 받거나 1년 이내 급성악화력이 있는 1,142명의 COPD 환자를 대상으로 한 임상시험의 사후 분석결과에서, GOLD grade II, 65세 이상, 과거 흡연자가 Azithromycin 에 대한 치료 반응이 좋은 것으로 알려져 있다[15]. 최근 발표 된 단일 기관의 연구에서, 3개월 이상 Azithromycin 을 복용 한 COPD 환자들을 후향적으로 조사하였을 때 대부분 과거 악화력(91.5%) 이 있고, ICS 를 사용하고 있었으며(68%), 중앙값 15 개월 Azithromycin 을 복용하였다. 그 가운데, 기관지확장증이 동반 되어있는 경우(N = 43), 기관지확장증이 동반되지 않은 환자(N = 16) 에 비하여 Azithromycin 치료 12개월까지의 악화 발생이 유의하게 감소(Adjusted OR 0.15; 95% CI 0.03, 0.87) 함을 보였으며, COPD assessment test (CAT) score 2점 이상 감소되는 비율도 유의하게 높았다[16]. Macrolide 장기 치료의 부작용으로는 항생제 내성 증가, QTc 연장, 청력 감소와 위장 장애가 있는데, 위약대비 모든 종류의 Macrolide 의 부작용 위험도(OR 1.98) 에 비하여 Azithromycin (OR 1.51) 이 좀 더 나은 편이며[14], 이러한 부작용들을 모두 고려한 이득-위험 분석에서도, 20년간 100명의 COPD 환자를 치료 시 악화는 116 건 감소, 청력 및 소화기 부작용은 각각 4건 증가, 전체 질-보정수명(Quality-adjusted life year) 은 17.9 년

증가하는 것으로 계산되어, 치료의 이득이 위험을 크게 상회하는 것으로 생각 된다[17].

4. 흡입 이중 PDE 3/4 차단제

PDE 4가 주로 염증세포와 상피세포에 작용하여 항염증 및 점액섬모 청소 효과를 갖는데 비해, PDE 3 는 기도 평활근에 분포하여 기관지확장 효과를 갖고 있어서, PDE 3 와 PDE 4 를 동시에 차단하면 상승(synergistic) 효과가 있다[18,19]. Ensifentrine 은 흡입 이중 PDE 3/4 길항제로서, 임상 2b 시험 결과들이 발표되었고 현재 3상 시험이 진행 중이다. 총 405명의 COPD 환자를 대상으로 한 연구에서, Ensifentrine 분무 요법은 위약과 비교하여 치료 4주 째의 peak forced expiratory volume in 1s (FEV_1)을 유의하게 증가시켰으며, Ensifentrine 3 mg 용량에서 FEV_1 200 mL 증가를 보였고[20], 호흡기 증상의 유의한 개선을 보였다[20,21]. 이 연구는 다른 지속성 기관지확장제를 사용하지 않은 환자에서 이루어졌으나, 흡입 지속성 항콜린제(Long-acting muscarinic antagonist, LAMA) 를 사용중인 환자에서 추가적 치료(add-on therapy) 로서 시행 된 후속 연구에서도, 치료 4주 째의 peak FEV_1이 여전히 유의한 증가(129 mL)를 보였다[22]. 또한, SGRQ-C 점수도 MCID 인 4점 이상 감소 되었다[22]. 하지만 현재까지의 연구 결과만으로는 COPD 의 유지 치료로 권고하는 데는 제한이 있으며, 급성 악화나 폐기능 감소의 예방, 동반 질환 및 사망률에 대한 이득이 있는지 추가 연구가 필요하다.

5. 2형 염증 표적 생물학적 제제

COPD 환자의 10% 에서 40% 정도는 2형 염증의 특징을 가지고 있다. 2형 염증 과정에는 선천면역(innate immunity) 과 후천면역(adaptive immunity) 가 모두 관여하는데, 후천면역에서 Th2 세포가 분비하는 interleukin(IL)-4, IL-5, IL-13 이 2형 염증의 중요한 cytokine 이며, 선천면역에서 손상된 상피세포 및 대식세포에서 분비되는 IL-33 이 중요한 cytokine 으로 알려져 있다[23]. 이러한 주요 cytokine 의 작용을 표적으로 하는 생물학적 제제들이 천식 뿐 아니라 COPD 에서도 활발하게 연구되고 있으며, 현재까지 발표 된 몇가지 약제를 간단히 소개하고자 한다.

Benralizumab 은 항 IL-5 receptor 항체로, 총 82명의 COPD 환자를 대상으로 한 초기 연구에서 전체 환자군에서는 급성 악화 감소의 유의한 효과를 보이지 않았고, 폐기능에서만 임상적으로 유의한 개선을 보였다[24]. 이후 대규모 3상 연구인 GALATHEA (N = 1,120) 와 TERRANOVA (N = 1,545) 연구가 혈액 호산구 220개/uL 이상이며 급성악화력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 시행되었으나, 세 종류의 Benralizumab 용량(10 mg, 30 mg, 100 mg) 모두에서 연간 급성 악화 감소에 대한 유의한 효과는 보이지 않았다[25]. 두 임상시험에 포함 된 환자들을 합하여 사후 분석을 하였을 때, 급성악화력이 있는 혈액 호산구 220개/uL 이상의 COPD 환자에서 1) 지난 12개월간 3회 이상의 급성 악화, 2) FEV_1 < 40% pred, 3) 기관지확장제 반응 ≥ 15%, 4) 3제 요법을 사용 중인 경우 Benralizumab 100 mg 사용시 급성 악화 감소 효과가 큰 것을 확인하였다[26]. 다음으로, Mepolizumab 은 항 IL-5 항체로, 3상 연구인 METREX (N = 836) 와 METREO (N = 448) 연구가 급성악화력이 있고 ICS 를 사용중인 COPD 환자에서 시행되었는데, METREX 연구의 Eosinophilic 표현형 환자군에서만 연간 급성 악화 발생률을 감소시켰다(Relative ratio [RR] 0.82; 95% CI 0.68, 0.98)[27]. 그 중에서도 특히, 혈액 호산구가 높을수록 그에 비례하여 Mepolizumab 의 효과가 증가하여, 혈액 호산구는 Mepolizumab 의 치료 반응을 예측하는 중요한 바이오마커로 생각 된다[27,28]. 마지막으로 Itepekimab 은 항 IL-33 항체로, 임상 2a 시험 결과가 최근 발표되었다. 총 343명의 COPD 환자를 대상으로 연구에서 Itepekimab 은 위약과 비교하여 연간 급성 악화 발생률을 유의하게 감소시키지 못하였으나, FEV_1이 약간 증가되었으며(60 mL; 95% CI 10, 100), 하위그룹 분석에서 과거 흡연자에서는 통계적으로 유의하게 급성 악화 감소효과가 있음(RR 0.58; 95% CI 0.39, 0.85)을 보여주었다[29].

6. 결론

현재까지 COPD 약물 치료의 근간은 흡입 기관지 확장제 치료이며, 급성 악화가 있는 환자에서 흡입 스테로이드 치료가 권고된다. 흡입 기관지 확장제 및 흡입 스테로이드 치료에도 불구하고 급성 악화가 반복되는 환자에서, PDE 4 차단제인 Roflumilast 와 Macrolide 항생제인 Azithromycin 장기치료를 적극적으로 사용해볼 수 있으며, 각각의 치료 효과가 큰 환자 특성들이 알려져 있다. 그 외 여러가지 신약들이 활발하게 연구되고 있으나, 아직까지 견고한 근거를 바탕으로 COPD 치료로 사용을 권고할 수 있는 약제는 없는 실정이다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 update. http://www.goldcopd.org Date last accessed: August 30, 2021.
2. Rabe KF: Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Br J Pharmacol 2011;163:53-67.
3. Rhee CK, Kim DK: Role of phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. Korean J Intern Med 2020;35:276-283.
4. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ: Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res 2011;12:18.
5. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbröker D, Fabbri LM: Roflumilast with long-acting β2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. Eur Respir J 2011;38:553-560.
6. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, Alagappan VK, Siddiqui S, Rekeda L, Miller CJ, et al: Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:559-567.
7. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM: Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. Eur Respir J 2017;50.
8. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, Alagappan VKT, Siddiqui S, et al: Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198:1268-1278.
9. Rabe KF, Watz H, Baraldo S, Pedersen F, Biondini D, Bagul N, Hanauer G, Göhring UM, Purkayastha D, Román J, et al: Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2018;6:827-836.
10. Michalski JM, Golden G, Ikari J, Rennard SI: PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Pharmacol Ther 2012;91:134-142.
11. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD: Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:563-571.
12. Kim KH, Kang HS, Kim JS, Yoon HK, Kim SK, Rhee CK: Risk factors for the discontinuation of

roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:3449-3456.
13. Watz H, Bagul N, Rabe KF, Rennard S, Alagappan VK, Román J, Facius A, Calverley PM: Use of a 4-week up-titration regimen of roflumilast in patients with severe COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:813-822.
14. Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y: Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:3813-3829.
15. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, Criner GJ, Casaburi R, Connett J, Lazarus SC, et al: Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1503-1508.
16. Choi Y, Shin SH, Lee H, Cho HK, Im Y, Kang N, Choi HS, Park HY: Favorable Response to Long-Term Azithromycin Therapy in Bronchiectasis Patients with Chronic Airflow Obstruction Compared to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients without Bronchiectasis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:855-863.
17. Ahmadian S, Sin DD, Lynd L, Harrison M, Sadatsafavi M: Benefit-harm analysis of azithromycin for the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2021[Online ahead of print].
18. Matera MG, Cazzola M, Page C: Prospects for COPD treatment. Curr Opin Pharmacol 2021;56:74-84.
19. Martin C, Burgel PR, Roche N: Inhaled Dual Phosphodiesterase 3/4 Inhibitors for the Treatment of Patients with COPD: A Short Review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:2363-2373.
20. Singh D, Martinez FJ, Watz H, Bengtsson T, Maurer BT: A dose-ranging study of the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in COPD. Respir Res 2020;21:47.
21. Watz H, Rickard K, Rheault T, Bengtsson T, Singh D: Symptom Improvement Following Treatment with the Inhaled Dual Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor Ensifentrine in Patients with Moderate to Severe COPD - A Detailed Analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:2199-2206.
22. Ferguson GT, Kerwin EM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K: A Dose-Ranging Study of the Novel Inhaled Dual PDE 3 and 4 Inhibitor Ensifentrine in Patients with COPD Receiving Maintenance Tiotropium Therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:1137-1148.
23. Brightling C, Greening N: Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. Eur Respir J 2019;54.
24. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr., Bafadhel M, She D, Ward CK, Xu X, Birrell C, van der Merwe R: Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. Lancet Respir Med 2014;2:891-901.
25. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, Sin DD, Vogelmeier CF, Sciurba FC, Bafadhel M, et al: Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. N Engl J Med 2019; 381:1023-1034.
26. Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, Makulova N, Shih VH, Brooks L, Barker P, et al: Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. Lancet Respir Med 2020;8:158-170.
27. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, Martinot JB, Sagara H, Albers FC, Bradford ES, et al: Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2017;377:1613-1629.

28. Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Sciurba FC, Bradford ES, Schweiker Harris S, Mayer B, Rubin DB, Yancey SW, Paggiaro P: Mepolizumab for Eosinophil-Associated COPD: Analysis of METREX and METREO. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:1755-1770.
29. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, Staudinger H, Horowitz JE, Baras A, Ferreira MA, et al: Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. Lancet Respir Med 2021; 9:1288-1298.

IV Importance of lifestyle intervention in chronic obstructive lung diseases

강지은

인제대학교 일산백병원 호흡기내과

Asthma and COPD are chronic airway diseases of a multifactorial nature in which several genetic and environmental factors are involved. Among the factors contributing to pathogenesis, modifiable risk factors exist such as smoking, nutrition, and physical activity.

Diet contributes to the development of chronic obstructive lung diseases and disease control. Healthy dietary patterns such as the Mediterranean diet or DASH diet reduce COPD incidence and are associated with improved asthma control. On the other hand, unhealth dietary patterns (Western diet) increase the risk of COPD and asthma exacerbations. The mechanisms of dietary effects on chronic respiratory diseases include antioxidative properties of certain foods (vegetables and fruits), nitrosative stress related with cured meat, and anti-inflammatory properties mediated by short-chain fatty acids produced by the gut microbome.

Level of physical activity is reduced early in the disease course of COPD. Physical inactivity is associated with worse quality of life, increased risk of admission and all-cause mortality. Pulmonary rehabilitation reduces dyspnea and improves health status and exercise tolerance. Sedentary lifestyles are associated with obesity and asthma. Obese asthma patients have a higher risk of exacerbation and poor asthma control than non-obese asthma patients. Exercise helps improve airway hyper-reactivity in patients with asthma.

Keyword: Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, diet, physical activity, lifestyle intervention.

Corresponding author: Jieun Kang, MD, PhD
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang-si, Gyeonggi-do, South Korea
Tel.: +82-10-5174-0907, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: realodette@gmail.com

1.서론

만성폐쇄성폐질환(COPD)과 천식은 여러 환경적, 유전적 요인이 관여하여 발생하는 만성 기도질환이다. 흡연, 대기 오염, 알레르겐 노출 등의 환경적 요인은 만성 기도질환의 발생과 질병의 진행에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 생활 습관은 유전적 요인과 달리 개인의 노력으로 일정 부분 교정할 수 있다는 점에서 중요하며 대표적인 예가 금연이다. 생활 습관 변화는 COPD, 천식과 같은 만성 기도질환의 포괄적인 관리에 도움이 될 수 있다. 본 글에서는 여러 생활 습관 중에서 식이와 신체활동이 어떻게 COPD와 천식의 발생 및 질병 조절에 있어서 영향을 미치는지에 대해 기존의 연구 결과를 정리해보고자 한다.

2. 식이(diet)

1) 식단 유형

평소 식사를 할 때 한가지 특정 영양소나 음식만 섭취하는 것이 아니라 다양한 음식을 번갈아 가며 먹게 되지만, 주로 자주 섭취하는 음식과 영양분의 구성에 따라 식단 유형(dietary pattern)을 나눌 수 있다. 건강한 식단으로는 성실한 식습관(prudent dietary pattern), 지중해식 식단, 또는 DASH 식이요법 등을 대표적으로 들 수 있으며 이들은 공통적으로 과일, 채소, 생선, 콩과 식물, 통밀, 견과류를 풍부하게 포함하고 있다. 반면 불건강한 식단은 서구식 식습관(Western dietary pattern)이라고도 부르며 과일과 채소의 비중은 적고, 정제된 곡물, 가공육, 적색육, 고지방 유제품을 많이 포함하는 식이 유형이다.

2) 식단 유형과 COPD

Verraso 등은 의료기관 종사자로 구성된 대규모 전향적 코호트 참가자들에게서 식단 유형에 대한 정보를 수집한 뒤 관찰기간동안 COPD 발생 여부를 추적하여 식단과 COPD 발생 위험과의 연관성을 조사하였다[1,2]. 연구 결과, 남성과 여성 모두에서 건강한 식단을 할수록 COPD 발생 위험이 유의하게 감소하고, 불건강한 식단 비율이 높을수록 COPD 위험이 유의하게 증가하였다. 한편 영국에서 발표한 연구에 따르면 건강한 식습관을 가진 사람일수록 폐기능이 더 좋은 것으로 나타났다[3]. Shaheen 등은 약 3천여명의 대상자에서 설문을 통해 식습관 점수를 매기고 이들에게서 폐기능과 COPD 유병율을 살펴보았는데, 남녀 모두 건강한 식습관 점수가 높아질수록 FEV_1이 높은 경향을 보여주었다.

3) 식단 유형과 천식

천식의 발생에 있어서 식단과의 연관성을 살펴보고자 한 많은 연구가 있었으나[4-6] 특정 식단이 천식의 발생 위험을 높인다는 결론을 내리기는 어렵다. 그렇지만 일부 연구에서는 고지방, 고염 식이가 천식 과거력과 연관성이 있고, 생선, 채소, 과일이 풍부한 식단이 낮은 천식 유병율과 유의한 관련성이 있음을 보여주기도 하였다[7]. 한편 식단과 천식 악화, 천식 증상 조절과의 연관성은 비교적 잘 밝혀져 있다. Verraso 등의 연구에 따르면 식이 유형과 천식 발생과는 유의한 연관성은 보이지 않았으나, 서구식 식습관은 잦은 악화의 위험을 약 1.8배 증가시키는 것으로 나타났다[8].

4) 연관 메커니즘

식이와 만성기도질환과의 연관성을 설명하는 가장 대표적인 기전은 음식 또는 영양소가 가지는 항산화 효과이다. COPD 환자에서는 흡연이나 대기오염 물질에 노출되면서 항산화 능력이 감소되어 있고 금연을 한 후에도 내인성 활성산소의 생성이 오랫동안 지속될 수 있음이 알려져 있다[9]. 산화 스트레스는 기도 과민성을 유발하고, 점액 분비 자극 및 기관지 경련을 촉진하는데, 항산화성분을 가지는 식품을 섭취함으로써 산화 스트레스 또는 염증 과정을 호전 시킬 것으로 기대할 수 있다는 설명이다[10]. 대표적인 항산화 식품이 과일과 채소인데, 이들은 free radical을 소거하는 vitamin C, vitamin E, beta-carotene 등을 풍부하게 포함한다. 실제로 과일, 채소의 섭취량이 높을수록 COPD와 천식의 발생 위험이 낮은 것으로 보고되었다[11,12].

두번째 기전은 햄, 소시지와 같은 가공육에는 보존제, 착색제 등의 목적으로 질산염(nitrate)이 들어있는데, 이 질산염에 의한 산화질소 스트레스와 기도 염증이 생길 수 있다는 것이다. 가공육의 섭취가 주 4회 이상인 성인은 거의 섭취하지 않는 사람과 비교했을 때 COPD 발생 위험이 약 1.5배 이상 증가하는 것으로 보고되었다[13,14] . 또한 가공육 섭취량이 높은 경우 시간이 지남에 따라 천식 증상 악화의 위험성이 높은 것으로 나타나[15] 이러한 기전을 뒷받침한다.

한편, 장내 미생물에 의해 식이 섬유가 발효되는 과정에서 발생하는 단쇄지방산(short-chain fatty acids, SCFA)–대표적으로 acetate, butyrate, propionate–은 inflammatory cytokine의 합성에 관여하는 cascade를 억제함으로써 염증을 감소시킨다. Trompette 등은 저섬유질 식단, 고섬유질 식단, 일반식으로 사육한 마우스 모델에서 알레르겐에 노출시켜 기도염증을 유발한 다음 폐포세척액과 폐 조직에서 염증의 발현 정도를 비교하였다. 또한 혈중 및 대장 SCFA 농도를 측정하여 식이섬유 섭취 정도, 기도염증, SCFA와의 연관성을 알아보고자 하였다[16]. 이 연구에서 저섬유질 식단으로 사육한 쥐에서는 폐포세척액에서 백혈구 농도, 특히 림프구와 호산구가 높았고, 폐 조직 IL-4, IL-5, IL-17, IL-13 mRNA 발현이 높게 나타났다. 또한 대조군에 비해 기도저항이 높게 측정되었고, 혈액 및 대장에서 채취한 SCFA 농도는 모두 낮게 나타났다. 고섬유질 식단으로 사육한 쥐에서는 저섬유질 식단과는 정 반대의 결과가 나타나 식이섬유 섭취량이 기도 염증과 관련이 있으며 SCFA를 매개로 함을 증명하였다.

3. 신체활동(physical activity)

1) 신체활동과 COPD

신체활동 수준은 기류 제한이 심하지 않은 COPD의 질병 초기부터도 감소하는 것으로 알려져 있으며, 시간이 지남에 따라 점점 더 감소한다[17,18]. 신체활동이 적은 사람은 COPD 관련 입원 위험이 유의하게 높을 뿐 아니라, 사망의 위험성도 높다[19]. 신체활동을 증가시키기 위해서는 1) 최소한의 운동 능력, 2) 동기 부여 및 자기 효능감, 3) 계절, 기후 및 대기오염과 같은 요소들을 고려 해야 한다. 먼저 운동을 하기 위한 최소한의 운동능력도 없는 환자에서는 신체활동을 증가시키기 위한 행동중재요법(behavioral intervention)이 큰 효과가 없기 때문에 최적의 약물치료와 폐용적 감소술과 같은 방법을 고려하는 것이 더 적절할 수 있다[20]. 최소한의 운동 능력을 갖춘 환자라면 행동중재요법이 도움이 될 수 있다. 적절한 모니터링과 피드백을 통해 신체활동을 증진시킬 수 있도록 해야 한다. 사회적 환경도 중요한데, 손자를 돌보거나 반려견을 산책 시키는 환자가 같은 폐기능을 가졌다 하더라도 더 활동적이라는 보고가 있다[21].

호흡재활은 COPD 환자에서 증상을 완화시키고, 삶의 질을 향상시키며, 운동 능력을 개선시키는 포괄적 환자 맞춤형 중재 치료이다. 호흡재활은 낮은 접근성이 문제로 꼽혔으나 최근에는 화상/원격 호흡재활이 기존의 센터 기반 호흡재활을 대체할 수 있는 안전하고 효과적인 방법으로 기대되고 있다[22-24].

2) 비만과 천식

천식 유병율의 증가는 서구화된 생활습관의 만연화와 관련이 있다고 여겨진다. 특히 장시간 앉아서 생활하는 현대사회에서는 비만율이 높은데 비만은 천식과 밀접한 관계가 있다. 흉강과 복강에 지방이 과도하게 축적되어 폐압박과 그에 따른 폐용적 감소를 초래하는 등 기계적인 요인 뿐 아니라, 비만과 관련한 염증이 문제가 된다[25]. 비만은 소아와 성인 모두 천식의 발생 위험 인자이며 천식의 중증도와 관련이 있다[26]. 비만이 있는 천식환자는 대개 천식 증상 조절이 잘 되지 않고, 삶의 질이 낮고, 흡입 스테로이드에 대한 반응이 적다[26]. 이는 지방 조직에서 생성 또는 유도되는 아디포카인 및 기타 사이토카인, 대사 조절 장애(고혈당 및 고인슐린혈증), 산화 스트레스 증가, 장 미생물 및 기도 미생물 군집의 변화 등의 기전이 관여하는 것으로 여겨지고 있다[27,28].

천식 환자에서는 운동으로 인한 기관지 수축 발생 우려가 있을 수 있으나 기존의 연구에서는 오히려 유산소 운동을 통해 기관지 과민성이 개선되고 전신 염증이 감소될 수 있다는 것을 보여주었다[29]. França-Pinto 등은 중등증-중증 천식환자에서 12주간 유산소 트레이닝을 시킨 군과 대조군을 비교하는 무작위 임상시험을 시행하였는데, 운동 치료를 받은 군에서 기도 과민성이 감소하고, 호산구 수치와 FENO, ACQ6 score 등이 유의하게 감소하는 것을 보여주었다.

4. 결론

식이와 신체활동은 일정 부분 개인의 노력을 통해 교정 가능한 생활습관이라는 점에서 의의가 있다. 일상 생활에서 건강한 식습관과 신체활동의 증진을 통해 만성 기도질환의 발생과 증상 악화, 질병의 진행을 예방할 수 있도록 적절한 정보를 제공하고 교육하는 것이 필요하겠다.

References

1. Varraso R, Fung TT, Hu FB, Willett W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. Thorax. 2007;62(9):786-791.
2. Varraso R, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett W, Camargo CA, Jr. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. Am J Clin Nutr. 2007;86(2):488-495.
3. Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, et al. The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD. Eur Respir J. 2010;36(2):277-284.
4. Bakolis I, Hooper R, Thompson RL, Shaheen SO. Dietary patterns and adult asthma: population-based case-control study. Allergy. 2010;65(5):606-615.
5. Hooper R, Heinrich J, Omenaas E, et al. Dietary patterns and risk of asthma: results from three countries in European Community Respiratory Health Survey-II. Br J Nutr. 2010;103(9):1354-1365.
6. Shi Z, Yuan B, Wittert GA, et al. Monosodium glutamate intake, dietary patterns and asthma in Chinese adults. PLoS One. 2012;7(12):e51567.
7. Barros R, Moreira A, Padrão P, et al. Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. Clin Exp Allergy. 2015;45(11):1673-1680.
8. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. Eur Respir J. 2009;33(1):33-41.
9. Louhelainen N, Rytilä P, Haahtela T, Kinnula VL, Djukanović R. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation. BMC Pulm Med. 2009;9:25.
10. Cho YS, Moon HB. The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2010;2(3):183-187.
11. Kaluza J, Larsson SC, Orsini N, Linden A, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of COPD: a prospective cohort study of men. Thorax. 2017;72(6):500-509.
12. Seyedrezazadeh E, Moghaddam MP, Ansarin K, Vafa MR, Sharma S, Kolahdooz F. Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2014;72(7):411-428.
13. Jiang R, Camargo CA, Jr., Varraso R, Paik DC, Willett WC, Barr RG. Consumption of cured meats and prospective risk of chronic obstructive pulmonary disease in women. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1002-1008.
14. Varraso R, Jiang R, Barr RG, Willett WC, Camargo CA, Jr. Prospective study of cured meats consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease in men. Am J Epidemiol. 2007;166(12):1438-1445.
15. Li Z, Rava M, Bédard A, et al. Cured meat intake is associated with worsening asthma symptoms. Thorax. 2017;72(3):206-212.
16. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014;20(2):159-166.

17. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. Eur Respir J. 2009;33(2):262-272.
18. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. Respir Med. 2010;104(7):1005-1011.
19. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax. 2006;61(9):772-778.
20. Troosters T, Blondeel A, Rodrigues FM, Janssens W, Demeyer H. Strategies to Increase Physical Activity in Chronic Respiratory Diseases. Clin Chest Med. 2019;40(2):397-404.
21. Arbillaga-Etxarri A, Gimeno-Santos E, Barberan-Garcia A, et al. Socio-environmental correlates of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thorax. 2017;72(9):796-802.
22. Vasilopoulou M, Papaioannou AI, Kaltsakas G, et al. Home-based maintenance tele-rehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits. Eur Respir J. 2017;49(5).
23. Holland AE, Cox NS. Telerehabilitation for COPD: Could pulmonary rehabilitation deliver on its promise? Respirology. 2017;22(4):626-627.
24. Tsai LL, McNamara RJ, Moddel C, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: The randomized controlled TeleR Study. Respirology. 2017;22(4):699-707.
25. Brashier B, Salvi S. Obesity and asthma: physiological perspective. J Allergy (Cairo). 2013;2013:198068.
26. Suratt BT, Ubags NDJ, Rastogi D, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Metabolism. An Emerging Frontier in Lung Health and Disease. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(6):1050-1059.
27. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(4):874-884.
28. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1169-1179.
29. França-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2015;70(8):732-739.

V When should we consider the use of macrolides in asthma patients?

박한기

경북대학교 의과대학 칠곡경북대병원 알레르기내과

Macrolide antibiotics, which reversibly bind to ribosomes, are commonly used for treating respiratory infections by inhibiting RNA-dependent protein synthesis. They are characterized by a macrocyclic lactone ring, which is either 14- [erythromycin, clarithromycin and roxithromycin], 15- [azithromycin], or 16-membered (spiramycin, josamycin, and midecamycin).

Macrolides, especially azithromycin, are known to have not only antibacterial but also immunomodulatory effects. Numerous in vivo and in vitro experiments have provided evidence that macrolides modulate neutrophil, eosinophil, and lymphocyte activity. Therefore, they can be used to treat chronic inflammatory diseases, including severe asthma, bronchiectasis, COPD, cystic fibrosis, and chronic rhinosinusitis. A recent double-blind randomized controlled trial demonstrated that azithromycin is particularly effective in reducing asthma exacerbations. Thus, the GINA guideline recommends considering the addition of azithromycin in step 5 of adult asthma that is not controlled even with high-dose ICS/LABA.

However, the long term use of macrolides requires the emergence of resistant bacterial infection to be taken into consideration. In addition, gastrointestinal side effects, such as diarrhea, are common. Therefore, the long term use of macrolides requires careful selection.

Herein, the mechanism of immunomodulation of macrolides, their indications, and precautions in patients with asthma have been discussed.

Key Words: Asthma, Macrolide, Anti-Inflammatory Agents, Exacerbation

Corresponding author: Professor Han-Ki Park, MD, PhD
Department of Allergy and Clinical Immunology, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea
Tel: +82-53-200-2617, Fax: +82-53-200-2029, Email: hann33@gmail.com

1. 서론

Macrolide계 항생제는 macrocyclic lactone ring을 포함하고 있고 그 구조에 따라 14각형(erythromycin, clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin), 15각형(azithromycin), 그리고 16각형(josamycin, midecamycin, rokitamycin, spiramycin)으로 분류된다[1]. Macrolide계 항생제는 세균의 50S 리보솜에 가역적으로 결합하여 RNA 의존성 단백 합성을 억제함으로서 정균(Bacteriostatic) 효과를 나타내어[2], *Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Moraxella*와 같은 호흡기 감염의 흔한 원인균이나 *Mycoplasma, Legionella*와 같은 비정형폐렴의 원인균에 효과적이기 때문에 호흡기 감염에서 현재까지도 흔하게 사용되고 있는 항생제이다[3]. 하지만 macrolide계 항생제는 세균에의 주된 작용이외에도 항염증작용(특히, 기도 염증), 장관운동성 조절,

항암작용 등의 다른 작용이 알려져 있어 감염성 질환 이외에도 종종 활용되고 있고, 그 기전에 대해서도 상당한 관심을 받고 있다. 이에 본 종설에서는 Macrolide의 기도 항염증작용의 기전에 대한 고찰과 천식에서의 활용법 및 주의점에 대하여 정리하고자 한다.

2. 본론

1) 천식 조절을 위한 Macrolide의 활용(랜드마크 연구 및 가이드라인)

천식에서는 과거 연구에서 Macrolide의 의미 있는 효과를 증명한 연구가 많지 않았는데, 다만 2013년 Throax에 보고된 AZISTAT연구에 따르면 중증천식환자에서 Primary outcome이었던 급성 악화 측면에서 전체 환자에서는 대조군과 Azithromycin 투약군 간에 차이를 보이지 못하였으나, 비호산구성 천식으로 한정하였을 때 의미 있는 급성 악화의 감소 효과가 나타났다고 보고하였다[4]. 하지만 2015년 Cochrane review에 따르면 경구스테로이드가 필요한 천식 악화, 천식의 조절도, 천식의 삶의 질, 폐기능, 긴급구조약제 사용빈도 등의 측면에서 긍정적인 경향성을 보이는 지표도 있으나 대체로 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 못하였다[5]. 그러나, 2015년까지의 대부분의 연구는 항생제의 종류, 용법, 용량, 사용기간 등이 다양하여 천식에서의 macrolide계 항생제의 효능을 평가하는데 한계가 있었다. 또한 모든 연구에서 6개월 이내 사용 후 효과를 판정하여 장기간 사용 시의 효과에 대해서는 확인할 수 없었다[6].

이러한 배경에서 2017년 Lancet에는 비교적 많은 환자에서 잘 디자인된 이중맹검환자대조군 임상연구가 보고되었다(AMAZES study)[7]. 흡입스테로이드와 지속성 베타길항제의 사용에도 불구하고 조절되지 않는(Asthma control questionnaire (ACQ) ≥ 0.75) 천식 환자를 무작위 배정하여 213명의 Azithromycin군과 207명의 대조군의 각각 등록되었고, 48주간 투약 및 관찰하였다. Azithromycin의 용법은 주 3회 500 mg 투약하였다. 본 연구에서는 Azithromycin군에서 48개월간 급성 악화의 빈도 와 삶의질 지표에서 매우 유의한 호전을 나타냈고, 천식 조절도(ACQ) 및 폐기능지표 역시 의미 있는 호전을 나타내었다. AMAZES study의 대상환자군의 특징을 살펴보면 평균연령 60세 가량의 비교적 고령의 환자, 체질량지수 29 kg/m^2 내외로 비만환자가 많이 포함되었고, 평균 ACQ6 1.5이상 그리고 고용량 스테로이드 사용이 85%로 대부분 중증 천식이 등록되었던 연구였다.

AMAZES study 이후 GINA 가이드라인에서는 성인 환자에서, 고용량 흡입스테로이드를 사용함에도 증상이 조절되지 않는 중증 천식 환자에서 주 3회 azithromycin 용법을 Evidence B로 추천하고 있다. 또한 적어도 6개월 이상 사용하였을 경우 확실한 효과가 증명되었기 때문에 6개월 이상 사용할 것을 권고하고 있다[8]. ERS/ATS 가이드라인 역시 GINA step 5에도 여전히 증상이 지속되거나 조절되지 않는 성인 천식에 한하여 Macrolide 항생제 사용을 권고하고 있다[9].

2) Macrolide 항생제의 기도에서의 항염증효과의 기전

Macrolide 항생제가 기도 염증에 효과를 나타내는 기전에 대해서는 과거부터 많은 연구가 있었다. 환자에서의 연구는 천식 뿐 아니라 낭성 섬유증, 기관지확장증, 만성폐쇄성폐질환 등의 다양한 질환에서 증상 조절의 효능을 보여줬을 뿐 아니라 기도 및 혈액 검체에서 염증의 감소를 확인하였으며, 이외에 세포 실험 및 동물실험에서도 IL-8, 호중구, 호산구 및 호산구 매개 물질, T세포 사이토카인, 점액 생산량, 기타 다른 염증 물질들의 감소를 증명한 많은 연구들이 보고되었다[10]. 현재까지도 명확한 항염증 기전을 단정적으로 얘기하기 어렵지만 다음과 같은 기전들이 복합적으로 작용할 가능성이 높다.

첫번째는 Macrolide 항생제에 의한 기도의 항균작용이다. 앞서 언급하였든 Macrolide 항생제는 *Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Moraxella*등의 호기성 균주에 효과적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 Macrolide에 의한 정균 작용이 나타나는 주요 세균들은 정상적으로 상기도 및 하기도에 정착하여 존재할

수 있는 세균이고, 이러한 세균의 상대적인 증가가 하기도의 만성 염증의 원인이 되고, 천식의 발병, 증상과 연관성이 있음이 16s rRNA를 이용한 메타게놈 시퀀싱 기법의 마이크로바이옴 연구들을 통해 알려지고 있다[11]. 실제로 AMAZES study의 대조군 34명과 Azithromycin군 27명의 기저와 48주에 *Haemophilus influenza*의 양을 비교해 볼 때 대조군은 전후의 유의미한 변화가 없으나 Azithromycin군은 매우 유의미한 감소가 나타나는 것을 확인하였다[12]. 세균뿐 아니라 항바이러스 효과도 보고된 바가 있는데 기도 상피세포주에 Macrolide항생제를 처리하였을 때 type 1 interferon의 분비가 증가하고 rhinovirus의 증식을 막는 효과가 보고되었다[13].

두번째 기전은 세포내 신호전달의 차단에 효과를 나타내는 것으로 다양한 연구에서 Toll-like receptor (TLR) 및 Tyrosine receptor kinase (TRK) 전달계에 대한 억제효과가 있다는 보고가 있었다[14]. 또한 이러한 신호전달계에 대한 억제 효과가 macrolide 항생제가 50s 리보솜에 끼어 들어가 억제를 하듯이 HDAC이나 chitinase 등과 같은 단백질 포켓에 직접 결합하여 억제하는 효과를 나타내는 기전이 제시되기도 하였다[1].

마지막으로 장내 세균의 변화에 따른 항염증효과이다. 경구 항생제는 장내세균의 변화에 중요한 영향을 미치고 장내세균 역시 우리 몸의 면역계를 조절함에 따라 염증의 조절에 중요한 역할을 하는 것이 알려져 있다. Azithromycin을 고용량으로 마우스 천식 모델에 투여하였을 때 Lachnospiraceae, Ruminococcaceae와 같은 commensal clostridia가 크게 증가하였고, 대변내 아세테이트가 증가하였다. 또한 이렇게 변화된 대변을 다시 대변 이식을 통하여 장내세균을 변화시킨 마우스에 천식을 유도하였을 때 일반적인 천식모델보다 염증이 감소하였다[15]. 실제 천식 환자에서 azithromycin을 투여한 이후 장내세균의 변화를 보여준 연구가 없어 실제 천식에서 활용되는 용량에서 이러한 기전이 작동하는지는 연구가 이루어지지 않았으나, 12~36개월의 천식 유사 증상이 나타난 소아에서 3일간의 azithromycin 투약하고 2주후 장내세균의 변화를 보았을 대 *Flavonifractor, Blutia, Clostridium* XIVa와 같은 commensal clostridium이 증가한다는 결과가 보고되기도 하였다[16].

3) 실제 천식 환자에서 Macrolide 항생제 사용시 특별한 고려점.

이렇듯 항염증효과 및 잘 설계된 전향적인 임상연구를 통한 효과를 고려할 때 Macrolide를 천식에서 활용해 볼 수 있겠다. 하지만 항생제의 장기간 사용 등의 약제의 태생적인 한계가 있으므로 약제를 사용할 때 보다 신중하게 사용할 필요가 있다. 천식에서 macrolide 항생제를 사용할 때 다음과 같은 추가적인 내용에 대한 고려가 필요하다.

첫번째는 부작용에 대한 고려이다. Macrolide 항생제의 가장 흔한 부작용은 위장관계 부작용으로 특히 설사의 부작용은 대부분의 임상연구에서 macrolide항생제에서 흔하게 나타나는 부작용이다. 또한 대부분의 임상연구에서 중증유해반응은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 증가를 나타내지는 않았으나 청력 소실 QTc prolongation이 발생할 수 있는 약제로 이에 대해서는 약제 사용 중에 모니터링이 필요하다[7]. 부작용중에 가장 큰 우려가 있는 부분은 역시 내성균의 발생에 관한 것이다. AMAZES study의 기도 세균 분석 연구에서도 erm(B), mef, tet(M)과 같은 내성유전자가 매우 유의하게 증가하였고, 동정된 모든 균주에서 azithromycin에 내성을 나타내었다[12]. 아프리카 소아를 대상으로 6개월 간격으로 azithromycin을 경구로 예방적 투여를 한 다른 연구에서도 6개월 간격의 1회 투여만으로도 다제내성균주가 대조군과 비교하여 증가하는 경향이 나타나 주의가 필요하다[17].

두번째는 천식의 아형에 따른 차이이다. 2019년 보고된 메타분석 논문에서는 AMAZES연구와 AZISTAT 연구를 중심으로 azithromycin의 효과를 평가하였다[18]. 이 연구에서 전체 천식 환자에서 급성 악화의 예방효과가 있었고, 급성 악화의 세부 항목을 응급실 방문, 입원치료, 경구스테로이드 복용, 항생제 복용으로 나누어 보았을 때 항생제 복용에서만 의미 있는 차이를 보였다. 하지만 호산구성 천식과 비호산구성 천식이 그 양상이 다르다는 것을 확인하였다. 즉 호산구성 천식에서는 경구스테로이드 복용에 대한 예방효과가 있었고, 최소 3개월 이상, 특히 6개월이 지나면서 그 효과가 두드러지지기 시작하였다. 반면에 비호산구성 천식에서는 항생제 복용 이벤트를 줄

여주는 효과가 의미가 있었고, 복용직후부터 효과를 나타내었으나 호산구 천식과 다르게 48개월에 가까워질수록 효과의 차이가 사라지는 결과를 나타냈다. 이를 토대로 비호산구성 천식은 *Haemophilus*와 같은 항균작용이 더 주된 작용이고, 내성균주의 출현으로 그 효과가 미미해지고, 호산구성 천식은 항염증작용의 효과가 더 주된 작용이고, 최소한 6개월 이상 사용하였을 때 그 효과가 의미 있게 나타난다는 가설을 생각해 볼 수 있겠다.

세번째는 위와 같은 염증 패턴 이외에 macrolide의 효과를 예측할 수 있는 다른 지표가 있을지에 대한 부분이다. 실제로 천식 환자에서는 아직까지 효과를 예측할 수 있는 세부 그룹에 대한 정보를 유추할 수 있는 연구가 없

Table 1. Guide for azithromycin of British Thoracic Society 2020.22

	Asthma	COPD	Bronchiectasis
Identify if suitable for azithromycin therapy	– Symptomatic despite high dose ICS – ≥ 1 exacerbation (12month) – Diagnosis, adherence, technique check	– ≥ 3 (≥ 1 severe, hospitalization) exacerbations (12month) – Diagnosis, adherence, technique, smoking cessation, pulmonary rehabilitation completed	– ≥ 3 exacerbations (12month) – Diagnosis, airway clearance, pulmonary rehabilitation
Contra-indications	〈Absolute〉 : – Marcolides allergy – History of prolonged QTc (>450msec (male), >470msec (female)) – Active NTM disease		〈Relative〉: – Hearing or balance problems – NTM history – LFT abnormality
Safety checks before starting therapy	Baseline ECG, LFT Standard sputum for baseline culture if possible	If bronchiectatic or clinical concern of NTM infection: exclude	Review concomitant medications for potential interactions
Monitoring during therapy	ECG: 1Month LFT: 1Month, and every 6Months	GI upset, Hearing and balance problems Standard sputum culture if possible	Medication review for potential drug interactions and QT prolongation
Start Azithromycin therapy	Azithromycin (250mg/500mg)thrice weekly for 6–12 months	Azithromycin 500mg thrice weekly or 250mg daily for 6–12 months	Azithromycin 500mg thrice weekly or 250mg daily for 6–12 months
Review therapy at 6–12 months	Exacerbation rate Symptoms Sputum microbiology, NTM growth Medication review (interaction)		
Decide if suitable for ongoing therapy	Perform individual risk/ benefit analysis	If therapy continued ensure ongoing monitoring and annual review	Consider treatment break for 3–6 months each year to reduce treatment burden (and possibly reduce microbiological resistance)

는 실정이다. 하지만 다른 기도 질환인 만성폐쇄성폐질환에서의 연구를 살펴보면 보다 고령의 환자, 비흡연자에서 macrolide항생제의 효과가 더 좋았음을 확인한 바 있다[19]. 최근 한국인을 대상으로 한 만성폐쇄성폐질환에서의 연구에서는 기관지 확장증이 동반된 환자에서 보다 의미 있는 급성 악화 예방효과를 입증한 바가 있었다[20]. 천식에서도 이러한 연구를 참고하여 보다 효과적일 수 있는 환자의 지표를 찾으려는 연구가 필요하다.

마지막으로 급성악화에서 단기간 활용되는 macrolide항생제에 대해서는 2016년 199명의 환자를 무작위 배정하여 3일간 azithromycin 500 mg을 투약한 연구가 보고되었고[21], 해당 연구에서는 매일 증상점수, 삶의질 점수에서 의미 있는 효과를 확인할 수 없었으며 이를 바탕으로 현재까지 천식 급성악화에서는 macrolide항생제를 비롯하여 항생제의 사용은 그 근거가 없다.

3. 결론

Macrolide항생제는 현재 천식에서 고용량의 흡입스테로이드를 사용함에도 증상 조절이 되지 않고,급성 악화를 경험한 천식 환자에서 다음 치료로 활용해볼 수 있는 치료의 하나이다. 추천되고 검증된 용법은 주 3회 500mg 복용의 방법이고 최소 6개월 이상의 투약을 지속하였을 때 의미 있는 항염증효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고, 내성 균주의 출현, 위장관 부작용, 부정맥을 비롯한 부작용으로 인하여 그 사용에 주의가 필요하다. 사용시 주의점 및 모니터링에 대하여 British Thoracic Society 2020 가이드라인을 바탕으로 Table 1에 인용, 정리하였다[22]. Macrolide 항생제에 대한 천식에서의 사용에 대해서는 여전히 많은 연구가 필요한 상태이다. 하지만 이러한 노력과 함께 Macrolide 항생제의 태생적 한계를 극복할 수 있는 보다 효과적인 약제의 개발에 대한 노력이 근본적으로 필요하다.

Reference

1. Janas A, Przybylski P. 14-and 15-membered lactone macrolides and their analogues and hybrids: Structure, molecular mechanism of action and biological activity. Eur J Med Chem 2019;182:111662.
2. Kannan K, Vázquez-Laslop N, Mankin AS. Selective protein synthesis by ribosomes with a drug-obstructed exit tunnel. Cell 2012;151(3):508-20.
3. Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ. The role of macrolides in chronic rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP). Curr Allergy Asthma Rep 2017;17(5):1-10.
4. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013;68(4):322-9.
5. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015(9):CD002997.
6. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. Lancet Respir Med 2014;2(8):657-70.
7. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;390(10095):659-68.
8. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021–Executive summary and rationale for key changes. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;10(1):S1-S18

9. Reihman AE, Holguin F, Sharma S. Management of severe asthma beyond the guidelines. Curr Allergy Asthma Rep 2020;20(9):1-11.
10. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides—a systematic review of the underlying mechanisms. Front Immunol 2018;9:302.
11. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment? J Allergy Clin Immunol 2017;139(4):1071-81.
12. Taylor SL, Leong LE, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-term azithromycin reduces Haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2019;200(3):309-17.
13. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. Eur Respir J 2010;36(3):646-54.
14. Kricker JA, Page CP, Gardarsson FR, Baldursson O, Gudjonsson T, Parnham MJ. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development. Pharmacol Rev 2021;73(4):1404-33.
15. Park H-K, Choi Y, Lee D-H, Kim S, Lee J-M, Choi SW, et al. Altered gut microbiota by azithromycin attenuates airway inflammation in allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2020;145(5):1466-1469
16. Wei S, Mortensen MS, Stokholm J, Brejnrod AD, Thorsen J, Rasmussen MA, et al. Short-and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. EBioMedicine. 2018;38:265-72.
17. Doan T, Hinterwirth A, Worden L, Arzika A, Maliki R, Abdou A, et al. Gut microbiome alteration in MORDOR I: a community-randomized trial of mass azithromycin distribution. Nat Med 2019;25(9):1370-6.
18. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. Eur Respir J 2019;54(5):1901381
19. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(12):1503-8.
20. Choi Y, Shin SH, Lee H, Cho HK, Im Y, Kang N, et al. Favorable response to long-term azithromycin therapy in bronchiectasis patients with chronic airflow obstruction compared to chronic obstructive pulmonary disease patients without bronchiectasis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:855.
21. Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, et al. Azithromycin for acute exacerbations of asthma: the AZALEA randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176(11):1630-7.

VI Who can get the most benefit from triple therapy in Korean asthmatics?

윤선영

세종 충남대학교병원 호흡기알레르기내과

Muscarinic antagonists, which were already used in the treatment of asthma in the 1800s, have been mainly recognized as the treatment for COPD until recently. As evidence has been accumulating that cholinergic signaling plays an important role in asthma pathogenesis, muscarinic antagonists as an asthma treatment are receiving attention again.

As Tiotropium was reported for the first time among LAMA to improve the frequency of acute exacerbation and lung function in asthma, the current guidelines recommend tiotropium as an add-on treatment for moderate to severe asthma over 6 years of age. Since then, triple therapy using LAMA preparations has been developed and used in the clinical field. However, evidence of its effectiveness in improving quality of life is lacking.

Triple therapy has been attempted mainly for patients with moderate-to-severe asthma, but there is still no clear indication for which asthma phenotype can expect the optimal effect. In large number RCTs that did not exclude existing asthmatics, it was reported that the use of triple therapy in COPD patients had an effect on the reduction of all-cause mortality. Thus, asthma-COPD overlap (ACO) can be considered as a good treatment target. In addition, a benefit in the T2 low asthma phenotype, where there are not many treatment options to choose, are also reported. In contrary, there are results that reduce outcomes such as acute exacerbation regardless of T2 status such as blood eosinophils and serum IgE levels, so further research is needed to select a more suitable patient group for triple therapy.

Key Words: Asthma, triple therapy, Long-acting muscarinic antagonist

Corresponding author: Sun-Young Yoon MD, PhD.
Division of Allergy and Pulmonology, Chungnam National University Sejong Hospital, Bodeum 7-ro, Sejong-si 30099, Korea.
Tel: +82-44-995-3350, Fax: +82-44-995-3849, E-mail: ggulcha2000@naver.com

1. 서론

천식은 가장 흔한 만성 기도 질환 중 하나로, 전 연령에 걸쳐 발병하며 현재 전세계적으로 약 265백만명 이상의 환자들이 천식을 앓고 있는 것으로 추정된다. 천식의 증상 조절, 급성악화 예방요법이 가장 핵심적인 치료로 권고되고 있으나 전체 천식환자 중 약 10-15% 에 해당하는 환자들은 이러한 치료에도 적절한 수준의 증상 조절에 도달하지 못하며, 이러한 환자군을 위한 새로운 천식 치료제의 수요는 지속적으로 있어왔다[1]. 최근 10년 사이, tiotropium을 시작으로 LAMA (long-acting muscarinic antagonist)가 천식의 치료적 효과를 높이는 것이 보고되면서 현재 LAMA를 추가한 3제 요법(ICS + LABA + LAMA)이 새로운 대안으로 주목받고 있다. 이번 글에서

는 3제 요법의 이론적 배경과 임상적 효과, 치료 효과의 예측 인자 등에 대하여 현재까지 발표된 여러 결과들을 정리해보고자 한다.

2. 본론

1) 이론적 배경

뇌간 내 의문핵(nucleus ambiguous)에서 기시하는 부교감신경은 미주신경(vagus nerve)을 경유하여 최종적으로 postsynaptic nerve ending 이 기도 상피 및 기도 상피평활근에 주로 위치하고 있다[2]. Nerve ending에서 분비되는 부교감신경의 핵심 신경전달물질인 acetylcholine 은 무스카린 수용체의 다섯개 아형(M1-5) 중 M1-3를 통해 기관지수축 및 점액샘 분비 조절에 주로 관여하는 것으로 알려져 있다[3]. 그러나 천식의 경우 기도 내 비만세포, 호산구, T 림프구 등의 다양한 염증세포에서 분비하는 케모카인, 사이토카인 등의 염증 매개 물질로 인해 acetylcholine의 분비가 비정상적으로 증가하게 되면서 부교감신경이 과도하게 자극을 받아 천식의 주요 병태 생리인 기도 과민성, 점액샘 분비 증가 및 기도 개형에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 또한 조직 내 염증 매개물질이 증가하여 신경 조직이 지나치게 자극을 받을 경우 신경 조직은 스스로 구조를 재편성하는 가소성(plasticity)을 가지는 것으로 알려져 있는데, 이러한 특성으로 인해 기도 내 부교감신경의 nerve ending 수가 증가하면서 동일 자극에 대한 신경 전달 신호의 강도가 증가되어 기도 과민성에 영향을 주는 것이 확인되었다[2]. 이러한 결과들은 부교감신경의 신호 전달에 관여하는 무스카린 수용체 억제제가 천식의 치료제로 효과를 기대하게 하는 이론적 근거가 되었다.

2) 치료적 효과

Kerstjens 등이 2012년 뉴잉글랜드 의학저널(The New England Journal of Medicine, NEJM)에 ICS/LABA 복합제를 사용함에도 연간 1회 이상 급성 악화를 경험하는 천식 환자 912명을 대상으로 tiptropium의 추가하여 1년간 추적한 결과 급성악화 위험도 및 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV_1)이 유의하게 개선되는 결과를 발표하였다[4]. 이후 ICS/LABA 복합제에 LAMA를 추가한 3제 요법에 대한 많은 연구 결과들이 발표되면서 결국 2016년 GINA (Global Initiative for Asthma) 가이드라인에서 5단계 치료로 tiotropium 을 추가할 수 있다는 권고가 추가되었으며 현재는 tiotropium 외에도 glycopyrronium, umeclidinium과 같은 여러 종류의 LAMA제제를 추가할 수 있는 것으로 권고가 변경되었다. 한 가지 차이점은 tiotropium의 경우 6세 이상의 소아부터 사용이 가능한 반면 다른 LAMA 제제들은 모두 18세 이상의 성인에서부터 처방이 가능하다.

ICS/LABA 2제 요법과 ICS/LABA/LAMA 3제 요법의 치료적 효과를 비교하는 여러 연구들이 나오면서 이러한 결과들을 종합한 메타분석 결과들이 발표되었다. 2018년 Sobieraj 등이 미국의사협회저널(The Journal of the American Medical Association, JAMA)에 발표한 연구에서, 15개의 무작위 대조군 연구를 분석한 결과 LABA에 비해 LAMA를 투약한 경우 FEV1의 개선은 있었으나 급성악화 발생의 위험도를 감소시키는 데는 유의한 효과를 보이지 않았다[5]. 그러나 2021년 Kim 등이 같은 학술지에 발표한 메타 분석에서는 폐기능의 개선과 함께 중증 급성악화 발생을 유의하게 감소시키는 결과를 보였다[6]. 두 분석에서 모두 3제 요법은 2제와 비교 시 증상 개선이나 삶의 질 개선과 관련해서는 뚜렷한 효과를 보이지 않았다. 같은 해 Rogliani 등은 유럽 호흡기 저널(European Respiratory Journal, ERJ)에 다른 관점의 결과를 제시했는데, 3제 요법은 2제와 비교 시 중증 급성악화 발생 위험도의 감소와 FEV_1으로 대변되는 폐기능 개선에 유의한 효과를 보인다는 점에서는 동일했으나 중등증-중증 급성악화의 발생이 고용량 ICS를 투약 받은 군에서 가장 낮다는 것을 확인함으로써 ICS의 용량이 치료 효과에 중요한 요소라는 결과를 보고했다[7].

천식은 하나의 질병이 아닌 다양한 기전과 표현형이 혼재되어 있는 질환으로, 3제 치료가 어떠한 표현형에서 더 효과가 있을지 확인한 연구들 또한 최근 수년 사이 발표되었다. 가장 대표적인 표현형이라 할 수 있는 T2 high/low 표현형과 관련 2018년 Casale 등은 JACI: In Practice 저널에 4개의 무작위 대조군 연구에서 혈청 총 IgE 농도 및 말초혈액 총 호산구 수를 기준으로 T2 high/low 군을 나누어 tiotropium의 치료 효과에 차이가 있는지 확인했으며 T2 status에 상관없이 FEV1 과 급성악화 위험도 개선에 유의한 효과를 보이다는 결과를 발표했다[8]. 2021년 Lee 등이 Lancet Respiratory Medicine 저널에 발표한 연구에서는 fluticasone furate/umeclidinium/vilanterol 3제의 투약이 fluticasone furate/vilanterol 2제 투약군에 비해 모든 환자군에서 FEV1 이 유의하게 개선되었으며 고용량의 ICS를 투약받은 그룹에서 급성악화가 감소했는데, 특히 말초혈액 총 호산구수 또는 호기산화질소가 증가되어 있는 T2 high군에서 ICS의 효과가 뚜렷하게 나타났다[9]. 천식-만성폐쇄폐질환 중복(asthma-COPD overlap, ACO) 관련 최근 Park 등에 의해 국내에서 시행된 다기관 연구에서 3제 요법은 2제요법과 비교 시 FEV_1이 유의하게 개선되었으며 급성악화 발생에는 큰 차이가 없었다[10]. 그 외 몇몇 연구에서 흡연, 체질량지수, 연령, 성별, 인종 등 여러 임상적 특성에 대한 3제요법의 효과의 차이를 분석했으나 LAMA의 추가는 대부분의 임상적 특성과 큰 상관없이 폐기능 개선 및 급성악화 위험도 감소에 긍정적 영향을 준다는 결과를 발표한 바 있다[11,12].

3) 3제 치료 효과에 대한 예측 인자들

임상에서 치료를 시도하고자 할 때 치료적 효과에 대한 예측은 중요하다고 하겠다. 그러나 아직 3제 치료와 관련한 치료효과를 예측할 수 있는 뚜렷한 임상적 인자는 발굴되지 못한 상태로, 적은 수의 연구결과만이 보고되었다. Singh 등은 2020년 Respiratory Research 저널에 2개의 무작위 대조군 연구에 대한 사후분석에서 높은 기도 가역성(>400 mL)을 보이는 환자군에서 급성악화 감소에 대한 3제 요법의 효과를 더 기대할 수 있다는 결과를 발표했으며[13], 2018년 Cheng 등이 단일 기관에서 시행한 후향적 분석을 통해 혈청 총 IgE 수치가 430 μg/L를 넘을 경우 LAMA 추가의 효과가 떨어질 수 있다는 결과를 보고한 바 있다[14].

3. 정리

현재 중등증 이상의 천식 환자에서 시도되고 있는 ICS/LABA/LAMA 3제 요법은 연구 결과마다 차이는 있으나 폐기능 개선 및 급성악화 발생 위험도 감소에 긍정적 영향을 주는 것으로 확인되었다. 3제 요법은 T2 status 및 그 외 다양한 임상적 특성에 무관하게 치료적 효과를 기대해 볼 수 있을 것으로 생각되나 T2 high status에 해당하는 경우 ICS의 용량을 우선적으로 고려하는 것이 급성악화 감소 등 임상적 예후 개선에 중요하겠다. 3제 요법을 투약할 환자군을 선택함에 있어 치료적 효과를 예상하기 위한 임상적 요소에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하겠다.

References

1. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902.
2. Kistemaker LEM, Prakash YS. Airway Innervation and Plasticity in Asthma. Physiology (Bethesda). 2019;34(4):283-98.
3. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. Eur Respir J. 2018;52(4).
4. 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(13):1198-207.
5. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama. 2018;319(14):1473-84.
6. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama. 2021;325(24):2466-79.
7. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. Eur Respir J. 2021;58(3).
8. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium Respimat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):923-35.e9.
9. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. Lancet Respir Med. 2021;9(1):69-84.
10. Park SY, Kim S, Kim JH, Kim SH, Lee T, Yoon SY, et al. A Randomized, Noninferiority Trial Comparing ICS + LABA with ICS + LABA + LAMA in Asthma-COPD Overlap (ACO) Treatment: The ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1304-11.e2.
11. Khurana S, Paggiaro P, Buhl R, Bernstein JA, Haddon J, Unseld A, et al. Tiotropium reduces airflow obstruction in asthma patients, independent of body mass index. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(7):2425-8.e7.
12. Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, Dahl R, Paggiaro P, Vandewalker M, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. Respir Med. 2016;117:198-206.
13. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. Respir Res. 2020;21(1):285.
14. Cheng WC, Wu BR, Liao WC, Chen CY, Chen WC, Hsia TC, et al. Clinical predictors of the effectiveness of tiotropium in adults with symptomatic asthma: a real-life study. J Thorac Dis. 2018;10(6):3661-9.

VII Chronic cough: how to predict refractory cough and then how to personalize the treatment?

송우정

울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과

Chronic cough is a globally common condition with a significant impact on quality of life, but effective therapy remains an unmet clinical need. Refractory or unexplained chronic cough (RUCC) is more than a persistent cough; patients with RUCC suffer from debilitating cough for several years and are desperate to seek for a diagnosis and treatment. However, they are exposed to a variety of diagnostic tests and therapeutic trials, but many eventually find themselves helpless or dismissed in the healthcare journey. At present, only a few off-label drugs are available to manage RUCC. This review aims to overview unmet clinical needs and emerging therapies to improve clinical outcomes of patients with RUCC.

Key words: chronic cough; refractory cough

Corresponding author: Woo-Jung Song, MD, PhD
Department of Allergy and Clinical Immunology, Asthma-COPD Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, 05505, Seoul, Korea.
Tel: +82-2-3010-3288, E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

1. 서론

기침은 해로운 물질 흡인(aspiration)으로부터 기관지와 폐를 보호하기 위해 필수적인 반사 기전이지만, 조절되지 않는 기침은 환자가 병원을 찾는 흔한 문제이기도 하다[1]. 기침 반사는 흔히 호흡기 바이러스 감염이나 담배 연기 등 자극 물질 노출에 의해 자극되고 과민해지지만, 대부분 2-3주 이내 자연 정상화된다[2,3]. 하지만 일부 환자에서는 기침이 호전되지 않고 지속되는데, 성인에서 8주 이상 지속되는 기침의 경우(소아에서는 4주 이상), 별도의 진단과 치료가 필요한 경우가 많다. 따라서 의학계에서는 이러한 기침을 '만성 기침'으로 구분하여 다루고 있다[4-6].

만성 기침은 환자의 삶의 질을 심각하게 저해하며, 다양한 신체적, 정신적, 사회적 문제를 야기한다[7-9]. 그 중에서도 특히 사회적 합병증이 중요한데, 기침이 감염병의 증상이기도 하여 대인관계의 고립과 사회 생활의 문제를 야기할 수 있기 때문이다[10-13]. 기침의 사회적 영향은 코로나-19 감염병 대유행 시기에 더욱 부각되고 있다[12,14]. 지역사회 성인에서 만성 기침 유병율은 전 세계적으로는 약 10%[15], 한국인에서는 2-5% 정도로 보고되어 있다[16]. 노인에서 유병율이 높은 특징이 있으므로, 최근 빠른 인구 고령화 추세를 고려할 때 만성 기침의 질병 부담은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다[17].

2. 난치성 원인 미상의 만성 기침(refractory or unexplained chronic cough)

만성 기침에 대한 국제 진료지침은 1990년대 이후 미국과 유럽 전문가 집단을 중심으로 개발되기 시작하였

다[5,18,19]. 이들 진료지침은 미주신경(vagus nerve) 기침 반사 회로 해부학적 분포에 기반하여, 기침 주요 원인 질환 – 특히, 천식, 호산구 기관지염, 비염, 위식도 역류 질환 등을 체계적으로 진단하고 치료하는 것을 강조하며, 이러한 접근법을 "해부학적 진단 프로토콜"이라 부른다[20]. 하지만, 2000년대 중반 이후 임상 경험을 종합해볼 때, 이러한 진단 프로토콜은 만성기침 환자의 10-40%에서 원인을 설명하거나 기침을 해결해주지 못한다[21]. 해결되지 않는 만성기침은 현재 난치성 또는 원인 미상의 만성기침(refractory or unexplained chronic cough; RUCC)로 명명되고 있다. 이러한 기침은 10년 이상 지속되는 경우가 흔하며, 찬 공기, 말하기, 향수, 스트레스 등 일상적인 자극에 기침 발작이 쉽게 유발되는 특징이 있다. 많은 RUCC 환자는 진단에 대한 명확한 설명을 듣지 못하고, 실제 도움되지 않는 약물에 필요 이상으로 오래 노출되는 등 문제를 겪으며, 사회적 위축, 우울, 좌절, 무력감 등을 경험하고 있다[11,12]. 따라서 RUCC는 신약 개발과 치료법 개선이 조속히 필요한 문제이다.

3. RUCC 병태생리와 현재 시도 가능한 치료법

RUCC 병태생리를 연구할 수 있는 적절한 질병 모델은 아직 없으나, 치료제 임상시험 및 기침 반사에 대한 신경생리학 연구를 통해 병태생리가 구체화되고 있다. 개념적으로는 (1) 기침 반사 신경회로의 과흥분성(hyper-excitability) 와 (2) 중추신경계 기침 억제 신경 회로의 기능저하(impaired cough inhibition)이 RUCC의 중요한 병태생리로 간주되고 있다[22]. RUCC 환자는 건강인이나 비중증 만성기침 환자에 비해 다양한 일상적 자극에 기침이 유발됨을 호소하며, 캡사이신 등 기침 유발자극 흡입시 더 많은 기침을 하고, 기침을 억제하는 기능이 저하되어 있다[23-26].

RUCC 환자에게는 기침 반사 신경회로의 과흥분성을 조절하는 약물을 처방하거나, 기침 억제 기능을 회복하는 행동요법을 시도할 수 있다[6,27,28]. 위약 대조 임상시험을 통해 효과가 입증된 치료법으로는 morphine, gabapentin, pregabalin 등 기침 신경조절 약물(cough neuromodulatory drug)과 음성병리치료(speech pathology therapy) 등 비약물 기침 조절법 등이 있다[29-33]. 하지만, 비약물 치료법은 아직 한국을 포함하여 많은 나라에 기침 환자 대상 전문 치료사가 없다. 그리고 이들 치료약물은 모두 RUCC 병태생리를 알기 전에 경험적으로 효과를 관찰하거나 추정하여 임상시험이 시행되었던 약물들로, 효과가 불충분하며 부작용이 빈번한 문제가 있다.

현재 국내 RUCC 환자에서 시도해볼 수 있는 첫번째 약물은 codeine이다. Codeine은 morphine의 전구약(pro-drug)으로, 대사과정에 CYP2D6 유전적 변이 영향을 받으므로 morphine에 비해 치료 효과 및 부작용의 개인별 편차가 있다. 이러한 이유로 영국 등에서는 저용량 서방형 morphine을 사용하고 있지만, 국내에는 codeine만이 기침 조절 목적으로 처방 가능하다[6]. 오피오이드 계열 약물은 만성기침 환자의 30-50%에서 효과적이다. 치료 반응군에서는 1일 1정 정도 소량으로도 기침이 잘 조절됨을 경험한다. Codeine 투여 후 효과는 1주 이내로 빠른 편이므로, 2주 투여 후 호전이 없는 환자에게는 중단을 고려한다. 단기적으로는 변비, 어지러움 부작용이 약 40% 환자에서 관찰되며, 장기 처방에 대해서는, 임상 경험으로는 저용량 요법에 큰 부작용이 없는 것으로 보이지만 잠재적으로 장기 복용 안전성에 대한 우려가 남아 있다.

Gabapentin은 RUCC 동반 편두통 환자 등에서 기침 개선 효과가 관찰되면서 임상시험까지 진행되게 된 약제로, 300 mg 용량으로 시작하여 1주 간격으로 1800 mg까지 증량하는 방법으로 투여해볼 수 있다. 하지만 40% 이상에서 어지러움, 피로감 등 견디기 어려운 부작용이 나타나므로 주의를 요한다[31]. Pregabalin도 75 mg 용량으로 시작하여 수일에 걸쳐 점차 300 mg까지 증량하는 프로토콜이 시도될 수 있으나, gabapentin과 유사하게 중추신경계 부작용이 빈번한 편이다[30]. 개인적인 임상경험으로는 gabapentin, pregabalin은 소수의 환자에서만(10% 이하) 부작용 대비 효과가 있는 듯하다.

Amitriptyline은 10 mg qd hs 용법으로 시작하며, gabapentin, pregabalin 대비 내약성이 우수한 신경조절

제이다. 감기 후 지속되는 기침 환자를 대상으로 codeine 등과 비교한 임상시험이 있다[34]. 하지만 RUCC 기침 환자에서 효과가 직접 증명된 바 없으며, 장기간 효과가 지속되지는 않는 듯하다.

영국, 호주, 북미 등에서는 RUCC 환자를 위해 개발된 음성병리치료가 진료에 활용되고 있다[32,33]. 환자로 하여금 의식적으로 기침을 억제하도록 하여, 기침이 기침을 유발하는 악순환을 줄이도록 교육하는 행동요법이다. 작용 기전은 아직 구체적으로 밝혀진 바 없으나, 중추신경계의 기침 억제 기능을 회복하는 것을 돕는 것으로 추정되고 있다. 음성병리치료사는 환자로 하여금 기침이 유발되는 요인을 사전에 인지하여 이를 회피하도록 하고, 기침 충동이 시작될 때 의식적으로 기침을 억제하는 기술을 교육한다. 그리고, 평소 목 또는 후두에 대한 스트레스를 줄이기 위한 호흡법, 목 위생(vocal hygiene) 등에 대해 종합적으로 교육한다. Codeine, gabapentin 등 약물치료와 달리 심각한 부작용이 없으며, 기침 횟수를 감소시키며 기침으로 인한 삶의 질을 개선시킨다. 행동요법이므로 종료 후에도 치료 효과가 지속되는 장점이 있다. 하지만, 국내에는 RUCC 환자를 대상으로 전문 음성병리치료 프로그램이 시행되고 있는 곳은 아직 없다. 따라서 현재로는 진료실에서 활용 가능한 간단한 코칭법을 만들어서 시도해보고 있다. 우선, 환자로 하여금 (1) 기침-기침 악순환을 멈추기 위해 의식적으로 기침을 줄여야 하는 필요성을 공감하도록 하며, (2) 평소 기침 유발 요인을 인지하고 가능한 그러한 상황을 회피하도록 한다. 그리고, (3) 기침 충동이 있을 때 물을 마시거나 사탕을 먹거나 주의를 다른 곳으로 분산시키는 방법을 해보도록 하며, (4) 평소 물로 목을 자주 가글하는 것에 대해 교육하는 것(목 위생 교육)을 고려한다. 가글 약물이나 소금물은 목 점막을 건조하게 하므로 오히려 도움이 되지 않는 점도 참고할 만하다. 노력해도 기침이 억제되지 않는 것을 오래 경험한 환자들이 대부분이므로, 초기에 극적인 개선 효과를 기대하기는 어려울 수 있다. 하지만, 목 위생에 대한 교육에 대해서는 많은 환자들이 새롭게 받아들이며 점진적인 개선 효과를 경험한다.

4. 개발중인 RUCC 치료제

현재 RUCC 환자에서 가장 관심을 받고 있는 신약은 ATP (adenosine triphosphate)-P2X3 수용체 차단제이다. ATP는 세포와 조직의 염증 상황에서 분비, 생산되는 위험신호이다. 미주신경 기침반사회로의 감각신경세포에는 ATP를 인지하는 P2X3 수용체가 있다. 소수의 RUCC 환자를 대상으로 한 개념증명(proof of concept) 임상시험에서 P2X3 수용체 차단제 AF-219 (현재 약품명 gefapixant)는 위약대비 괄목할만한 기침 횟수 개선 효과를 나타내었다[35]. Gefapixant는 작년에 3상 임상시험이 성공적으로 완료되었으며[36], 현재 일본과 스위스에서 식약처 허가를 얻은 상태이나, 한국을 포함한 여러 국가에서는 아직 심사가 진행중이다. 그 밖에 여러 제약회사에서 P2X3 수용체 선택성을 높인 약물로 임상시험을 진행하고 있으며 현재까지 결과는 고무적이다. 하지만, P2X3 차단제는 RUCC 환자의 70-80% 에서만 효과적인 것으로 보이며, 폐섬유증 등 폐실질 질환 동반 기침 환자에서 기침 개선에는 큰 효과가 없는 듯하다. 환자 또는 기저질환 마다 기침 과민성 병태생리가 다르기 때문일 것으로 생각된다. 치료 타겟을 발굴하기 위해 지속적으로 연구가 필요한 이유이기도 하다.

5. 현재 RUCC 진단과 치료 문제점

신약 개발과 병태생리 연구의 괄목할 만한 발전에도 불구하고, 아직까지 RUCC 환자 진단과 치료 과정에는 문제가 많다. RUCC는 정의상 배제진단에 해당되며, 해부학적 진단 프로토콜에 따라 기침 유발 원인에 대한 검사와 치료가 실패하였을 때 RUCC 진단이 내려지게 된다. 이러한 과정에서 결국 RUCC로 분류되는 10-40%의 만성기침 환자들은 적게는 수개월, 또는 1년 이상 불필요한 검사 또는 치료를 겪게 된다. 또한, 자연적으로 악화와 호전을 반복하는 RUCC 경과 특징으로 인해, 약물에 대한 경험적 치료 반응은 자연경과와 혼동되는 경우가 많다. 진료실에서 만나는 많은 RUCC 환자는 과거 천식, 위식도역류질환, 비염 등 여러 진단을 다양한 의사로부터 받은

적이 있으며, 여러 치료제가 한때는 듣는 것 같았지만 결국은 효과가 없었다고 얘기한다. 이러한 점에서 (1) RUCC 진단을 조기에 예측하는 방법이 있을지, (2) 기침 조절 약물을 조기에 시도하는 방향으로 만성기침 진단과 치료 과정을 바꿔보는 시도가 어떨지 생각해보게 된다. 기침을 유발하는 원인 질환이 명확히 존재하는 환자에서는 기침 조절 약물의 효과가 대부분 크지 않기 때문이다.

RUCC 환자는 고령 여성이 많고, 목 가려움 등 기침 충동을 흔히 겪으며, 다양한 일상적 자극에 기침 발작이 유발되고, 기침을 억제하려고 노력해도 잘 되지 않는 특성이 있다. 따라서 이러한 환자 특성을 활용하여 RUCC 진단을 조기에 예측할 수 있는지 연구가 필요하다. 하지만, 한국인 만성기침 환자 코호트 자료를 분석한 결과로는, 인구학적 특성, 기침 유발 자극, 기침 충동의 유무 등의 RUCC 진단 예측력은 높지 않은 것 같다(미출판 자료). 외이도 자극시 유발되는 기침 반사를 Arnold's cough reflex라고 명명하는데, 이 또한 만성기침 환자에서 원인 질환을 구별하는데 도움이 되지 않는다[37]. 이러한 것은 기침 반사 과민성이 RUCC 환자에 국한되지 않은, 만성기침 환자 전반에 공통되는 것에 기인하는 것으로 생각된다. 이번 Airway Vista 학회에서 여러 전문가 패널 의견을 모아 보았을 때에도, RUCC 진단과 치료를 개선할 수 있는 방법은 아직 없는 것으로 보인다. 단, 중추신경계 기침 억제 신경 회로의 기능저하가 RUCC 환자에서 잠재적으로 중요한 병태생리인 점을 고려할 때, 기침 억제(cough suppression)에 대한 기능적 또는 신경생리학적 평가가 진단 예측과 치료방침 결정에 도움될 가능성이 있다.

6. 결론

만성기침은 유병율이 높고 삶의 질에 큰 영향을 미치는 만성 질환이며, 특히 RUCC는 환자들에게 많은 고통을 주는 문제이다. 하지만, RUCC 환자에게 적용할 수 있는 안전하고 효과적인 치료법은 아직 거의 없다. 최근 수년간 기침 과민성 신경회로와 병태생리에 대한 연구가 빠르게 발전함에 따라, RUCC에 대한 새로운 치료법이 진료현장에 도입될 것으로 기대된다. 하지만, 괄목할 만한 연구발전에도 불구하고, 신약 도입까지는 시간이 필요하며, 신약이 도입되더라도 RUCC 환자 진단과 치료 과정은 지연되는 문제가 남아 있다. 따라서, RUCC 진단을 미리 예측하는 지표를 개발하고, 진단과 치료 과정을 개선하는 연구 노력이 지속적으로 필요하다.

References

1. Morice AH. Epidemiology of cough. Pulm Pharmacol Ther 2002;15:253-9.
2. Atkinson SK, Sadofsky LR, Morice AH. How does rhinovirus cause the common cold cough? BMJ Open Respir Res 2016;3:e000118.
3. Jo EJ, Song WJ. Environmental triggers for chronic cough. Asia Pac Allergy 2019;9:e16.
4. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW, Adams TM, Azoulay E, Barker AF, Birring SS, Blackhall F, Bolser DC. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2018;153:196-209.
5. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, O'Connell F, Geppetti P, Gronke L, De Jongste J, Belvisi M, Dicpinigaitis P, Fischer A, McGarvey L, Fokkens WJ, Kastelik J, Force ERST. The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J 2004;24:481-92.
6. Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Kim SH, Kim ST, Kim SH, Kim JK, Kim JH, Kim HJ, Kim HB, Park KH, Yoon JK, Lee BJ, Lee SE, Lee YM, Lee YJ, Lim KH, Jeon YH, Jo EJ, Jee YK, Jin HJ, Choi SH, Hur GY, Cho SH, Kim SH, Lim DH. KAAACI Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Chronic Cough in Adults and Children in Korea. Allergy Asthma Immunol Res 2018;10:591-613.

7. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. Arch Intern Med 1998;158:1657-61.
8. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax 2003;58:339-43.
9. Sohn K-H, Song W-J, Kim S-H, Jang H-C, Kim KW, Chang Y-S. Chronic cough, not asthma, is associated with depression in the elderly: a community-based population analysis in South Korea. Korean J Intern Med 2019;34:1363.
10. Kang SY, Won HK, Lee SM, Kwon JW, Kim MH, Jo EJ, Lee SE, Kim SH, Chang YS, Lee SP, Lee BJ, Cho SH, Birring SS, Song WJ. Impact of Cough and Unmet Needs in Chronic Cough: A Survey of Patients in Korea. Lung 2019;197:635-9.
11. Hulme K, Dogan S, Parker SM, Deary V. 'Chronic cough, cause unknown': a qualitative study of patient perspectives of chronic refractory cough. J Health Psychol 2019;24:707-16.
12. Won HK, Song WJ. Impact and disease burden of chronic cough. Asia Pac Allergy 2021;11:e22.
13. Won HK, Lee JH, An J, Sohn KH, Kang MG, Kang SY, Morice AH, Cho SH, Song WJ. Impact of Chronic Cough on Health-Related Quality of Life in the Korean Adult General Population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2016. Allergy Asthma Immunol Res 2020;12:964-79.
14. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, Chung KF. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. Lancet Respir Med 2021;9:533-44.
15. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2015;45:1479-81.
16. Kang MG, Song WJ, Kim HJ, Won HK, Sohn KH, Kang SY, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Park HW, Chang YS, Lee BJ, Morice AH, Cho SH. Point prevalence and epidemiological characteristics of chronic cough in the general adult population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6486.
17. Song WJ, Won HK, An J, Kang SY, Jo EJ, Chang YS, Lee BJ, Cho SH. Chronic cough in the elderly. Pulm Pharmacol Ther 2019;56:63-8.
18. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest 1998;114:133S-81S.
19. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Dicpinigaitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UBS, Pratter MR, Rosen MJ, Schulman E, Shannon JJ, Hammond CS, Tarlo SM. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129:1S-23S.
20. 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.
21. McGarvey L. The difficult-to-treat, therapy-resistant cough: why are current cough treatments not working and what can we do? Pulm Pharmacol Ther 2013;26:528-31.
22. Song WJ, Chung KF. Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. Expert Rev

Respir Med 2020;14:275-84.
23. Won HK, Kang SY, Kang Y, An J, Lee JH, Lee SM, Kwon JW, Kim MH, Jo EJ, Lee SE, Kim SH, Kim SH, Chang YS, Kim SH, Lee BJ, Cho SH, Birring SS, Song WJ. Cough-Related Laryngeal Sensations and Triggers in Adults With Chronic Cough: Symptom Profile and Impact. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:622-31.
24. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. Lancet Respir Med 2013;1:414-22.
25. Cho PS, Fletcher HV, Turner RD, Jolley CJ, Birring SS. Impaired cough suppression in chronic refractory cough. Eur Respir J 2019;53:1802203.
26. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. Thorax 2016;71:323-9.
27. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, Panel CEC. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:27-44.
28. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Ribas CD, Boon MH, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J 2019.
29. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:312-5.
30. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. Chest 2016;149:639-48.
31. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380:1583-9.
32. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. Thorax 2006;61:1065-9.
33. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, Fowler SJ, Ludlow S, Hull JH, Chung KF, Lee KK, Bellas H, Pandyan A, Birring SS. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. Thorax 2017;72:129-36.
34. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. Laryngoscope 2006;116:2108-12.
35. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, Smith JA. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2015;385:1198-205.
36. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicpinigaitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, Nguyen AM, Li Q, Tzontcheva A, Iskold B, Green SA, Rosa C, Muccino DR, Smith JA, Cough, Investigators C-. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet 2022;399:909-23.
37. Mai Y, Zhan C, Zhang S, Liu J, Liang W, Cai J, Lai K, Zhong N, Chen R. Arnold nerve reflex: vagal hypersensitivity in chronic cough with various causes. Chest 2020;158:264-71.

VIII 한국에서 미세먼지를 회피하는 과학적인 방법

이세원

서울아산병원 울산의대

Particulate matter (PM) is a global public health concern, and it affects entire cycle of our life. PM increases the risk of preterm death and affects lung development adversely in adolescents. After middle age, PM increases the risk of hospitalization due to COPD, morbidity, mortality, and exacerbation. Consequently, PM exposure shortens our lifespan. The improvement of air quality is the best option, but it is not possible without international collaboration. Therefore, individual strategy to avoid PM exposure should be combined with the improvement of air quality. The most current recommendations about lifestyles are based on experts' opinion without definite evidence. To overcome this limitation, we found six effective lifestyles to decrease the PM exposure, which includes air-filter operation, ventilation though windows and check the air quality forecast. Further studies to intervene lifestyles will elucidate the impact of lifestyles more clearly.

Keywords: Particulate matter, COPD, air filter, air pollution

Corresponding author: Sei Won Lee
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, Republic of Korea.
Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: seiwon@amc.seoul.kr

대기 오염은 세계적인 공중 보건 문제이다. 다양한 대기 오염 물질 중에서, 미세먼지는 우리 삶의 전주기에 걸쳐 영향을 미친다. 조기 사망 위험은 미세먼지 노출에 따라 크게 증가하며[1], 미세먼지 농도가 높을수록 소아 천식 발병률이 증가한다[2]. 초미세먼지 노출은 어린이의 폐 기능을 악화시킬 수 있고[3], 청소년기 폐의 발육을 늦추고[4]; 이런 미성숙한 폐의 발육은 장년기에 만성폐쇄성폐질환(COPD)와 같은 질환으로 이어질 수 있다[5]. 중년 이후에는, 미세먼지는 우리의 삶에 다양한 형태로 영향을 미치는데, COPD같은 만성호흡기 질환의 입원, 악화, 사망을 증가시킨다[6-8]. 이와 같은 호흡기 질환의 악화는 이외에도, 미세먼지는 폐암과 같은 치명적인 질환의 원인이 되어 우리의 수명을 짧게 한다[9-11]. 이런 여러 문제에도 불구하고, 대기오염은 적절히 조절되지 않고 있으며[12], 약 92%의 세계 인구가 초미세먼지의 농도가 기준치를 초과하는 곳에서 거주하고 있다.

그러면 미세먼지에 대한 가장 적절한 대책은 무엇일까? 이를 알기 위해서는 과거 미국 서해안에서 행해진 연구를 보면 알 수 있다. 1952년 12월 영국 Great Smog에서 4000명 이상의 사망자를 낸 이후 서구 사회에서는 공기를 깨끗하게 하려는 Clean Air Act 운동이 있었다. 이로 인해 많은 곳의 대기가 개선되었으며, 미국 서해안도 역시 대기의 질이 많이 개선되었다. 초미세먼지의 농도는 도시별로 1990년대 초 20~35 ug/m^{3}을 형성하다가 2010년경에는 10~15 ug/m^3 정도로 개선되었다. Gauderman 등은 이런 농도 변화를 이용하여 대해 청소년기에 미세먼지 농도에 따라 폐발육의 차이를 구하였고, 2120명을 대상으로 1994-1998, 1997-2001, 2007-2011의 세 시기 동안 11~15세를 보낸 3개의 그룹을 이용하여 폐기능의 발육을 비교하였다. 그 결과, 명확하게 가장 대기가 좋았던 2007~2011년에 청소년기를 보낸 코호트가 가장 폐발육이 좋았으며, 그 결과 1초 폐기능 (FEV1)

이 80% 이하인 사람의 비율도 그 집단에서 가장 적었다[13]. 이상의 결과는 결국 외부의 대기 환경이 좋아지면 그에 따라 임상 지표가 개선될 수 있으며, 대기 환경을 좋게 해주는 것이 가장 적절한 해결책임을 보여준다.

대기 환경을 개선하기 위해서는 오염원을 찾고 그 오염원을 적절하게 관리하는 것이 필수적이다. 그런데 이것이 우리나라에서는 어렵다는 것을 다 짐작할 수 있다. 우리나라는 지정학적으로 북서쪽에는 중국, 남동쪽에는 태평양을 접하고 있다. 계절적으로 바람의 방향이 변하여 이에 따라 영향을 받는 지역이 달라진다. 중국 등 외국에서 미치는 미세먼지의 유입량은 대략 40% 정도로 추정하고 있으며, 따라서 미세먼지가 외부 영향에 따라 증가했다는 이야기는 절반만 맞는 이야기이다. 한편, 이런 지정학적 위치로 인해서 국제적인 협력 없이는 미세먼지 농도를 낮추기는 쉽지 않으며, 인접 국가의 미세먼지 오염원에 대한 정보를 보고 같이 노력해야 하나 단기간에 달성되기 쉽지 않다. 따라서 결국 당분간은 개인의 노력도 같이 병행되어 이루어질 수밖에 없다.

그렇다면 개인적인 생활습관으로 어떤 것들을 할 수 있을까? 마스크, 공기청정기 등 다양한 생활습관이 제시되고 있다. 마스크는 코로나 이후 사용이 더욱 증가되었으며, 미세먼지에서 가장 일반적으로 하는 대처 방법이기는 하나, 그 광범위한 사용에 비하여 근거가 많지 않다. 마스크를 착용하거나 혹은 착용하지 않고 베이징 거리를 걷게 한 15명의 피험자를 입적한 cross over design 연구에서 마스크를 하지 않을 경우 수축기혈압이 121 mmHg로서 마스크를 착용한 114 mmHg보다 통계적으로 유의하게 높았다[14]. 혈압을 유의하게 떨어뜨리기는 하였으나, 단기적인 결과여서 임상적 의미를 추정하기는 쉽지 않으며, 마스크 착용시 통계적으로 유의하게 호흡곤란 정도가 증가되는 것도 확인하였다. (3.87±9.23 vs. 0.40±0.91). 실제 마스크 착용에 따른 호흡곤란 증가는 모든 연구에 일관되게 나오고 있어, 이를 상쇄할 만한 분명한 임상적 이득이 있어야 하는데, 그런 연구들이 부족한 것이 사실이다. 실제 마스크 관련 연구는 마스크를 얼굴에 지속적으로 fitting 된 것을 확인해야 하고, 환자가 마스크를 일시적으로 벗었을 때, 어느 정도 벗게 되면 착용을 안 했다고 해야 할지 등 연구 디자인이 매우 어려운 면이 있다. 공기청정기는 이에 비하여는 실제 많은 연구가 이루어졌고, 실제 천식에서 공기청정기 사용에 따라 폐기능(Peak expiratory flow) 및 삶의 질(Asthma control test)가 좋아진다는 결과가 있다[15].

Table 1. 미세먼지 중재에 대한 체계적 문헌고찰의 PICO

Population	Asthma, COPD, Bronchiectasis
Intervention	PM avoidance/intervention (air purifier, refraining from going out, masks, diet)
Comparator	Usual care (No intervention)
Outcome	Quality of Life (Asthma: ACT, COPD: CAT, BE: BHQ), Lung function, Bronchial hypersensitivity

이에 본 연구팀에서는 실제 현재까지 만성호흡기질환에 대해 미세먼지 중재 관련 어떤 연구들이 있는지 체계적 문헌 고찰을 시행하였다. 총 2000개가 넘는 문헌을 확인하였고, 초록과 제목을 참고하여 총 77개에 대하여는 full text 검토를 거쳐 최종 7개의 문헌에 대해 리뷰를 하였다[16].

이 문헌 고찰을 통해 다음의 결과를 얻을 수 있었다.

1. 만성호흡기질환 미세먼지 연구의 대부분은 천식에 대해 수행이 되었다.
2. 공기청정기 외에는 meta 분석을 진행할 다른 연구는
3. 공기청정기는 실내 미세먼지의 농도를 낮출 수 있다.
4. 폐기능의 일부 지표 (peak expiratory flow)는 개선할 수 있다.
5. 호흡기 증상 개선효과는 분명하지 않다.

6. 연구가 대부분 미세먼지 농도가 낮은 곳에서 진행되어 미세먼지 개선 정도가 한계가 있었다.

본 연구팀은 다시 COPD 패널을 통해 특정 생활습관이 실내 미세먼지 농도 개선에 도움이 되는지 확인하였다. 기존 전문가 의견을 바탕으로 작성된 여러 지침을 통해 20개의 생활습관 실천 설문을 만들었고, 생활습관 실천 정도에 따라 실내외 미세먼지 농도를 비교하는 형태로 생활습관의 효과를 확인하였다. 그 결과 6개의 생활습관이 통계적으로 유의하게 실내 미세먼지 농도를 낮추는 데에 의미가 있는 것으로 나왔다[17].

1. 공기 질 관련 예보 확인
2. 공기청정기 가동
3. 공기청정기 필터 확인
4. 창문 환기
5. 미세먼지 농도 높은 날 외출 자제
6. 마스크 착용

이상의 6가지 습관 중 5, 6은 실내 미세먼지 농도와 관계가 없을 수도 있으나 실제 여러 습관의 실천이 서로 연관되어 있어, 6가지 습관 모두 잘 실천하는 집단이 존재하는 것으로 나타났다. 그리고 해당 6가지 습관은 매일 잘 실천해야 통계적으로 유의한 차이가 남을 알 수 있었다.

결론적으로, 미세먼지 노출을 줄일 수 있는 생활습관은 존재하며, 기존의 전문가적 추천에서 벗어나 과학적인 연구에 근거한 추천을 할 필요가 있다. 이 습관은 공기청정기, 환기, 공기질 예보 확인 등을 포함한다. 미세먼지는 호흡기질환에서 다양한 임상 지표를 악화시키며 대기질 개선이 가장 좋은 대책이나 시간이 소요되는 만큼, 개인적인으로 회피를 위해서도 노력해야 한다.

References

1. Leem JH, Kaplan BM, Shim YK, et al. Exposures to air pollutants during pregnancy and preterm delivery. Environ Health Perspect. 2006;114(6):905-910.
2. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(6):596-603.
3. Hashemzadeh B, Idani E, Goudarzi G, et al. Effects of PM2.5 and NO2 on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV1 in students of Ahvaz city, Iran. Saudi Journal of Biological Sciences. 2019;26(3):473-480.
4. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med. 2004;351(11):1057-1067.
5. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2015;373(2):111-122.
6. Li T, Hu R, Chen Z, et al. Fine particulate matter (PM2.5): The culprit for chronic lung diseases in China. Chronic Dis Transl Med. 2018;4(3):176-186.
7. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. Thorax. 2017;72(9):788-795.
8. Khaefi M, Goudarzi G, Yari A, et al. An association between ambient pollutants and hospital admitted

respiratory cases in Ahvaz, Iran. Fresenius Environmental Bulletin. 2016;25:3955-3961.
9. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2014;69(7):660-665.
10. Marzouni MB, Moradi M, Zarasvandi A, et al. Health benefits of PM10 reduction in Iran. International Journal of Biometeorology. 2017;61(8):1389-1401.
11. Idani E, Geravandi S, Akhzari M, et al. Characteristics, sources, and health risks of atmospheric PM 10 -bound heavy metals in a populated middle eastern city. Toxin Reviews. 2018;39:1-9.
12. Khaniabadi Yusef O, Daryanoosh SM, Hopke PK, et al. Acute myocardial infarction and COPD attributed to ambient SO2 in Iran. Environmental Research. 2017;156:683-687.
13. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. N Engl J Med. 2015;372(10):905-913.
14. Langrish JP, Mills NL, Chan JK, et al. Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask. Part Fibre Toxicol. 2009;6:8.
15. Park HK, Cheng KC, Tetteh AO, Hildemann LM, Nadeau KC. Effectiveness of air purifier on health outcomes and indoor particles in homes of children with allergic diseases in Fresno, California: A pilot study. J Asthma. 2017;54(4):341-346.
16. Park HJ, Lee HY, Suh CH, et al. The Effect of Particulate Matter Reduction by Indoor Air Filter Use on Respiratory Symptoms and Lung Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Allergy Asthma Immunol Res. 2021;13(5):719-732.
17. Kim H, Na G, Park S, et al. The impact of life behavior and environment on particulate matter in chronic obstructive pulmonary disease. Environ Res. 2021;198:111265.

IX Current state and limitation of quantification analysis on chest CT

이상민, 서준범

울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex heterogeneous condition with various combinations of emphysema, small airways disease and chronic bronchitis. Previously, quantification of chest CT imaging had some limitation to use in clinical practices. In recent years, pulmonary imaging technologies have advanced in quantification of CT imaging using artificial intelligence. We discuss current situation, limitation, and the future role of quantification of chest CT imaging in assessing COPD.

Key Words: Chronic Obstructive Lung Disease, Quantification Analysis, COPD

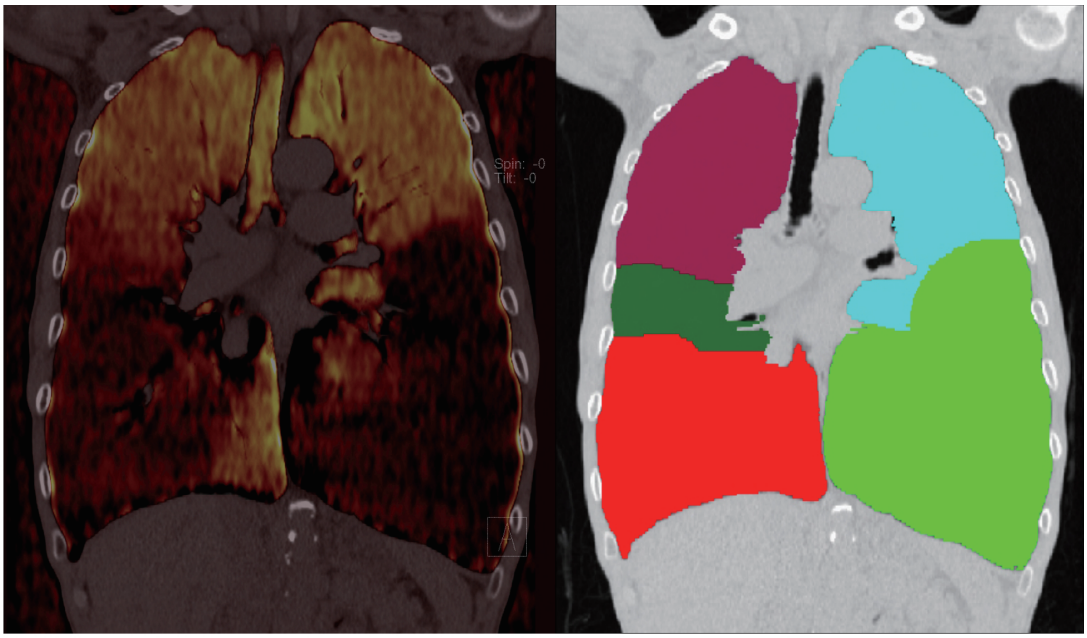
Corresponding author: Sang Min Lee, M.D., Ph.D.
Address: Department of Radiology and Research Institute of Radiology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43 Gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Republic of Korea
Tel: +82-2-3010-5766, Fax: +82-2-3010-6645, E-mail: asellion@hanmail.net

1. 서론

만성폐쇄성폐질환은 다양한 임상적, 병리학적 특징을 가지고 있는 복합적인 질병으로 폐기종, 만성 기관지염 및 빈번한 악화를 포함하는 다양한 표현형을 갖는 다양한 그룹으로 구성된다[1]. 폐기종으로 인한 실질 파괴 및 작은 기도 질환, 폐기종과 섬유증의 결합, 및 국소 생체 역학적 기능 장애로 인한 다양한 구성 요소가 있다[2]. 폐에 다양하게 분포되어 있기 때문에 폐 CT 영상의 정량적 분석을 통해 제공되는 지역적, 공간적인 정보는 기존의 폐기능검사를 넘어 임상적으로 의미 있는 정보를 제공할 수 있다. 폐 CT 영상의 정량적 분석은 주로 폐 기능의 국소 정량화로 정의할 수 있고, 비침습적으로 전체 폐에 걸쳐 해부학적 모양 및 변화, 환기, 관류 및 가스 교환을 포함한 폐 생리학적 변수의 지역적/국소적 정보를 측정할 수 있다. 폐 CT 영상의 정량적 분석은 이론적으로 폐기능검사와 비교하여 여러 장점이 있으나, 수십 년간의 기술 연구 발전에도 불구하고 폐 CT 영상의 상대적 비용과 정량적 분석의 복잡성에 의해 아쉽게도 폐 CT 영상의 정량적 분석 결과가 환자 치료 및 예후를 개선한다는 데이터가 부족하다. 이 종설에서는 폐 CT 영상의 정량적 분석과 관련된 이미지 기법 및 인공 지능 방법의 현재와 제한점에 대하여 고찰해 보고자 한다.

2. 환기 및 관류 영상

환기 기능 및 정보를 제공하기 위해 여러 흡입 가스를 사용한 CT 영상이 이용될 수 있다. 크립톤 가스 및 제논 가스를 흡입 후 dual energy CT를 이용하여 환기 영상(Figure 1)을 얻을 수 있고[3-5], 흡기 및 호기 CT 영상의 정합을 통해 parametric response map이나 emphysema air-trapping composite map을 얻을 수 있다[6,7]. 말단 세기관지와 소기도의 초기 및 경미한 폐 이상은 CT 영상에서 명확히 보이지 않으나, parametric response



Lobe	LungVolume(cc)	Xenon/vxl(avg)	Xenon/vxl(SD)	TotalXenon	VolumeRatio	VentilationRatio
RUL	1276.66	18.65	20.75	21813.61	0.16	0.24
RML	612.79	8.40	12.53	5146.07	0.08	0.05
RLL	2114.44	13.74	16.87	29048.92	0.26	0.29
LUL	1510.69	16.69	19.39	25208.32	0.19	0.25
LLL	2628.78	6.58	10.50	17297.42	0.32	0.17
LeftLung	4139.48			42505.74	0.51	0.42
RightLung	4003.90			58008.60	0.49	0.58
WholeLung	8143.37			100514.34	1.00	1.00

Figure 1. Quantification results of Xenon ventilation CT imaging

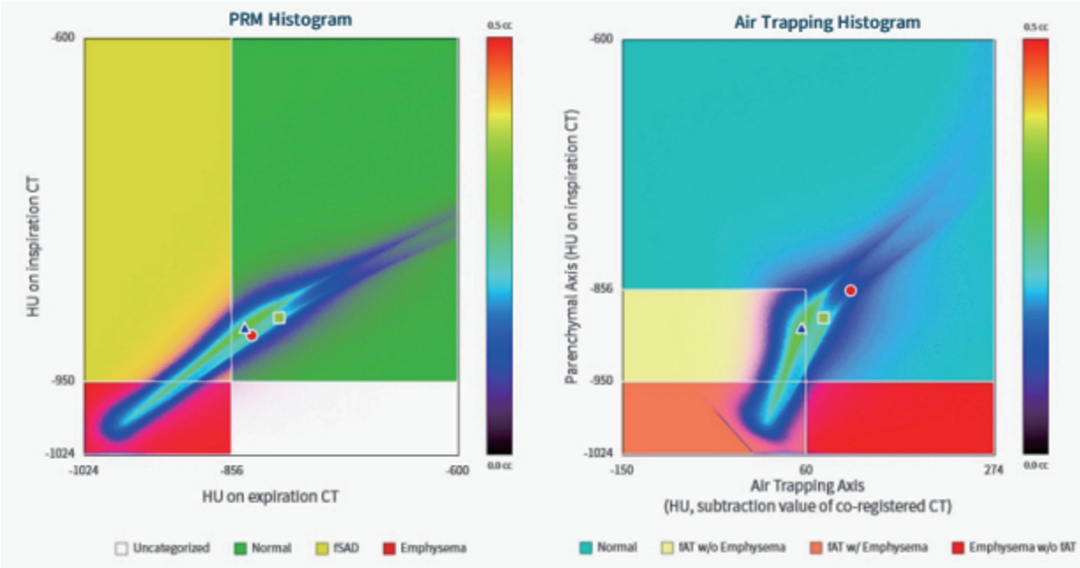
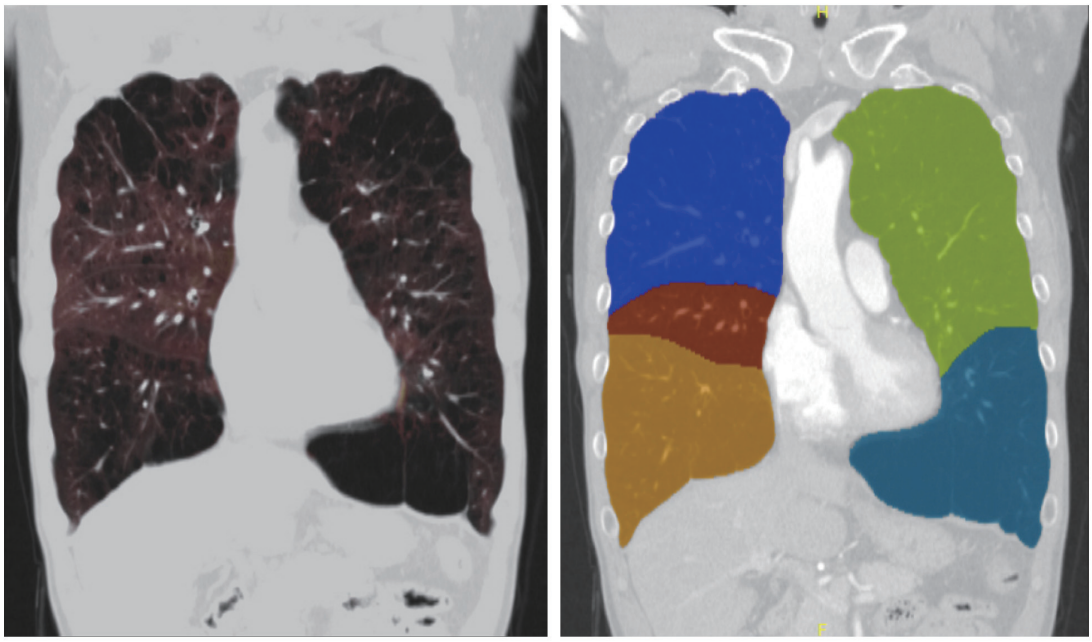


Figure 2. Parametric response map and emphysema air-trapping composite map of same COPD patient



Lobe	LungVolume(cc)	Iodine/vxl(avg)	Iodine/vxl(SD)	TotalIodine	VolumeRatio	PerfusionRatio
RUL	1584.74	21.71	11.37	23445.41	0.21	0.22
RML	341.45	28.17	13.54	8706.84	0.05	0.08
RLL	2052.2	22.84	13.14	36423.12	0.27	0.35
LUL	1540.77	15.73	10.68	15856.44	0.2	0.15
LLL	2047.99	17.35	13.63	19809.26	0.27	0.19
leftLung	3588.76	16.59	12.33	35662.9	0.47	0.34
rightLung	3978.4	22.99	12.75	68586.98	0.53	0.66
wLung	7567.16	20.33	12.86	104387.93	1	1

Figure 3. Quantification results of Iodine perfusion CT imaging

maps에서 흡기 시 정상적인 폐 감쇠를 갖지만 호기 시 비정상인 영역, 또는 emphysema air-trapping composite map에서 호기 및 흡기 영상의 HU차이가 적은 영역이 공기 포획 및 소기도 질환을 반영하는 것으로 생각한다. 이러한 방법을 활용하여 CT 영상으로 소기도 질환 및 폐기종의 진행을 구별, 정량화 및 모니터링할 수 있다[6-9]. CT 영상에서 확인된 소기도 질환은 FEV1의 더 빠른 감소를 예측한다[10]. 하지만 흡입 가스를 이용한 환기 영상은 흡입 가스의 비용 및 추가 장비 등으로 인해 임상 환자에서 활용에 제한이 있다. 최근에는 흡기 및 호기 CT 영상의 정합을 통한 분석이 인공 지능을 활용하여 자동화되어 일부 임상 환자에서 활용이 되고 있다(Figure 2).

폐관류 측정은 폐쇄성 기도 질환 및 환기 및 관류 불일치가 의심되는 경우 임상적으로 중요하다. 조영제를 투여 후 dual energy CT나 area detector CT를 사용하여 iodine perfusion map을 얻을 수 있으며, CT 장비에 따라 다양한 방법으로 얻을 수 있으며[11-13]. 높은 공간적 및 시간적 해상도로 형태 및 기능 정보를 제공한다(Figure 3).

제논 가스 흡입 후 dual energy CT와 조영제 투여 후 dual energy CT를 함께 사용하면 형태학적 변화와 관련된 환기 및 관류 일치에 대한 추가 정보를 제공할 수 있다[14]. 이러한 정보는 COPD의 외과적 또는 의학적 치료 후 병태생리학적 변화를 이해하는 데 유용할 수 있다[15,16].

3. 정량 분석 및 인공 지능

폐 CT 영상에서 폐기종, 기관지 등의 정량적 분석 결과를 얻기 위해서는 전용 소프트웨어를 통해 폐, 엽, 폐 혈

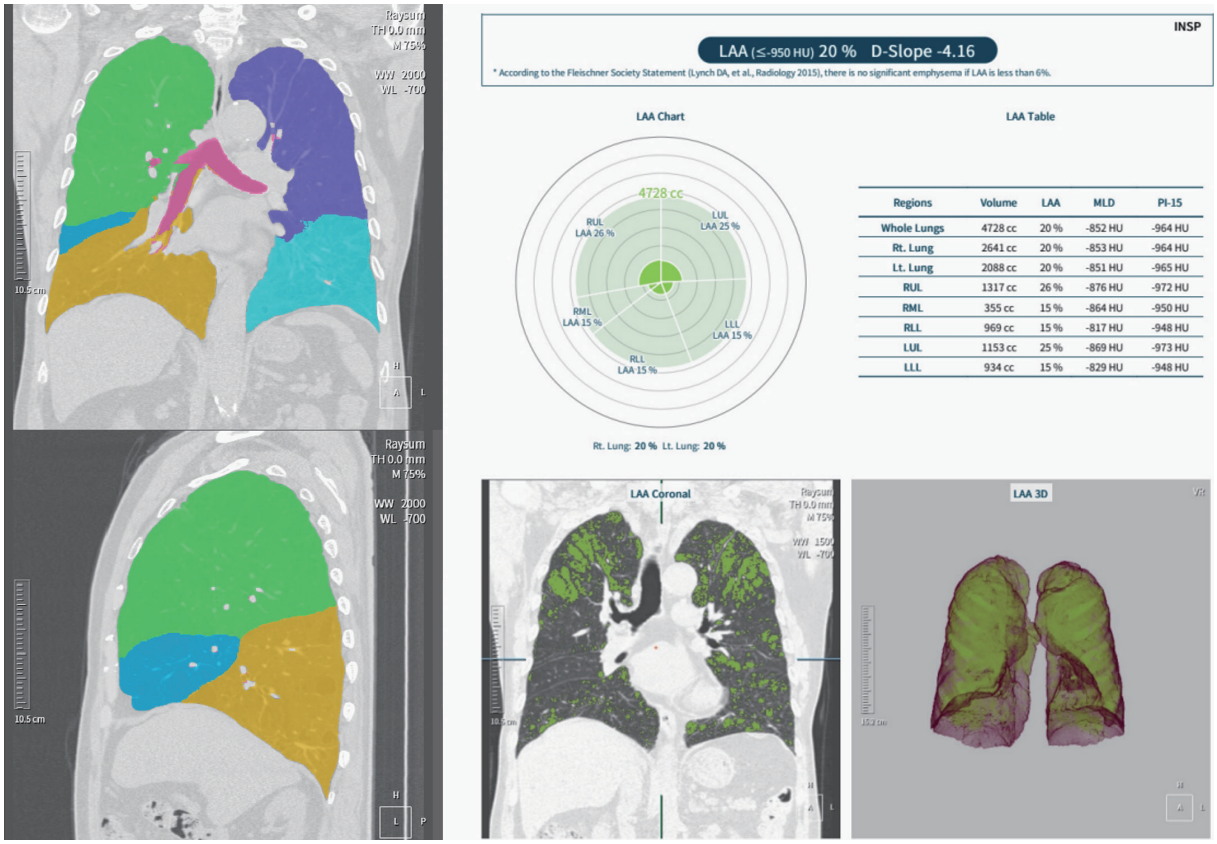


Figure 4. Lung, lobe, and airway segmentation and emphysema quantification results using fully automated quantification software

관 및 기도 분할, 호기/흡기 영상 정합과 같은 과정을 진행해야 한다(Figure 4). 그러나 이러한 방법을 임상 영상에 적용하려면 극복해야 하는 몇 가지 문제가 있다[17]. 첫번째로 서로 다른 CT 장비 및 영상 재구성 방법에 따라 서로 다른 영상 신호 패턴 및 잡음 형태를 보이며 이는 정량적 분석 결과의 차이를 만든다. 둘째, 영상처리 방법에 대한 표준화가 없다. 다양한 정량분석 소프트웨어마다 고유의 분할, 정합 및 분석 방법이 사용되므로 서로 다른 소프트웨어의 결과를 비교할 수 없다. 마지막으로, CT 영상의 정량적 분석에는 주로 사람의 상호 작용이 필요하여 상당한 시간과 노력이 소요되며 측정자나 측정 시기에 따라 결과값의 차이가 발생할 수 있다. 이러한 사람의 개입은 일상적인 임상 상황에서 CT 영상의 정량적 분석의 사용을 제한한다.

인공 지능을 사용한 딥 러닝 기술이 최근 의료 영상에 도입되었고[18,19], 인공지능을 사용하여 영상의 이상을 감지하고 감별하는 방법의 유용성은 여러 연구에서 입증되었다[20]. 이러한 인공 지능의 발전을 통해 폐 CT영상의 정량적 분석을 임상환자에게 보다 쉽게 사용할 수 있다. 그동안 많은 연구자들이 다기관 연구를 위한 CT 영상 촬영 및 영상 재구성 방법을 표준화하여 각 기관간 차이를 최소화하려고 노력했으나 이러한 관리는 실제 임상 환경에서 적용하기 어렵다. 최근 연구에 따르면 딥 러닝 방법은 다른 획득 프로토콜과 다른 기계를 사용하여 생성된 이미지 간의 신호 차이를 최소화하는 데에도 유용하며 여러 연구에서 이 기술이 폐기종의 측정 변동을 줄일 수 있음을 보여주었다[21,22]. 또한 폐 CT 영상의 정량적 분석의 모든 단계에서 자동화에 도움이 되며, 최근 연구에 따르면 딥 러닝 방법이 이미지 분할 성능을 크게 향상시키는 것으로 나타났다[23-25]. 폐 영상의 정합은 특히 호흡과 심장 박동으로 인한 복잡한 움직임을 고려할 때 정확한 정합이 어려우며 긴 이미지 처리 시간이 필요하다. 이 한계를 해결하기 위해 딥 러닝 방법은 영상 정합의 정확도와 속도를 높이는 데에도 유용하다[26]. 현재 여러 인공 지능 방법이 폐

영상의 정량적 분석에 사용되어 자동화된 폐 CT 영상의 정량적 분석이 가능하며 임상 환자에서 적용되고 있다.

4. 결론

폐 CT 영상의 정량적 분석의 현재 상황 및 제한점, 인공 지능의 활용에 대해 이야기했다. 호흡기학, 폐 영상 및 생리학에 대한 전문 지식을 갖춘 여러 분야의 의사와 영상 분석 및 인공지능 분야의 과학자 간의 협력 및 의사 소통이 증가하면 임상 진료 환자에서 폐 CT 영상의 정량적 분석이 증가할 것으로 생각된다.

References

1. Milne, S. and G.G. King, Advanced imaging in COPD: insights into pulmonary pathophysiology. J Thorac Dis, 2014. 6(11): p. 1570-85.
2. Bailey, D.L., et al., (68)Ga PET Ventilation and Perfusion Lung Imaging-Current Status and Future Challenges. Semin Nucl Med, 2016. 46(5): p. 428-35.
3. Hachulla, A.L., et al., Krypton ventilation imaging using dual-energy CT in chronic obstructive pulmonary disease patients: initial experience. Radiology, 2012. 263(1): p. 253-9.
4. Chae, E.J., et al., Xenon ventilation imaging using dual-energy computed tomography in asthmatics: initial experience. Invest Radiol, 2010. 45(6): p. 354-61.
5. Lee, S.M., et al., Assessment of regional emphysema, air-trapping and Xenon-ventilation using dual-energy computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Radiol, 2017. 27(7): p. 2818-2827.
6. Galban, C.J., et al., Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. Nat Med, 2012. 18(11): p. 1711-5.
7. Hwang, H.J., et al., New Method for Combined Quantitative Assessment of Air-Trapping and Emphysema on Chest Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison with Parametric Response Mapping. Korean J Radiol, 2021. 22(10): p. 1719-1729.
8. Boes, J.L., et al., Parametric response mapping monitors temporal changes on lung CT scans in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study (SPIROMICS). Acad Radiol, 2015. 22(2): p. 186-94.
9. Labaki, W.W., et al., Voxel-Wise Longitudinal Parametric Response Mapping Analysis of Chest Computed Tomography in Smokers. Acad Radiol, 2019. 26(2): p. 217-223.
10. Bhatt, S.P., et al., Computed Tomography Measure of Lung at Risk and Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med, 2017. 196(5): p. 569-576.
11. Lu, G.M., et al., Dual-energy CT of the lung. AJR Am J Roentgenol, 2012. 199(5 Suppl): p. S40-53.
12. Ohno, Y., et al., Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. Radiology, 2011. 258(2): p. 599-609.
13. Simons, D., M. Kachelriess, and H.P. Schlemmer, Recent developments of dual-energy CT in oncology. Eur Radiol, 2014. 24(4): p. 930-9.
14. Hwang, H.J., et al., Assessment of Regional Xenon Ventilation, Perfusion, and Ventilation-Perfusion Mismatch Using Dual-Energy Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Invest Radiol, 2016. 51(5): p. 306-15.
15. Lee, S.W., et al., Improvement in Ventilation-Perfusion Mismatch after Bronchoscopic Lung Volume

Reduction: Quantitative Image Analysis. Radiology, 2017. 285(1): p. 250-260.
16. Hwang, H.J., et al., Assessment Of Changes In Regional Xenon-Ventilation, Perfusion, And Ventilation-Perfusion Mismatch Using Dual-Energy Computed Tomography After Pharmacological Treatment In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Visual And Quantitative Analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019. 14: p. 2195-2203.
17. Ohno, Y., et al., Pulmonary Functional Imaging: Part 1-State-of-the-Art Technical and Physiologic Underpinnings. Radiology, 2021. 299(3): p. 508-523.
18. Lee, J.G., et al., Deep Learning in Medical Imaging: General Overview. Korean J Radiol, 2017. 18(4): p. 570-584.
19. Chartrand, G., et al., Deep Learning: A Primer for Radiologists. Radiographics, 2017. 37(7): p. 2113-2131.
20. Lee, S.M., et al., Deep Learning Applications in Chest Radiography and Computed Tomography: Current State of the Art. J Thorac Imaging, 2019. 34(2): p. 75-85.
21. Lee, S.M., et al., CT Image Conversion among Different Reconstruction Kernels without a Sinogram by Using a Convolutional Neural Network. Korean J Radiol, 2019. 20(2): p. 295-303.
22. Bak, S.H., et al., Emphysema quantification using low-dose computed tomography with deep learning-based kernel conversion comparison. Eur Radiol, 2020. 30(12): p. 6779-6787.
23. Dong, X., et al., Automatic multiorgan segmentation in thorax CT images using U-net-GAN. Med Phys, 2019. 46(5): p. 2157-2168.
24. Park, J., et al., Fully Automated Lung Lobe Segmentation in Volumetric Chest CT with 3D U-Net: Validation with Intra- and Extra-Datasets. J Digit Imaging, 2020. 33(1): p. 221-230.
25. Park, B., et al., Lung Segmentation on HRCT and Volumetric CT for Diffuse Interstitial Lung Disease Using Deep Convolutional Neural Networks. J Digit Imaging, 2019. 32(6): p. 1019-1026.
26. Tustison, N.J., B.B. Avants, and J.C. Gee, Learning image-based spatial transformations via convolutional neural networks: A review. Magn Reson Imaging, 2019. 64: p. 142-153.

X Traditional and Emerging AI-based Applications for Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Chest CT

박희준, 김동훈

코어라인소프트 임상전략부

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive dyspnea disease comprised of emphysema and chronic bronchitis. Although spirometry is a clinically confirmatory method, quantification on computed tomography (CT) is widely used for COPD assessment. CT images are used to visualize anatomical structures as well as quantification of COPD. For quantitative analysis of COPD, methods for analyzing emphysema and chronic bronchitis have been developed on CT. With computer algorithms, threshold-based analysis for emphysema, small airway disease analysis using registration, and vessel alteration analysis accompanied with COPD are possible. In addition, the recent rapid development of artificial intelligence (AI) has made it possible to analyze COPD without human interaction by segmenting the lung organs. AI-based automatic analysis of COPD is now applied in the real clinical field aiding COPD diagnosis and evaluating drug responsiveness. Herein, we reviewed various analytic methods for COPD on CT images.

Key words: COPD, Quantitative evaluation, Artificial intelligence

Corresponding author: Dong Hun Kim, M.D, Ph.D
Clinical Strategy Department, Coreline Soft, 49, World-Cup bukro 6-gil, Mapogu, Seoul, 03991, Korea
Tel: +82-2-571-7321, Fax: +82-2-571-7324, E-mail: donghun.kim@corelinesoft.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 기도와 폐포의 이상으로 인해 기류에 제한이 생겨 지속적인 호흡기 증상을 보이는 질환으로 전세계 사망률 3위에 해당하는 높은 사망률과 전체 세계인구의 3.92% 유병률을 보인다[1]. COPD의 표현형(phenotype)은 크게 폐포에서 발생하는 폐기종과 기도에서 발생하는 만성기관지염으로 나뉜다. COPD는 폐기능 검사(pulmonary function test, PFT)를 통하여 기관지 확장제 사용 후 1초간 호기량 / 최대호기량(forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) / forced vital capacity (FVC))의 비율이 0.7 미만인 경우 COPD로 진단되고, FEV_1의 예측치($_{pred}FEV_1$)에 따라 중증도를 분류한다. COPD 환자를 대상으로 전산화단층촬영(computed tomography, CT)을 진행하는 것이 정기 검사로 권장되지는 않지만, CT를 촬영함으로써 COPD의 주된 원인인 흡연과 관련된 폐암 및 관상동맥 질환 등을 발견하고 평가할 수 있으며, 폐 용적 축소술과 같은 외과적 또는 비외과적 수술 전, 폐 용적 측정 등에 도움을 받을 수 있어 그 유용성이 확인되었다. CT영상으로 의료 영상 기반 COPD 정량화 분석 기술들의 다양한 연구와 발전을 통해 COPD의 표현형별 분석이 가능해졌다[1]. 본 종설에서는 CT영상을 이용하여 COPD의 정량적 분석을 시도한 연구 논문들을 바탕으로 고전적인 방법부터 COPD 분석을 위한 최신 인공지능(artificial intelligence, AI) 적용에 대해 기술하고자 한다.

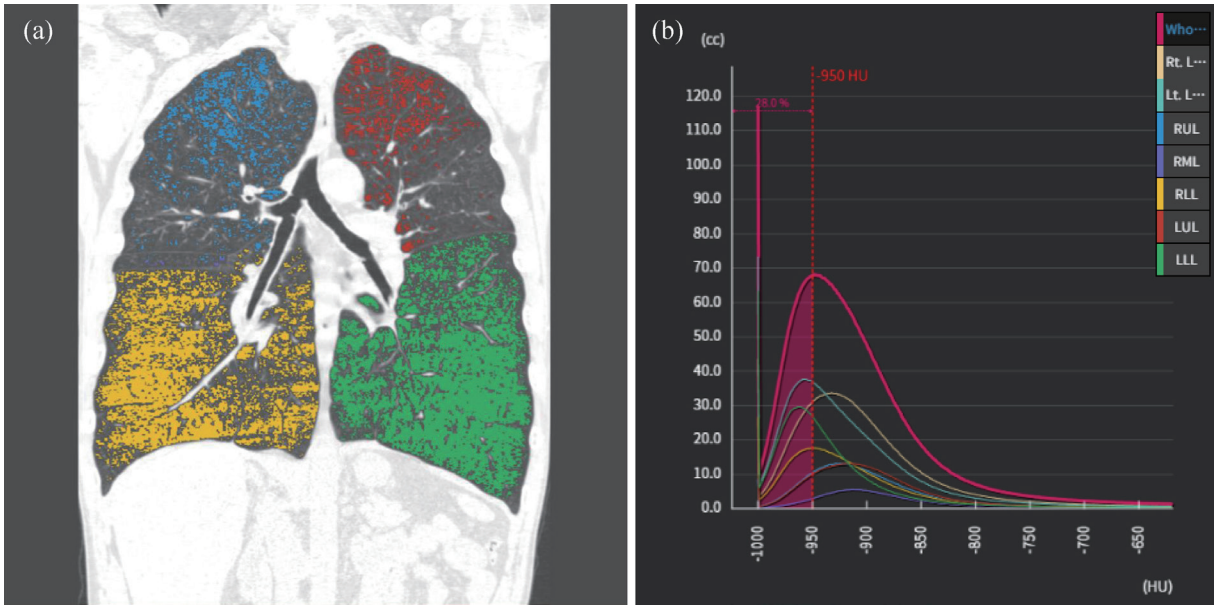


Figure 1. Emphysema measurement of a patient with GOLD stage 4 on CT. (a) Different colors in coronal image represent different lobes with emphysema less than −950 HU. (b) Histogram of segmented lung. It shows that percentage of less than −950 HU is 28% of total lung volume.

2. 본론

1) COPD표현형에 따른 고전적 및 최근 분석 방법들

(1) 공간 (air space)

폐기종(emphysema)은 종말세기관지의 폐포 벽의 파괴로 작은 폐포들이 합쳐져 덩어리를 이루게 되어 폐포가 비정상적으로 확장됨으로써 폐포의 제 기능인 가스교환이 어려워지는 상태를 의미한다[2]. 폐기종은 일산화탄소에 대한 폐 확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) 검사인 산소 운반 기능을 통해 감별할 수 있다. DLCO의 예측치가 0.8 미만인 경우 산소 운반 장애가 있는 것으로 판단하여 폐기종 또는 폐섬유증의 바이오 마커로 사용이 되어 시간이 지남에 따라 COPD의 발병 위험이 증가할 수 있음을 암시한다[1]. CT에서의 폐기종 영역은 다른 정상 폐 실질을 구성하는 픽셀들의 음영보다 상대적으로 낮게 관찰이 되며, 밀도계(densitometry)의 하나인 저음영 부위(low attenuation area, LAA)를 측정하여 폐기종의 정도를 정량화 할 수 있다. 폐기종을 CT에서 측정한 초기 방법으로, 흡기로 촬영한 CT영상에서 -910 하운스 필드 유닛(Hounsfield Unit, HU) 보다 낮은 영역이 폐기종을 가장 잘 반영하는 것으로 여겨졌으나[3], 그 후 적절 임계치를 찾는 여러 연구들을 통해 -950 HU 이하의 영역(%LAA_{-950}, 폐기종지수)이 폐기종을 가장 잘 반영하는 정량적 분석 방법으로 여겨져 사용되고 있다[4,5]. %LAA_{-950}로 정량 분석된 폐기종의 정도에 따라 %LAA_{-950} 이 6% 미만이면 폐기종 없음 또는 미약한 폐기종으로 판단하고, 6%에서14%인 경우는 중등도 폐기종, 14% 이상인 경우는 중증 폐기종으로 해석한다[6-8].

%LAA_{-950}를 이용하여 폐기종을 측정하는 방법 외에, CT에서 촬영된 픽셀 분포의 히스토그램을 활용하여 폐기종의 정도를 평가할 수 있다. 폐기종이 많은 대상일 수록 히스토그램의 전반적인 분포는 음수 영역(-1,024 HU)으로 이동하게 된다(Figure 1). Madani 등[9]의 연구에서 히스토그램의 음수 영역부터 첫 번째 백분위수(1st percentile) HU 값이 현미경 또는 육안으로 확인한 폐기종을 잘 설명한다고 보고하였으며, Harder 등[10]의 연구에서 15 번째 백분위수(15th percentile) HU값이 %LAA_{-950}보다 방사선량과 CT 영상 재구성 방법에 가장 덜 민감

한 측정 방법임을 보고하였다.

폐기종 평가를 위한 또 다른 방법으로 지수 D값(D value)이 사용되는데, D 값은 여러 폐포들이 합쳐져 덩어리가 된 폐기종 클러스터(cluster)의 정도를 평가하는 방법으로 폐기종의 크기 별 분포를 가늠하게 한다. Mishima 등[11]의 연구에서 정상인과 COPD 대상을 낮은 폐기종 ($\%LAA_{-960} < 30$)과 높은 폐기종 ($\%LAA_{-960} \geq 30$) 그룹으로 분류하여 평가한 결과, D 값이 폐기종이 낮은 대상에서 감소되는 것으로 관찰됨으로써 조기 폐기종 검출에 유용한 방법임을 제시하였다. 또한 현 흡연자 그룹과 과거 흡연자 그룹을 대상으로 수행한 종단 연구에서 흡연자 그룹이 추적 검사에서 $\%LAA_{-960}$, D 값, 폐기종 클러스터 수의 변화량이 과거 흡연자 그룹보다 크게 관찰되는 것을 보고함으로써, 폐기종 평가에서의 D 값의 유효성을 보여주었다[12].

COPD에서 관찰되는 기류 제한은 섬유아세포와 대식세포, $CD8^+$ 등 염증 세포들의 증가에 의한 세기관지 벽의 두께 증가와 섬유성 변화, 폐의 탄력 반동의 감소, 기도내 염증 반응으로 인해 생성되는 점액과 삼출액 등으로 인해 호기시 공기가 빠져나가지 못하고 공기가 지속적으로 갇히는 공기 가둠(air-trapping 또는 gas-trapping)이 발생하고, 폐의 과다팽창을 야기한다[13]. COPD의 기류 제한은 기도의 직경의 길이가 2 mm 미만인 소기도(전도소기도)에서 발생이 되는데, CT가 갖는 공간분해능은 약 0.5 - 0.6 mm로 기류 제한이 발생하는 소기도를 직접적으로 측정하는 것은 한계가 있다. 호기 CT 영상에서 기류 제한으로 인해 공기 가둠이 발생한 영역은 정상적인 폐 실질에 대비하여 상대적으로 낮은 음영을 갖게 되고 모자이크 패턴으로 관찰이 된다[14]. 이러한 공기 가둠을 정량적으로 분석하기 위해 밀도계를 이용하여 CT에서 간접적으로 측정할 수 있다. 공기 가둠은 호기 CT 영상에서 -856 HU 이하의 영역을 측정하여 평가하는 방법 ($\%LAA_{-856}$)이 널리 사용되며, 호기/흡기 영상의 폐 음영비(expiratory to inspiratory ratio of mean lung density, E/I MLD), 호기 흡기 상대 볼륨 변화(relative volume change$_{-856\ to\ -950}$, $RVC_{856-950}$)를 구하여 평가하는 방법도 적용할 수 있다. 8,517명을 대상으로 한 COPD Gene 코호트에서, $\%LAA_{-856}$ 방법은 폐기종의 여부와 상관없이 25-75% 강제호기속도(forced expiratory flow$_{25-75}$, FEF_{25-75})와 높은 상관관계를 보여주었고, E/I MLD와 $RVC_{856-950}$는 폐기종이 없는 대상에서 폐기능검사 결과와 높은 상관관계를 보여주었음을 보고하였다[8,15].

의료영상 분석 기술의 발전으로 흡기, 호기 영상 정합을 이용한 공기 가둠 분석도 여러 연구를 통해 제안되었는데[16-20], 호기 영상을 흡기 영상에 맞춰 비강체 정합(non-rigid registration)을 수행한 영상에 기반한 분석과 두 영상 간의 픽셀 단위의 차이(CT value subtraction, CT_{sub})를 이용하여 폐 음영의 변화가 적게 발생하는 영역을 검출하는 분석 방법이 대표적이다. CT_{sub} 영상에서 역치 값을 이용하여 구한 공기 가둠은 $\%LAA_{-856}$, E/I MLD에 상응하는 수준으로 폐기능 검사와 높은 상관관계를 보여주었다[16,17]. 이러한 영상 정합을 이용한 분석 방법의 장점은, 호기 영상에서 밀도계에 기반한 공기 가둠 측정 방식은 폐기종에 기인한 공기 가둠과 정상 폐 실질에서 소기도 질환으로 인한 공기 가둠을 구분할 수 없지만, 영상 정합을 이용하면 폐의 동적 변화와 이질적 변화를 시각적, 정량적으로 관찰할 수 있게 한다(Figure 2).

영상 정합을 이용한 또 다른 분석 법으로, Galbán 등[18]의 연구에서 영상 정합을 이용한 매개변수반응지도(parametric response mapping, PRM) 분석 방법이 제안되었다. PRM 분석은 흡기 영상에서의 LAA_{-950} 영역과 정합된 호기 영상에서의 LAA_{-856} 영역의 정보를 이용하여 폐기종이 발생한 영역과 기능적 소기도 질환(functional Small Airway Disease, PRM^{fSAD})을 구분하는 방법이다. 해당 연구에서 제안된 PRM 분석 방법을 적용함으로써, 폐기능 검사의 FEV_1이 거의 동일하지만 PRM^{emph}는 낮고 PRM^{fSAD}는 높아진 그룹, PRM^{fSAD}보다 상대적으로 PRM^{emph}이 증가한 그룹으로 분류할 수 있음을 보여주었고, GOLD stage가 낮은 대상이 PRM^{fSAD}가 증가하고 GOLD 3 – 4 대상에서는 PRM^{fSAD}와 PRM^{emph}가 함께 증가함을 보여주었다. PRM 분석 방법을 적용한 5년간의 종단 연구에서, 기준 검사에서 PRM^{fSAD}와 PRM^{emph}가 낮았던 대상들은 추적 검사에서 PRM^{fSAD}가 증가하고, 기준 검사에서 PRM^{fSAD}와 PRM^{emph}가 상대적으로 높았던 대상은 추적검사에서 PRM^{emph}가 증가함을 보여주어 PRM으로 COPD 질환의 진행 패턴을 확인할 수 있는 가능성을 보여주었다[19]. Hwang 등[20]의 연구에서는, 흡

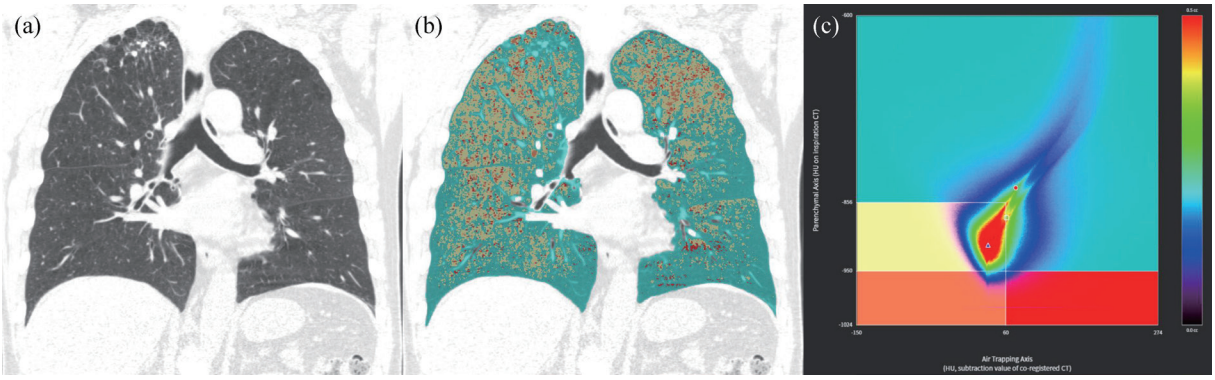


Figure 2. Coronal CT images (a & b) obtained from inspiration state in a patient with GOLD stage 2. (a) Non-overlaid coronal image. (b) Color overlaid coronal image of emphysema air-trapping composite (EAtC). Areas with functional air-trapping analysis (fAT) are displayed in orange, areas with emphysema are displayed in red, and areas with normal are displayed in sky blue. (c) Lung volume distribution is plotted on joint histogram of EAtC mapping. fAT without emphysema, fAT with emphysema and normal area of joint histogram are displayed in yellow, orange and sky blue, respectively.

기 영상과 폐의 동적 변화를 고려한 정합된 CT_{sub} 영상으로 기능적 공기 가둠(functional Air-Trapping, fAT) 영역을 분류하는 새로운 방법인 폐기종공기가둠합성(emphysema air-trapping composite, EAtC) 방법을 제안하였다. 제안된 EAtC방법의 $EAtC^{fAT}$, $EAtC^{Emph}$ 모두 폐기능 검사와 유의미한 상관관계를 보여주었으며, 특히 $EAtC^{fAT}$는 FEF_{25-75}와 residual volume (RV)/total lung capacity (TLC)를 예측하는 유일한 인자임을 보여주었다. 해당 연구에서는 PRM과 함께 비교 평가를 수행하였다. PRM과 EAtC의 FEF_{25-75}, RV/TLC와의 상관관계는 각각 -0.337^{fSAD}, 0.345^{fSAD}와 -0.502^{fAT}, 0.474^{fAT}로 PRM보다 EAtC 방법이 폐 기능 검사와의 상관관계가 상대적으로 높음을 보여주었다.

COPD CT영상을 정량적으로 분석하기 위해서는 표준 방사선량으로 촬영하여 CT 영상의 노이즈를 줄여야 하고 얇은 절편과 소프트 커널(soft kernel)로 재구성하여야 정량 분석 시 발생할 수 있는 오류를 감소시킬 수 있지만, 실제 임상에서는 주로 샤프 커널(sharp kernel) 영상으로 판독하고 있다. COPD CT 정량분석을 위해 최적의 조건에 맞게 영상을 재구성하는 방법은 이미지를 병원 서버에 이중으로 보관하게 되어 병원의 환경을 고려하지 않을 수 없으며, CT 원시 데이터(raw data)가 별도로 보관되지 않는 경우 추가적인 영상 재구성을 수행할 수 없다. 이러한 제한점을 인공지능 영상 변환 기술을 적용함으로써 해결할 수 있는 가능성이 여러 연구를 통해 제안되고 있다. Lee 등[21]의 연구에서 CT촬영 후 소프트, 샤프 커널로 쌍으로 재구성된 영상을 이용하여, 샤프 커널 영상을 소프트 커널 영상으로 변환하는 인공지능을 적용함으로써 폐기종을 나타내는 지표인 $\%LAA_{-950}$의 95% 일치한계값(limit of agreement)의 바이어스(bias)를 -8.3에서 -0.8로 줄였고, Tanabe 등[22]의 연구에서도 바이어스를 11.68에서 0.54로 줄였음을 보고하였다. Bak 등[23]의 연구에서는 저선량 흉부 CT영상에서 샤프 커널로 재구성된 영상과 표준 선량으로 촬영되고 소프트 커널로 재구성된 영상을 비교함으로써, 저선량 흉부 CT영상에서도 폐기종을 정략적으로 분석할 수 있는 가능성을 보여주였다.

(2) 기도(airway)

천식 또는 COPD 환자에서 관찰되는 기도 리모델링은 작거나 큰 기도에서 상피하 세포의 섬유화, 평활근의 비대, 새로운 혈관 생성 등에 의한 기도의 변화를 의미한다. 이러한 기도의 변화 또는 염증 반응에 의한 변화는 기도 내강을 좁게 하여 기류제한을 야기한다. 기도의 직경의 크기가 2 mm 보다 큰 기도는 흉부 CT 영상에서 형태

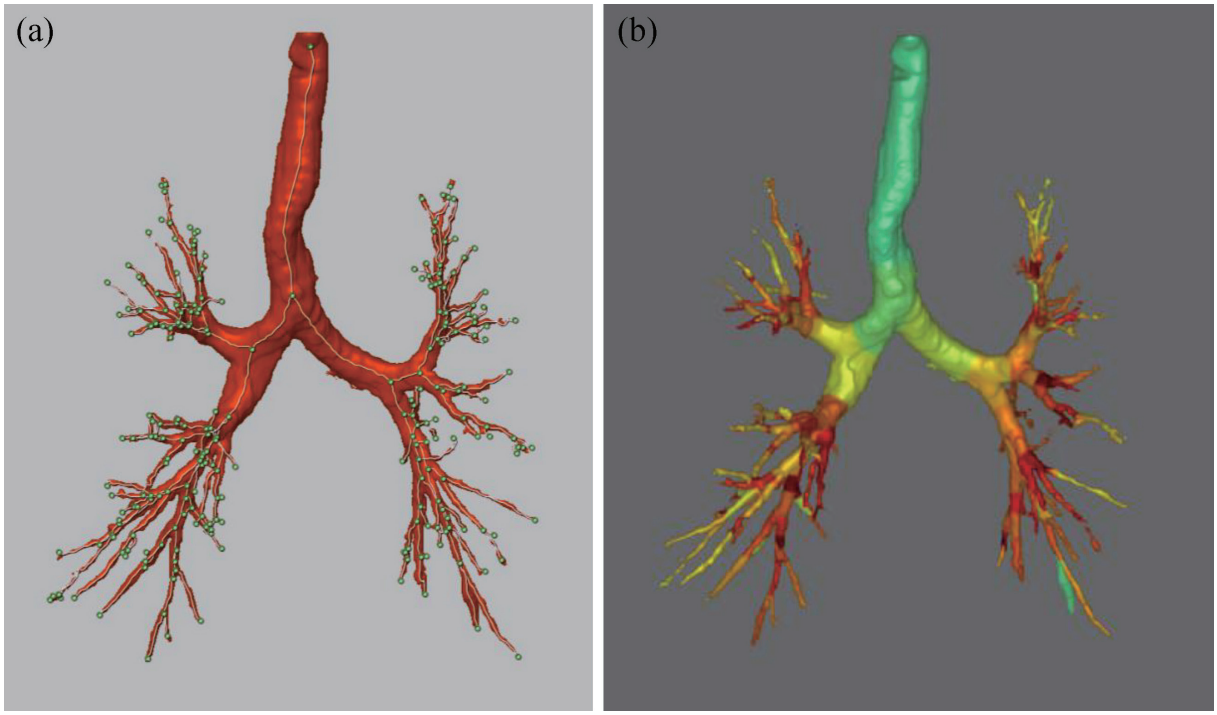


Figure 3. Airway measurement of a patient with GOLD stage 4 on CT. (a) Airway structure is segmented on CT and then skeleton of segmented airway is obtained. (b) Based on the skeleton, airway measurement is performed using integral-based half-band method. Measured wall area percentages are overlaid with different colors.

를 관찰하고 직접적으로 측정할 수가 있다. 기도를 측정하기 위해 흉부 CT 영상에서 기도의 면적과 직경을 수동으로 측정하는 방법이 사용되었지만[24], 다양한 분석 방법의 개발로 기도를 반자동으로 측정할 수 있는 방법이 제안되었다. 반치전폭(full width at half maximum, FWHM) 분석 방법은 기도 내강의 중심점으로부터 선 투영(ray projection)을 통해, 선이 지나간 위치의 각 픽셀들의 CT 감약 계수의 프로파일을 이용하여 기도의 내강과 벽을 측정하는 방법이다. FWHM은 해당 프로파일에서 감약 계수의 피크가 되는 점을 찾아, 피크 점으로부터 좌측과 우측의 각 최소점의 절반이 되는 영역을 기도 벽으로 정의하여 측정을 한다. FWHM은 팬텀 스터디를 통해서 CT 커널에 따라 영향을 받으며, 기도의 크기가 작아질수록 실제 크기보다 크게 측정하는 것으로 보고되었다[25]. Cho 등[26]에 의해 제안된 아이비에이치비(integral-based half-band method, IBHB) 방법과 FWHM과 비교한 결과를 보면, IBHB 방법이 CT 커널이나 기도의 크기에 덜 민감하고 정확하게 측정하는 것을 팬텀 스터디를 통해 보여주었고, COPD 환자를 대상으로 IBHB의 방법이 폐기능 검사와 더 높은 상관관계를 갖는 것을 보여주었다(Figure 3). 제안된 방법들로 기도를 측정함으로써 기도 내강의 직경, 면적, 기도 벽의 두께, 벽의 면적, 면적 백분율(wall area percentage, %WA)과 내강의 둘레에 비례한 기도 벽 두께(Pi10)를 얻을 수 있다. Pi10은 기도 내강의 둘레가 10 mm 일 때의 기도 면적의 루트 값으로써 측정된 기도 샘플들의 회귀선으로 얻은 표준화된 기도 벽의 두께로 사용된다. KOLD 코호트로 COPD 치료를 받은 후 FEV_1 개선을 예측하는 인자를 확인한 연구에서, COPD를 분석한 여러 인자 중 IBHB방법으로 측정한 Pi10이 FEV_1 개선을 예측하는 유일한 인자로 뽑혔으며(receiver operating curve, 0.641 (0.56, 0.72); Pi10, 4.05 mm), 오즈비(odds ratio)는 1.79 (1.22, 2.62)임을 보여주었다[27]. CT에서 측정한 분지별 기도 크기의 범위를 제시한 연구가 있지만[28], 다양한 인종과 질환을 고려한 대규모 인구를 대상의 추가적인 연구가 필요하다.

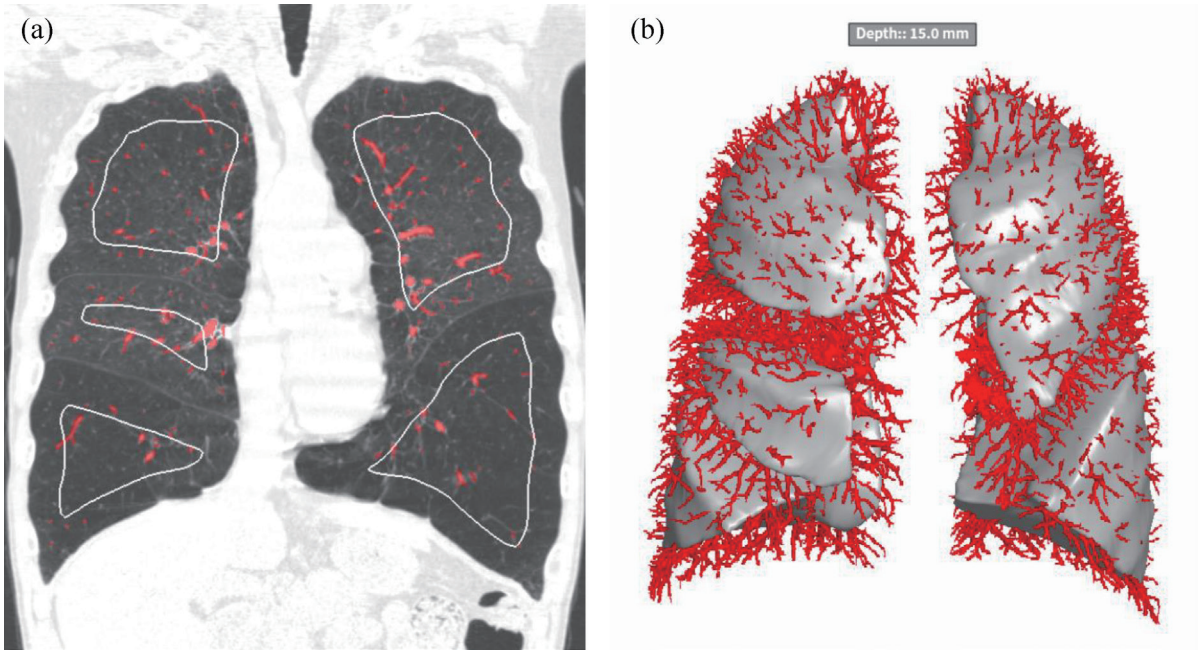


Figure 4. Lobar depth-based pulmonary vessel analysis of a patient with GOLD stage 4 on CT. (a) Coronal image with segmented pulmonary vessels which are color overlaid in red. The white line means the segmented surface at a depth of 15 mm from the pleura by each lobe. (b) 3D image shows segmented pulmonary vessel and surface at a depth of 15 mm from the pleura.

(3) COPD의 기타 요소

폐 혈관의 구조 변화는 급성 또는 만성적인 자극에 의한 비정상적인 혈관 구조 복구의 변화로 정의된다. COPD가 발생한 대상은 폐 혈관의 변화가 함께 관찰되며, 특히 폐 고혈압은 COPD 환자에게서 가장 흔한 형태로 발견된다. COPD 환자에게서 폐 구조의 혈관 변화는 원위부의 폐 혈관이 좁아지거나 사라지는 형태를 보인다. 이러한 폐 혈관의 변화 또한 CT에서 정량적으로 분석이 가능하다(Figure 4). Matsuoka 등[29]의 연구에서 폐 혈관의 단면적(cross sectional area, CSA)을 이용한 분석 방법을 적용하였을 때, 단면적이 5 mm^2 이하(sub-sub segmental level)인 백분율(% CSA < 5)의 감소는 폐기종의 정도와 높은 상관관계를 보여주었지만, 폐기능 검사의 $_{pred}FEV_1$, FEV_1/FVC와의 상관관계는 좋지 못하였다. Cho 등[30]의 연구에서 폐막으로부터 3 mm에서 18 mm까지 3 mm의 등간격으로 폐 내부 표면을 얻어 10 cm^2 당 폐 혈관의 개수, 단면적이 5 mm^2보다 낮은 단면적을 갖는 혈관의 개수를 얻어 폐 기능 검사와 상관관계를 보았다. 9 mm 깊이에서의 얻은 폐 혈관의 개수가 폐 기능 검사와의 상관관계가 가장 좋았으며, 18 mm 깊이에서의 폐 혈관 면적의 백분율이 위험비 2.18로 생존 곡선을 가장 잘 나타내는 지표임을 보여주었다. Park 등[31]의 COPD 환자를 대상으로 6년간 관찰한 종단 연구에서, 6 mm 깊이에서의 1 cm^2 당 전체 혈관의 개수는 1.16 ± 0.27에서 0.87 ± 0.2로 감소하였고, 1 cm^2 당 5 mm^2보다 낮은 단면적을 갖는 혈관의 개수는 1.02 ± 0.22에서 0.78 ± 0.22로 감소하였음을 보고하였다. 혈관 개수의 변화가 폐기종과 공기 가둠과의 상관관계는 좋았지만, 폐 기능 검사와의 상관관계는 약한 상관관계를 가짐을 보여주었다. 유사한 방법으로 전체 폐 혈관 체적에 대한 혈관의 단면적이 5 mm^2 보다 낮은 체적, 10 mm^2 보다 낮은 체적의 비를 이용하여 SARP 천식 환자 코호트로 관찰한 연구에서, 순응도가 낮은 그룹에서 혈관의 감소가 관찰됨을 보고하였다[32].

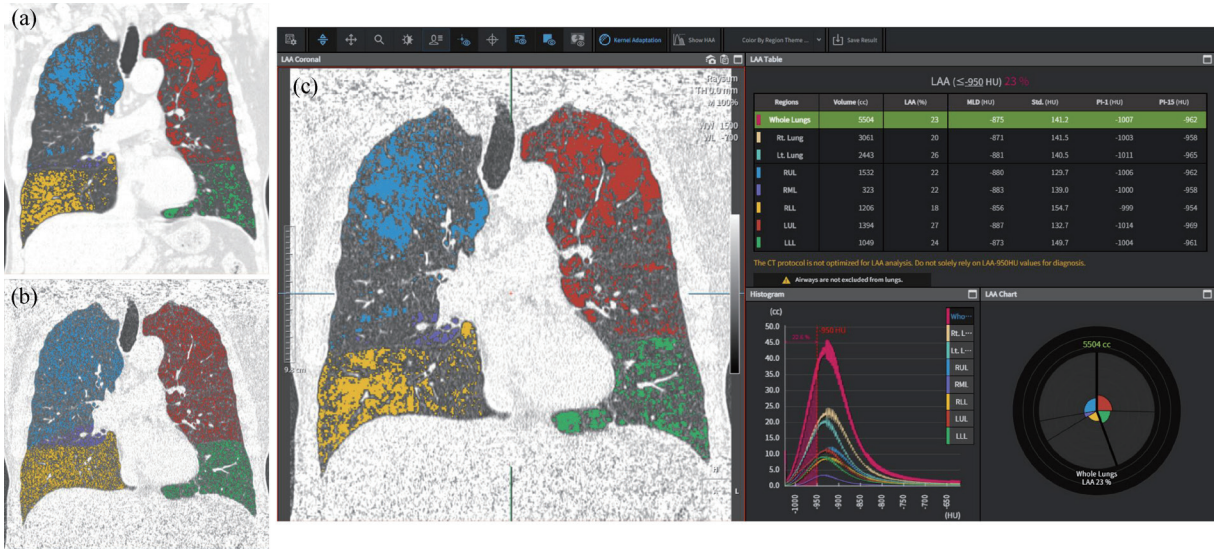


Figure 5. AVIEW COPD of Coreline Soft with kernel conversion. (a) Standard dose CT with soft kernel image, emphysema index was 24%. (b) Low dose CT with sharp kernel image, emphysema index was 28%. (c) Low dose CT with converted soft kernel. By applying kernel conversion, emphysema index was 23% which is nearly identical with emphysema index of standard dose CT with soft kernel.

2) COPD 자동 분석 소프트웨어 소개 (Introduction of Software for COPD Analysis)

앞서 소개된 다양한 분석 방법을 통해 공간(air space), 기도(airway), 폐 혈관과 관련된 COPD 표현형을 정량적으로 분석할 수 있지만, CT 영상에서 해당 분석 기법들을 적용하기 위해서는 장기 분할이 우선적으로 수행되어야 한다. Doel 등[33]의 종설 문헌에서 폐 정량 분석을 위해 다양한 컴퓨터 알고리즘(algorithm)에 기반한 고전적인 분할 기법을 소개하였다. 폐와 폐엽을 분할하기 위해서 영역 확장 기법, 워터쉐드(watershed), 연결 요소 레이블링(connected component labeling), 폐엽열 검출, 감약 계수 기반 분할 등, 기도를 분할하기 위해서 감약 계수 기반 분할, 형태학적 분리, 튜브 구조 검출 등, 폐혈관을 분할하기 위한 헤시안(Hessian) 기반 분할, 감약 계수 기반 분할 등 다양한 기법들이 소개되었다. 하지만 COPD 대상의 경우, 폐기종으로 인한 정상 폐 실질의 압축, 기도 및 폐 혈관의 감소로 인해 폐 구조적 변화가 발생하고 이는 폐 내의 장기를 분할하는데 어려움을 줄 수 있다. 최근 인공지능 기술의 발전으로 COPD 환자의 데이터를 활용하여 인공지능을 적용한 폐 장기 분할 연구들이 보고되고 있다. Park[34] 등의 연구에서 COPD 대상의 폐엽 정보로 인공지능을 학습시킴으로써 폐엽을 정확하게 분할하는 정확도로 다이스 유사계수(dice similarity coefficient, DSC)가 우상엽, 우중엽, 우하엽, 좌상엽, 좌하엽별 각 0.98, 0.94, 0.97, 0.98, 0.97로 전체 0.97의 정확도를 보여주었으며, 모든 분할은 약 15초 이내에 이루어짐을 보고하였다. Yun 등[35]의 연구에서는 COPD 대상의 기도 정보를 활용하여 인공지능을 학습시킴으로써 폐 분지 검출률이 92.16%, 위양성 검출률 7.74%, DSC 0.90의 결과를 보여줌으로써, COPD 환자에서 인공지능 기반 전자동 분석의 가능성을 제시하였다. 이러한 기술들의 발전으로 여러 COPD 분석 소프트웨어들이 개발되어 연구 및 임상 현장에 적용되고 있다[36]. 다음은 현재 상용화된 몇 개의 제품 특징과 기능을 제품 웹페이지와 미국 식품의약국(FDA)에 공개된 내용에 기반하여 소개하도록 하겠다.

AVIEW COPD는 Coreline Soft (한국)에서 개발된 인공지능 기반 소프트웨어로써 인공지능에 기반한 전자동 워크플로우로 장기 분할 지원, 폐기종 분석, 공기 가둠 및 소기도 질환 분석, 기도 분석, 폐 혈관 분석, 폐엽열 온전성 분석을 제공한다. 폐기종 분석 방법으로는 밀도계에 기반한 폐기종 측정과 폐기종 크기별 분석을 지원하며, 공기 가둠 및 소기도 질환 분석으로 밀도계와 EAtC 분석을 지원한다. 기도 분석은 FWHM, IBHB 방법을 제공하

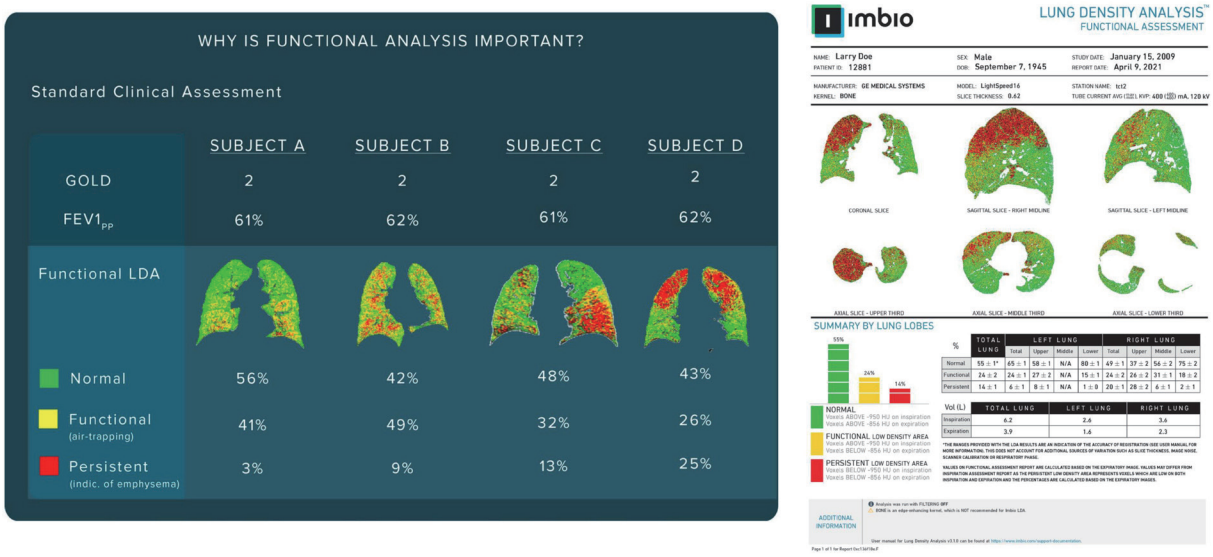


Figure 6. Lung Density Analysis of Imbio. Lung Density Analysis is fully automated image analysis software. Images show the parametric response mapping result and the report of Lung Density Analysis – Functional, courtesy of Imbio.

고, 폐 혈관 분석은 깊이에 따른 혈관 정보와 혈관 체적에 기반한 정보를 제공하고 있으며, 폐 용적 축소술에 적용할 수 있는 폐엽열 온전여부에 대한 정보를 제공한다. 고음영 분석 정보를 함께 제공하여 간질성 폐질환 평가를 하는데 적용할 수 있으며, 샤프 커널로 재구성된 영상을 소프트 커널로 변환하여 다른 CT 프로토콜에서도 폐기종을 측정할 수 있다(Figure 5).

Functional Respiratory Imaging (FRI)는 FLUIDDA(벨기에)에서 개발된 소프트웨어로써 폐기종, 공기 가둠, 기도 분석, 폐혈관 분석, 체적 정보를 제공한다. FRI는 흡기와 호기 영상에서 폐엽 분할, 기도 분할, 폐 혈관 분할을 수행하고, 동적 변화 정보를 활용한 기도의 저항, 기도 벽의 정보, 환기 정보를 제공한다[37]. 밀도계에 기반한 폐기종 분석과 폐 혈관 체적에 기반한 정보와 폐엽열 온전성의 정보를 제공한다.

Lung Density Analysis는 Imbio(미국)에서 개발된 소프트웨어이다. Lung Density Analysis – Inspiration은 전자동으로 폐와 폐엽을 분할하고 밀도계에 기반한 폐기종 정보와 폐엽별 체적 정보를 흡연 대상, 금연 중인 대상 전용 리포트로 제공한다. Lung Density Analysis – Functional은 흡기와 호기로 촬영된 영상을 이용하여 PRM 정보를 폐엽별로 제공한다[18](Figure 6).

VIDA Insight는 VIDA(미국)에서 개발된 소프트웨어로써, 전자동 기반 워크플로우로 폐와 폐엽을 분할하고 밀도계에 기반한 폐기종 정보, 폐엽별 체적 정보와 고음영 분석 정보를 함께 제공한다. 전체 기도를 2D 관상면 영상에서 시각적으로 한눈에 볼 수 있는 하이페리온 뷰(hyperion view, tMPR)와 간질성 폐질환의 시각적 평가를 위한 흉막하 뷰(subpleura view)를 제공하고 소기도 질환 분석을 위한 질병 가능성 측정(disease probability measure, DPM) 기능을 제공한다[38](Figure 7).

LungQ는 Thirona(네덜란드)에서 개발된 소프트웨어로써 인공지능 기반 전자동으로 폐와 폐엽, 기도, 폐혈관을 분할하고 밀도계에 기반한 폐기종 정보와 폐엽열 온전여부에 대한 정보를 제공한다.

3D Slicer는 하버드대학교, NIH에서 개발된 오픈 소스 플랫폼으로써 이미지 분석과 시각화 등 의료영상 이미지를 활용한 다양한 기능을 제공한다. 3D Slicer의 Airway Inspect 패키지를 활용하여 COPD 정량 분석 기능을 사용할 수 있다. Airway Inspect 패키지는 폐를 분할하지만, 정확한 폐엽 분할은 제공하지 않고 위폐, 중간폐, 아래폐로 3등분하여 밀도계에 기반한 폐기종 분석과 고음영 분석 결과를 제공한다. 기도 분석 기능을 포함하고 있어 FWHM 방법 등을 적용하여 원하는 분지를 분석할 수 있다. 3D Slicer는 타 상용 소프트웨어와 다르게 전자동

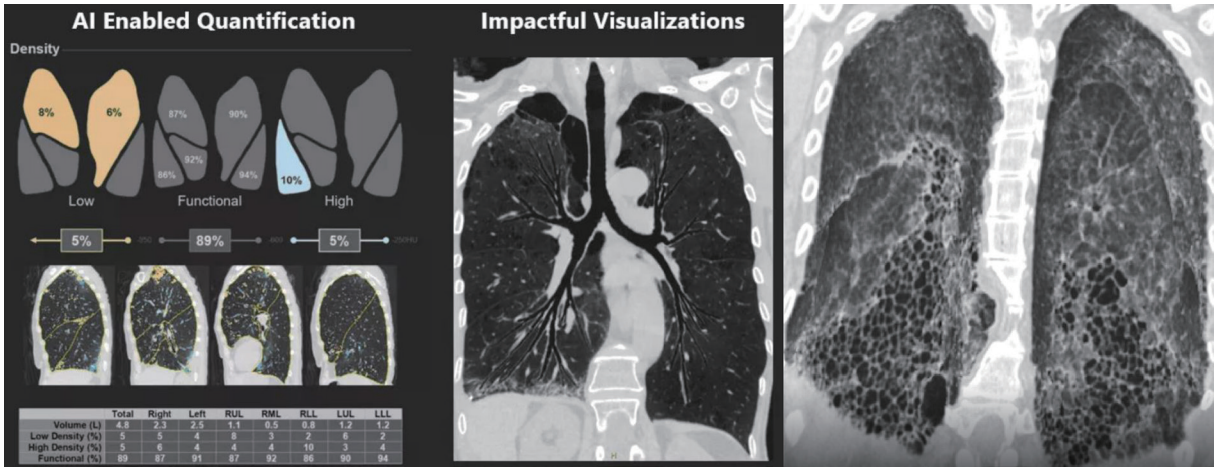


Figure 7. VIDA Insight of VIDA. Image shows the quantitatively analyzed extent of emphysema by segmenting the lungs and lobes. VIDA Insight provides impactful visualization views that are topographic multiplanar reformatted view for airway and subpleural view for interstitial lung disease, courtesy of VIDA.

분석 기능을 제공하지 않으며, 의료기기 인허가를 받지 않아 실제 임상 환경에 적용할 수 없어 연구용으로만 사용이 가능하다는 단점이 있다.

3. 결론

CT영상에서 $\%LAA_{-950}$, 백분율 평가 방법과 더불어 폐의 평균 감약 계수, 척도, 왜도를 활용한 밀도계는 폐기종뿐만 아니라 간질성 폐질환 평가 등을 위해 함께 사용되는 주요 바이오 마커이다. 간질성 폐질환처럼 폐의 감약 계수에 영향을 미칠 수 있는 질환이 동반될 경우 연구자는 이를 고려하여 적절한 평가 방법 선택하고 적용해야 한다. 폐기종을 밀도계로 평가할 때 COPD 환자의 흡연 상태를 함께 고려해야 하는데, 흡연중인 사람은 염증 세포가 증가한 상태이고 금연을 시작한 대상은 염증 세포가 감소한 상태로, 금연 중인 대상에서 밀도계로 폐기종을 평가하면 폐기종이 더 크게 평가된다는 보고가 있다[39,40].

본문에서 단순한 밀도계부터 정합을 활용한 기법, 기류 제한을 내포한 고도의 기술이 반영된 다양한 분석 방법을 소개하였지만, 어떠한 평가 방법이 임상적으로 더 유용한 방법인지는 아직까지 검증이 되지 않았다. 따라서, 연구자는 임상 상황을 고려하여 다양한 분석 방법을 선택하고 적절한 평가 변수를 적용해야 한다. 덧붙여, 폐 혈관 분할 기술을 활용한 분석 방법은 종격동에서 분지되는 분할된 혈관의 시작점의 위치에 따라 전체 혈관의 체적이 달라지므로 결과가 달라질 수 있음도 고려해야 한다.

COPD 환자의 경우 진행된 폐기종으로 인한 폐의 과다팽창, 기도 및 혈관의 감소로 폐의 구조적 변화가 발생하게 된다. 또한, 폐 용적 축소술에 의해 일반적인 해부학적 폐 구조를 갖고 있지 않는 대상이 많다. 현재, COPD대상 데이터를 학습하여 인공지능 기반 장기 분할 기술들은 개발이 되었지만, 아직 폐엽 축소술 후의 변화나 폐의 선천성 이상이 있는 영상데이터를 분석한 결과들은 보고된 바가 없다는 점도 연구를 진행할 때 고려해야 한다. 이런 제한점에도 불구하고 최근 개발된 신 기술은 CT 영상에서 발생할 수 있는 노이즈를 감소시키는 기술, 커널 변환 기술, 장비 특성을 반영한 특정 영상 형태로 변환하는 기술 등이 있다. 또한, 인공지능을 활용하여 폐기종의 패턴을 검출할 수 있는 기법들이 개발되어(Coreline Soft의 AVIEW, Imbio의 Lung Texture Analysis 등) 임상에서 사용하게 되었음은 고무적이다.

COPD와 연관된 많은 분석 제품들이 임상적인 효용성을 높이기 위해 발전을 거듭하고 있지만 적극적인 임상

활용에 한계가 있는 것도 사실이다. 실용성 및 사용 편이성을 높이는 일과 함께 임상환경에서 신뢰할 수 있는 표준적인 검사법으로 인정받아야 할 과제가 남겨져 있다.

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.; 2021. Available from: https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/
2. Thurlbeck WM, Müller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. AJR Am J Roentgenol. 1994 Nov;163(5):1017-25.
3. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. Chest. 1988 Oct;94(4):782-7.
4. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Jul;154(1):187-92.
5. Heussel CP, Herth FJ, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. Eur Radiol. 2009 Oct;19(10):2391-402.
6. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. Radiology. 2015 Oct;277(1):192-205.
7. Wu SM, Sun WL, Lee KY, Lin CW, Feng PH, Chuang HC, et al. Determinants of Pulmonary Emphysema Severity in Taiwanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Integrated Epigenomic and Air Pollutant Analysis. Biomedicines. 2021 Dec 4;9(12):1833.
8. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, Lutz S, Friedman PJ, Han MK, et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. Respir Res. 2013 Apr 8;14(1):42.
9. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. Radiology. 2006 Mar;238(3):1036-43.
10. den Harder AM, de Boer E, Lagerweij SJ, Boomsma MF, Schilham AMR, Willemink MJ, et al. Emphysema quantification using chest CT: influence of radiation dose reduction and reconstruction technique. Eur Radiol Exp. 2018 Nov 7;2(1):30.
11. Mishima M, Hirai T, Itoh H, Nakano Y, Sakai H, Muro S, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 3;96(16):8829-34.
12. Tanabe N, Muro S, Sato S, Tanaka S, Oguma T, Kiyokawa H, et al. Longitudinal study of spatially heterogeneous emphysema progression in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2012;7(9):e44993.
13. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. COPD. 2007 Sep;4(3):225-36.
14. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society.

Radiology. 1996 Aug;200(2):327-31.
15. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. COPD. 2010 Feb;7(1):32-43.
16. Kim EY, Seo JB, Lee HJ, Kim N, Lee E, Lee SM, et al. Detailed analysis of the density change on chest CT of COPD using non-rigid registration of inspiration/expiration CT scans. Eur Radiol. 2015 Feb;25(2):541-9.
17. Lee SM, Seo JB, Lee SM, Kim N, Oh SY, Oh YM. Optimal threshold of subtraction method for quantification of air-trapping on coregistered CT in COPD patients. Eur Radiol. 2016 Jul;26(7):2184-92.
18. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. Nat Med. 2012 Nov;18(11):1711-5.
19. Labaki WW, Gu T, Murray S, Hatt CR, Galbán CJ, Ross BD, et al. Voxel-Wise Longitudinal Parametric Response Mapping Analysis of Chest Computed Tomography in Smokers. Acad Radiol. 2019 Feb;26(2):217-223.
20. Hwang HJ, Seo JB, Lee SM, Kim N, Yi J, Lee JS, et al. New Method for Combined Quantitative Assessment of Air-Trapping and Emphysema on Chest Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison with Parametric Response Mapping. Korean J Radiol. 2021 Oct;22(10):1719-1729.
21. Lee SM, Lee JG, Lee G, Choe J, Do KH, Kim N, et al. CT Image Conversion among Different Reconstruction Kernels without a Sinogram by Using a Convolutional Neural Network. Korean J Radiol. 2019 Feb;20(2):295-303.
22. Tanabe N, Kaji S, Shima H, Shiraishi Y, Maetani T, Oguma T, et al. Kernel Conversion for Robust Quantitative Measurements of Archived Chest Computed Tomography Using Deep Learning-Based Image-to-Image Translation. Front Artif Intell. 2022 Jan 17;4:769557.
23. Bak SH, Kim JH, Jin H, Kwon SO, Kim B, Cha YK, et al. Emphysema quantification using low-dose computed tomography with deep learning-based kernel conversion comparison. Eur Radiol. 2020 Dec;30(12):6779-6787.
24. Senéterre E, Paganin F, Bruel JM, Michel FB, Bousquet J. Measurement of the internal size of bronchi using high resolution computed tomography (HRCT). Eur Respir J. 1994 Mar;7(3):596-600.
25. Kim N, Seo JB, Song KS, Chae EJ, Kang SH. Semi-automatic measurement of the airway dimension by computed tomography using the full-width-half-maximum method: a study on the measurement accuracy according to the CT parameters and size of the airway. Korean J Radiol. 2008 May-Jun;9(3):226-35.
26. Cho YH, Seo JB, Kim N, Lee HJ, Hwang HJ, Kim EY, et al. Comparison of a New Integral-Based Half-Band Method for CT Measurement of Peripheral Airways in COPD With a Conventional Full-Width Half-Maximum Method Using Both Phantom and Clinical CT Images. J Comput Assist Tomogr. 2015 May-Jun;39(3):428-36.
27. Park HJ, Lee SM, Choe J, Lee SM, Kim N, Lee JS, et al. Prediction of Treatment Response in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Determination of Airway Dimensions with Baseline Computed Tomography. Korean J Radiol. 2019 Feb;20(2):304-312.
28. Cao X, Lin L, Li YT, Liu H, Liu YS, Tang JL, et al. Airway parameters and reference value range of high-resolution CT reconstruction in general population. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing

Za Zhi. 2020 May 20;38(5):339-344. Chinese.
29. Matsuoka S, Washko GR, Dransfield MT, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Diaz A, et al. Quantitative CT measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessel in COPD: correlations with emphysema and airflow limitation. Acad Radiol. 2010 Jan;17(1):93-9.
30. Cho YH, Lee SM, Seo JB, Kim N, Bae JP, Lee JS, et al. Quantitative assessment of pulmonary vascular alterations in chronic obstructive lung disease: Associations with pulmonary function test and survival in the KOLD cohort. Eur J Radiol. 2018 Nov;108:276-282.
31. Park SW, Lim MN, Kim WJ, Bak SH. Quantitative assessment the longitudinal changes of pulmonary vascular counts in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2022 Feb 14;23(1):29.
32. Ash SY, Rahaghi FN, Come CE, Ross JC, Colon AG, Cardet-Guisasola JC, et al. Pruning of the Pulmonary Vasculature in Asthma. The Severe Asthma Research Program (SARP) Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul 1;198(1):39-50.
33. Doel T, Gavaghan DJ, Grau V. Review of automatic pulmonary lobe segmentation methods from CT. Comput Med Imaging Graph. 2015 Mar;40:13-29.
34. Park J, Yun J, Kim N, Park B, Cho Y, Park HJ, et al. Fully Automated Lung Lobe Segmentation in Volumetric Chest CT with 3D U-Net: Validation with Intra- and Extra-Datasets. J Digit Imaging. 2020 Feb;33(1):221-230.
35. Yun J, Park J, Yu D, Yi J, Lee M, Park HJ, et al. Improvement of fully automated airway segmentation on volumetric computed tomographic images using a 2.5 dimensional convolutional neural net. Med Image Anal. 2019 Jan;51:13-20.
36. Wang JM, Ram S, Labaki WW, Han MK, Galbán CJ. CT-Based Commercial Software Applications: Improving Patient Care Through Accurate COPD Subtyping. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 Apr 26;17:919-930.
37. Hajian B, De Backer J, Vos W, van Geffen WH, De Winter P, Usmani O, et al. Changes in ventilation-perfusion during and after an COPD exacerbation: an assessment using fluid dynamic modeling. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Mar 6;13:833-842.
38. Kirby M, Yin Y, Tschirren J, Tan WC, Leipsic J, Hague CJ, et al. A Novel Method of Estimating Small Airway Disease Using Inspiratory-to-Expiratory Computed Tomography. Respiration. 2017;94(4):336-345.
39. Lynch DA, Al-Qaisi MA. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Imaging. 2013 Sep;28(5):284-90.
40. Shaker SB, Stavngaard T, Laursen LC, Stoel BC, Dirksen A. Rapid fall in lung density following smoking cessation in COPD. COPD. 2011 Feb;8(1):2-7.

투 고 규 정

1. 일반적 사항

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

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

2. 연구 및 출판윤리규정

저자들은 Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (http://www.icmj- e.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 임상실 험 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 게재 하기 위한 경우 등의 중복출판은 양측 간행위원장의 허락을 받고, 중복출판 원고표지에 각주로 표시하는 등, 다음 문헌에서 규정한 요건을 갖춘 경우에만 가능하다 (Ann Intern Med 1997;126:36-47).

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

3. 원고의 제출

모든 원고와 저자 check list, cover letter는 oldrf@oldrf.org로 접수한다. 논문 투고는 제1저자가 하 는 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 ℃는 숫자와 붙여 쓴다.

· **표지(Title page)**

원저, 종설, 증례, Image of the Month, 독자편 지 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 경우 는 15개 이하로 한다.

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

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예: 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 기재 한다.

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

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

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

· 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

예) BAL: bronchoalveolar lavage; ICU: intensive care unit; NS: not significant.
*$p<0.001$, †$p<0.05$.

본문을 읽지 않고 표만 보아도 연구 결과를 이해할 수 있어야 한다. 가로줄은 한 줄로 하고, 세로

줄은 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 양도하는 데 동의합니다.
2. 이해관계 명시(disclosure of conflict of interest): 본 논문의 저자(들)은 연구에 소요된 연구비 수혜 내용, 연구에 관련된 자문료, 주식 등 이해 관계가 있는 모든 것을 명시하였습니다.

제 1저자	이름 _____	서명 _____
제 2저자	이름 _____	서명 _____
제 3저자	이름 _____	서명 _____
제 4저자	이름 _____	서명 _____
제 5저자	이름 _____	서명 _____
제 6저자	이름 _____	서명 _____
제 7저자	이름 _____	서명 _____
제 8저자	이름 _____	서명 _____
제 9저자	이름 _____	서명 _____
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 10, Number 2 July, 2022

발 행 일: 2022년 7월 1일
편 집 장: 오연목
편집위원: 김덕겸, 김우진, 나승원, 박용범, 박혜윤, 이성순, 이세원
이재승, 이지현, 이진국, 이진화, 전민정, 정영주
발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원
(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
서울아산병원 교육연구관 2층
Tel) 02-3010-4652, Fax) 02-3010-4650
E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: 케이제이
(04083) 서울시 마포구 성지5길 5-15
Tel) 070-8691-1705
E-mail) kjcommunication110@gmail.com

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)