



OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 01 | Number 02
JULY 2013



- I. 국내 호흡재활 활성화의 필요성
- II. 조류인플루엔자 A/H7N9
- III. 한국 COPD 지침과 GOLD 지침의 차이
- IV. COPD와 심혈관 질환
- V. 기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty):
천식 치료의 새로운 기회인가?
아니면 비싸고 불확실한 시술인가?
1. Pro: 천식 치료의 새로운 기회
2. Con: 중증 천식에서의 기관지 열성형술
3. Rebuttal: 한국 의료에서의 Thermoplasty
- VI. 호흡기계질환 환경보건센터 소개
- VII. Review of Airway Vista 2013:
Towards Personalized Medicine in COPD
- VIII. Review of Airway Vista 2013:
Towards Personalized Medicine in Asthma
- IX. GOLD National Leaders 미팅 참가기



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

I. 국내 호흡재활 활성화의 필요성	35
박용범	
II. 조류인플루엔자 A/H7N9	39
정영주, 최상호	
III. 한국 COPD 지침과 GOLD 지침의 차이	45
황용일	
IV. COPD와 심혈관 질환	52
유광하	
V. 기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty): 천식 치료의 새로운 기회인가? 아니면 비싸고 불확실한 시술인가?	
1. Pro: 천식 치료의 새로운 기회	56
이세원	
2. Con: 중증 천식에서의 기관지 열성형술	61
박중원	
3. Rebuttal: 한국 의료에서의 Thermoplasty	63
VI. 호흡기계질환 환경보건센터 소개	66
홍윤기, 권재우, 이윤경, 김슬기, 홍순삼, 김우진	
VII. Review of Airway Vista 2013: Towards Personalized Medicine in COPD	68
이재승	
VIII. Review of Airway Vista 2013: Towards Personalized Medicine in Asthma	73
권혁수	
IX. GOLD National Leaders 미팅 참가기	76
오연목	

I 국내 호흡재활 활성화의 필요성

박용범

한림대학교강동성심병원 호흡기-알레르기내과, 한림대학교 의과대학 폐연구소

COPD 치료의 목표는 증상 완화, 운동능력 향상, 삶의 질 향상과 급성악화 감소, 질병진행 예방 및 사망률 감소에 있다. 원인이 있는 경우 이를 제거하고 규칙적인 병원 방문을 유도하여 위험인자, 병의 진행 정도, 약물 효과 및 부작용, 급성 악화, 동반 질환의 진행 정도를 평가하고 추적 관찰해야 한다. 현재 많은 약제들이 개발되어 사용되고 있지만, 약물치료만으로 질환의 진행이나 사망률 개선에 도움이 된다는 증거는 없는 실정이다. 따라서 COPD 환자가 건강한 생활을 유지할 수 있도록 약물 요법뿐만 아니라 영양, 호흡재활, 급성악화 시의 대처법 등에 대한 조언과 교육이 부각되고 있다.

최근 만성 폐질환 환자에서 호흡재활 치료의 효과에 대한 많은 논문들이 나오고 있으며, 관심이 높아지고 있는 실정이다. 호흡재활의 치료의 방법과 효과에 대해 알아보고 우리나라의 실정을 파악하고 향후 호흡재활 치료의 활성화에 대한 방안을 알아보고자 한다.

호흡재활의 목적은 증상을 완화시키고, 삶의 질을 향상시키며, 일상생활에서 신체적, 정서적인 참여를 확대시키는 데 있다¹. 이런 목적을 달성하기 위하여 호흡재활 치료는 COPD 환자의 의학적 치료에서 적절히 다루어지지 않는 운동능력 저하, 상대적인 사회적 고립, 우울증과 같은 정서적 변화, 근육 약화, 체중 감소 등을 포함해야 한다. 이런 문제들은 서로 복합적으로 연계되어 있으며, 이 중 한 가지라도 호전을 보이면 악순환의 고리를 끊을 수 있고 그 긍정적 효과는 질환의 전반적인 면에서 나타날 수 있다. Table 1에 재활 치료의 효과를 간단히 기술하였다.

Table 1. Benefits of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease

Improves exercise capacity
Reduces the perceived intensity of breathlessness
Improve health-related quality of life
Reduces the number of hospitalizations and days in the hospital
Reduces anxiety and depression associated with COPD
Strength and endurance training of the upper limbs improved arm function
Benefits extend well beyond the immediate period of training
Improves survival
Respiratory muscle training is beneficial, especially when combined with general exercise training.
Psychosocial intervention is helpful.

1. 호흡재활을 위한 환자 선택

모든 병기의 COPD 환자들이 운동프로그램을 통하여 운동 능력이 향상되고, 호흡곤란, 피로감 등의 증상이 완화될 수 있다². 재활 프로그램이 끝난 후에는 그 효과가 점차 감소하지만 만약 집에서 운동을 계속한다면 환자의 건강 상태는 호흡재활 치료 전 수준보다는 높게 유지될 수 있다. 이상적인 호흡재활 프로그램에는 여러 방면의 전문가들이 참여해야 한다. 호흡재활 치료의 방법은 입원, 외래 및 재택 치료가 있는데, 모든 방법이 효과적이기 때문에 각 방법의 비용과 가용성을 고려하여 선택한다. 다음은 대상 환자를 선택할 때 고려할 사항이다.

1) 운동능력 상태

다양한 정도의 장애를 가진 환자에서 효과가 보고되었지만 앉아서만 생활해야 되는 환자에서는 가정 방문 프로그램을 시행해도 효과를 기대하기 어렵다.

2) 호흡곤란정도

호흡 재활의 효과를 기대할 수 있는 환자를 선택하는데 mMRC 설문을 이용할 수 있으나, mMRC 4단계의 호흡곤란이 있는 환자는 효과를 기대하기 어렵다.

3) 동기 부여

외래 프로그램의 경우 동기 부여가 확실한 환자를 선택하는 것이 중요하다.

4) 흡연 여부

흡연자가 비흡연자보다 효과가 적다는 증거는 없으나, 흡연자를 재활 프로그램에 포함시킬 경우에는 금연 프로그램에 참여시켜야 한다.

2. 호흡재활 프로그램의 구성요소

호흡재활 프로그램의 구성 요소는 각 프로그램에 따라 매우 다양한 차이를 보인다. 그러나 포괄적인 호흡재활 프로그램은 운동훈련, 금연, 영양상담, 교육을 포함하고 있다.

1) 운동훈련

환자의 운동능력은 자전거 또는 트레드밀을 이용한 운동부하검사로 최대 산소섭취량이나 최대심박동수, 최대 일의 양 등의 생리학적인 지표를 측정하여 판단할 수 있다. 좀 더 간단한 방법은 6분 보행검사 같이 본인이 조절해서 일정한 시간 동안 걷는 거리를 측정하는 방법이 있다. 왕복걷기검사는 보완적인 검사로 전적으로 본인에 의해 조절되는 6분 보행검사에 비해 좀 더 실제 정보를 제공해주며 운동부하검사보다는 시행하기가 더 간편하다. 운동훈련은 매일 하는 경우부터 주 1회, 운동시간은 1회에 10분부터 45분, 운동의 강도는 최대산소섭취량의 50%에서부터 건널 수 있는 최대한의 강도까지 다양한 방법이 사용된다. 운동 프로그램의 가장 적절한 기간에 대한 무작위대조시험은 아직 시행된 바가 없지만 현재까지 알려진 자료들에 근거하여 일반적으로 4~10주간 시행되고 있으며 기간이 길수록 효과가 크다²³. 아직 호흡재활 효과를 유지하기 위한 프로그램은 개발되어 있지 않으며⁴, 호흡재활 프로그램에 참여하지 못한 환자들에게 하루 20분 정도 걷기를 권하고 있다. 이런 걷기 방법이 검증된 것은 아니지만 일부 관찰연구에서 유용성이 제시되었다⁵. 일부 프로그램은 상지근력운동을 포함하고 있다. 상지근력운동의 단독적인 운동효과를 입증하는 무작위임상연구 결과는 없으나, 다른 형태의 운동을 하기 어려운 동반 질환이 있거나 호흡근 약화 소견이 있는 환자에서 도움이 될 수 있다. 상지근력운동이나 다른 근력운동을 유산소 훈련에 추가하는 것이 근력을 호전시키는 데는 도움이 되나 삶의 질이나 운동능력을 향상시키지는 못한다.

2) 영양상담

영양상태는 COPD 환자의 증상, 장애 및 예후를 결정하는 중요한 요소이며 과체중과 저체중은 모두 문제가 될 수 있다. 중증 COPD 환자들 중 25%에서 체질량지수(BMI)와 체지방체중(fat free mass)이 모두 감소되어 있으며, 체질량지수 감소는 COPD 환자 사망률 증가의 독립적 위험 인자이다⁶⁸. 고칼로리 섭취가 운동능력 증가와 관련 있다는 일부 보고가 있지만 영양공급 하나만으로는 충분하지 않다. COPD 환자에게 단백동화스테로이드의 사용은 체중을 증가시키고 체질량을 높이지만 운동능력을 향상시키는 효과는 없다.

3) 교육

거의 대부분의 호흡재활 프로그램에는 교육 요소가 포함되어 있으나 교육 자체가 호흡 재활 후 관찰되는 개선 효과에 어느 정도 기여하는지는 확실하지 않다.

3. 평가와 경과 관찰

호흡재활 프로그램에 참여하는 모든 환자는 시행 전과 후의 효과에 대해 분석하여 얻어진 효과와 목표에 대해서 정량화한다. 효과분석에는 다음의 내용이 포함되는 것을 권장한다.

- 1) 자세한 병력 및 신체 검진
- 2) 기관지확장제 사용 전, 후 폐활량 측정
- 3) 운동 능력 평가
- 4) 건강 상태 및 호흡곤란이 미치는 영향 측정(CAT 혹은 mMRC)
- 5) 근육 소모를 보이는 환자에서 흡기 및 호기근 근력 및 하지 근력 평가

처음의 두 가지 분석은 호흡재활 프로그램 시행에 적절한 대상인지를 분석하고 기초 자료로서 호흡재활 프로그램 시행 전에 측정하지만 효과분석에는 사용하지 않는다. 나머지 세 가지는 시행 전과 후의 효과분석에 사용한다. Chronic Respiratory Disease Questionnaire와 St. George Respiratory Questionnaire같은 호흡기질환 환자를 위해 특별히 만들어진 설문은 환자의 건강상태를 분석하는 데 이용할 수 있으며 실제 임상에서 유용하게 사용할 수 있다. 건강상태를 분석하는데 서로 다른 질환에서 삶의 질을 분석할 수 있는 Medical Outcomes Study Short Form (SF36) 같은 설문도 이용할 수 있다.

4. 우리나라 호흡재활치료 현황

우리나라는 호흡재활치료가 외국에 비해 활성화되지 못한 상태이다. 43개의 병원의 설문을 통한 우리나라 호흡재활 실태조사에서는⁹⁾ 호흡재활 프로그램을 만들어서 시행하는 경우는 20.9% (9/43)였고, 부분적으로 시행하는 경우는 4.7% (2/43), 시행하지 않는 경우는 74.4% (32/43)로 대부분의 병원에서 호흡재활을 시행하지 않고 있었다. 1회 호흡재활 시간은 30분 정도였고, 입원환자의 경우 1주일에 5~7회, 외래 환자인 경우 1주일에 1회 시행하고 있었으며, 대부분은 2주 프로그램으로 진행되고 있었다. 12주 프로그램을 시행하는 경우는 대학병원과 준 종합병원 각각 1군데씩 있었다. 우리나라에서의 호흡재활은 20.9%에서 이루어지고 있지만 많은 문제점들을 가지고 있으며, 특히 호흡재활의 효과를 이끌어 내기 위해 6주 이상, 주 3회 이상 고강도의 운동 훈련을 포함한 프로그램을 진행하는 병원은 거의 없는 실정이다.

현재까지 외국에서 가장 많이 시행되고 있는 방법인 외래호흡재활치료는 환자가 계속 병원을 방문해야 하는데 우리나라 교통 여건상 거동도 불편한 환자가 혼자 다니기도 힘들고, 보호자가 계속 동반한다는 것도 현실적으로 매우 어려워 실제 치료를 받을 수 있는 환자 수가 제한적이다. 또한 우리나라에서 보험 급여 인정이 되지 않고 있는 실정이며, 병원 경영 측면에서는 넓은 공간과 고가의 장비, 많은 인력이 요구되나 수입은 높지 않아 적자가 발생하여 이를 시행하기를 기피하고 있기 때문에 활성화되기가 힘든 여건이다.

따라서 현재 우리나라 실정에서 환자들이 집에서 할 수 있는 재택호흡재활치료의 방법이 적합할 것으로 판단되며, 가장 큰 장점은 한 달에 2회 정도의 병원 방문 이외에 지속적인 방문은 필요하지 않고 익숙한 환경에서 재활치료를 수행하기 때문에 재활치료 기간이 끝난 후에도 장기적으로 계속할 수 있으며, 병원에서도 필요한 공간, 장비, 인력이 훨씬 줄어들기 때문에 우리나라 의료 현실에 적합하다고 사료된다. 그러나 아직 이 방법에 대한 시도가 많지 않아 효율적인 방법과 구성 요소 등 세부적인 항목 등이 아직 확립되지 않았을 뿐 아니라, 직접 감독 하에 운동을 하는 것이 아니기 때문에 운동 강도 조절 등 문제가 있을 수 있다. 하지만 외래호흡재활치료와 재택호흡재활치료의 비교한

연구에서 호흡곤란의 감소, 삶의 질의 향상과 운동능력의 개선에서 차이가 없는 것으로 보고되고 있다¹⁰⁻¹². 또한 우리나라에서 시행한 12주간의 재택 호흡재활치료 방법이 소개되었고 이를 통해 환자들의 운동 지구력과 보행능력 및 삶의 질이 개선되는 것을 보고하였다¹³⁻¹⁵.

향후 의료보험 급여 인정과 호흡재활치료의 효과와 안정성에 대한 환자 및 의료진과 병원에 적극적인 홍보가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
2. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003793.
3. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-5.
4. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:880-8.
5. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Pérez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J* 2010;36:292-300.
6. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
7. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-6.
8. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
9. Lee YS, Park YB, Oh YM, Lee SD. The survey of pulmonary rehabilitation program in Korea. *Obstr Lung Dis* 2013; 1:4-7.
10. Strijbos JH, Postma DS, van Altena R, Gimeno F, Koëter GH. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest* 1996;109:366-72.
11. Hernández MT, Rubio TM, Ruiz FO, Riera HS, Gil RS, Gómez JC. Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest* 2000;118:106-14.
12. Vieira DS, Maltais F, Bourbeau J. Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:134-43.
13. Yoon SH, Na JO, Jegal YJ, Kim MW, Kim ES, Shim TS, et al. Development of the home-based pulmonary rehabilitation program for patients with chronic lung disease. *Tuberc Respir Dis* 2002;52:597-607.
14. Na JO, Kim DS, Yoon SH, Jegal YJ, Kim WS, Kim ES, et al. A simple and easy home-based pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic lung diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:30-6.
15. Lee SS, Kim C, Jin YS, Oh YM, Lee SD, Yang YJ, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation with a metronome-guided walking pace in chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2013;28:738-43.

II 조류인플루엔자 A/H7N9

정영주^{1,2}, 최상호³

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과 및 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터, ²서울아산병원 건강증진센터,

³울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

중심 단어: 인플루엔자, 조류인플루엔자, H7N9

Corresponding author: Sang-Ho Choi, M.D.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3304, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: sangho@amc.seoul.kr

1. 인플루엔자의 일반적인 특성

인플루엔자는 겨울철에 유행하는 급성 호흡기바이러스 감염으로 매년 인구의 10% 정도가 감염된다. 인플루엔자 바이러스는 orthomyxovirus과에 속하는 single chain, spiral RNA virus로, 항원 형에 따라 A, B, C형으로 분류되며 각각의 숙주, 역학과 임상양상에 차이가 있다. A형 인플루엔자는 사람뿐만 아니라 돼지, 조류에도 감염되며, 유행(epidemic)과 대유행(pandemic)을 일으킨다¹. B형 인플루엔자는 주로 사람 감염을 일으키고 항원 변이가 적어 대유행과 관련성은 낮으나 종종 중증질환을 일으키기도 한다². C형 인플루엔자는 사람 및 돼지에서 발견되는데 대부분 경증 질환을 일으키고, 유·소아 호흡기 질환의 원인이기도 하다^{3,4}.

A형 인플루엔자 바이러스는 표면항원인 hemagglutinin (HA)와 neuraminidase (NA)에 의해 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 숙주세포에 부착하는 데 중요한 역할을 하는데 H1~H16까지 알려져 있다. NA는 감염된 세포로부터 증식된 바이러스가 유리되어 새로운 세포를 감염시킬 수 있도록 숙주세포의 수용체와 바이러스 입자간의 결합을 끊어주는 역할을 하며, N1~N9의 9가지 NA가 발견되었다. 인플루엔자 바이러스는 종(species) 특이성이 있어서 사람에서는 세 가지 HA (H1, H2, H3)와 두 가지(N1, N2)를 가진 바이러스가 주로 감염을 일으킨다¹.

인플루엔자는 항원변이를 통하여 매년 크고 작은 새로운 유행을 일으킨다. 항원변이에는 기존의 HA, NA 유전자의 점상 돌연변이로 근소한 항원변이가 발생하는 항원 소변이(antigenic drift)와, 새로운 HA 또는 NA를 획득하여 기존에 계절성 유행을 일으키던 아형과 전혀 다른 아형이 되는 것을 항원 대변이(antigenic shift; 예) H3N2 → H2N2)가 있다. 항원 소변이는 A, B형 인플루엔자를 중심으로 거의 매년 일어나기 때문에 계절 인플루엔자유행(seasonal epidemic)의 원인이 된다. 항원 대변이는 A형 인플루엔자에서 일어난다. 새로운 아형의 바이러스가 출현하여 지속적인 사람간 감염(sustained human to human transmission)이 가능하게 되면 일반인구에서 면역성이 없으므로 전세계에 걸친 대규모의 유행, 즉 인플루엔자 대유행이 일어나게 된다¹.

2. 인플루엔자의 대유행(Pandemic Influenza)

20세기에 인류는 4회의 인플루엔자 대유행을 겪었는데, 이중 가장 피해가 컸던 1918년 A/H1N1 스페인 독감(Spanish flu) 대유행 때는 세계적으로 약 4,000~5,000만 명이 목숨을 잃었다. 이후 항원 대변이를 통해 1957년 A/H2N2 아시아 대유행 및 1968년 A/H3N2 홍콩 대유행이 있었다. 1977년에는 A/H1N1가 다시 출현하여 러시아

독감 대유행이 있었고, 1968년에 출현한 A/H3N2, B형과 함께 계절 인플루엔자의 주요 원인 바이러스가 되었다^{1,5,6}. 2009년 유라시아 돼지 인플루엔자 A/H1N1 바이러스와 기존의 3종 유전자 재편성(triple reassortant) 돼지 인플루엔자 바이러스 간에 유전자 재편성이 일어난 4종 재편성(quadruple reassortant) 바이러스인 2009 influenza A/H1N1이 출현하여 인플루엔자 대유행을 일으켰다^{7,8}.

2009년 4월 24일 멕시코와 미국에서 처음 확인된 돼지유래 신종 인플루엔자 A/H1N1 바이러스에 의한 사람감염 유행은 항공여행객을 통하여 4~6주 만에 전 세계 모든 대륙에 전파되었으며, 국제보건기구(World Health Organization, WHO)는 2009년 6월 11일에 21세기 최초의 인플루엔자 대유행을 선언하였다^{6,8}. 우리나라에서도 2009년 전국적으로 적어도 76만 명의 확진 환자가 발생하였고, 2010년 10월말까지 270명(0.03%)의 환자가 사망하였다⁹. 이후 2009 influenza A/H1N1, A/H3N2, B는 계절 인플루엔자의 원인으로 정착하였다¹⁰.

3. 조류인플루엔자의 사람감염

조류인플루엔자는 A형 인플루엔자 바이러스에 의해 발생하는 조류의 감염성 질환이다. 야생오리와 같은 철새들이 자연에 존재하는 가장 흔한 병원소이지만, 철새들은 증상이 없는 보균상태로 존재하거나 경한 증상만이 있는 경우가 대부분이다. 따라서, 철새의 이동경로를 따라 장거리 전파가 가능하며, 이를 통해 닭과 오리, 칠면조 같은 가금류(家禽類)들에게 감염을 일으키는 것으로 추정된다¹¹.

조류에서는 모든 종류의 HA와 NA가 발견됨으로 이론적으로 모든 종류의 아형 조합이 가능하다. 조류를 감염시키는 인플루엔자 바이러스는 경미한 증상을 일으키는 중도 있고 치명적인 질병을 일으키는 것도 있다. 후자의 경우를 고병원성 조류 인플루엔자(high pathogenic avian influenza, HPAI)라고 하며, H5 또는 H7을 포함하는 아형의 A형 인플루엔자 바이러스가 원인이 된다¹².

조류인플루엔자는 일반적으로 사람에게 감염을 일으키지 못한다. 이는 일반적으로 사람을 숙주로 하는 인플루엔자 바이러스의 HA는 인체내의 호흡기 상피세포에 연결된 α 2,6-galactose를 포함하는 sialic acid receptor에 결합하는 반면, 조류 인플루엔자 바이러스 HA는 조류의 상피세포 내 α 2,3-galactose를 포함하는 sialic acid receptor에 주로 결합하기 하기 때문이다^{13,14}.

지금까지 조류에서 대규모 유행을 일으킨 바이러스는 H5N1, H7N7, H9N2 등이 있다. 1997년 5월 홍콩의 3세 소년이 H5N1에 감염된 닭으로부터 다른 중간매개 포유류 없이 직접 감염되었다. 환자로부터 분리된 바이러스는 당시 닭에서 유행한 HPAI로 조류 인플루엔자 바이러스가 다른 포유류에 대한 사전적응 과정 없이 조류-인간 종간의 벽(species barrier)을 넘어 호흡기 감염이 된 첫 사례였다. 당시 총 18명의 환자가 H5N1에 감염되었고 6명이 사망하였다^{15,16}. 1999년 3월 홍콩에서 가벼운 인플루엔자 증상을 보인 두 명의 여자 어린이로부터 인플루엔자 A/H9N2 바이러스가 분리되었다¹⁷. 2003년 2월 네덜란드의 양계농장에서 고병원성 조류인플루엔자인 A/H7N7이 유행하였는데 사람에게 전파되어 89명의 환자가 발생하였다. 대부분은 바이러스성 결막염이었으나, 1명은 급성 호흡부전으로 사망하였다. 이 환자가 지금까지 H7 인플루엔자 감염으로 사망한 유일한 증례였다¹⁸.

1997년 홍콩에서 A/H5N1 조류인플루엔자 바이러스가 사람 감염을 초래한 이후, 2003년부터 2013년 현재까지 동남아시아 지역을 중심으로 중동 및 아프리카까지 확산되어, 현재까지 15개국에서 628명의 감염과 374명의 사망자가 발생하였다¹⁹. 이러한 나라들은 이미 H5N1이 가금류에 토착화 되었거나 토착단계로 진행하고 있는 지역으로, 제한된 범위에서 사람-사람간 전파가 일어나는 것으로 보인다. 또한, 중증 환자와 매우 밀접하게 장기간 보호장비 없이 접촉하였던 사람에서만 이차환자가 발생한 것으로 보아 현재까지 H5N1의 사람-사람간 전파는 쉽게 일어나지는 않고 있는 것으로 보인다²⁰.

4. 조류인플루엔자 A/H7N9

2013년 2월부터 원인 미상의 급성호흡부전 및 치명적인 경과를 보이는 환자 발생이 중국의 중국 질병관리본부에

보고되었고, 3월 31일 중국 질병관리본부는 상하이(上海)에 거주하는 남성 2명과 안후이성(安徽省) 여성 1명이 새로운 인플루엔자 A/H7N9에 감염되었고 남성 2명이 사망하였다고 발표했다²¹⁻²³. 2013년 5월 9일까지 총 131명의 환자가 확인되었고 이 중 32명이 사망하였다²⁴.

1) 역학적 특성

2013년 4월 17일까지 중국에서 H7N9으로 확진된 82명의 환자의 특성을 분석한 연구에 의하면²⁵, H7N9 감염의 연령범위는 2세에서 89세이고 나이의 중간 값은 63세였다. 이 중 73%가 남자였다. 기저질환이 76%에서 동반되어 있었고 48%에서 5세 미만 또는 65세 이상으로 합병증이 발병이 높은 연령이었다. 이전의 H7 인플루엔자는 경증 혹은 중등증의 질환을 일으키고 사망이 1명이었던데 비해 이번 H7N9은 21% (17/82)의 사망률을 보여 기존의 H7보다 독성이 강하다고 판단된다²⁵. 현재 중환자실에서 치료 중인 환자도 상당수 있기 때문에 사망률은 늘어날 전망이다.

현재 H7N9은 중국의 10개 지역에서 역학적인 관련성이 없이 산발적으로 발생하고 있다²⁴. H5N1의 경우와는 달리 동물에서의 대규모 폐사는 아직까지 보고가 없다. 확인된 환자의 77%가 살아있는 가금류와 돼지 등에 노출력이 있는 점을 고려하면, H7N9 바이러스 감염은 실제로 무증상이거나 혹은 경미한 질환을 보이는 가금류나 돼지에서 직접 또는 가까운 접촉으로 전파되거나 감염된 가금류나 돼지 등에 오염된 환경에 노출되어 발생했을 가능성이 높다²⁵. Chen 등²⁶은 4명의 환자에서 분리된 H7N9 바이러스와 이들이 방문했던 시장의 닭의 배설물에서 분리된 H7N9 바이러스의 염기서열 비교를 통해 이러한 추정을 뒷받침하는 결과를 발표하였다. HA의 경우 99.4%, NA의 경우 99.7%의 염기서열이 서로 일치하였다.

H7N9 감염에 있어 가장 중요한 관심사는 대유행의 필수조건인 지속적 사람간 감염(sustained human to human transmission)이 발생하고 있는가이다. H7N9 감염자 82명과 긴밀한 접촉을 한 1,689명 중 1,251명에 대한 1주일의 추적관찰이 종료되었는데 H7N9 감염자는 한 명도 발견되지 않았다. 즉, 아직까지 H7N9에 의한 지속적 사람간 감염의 증거는 없다. 하지만, H7N9 추정 환자와 밀접한 접촉을 했던 두 가족에서 3명의 H7N9 확진 환자가 발생하였다. 즉, 제한적이고 비지속적인 사람-사람간 전염(limited nonsustained human to human transmission)의 가능성은 있다고 하겠다^{25,27}. H5N1의 경우에도 동일한 가금류에 노출된 이후 발생한 가족간 감염사례 혹은 제한된 범위의 사람-사람간 감염이 확인된 바 있다²⁰.

2) H7N9 바이러스의 유래

환자들에서 분리된 H7N9 조류인플루엔자 바이러스의 염기서열분석 결과 H7N9 바이러스의 8개의 유전자 분절(gene segment) 중 HA 유전자는 2011년도에 중국의 저장성(浙江省) 야생 오리에서 분리된 H7N3 (ZJ12) 바이러스와 매우 유사했고, NA 유전자는 우리나라의 야생 철새에서 분리된 H7N9 (KO14) 바이러스와 매우 유사했다. 나머지 6개의 유전자분절(PB2, PB1, PA, NP, M, NS)은 2012년 중국 북경의 철새에서 분리된 H9N2 (BJ16) 바이러스와 유사했다^{23,28,29}. 즉, 현재까지의 분석으로는 여러 종류의 조류인플루엔자 바이러스들의 유전자가 재조합되어서 이번 H7N9 바이러스가 출현한 것으로 추정된다^{23,28,29}.

3) H7N9 바이러스의 유전학적 특징

앞에서 언급한 것처럼 인플루엔자 감염은 HA가 숙주의 상피세포에 결합함으로써 가능하다. H7N9 바이러스 염기서열 분석에서 사람의 $\alpha 2,6$ -galactose를 포함하는 sialic acid receptor의 결합력을 증가시키는 것으로 알려진 변이들(Gln226Leu, Gly186Val, Thr160Ala, Ser138A)이 발견되었다^{23,26-29}. 그 외에도, 포유류에서 조류인플루엔자의 증식 및 전파를 증가시키는 것으로 알려진 여러 유전자 변이(PB2 유전자의 Glu627Lys, NA 유전자의 69-72 deletion, M1 유전자의 Asn30Asp, NS1 유전자의 Pro42Ser)가 함께 발견되었다^{23,26,28}. 이러한 유전적 변이들의 조합이 H7N9 조류인플루엔자 바이러스의 사람감염을 가능하게 한 원인으로 추정된다^{23,26-29}. H7N9 바이러스의 경우 동물의 집단폐사가 발견되지 않았는데, 이는 조류 인플루엔자 감염의 고병원성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 HA 유전자 부위(cleavage site)의 삽입변이가 거의 없기 때문인 것 같다^{23,26,28}. 항바이러스제의 내성과 관련된 변이의 경우, amanta-

dine이나 rimantadine에 대한 내성과 관련된 변이(M2 유전자의 Ser31 Asn)가 발견되었으나, neuraminidase inhibitor (oseltamivir, zanamivir)에 대한 내성 유전자 변이(Arg294Lys)는 한 명의 상하이의 환자에서 분리된 바이러스에서만 발견되었다^{23,26,28}.

4) H7N9 조류인플루엔자의 진단

H7N9의 진단은 기존의 인플루엔자와 동일하게 감염이 의심 또는 추정되는 경우 확진을 위한 실험실검사를 하게 된다. 확진 검사를 위해 상부호흡기 검체가 채취되어 사용된다. 검체는 비인두 도말/흡인 또는 비강 세척/흡인 검체가 가급적 증상 시작초기에 채취되어야 한다^{1,7}. 조류인플루엔자 바이러스의 확진은 real-time RT-PCR 검사와 바이러스 세포배양을 통해 이루어지는데^{1,5}, WHO는 H7N9 바이러스 진단을 위한 real-time RT-PCR 지침서를 발표하였다³⁰.

5) H7N9 조류인플루엔자의 치료

인플루엔자 치료에 효과적인 항바이러스제는 크게 2가지로 M2 억제제(amantadine, rimantadine)와 neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir)이다. 앞에서 언급한 것처럼, 이번에 분리된 H7N9 조류인플루엔자 바이러스는 M2 억제제에 대해서는 내성으로 생각되고, 대부분의 경우 neuraminidase inhibitors에는 감수성을 보인다¹⁹. 일반적으로 인플루엔자에 대한 항바이러스제는 발병 초기에 투여 시 효과가 있는 것으로 알려져 있다³¹. H7N9 바이러스 감염에 의한 초기 사례들의 경우는 항바이러스제 투여까지 7~8일이 소요되었다²³. 폐렴 발병 후의 항바이러스제 투여가 질병경과를 바꾸는 데 도움이 될지는 불확실하다.

6) 예방

인플루엔자의 예방에는 백신 접종이 최선의 방법이지만 최근 중국에서 H7N9형 조류인플루엔자 백신개발에 착수했다고 발표했고 백신 생산에 최소 6~8개월이 소요됨으로 현 시점에서 사용가능하지 않다³².

일반적인 호흡기 감염 예방수칙 등 생활수칙을 지키는 것이 중요하다. 조류독감 바이러스는 열에 약해 섭씨 75도 이상에서 5분만 가열해도 사멸하기 때문에 충분히 가열 조리를 한 경우는 감염가능성이 거의 없다. 직접 생고기를 요리하는 것은 자제하는 것이 좋다³³.

WHO는 사람 간에 전파될 가능성은 낮다고 보고 중국으로의 여행 제한을 권고하고 있지는 않다. 하지만 중국 현지에서 가급적 가금류 농장, 전통시장 등의 방문은 피하는 것이 바람직하겠다³³.

참 고 문 헌

1. Cheong HJ. Influenza. Infectious diseases, 1st ed. Seoul: Koonja; 2007. p. 757-74.
2. Paddock CD, Liu L, Denison AM, Bartlett JH, Holman RC, DeLeon-Carnes M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. J Infect Dis 2012;205:895-905.
3. Gouarin S, Vabret A, Dina J, Petitjean J, Brouard J, Cuvillon-Nimal D, et al. Study of influenza C virus infection in France. J Med Virol 2008;80:1441-6.
4. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. J Infect Dis 2006;193:1229-35.
5. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. N Engl J Med 2009;361:279-85.
6. Lee CS. The diagnosis and treatment of Influenza. J Korean Med Assoc 2010;53:43-51.
7. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605-15.
8. Kim WJ. Novel influenza A/H1N1 pandemic:current status and prospects. J Korean Med Assoc 2009;52:787-94.
9. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis of reported pandemic influenza (A/H1N1 2009) virus infections in Korea, from April 2009 through August 2010, Sep 24, 2010. <http://www.cdc.go.kr/CDC/con->

- tents/CdcKrContentLink.jsp?fid=31&cid=12517&ctype=6.
10. Korea Centers for Disease Control and Prevention, Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza season and analysis of current Korean isolates. Mar 8, 2013. <http://www.cdc.go.kr/CDC/contents/CdcKrContentLink.jsp?fid=31&cid=20366&ctype=6>.
 11. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
 12. Wood GW, McCauley JW, Bashiruddin JB, Alexander DJ. Deduced amino acid sequences at the haemagglutinin cleavage site of avian influenza A viruses of H5 and H7 subtypes. *Arch Virol* 1993;130:209-17.
 13. Ito T, Kawaoka Y. Host-range barrier of influenza A viruses. *Vet Microbiol* 2000;74:71-5.
 14. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4620-4.
 15. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472-7.
 16. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 2:S58-64.
 17. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-7.
 18. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356-61.
 19. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, assessed May 2, 2013. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20130426CumulativeNumberH5N1cases.pdf.
 20. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008;358:261-73.
 21. National Health and Family Planning Commission, People's Republic of China. Guidelines of case clinical intervention and disease control and prevention of human infection with avian influenza H7N9 virus (in Chinese). <http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/fkzs/list.shtml>.
 22. World Health Organization. Background and summary of human infection with influenza A(H7N9) virus - as of 5 April 2013. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/update_20130405/en/.
 23. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013;368:1888-97.
 24. World Health Organization. Number of confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO May 9, 2013. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/05_ReportWebH7N9Number.pdf.
 25. Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, et al. Preliminary report: epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China. *N Engl J Med* 2013. [Epub ahead of print]
 26. Chen Y, Liang W, Yang S, Wu N, Gao H, Sheng J, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet* 2013. [Epub ahead of print]
 27. Uyeki TM, Cox NJ. Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infections. *N Engl J Med* 2013;368:1862-4.
 28. Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, Xu H, Yamada S, Uchida Y, et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* 2013;18(15).
 29. Liu D, Shi W, Shi Y, Wang D, Xiao H, Li W, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. *Lancet* 2013. [Epub ahead of print]
 30. World Health Organization. Real-time RT-PCR protocol for the detection of avian influenza A (H7N9) virus April 8, 2013. www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/cnic_realtime_rt_pcr_protocol_a_h7n9.pdf.
 31. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treat-

- ment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013;207:553-63.
32. Mei L, Song PP, Tang Q, Shan K, Tobe RG, Selotlegeng L, et al. Changes in and shortcomings of control strategies, drug stockpiles, and vaccine development during outbreaks of avian influenza A H5N1, H1N1, and H7N9 among humans. *Biosci Trends* 2013;7:64-76.
 33. World Health Organization. Frequently asked questions on human infection caused by the avian influenza A (H7N9) virus. Update as of 30 April 2013. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/faq_H7N9/en/index.html.

III 한국 COPD 지침과 GOLD 지침의 차이

황용일

한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

In 2011, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) revised the consensus report, which emphasized the importance of combined assessment for COPD patients in addition to spirometry classification. The Korean Association of Tuberculosis and Respiratory Disease released COPD treatment guideline in 2005 and revised in 2012. In this article, we described the similarity and difference of the Korean COPD guideline and GOLD consensus report.

Key Words: COPD, Treatment, Guideline

Corresponding author: Yong Il Hwang, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyeongan-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea

Tel: +82-31-380-3715, Fax: +82-31-380-3973, E-mail: hyicyk@hallym.or.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 나타내는 질환으로 사회 경제적인 부담이 계속 증가하고 있다. 우리나라의 COPD 유병률은 2008년 국민건강영양 조사에 따르면 40세 이상 인구의 13.4%가 GOLD 기준($FEV_1/FVC < 0.7$)에 따른 COPD 환자이며 남성 19.4%, 여성 7.9%의 유병률을 보이고 있다¹. 1998년도에 COPD의 예방과 치료를 위해 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)가 결성되었고 2001년도에 첫 report가 나와 COPD의 진료에 널리 이용이 되기 시작하였다. GOLD report는 매년 조금씩 개정되고 있으며 2006년과 2011년에 주요 개정(Major revision)이 이루어졌다. 국내에서도 2005년도에 대한결핵 및 호흡기학회에서 COPD 진료 지침이 개발된 후 2012년도에 개정판이 발간되었다². 한국 COPD 진료 지침은 정의·역학·원인·기전, 진단 및 평가, 안정 시 COPD 치료, COPD 급성 악화, COPD와 동반 질환의 다섯 개의 장으로 구성되어 있고 GOLD report는 Definition and Overview, Diagnosis and Assessment, Therapeutic Options, Management of Stable COPD, Management of Exacerbations, COPD and Comorbidities의 총 여섯 개의 장으로 구성되어 있다. 본 원고에서는 2012년 개정된 한국 COPD 진료지침과 GOLD report 2013³의 차이점을 주로 안정 시 COPD 치료를 바탕으로 알아보려고 한다.

2. 치료 목표

COPD 치료의 목표는 증상 완화, 운동 능력과 삶의 질 향상, 급성 악화의 감소, 질병 진행의 예방 및 사망률 감소에 있다. 한국 COPD 진료지침과 GOLD report 모두 동일한 치료 목표를 기술하고 있다. 원인이 있는 경우 이를 제거하고 규칙적인 병원 방문을 유도하여 위험인자, 병의 진행 정도, 약물 효과 및 부작용, 급성 악화, 동반 질환의 진행 정도를 평가하고 추적 관찰해야 한다. 따라서 안정 시 COPD 환자의 치료에는 약물 치료뿐 아니라 COPD 환자가 건강한 생활을 유지할 수 있도록 영양, 육체적 활동, 재활 요법, 급성 악화 시의 대처법 등에 대한

조언과 교육이 필요하다.

3. 약물 치료

한국 진료지침과 GOLD report는 모두 COPD의 치료에 사용할 수 있는 약물에 대해서 비교적 자세히 소개하고 있다. 한국 진료지침에서는 기관지확장제, 스테로이드, Phosphodiesterase 4 (PDE4) 억제제, 백신(인플루엔자, 폐렴 구균), 항생제, 점액용해제(mucolytics), 항산화제(antioxidants), 진해제(antitussives), 혈관확장제(vasodilator), 마약(narcotics)을 소개하고 있으며, GOLD report에서는 여기에 추가하여 α 1-antitrysin 보강 요법(α 1-antitrysin augmentation therapy), 면역조절제(immunoregulators), nedocromil, 류코트리엔길항제들도 언급하고 있다. 이중 기관지확장제, 흡입스테로이드, PDE4 억제제, 인플루엔자 백신만이 한국 진료지침과 GOLD report 모두 사용을 권고하고 있는 약물들이다. 다만 흡입스테로이드 단독 제제의 경우 COPD 환자에서 용량-반응 관계 및 안정성에 대해서는 잘 알려져 있지 않고, COPD의 국소 혹은 전신 염증에 대한 흡입스테로이드의 효과도 역시 논란이 많아 한국 진료지침에서는 흡입스테로이드제제의 단독 투여를 천식이 동반된 중복 중후군(overlap syndrome) 등 특수한 임상 상황으로 한정할 것으로 명시하고 있으며 GOLD report에서도 역시 단독치료는 권고 되고 있지 않다. GOLD report에서는 α 1-antitrysin 결핍증이 있는 환자에서는 α 1-antitrysin 보강 요법을 권장하고 있다. 폐렴구균 백신의 경우 GOLD report에서는 65세 이상이거나 젊은 환자들의 경우에는 심장 질환과 같은 심각한 동반 질환에 권장을 하고 있으며 65세 미만이고 FEV₁이 정상 예측치의 40% 미만인 환자들에서는 지역 사회 획득 폐렴의 발생 빈도를 줄일 수 있다고

Table 1. Non-Pharmacologic Management of COPD (GOLD report 2013)

Patients group	Essential	Recommended	Depending on local guidelines
A	Smoking cessation (can include pharmacologic treatment)	Physical activity	Flu vaccination Pneumococcal vaccination
B~D	Smoking cessation (can include pharmacologic treatment) Pulmonary rehabilitation	Physical activity	Flu vaccination Pneumococcal vaccination

Table 2. Inhaled bronchodilators available in Korea

Drugs	Inhaler	Nebulizer	Action duration (hr)
SABA/salbutamol	100 μ g/dose, 200 dose/ea (MDI)	2.5 mg/2.5 mL/A	4~6
LABA/indacaterol	150 μ g/capsule, 300 μ g/capsule (DPI)		24
SAMA/ipratropium		500 μ g/2 mL/vial	6~8
LAMA/tiotropium	18 μ g/capsule, 30 capsule/ea (DPI) 2.5 μ g/dose (soft mist inhaler)		24

SABA: short acting β 2 agonist, LABA: long acting bronchodilator, SAMA: short acting antimuscarinic agent, LAMA: long acting muscarinic antagonist, MDI: metered dose inhaler, DPI: dry powder inhaler.

Table 3. Inhaled corticosteroid for COPD available in Korea

Drugs	Inhaler	Use
Budesonide/formoterol	160/4.5 μ g (DPI) 320/9 μ g (DPI)	Inhalation of 1 or 2 dose, two times a day Inhalation of 1 dose, two times a day
Fluticasone/salmeterol	250/50 μ g (DPI) 500/50 μ g (DPI) 125/25 μ g (MDI) 250/25 μ g (MDI)	Inhalation of 1 dose, two times a day Inhalation of 1 dose, two times a day Inhalation of 2 doses, two times a day Inhalation of 2 doses, two times a day

PI: dry powder inhaler, MDI: metered dose inhaler.

소개하고 있으나 예방접종의 최종 결정은 해당 국가의 정책, 약제 가용성, 비용 등을 모두 고려해서 결정하라고 언급하고 있다(Table 1). 반면 한국 진료지침에서는 인플루엔자 백신뿐 아니라 비록 근거 수준이 낮기는 하지만 모든 COPD 환자에게 폐렴구균 백신을 접종할 것을 권장하고 있다. Table 2와 3에서 현재 국내에서 사용 가능한 흡입 기관지확장제와 스테로이드가 포함된 COPD 흡입용 약제의 종류 및 제형을 정리하였다.

4. 비 약물 치료

한국 진료지침과 GOLD report 모두 금연을 포함한 위험 요소의 제거, 신체 활동, 호흡 재활의 중요성을 강조하고 있다. GOLD report에서는 GOLD 환자군 B군 이상의 모든 환자들에게 호흡 재활 치료를 권장하고 있으며(Table 1) 한국 진료지침은 모든 COPD 환자에게서 호흡 재활이 효과적이지만 환자의 운동 능력 상태, 호흡곤란 정도, 동기 부여 정도 흡연 여부 등을 고려하여 호흡 재활 대상 환자를 선택할 것을 권고하고 있다.

그 외 COPD 환자들에게 고려될 수 있는 비약물적 치료 방법은 산소 요법, 기계 환기, 수술 요법 등이 있으며 GOLD report에서는 임종 전 치료 또는 호스피스 치료에 대해서도 소개를 하고 있다.

5. 환자의 종합 평가

폐기능 검사를 통해 확인된 기류 제한 단독으로는 COPD 환자의 임상 경과를 충분히 반영하지 못하는 것으로

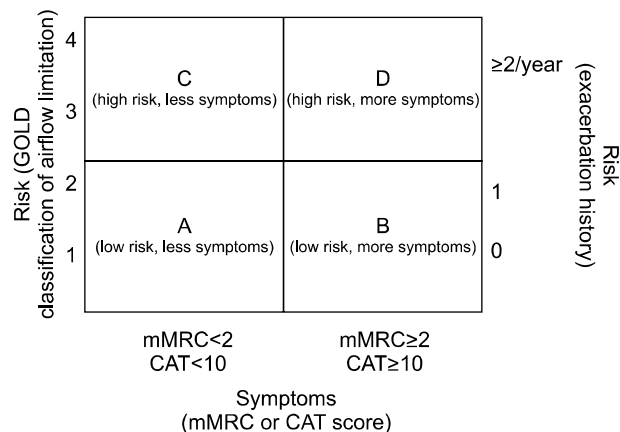


Figure 1. Combined COPD Assessment (recommended by GOLD report).

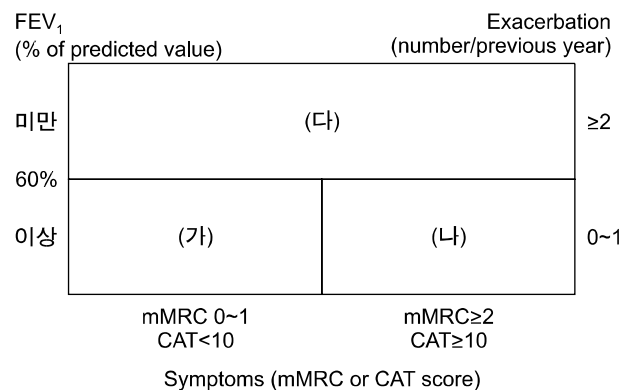


Figure 2. Combined COPD Assessment (recommended by Korean guideline).

알려져 왔다. 따라서 GOLD report 2012부터는 COPD가 개별 환자에게 미치는 영향을 이해하기 위해서는 환자의 호흡곤란 증상과 폐기능 정도, 악화 위험을 종합하여 환자를 평가할 것을 권장하고 있다. 환자의 증상 평가는 modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC 호흡곤란점수)을 이용하여 호흡곤란 정도를 평가하거나 COPD 평가 검사(COPD Assessment Test, CAT)를 이용하여 삶의 질을 평가하고 과거 악화의 병력과 폐기능 저하의 정도를 이용하여 급성 악화의 위험도를 평가한다. GOLD report에서는 이렇게 평가한 환자를 A, B, C, D의 4군으로 분류하였으나(Figure 1) 한국 진료지침은 COPD 환자를 가, 나, 다의 3군으로 구분한다(Figure 2). 한국 진료지침의 다군은 GOLD report의 C, D군에 해당되나 GOLD report와는 달리 폐기능의 분류 기준을 FEV₁의 정상 예측치의 60%로 정하고 있다.

6. 각 군 환자별 약물 치료

한국 진료지침이 권장하는 약물 단계 치료를 요약하면 Figure 3과 같다.

1) 가군 환자(위험 낮음, 증상 경함. FEV₁ 60% 이상이고 지난 해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 0~1 또는 CAT 점수가 10 미만인 경우)

흡입 속효성 기관지확장제의 경우 폐기능을 호전시키고 호흡곤란을 감소시키는 효과가 있어 일차 치료로 권장한다. 가군 환자만을 대상으로 진행된 연구는 거의 없기 때문에 가군 환자에 대한 치료 근거는 상당히 약하다.

2) 나군 환자(위험 낮음, 증상 심함. FEV₁ 60% 이상이고 지난 해에 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 2 이상 또는 CAT 점수가 10 이상인 경우)

흡입 지속성 기관지확장제의 사용을 일차 치료로 권장한다. 이 약물 군에는 흡입 지속성 베타-2작용제(흡입 24시간 지속성 베타-2 작용제 포함)와 흡입 지속성 항콜린제가 있다. 두 약물 간 우열은 없고 진료 의사 및 환자의 선호에 따라 선택할 수 있다. 나군 환자에서 흡입 지속성 기관지확장제 단독 사용에도 불구하고 환자의 증상 호전이 없거나 악화가 발생하는 경우 병합 요법을 권장한다. 흡입 24시간 지속성 베타-2작용제인 indacaterol과 흡입 지속성 항콜린

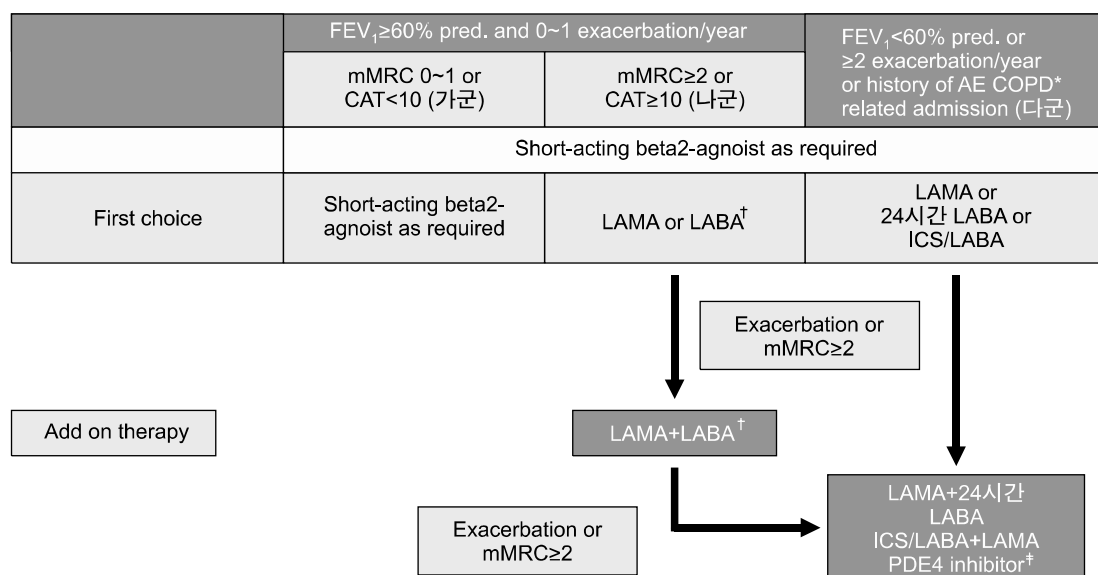


Figure 3. Step-wise treatment for stable COPD patients. *AE COPD: acute exacerbation of COPD. [†]Including 24 hour LABA. [‡]Patients with FEV₁ < 50% of predicted value, chronic cough, history of exacerbation. LABA: long acting bronchodilator, LAMA: long acting muscarinic antagonist.

제인 tiotropium의 병합 요법은 tiotropium을 단독 사용한 경우에 비해 폐기능 및 증상을 호전시킨다. 하지만 Indacaterol과 tiotropium 병합 요법과 indacaterol 단독 약제를 비교한 연구는 현재까지 없다.

3) 다군 환자(위험 높음, mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV₁ 60% 미만에 해당하거나 또는 지난 해에 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 경우)

흡입 지속성 항콜린제, 흡입 24시간 지속성 베타-2작용제, 흡입스테로이드와 흡입지속성 베타-2작용제(ICS/LABA) 복합제의 사용을 일차 치료로 권장한다. 다군 환자에서 흡입 지속성 항콜린제, 흡입 24시간 지속성 베타-2작용제, ICS/LABA 복합제의 사용에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 지속되거나 급성 악화가 발생하는 경우 기존의 여러 약제를 병합하여 사용할 수 있다. ICS/LABA 복합제에 흡입 지속성 항콜린제를 추가하는 삼제 병합 요법은 흡입 지속성 항콜린제 단독 약제보다 폐기능과 삶의 질을 향상시킨다. 삼제 병합 요법과 ICS/LABA 복합제를 직접 비교거나 삼제 병합 요법과 흡입 24시간 지속성 베타-2작용제와 흡입 지속성 항콜린제의 병합 요법을 비교한 연구는 현재까지 없다. PDE4 억제제는 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이고 중증 환자에서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 기존 약물에 추가하여 사용할 수 있다.

GOLD report에서는 A~D 각군 별로 초기 약물 선택 시 권장 약물과 대체 가능한 약물로 구분을 하였으며(Table

Table 4. Initial Pharmacologic Management of COPD (GOLD report 2013)

Patients group	Recommended first choice	Alternative choice	Other possible treatment
A	Short-acting anticholinergics prn or Short-acting beta ₂ agonist prn	Long-acting anticholinergics or Long-acting beta ₂ agonist or Short-acting anticholinergics+ Short-acting beta ₂ agonist	Theophylline
B	Long-acting anticholinergics or Long-acting beta ₂ agonist	Long-acting anticholinergics+ Long-acting beta ₂ agonist	Short-acting anticholinergics± Short-acting beta ₂ agonist Theophylline
C	Inhaled corticosteroid+ Long-acting beta ₂ agonist or Long-acting anticholinergics	Long-acting anticholinergics+ Long-acting beta ₂ agonist or Long-acting anticholinergics+ phosphodiesterase 4 inhibitor or Long-acting beta ₂ agonist+ phosphodiesterase 4 inhibitor	Short-acting anticholinergics± Short-acting beta ₂ agonist Theophylline
D	Inhaled corticosteroid+ Long-acting beta ₂ agonist and/or Long-acting anticholinergics	Inhaled corticosteroid+ Long-acting beta ₂ agonist+ Long-acting anticholinergics or Inhaled corticosteroid+ Long-acting beta ₂ agonist+ Phosphodiesterase 4 inhibitor or Long-acting anticholinergics+ Long-acting beta ₂ agonist or Long-acting anticholinergics+ Phosphodiesterase 4 inhibitor	Carbocysteine Short-acting anticholinergics± Short-acting beta ₂ agonist Theophylline

4) 한국 진료지침과 달리 증상 조절이 되지 않았거나 악화 발생시에 약물 선택에 대한 구체적인 언급은 없다.

7. 추적 관찰

COPD 환자는 정기적인 추적 관찰이 필수적이다. 적절한 치료를 하더라도 폐기능이 점차 저하되기 때문에 정기적으로 추적 관찰하면서 치료 변경을 결정하고 합병증 발생을 확인하는 것이 필요하다. 질환의 진행, 급성 악화 병력, 약물 치료, 동반 질환에 대한 모든 모니터링이 필요하며 한국 진료지침은 COPD 환자의 추적 관찰 시 필요한 평가 항목을 표로 자세히 기술하였다.

8. 조기 COPD 치료 전략

한국 진료지침에는 GOLD report에는 없는 조기 COPD 관리에 대한 내용을 언급하고 있다. 조기 COPD는 GOLD 1 또는 증상이 없는 GOLD 2로 정의할 수 있으며 국내 역학 조사에 의하면 40세 이상에서는 COPD 유병률이 13.4%이며, GOLD 1과 2 COPD가 94%를 차지하고 있다. 또한, COPD 환자의 2.4%만이 의사에게 COPD 진단을 받은 적이 있고, 2.1%만이 약물치료를 받고 있다¹. 따라서, 환자 수가 가장 많음에도 진단받지 못하고 있는 조기 COPD 환자에 대한 더 많은 관심이 요구된다.

최대 산소소모량의 감소, 운동 능력 감소, 노력성 호흡곤란 증가, 운동시 환기 요구량 증가와 동적 과팽창에 의한 환기 이상 등의 병태생리학적 변화는 GOLD 1에서부터 관찰되고 조기 COPD 환자는 정상인에 비해 사망률이 높고, 입원의 위험도가 증가하며, 삶의 질이 떨어지는 것으로 알려져 있다. 또한 GOLD 1 환자는 정상인에 비해 GOLD 2로 진행할 위험도가 5배 높다. 따라서, COPD 환자의 조기 발견은 환자에게 실질적인 도움을 줄 수 있을 것이다.

조기 COPD 환자를 진단하기 위해서는 검사 대상자 설정이 중요하다. 우리나라 역학조사 결과에서 40세 이상(2기 국민건강영양조사), 10갑년 이상(4기 국민건강영양조사)에서 COPD 유병률이 급격히 증가하였다. 일반인을 대상으로 COPD 선별 검사를 시행하는 경우 사망률, 합병증 감소에 대한 이득이 없었고 비용 효과면에서도 실효성이 없어 증상이 없는 사람들을 대상으로 하는 선별 검사는 추천하지 않는다. 따라서 조기 COPD 환자 발견은 40세 이상이면서 10갑년 이상의 흡연력과 기침, 가래, 호흡곤란 등 COPD를 시사하는 증상을 가진 고위험군을 대상으로 시행하는 것이 효과적일 것이다. 조기 COPD 진단 방법은 정도 관리가 잘 된 폐기능검사로 할 것을 권고한다. 조기 COPD 환자에게 금연, 약물치료, 예방접종 등이 도움이 된다. 금연은 조기 COPD 환자의 사망률을 낮추고, 호흡기 증상을 감소시키는 데 효과적이다. 약물 투여가 조기 COPD 환자의 사망률 감소를 증명한 연구 결과는 없다.

9. 수술 전 평가 및 수술

수술 후 호흡기 합병증은 중요하고 빈번하게 발생하는 문제이다. 급성 호흡부전, 폐감염증, 폐허탈 및 기류 제한의 악화 등이 수술 후 호흡기 합병증에 포함되며 COPD 환자는 수술 후 호흡기 합병증의 위험이 증가한다. 합병증 발생은 수술의 종류나 마취 시간에 따라라도 좌우되지만 흡연, 불량한 전신 상태, 비만, COPD의 중증도가 주된 위험인자로 작용한다. FEV₁ 단독으로는 수술 후 호흡기 합병증을 예측하는 데 한계가 있으며, American Society of Anesthesiologist (ASA) 점수 체계와 같은 복합 평가 도구가 수술 위험을 평가하고 환자를 관리하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로 경막의 마취나 척추 마취가 전신 마취보다 위험도가 낮다.

수술 시행에 대한 최종 결정은 동반 질환의 유무, 환자의 상태, 그리고 수술의 필요성을 고려하여 외과 전문의, 마취과 전문의, 호흡기내과 전문의의 토의 후에 이루어져야 한다. 급성 악화가 있는 경우에는 수술을 연기해야 한다. 수술 전 평가와 수술에 관한 내용은 한국 진료지침이나 GOLD report 사이에 차이점은 없다.

10. 요약

한국 COPD 진료지침 2012 개정판은 GOLD report와는 다르게 환자 분류를 가, 나, 다 3단계로 비교적 간단하게 하였고 환자 분류를 위한 FEV₁의 기준 값을 다르게 사용하고 있다. 또한 국내 실정을 맞게 약물 선택 및 추가 치료를 권고하고 있으며 조기 COPD 환자를 위한 내용도 소개하고 있다. 하지만 위에서 살펴본 바와 같이 한국 COPD 진료지침과 GOLD report는 COPD 환자를 위한 약물/비약물 치료의 선택에 있어서 큰 차이는 없다.

참 고 문 헌

1. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
2. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Korean Guideline for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2012). <http://www.lungkorea.org/thesis/guide.php>.
3. The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevent of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). <http://www.goldcopd.org>.

유광하

건국대학교 의학전문대학원 호흡기-알레르기내과

Key Words: COPD, Hypertension, Heart failure, Coronary disease

Corresponding author: Kwang Ha Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea

Tel: +82-2-2030-7522, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: khyou@kuh.ac.kr

1. 서론

최근 만성폐쇄성폐질환(COPD)이 폐에 국한된 염증 질환뿐 아니라 전신 염증과 연관이 있어 여러 동반 질환을 동반한다고 알려져 있다¹. COPD 환자에서 동반 질환이 증가할수록 환자의 사망률도 증가하는데 경증의 COPD 환자에서 동반 질환이 1개만 있어도 동반 질환이 없는 환자에 비해 사망률이 2배 높다(Figure 1). 따라서 동반 질환에 대한 관리의 COPD 자체에 대한 관리에 못지 않게 중요하다. COPD 환자에서 흔한 동반 질환은 심혈관 질환, 근골격 이상, 대상 증후군, 골다공증, 우울증, 폐암 등이 있으며 이중 심혈관 질환이 가장 흔한 것으로 보고되었다. 심혈관 질환은 COPD 환자의 입원 원인 중 약 50%를 차지하고 중등증~중증 COPD 환자의 가장 흔한 사망 원인이다. 본 논문은 COPD 동반 질환 중 가장 흔한 심혈관 질환의 임상적 의미에 대해 간략히 기술하였다.

2. 본론

COPD와 심혈관 질환의 위험 요소는 매우 유사하다. 예를 들어 두 질환 모두 흡연과 상관이 있으며 고령에서, 사회경제적 상태가 낮을수록 더 흔하게 발생한다. 또한 해부학적인 연결에 의해 상호 영향을 주는데 COPD가 심해지

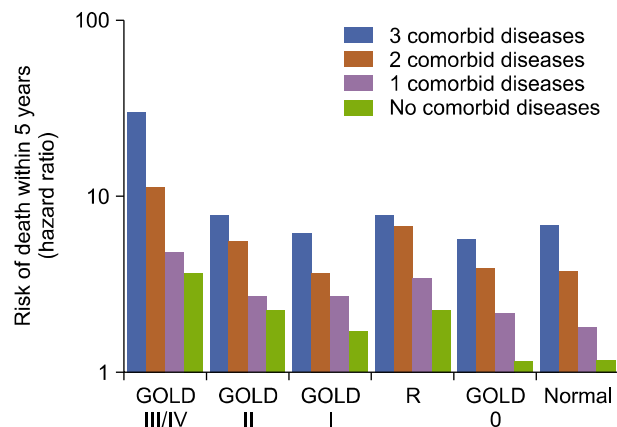


Figure 1. The risk of death associated with comorbidity. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

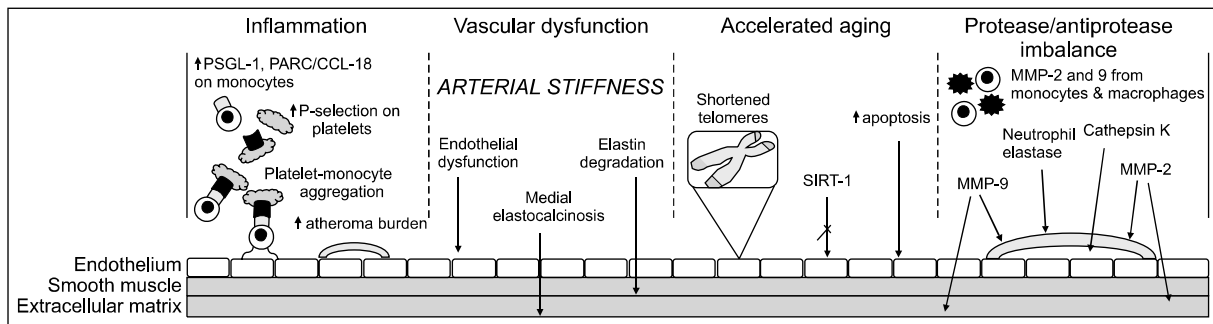


Figure 2. Pathophysiology of cardiovascular disease in COPD patients.

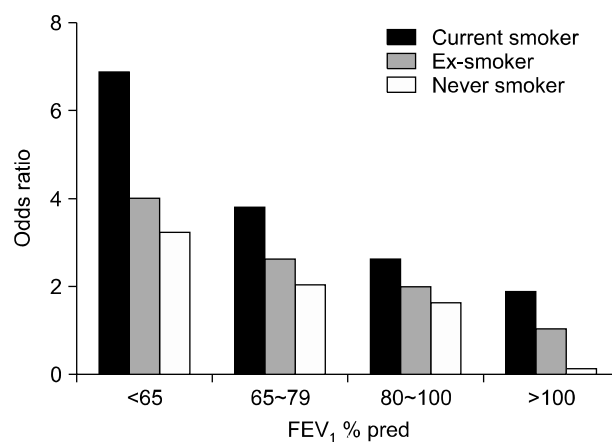


Figure 3. FEV₁ and cardiovascular mortality.

면 이차성 폐동맥 고혈압과 심실 기능 부전이 발생하여 심혈관 질환을 발생시킬 수 있다. 그러나 흡연력, 나이 사회경제적 상태 등을 통계학적 방법으로 조정한 후에도 COPD 환자에서 심혈관 질환 발생률은 1.5~2배 가량 높다. 즉 위험 인자의 공유, 해부학적 연관성을 배제하더라도 COPD 환자에서 심혈관 질환의 발생 위험률이 높은 것이다.

COPD 환자에서 심혈관 질환이 흔히 동반되는 이유는 COPD 발생 기전인 oxidative stress, protease/antiprotease 불균형과 함께 전신 염증, 만성 저산소 증, 혈액학 불안정 등이 중심 및 말초 동맥에 동맥경화와 유사한 염증을 일으켜 심혈관 질환이 증가한다(Figure 2). 그러나 모든 COPD 환자에서 전신 염증이 있는 것은 아니어서 1,755명의 COPD 환자와 흡연 대조군, 비 흡연 대조군을 3년에 걸쳐 연구한 결과 30%의 COPD 환자에서는 WBC, CRP, IL-6, IL-8, Fibrinogen, TNF-alpha와 같은 염증이 관찰되지 않았다. 즉 70%의 COPD 환자에서만 전신 염증 소견을 보였고 전신 염증 소견이 있는 COPD 환자의 경우 3년 사망률이 7배 높았으며 급성 악화의 비율도 더 높아 전신 염증이 있는 COPD를 COPD의 한 subtype으로 분류할 것을 제안하였다².

COPD가 없는 경우 심혈관 질환의 유병률은 약 9%이며 COPD 환자에서 심혈관 질환의 유병률은 20~22% 정도이다. 2009년 국내 보험심사평가원 자료에 의하면 국내 COPD 환자의 심질환 동반 비율은 고혈압 50.5%, 허혈성 심질환 18.0%, 울혈성 심부전 9.0%로 많은 COPD 환자가 심질환을 동반하고 있음을 알 수 있다. 심질환을 동반한 COPD 환자의 사망 위험성에 가장 영향을 주는 요소는 폐기능이다(Figure 3). 폐기능이 10% 감소할 때마다 사망에 이르는 관상동맥 질환은 28% 증가하고 사망과 무관한 관상동맥 질환은 20%씩 증가한다. 또한 FEV₁이 정상 예측치의 100% 이상인 경우와 비교하여 FEV₁이 정상 예측치의 60%인 경우 심질환에 의한 입원 혹은 사망률이 2배 이상 증가한다.

1) 허혈성 심질환

2,164명의 COPD 환자를 대상으로 한 코호트 연구(ECLIPSE)에서 허혈성 심질환이 26%, 심근 경색이 9% 동반된 반면 흡연 대조군에서의 동반 비율은 각각 11%, 3%였으며 영국 연구에서 COPD 환자의 경우 대조군에 비해 심근 경색이 1.7배, 협심증이 1.8배 높은 것으로 보고하였다. 국내의 경우 허혈성 심질환의 동반 비율은 이보다 조금 낮은 18.0%였다. 허혈성 심질환은 사망과 관련이 높기 때문에 조기에 발견하는 것이 중요한데 COPD 환자에서의 조기 발견은 어려운 것으로 알려져 있다. 두 질환 모두 안정 시 및 운동 시 호흡곤란이 있어 증상에 따른 감별이 어려우며 심장 초음파 검사 상 폐기종으로 인해 윈도우가 나쁘고 운동 부하 검사 역시 환자의 호흡곤란으로 효과적으로 진행하기 어렵다. 현재까지 허혈성 심질환의 스크린 검사는 CT를 이용한 관상동맥 석회화를 확인하는 것이 효과적으로 알려져 있다.

2) 울혈성 심부전

ECLIPSE 연구에서 COPD 환자의 7%에서 울혈성 심부전이 동반되었으며 국내의 경우 약 9%의 동반 비율을 보였다. 울혈성 심부전의 원인은 허혈성 심질환, 조절 안 되는 고혈압, 폐기종 등에 의한 pre-load 감소 등이며 환자의 약 반 수에서 이완성 심부전(diastolic heart failure) 소견을 보인다. 그러나 COPD 환자에서 동반된 이완성 심부전은 심 박출량이 감소된 통상적인 심부전 환자와 사망 위험성이 동일하기 때문에 적극적인 치료가 필요하다. 특히 심부전의 증상이 없으며 단순히 Troponin, NT-proBNP 등 심질환 biomarker가 증가한 경우에도 사망률이 높은 것으로 알려져 있다. COPD 환자가 심부전을 동반한 경우 5년 생존률이 31%로 심부전이 없는 환자의 생존률 71%와 많은 차이가 있다.

3) 고혈압

COPD 중증도가 증가할수록 고혈압 동반 비율도 증가하여 GOLD 1, 2, 3+4의 경우 40%, 44%, 51%이며 국내의 경우 51%의 COPD 환자에서 고혈압을 동반하고 있다. 고혈압의 원인은 결체조직 손상, 동맥 탄성소실(arterial stiffness) 등이며 특히 동맥 탄성소실은 폐기종과 연관이 있다. 일반적으로 무 증상이지만 고혈압이 동맥경화증, 출혈성 뇌질환, 부정맥 등과 연관이 있어 경증의 고혈압이어도 적극적인 치료가 필요하다.

4) 치료

COPD 환자에서 심질환이 동반되는 이유가 전신 염증에 의한 것이기 때문에 흡입용 약물과 같은 국소 치료제는 효과가 없을 것으로 예상된다. 그러나 1,175명의 경증 COPD를 대상으로 한 연구(EUROSCOP)의 사후 검증에서 흡입용 스테로이드를 사용한 환자에서 대조군에 비해 심질환에 의한 사망이 감소하였으며($p=0.048$)³, 약 6,000명의 환자를 대상으로 한 연구(TROCH)에서 흡입용 기관지 확장제를 사용한 군에서 심질환을 포함한 전체 사망률이 더 낮게($p=0.004$) 보고되었다. 흡입용 약물 치료에 의해 폐기능이 호전되어 이런 결과가 나왔을 것으로 해석할 수 있지만 국소 치료제의 정확한 효과를 알기 위해서는 흡입 약물을 이용한 전향적 연구가 필요한 실정이다.

HMG-CoA reductase inhibitor인 스타틴은 콜레스테롤 저하 효과와 함께 항 염증 작용이 있어 그 효과를 확인하기 위한 많은 연구가 진행되었다. 스타틴을 사용한 COPD 환자에서 퇴원 후 사망률이 약 30~50% 감소하였으며 혈관질환으로 수술한 COPD 환자에서 스타틴을 사용한 경우 30일 이내 사망률이 52%, 10년 장기 사망률이 33% 감소하였다. 스타틴과 함께 안지오텐신 전환 효소 억제제를 같이 사용하는 경우 사망률이 50~56% 감소하였다.

베타 차단제는 COPD 환자에게 사용이 금기되었으나 2005년 베타-1 선택적 억제제를 이용한 20개의 무작위 연구를 확인한 경우 COPD 환자의 FEV₁, 호흡기 증상, 베타-2 길항 기관지 확장제 약물 효과에 아무런 영향을 주지 않는 것으로 밝혀져 COPD 환자에서도 베타-1 선택적 억제제 사용이 가능하게 되었다⁴. 베타-1 선택적 억제제를 사용하는 경우 심질환에 의한 사망 위험성이 약 32% 감소하는 것으로 보고되었다. 그러나 기존의 연구는 대부분 중등증~중증의 COPD 환자를 대상으로 시행한 연구로 매우 심한 COPD 환자에게도 사용이 안전한지 의문이 있었으며 최근

이에 대한 연구가 발표되었다. 재택 산소 요법이 필요한 정도로 심한 2,249명의 COPD 환자를 대상으로 1년간 진행한 연구에서(평균 FEV₁ 37.7% 정상 예측치) 베타-1 선택적 억제제를 사용한 군에서 사망률이 19% (신뢰구간 1.04 ~ 1.37, p=0.01) 증가하였다⁵. 따라서 매우 심한 COPD 환자에게 베타-1 선택적 억제제의 사용은 주의가 필요할 것으로 판단된다.

3. 결론

COPD 환자에게 심질환은 매우 흔한 동반질환이며 심질환이 있는 경우 환자의 입원률과 사망률이 증가하기 때문에 적극적인 관리가 필요하다. 일반적으로 스타틴, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 베타-1 선택적 억제제 등은 COPD 환자에서 유익한 점이 더 많은 것으로 알려져 있다. 심질환에 대한 별도의 진료 지침이 없는 한 COPD에 동반된 심질환의 경우에도 일반 심질환과 동일하게 치료해야 하며 사망률을 고려할 때 조기 발견을 위한 노력과 함께 적극적인 치료를 하여 COPD 환자가 삶의 질을 유지하고 생존율을 높일 수 있도록 해야겠다.

참 고 문 헌

1. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. Chest 2011;139:165-73.
2. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One 2012;7:e37483.
3. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. Eur Respir J 2007;29:1115-9.
4. Cardioselective β -blockers for COPD (review) Cochrane DATABASE Syst Rev 2005;(4):CD003566.
5. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:715-20.

1 Pro: 천식 치료의 새로운 기회

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

1. 서론: 천식의 현황 및 치료의 현실

천식의 악화는 개인의 활동을 제한하고 심한 경우 생명을 위협할 수도 있다. 우리나라에서의 정확한 통계는 없지만 미국의 경우 천식 통계를 보면 연간 천식으로 인해 1,800만 건의 응급실 방문과 50만 건의 입원이 발생하는 것으로 보고되었다¹. 천식을 포함한 기도 질환의 주요 의료 비용은 주로 악화로 인한 응급실 방문 및 입원이 대부분을 차지하므로, 결국 악화를 하는 일부 천식 환자들이 대부분의 의료 비용을 지출하고 있다^{2,3}. 따라서 천식을 적절히 관리하여 조절하는 일은 국가적으로도 의료 비용을 줄이는 데 매우 중요하다².

천식의 현재 치료는 흡입성 스테로이드제를 근간으로 하여 증상 조절이 되지 않을 경우 그 약물의 단계를 올려 치료의 목표인 ‘조절’에 도달하는 것에 그 목적이 있다(Figure 1)⁴. 그러나 실제 이런 약물 치료에도 불구하고 상당수의 천식 환자들은 고용량의 흡입성 스테로이드제를 사용함에도 증상이 조절되지 않아 반복적이고 때로는 심한 증상을 호소하고 있다⁵. 잘 조절이 되지 않아 5단계(Figure 1)의 단계에 도달하면 경구 스테로이드 혹은 omalizumab 등의 치료 방법만이 있는데, 이는 많은 경제적 비용과 부작용을 야기할 수 있다. 또, 흡입제의 적절한 사용은 천식 환자의

1단계	2단계	3단계	4단계	5단계
천식 교육 및 환경 조절				
필요할 때 속효성 베타2 항진제				
조절제 (2단계부터 사용)	한가지 선택	한가지 선택	하나~모두 추가	하나~둘 추가
	저용량 흡입 스테로이드	저용량 흡입 스테로이드+지속성 베타2 항진제	중간 또는 고용량 흡입 스테로이드+지속성 베타2 항진제	경구 스테로이드 (최소량)
	류코트리엔 조절제	중간 또는 고용량 흡입 스테로이드	류코트리엔 조절제	항 IgE
		저용량 흡입 스테로이드+류코트리엔 조절제	서방형 테오필린	
		저용량 흡입 스테로이드+서방형 테오필린		

Figure 1. 천식의 현재 치료 지침. 흡입성 스테로이드제에 잘 듣지 않아 치료 5단계에 도달하면 많은 비용과 부작용으로 치료가 매우 어려워진다.

증상 조절에 매우 중요하지만⁶ 실제 50%에 가까운 천식 환자들이 흡입제의 순응도가 떨어지고 잘 사용하지 못하고 있다⁴. 이런 천식의 치료 현실을 고려할 때, 난치성 천식에 대한 새로운 치료 방법은 매우 중요하고 시급하다.

2. Thermoplasty: 이론적 배경

Thermoplasty는 이런 기존의 약물 치료의 한계를 극복하기 위해 고안된 새로운 치료 방법이다.

천식환자에서는 일반인에 비해 기관지 평활근이 증식되어 있으며 이는 기관지의 내경을 더욱 좁히고 기관지를 수축시켜 천식 발작을 유발하는 데 기여할 것으로 생각하고 있다. 그에 반해 기관지 평활근이 실제 폐의 생리적 기능은 명확하지 않아^{7,8}, 기관지평활근을 줄이면 폐의 생리적 기능에 영향을 주지 않으면서 천식 발작 감소 및 증상 개선에 효과가 있을 것으로 기대할 수 있다.

천식은 소기도 질환이지만, 실제 천식 발작에서는 모든 기도가 관여하고 있으며, 3 mm보다 큰 기도에 존재하는 평활근 세포가 천식 환자의 기관지 수축에 관여한다⁹. 실제 대부분의 기도 저항은 8세대 이내의 비교적 내경이 큰 부분에서 걸리며, 실제 천식에서도 근위부 중심 기도의 기관지 확장이 치료에서 중요한 부분임이 보고되었다(Figure 2)¹⁰.

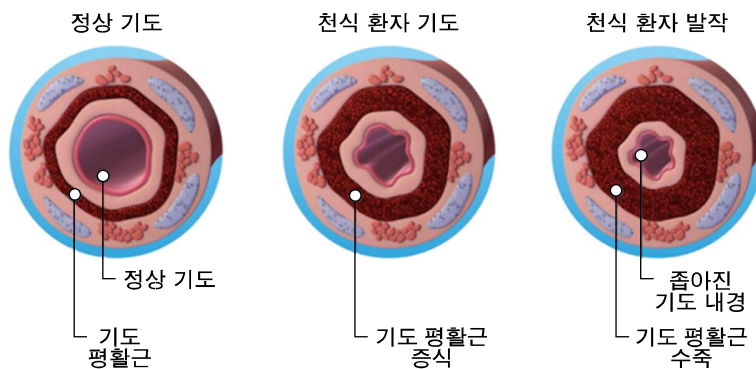


Figure 2. 천식 및 천식 발작에서 기도 평활근의 증식 및 수축은 중요한 병리 기전이다.

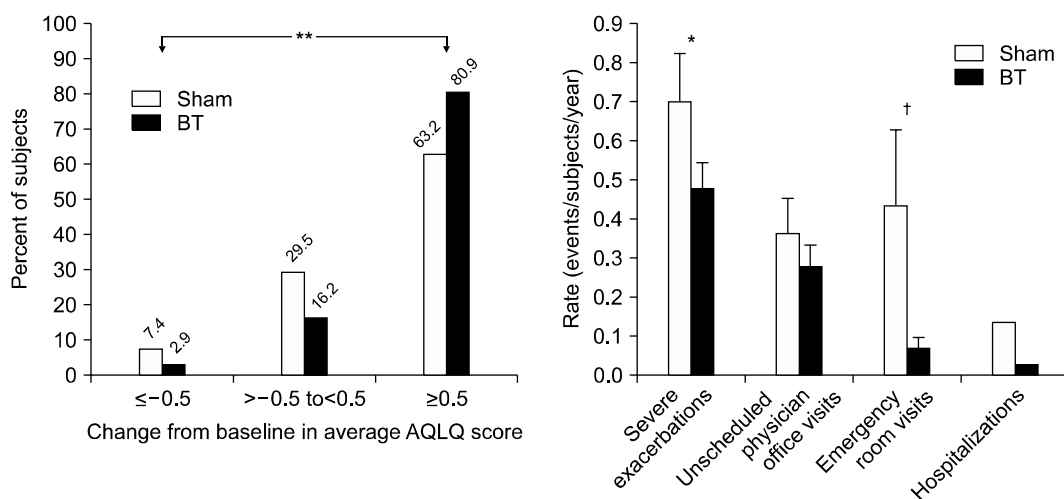


Figure 3. 치료군이 대조군에 비해 증상 및 급성 악화의 빈도를 유의하게 줄였다(reprinted with permission of the American Thoracic Society)¹². **Posterior probability of superiority 5 100.0% for "Net" benefit ([proportion improving-proportion deteriorating in the BT group] - [proportion improving-proportion deteriorating in the sham group]). *Posterior probability of superiority 5 95.5%. †Posterior probability of superiority 5 99.9%.

Thermoplasty는 이런 중심부 기도의 평활근 세포를 줄여 천식 환자에서 기도 저항을 줄이는 목적으로 개발되었다. 기관지내시경으로 보면서 카테터로 55~75°C 정도의 열을 기관지에 가하게 된다. 초기 연구 결과를 보면, Thermoplasty의 효과는 1) 기관지평활근의 감소, 2) 기관지 과민성의 감소 효과를 보였으며 이런 효과는 온도가 높을수록 컸고, 3년간 지속되었다. 또, 우려했던 부작용인 표피층의 손상 및 섬유화 등의 변화는 나타나지 않았다(Figure 3)¹¹.

3. Thermoplasty: 임상 연구와 근거

이런 이론적 배경을 바탕으로 많은 임상 연구가 수행되었으며 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

연구	연구 디자인	환자수	주요 결과
AIR2 trial ¹² (Pivotal study)	Randomized, double-blind, sham-controlled trial	196 치료군 101 Sham	중증 급성 악화 32% 감소 응급실 방문 84% 감소 호흡기 증상으로 인한 입원 73% 감소 천식 증상으로 인한 생활 장애 66% 감소 1년간의 장기 안전성
AIR2 trial extension study ¹³	AIR2의 BT치료된 환자의 장기 효과	160 치료군	4년간의 추적 기간 동안 - 급성 악화의 감소 유지 - 안전성에 문제 없음
AIR trial ¹⁴	Randomized, controlled trial	56 치료군 56 대조군 (표준치료)	급성 악화 50% 감소 천식 조절의 향상 FEV ₁ 의 악화 없음 장기적 안전성(1년)
AIR trial extension ¹⁵	AIR trial의 장기 안전성	45 치료군	5년간의 장기 안전성 FEV ₁ 의 악화 없음
RISA trial	Randomized, controlled trial	15 치료군 17 대조군 (표준치료)	1년간의 장기 안전성 FEV ₁ 의 악화 없음 천식 조절의 향상
RISA trial extension	RISA trial의 장기 안전성	14 치료군	5년간의 장기 안전성 FEV ₁ 의 악화 없음
Feasibility study ^{16,17}	안전성 연구, 환자 만족도 조사	16 치료군	5년간의 장기 안전성 5년간 HRCT에서 특이한 변화 없음 FEV ₁ 의 악화 없음 모든 환자들이 시술을 다시 받을 의사가 있고, 다른 환자에게 추천하겠다고 대답함. 환자들은 시술 후 활동성이 증가, 신체 활동 및 알러젠에 대한 tolerance가 증가했다고 대답함.

1) 증명된 효과

- 급성 악화의 감소: 입원, 응급실 입원 감소
- 4년간의 장기 효과
- 5년 이상의 장기 안전성: 시술 관련 사망 보고 없음.
- 증상 개선

2) 효과가 없다고 증명된 부분

- FEV₁의 개선(악화는 없다고 증명되었고, PEF는 향상을 보임)

3) 대표 연구들의 핵심 결과

AIR trial (published in NEJM)^{14,15}

Thermoplasty를 시행한 군이 표준치료를 시행한 군에 비해 악화를 줄이고, 증상을 개선하였다. 단, FEV₁의 유의한 차이는 없었다.

12개월 평가 지표	치료군(n=56)	대조군(n=56)	p value
Mild Exacerbation 감소, 회/week	-0.16±0.37	0.04±0.29	0.005
Rescue medication, puff/week	19.8±17.2→10.9±15.0	16.0±18.8→14.8±21.2	0.04
Morning PEF, L/min	39.3±48.7	8.5±44.2	0.003
AQLQ	1.3±1.0	0.6±1.1	0.003
ACQ	1.2±1.0	0.5±1.0	0.001
Symptom free day (%)	40.6±39.7	17.0±37.9	0.005
symptom scores 감소	1.9±2.1	0.7±2.5	0.01
FEV ₁ 변화(% of predicted)	72.0±9.9→74.3±14.3	75.8±9.0→75.7±10.1	0.28

PEF: peak expiratory flow, AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, ACQ: Asthma Control Questionnaire, FEV₁: forced expiratory volume in one second.

AIR2 trial (Pivotal study, published in AJRCCM)^{12,13}

AIR trial에서 표준치료를 대조군으로 했다면, 여기서는 보다 많은 환자를 대상으로 Sham 내시경을 대조군으로 하여 진행하였다. Thermoplasty를 시행한 군이 Sham 기관지내시경을 시행한 대조군에 비해 증상 개선, 급성 악화, 생활 활동의 감소 등에 비해 유의하게 호전된 결과를 보였다.

4. 외국의 사례 및 향후 국내 전망

위의 이론적 배경을 바탕으로 미국 FDA는 기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty)을 승인하였으며, 2012년 8월 23일 한국 FDA도 통과되었다. 아시아에서는 유일하게 싱가포르에서 10여 정도가 수행되었다. 향후 고용량의 흡입형 스테로이드에 듣지 않는 Step 5에 해당하는 많은 국내 난치성 중증 천식 환자에게 적용하여 효과를 기대해 본다.

5. 맺음말

기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty)은 충분한 이론적 배경을 가지고 있고, 이에 따른 효과와 장기 안전성이 입증된 시술이며, 여러 약물에도 증상이 지속되고 악화가 계속되는 환자에게 새로운 치료 방법을 제시했다는 데에 의미가 있다. 고비용과 제한된 환자군이라는 한계가 있으나, 제대로 된 환자군을 선택하고 이 환자들의 악화를 줄여 경제적 이득을 얻고, 장기적으로 재료가 줄어들게 되면, 중증 천식 환자의 치료에 새로운 활로를 줄 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. American Lung Association. Trends in Asthma Morbidity and Mortality; 2010.
2. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006;61:663-70.
3. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. Chest 2001;119:344-52.

4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Retrieved May 8, 2013, from http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
5. Partridge MR. Examining the unmet need in adults with severe asthma. *Eur Respir Rev* 2007;16:67-72.
6. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
7. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:787-90.
8. Seow CY, Fredberg JJ. Historical perspective on airway smooth muscle: the saga of a frustrated cell. *J Appl Physiol* 2001;91:938-52.
9. Pedley TJ, Schroter RC, Sudlow MF. The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways. *Respir Physiol* 1970;9:387-405.
10. Fairshter RD, Novey HS, Wilson AF. Site and duration of bronchodilation in asthmatic patients after oral administration of terbutaline. *Chest* 1981;79:50-7.
11. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97:1946-53.
12. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
13. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G; AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.
14. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
15. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
16. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
17. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.

2 Con: 중증 천식에서의 기관지 열성형술

박종원

연세대학교 의과대학 내과학교실

천식의 핵심 치료제는 흡입스테로이드제와 속효성 및 지속성 beta2 항진제, 그리고 leukotriene receptor antagonist가 있으며, 경증 및 중등증 천식은 이러한 치료약제로 잘 조절된다. 그러나 전체 천식의 5~10%는 이러한 약제에 치료 반응이 저조한 중증 천식이다. 최근 들어 이들 치료에 반응하지 않는 중증천식환자를 대상으로 새로운 치료법이 2~3상 임상시험중에 있거나 허가를 받아 임상영역에서 사용하고 있다. 항 IgE 치료제인 omalizumab은 알레르기성 중증 천식환자에서 천식악화를 억제하는 것으로 그 효과가 증명되었고¹, 한국에서도 omalizumab이 현재 알레르기성 중증천식환자에게 시도되고 있다. 최근에는 anti-IL-5 monoclonal antibody (mepolizumab) 치료가 첫 번째 3상 임상시험에서 호산구성 중증천식환자에서 사용할 경우 천식악화를 효과적으로 줄이는 결과가 보고되었다². 또한 anti-IL-4 α /IL-13 monoclonal antibody (Lebrikizumab)를 Th2 phenotype인 중증 천식에서 투여한 2상 임상시험에서 FEV₁이 호전되는 것으로 보고된 바 있으며³, 조만간 3상 임상시험에 돌입할 것으로 기대된다. 아직까지 이러한 단클론항체를 이용한 치료법이 천식의 airway remodelling을 교정하는지에 대해서는 명확하지 않다. 기관지 열성형술은 중증천식환자에 적용이 되는 새로운 치료법중의 하나로서 정해진 radiofrequency 에너지를 직경이 3 mm 이상 되는 기관지에 노출시킴으로서 천식의 중요 병변인 기관지 평활근을 위축시키는 새로운 개념의 치료법으로 소개되고 있다. 기관지 평활근이 천식에서 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. 평활근에서도 다양한 cytokine, chemokine 그리고 fractalkine을 분비하며, 이를 통해 기관지염증반응을 조장할 수 있다⁴. 또한 천식환자에서 특징적으로 평활근층에 있는 비만세포가 증가되어 있으며, 평활근과 활성화된 비만세포의 상호작용이 천식의 악화에 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다⁵. 또한 기관지 열성형술로 평활근위축 이외에 기관지 점액샘을 감소시키고, 또 기관지의 자율신경계에 미치는 영향을 통해서 천식치료효과를 기대할 수 있을 것으로 추정되지만 아직까지 그 기전에 대해서는 모른 부분이 많다.

기관지 열성형술의 효과는 개를 이용한 초기연구에서 잘 밝혀졌다. 열성형술을 받은 개에서 메카콜린 기관지과민반응이 감소함을 증명하였고, 또 조직병리검사 및 고해상전산화단층촬영 검사를 통해서 시술 후 3년까지 평활근이 지속적으로 위축되어 있음을 확인하였고, 평활근 위축정도와 기관지과민반응이 호전되는 정도 간에 상관관계가 있음을 증명하였다⁶. 이러한 결과를 바탕으로 총 288명의 중증 천식환자를 대상으로 multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial이 시도되었다⁷. Primary outcome은 시술 후 6개월, 9개월, 12개월에서의 AQLQ 점수였는데, 단지 0.19 호전되었다(1.35 ± 1.10 vs. 1.16 ± 1.23). AQLQ의 의미 있는 최소 변화치를 0.5로 잡고 있기 때문에 기관지 열성형술에 의한 AQLQ 호전 정도가 비록 통계학적으로 의미가 있다 하더라도 크지 않음을 잘 알 수 있었다. 이러한 차이는 앞서 randomized clinical trials에서 보고된 0.7~1.11에 비해서 훨씬 적었는데^{8,9}, 이는 앞서 시행한 randomized clinical trial의 대조군이 sham group이 아닌 약물만으로 치료한 군이었기에 기관지경 시술에 따른 placebo 효과를 제거할 수 없었기 때문이라고 생각된다. 천식의 경우 placebo 효과가 강력한 것으로 보고되고 있으며, AQLQ와 같은 주관적인 지표를 end point로 잡을 때는 반드시 sham group이 평가에 포함되어야 하며, 폐기능과 같은 객관적인 지표를 평가항목에 포함하는 것이 권장된다¹⁰. 기관지 열성형술을 받은 군에서 FEV₁은 호전되지 않는 것으로 알려져 있다^{7,9}. 앞서 multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial에서 secondary end point로 1년 동안의 심한 천식 악화빈도를 보았는데, sham 군에서 39.8%에서 심한 천식악화를 경험한 반면에 열성형술을 받은 군에서는 26.3%에서 경험하여 의미 있는 차이가 관찰되었다. 그렇지만 열성형술을 받은 환자군에서 procedure 시행기간 중 시술과 연관된 입원이 sham군에 비해 6.4% 더 많았기 때문에 시술받은 환자에게 실질적인 이득이 있는지 의문이다. 열성형술 치료기간중에 일부 환자에서 lobal collapse 그리고 한 환자에서 객혈이 관찰되어 pulmonary artery embolization을 시행하였다⁷. 기관지 열성형술이 과연 천식악화에 의한 입원율을 경감시키는지 그 효과를 판정하기

위해서는 이를 primary end point로 잡은 randomized double-blind, sham controlled clinical trial이 필요하다.

새로운 의료기술을 평가할 때 benefit/hazard ratio 뿐만 아니라 procedure의 난이도 및 비용도 고려해야 한다. 기관지 열성형술은 마취하에 2~3주 간격으로 3번 내시경을 한다. 먼저 우측 및 좌측 하엽 기관지를 각각 시술하고, 마지막에 양측 상엽 기관지를 시술하며, 한 번 시술에 평균 1시간 정도 소요된다. 기본적으로 폐기능이 60% 이상인 성인 중증천식환자를 대상으로 하는 시술이라 일반적인 기관지내시경 시술보다 훨씬 시술 위험도가 높고, 시술자의 숙련도가 중요한 요인이 된다. 따라서 우리나라에서 기관지 열성형술을 임상에서 도입하기 위해서는 먼저 이 시술을 교육할 수 있는 잘 짜여진 교육프로그램이 갖춰져야 할 것으로 생각된다. 현재 미국에서 기관지 열성형술이 의료기술로 인가가 나있지만 비용이 약 30,000 USD 이상 소요되므로 대부분의 보험회사에서 승인하지 않고 있는 실정이다. 아마도 보험회사에서 받아들여지기 위해서는 의료경제학적 측면에서 그 타당성이 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다. 미국보다 의료환경이 훨씬 열악한 한국에서 이 기술을 받아들이는 것이 적절한지 의문이다. 마지막으로 아직까지 기관지 열성형술을 시행한 후 장기간의 치료효과 및 합병증에 대해서 명확하지 않아서 현재 AIR-2 trial 군중 열성형 치료를 받은 환자를 대상으로 5년까지 경과 관찰중이며 조만간 그 성적이 발표될 것으로 기대된다.

결론적으로 지금까지의 randomized clinical trials 결과를 종합해 보면 기관지열 성형술의 치료효과가 크지 않으며, 비용효과측면에서 볼 때 한국의 실정에 적합한 시술로 생각되지 않는다. 또한 이 시술 대상은 중증 천식환자로 다른 기관지경 대상환자보다 위험하며, 시술시 고도의 기술이 필요하다. 이 시술을 도입하기 위해서는 전문가를 양성하기 위한 잘 짜여진 교육프로그램 개발이 선행되어야 한다. 또한 시술 후 장기간의 효과 및 늦게 나타날 수 있는 합병증이 아직 밝혀지지 않은 실정이다. 최근에 중증 천식환자에서 monoclonal antibody 치료법의 좋은 효과가 속속 보고되는 상황에서 좀 더 시간을 갖고 도입여부를 결정하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
2. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
3. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
4. Berger P, Girodet PO, Begueret H, Ousova O, Perng DW, Marthan R, et al. Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis. *FASEB J* 2003;17:2139-41.
5. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
6. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97:1946-53.
7. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
8. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
9. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.
10. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119-26.

3 Rebuttal: 한국 의료에서의 Thermoplasty

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Thermoplasty는 기존 흡입제의 효과들에 비하면 효과가 약하고 불완전해 보이는 측면이 있다. 그러나 새로운 치료는 그 위치 및 다른 대안 치료가 얼마나 있는가 등이 같이 고려되어야 한다.

1. 천식 치료에서 Thermoplasty의 위치 및 대상

Thermoplasty를 Sham 기관지내시경과 비교하여 효과를 보인 Pivotal Study에서의 연구 대상은 고용량의 흡입성 스테로이드(ICS > 1,000 mg/d beclomethasone)와 beta 길항제(LABA > 100 mg/d salmeterol) 이상의 투약이 필요한 사람들이 대상이다¹. 즉, thermoplasty의 치료 대상은 이들과 더불어 추가로 쓸 수 있는 치료가 omalizumab과 경구스테로이드 제제 정도밖에 없는² 환자들이다.

Omalizumab은 4개의 RCT에서 그 효과를 보였는데^{3,6}, 이 연구 중 비슷한 입적 기준의 연구4에서 omalizumab은 placebo군에 비해 steroid (fluticasone) 사용량을 줄였으나, 급성악화의 감소에 있어서는 통계적으로 유의한 감소를 보여주지 못하였고, 임상적으로 의미 있는 증상의 호전은 omalizumab 58%, placebo 39%로서 그 차이는 19%였다. 이는 thermoplasty의 17%와 거의 비슷한 수치이며 thermoplasty에서는 통계적으로 의미 있는 급성악화를 보였다. 단, thermoplasty가 FEV₁의 의미 있는 향상을 보여주지 못한 점은 여전히 한계로 남으며 이는 기관지내시경 수행의 안전을 위해 치료 전 FEV₁을 기관지확장제 이전값 정상예측치 77.8%로 비교적 폐기능이 좋은 환자들을 대상으로 삼았기 때문일 것으로 보인다¹. 기존 omalizumab 연구 입적 환자 평균 FEV₁=62.9% (정상예측치와 비교), reversibility 21.8%들로 폐기능 확장여력이 보다 많은 사람이 대상이었다⁴.

경구 스테로이드제의 장기 투약은 고혈압, 당뇨, 비만, 골다공증, 백내장, 기회감염, 부신기능저하증 등이 잘 밝혀져 있어, 장기 사용은 지극히 제한적으로 쓰고 있어 굳이 이와 비교할 필요는 없을 것으로 보인다.

2. 단클론항체의 효과 및 현재 상황

Mepolizumab은 호산구성 천식을 대상으로 급성 악화를 감소시켰으나, AQLQ도 임상적으로 의미 있는 수준의 향상에 도달하지 못하였고, 평균 FEV₁이 정상 예측치의 70% 이상인 환자를 대상으로 한 연구에서는 FEV₁의 향상이 없었다^{7,8}. Lebrikizumab도 high periostin 집단에서 FEV₁ 및 급성 악화를 감소시켜주는 효과를 보였으나, 삶의 질에서 의미 있는 향상을 보여주지 못하였다⁹.

가격적인 측면을 고려하면 단클론 항체로 사용 가능한 약은 omalizumab이 유일한데, omalizumab의 약값은 미국에서 1년에 4,000~20,000 USD로 Thermoplasty가 한 cycle의 시술로 끝나고 추가 비용이 없는 시술임을 고려하면, omalizumab이 thermoplasty에 비해 결코 저렴하다고 할 수 없다. Mepolizumab, lebrikizumab 등 새로 나올 단클론 항체들이 있고 이들이 아직 시장에 언제 나올지 단언할 수 없는 상황이나 나온다고 하더라도 새로운 약물이 기존의 같은 계열의 약 가격에 따라 정해지고 계속 상승하는 경향을 고려할 때, 이들도 결코 비용이 더 낮아지길 기대하기는 어려울 것으로 보인다.

결국 이들 단클론항체는 비교적 좋은 결과들을 보여주고 있으나, 국내 도입 및 처방 가능 시기도 분명하지 않으며 천식 중 일부 표현형으로 처방 대상이 제한되며 가격 및 효과 면에서 기존의 thermoplasty에 비해 앞선다는 근거가

부족하다.

3. 한국 의료에서의 경제 비용 효과

잘 알려진 바와 같이 천식의 가장 중요한 의료 비용은 급성 악화 및 그에 따른 응급실 방문 및 입원에 따른 비용이며 결국 이들 일부 환자가 대부분의 의료 비용을 지출한다. Thermoplasty는 이 환자들이 대상이며 급성악화를 줄여주는 것으로 알려져 있다. 또, 한 번의 시술로 추가 시술은 없고 지속적인 비용이 들어가는 다른 약물과는 이런 점에서 차이가 있다. 단, 현재까지 경제 비용 효과에 대한 연구는 부족한 현실이며 이에 대해서는 후속 연구가 필요한 상태이다.

4. 시술의 난이도 및 수련

Pyng Lee, MD (Singapore General Hospital) 및 Arthur Sung, MD (New York Medical College) 등 시술 전문가들은 thermoplasty를 익히는 데에는 기존에 기관지내시경이 숙달된 사람이라면 thermoplasty를 익히는 데 2번 정도의 시술이면 충분하다고 한다. 이는 기존에 우리나라에 들어온 내시경적 시술인 기관지초음파내시경(EBUS-TBNA), 내시경적 폐용적축소술(endobronchial valve)보다 훨씬 적은 수치이며 시술이 어렵지 않다는 것인 thermoplasty의 큰 장점이다. 기관지초음파내시경 및 내시경적 폐용적축소술의 우리나라 도입 과정을 고려할 때, 단계적인 도입 및 다른 나라의 도입 과정을 참고하면 우리나라에서의 보급도 순조롭게 진행될 것으로 전망된다. 또, 이 회사인 Boston Scientific는 미국에서 도입하였던 교육 프로그램을 우리나라에서도 그대로 운영할 계획을 가지고 있다.

5. 안전성

AIR trial의 5년 안전성 및 AIR2 trial도 4년 안전성이 보고되었으며, FEV₁이 안정적이고, 1년 차에 비해 급성 악화 등이 특별히 증가하지 않는 것으로 보고되었다^{10,11}. AIR2 trial의 5년 안전성도 2013년 5월 중으로 보고될 예정이다.

6. 결론 및 제언

Thermoplasty는 omlizumab 혹은 경구 스테로이드처럼 비용이 비싸고 부작용이 많은 치료를 쓸 수 밖에 없는 사람들이 대상이며, 이 단계의 환자들에서 고려할 수 있는 다른 치료에 비해 효과 및 안전성이 떨어진다고 하기 어렵다. 치료가 어려운 환자는 각각의 표현형에 맞게 다양한 치료 방법을 갖는 것이 좋다. 비록 무분별한 시술은 막아야겠지만 적절한 환자군을 선택하여 최대의 시술 효과를 보게 하는 것은 한국 천식 치료에서도 필요하며, thermoplasty는 폐기능은 비교적 좋으나 잦은 악화로 경제적으로 부담이 될 수 있는 환자에게 하나의 중요한 치료 대안이 될 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Retrieved May 8, 2013, from http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
3. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.

4. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvald J, Persson GB, Chung KF, et al; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
5. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
6. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
7. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
8. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
9. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
10. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
11. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G; AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.

홍윤기^{1,2}, 권재우^{1,2}, 이윤경², 김슬기², 홍순삼², 김우진^{1,2}

¹강원대학교병원 내과, ²강원대학교병원 환경보건센터

중심 단어: 만성폐쇄성폐질환, 분진, 환경

1. 배경

호흡기계질환 환경보건센터는 환경적 요인에 의한 호흡기계질환 DB구축 및 모니터링, 환경요인과 호흡기질환의 상관관계 연구, 호흡기계 환경성질환의 교육 및 홍보활동 등을 중점적으로 수행하며, 시멘트공장 및 석회석광산 인근지역 주민들의 호흡기계 건강 및 환경성질환의 예방에 노력을 기울이고자 환경부로부터 강원대학교병원에 지정을 받았고, 2012년 5월 4일 개소하였습니다.

설립목적은 환경요인과 호흡기계 질환과의 상관성 조사·연구 등을 통해 환경보건정책을 지원하고 교육·홍보 등을 통해 환경성 호흡기질환에 대한 국민인식을 제고하는 것입니다.

2. 사업 내용

1) 호흡기계질환의 DB 구축 및 모니터링

- 환경성 호흡기질환자 DB 구축 및 모니터링
- 대기오염 측정망자료 및 기상자료 DB 구축

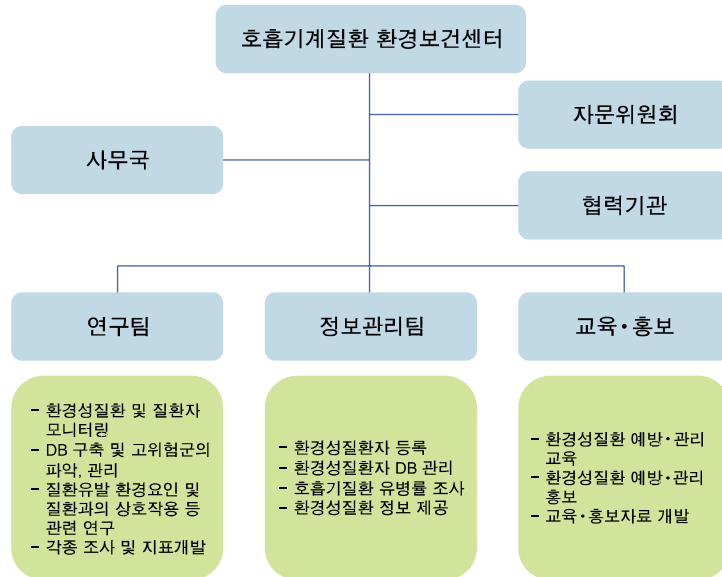
2) 환경요인과 질환간의 상호작용 연구

- 대기오염과 호흡기질환 악화의 연관성 및 기전연구
- 환경성 호흡기질환의 역학 및 의료정책 연구

3) 환경보건 교육 및 홍보

- 교육: 환경성 호흡기질환자, 지역주민, 전문인력 대상 교육 및 환경보건교실
- 홍보: 지역사회, 협력기관 네트워크를 활용한 오프라인 홍보, 홈페이지 구축을 통한 온라인 홍보(<http://www.knuhehc.or.kr/>)

3. 센터구성



4. 주요 연구 주제

1) 분진지역 거주 만성폐쇄성폐질환 환자 코호트 연구

시멘트 분진의 COPD에 대한 영향에 대해서는 아직 잘 알려지지 않았고, 강원도 및 충북 지역의 시멘트 공장 주변 지역의 COPD 환자 207명을 2012년에 등록하였고¹, 등록된 코호트 환자들에 대해서는 폐기능, CT, 역학정보, 혈액 검체들이 확보되어 있고 향후 다른 지역을 추가하여 분진이 COPD에 미치는 영향에 대해 연구를 진행할 예정임.

2) 대기오염 및 기상조건에 따른 천식 악화 연구

춘천 지역의 기상 자료와 천식으로 인한 입원을 분석하였고², 향후 대기오염 지표와 천식과 COPD의 악화와의 연관성에 대한 연구를 시행할 예정임.

3) PM2.5의 성분 분석을 통한 오염원 추정 연구

춘천지역 및 시멘트 분진 지역의 PM2.5의 측정 및 성분분석을 진행하고 있으며, 지역별 비교 분석과 오염원 추정을 진행하고 있음.

4) 환경성 요인과 폐기능과의 연관성 연구

기존의 지역 코호트 역학 자료를 이용하여 환경성 요인이 폐기능에 미치는 영향을 분석하고 있음.

참 고 문 헌

1. Kim WJ, Kwon JW, Lee SA, Han YJ, Moon JY, Kim HY, et al. COPD in dusty area (CODA) cohort study. *Respirology* 2013;18S1:11.
2. Kwon JW, Han YJ, Oh MK, Lee CR, Han SS, Lee SJ, et al. An analysis of asthma exacerbations and weather conditions in Chuncheon. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:Ab162.

이재승

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 천식센터

지난 2013년 3월에 개최된 Airway Vista 2013 국제 심포지엄에서 COPD에 대한 최신 질병 기전 연구와 임상 연구 및 향후 치료법에 대한 국내외 석학들의 발표가 있었다. 본 종설은 이러한 석학들의 강의 중에서 COPD에서의 personalized medicine, phenotype classification, genetics/network medicine, autophagy/inflammasome 연구에 대하여 소개하고자 한다.

1. Personalized Medicine in COPD (Sang-Do Lee)

현재까지 어떠한 치료 약제도 COPD의 사망률을 낮춰주지 못하였다¹. 이는 다양한 만성폐쇄성폐질환의 표현형을 반영하지 않은 임상연구의 한계일 가능성이 있다. 예를 들어, 최근 대규모 임상연구 중 하나인 TORCH Study는 6,112명의 환자를 대상으로 한 대규모 연구로 salmeterol-fluticasone 병합 치료군이 위약군에 비해 사망률이 17.5% 낮았으나, 유의수준이 0.052로 통계적으로 유의하지는 않았다². 이에 반해, 새로운 phosphodiesterase inhibitor인 roflumilast의 경우 초기 임상연구에서 폐기능을 유의하게 향상시켰으나, 악화 빈도를 통계적으로 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나, 이후 emphysema가 동반된 환자에서는 악화를 낮추어 주지 못하지만 만성기관지염을 동반한 COPD 환자에서 악화를 통계적으로 유의하게 약 26% 낮추어 주었다³. 또한 폐용적축소수술(lung volume reduction surgery)의 경우 상엽에 폐기종이 많이 분포하고, 운동 능력이 감소한 환자에서만 사망률을 유의하게 낮추어 주었다⁴. 이는 환자의 표현형을 고려한 임상 연구를 통해 치료 효과를 높일 수 있음을 보여준다. 따라서 향후 COPD 치료의 효과를 높이기 위해서는 개별 치료 약제 또는 치료법에 효과가 높은 환자들을 선별하여 개별화된 치료가 시행되어야 하겠다. 실제 COPD는 만성적인 기류 제한을 특징으로 하는 다양한 임상 표현형을 포함하는 질환이다. 국내 폐쇄성폐질환의 다양성을 연구하기 위한 코호트(Korean Obstructive Lung Disease cohort, KOLD cohort) 환자를 대상으로 다양한 임상 지표를 이용한 요인분석(factor analysis)과 군집분석(cluster analysis)을 통해 폐쇄성폐질환 환자들을 통계적으로 세 그룹으로 나눌 수 있었다⁵. 또한 흉부전산화단층촬영영상에서의 폐기종을 정량화하여 환자를 분류할 경우, 폐기종이 우세한 환자의 경우 흡입스테로이드와 기관지확장제 병합치료에 효과가 적음을 알 수 있었다⁶. 이러한 치료반응성의 차이는 폐용적과 폐확산능을 이용한 환자 분류에서도 유사하게 확인되었다⁷. 최근 유전자 연구 결과에서도 서로 다른 유전자가 COPD 환자의 폐기종 정도와 기도벽의 두께와 연관되어 있음을 보여주었다⁸. 따라서 COPD 환자에서 환자 맞춤형 치료 도입을 위해서는 COPD의 다양한 임상 표현형에 대한 이해와 이에 따른 개별화된 치료법의 도입이 중요하다⁹.

2. Phenotypes in COPD (MeiLan K. Han)

COPD는 완전히 가역적이지 않는 기류 제한을 특징으로 하는 질환이다¹. COPD 기류 제한은 기도질환과 폐기종에 의해 유발되며, 폐활량 검사만으로는 각각을 평가할 수 없다. COPD 환자의 임상 표현형과 질환의 진행은 매우 다양하다. 전통적인 표현형 분류인 “pink puffer”와 “blue bloater”가 잘 알려져 있으나, 이를 통해 COPD 다양한 표현형을 모두 나타낼 수는 없다. 표현형은 유전자형과 환경에 의해 결정된 개체의 외형적 특성으로 정의된다. COPD에서의 표현형 정의의 목적은 환자의 치료 반응과 예후를 예측할 수 있는 특성을 규명하는 것으로, 최근 COPD

consensus group에서는 임상적으로 의미 있는 지표인 증상, 악화, 치료반응, 질병의 진행 또는 사망과 연관된 COPD 환자의 특성으로 정의하였다¹⁰. 최근 COPD 표현형의 발굴과 임상적 검증을 위한 많은 연구가 진행되었다. COPD 표현형은 임상적, 생리적, 영상의학적 지표들을 이용하여 분류할 수 있으나, 아직 COPD 표현형 분류 체계는 정립되어 있지 않다. 현재 진행 중인 장기적인 전향적 코호트 연구를 통해 새로운 표현형 분류 및 임상적 검증이 이루어질 수 있을 것으로 기대된다.

최근 흉부전산화단층촬영(computed tomography, CT)을 이용한 표현형 연구가 많이 시행되었다. High resolution CT 또는 volumetric CT를 이용하여 COPD환자에서의 폐기종 정도와 기도 질환 정도를 정량적으로 평가할 수 있게 되었다^{11,12}. CT에서의 pixel 또는 voxel의 attenuation density를 측정하여 특정 Hounsfield Unit 이하 부위를 계산하여 폐기종 정도를 정량적으로 평가할 수 있다. 이러한 폐기종 정도는 폐활량 검사의 FEV₁과 독립적으로 환자의 삶의 질, 악화와 연관되어 있으며^{13,14}, CT에서의 폐기종이 심할수록 폐기능 감소가 빠르며 사망률이 높은 것으로 보고되고 있다^{15,16}. 또한 CT를 통하여 segmental or subsegmental bronchus wall thickness를 측정할 수 있으며, 이러한 기도벽의 두께는 폐기종의 정도와 함께 환자의 삶의 질 및 악화 빈도와 연관이 있다^{13,14}. 또한 호기시의 CT를 통해 COPD 환자에서의 소기도질환(small airway disease)으로 인한 air-trapping 정도를 평가할 수 있다. 그러나 expiratory CT 단독으로는 소기도 질환과 폐기종에 의한 air-trapping을 구분할 수 없는 한계가 있다. 최근 흡기 시 CT 영상과 호기 시의 CT 영상을 registration하여 폐기종 부위와 소기도질환에 의한 air-trapping부위를 독립적으로 평가할 수 있는 기술이 개발되었으며, 이를 이용하여 COPD의 표현형 분류와 질병 진행과정을 분석할 수 있게 되었다¹⁷. 또한 폐동맥과 대동맥 직경의 비율이 COPD 환자의 악화를 예측할 수 있는 지표로 밝혀졌다¹⁸. 따라서 CT를 통한 폐기종, 소기도 질환 및 폐동맥의 변화를 평가하여 향후 치료 방침 결정에 유용하게 사용할 수 있다.

3. Recent Progress in COPD Genetics and Network Medicine (Edwin K. Silverman)

흡연이 COPD 발병의 주요 원인(80~90%)이나, 전체 흡연자 중 20~30%에서만 COPD가 발생하여 환경적인 요인 외에도 유전적인 소인이 크게 관여한다¹⁹. COPD 환자의 가계도 분석연구에서도 유전적 소인이 COPD 발병의 주요 위험인자이며, 유전율도 50~70%로 보고되고 있다²⁰⁻²³. COPD 발병과 연관된 유전인자로는 서구에서는 *SERPINA1* 유전 변이에 의한 alpha-1 antitrypsin deficiency가 COPD 발병 유전자로 잘 알려져 있다²⁴. 최근 수년간 genome-wide association study (GWAS)를 통해 COPD 발병 및 표현형과 연관된 유전자 발굴 연구가 많이 이루어졌다. 현재까지 *HHIP*, *FAM13A*, *IREB2/CHRNA3/5* 등의 유전체가 COPD의 발병과 연관성이 있음이 대규모 코호트 연구에서 밝혀졌다²⁵⁻²⁹. 그러나 이러한 GWAS 연구에서 제시된 COPD 관련 유전자로는 아직 COPD 발병의 일부만을 설명할 수 있는 제한점이 있다. 이는 GWAS 연구를 통해 제시된 각종 위험 유전자 변이는 비교적 흔한 질환에서 확인되는 흔한변이(common variants) 중에서 발견된 것으로, 해당 유전자변이가 실제 질병 위험도에 미치는 영향은 크지 않으며(상대위험도 1.1~1.5), 유전자간의 상호작용 및 복합질환의 다양한 임상 표현형을 반영하지 않았기 때문이다³⁰⁻³². 이러한 기존 연구의 제한점을 극복하기 위하여 폐기능 이외의 COPD의 다양한 표현형(폐기종 정도, 기도벽 두께, 악화 빈도, 폐기능 저하 속도 등)에 연관된 유전자를 발굴하기 위한 연구들이 지속되고 있다³³. 또한 최근에는 차세대 염기서열 분석법인 exome sequencing, whole genome sequencing, RNA sequencing을 이용하여 COPD 발병 및 표현형에 연관된 유전자를 발굴하기 위한 연구가 진행 중이며, 유전자 이외에도 proteomic, metabolomic, metagenomic을 이용한 multi-omic 기술을 이용한 복합질환 발병 메커니즘을 규명하고자 하는 연구가 시도되고 있다³⁴⁻³⁸.

Network medicine은 COPD와 같은 복합질환(complex disease)을 이해하기 위하여 network science와 systems biology를 활용하는 새로운 학문으로 대두되고 있다³⁹. 대규모 환자-대조군에서의 GWAS 결과 새로운 질병 관련 유전자를 규명하고 있으나, 단일 유전자로 복합 질환을 설명하기에는 제한이 있다. 이는 다양한 유전자간 상호작용과 유전자와 환경과의 상호작용뿐만 아니라 여러 생물학적 네트워크의 변화가 복합질환의 발병에 관여하기 때문이다. 최근 복합질환의 병인 규명을 위한 multiple omics data를 통합 분석하여 복합 질환의 다양한 임상 표현형과 질병 발생 메커니즘을 규명하고자 하는 노력들이 시도되고 있다⁴⁰.

4. Autophage and Inflammasome in COPD (Augustine M.K. Choi)

Autophagy는 cytoplasmic organelle과 protein을 제거하는 과정으로 세포의 homeostasis와 생존에 중요하게 작용한다⁴¹. Autophagy는 손상된 단백질과 organelle을 autophagosome에 포획하여 lysosome과 결합함으로써 이를 분해시키는 과정이다. 이러한 autophagy는 stress 상태의 세포의 생존을 증가시키는 역할을 한다. 이와 반대로 autophagy는 apoptosis와도 연관되어 있음이 알려졌다. 최근 COPD에서도 autophagy가 질병의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. Human pulmonary epithelial cell에 cigarette smoking extract 노출 시 autophagy의 증가와 함께 apoptosis의 증가가 관찰되었다. 또한 human bronchial epithelial cell에 cigarette smoking extract를 처리하면 autophagic marker인 microtubule-associated protein 1 light chain 3B (LC3B)와 apoptosis 증가가 관찰된다⁴². 최근 마우스 동물 실험에서, 12주간의 흡연노출 C57Bl/6에서 autophagosome의 증가가 관찰되며, LC3B deficient mouse에서 흡연에 의한 apoptosis 감소와 폐기종 발생이 억제되었다. 이러한 LC3B의 작용은 Fas와 caveolin-1의 상호작용과 연관이 있는 것으로 나타났다⁴³. 현재까지의 연구 결과 흡연에 의한 COPD 발생에 dysregulated autophagy가 관여하는 것으로 여겨지며, 향후 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

Inflammasome은 NOD-like receptor family (NLRP 3), apoptosis-associated adaptor molecule protein인 ASC, procaspase-1으로 구성된 multi-protein complex로서 caspase-1을 활성화시키고 pro-inflammatory cytokine인 IL-1 β 와 IL-18분비를 증가시키는 역할을 한다⁴⁴. 최근 COPD 환자의 sputum과 BAL fluid에서 IL-1 β 와 IL-18의 증가가 관찰되고, 폐조직에서 caspase-1 activity 증가가 관찰되어 NLRP3 inflammasome이 COPD에서의 chronic inflammation과 연관되었을 가능성이 있음을 시사한다⁴⁵. 최근 autophagy protein이 NLRP3 inflammasome-mediated mitochondrial DNA release 억제를 통해 innate immune response를 조절하는 것으로 밝혀져⁴⁶, COPD에서의 dysregulated autophagy와 NLRP3 inflammasome의 역할에 대한 추가 연구를 통해 새로운 치료 후보 물질 발굴이 기대된다.

참 고 문 헌

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
3. 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.
4. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
5. Jo KW, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Kim NK, Lee JH, et al. Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1481-8.
6. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010;104:542-9.
7. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Different therapeutic responses in chronic obstructive pulmonary disease subgroups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1104-10.
8. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Lee YK, Seo JB, Kim N, et al. CT scanning-based phenotypes vary with ADRB2 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103:98-103.
9. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med*

2011;183:1129-37.

10. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
11. 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;238:1036-43.
12. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1102-8.
13. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al; COPDGene Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82.
14. Martinez CH, Chen YH, Westgate PM, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al; COPDGene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:399-406.
15. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
16. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest* 2012;141:1216-23.
17. 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;18:1711-5.
18. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, et al; COPDGene Investigators; ECLIPSE Study Investigators. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
19. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1770-8.
20. McClearn GE, Svartengren M, Pedersen NL, Heller DA, Plomin R. Genetic and environmental influences on pulmonary function in aging Swedish twins. *J Gerontol* 1994;49:264-8.
21. Tishler PV, Carey VJ, Reed T, Fabsitz RR. The role of genotype in determining the effects of cigarette smoking on pulmonary function. *Genet Epidemiol* 2002;22:272-82.
22. Zhai G, Valdes AM, Cherkas L, Clement G, Strachan D, Spector TD. The interaction of genes and smoking on forced expiratory volume: a classic twin study. *Chest* 2007;132:1772-7.
23. Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, van der Sluis S, Kyvik KO, Silverman EK, et al. Genetic influences on Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a twin study. *Respir Med* 2010;104:1890-5.
24. Ganrot PO, Laurell CB, Eriksson S. Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1967;19:205-8.
25. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-34.
26. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
27. DeMeo DL, Mariani T, Bhattacharya S, Srisuma S, Lange C, Litonjua A, et al. Integration of genomic and genetic approaches implicates IREB2 as a COPD susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2009;85:493-502.
28. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al; ICGN Investigators. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
29. Repapi E, Sayers I, Wain LV, Burton PR, Johnson T, Obeidat M, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.
30. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
31. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747-53.

32. Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH, et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010;11:446-50.
33. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al; ECLIPSE and ICGN Investigators. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1498-505.
34. Spira A, Beane J, Pinto-Plata V, Kadar A, Liu G, Shah V, et al. Gene expression profiling of human lung tissue from smokers with severe emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:601-10.
35. Ning W, Li CJ, Kaminski N, Feghali-Bostwick CA, Alber SM, Di YP, et al. Comprehensive gene expression profiles reveal pathways related to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14895-900.
36. Chen ZH, Kim HP, Ryter SW, Choi AM. Identifying targets for COPD treatment through gene expression analyses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:359-70.
37. Wang IM, Stepaniants S, Boie Y, Mortimer JR, Kennedy B, Elliott M, et al. Gene expression profiling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:402-11.
38. Biesecker LG. Exome sequencing makes medical genomics a reality. *Nat Genet* 2010;42:13-4.
39. Barabási AL. Network medicine—from obesity to the "diseasome". *N Engl J Med* 2007;357:404-7.
40. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1129-37.
41. Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, Futter M, Garcia-Arencibia M, Green-Thompson ZW, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2010;90:1383-435.
42. Chen ZH, Kim HP, Sciruba FC, Lee SJ, Feghali-Bostwick C, Stolz DB, et al. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2008;3:e3316.
43. Chen ZH, Lam HC, Jin Y, Kim HP, Cao J, Lee SJ, et al. Autophagy protein microtubule-associated protein 1 light chain-3B (LC3B) activates extrinsic apoptosis during cigarette smoke-induced emphysema. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:18880-5.
44. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140:821-32.
45. Birrell MA, Eltom S. The role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of airway disease. *Pharmacol Ther* 2011;130:364-70.
46. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011;12:222-30.

권역수

울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, 천식센터

Key Words: Asthma, Sinusitis, Allergy, Virus, Eosinophil

지난 2013년 03월에 개최된 Airway Vista 2013 국제 심포지엄에서 천식에 대한 최신 질병 기전 연구와 임상 연구 및 향후 치료법에 대한 국내외 석학들의 발표가 있었다. 본 종설은 이러한 석학들의 강의 중에서 중증천식 연구에 대하여 소개하고자 한다.

1. 중증천식에서 알레르겐과 환경관리(강혜련)

최근 천식의 표현형에 따른 분류가 활발하게 이루어지면서 각 표현형에 대한 병태생리, 맞춤 치료에 대한 연구의 중요성이 부각되고 있다. 실질적으로 많은 사회 경제적 부담을 안겨주기 때문에 임상적으로 더 주요시되고 있는 중증 천식에서 역시 마찬가지로 위와 같은 연구가 수행되었고, 기존에 non-atopic asthma, neutrophilic inflammation 이 dominant한 천식 환자가 더 중증의 경과를 보인다는 생각과 달리 atopic nature를 보이는 중증 천식 환자의 subgroup이 존재함을 알게 되었다.

이러한 subgroup 환자들로 하여금 천식이 잘 조절되는 상태를 유지하기 위해서는 임상이가 환자의 주변 환경 관리에 더욱 많은 관심을 가지고 원인 항원 회피 교육에 힘써야 하는 역할이 중요해졌다. 이번 세션에서는 원인 항원에의 일차적 노출(sensitization), 이차 노출(inflammation) 그리고 삼차 노출(aggravation)을 어떻게 효과적으로 피할 것인지에 대해 자세히 설명하였다.

집먼지 진드기 항원 회피를 위해서는 침대 매트리스, 베개 커버를 집먼지 진드기가 투과할 수 없는 특수 천을 사용해야 한다. 카페트나 천으로 된 커튼은 집에서 없애는 것이 좋고 옷은 60도가 넘는 뜨거운 물에 세탁을 해야 한다. HEPA filter가 장착된 청소기를 이용하는 것과 습기를 제거하기 위한 특수 환기 시설이 있다면 도움이 되겠다. 집안에 애완동물이 있는 경우 감작 여부와 상관없이 집에서 키우지 않는 것이 좋다.

원인 항원이 없는 환경을 오랜 기간 잘 유지하는 것이 기도 과민성을 감소시켜준다는 여러 연구가 있었고 이를 근거로 임상적으로 연관성이 뚜렷한 원인 항원이 있다면 빠른 시일 내에 이를 제거하기 위한 노력을 시작하는 것이 질환이 만성적인 코스로 진행되는 것을 예방하는 데 도움이 될 것이다.

아직 중증 천식에서 항원 회피가 유의한 benefit이 있는지를 연구한 study가 없긴 하지만 최소한 중증 천식의 atopic subgroup에서는 조절 상태의 호전에 도움이 될 것이라고 생각된다. 이것이 중증 천식 치료에 있어 standard management가 되기 위해서는 임상적 근거가 될 수 있는 연구가 더 필요하겠다.

2. 중증천식에서 부비동염의 역할(장안수)

천식은 전 인구의 5~10%를 차지하며 그 중 10% 정도에 해당하는 중증 천식은 고용량의 스테로이드에도 잘 조절되지 않으며 증상의 악화가 빈번하게 반복되는 상태를 말한다. 이러한 중증 천식은 그 빈도가 높지 않음에도 불구하고 현재 천식 관련 의료 비용의 50% 이상을 차지하고 있어 사회보건학적으로도 중요한 문제로 대두되고 있다. 따라서 이러한 중증 천식의 유발 및 중증도에 영향을 미치는 요인을 찾아내서 예방하고 치료하는 것은 중증 천식의

치료에 매우 중요한 부분이라 하겠다.

비강(nasal cavity) 및 부비동(paranasal sinus)에 발생한 염증으로 인해 비폐색 및 비루, 안면 통증 등의 증상으로 정의되는 비부비동염(rhinosinusitis)은 전세계적으로 높은 발병률(1.4~35%)을 보이는 질환으로, 이전부터 여러 연구를 통해 천식 발생과의 연관성이 알려져 있다. 이러한 연관성은 다양한 측면으로 설명이 가능한데, 우선 하나의 기도점막을 공유하고 있으며 동일한 신경에 의해 지배를 받고 있어 동일한 환경적 자극에 대하여 서로 영향을 받기 쉬우며, 기능적으로도 하부기도로 유입되는 공기의 정화, 습윤 등을 담당하는 비강이 비부비동염으로 인해 그 기능을 다하지 못할 경우 하부기도에 염증이 발생할 가능성인 높아지게 된다. 이러한 해부생리학적 측면 외에도 비부비동염 및 천식의 발생에 mast cell, T lymphocytes, eosinophil 등의 염증 세포 및 IL-4, IL-5, RANTES와 같은 cytokine, chemokines들이 공통적으로 관여하고 있어 둘 중 하나의 질환이 있을 경우 증가된 세포 및 cytokine들로 인해 다른 하나의 질환 또한 악화될 수 있다.

최근에는 단순히 천식의 발생뿐 아니라 중증도와 같은 임상 경과에도 영향을 준다는 연구 결과들이 보고되면서 천식에 동반된 비부비동염의 치료에 대한 중요성이 더 높아지고 있다. GERD (gastroesophageal reflux disease)와 만성 부비동염이 중증 천식 발생의 독립적인 위험인자로 알려져 있고 CT image에서 확인되는 부비동염과 스테로이드 의존성 중증 천식 사이에 유의한 상관관계가 있음도 보고된 바 있다. 또한 천식의 증상 및 급성 악화의 빈도 증가에 비부비동염이 위험인자로 작용한다.

이러한 현상에 대한 설명으로 몇 가지 가설이 제시되고 있는데, 비부비동염의 아형 중 하나인 CRSwP (chronic rhinosinusitis with nasal polyp)을 가지고 있는 환자들이 다른 비부비동염 환자들에 비해 비폐색 증상 및 천식의 동반이 좀 더 흔하며 이 유형의 비부비동염의 발생에 eosinophil, IL-5, eotaxin 등의 Th2 면역과 관련된 인자들이 더 중요하게 작용한다. 따라서 이 경우 혈청 내 IgE 항체의 생성이 활성화되면서 Th2 염증이 악화되어 중증 천식의 발생이 더 용이해지는 것으로 추측된다. 또 하나의 가설로는 CRSwNP의 경우 비강 점막 내 S. aureus의 군집이 더 잘 발생하는데, 이 군집이 항원으로 작용하여 점막 내 만성 염증을 유도함으로써 IgE 항체의 생산이 촉진된다는 것이다.

정리하면 비부비동염은 해부생리학적, 면역학적 기전으로 천식의 발생과 증상 악화에 밀접한 상관관계를 가지고 있으므로 천식 환자에서 비부비동염의 동반 치료가 매우 중요하며 비부비동염을 조기에 치료하는 것이 천식 악화 예방에 도움을 줄 수 있겠다.

3. 중증천식에서 감염의 역할(유광하)

난치성 천식(severe asthma)은 전체 천식환자의 10% 정도이나 이환율과 사망률이 높고 의료비용 부담이 많기 때문에 병인을 확인하고 치료법을 개발하는 것은 매우 중요한 연구 과제이다. 이번 review는 난치성 천식에서 감염의 역할에 대해 간단히 기술하였다.

난치성 천식 환자에서 C. pneumonia와 같은 세포 내 감염 균주가 약 60%의 환자에서 확인되었고 이런 감염과 기도 폐쇄 사이에 연관성이 있음이 알려져 있다. 즉, 일시적 감염 속은 지속적인 잠복 감염에 의해 기도가 손상을 받고 이를 복구하는 과정에서 기도 개형이 발생하여 기도 폐쇄가 유발될 가능성이 있다고 하겠다. 또한 fungus가 항원의 감작(sensitization)과 천식의 중증도에 관련되어 있으며 항진균제 치료에 의해 일정기간 동안 환자의 삶의 질이 호전되는 효과를 보여주는 결과도 있다. 또한 RSV (respiratory syncytial virus)나 rhino virus 등의 virus 감염 또한 천식의 급성 악화 및 영아기에 발생한 감염이 atopy의 발생률을 높인다는 결과 또한 여러 연구를 통해 증명되어 있는 상태이다.

따라서 난치성 천식의 다양한 phenotype을 대상으로 virus, bacteria, fungus 등의 감염 혹은 군집(colony)에 의한 병태생리 연구가 필요할 것으로 판단된다.

천식의 급성 악화는 환자의 사망률과 병원 입원률에 영향을 주기 때문에 급성 악화를 줄이기 위한 많은 노력이 필요하다. 급성 악화가 발생하는 경우 연간 폐기능 저하 속도가 증가하여 기도 폐쇄가 발생할 수 있다. 소아 급성

악화의 약 80%, 성인 급성 악화의 약 50%에서 virus 감염이 원인이며 약 20%가 bacteria에 의한 감염에 의해 발생한다. 즉 이러한 감염 질환이 천식의 급성 악화를 유발하고 이로 인해 환자의 폐기능이 저하되어 난치성 천식으로 발전할 가능성이 있다고 하겠다.

기관지 천식 환자에서 가장 중요한 치료 약물은 흡입 스테로이드이며 난치성 천식 환자에서는 스테로이드 제제에 대한 감수성이 낮은 것으로 알려져 있다. 이를 설명하는 기전으로 감염에 의해 HDAC (histone deacetylase)의 활성도가 낮아지는 것이 하나의 가설로 제시되고 있다. 이 가설을 바탕으로 할 때 흡입용 스테로이드는 천식의 급성 악화를 감소시키는 효과가 있으나 난치성 천식 환자에서는 이 효과가 떨어져 있어 급성 악화가 더 잘 발생할 가능성이 있다.

현재까지의 연구를 종합하면 난치성 천식 환자에서 감염의 역할은 균주 및 군집에 의한 기관지 감염으로 인해 기도 손상이 발생하는 직접적인 작용과 감염으로 인한 천식의 급성 악화 및 폐기능 저하로 인한 간접적 작용이 함께 있을 것으로 생각되며, 따라서 감염의 조절이 중증 천식환자의 증상 및 폐기능 저하를 개선하고 치료의 반응을 높이는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

4. 중증천식에서 ProtectinD1의 역할(Koichiro Asano)

Protectin D1 (PD1)은 항염증 지질매개체로서 오메가3 지방산인 docosahexaenoic acid (DHA)로부터 만들어진다. 동물모델에서는 PD1이 천식 염증을 억제함이 밝혀져 있는데 인간에서는 어떠한지 알려진 바가 없었다. 이에 발표자는 중증천식 환자의 혈액세포를 이용하여 PD1의 발현을 확인하였다. 중증천식 환자 말초혈액 호산구에서 PD1이 많이 합성되었으며 eotaxin-1에 의한 chemotaxis를 억제하였고 CD11b 및 L-selectin 등의 발현을 억제하였다. 흥미롭게도 중증천식 환자에서는 이러한 항염증 PD1의 발현이 억제되어 있었고 외부에서의 DHA 공급에도 불구하고 PD1이 합성되지 않아서 중증천식에서 지속되는 염증의 원인으로 주목받고 있다.

오연목

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

장소: 미국 필라델피아 Hilton Garden Inn

일시: 2013년 5월 18일 오전 10시~정오 12시

참석자: 23여명

참석국가: 독일, 벨기에, 우루과이, 스페인, 체코, 오스트레일리아, 홍콩, 필리핀, 중국, 일본, 미국, 캐나다 등

1. 서론

저자가 GOLD National Leaders 미팅에 참여한 것이 이번 필라델피아 미팅까지 합하면 다섯 번이 된다. 저자가 GOLD 미팅에 첫 인연을 맺게 된 것은 미국 호흡기내과 교수이신 Fernando Martinez 선생님께서 Airway Vista 강의하러 서울에 오셨을 때 Martinez 선생님이 내게 추천하여 주시겠다고 한 것이 시작이 된다. 당시 GOLD National Leaders 미팅의 한국 대표로는 서울의대 심영수 교수님 이름이 올라 있었으나 은퇴를 얼마 남기지 않고 있으셔서 인지 GOLD 미팅에서 만나 뵈는 적은 없었다.

이번 필라델피아 GOLD 미팅뿐만 아니라 언제고 이 미팅을 참석할 때면 새로움을 느끼고 배우는 재미가 있어 좋은 것 같다. 첫 한두 번은 세계 여러 나라 호흡기교수들이 참여하여 중요한 임상적 문제에 대해서 토론하는 것이 신기하기도 하고 흥미도 크게 있었다. 또한 참신하였던 것은 미팅을 주도하는 교수들도 미국이 아니라 유럽의 덴마크, 독일, 스페인, 이태리 등 귀에 낯선 영어를 하시는 분들이라는 것이었다. 그래서인지 미국 영어를 쓰는 미국 주도 미팅에 익숙해 있던 저자에게 더 새롭게 들어 온 것 같다. 실제 참석하는 교수는 세계 방방곡곡에서 오셔서 라틴아메리카의 브라질, 우루과이 등과 아시아로는 필리핀, 일본, 중국, 베트남, 그리고 유럽의 여러 나라 등인 것이 National Leaders 미팅에 걸맞다는 생각이 든다.

그 동안의 미팅 중 특히 2011년도 미팅 때는 GOLD document (지침서) 내용이 크게 바뀌면서 미팅에 참석하는 대표들이 많이 늘었고 내용에 대해서도 열띤 토론이 이어져 흥미를 더 했던 기억이 있다. COPD 환자 분류를 A~D로 하면서 참석자에게 적잖은 충격을 주었고 이에 대해서 질문과 응답으로 미팅이 순식간에 지나갔었던 기억이 있다. 이번 필라델피아 GOLD National Leaders 미팅은 2011년의 열띤보다는 차분함과 치밀함을 느낄 수 있었다. 이는 바뀐 집행부 이사장인 Marc Decramer 교수와 부이사장인 Claus Vogelmeier의 차분한 성격이 반영되었을 것 같다는 생각이 들었다. 이러한 차분함 속에서 치밀하게 미팅을 준비하여 진행하였던 것이 인상에 남았다.

2. 본론

GOLD 이사회(Board of Directors)의 이사장(Chair)인 Marc Decramer 교수가 환영사와 소개의 발표로 회의가 시작되었다.

GOLD는 점점 더 후원사의 지원을 줄여가고 학계의 대표와 교류를 넓혀갈 계획을 발표하였다. 또한 포커스 그룹 개발하여 연구자 군을 확대하고 연구를 활성화하는 방향으로 이끌어 갈 계획이라고 하였다. 또한 집행부를 안정적으로 운영하기 위하여 GOLD 사무실을 보스턴 같은 곳에 두어 체계적으로 운영할 계획이라고 하였다. 주요 사업으로 매년 GOLD document를 개정하는 데 힘을 쏟기도 하지만 GOLD 업적으로 앱을 개발하고 interactive program도

개발하여 실제 진료하는 현장에서도 쉽게 사용할 수 있게 도움을 줄 계획이라고 하였다. Key performance indicator를 발굴하고 해당 국가에 맞게 COPD 지침을 실제 진료에 구현하게 도움을 주고자 계획하고 있다.

이러한 계획을 구체화하기 위하여 Directors 미팅을 오는 12월 13일 열 예정이며 이 미팅에는 Marc Decramer, Jorgan Vestbo, Jean Bourbeau, Bartolome Celli, David Hui, Victoria, Nishimura, Roberto, Stockley, Claus Vogelmeier 등이 참석하게 된다. GOLD는 Directors 회의 외에도 학술위원회(Scientific Committee)가 있으며 Jorgan Vestbo 등 다수의 교수가 참여하고 있다. 이 두 위원회 외에도 GOLD는 Dissemination Committee가 있으며 Jean Bourbeau, Bartolome Celli, David Hui, Victoria, Masaharu Nishimura 교수 등이 참여하고 있다.

Marc Decramer 교수에 이어서 부이사장인 Claus Vogelmeier 교수가 GOLD 2014 Update 내용을 소개하였다. 서문에 A, B, C, D 분류에 대한 추가적 근거 문헌을 소개할 예정이며 영양을 적절히 공급하는 것이 효과가 크지는 않지만 분명히 COPD 환자에게 도움이 된다는 체계적 문헌고찰 내용을 소개할 예정이라고 하였다. 또한, 재활로 운동능력 개선 효과가 있고 필요함을 강조하고 mMRC 호흡곤란 지표는 변화를 감지하는데 둔감하며 근거도 약하여 CAT이나 CCQ를 사용하는 방향으로 기술할 예정이라고 하였다. A~D 분류법이 일선의가 사용하는 데 어려움이 있다는 의견에 대해서 CCQ는 일선의도 꽤 사용하고 있어 CAT이나 CCQ 중 하나를 사용하게 계획을 하고 있었다.

세 번째로는 COPD 확산(dissemination)과 실행(implementation)에 대해서 Jean Bourbeau 교수가 발표하였는데 GOLD implementation goals을 개별 국가나 지역별로 확립하여 수행하는 것이 중요하다고 강조하였다. 이미 매년 시행하는 World COPD day도 지속적으로 참여하여 COPD를 홍보하는 데 노력을 경주해 줄 것을 요청하였다. 뿐만



사진 1. 2013년 필라델피아 GOLD National Leaders 미팅에서 저자와 Marc Decramer 교수 사진 촬영.



사진 2. COPD 확산(dissemination)과 실행(implementation)에 대해서 Jean Bourbeau 교수가 발표하는 사진.

아니라 개별 나라에서 GOLD Leaders의 역할에 대해서 생각하고 각국의 호흡기 학술단체와 협력하여 GOLD와 GINA를 확산하고 실행하는데 함께 노력하자고 하였다.

네 번째로 전체 토론을 하였는데 두 페이지 분량의 포켓가이드도 좋지만 일선의에게는 다루어야 하는 질병이 많기 때문에 앱으로 가는 것이 좋겠다는 의견이 있었다. 학생 교과서에 GOLD 내용이 반영되었으면 한다는 의견에 대해서 이탈리아에서는 이미 의학 내과학 교과서에 폐활량측정 및 GOLD 내용을 반영하여 매년 개정하고 있다는 경험도 나눌 수 있었다.

마지막으로 체코의 경험을 함께 나누었는데 체코의 COPD 연구회와 호흡기학회의 COPD 확산 노력에 대해서 발표하고 논의하였다.

3. 결론

저자는 GOLD National Leaders 미팅에 몇 차례 참여하면서 다음과 같은 생각이 들었다. 첫째는 우리나라를 포함하여 아시아권이 더 활발히 참여하였으면 하는 생각이 들었다. 이유는 아시아 학자가 일본, 필리핀, 홍콩, 중국 등이 이미 참여하고 있지만 이 나라의 학자들의 경험이나 의견을 쉽게 개선하고 공유하게 하기 어려운데 이는 현재의 GOLD 조직이 아무래도 서양인들이 주도 상황이고 따라서 이를 개선해야 하겠다는 생각이 들었기 때문이다. 아시아권 유사 미팅을 새로 만들어서 하는 방법도 있겠지만 GOLD가 이미 잘 운영되고 있는 세계적인 기구이기에 GOLD에 열심히 참여하고 의견도 개선하여 관찰하는 노력을 들이는 것이 앞으로 꼭 필요하겠다. 둘째로는 유럽이나 다른 나라는 의료제도가 우리나라와 크게 차이가 나지만 우리나라와 가까운 일본이나 대만의 경우는 유사점이 많아서 이러한 인근 나라의 경험을 우리가 공부하고 공유하는 것이 노력을 덜 들이고도 소기의 목적을 달성하는데 크게 도움이 될 것 같다. 최근 일본도 COPD 지침을 개정하였지만 A~D 분류법을 사용하지 않고 그 개념만 차용하여 이전 버전과 유사하게 만들었다는 것이다. 또한, 일본은 이렇게 개정한 지침이 일선의에게 아주 영향력이 있어서 실제 진료에 잘 적용된다고 한다. 이러한 일본의 경험을 우리나라에서 검토하여 우리나라에 맞게 개선하는 것이 앞으로의 지침을 개발하고 보급하는데 도움이 크게 될 것이라 생각한다.

투 고 규 정

1. 일반적 사항

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

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

2. 연구 및 출판윤리규정

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

본 학술지에 투고하는 원고의 연구 대상이 사람인 경우는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki(www.wma.net))의 윤리기준에 일치해야 하며, 기관의 윤리위원회 또는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고, 필요한 경우에 연구대상자의 동의서를 받았음을 명시해야 한다. 인간을 대상으로 한 전향적 임상실험 및 임상연구에 대하여는 <http://cris.cdc.go.kr>, <http://clinicaltrials.gov> 또는 다른 online 임상시험등록 사이트에 등록하도록 권고된다. 등록된 경우 등록사이트 이름과 등록번호를 초록과 Key words 사이에 다음 예제와 같이 기재한다. ex) Clinical trial registered with cris.cdc.go.kr (- registration number -). 동물실험연구는 실험 과정이 연구기관의 윤리위원회의 규정이나 NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals의 기준에 합당해야 한다. 간행위원회는 필요시 환자동의서 및 윤리위원회 승인서의 제출을 요구할 수 있다.

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

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

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

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

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

제2 아산교육연구원 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 138-736

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 괄호 안에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.

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

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

• 표지(Title page)

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

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

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

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

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

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

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

• 초록(Abstract)

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

• 중심 단어(Key words)

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

• 서론(Introduction)

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

• 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

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

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

• 결과(Results)

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

• 고찰(Discussion)

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

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

• 감사의 글(Acknowledgements)

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

• 참고 문헌(References)

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

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

• 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) Lee¹는-- --이다^{2,3,5}. --하며^{1,2},

• 학술지 기재 양식

1) 학술지

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

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

외국: Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. N Engl J Med 1996;335:841-7.

2) 단행본

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

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

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

• 단행본 중의 장

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

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

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

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

• 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.05$.

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

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

• 그림(Figure)

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

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

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

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

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

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

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

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

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

제2 아산교육연구원 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 138-736

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

E-mail: oldrf@oldrf.org

저자 Check List

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

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

1. 원고형식

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

2. 표지

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

3. 영문초록

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

4. 본문

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

5. 참고문헌

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

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

☐

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

☐

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

☐

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

☐

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

☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

☐

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

OLD
Obstructive Lung Disease

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

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

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

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

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

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 _____

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 1, Number 2 July, 2013

발 행 일: 2013년 7월 21일

편 집 장: 이상도

편집위원: 오연목, 이지현, 김우진, 이진화, 박용범,
이세원, 이재승, 송주희, 임정은, 김송희,
홍윤기, 정영주, 이상도

발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원

(138-736) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

아산교육연구관2관 2층

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

E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.copd-asthma.co.kr

편집제작: (주) 메드랑

서울시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

Tel) 02-325-2093, Fax) 02-325-2095

E-mail) info@medrang.co.kr, Homepage) www.medrang.co.kr

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)