

## 목 차

<b>I. 천식 COPD 중복지증후군</b> .....	<b>51</b>
이진국 <sup>1</sup> , 문지용 <sup>2</sup> , 나승원 <sup>3</sup> , 박용범 <sup>4</sup> ( <sup>1</sup> 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup> 한양대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup> 울산대학교 의과대학 내과학교실, <sup>4</sup> 한림대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소)	
<b>II. 미세먼지가 호흡기 건강에 미치는 영향</b> .....	<b>55</b>
홍윤기 (강원대학교병원 내과, 환경보건센터)	
<b>III. Tuberculosis Destroyed Lung</b> .....	<b>59</b>
이진국 (가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과)	
<b>IV. New Inhalers for COPD</b> .....	<b>64</b>
문지용, 김태형 (한양대학교 구리병원 호흡기내과)	
<b>V. COPD in Never Smoker</b> .....	<b>73</b>
윤형규 (가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 호흡기내과)	
<b>VI. 만성 폐질환 환자의 호흡재활 필요성 - 의사의 요구</b> .....	<b>80</b>
임성용 <sup>1</sup> , 박용범 <sup>2</sup> , 유광하 <sup>3</sup> ( <sup>1</sup> 성균관대학교 의과대학 내과학교실, 강북삼성병원 호흡기내과, <sup>2</sup> 한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기내과, <sup>3</sup> 건국대학교 의학전문대학원 호흡기-알레르기내과)	
<b>VII. 만성 폐질환 환자의 호흡재활 필요성 - 환자의 요구</b> .....	<b>83</b>
강보형 <sup>1</sup> , 이세원 <sup>2</sup> , 오연목 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 동아대학교병원 호흡기내과, <sup>2</sup> 울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
<b>VIII. 기관지확장증 치료의 최신 지견</b> .....	<b>88</b>
이정규 <sup>1</sup> , 김덕겸 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 서울대학교병원 호흡기내과, <sup>2</sup> 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 호흡기내과)	
<b>IX. 간엽줄기세포를 이용한 COPD 치료</b> .....	<b>93</b>
김유선 <sup>1</sup> , 오연목 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 아산생명과학연구원, 울산대학교 의과대학, <sup>2</sup> 울산대학교 의과대학, 서울아산병원 호흡기내과 및 만성폐쇄성기도질환 임상연구센터)	

이진국<sup>1</sup>, 문지용<sup>2</sup>, 나승원<sup>3</sup>, 박용범<sup>4</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>한양대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>울산대학교 의과대학 내과학교실, <sup>4</sup>한림대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소

Asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome (ACOS) is characterized by persistent airflow limitation with several features usually associated with asthma and several features usually associated with COPD. ACOS is therefore identified by the features that it shares with both asthma and COPD. A significant proportion of patients who present with symptoms of a chronic airways disease have features of both asthma and COPD. Patients with ACOS have the combined risk factors of smoking and atopy and experience acute exacerbations with higher frequency and greater severity than lone COPD. Pharmacotherapeutic considerations require an integrated approach, first to identify the relevant clinical phenotypes, then to determine the best available therapy. A consensus international definition of ACOS is needed to design prospective, randomized clinical trials to evaluate specific drug interventions.

Key Words: Asthma, Asthma-COPD overlap syndrome, Chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Yong Bum Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, 150, Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-814, Korea

Tel: +82-2-2225-2754, Fax: +82-2-2224-2569, E-mail: bfspark@medimail.co.kr

천식 COPD 중복지증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome, ACOS)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 의미하지만 아직 질환에 대한 정의가 확립되어 있지 않다. 하지만 임상에서 만성기도폐쇄를 동반한 환자의 상당수에서 천식과 COPD 감별이 어려운 ACOS 환자들이 있는 실정이다. ACOS 환자들은 천식과 COPD 환자보다 빠른 폐기능 감소, 삶의 질 저하, 잦은 악화, 병원 이용률 증가와 사망률 증가를 보인다. 또한 대규모의 천식 및 COPD 연구에서는 이러한 ACOS의 환자를 배제하고 진행되어 이러한 환자에서의 가장 유용한 치료법에 대해서도 알려져 있지 않은 실정이다.

## 1. 정의

ACOS는 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다<sup>1-3</sup>. 천식에서 특징적인 알레르기, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD에서 특징적인 흡연, 폐기종, 비가역적인 기류제한을 함께 갖는 증후군이다.

## 2. 진단기준

합의를 바탕으로 한 진단기준이 제시되어 있으나 연구자마다 조금씩 다르며 아직까지 일반적으로 통용되는 진단기준은 없다<sup>2,3</sup>. 폐기능 검사를 기준으로 하면, 기관지 확장제 투여 후 FEV1/FVC < 70%인 비가역성 기류제한을 보이면

서 메타콜린 혹은 마니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다<sup>1</sup>. 최근 스페인 연구자들은 그 외에 임상양상을 추가하여 주기준으로 1) 기관지확장제 투여 후 FEV1이  $\geq 15\%$ 이면서  $\geq 400$  ml의 증가, 2) 객담의 호산구 증가, 3) 40세 이전의 천식 진단을 부기준으로, 1) 총 IgE의 증가, 2) 아토피 과거력, 3) 기관지확장제 투여 후 FEV1이  $\geq 12\%$ 이면서  $\geq 200$  ml의 증가가 2번 이상 나타남을 제시하였고, 이중 주기준이 2개 이상이거나 주기준이 1개이면서 부기준이 2개 이상 충족되면 “mixed COPD-asthma phenotype”으로 진단할 것을 제시하였다<sup>2</sup>. Louie 등<sup>3</sup>은 주기준으로 1) 같은 환자에서 천식과 COPD를 모두 진단 받은 경우, 2) 아토피의 과거력 혹은 증명된 검사 결과, 3) 40세 이상, 4) 기관지확장제 투여 후 FEV1  $< 80\%$ 이면서 FEV1/FVC  $< 70\%$ 를, 부기준을 기관지확장제 투여 후 FEV1의 증가가 15% 이상이거나 12% 이상이면서 200 mL 이상인 경우로 제시하였다. 2014 Global Initiative for Asthma (GINA)에서 ACOS을 천식과 COPD의 여러 특징을 가지면서 기도폐쇄를 특징으로 하는 질환으로 기술하였다. 또한 성인에서 호흡기 증상을 가진 환자에서 단계적 접근방법을 제시하였다. 첫째, 임상적 소견, 이학적 소견, 방사선학적 소견과 설문을 통해 만성기도질환 환자 여부를 확인한다. 둘째, 천식과 COPD에 좀 더 합당한 11개의 소견을 포함한 체크박스를 통해 표시하고 각각의 질환의 특징이 3개 이상 확인되고 다른 원인이 배제되는 경우에 천식과 COPD를 진단할 수 있으며, 천식과 COPD 질환의 소견이 비슷한 숫자로 나타날 때 ACOS을 고려할 수 있다고 제시하였다. 셋째, 폐활량검사 시행을 권고한다. 특히 초기방문과 이후 방문, 가능하면 치료전과 후에 시행을 권고한다. 폐활량검사를 통해 기도폐쇄를 확인할 수 있지만, COPD, 기도폐쇄를 동반한 천식과 ACOS을 감별에는 제한적이다.

### 3. 유병률과 위험인자

ACOS 유병률에 대해서는 연구가 많지 않은 편이다. 또한 각각의 연구마다 ACOS의 정의가 달라 아직까지 정확한 유병률을 제시하는 데 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 그간 연구 결과에서 공통적으로 관찰되는 점은 ACOS 유병률이 결코 적지 않다는 것이다. 문헌마다 차이는 있지만 만성기도폐쇄 환자 중 ACOS 유병률은 약 15~55%로 보고되고 있으며, 나이와 성별에 따라 차이가 있다<sup>1,4,6</sup>. 또한 의사진단에 의한 ACOS 유병률은 15~20%로 보고되고 있다<sup>3</sup>. ACOS 발병의 위험인자로는 10갑년 이상의 흡연, 아토피, 유년기의 중증천식과 고령 등이 있다<sup>3</sup>. 고령에서 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 두 질환의 감별이 어려우며, 많은 환자들이 ACOS의 소견을 보인다.

### 4. 병태생리

천식과 COPD는 기도의 만성 염증, 기도폐쇄와 기도과민성이라는 공통된 병태생리를 가지고 있다. 기도의 만성염증 소견에서 천식은 알레르기 반응을 기본으로 하는 호산구성 염증 질환이고, COPD는 흡연 등에 의한 호중구성 염증 질환이다. 하지만 이런 각각의 특징들이 반대의 질환에서도 흔하게 관찰될 수 있다. 담배를 피우는 천식 환자의 경우 기도에서 호중구성 염증 반응이 흔하게 관찰되고, 이런 환자들은 스테로이드제에 의한 치료 반응이 떨어지는 것으로 잘 알려져 있다. 또한 COPD 급성 악화 환자에서 호산구성 염증 반응이 관찰되기도 한다. 따라서 두 질환의 병태생리가 상당부분 중복됨을 알 수 있다. 천식과 COPD 모두 기도폐쇄의 소견이 관찰되며 이는 중심기도와 소기도를 포함한 말초기도 모두 관여하여 기도 폐쇄가 나타난다. 또한 기도개형이 전 기관지에 발생할 수 있으며, 특히 COPD와 오래 진행된 천식 환자에서 소기도의 기도개형이 주로 나타나며, 이러한 변화는 중요한 임상적 의미와 함께 주요 약제의 표적 대상이 되는 부분이다. 기도과민성은 대부분의 증상이 있는 천식환자와 COPD 환자의 약 2/3 정도에서 관찰된다<sup>7</sup>. 이러한 사실들을 종합 해 보면 ACOS 환자들은 천식과 COPD에서 보일 수 있는 혼한 병태생리가 중복되어 나타날 것으로 사료된다.

### 5. 임상양상

기존의 연구에 따르면 ACOS 환자들의 임상 양상이 각각의 질환에 비해 불량함을 알 수 있다. ACOS 환자들은

COPD 환자에 비해 나이가 젊으며, 흡연갑년이 적다. 또한 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 낮았으며<sup>5</sup>, 잦은 악화를 경험하였다<sup>1,4,8</sup>. 또한 Rhee 등<sup>9</sup>의 우리나라 보고에서 COPD 환자와 비교했을 때 ACOS 환자가 훨씬 더 자주 응급실에 내원하였고 자주 입원하였으며 의료비 지출도 많았다. 또한 미국 NHANES III 대상 환자를 수년간 추적관찰한 결과 ACOS 환자가 천식이나 COPD 환자에 비해 유의하게 사망률이 높았다<sup>10</sup>.

## 6. 치료

ACOS 치료 목표는 증상 감소, 삶의 질 향상, 급성악화와 질환의 진행 예방과 약물에 의한 부작용을 줄여서 이환율과 사망률을 줄이는 것이다.

ACOS 환자들은 약물치료뿐만 아니라 금연, 호흡재활, 인플루엔자 및 폐렴구균 백신접종과 동반질환의 치료를 같이 병행하여야 한다<sup>11</sup>. 흡연은 호흡기 증상을 증가시키며 연간 FEV<sub>1</sub> 감소를 가속화시키고, 흡입스테로이드(ICS)나 전신성 스테로이드 투여의 치료 효과를 감소시키므로 천식, COPD 환자와 마찬가지로 ACOS 환자에서도 금연은 강력하게 권고해야 한다. 아토피가 있다면 알레르겐 회피요법도 고려해야 한다. 천식과 COPD 약물치료 대부분의 연구에서 ACOS 환자들은 제외되어 있고 ACOS 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구가 없어서 약물치료에 대한 근거가 부족하다.

스페인 가이드라인에서는 ACOS 환자에서 초기치료로 ICS와 흡입지속성베타-2작용제 병합용법을 권고하고, 증상이 심한 환자에서는 ICS + 흡입지속성베타-2작용제 + 흡입지속성항콜린제의 삼제요법을 사용할 것을 제시하고 있다<sup>12</sup>.

2014 Global Initiative for Asthma (GINA)에서는 불가피한 경우에는 천식가이드라인에 따라 치료시작을 제시하고 있다. 이는 천식환자에서 ICS가 이환율과 사망률 감소에 가장 중요한 약제이기 때문이다. 또한 천식이나 ACOS 가능성이 높고 COPD의 가능성이 불확실할 경우 천식 가이드라인에 따라 ICS + / - 흡입지속성베타-2작용제 사용을 추천하며 단독 흡입지속성베타-2작용제 사용이 되지 않도록 해야 하며, 또한 COPD 가능성이 높은 경우 흡입지속성베타-2작용제 + / - ICS 사용을 추천하며 단독 ICS 사용이 되지 않도록 제시하고 있다. 치료에 반응이 없거나 증상이 지속되는 경우, 진단이 불확실한 경우, 비정상적인 증상과 징후가 있는 경우와 치료에 영향을 줄 만한 동반질환이 있는 경우에는 전문가에게 의뢰를 권하고 있다.

GOLD와 GINA 가이드라인에 비추어보면 ACOS 환자에서도 ICS를 갑자기 중단하면 악화가 발생할 가능성이 있다. 하지만, ICS가 ACOS 환자에서 급성악화 예방, 생존율 향상과 폐렴 발생의 증가에 대한 근거가 부족하여 추가 연구가 필요하다. 또한, ACOS 환자에서 흡입지속성베타-2작용제 단독이 사망 위험을 증가시키는지에 대해서는 주의 깊은 관찰과 추가연구가 필요하다. ACOS 급성악화 치료에 대한 연구도 없으므로 현재로서는 천식과 COPD 급성악화 치료 지침에 근거하여 상황에 따라 결정해야 할 것으로 사료된다.

Louie 등<sup>3</sup>은 ACOS 환자에서 스테로이드가 필요하다면 12일 프레드니솔론 치료(40 mg×3일, 30 mg×3일, 20 mg×3일, 10 mg×3일 요법)를 한 후 증상조절, 호기질소 50% 이상 감소와 FEV<sub>1</sub> 5% 이상 증가의 반응을 보일 때 저용량의 프레드니솔론(1~3 mg)과 함께 고용량의 ICS + 흡입지속성베타-2작용제를 사용할 것을 제시하였다. 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제의 병합요법은 단일 약제에 비해 기관지확장효과가 있어 흡입지속성항콜린제 추가 사용할 때 2주 사용 후 폐기능의 호전여부를 확인하고, 호전이 없는 경우 흡입지속성베타-2작용제 중단을 제시하였다. 항 IgE 항체는 IgE 수치가 30~700 IU/L이면서 아토피가 있는 환자에서 사용해 볼 수 있으며, 아나필락시스 부작용 모니터링이 필요하다. 천식이 동반되어 있는 환자에서 몬테루카스트는 2~6주간 사용할 수 있으며, 임상적 반응이 없거나 호기질소가 50% 이상 감소하지 않으면 중단할 것을 제시하였다. 저용량의 테오필린 투여는 스테로이드 저항성을 줄일 목적으로 사용해볼 수 있으나 2~6주간 사용하여 임상적 호전이 없으면 중단할 것을 제시하였다. COPD 치료제로 사용되는 phosphodiesterase4 억제제는 추가 연구 필요하며 전문가가 판단하여 투여 여부를 결정해야 할 것으로 사료된다. 환자에 따라 가래, 기관지폐포세척액, 기관지 조직검사를 통해 호산구 염증 여부를 확인해 볼 수 있다. 여러가지 치료에 반응이 없는 경우 FEV<sub>1</sub>이 정상 예측치의 60%가 넘는 환자에서 bronchial

thermoplasty을 고려해 볼 수 있다. 현재 천식과 COPD에 연구되어지고 있는 여러 신약과 사이토카인 억제제 및 항염증 치료제들은 향후 연구가 필요한 상태이다.

## 참 고 문 헌

1. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
2. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
3. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
4. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.
5. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-7.
6. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8.
7. Postma DS, Kerstjens HA. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S187-92.
8. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al; COPDGene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
9. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.
10. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8:400-7.
11. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011;40:42-9.
12. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria* 2012;44:425-37.

## II 미세먼지가 호흡기 건강에 미치는 영향

홍윤기

강원대학교병원 내과, 환경보건센터

Key Words: Air pollution, Particulate matter, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Corresponding author: Yoonki Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Environmental Health Center, Kangwon National University Hospital, 156, Baengnyeong-ro, Chuncheon 200-722, Korea

Tel: +82-33-258-9369, Fax: +82-33-255-6567, E-mail: h-doctor@hanmail.net

### 1. 서론

1952년 영국 런던에서는 5일간의 스모그로 인하여 약 4,000여명이 사망하게 되었고, 대중들이 대기오염의 건강영향에 대한 관심을 가지는 중요한 계기가 되었다. 이 사건 이후로 대기오염에 관한 연구 및 국가적 관리가 본격적으로 시작되었다고 할 수 있다. 이후의 많은 연구들을 근거로 하여 현재 미국 환경청에서는 일산화탄소(CO), 납(Lead), 이산화질소(NO<sub>2</sub>), 오존(Ozone), 아황산가스(SO<sub>2</sub>), 입자성 물질(particulate matter, PM) 등 6개의 대기오염원에 대한 노출시간, 허용량 등에 대한 기준을 제시하고 있고, 우리나라 환경부에서도 벤젠을 추가한 7개의 대기오염원에 대한 기준치를 제시하고 지속적으로 모니터링하고 있다.

이와 같은 오염물질 배출에 대한 규제를 통하여 대기오염이 건강에 위협요소가 크게 감소할 것이라고 생각하였으나, 최근 미국, 유럽 등의 국가에서 대기오염 수준을 낮게 유지하였음에도 불구하고 여전히 대기오염 정도와 이환율 및 사망률과 많은 관련성이 있다고 보고되고 있다. 세계보건기구는 2012년 대기오염과 관련하여 약 700만 명이 사망하는 것으로 보고하였고<sup>1</sup>, 이는 전체 사망의 8분의 1에 해당하는 수치이다. 대기오염 관련 사망과 연관된 주요 질병으로는 허혈성 심질환, 뇌졸중, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 폐암, 어린이 하기도 감염이 보고되었다. 우리나라에서도 1990년대부터 대기오염의 위험성을 인지하고 건강영향에 대한 연구 및 국가적 관리를 진행하고 있으나, 황사 등의 영향으로 아직까지는 대기오염의 농도가 비교적 높게 유지되고 있는 실정이다.

현재까지 대기오염이 심혈관 및 호흡기계 등의 질환으로 인한 입원 및 사망의 증가와 관련이 있다고 알려져 있으나, 대기오염의 종류, 농도에 따라 각 질환에 미치는 영향의 구체적 인과관계는 많이 규명되지 않았다. 본 기고에서는 대기오염물질 중에서 위해성이 큰 것으로 알려지고 있는 미세먼지를 중심으로 건강 영향에 관해 알아보고, 여러 질환 중에서도 특히 호흡기 건강에 미치는 영향에 대해서 자세히 살펴보고자 한다.

### 2. 미세먼지가 호흡기계에 영향을 미치는 과정

대기오염 물질은 입자상 물질과 가스상 물질로 나눌 수 있는데, 입자상 물질(PM)의 경우 가스상 물질(Ozone, SO<sub>2</sub>, CO, NO<sub>2</sub> 등)의 경우보다 실제 개인 노출과의 상관관계가 큰 것으로 보고되고 있어, 대기오염에 의한 건강영향평가를 연구할 때 PM이 많이 사용되고 있다. 보통 매우 작은 입자만 폐로 흡입되기 때문에, 건강에 영향을 미치는 입자상 물질을 측정할 때 10 μm 이하 및 2.5 μm 이하의 입자상 물질(PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>)인 미세먼지가 주로 사용된다.

비교적 입자가 큰 PM은 주로 토양이나 지각 물질에서 유래한 반면, 미세먼지는 주로 제조, 운송, 에너지 생산에서 발생하는 화석연료의 연소에서 발생한다. 실제적으로 미세먼지의 크기와 성분은 매우 복잡하고 다양하며, 입자의 크기, 표면적, 성분이 건강영향의 양상 및 정도를 결정하게 된다. 일반적으로 입자의 크기가 작을수록 폐 깊숙이 침투할 수 있어 건강의 위험도가 더 증가되는 것으로 알려져 있다<sup>2</sup>.

폐에서 PM이 침적하는 주요 기전은 밀착(impaction), 침전(sedimentation), 확산(diffusion)이다<sup>3</sup>. 밀착은 100  $\mu\text{m}$  이상의 PM이 침적하는 기전으로 알려져 있고, 침전은 중력 자체의 힘 아래로 떨어지면서 발생하는데 0.1~50  $\mu\text{m}$  PM이 영향을 받는다. 확산은 더 작은 물질의 침적하는 기전으로 소기도 및 가스교환 장소에서 무작위 가스이동으로 대체된다. 미세먼지는 주로 침전, 확산을 통하여 호흡기계에 영향을 미치는 것으로 보고된다.

PM이 흡입되었을 때 호흡기관에서 작용하는 방어기전에서 상피표면액(epithelial lining fluid, ELF) 및 폐포대식세포(alveolar macrophage, AM)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. ELF에 존재하는 surfactant는 6  $\mu\text{m}$  이하의 PM을 치환하여 점액성모 청소(mucociliary clearance)를 쉽게 하도록 만드는 작용을 하고<sup>4</sup>, surfactant의 단백질들은 대식세포가 PM을 감지하여 제거하도록 도와주기도 한다<sup>5</sup>. AM은 점액성모 청소 및 기침으로 제거하지 못한 입자들을 제거하는 주요 역할을 한다<sup>6</sup>. 실제로 한 연구에서는 PM의 정도와 AM의 개수 사이에 직접적인 양의 상관관계를 보여주기도 하였다<sup>7</sup>. 또한 최근의 몇 연구들에서는 입자의 크기가 작을수록 입자의 수가 많고 전체 표면적이 커서 강한 염증 반응을 유발하여 더 위험할 수 있다고 보고하였다<sup>8,9</sup>.

대기오염 농도가 증가함에 따라 위에서 언급한 방어기전에 손상을 받거나, 방어 과정 중 발생하는 염증반응에 의해서 해로운 건강영향이 나타날 수 있다. 실험적으로 AM이 전체 부피의 60% 이상의 물질을 대식하였을 때 대식작용과 화학작용이 억제되었고<sup>10</sup>, 대식된 PM의 양이 전체 AM 부피의 6%만 되어도 점액성모 청소가 감소하는 것으로 보고되었다<sup>11</sup>. 또한, PM을 대식하는 과정에서 나타나는 AM의 활성화는 활성산소, 단백분해효소, 염증매개체, 성장조절 단백질 등 폐 염증에 관여하는 물질들을 많이 분비하여 폐손상을 유발하게 된다<sup>12,13</sup>.

### 3. 미세먼지의 건강 영향 - 역학적 연구결과

1952년 런던 스모그 이후 1970~1980년대 미국 및 체코 등의 도시들에서 대기오염 증가와 사망률이 관계가 있다는 몇 개의 연구들이 발표되었지만<sup>14-17</sup>, 연구들은 주로 단면적 분석(cross-sectional)을 통해 이루어졌고 흡연 등의 다른 변수들을 보정하지 않았기 때문에 결과에 많은 비판을 받았다. 대기오염이 사망률에 미치는 영향에 대해서 본격적인 주목을 받게 된 것은 1993년 ‘미국 6개 도시에서의 대기오염과 사망과의 관련성’ 연구가 발표된 이후이다<sup>18</sup>. 이전까지 대기오염 연구에서 비판적으로 제기되었던 문제점들을 극복하기 위해, 전향적 코호트 연구로 진행되어 8,111명의 미국인을 14~16년간 추적 관찰한 결과 담배와 다른 가능한 위험인자 등을 모두 보정한 후에도 대기오염과 사망이 관련이 있음을 보여주게 되었다. 이 연구에서는 가스상 물질 및 PM을 포함한 대기오염 물질들 중에서 입자가 작은 미세먼지가 사망과의 관련성이 가장 크다는 결과도 보여주었다.

이후 미세먼지를 포함한 대기오염 물질의 독립적인 효과를 확인하기 위해 많은 연구들이 진행되었지만, 지역적, 계절성 등의 차이는 극복하지 못하여 일반화된 결과를 도출하기 어려웠다. 이러한 상황에서 시계열 분석을 통하여 PM<sub>10</sub>의 독립적인 효과에 대한 신뢰성 있는 연구 결과가 2000년도에 발표되었다<sup>19</sup>. Samet 등<sup>19</sup>은 미국 20개 도시에서 1987년에서 1994년 사이 PM<sub>10</sub>, Ozone, CO, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> 등과 사망률과의 관계를 조사하였는데, PM<sub>10</sub>이 다른 오염원들을 모두 보정한 후에도 전체 사망, 심혈관계 사망, 호흡기계 사망과 관련성이 있음을 확인하였다. 또한 PM<sub>10</sub>의 농도가 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  증가할수록 전체사망률 0.51%, 심혈관 및 호흡기계 질환으로 인한 사망률이 0.68% 증가함을 보여주었다. 이 연구는 지금까지도 PM<sub>10</sub> 농도에 대한 국가 정책 기준을 마련하는 데 중요한 논거로 이용되고 있다. 2001년 유럽에서도 8개 도시에서 미세먼지에 의한 건강영향에 관한 연구한 결과가 발표되었는데<sup>20</sup>, PM<sub>10</sub> 농도가 증가할수록 천식 및 COPD로 인한 입원이 증가하였다.

이후 입자의 직경이 작을수록 폐흡입을 통한 건강 영향이 클 것이라는 이론적 바탕이 있고 PM<sub>10</sub>이 건강에 미치는 악영향이 확인되면서, 초미세먼제인 PM<sub>2.5</sub>가 건강에 미치는 영향에 대해서도 많은 연구가 진행되었다. 2006년

Dominici 등<sup>21</sup>은 PM<sub>2.5</sub>의 독립적인 건강 영향에 대해 앞서 PM<sub>10</sub>의 연구 결과와 마찬가지로 검증된 통계적 분석으로 증거 수준이 높은 연구 결과를 발표하였다. 1999년부터 2002년까지 204개 미국 도시에서 건강보험 청구를 바탕으로 조사한 연구에서 기온, 지역 등을 보정한 후에도 PM<sub>2.5</sub> 노출이 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 부정맥, 심부전, 만성폐쇄성 폐질환, 호흡기계 감염 등의 입원을 증가와 모두 관계 있음을 보여주었다. 이 연구도 현재 PM<sub>2.5</sub> 농도에 대한 국가 정책 기준을 마련하는 데 중요한 근거로 이용되고 있다.

#### 4. 기타 대기오염 물질에 의한 건강 영향 - 역학적 연구 결과

미세먼지 외 대기오염 물질들 중 Ozone, NO<sub>2</sub>, CO 등이 건강에 해로운 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 1950년 대기물질 중 Ozone이 확인된 이후로 Ozone에 관한 연구들은 상반된 결과들을 보여 주었지만, 2004년 Bell 등<sup>22</sup>은 Ozone의 독립적인 위해성을 확인해 주었다. 1987년부터 2000년까지 95개 미국도시에서 Ozone 노출과 사망률과의 관계를 분석한 결과 PM, 계절, 날씨 등을 보정한 후에도 1주일간 평균 Ozone 농도 10 ppm의 증가는 전체사망률(0.52%), 심혈관 및 호흡기계 사망률(0.64%) 증가와 관련이 있었다. NO<sub>2</sub>는 주로 교통량 증가와 관련된 대기오염의 마커로 연구되었는데, Hoek 등<sup>23</sup>이 1986년부터 1994년 네덜란드에서 조사된 바에 따르면 black smoke 및 NO<sub>2</sub> 지속적 노출이 기대 여명 감소와 영향이 있음을 보고하였다. CO도 초기에는 독성 효과에 대한 연구결과들이 보고되어 여러 국가에서 모니터링하고 있지만, 최근 한 연구에서는 대기 중 저농도의 CO 단기 노출이 호흡기계 감염으로 인한 입원을 감소와 관련이 있다고 보고된 바도 있어<sup>24</sup>, CO의 독립적인 건강 영향에 대한 추가적인 정밀한 연구가 필요한 상황이다.

#### 5. 대기오염 장기 노출에 의한 건강 영향

미세먼지를 포함한 다양한 대기오염 물질이 COPD 등의 호흡기계 질환 환자에 부정적 영향을 준다는 연구는 많이 발표되었지만, 대부분의 연구들은 단기적 노출에 의한 급성 영향에 관한 결과들이었다. 미세먼지가 호흡기 질환의 발생이나 진행에 미치는 영향을 보여주는 연구 결과는 적은 상태이다. 최근 덴마크의 한 지역에서 35년간의 개인별 평균 NO<sub>2</sub> 노출을 계산하고 후반 14년간의 입원을 분석하였는데, 평균 NO<sub>2</sub> 증가와 COPD 발생(COPD로 인한 첫 입원)의 관련성을 확인할 수 있었다<sup>25</sup>. 또한 캐나다 한 연구팀은 건강보험 자료를 이용하여 5년간의 대기오염 노출 후 4년간의 새로운 COPD 입원에 대해서 분석하였는데, black carbon이 COPD 입원 및 사망과 관련성이 있었다고 보고하였다. 이 연구에서 미세먼지인 PM<sub>2.5</sub>는 관련성이 없는 것으로 나타났다<sup>26</sup>. 개연성이 남아있기는 하지만 아직까지 장기적인 미세먼지 노출이 COPD 발생 및 악화에 관여한다는 증거는 없어 보인다. 앞으로 장기 추적한 데이터들이 축적되고 발전된 분석 방법을 적용하여 종류별 대기오염의 장기적인 노출에 의한 COPD 등 호흡기 질환의 변화를 규명할 수 있을 것으로 기대된다.

#### 6. 결론

대기오염에 대한 국민들의 관심과 우려가 증가하고 있고, 국내외 연구 결과들도 대기오염이 건강에 미치는 악영향을 경고하고 있다. 하지만 대기 오염의 종류, 노출 정도와 여러 질환들의 악영향에 대한 구체적 인과관계를 규명하는 일은 아직 연구가 더 필요한 상황이다. 국내에서는 황사 및 미세먼지의 영향이 이슈화되고 있지만, 아직까지 오염 수준은 높게 유지되고 있는 실정이다. 또한 인종, 지역 등에 따라 대기오염에 대한 건강 영향에도 차이가 나타날 수 있다. 국내에서의 대기오염 영향과 건강영향에 관련된 자료를 축적하고, 대기오염 종류별 질환에 대한 영향 정도를 정량적으로 분석하는 것은 향후 예방 및 관리에 대한 국가 정책을 수립하는데 중요한 근거가 될 수 있으므로 연구자들의 많은 관심이 필요하다.



## 참 고 문 헌

1. World Health Organization. Burden of disease from the joint effects of household and ambient air pollution for 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
2. Miller FJ, Gardner DE, Graham JA, Lee RE Jr, Wilson WE, Bachmann JD. Size consideration for establishing a standard for inhalable particles. *J Air Poll Control Assoc* 1979;29:610-5.
3. Stuart BO. Deposition and clearance of inhaled particles. *Environ Health Perspect* 1976;16:41-53.
4. Schürch S, Gehr P, Im Hof V, Geiser M, Green F. Surfactant displaces particles toward the epithelium in airways and alveoli. *Respir Physiol* 1990;80:17-32.
5. Kendall M, Tetley TD, Wigzell E, Hutton B, Nieuwenhuijsen M, Luckham P. Lung lining liquid modifies PM(2.5) in favor of particle aggregation: a protective mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L109-14.
6. Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein J. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 1992;97:193-9.
7. Brain JD. Mechanisms, measurement, and significance of lung macrophage function. *Environ Health Perspect* 1992;97:5-10.
8. Gilmour PS, Ziesenis A, Morrison ER, Vickers MA, Drost EM, Ford I, et al. Pulmonary and systemic effects of short-term inhalation exposure to ultrafine carbon black particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;195:35-44.
9. Johnson RL Jr. Relative effects of air pollution on lungs and heart. *Circulation* 2004;109:5-7.
10. MacNee W, Donaldson K. Mechanism of lung injury caused by PM10 and ultrafine particles with special reference to COPD. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:47s-51s.
11. Morrow PE. Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs. *Fundam Appl Toxicol* 1988;10:369-84.
12. Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein J. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 1992;97:193-9.
13. Zhou H, Kobzik L. Effect of concentrated ambient particles on macrophage phagocytosis and killing of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36:460-5.
14. Lave LB, Seskin. Air pollution and human health. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1977.
15. Evans JS, Tosteson T, Kinney PL. Cross-sectional mortality studies and air pollution risk assessment. *Environ Int* 1984;10:55-83.
16. Ozkaynak H, Thurston GD. Associations between 1980 U.S. mortality rates and alternative measures of airborne particle concentration. *Risk Anal* 1987;7:449-61.
17. Bobak M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-88. *Lancet* 1992;340:1010-4.
18. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9.
19. Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000;343:1742-9.
20. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860-6.
21. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006;295:1127-34.
22. Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *JAMA* 2004;292:2372-8.
23. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002;360:1203-9.
24. Tian L, Qiu H, Pun VC, Lin H, Ge E, Chan JC, et al. Ambient carbon monoxide associated with reduced risk of hospital admissions for respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1240-5.
25. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:455-61.
26. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:721-7.

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

## 1. 서론

Tuberculosis (Tb) destroyed lung은 결핵을 앓고 난 후 그 후유증으로 폐가 파괴되어 발생하는 질환이다. 정도의 차이는 있지만 Tb destroyed lung 환자들은 폐 기능이 저하되어 있는 경우가 많고, 그로 인해 호흡곤란과 같은 증세를 같이 가지고 있는 경우가 많다. Tb destroyed lung은 국내 및 결핵 유병률이 높은 지역에서 흔히 접하고 있는 질환이나, 이 질환에 대한 정확한 임상양상이나 치료법이 정립되어 있지 않은 상태이다.

## 2. 결핵과 폐기능 장애

이전 많은 연구에서 결핵을 앓은 후 폐쇄성 폐기능 장애가 발생할 수 있음이 밝혀졌다. Willcox과 Ferguson<sup>1</sup>은 결핵을 앓은 후 최대 16년까지 환자를 추적관찰한 결과 약 68%에서 기도폐쇄가 발생한 것을 관찰하였다. 남아메리카에서 시행한 PLATINO 연구에서도 동일한 결과를 보여주었다. 남미 5개 국가에서 5,571명의 40세 이상 인구집단을 조사해본 결과 과거 결핵 병력이 있는 사람의 30.7%에서 기도폐쇄( $FEV_1/FVC < 0.7$ )가 관찰되었는데 반해, 결핵 병력이 없는 사람에서는 단지 13.9%만이 기도폐쇄가 발견되었다<sup>2</sup>. 남아프리카공화국에서 그간 조사한 연구자료를 종합해 보면 결핵의 병력이 COPD 발생에 중요한 risk factor가 됨을 유추해 볼 수 있다(Table 1)<sup>3</sup>.

## 3. Obstructive Pattern의 폐기능 장애 발생 기전

폐결핵으로 인한 obstructive pattern의 폐기능 장애 발생기전은 현재까지 정확히 증명되지는 않았으나, 전문가들의 의견에 따르면 다음과 같이 정리해 볼 수 있다<sup>4</sup>. 첫째, 기관지 결핵을 앓고 나면 그 후유증으로 인해 기도가 좁아져 비가역적인 airway obstruction이 발생할 수 있다. 둘째, 결핵성 임파선염에 의한 후유증으로 임파선이 커지게 된 경우 extrinsic compression에 의해 기관지가 좁아져 역시 airway obstruction이 발생할 수 있다. 셋째, 결핵이 심하게 발생되었거나, 치료를 제때 받지 못하여 폐 실질이 파괴되게 되면 결과적으로 폐 탄성이 떨어져 말초 기도가 허탈되고 그로 인해 air trapping이 발생할 수 있다. 넷째, Tb destroyed lung 병변은 기관지확장증을 동반한 경우가 많은데, 기관지확장증 병변이 생기면 그로 인해 반복적인 세균 감염이 동반되게 된다. 오랜 기간 이런 반응이 지속되면 결국 이는 폐 염증을 지속적으로 항진시키게 되고, 이런 과정이 아주 오랜 기간 지속되게 되면 궁극적으로 COPD로 진행할 수 있다.

## 4. 임상양상

### 1) 폐기능

앞에서 기술한 것처럼 Tb destroyed lung 환자들은 상당수가 폐기능 장애를 동반한다. Rhee 등<sup>5</sup>이 595명의 환자를 분석해 보고한 결과에 따르면 환자들의 평균 FVC는 61.26%,  $FEV_1$ 은 49.05%,  $FEV_1/FVC$ 는 58.03%였다. 이들 환자

**Table 1.** Association between tuberculosis and lung function deficit/COPD in South African studies (cross-sectional study unless indicated)<sup>3</sup>

Study author (year)	Type of population (n)	TB definition* (sample frequency)	Confounders/covariates controlled	Outcome	OR (95% CI)
General population					
Ehrlich <i>et al.</i> (2004)	National: men (5671), women (8155)	Past TB (2.4%)	Smoking, age, smoky domestic fuel, occupational exposure, education, BMI	Chronic bronchitis	Men: 4.9 (2.6~9.1), women: 6.6 (3.7~11.7)
Ehrlich <i>et al.</i> (2005)	National (13826)	Past TB (2.4%)	Smoking, age, sex, smoky domestic fuel, occupational exposure, race, wealth, education, medical insurance, BMI, rural residence	Wheeze Asthma (self-reported)	3.4 (2.5~4.7) 2.2 (1.5~3.2)
Jithoo (2006)	Community study (3483)	Past TB (9.7%)	Smoking, age, sex, income, education, BMI, occupational exposure, smoky domestic fuel, cannabis, alcohol use, other diseases, including asthma	Chronic bronchitis Wheeze plus breathlessness	1.5 (1.0~2.3) 1.9 (1.3~2.7)
Occupational					
Naidoo <i>et al.</i> (2006)	Coal miners (684)	Past TB (doctor diagnosed) (3.0%)	Smoking, age, height, dust exposure	Chronic bronchitis Usual wheeze	7.2 (2.1~24.2) 8.1 (2.7~24.2)
Adams (2007)	Fish processing workers (643)	Past TB treatment (13%)	Smoking, age, sex Smoking, age, sex, atopy	Chronic bronchitis Asthma symptoms <sup>†</sup>	2.3 (0.8~6.8) 0.7 (0.4~1.7)
Baatjies <i>et al.</i> (2009)	Bakery workers (517)	Past TB treatment (7%)	Smoking, age, sex, atopy	Chronic bronchitis	1.6 (0.4~7.6)
Baatjies <i>et al.</i> (unpublished) <sup>‡</sup>				Asthma symptoms <sup>†</sup>	1.3 (0.6~3.2)
Ross <i>et al.</i> (2010)	Gold miners (cohort 370)	Confirmed TB cases over 4.5 years (50%)	Smoking, age, silicosis, duration of employment, other respiratory diseases	Dyspnoea	2.20 (1.18~4.11)

\*Tuberculosis self-reported unless otherwise indicated.

<sup>†</sup>Recent attack of asthma, or night waking with breathlessness or tight chest.

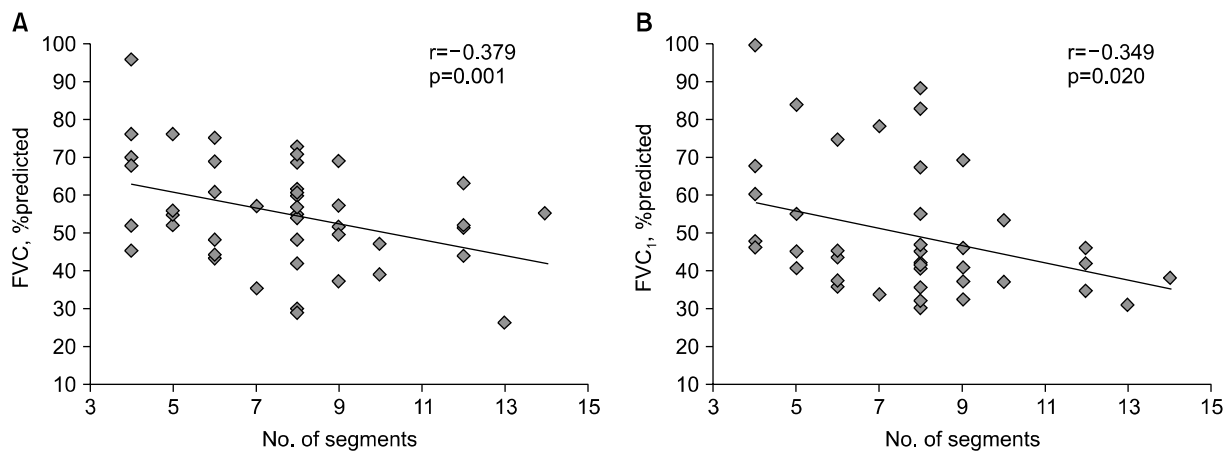
<sup>‡</sup>Results reported are additional analyses not included in the original article, which are cited here for study details.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, TB: tuberculosis, BMI: body mass index.

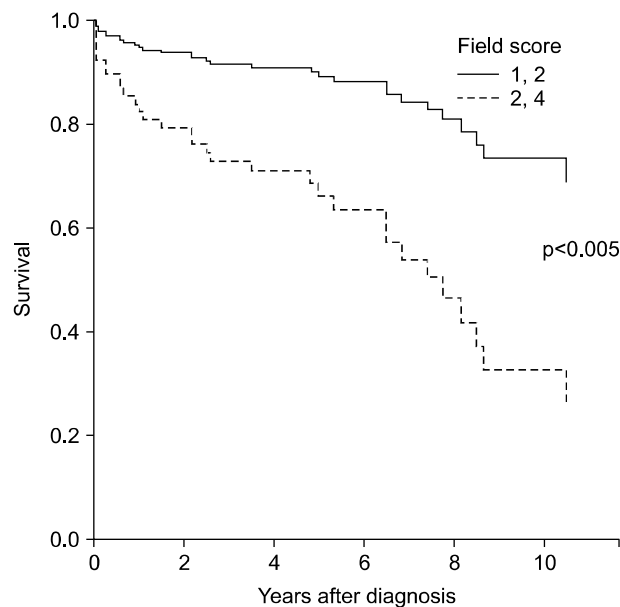
중 FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7의 obstructive pattern을 보인 환자는 전체의 76.8%였다. Ryu 등<sup>6</sup>이 80명의 폐기능을 시행한 Tb destroyed lung 환자를 분석한 결과에서는 평균 FVC는 49.2%, FEV<sub>1</sub>은 41.9%, FEV<sub>1</sub>/FVC는 63.8%였다. 이 두 연구에서 공통적으로 관찰되는 특징은 Tb destroyed lung 환자들이 심한 폐기능 장애를 동반하고 있다는 점과, 상당수의 많은 환자들이 기도폐쇄를 동반하고 있다는 점이다. 또 한 가지 흥미로운 결과는 Tb destroyed lung 환자의 폐기능 장애가 폐 파괴 정도와 유의한 상관관계를 보인다는 점이다. Rhee 등<sup>5</sup>의 연구에서 파괴된 병변의 폐엽 침범 개수와 FVC, FEV<sub>1</sub>과의 유의한 역의 상관관계가 관찰되었고, 44명의 환자를 대상으로 조사한 Chae 등<sup>7</sup>의 연구에서도 유사한 결과가 관찰되었다(Figure 1).

## 2) 급성악화

Tb destroyed lung 환자는 여러가지 면에서 COPD와 유사한 임상양상을 보이는데, 그 중 하나가 급성악화이다. Tb destroyed lung 환자에게 발생하는 급성 악화의 증세는 COPD와 동일하다. 환자는 매일매일의 변동폭을 넘어서는 정도의 심한 호흡곤란, 객담양의 증가가 발생되고 이는 예상치 않은 진료 내원이나 응급실 입원, 중환자실 입실,



**Figure 1.** Correlation between number of destroyed bronchopulmonary segments and FVC, % predicted (A) and FEV<sub>1</sub>, % predicted (B). FVC: forced vital capacity, FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second<sup>7</sup>.



**Figure 2.** Survival curve according to field score for 169 patients with tuberculous destroyed lung<sup>6</sup>.

또는 사망까지 초래하기도 한다. Rhee 등<sup>5</sup>의 연구 자료에 따르면 중증 악화(응급실 내원 또는 병원 입원이 필요한 정도의 악화)가 Tb destroyed lung 환자에게서 매우 빈번하게 관찰되는 것을 볼 수 있다. 한 가지 흥미로운 점은 이들 환자에서 급성 악화의 빈도가 폐기능 장애와 역의 상관관계를 보인다는 점이다. 이런 사실은 COPD에서도 관찰되는 결과로 Tb destroyed lung이 COPD와 유사한 임상양상을 보인다는 점을 뒷받침해 주는 사실 중의 하나이다.

### 3) 예후

Tb destroyed lung 환자들은 상당수가 심한 폐기능 장애를 보이기 때문에 예후가 좋지 않을 것으로 예상해 볼 수 있다. 이들 환자의 예후에 대해 연구가 많이 이루어져 있지는 않으나, Rhy 등<sup>6</sup>이 보고한 연구 결과에 따르면, median 31개월간 추적관찰한 결과 overall mortality는 27.8%였다. Median survival time이 39개월에 불과하여 이들 환자의 예후가 매우 불량함을 알 수 있다. 또한 다변량 분석 결과 폐파괴의 severity가 예후를 예측하는 유의한 인자임

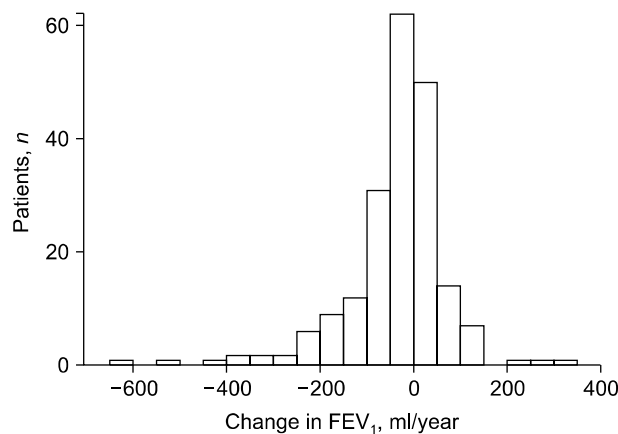


Figure 3. Distribution of change in FEV<sub>1</sub> (ml/year) in patients with TB-destroyed lung<sup>5</sup>.

을 보여주었다(Figure 2).

Tb destroyed lung 환자의 시간에 따른 폐기능 감소에 대한 결과도 환자 진료 시 고려해 보아야 할 요소이다. 상기 질환이 정적인 질환이 아닌 동적인 질환임을 증명하는 가장 좋은 증거는 시간이 지남에 따라 폐 기능이 감소된다는 점이다. 이는 수년~수십년 전에 앓았던 질환의 영향이 지속적으로 미치고 있음을 뜻한다. 이는 아마도 폐실질 파괴에 따른 기관지확장증 병변의 발생과 그로인한 지속적인 감염, 그리고 궁극적으로는 지속적인 폐 염증 증가에 기인할 것으로 사료된다. Rhee 등<sup>5</sup>의 연구에 따르면 Tb destroyed lung 환자에서 시간이 지남에 따라 지속적인 폐기능 감소가 관찰 되었고, 이는 매우 heterogeneous한 양상을 보였다(Figure 3). 저자들은 또한 다변량 분석을 통해 폐기능 감소에 미치는 인자들을 규명하였는데, age, initial FEV<sub>1</sub>, 추적관찰 기간중 급성악화 횟수가 폐기능 감소에 영향을 미치는 유의한 인자로 밝혀졌다.

## 5. 치료

현재까지 Tb destroyed lung의 치료에 대해서는 잘 설계된 연구가 없고 어떠한 진료 지침도 없는 상황이다. 하지만 기존의 Tb destroyed lung 연구 결과들을 종합해 보았을 때 현실적으로 COPD 치료에 사용되는 inhaler 약제를 도입하는 것이 가장 합리적인 방법일 것으로 생각된다. 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 많은 연구에서 Tb destroyed lung 환자들이 폐기능이 저하되어 있고 상당수의 환자들은 obstructive pattern의 폐기능 장애를 보였다. 둘째, Tb destroyed lung 환자들도 COPD와 마찬가지로 잦은 급성악화를 경험하였고, 일부 악화는 입원과 사망에 이를 정도로 심하였다. 셋째, Rhee 등<sup>5</sup>의 연구 결과에 따르면 Tb destroyed lung 환자의 평균 bronchodilator response 값이 5.70%로 낮지 않았으며, 약물치료를 하지 않은 군에 비해 LAMA나 ICS+LABA 약제를 사용한 군에서 폐기능이 유의하게 증가되었다. 현재까지 Tb destroyed lung 환자를 대상으로 흡입제의 역할을 본 연구가 매우 제한적이다. 현재 국내에서 이들 환자를 대상으로 LABA에 대한 prospective study가 진행 중이어서, 향후 이 결과를 바탕으로 좀 더 근거에 기반한 치료를 시행해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

## 6. 결론

Tb destroyed lung은 심한 폐기능 장애를 동반한 질환으로 반복적인 급성 악화와 폐기능의 점진적인 감소를 특징으로 한다. 폐 파괴 정도가 심할수록 예후가 좋지 않은 것이 관찰되었고, 흡입기관지확장제와 흡입스테로이드를 치료제로 고려해 볼 수 있겠다.

## 참 고 문 헌

1. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8.
2. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al; Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
3. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:886-91.
4. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010;15:623-8.
5. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75.
6. Ryu YJ, Lee JH, Chun EM, Chang JH, Shim SS. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with tuberculous destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:246-50.
7. Chae JN, Jung CY, Shim SW, Rho BH, Jeon YJ. CT radiologic findings in patients with tuberculous destroyed lung and correlation with lung function. *Tuberc Respir Dis* 2011;71:202-9.

문지용, 김태형

한양대학교 구리병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation and chronic inflammation that is not limited in the lung. The mainstay of current treatment for COPD is long-acting bronchodilators. Despite of the unmet needs for anti-inflammatory drugs, the major advances in the bronchodilators are a number of once per day inhaled beta2-agonists, muscarinic antagonists and their combinations. A number of novel inhalers have been investigated for clinical utility on the treatment of COPD. This review will summarize current developments in the field.

Key Words: Pulmonary disease, Chronic obstructive, Metered dose inhalers, Dry powder inhalers

Corresponding author: Ji-Yong Moon, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222, Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-31-560-2224, E-mail: moonji@hanyang.ac.kr

## 1. Introduction

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 유해한 만성염증에 의한 기도와 폐실질의 손상과 비가역적인 기류제한이 특징인 질환이다<sup>1</sup>. 폐에 한정된 염증이 아니라 전신적인 염증으로 인한 여러 동반질환이 연관되어 있으며, 이런 동반질환이 COPD의 중등도와 예후에 영향을 준다고 알려져 있다<sup>2</sup>. COPD 치료의 목표는 호흡곤란, 기침, 가래 등의 증상 호전과 폐기능, 운동 능력, 삶의 질을 향상시키고, 급성악화를 예방하며 궁극적으로는 질병의 진행을 늦추고 사망률을 감소시키는 데 있다<sup>3</sup>. 하지만 아직까지 질병의 진행을 늦추거나 사망률을 낮추는 치료제는 없으며 근본적인 염증을 조절하려는 시도도 아직 큰 성과를 내지 못하고 있다. 따라서 현재까지 가시적인 치료제의 발전은 대부분이 흡입제에 국한되어 있다. 본 논고에서는 최근에 허가를 받았거나 효과가 보고된 흡입제에 대해 다루었다.

현재 COPD 치료의 가장 근간이 되는 약제는 흡입지속성기관지확장제(inhaled long-acting bronchodilator)이다. 흡입지속성기관지확장제는 다시 흡입지속성 베타-2작용제(inhaled long-acting beta-2 agonist, LABA)와 흡입지속성 항콜린제(inhaled long-acting muscarinic antagonist, LAMA), 항콜린베타-2작용제(muscarinic antagonist and beta-2 agonist, MABA) 등으로 나뉜다. 새로운 기관지확장제들은 다른 기전에 의한 치료 효과를 갖기보다는 빠른 작용시간(onset of action)과 긴 지속시간(duration of action) 및 향상된 기관지 확장 기능으로 기존 치료 약제의 효과를 높인 것이다.

## 2. Beta-2 Agonist (LABA or ultra-LABA)

대부분 기존의 LABA보다 작용시간이 빠르고 지속시간이 긴 흡입24시간지속성베타-2작용제(ultra-long acting be-

ta-2 agonist, ultra-LABA)이다.

### 1) Abediterol (LAS10097)

Abediterol은 작용시작이 5분으로 빠르면서 역시 24시간 동안 지속되는 ultra-LABA이다. Formoterol과 비슷한 효능과 빠른 작용시간을 갖고 있으면서 indacaterol과 비슷한 긴 지속시간을 나타냈다. 반면에 심박수에 대한 영향은 indacaterol보다 적었다<sup>4</sup>.

### 2) AZD3199

역시 formoterol과 비슷한 빠른 작용 시간과 하루 한 번 흡입하는 긴 지속시간을 보인다. COPD 환자를 대상으로 4주간 Turbuhaler로 투여하여 formoterol 하루 2번( $9\mu\text{g}$ ) 및 위약과 효과를 비교하였을 때, 세 용량(200, 400,  $800\mu\text{g}$ ) 모두 위약과 비교하여 투약 후 0~4시간, 24~26시간의 FEV<sub>1</sub>이 의미있게 증가하였고, 증상완화제(symptom reliever)의 투약도 의미 있게 적었다. 세 용량 모두 위약과 비교하여 clinical COPD questionnaire (CCQ) 점수가 호전되었고, 특히  $800\mu\text{g}$  용량에서는 formoterol보다 의미 있는 호전을 보고하였다<sup>5</sup>.

### 3) Indacaterol (QAB149)

COPD의 치료에 가장 먼저 허가를 받은 ultra-acting LABA이다.  $75\mu\text{g/d}$ 도 COPD 환자의 삶의 질과 호흡곤란을 호전시킨다는 연구가 있으나<sup>6</sup>  $75\mu\text{g/d}$ 는 미국에만 출시가 되었고<sup>7</sup> 다른 국가에서는  $150\mu\text{g/d}$ 와  $300\mu\text{g/d}$ 만 처방이 가능하다. 높은 용량일수록 폐용적 감소와 증상 호전이 뛰어나며,  $150\mu\text{g/d}$ 와  $300\mu\text{g/d}$ 는 모두 salmeterol과 tiotropium보다 의미 있는 폐기능 호전을 보였고<sup>8-11</sup>, 특히  $300\mu\text{g/d}$ 는 formoterol보다 우월하였다<sup>12</sup>. 또한 위약에 비해 삶의 질과 운동 능력을 향상시키고 악화의 빈도를 줄였다<sup>13-15</sup>. 6개월 이상의 연구에서 tiotropium이나 위약 대비 안전성에 차이는 없었다<sup>8,9,16</sup>.

### 4) Olodaterol (BI1744CL)

Formoterol과 비슷한 작용시간을 보이면서 24시간 이상의 지속시간을 보인다<sup>17,18</sup>. COPD 환자에서 2, 5, 10, 20,  $40\mu\text{g}$ 의 효과를 평가한 연구에서는 위약에 비해 모두 의미 있는 폐기능의 호전을 보이면서 뚜렷한 용량 대비 효과를 보였다<sup>19</sup>.

### 5) Vilanterol (GSK642444)

역시 빠른 작용시간과 긴 지속시간을 보이면서 실험적으로는 salbutamol, formoterol, indacaterol보다 베타2 교감 신경 수용체에 대한 선택성이 더 높다<sup>20</sup>. 3, 6.25, 12.5, 25,  $50\mu\text{g}$ 의 용량을 위약과 비교한 연구에서 25와  $50\mu\text{g}$ 의 용량이 위약 대비 24시간 동안 폐기능의 호전이 지속되었으며, 모든 용량이 위약과 비슷한 안전성을 보였다<sup>21</sup>.

## 3. Anti-muscarinic Agents (LAMA)

무스카린성 수용체(muscarinic receptor)에서 아세틸콜린의 작용을 방해하여 기도와 기관지를 확장시킨다. 무스카린성 수용체 중 M1과 M3의 차단이 기관지 확장 작용을 일으킨다. 그 외 M2 수용체는 심장에 존재하며 심근 수축과 맥박 조절, 방실 전도에 관여한다. 따라서 모든 흡입항콜린제는 빈맥이나 부정맥과 같은 부작용의 위험이 있다. 최근까지는 tiotropium이 유일한 흡입지속성항콜린제였으나 최근 새로운 약제들이 개발되었고 이중 일부는 이미 몇 나라의 시장에 출시되었다.

### 1) Aclidinium Bromide (LAS-34273)

무스카린성 수용체중 M2에 대한 반감기는 4.7시간, M3에 대한 반감기는 29.2시간으로 M3에 대한 친화성이 크다.



또한 플라즈마(plasma)에서는 비활성 대사물로 가수분해(hydrolysis)되어 전신작용이 크지 않다<sup>22</sup>. 초기에 하루 1번 흡입하는 용법으로 개발되었으나 phase IIb 연구를 통해 하루 2번 흡입하는 것이 더 효과적인 것으로 알려졌다<sup>23</sup>. FEV1 < 80%의 COPD 환자를 대상으로 12주와 24주간의 진행된 이중맹검 연구에서 위약에 비해 폐기능, 삶의 질, 호흡곤란이 의미 있게 호전되었다<sup>24,25</sup>. 2012년 유럽과 미국에서 COPD의 유지 치료제로 허가를 받았다<sup>26</sup>.

## 2) Glycopyrronium (NVA237)

Tiotropium에 비해 M2 수용체 대비 M3 수용체에 대한 선택성이 높아서 전신적인 심혈관에 대한 작용이 적다<sup>27</sup>. 또한 tiotropium의 작용 시간이 약 3시간인데 비해 glycopyrronium은 작용시간이 5분으로 더 빠르다<sup>28,29</sup>. 위약과 비교한 GLOW1 연구에서 폐기능 호전이 우월함을 보였고<sup>30</sup>, 역시 위약한 비교한 GLOW2 연구에서는 폐기능뿐 아니라 호흡곤란, 삶의 질, 급성악화의 호전에서도 우월함을 보였다. 또한, open label로 비교한 tiotropium과는 비슷한 임상적 효과를 나타냈다<sup>31</sup>. Cycle ergometry로 위약과 운동 능력(exercise tolerance)을 비교한 GLOW3 연구에서는 투약 1일째에는 10%, 투약 21일째일 때 21%의 향상을 보였다<sup>32</sup>. 또한 위약이나 tiotropium 대비 부작용의 빈도는 차이가 없었다<sup>30,31</sup>.

## 3) Umeclidinium (GSK573719)

24시간 이상의 긴 작용시간을 갖고 있으며<sup>33</sup> 15.6, 31.25, 62.5, 125  $\mu$ g의 용량과 위약을 비교한 연구에서는 적절한 용량 대비 효과를 보이면서 125  $\mu$ g이 폐기능 호전이 가장 뛰어났다<sup>34</sup>. 단독 제제보다는 복합제로서 연구가 주로 이루어지고 있다.

# 4. Dual Bronchodilator

현재의 COPD 치료 지침은 하나의 흡입지속성기관지확장제로 증상 조절이 되지 않는 COPD 환자에게 두 종류의 흡입지속성기관지확장제를 조합해서 사용할 것을 권고하고 있다. 장기 효과에 대한 근거가 아직 부족한 치료 방법이지만 LABA/LAMA 병합요법은 두 가지 기전이 다른 기관지 확장제를 조합함으로써 더 큰 기관지 확장을 기대할 수 있고, 실제로 폐기능과 증상, 운동능력을 더 호전시키는 것으로 알려져 있다. 8개의 임상연구를 분석한 메타분석에서는 tiotropium과 formoterol 병합요법과 tiotropium 단독요법을 비교하였을 때 병합요법이 FEV1과 FVC, 증상 점수를 더 호전시켰음을 보고하였다<sup>35</sup>. 또한 tiotropium 단독과 tiotropium과 indacaterol의 병합요법을 12주간 투여한 연구에서도 tiotropium에 indacaterol를 추가했을 때 기관지 확장과 폐용적 감소가 더 뛰어남을 보여주었다<sup>36</sup>. 따라서 최근에는 각각의 약제를 함께 쓰는 것(free combination)이 아닌 하나의 약제에 두 가지 성분이 포함된(fixed-dose) 복합제의 개발이 주로 이루어지고 있다. 대부분 하루 한 번 투여하는 ultra-LABA와 LAMA의 조합이지만 많은 COPD 환자가 야간 증상을 호소하는 점을 고려하면<sup>37</sup> aclidinium/formoterol이나 glycopyrronium bromide/formoterol 등의 하루 2번 흡입하는 약제도 여전히 임상적으로 유용할 수 있다.

## 1) Formoterol + Acilidinium (LAS40464)

Aclidinium/formoterol 400/12  $\mu$ g 또는 200/12  $\mu$ g의 복합제에 대한 연구들이 진행 중이다<sup>38</sup>.

## 2) Indacaterol + Glycopyrrolate (QVA149)

QVA149는 하루 한 번 사용하는 지속성기관지확장제인 indacaterol (QAB149)과 glycopyrrolate (NVA237)의 복합제이다. Indacaterol (300, 600  $\mu$ g) 및 위약과의 비교에서 QVA149 (indacaterol/glycopyrrolate 300/50  $\mu$ g)는 단독투여군 및 위약군에 비해 우월한 기관지확장작용을 보이면서 부작용은 위약군과 비슷했다<sup>39</sup>. 최근에 발표된 메타분석에서는 중등증-중증 COPD 환자를 대상으로 QVA149의 사용이 indacaterol 또는 glycopyrrolate를 각각 사용하였을 때 보다 증상 호전, FEV1 증가와 증상완화제 사용 횟수 감소 및 St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)

점수 증가에서 임상적으로 의미 있게 우월함을 보고하였다<sup>40</sup>.

QVA149 (indacaterol/glycopyrronium 110/50  $\mu$ g)는 10개의 임상연구로 구성된 IGNITE 프로그램에 따라 연구가 진행 중으로 각각의 단독 약제 및 tiotropium, fluticasone/salmeterol과의 비교 연구 결과가 발표되고 있다<sup>41</sup>. 위약과 단독 약제 및 tiotropium과 비교한 SHINE 연구에서 QVA149는 위약과 모든 약제보다 삶의 질, 호흡곤란, 폐기능 호전에서 우월하였다<sup>42</sup>. 최근 1년간 악화력이 없는 moderate-to-severe COPD환자를 대상으로 ICS/LABA 복합제인 fluticasone/salmeterol과 비교한 ILLUMINATE 연구에서는 QVA149가 호흡곤란, 폐기능, 구조 약물 사용 빈도에서 우월하였다<sup>43</sup>. 이 연구에서는 LABA 단독제제가 없어 ICS/LABA를 처방함으로써 불필요하게 ICS가 투여되는 현실에서 LABA/LAMA 복합제의 우월성 증명하고자 하였다. BRIGHT 연구에서는 QVA149가 폐용적 과팽창을 호전시킴으로써 운동 능력을 향상시켰다<sup>44</sup>. LAMA 제제인 glycopyrronium 50  $\mu$ g와 tiotropium 18  $\mu$ g와 비교한 SPARK 연구에서는 moderate-to-severe 급성악화의 빈도와 폐기능 및 삶의 질의 향상에서 단일제제에 비해 우월하였다. 또한 안전성을 보고자 52주간 위약과 비교한 ENLIGHTEN 연구에서는 부작용의 빈도가 위약과 비슷하였다<sup>45</sup>. 각각의 제제를 따로 투여하는 free combination과 비교한 BEACON 연구에서는 단일 복합제인 QVA149가 비슷한 임상적인 효과를 보이며 사용에 편리한 이점이 있음을 보고하였다<sup>46</sup>. 또한 BLAZE 연구에서는 위약과 tiotropium보다 호흡곤란과 폐기능 호전에서 QVA149가 더 효과적이며 rescue 약물 사용빈도도 더 낮춤을 보였다<sup>47</sup>. 유럽과 일본에서는 이미 허가를 받고 시장에 출시되었다.

### 3) Olodaterol + Tiotropium

두 개의 용량 비교 연구가 있으며 각각을 단독으로 투여했을 때보다 뛰어난 효과와 비슷한 안전성을 보였다<sup>48,49</sup>. 5  $\mu$ g의 olodaterol과 2.5 및 5  $\mu$ g의 tiotropium을 조합한 약제의 phase III 연구들이 완료되었거나 진행 중이다.

### 4) Vilanterol + Umeclidinium

정상인을 대상으로 한 Phase I 연구에서 Vilanterol (VI) 50  $\mu$ g과 umeclidinium (UMEC) 500  $\mu$ g을 함께 혹은 각각 투여하여 심전도와 심박수 등으로 안전성을 확인하였다<sup>50</sup>. 또한 moderate-to-very-severe COPD를 대상으로 UMEC/VI 500/25  $\mu$ g을 28일간 투약한 연구에서도 위약 대비 폐기능의 호전을 보이면서 안전성의 차이는 없었다<sup>51</sup>. UMEC/VI 62.5/25  $\mu$ g과 UMEC 62.5  $\mu$ g, VI 25  $\mu$ g, 위약과 비교한 연구에서는 치료군 모두 폐기능의 호전을 보였고, UMEC/VI이 각각의 단독약제 보다 우월한 효과를 보였다<sup>52</sup>. UMEC/VI 125/25  $\mu$ g과 각각의 단독약제 및 위약과 비교한 연구에서도 유사한 결과를 얻었다<sup>53</sup>.

## 5. Muscarinic Antagonist and Beta-2 Agonist (MABA)

MABA는 하나의 분자가 항콜린제와 베타2작용제의 두가지 작용을 모두 갖고 있는 것을 말한다<sup>54</sup>. 한 분자이므로 복합제와 달리 두 가지 작용이 고정된 비율로 전폐에 고루 분포할 수 있고, 같은 약동학적 특성과, 같은 세포 내 활성을 가지며, 약제 개발 프로그램을 단순화할 수 있다. 단점이라면 비율이 고정되어 있으므로 환자에 따라서 항콜린 작용과 베타2작용을 조절할 수 없다는 것이다<sup>55</sup>.

### 1) AZD2115

Phase I 연구가 끝나고 phase II 연구들(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01498081, NCT02109406)이 종료 혹은 진행 중이나 아직 결과가 발표된 것은 없다.

### 2) GSK961081

GSK961081은 moderate-to-severe COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 salmeterol보다 크고 salmeterol + tiotropium과 비슷한 기관지 확장 효과를 가지면서 더 빠른 작용시간을 나타내었다<sup>56,57</sup>.

## 6. Inhaled Corticosteroid + Beta-2 Agonist (ICS + LABA)

기존의 ICS 또는 새로운 ICS 제제와 ultra-LABA를 조합한 복합제들에 대한 연구들이 진행되고 있고 있다.

### 1) Beclomethasone + Formoterol (Fostair, Foster)

COPD 환자를 대상으로 한 연구가 완결되었으나 아직 결과는 발표되지 않았다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00929851).

### 2) Ciclesonide + Formoterol

천식 환자를 대상으로 한 연구에서 fluticasone/salmeterol에 비해 열등하지 않은 효과를 보여주었다<sup>58</sup>.

### 3) Fluticasone furonate + Vilanterol (Relovair, Breo Ellipta)

기존의 fluticasone propionate가 아닌 fluticasone furonate를 ultra-LABA인 vilanterol과 조합한 약으로 moderate-to-very-severe COPD 환자에서 fluticasone furonate/vilanterol (FF/VI) 100/25  $\mu$ g 하루 1번 흡입 용량이 fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 500/50  $\mu$ g 하루 2번 흡입한 것 비해 폐기능과 삶의 질의 호전이 차이가 없었고 안전성 또한 차이가 없었다<sup>59</sup>. 2013년 COPD 치료제로 FDA 승인을 받았으며, 심혈관 질환을 가진 COPD 환자를 대상으로 대규모 다국적 연구가 진행 중이다<sup>60</sup>.

### 4) Fluticasone + Formoterol (Flutiform)

천식에 대한 적응증으로 허가되어 시판 중이나 COPD 환자를 대상으로 한 연구는 아직 없다.

### 5) Mometasone + Formoterol (Dulera)

주로 천식 환자를 대상으로 한 연구들이 진행 중이다.

### 6) Mometasone + Indacaterol (QMF149)

COPD 환자를 대상으로 한 phase II 연구가 완결되었으나 아직 결과를 발표하지 않았다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01636076).

### 7) BI54903 + Olodaterol

비스테로이드성 선택적 당질코르티코이드 수용체 작용제(non-steroidal selective glucocorticoid receptor agonist)인 BI54903과 ultra-LABA인 olodaterol의 조합이다. 천식 환자를 대상으로 한 phase II 연구가 완료되었으나 아직 결과를 발표하지 않았다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01428622).

## 7. Triple Inhaler

중증 COPD 환자에서 ICS/LABA/LAMA를 복합하여 사용하는 예는 적지 않지만 이 세 성분의 고정 용량(fixed-dose) 복합제가 실제 얼마나 유용할지는 예측하기 어렵다. 고정된 성분으로 인해 개별 환자에게 적용이 제한적일 수도 있다.

### 1) Triohale (Budesonide + Tiotropium + Formoterol)

일부 국가에서 출시되었다고<sup>61</sup> 하나 관련된 연구 결과는 찾기가 어렵다.

## 8. New Classes of Bronchodilators

그 외에 새로운 계열의 기관지 확장제로는 혈관작용 소장펩타이드(vasoactive intestinal peptide, VIP) 유사체(analogues)인 Ro 25-1553, 포타슘 통로 개시자(K<sup>+</sup> channel openers)인 levcromakalim, Rho 활성효소 억제제(Rho kinase inhibitors)인 Y-27632, 평활근육 마이오신 억제제(muscle myosin inhibitors), 쓴맛 수용체 작용제(Bitter taste receptor agonists)인 quinine 등이 있으나 이들은 혈관 확장 등의 부작용이 있는데 비해 기관지 확장 효과는 크지 않아서 치료제로 사용하기에는 아직 적합하지 않다<sup>62</sup>. 하지만 흡입제로 개발될 경우 전신적인 부작용을 줄이면서 효과를 높일 수도 있다.

## 9. Conclusion & Future Directions

LABA와 LAMA는 COPD 치료에 임상적으로 효과적이다. 한 종류의 기관지 확장제를 투여하는 것보다 LABA-LAMA 병합요법을 하는 것이 더 효과가 뛰어나 가까운 미래에는 LABA/LAMA 복합제가 일반적인 기관지확장제가 될 것이다. 하지만 두 종류의 기관지확장제 모두 COPD의 병인인 염증에 대한 효과는 크지 않아 새로운 치료제에 대한 연구는 중요하다. COPD의 병리기전에 대해 축적된 연구 결과들로 항염증 치료에 대한 기대가 높아지고 있으나 아직까지는 전신적인 부작용과 제한적인 효과만을 보여왔다. 이런 부작용을 극복하기 위해 전신적인 효과가 적으면서 호흡기에 대한 작용은 갖는 흡입제로 투여하는 방법이 유용할 것이며, 향후에는 기관지확장제이면서 항염증 효과를 갖거나 기관지확장제와 항염증제와의 복합제가 새로운 유형의 흡입제로 자리잡을 것이다.

## 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. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
3. Calverley P. Current drug treatment, chronic and acute. *Clin Chest Med* 2014;35:177-89.
4. Aparici M, Gómez-Angelats M, Vilella D, Otal R, Carcasona C, Viñals M, et al. Pharmacological characterization of abediterol, a novel inhaled  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist with long duration of action and a favorable safety profile in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342:497-509.
5. Kuna P, Ivanov Y, Trofimov VI, Saito T, Beckman O, Bengtsson T, et al. Efficacy and safety of AZD3199 vs formoterol in COPD: a randomized, double-blind study. *Respir Res* 2013;14:64.
6. Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Efficacy of indacaterol 75  $\mu$ g once-daily on dyspnea and health status: results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *COPD* 2012;9:629-36.
7. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol—the FDA's review. *N Engl J Med* 2011;365:2247-9.
8. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
9. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- $\mu$ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
10. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al; INTIME study investigators (INdacaterol & TIotropium: Measuring Efficacy). Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010;11:135.

11. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C; INSIST study group. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011;105:719-26.
12. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
13. Beeh KM, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD* 2011;8:340-5.
14. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, et al; INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011;105:1030-6.
15. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:204-11.
16. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta_2$ -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
17. Casarosa P, Kollak I, Kiechle T, Ostermann A, Schnapp A, Kiesling R, et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:600-9.
18. Bouyssou T, Hoenke C, Rudolf K, Lustenberger P, Pestel S, Sieger P, et al. Discovery of olodaterol, a novel inhaled beta2-adrenoceptor agonist with a 24 h bronchodilatory efficacy. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20:1410-4.
19. van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, Rascher J, Pivovarova A, Hamilton AL, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel  $\beta_2$ -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:666-72.
20. Procopiou PA, Barrett VJ, Bevan NJ, Biggadike K, Box PC, Butchers PR, et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem* 2010;53:4522-30.
21. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting  $\beta_2$  agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012;142:119-27.
22. Cazzola M, Page CP, Matera MG. Acclidinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1205-14.
23. Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:248-53.
24. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012;9:90-101.
25. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6.
26. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:729-41.
27. Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:163-73.
28. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med* 2014;14:4.
29. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, et al. The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343:520-8.
30. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res* 2011;12:156.
31. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.

32. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:503-13.
33. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, Buckley PT, Schmidt DB, Burman M, et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345:260-70.
34. Church A, Beerahee M, Brooks J, Mehta R, Shah P. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. *BMC Pulm Med* 2014;14:2.
35. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011;16:350-8.
36. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al; INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
37. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev* 2011;20:183-94.
38. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:775-81.
39. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:1086-91.
40. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014. [Epub ahead of print]
41. Compton C, McBryan D, Bucchioni E, Patalano F. The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:562-73.
42. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
43. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
44. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med* 2014;108:584-92.
45. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107:1558-67.
46. Dahl R, Jadayel D, Alagappan V, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of its monocomponents: the BEACON study. *Chest* 2014;145:407A.
47. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
48. Maltais F, Beck E, Webster D, Maleki-Yazdi MR, Seibt JV, Arnoux A, et al. Four weeks once daily treatment with tiotropium+ olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients. *Eur Respir J* 2010;36:P5557.
49. Aalbers R, Maleki-Yazdi MR, Hamilton A, Waitere-Wijker S, Pivovarova A, Schmidt O, et al. Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the Respimat® inhaler in patients with COPD. *Eur Respir J* 2012;40:P2882S.
50. Kelleher DL, Mehta RS, Jean-Francois BM, Preece AF, Blowers J, Crater GD, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol alone and in combination: a randomized crossover trial. *PLoS One* 2012;7:e50716.
51. Feldman G, Walker RR, Brooks J, Mehta R, Crater G. 28-Day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:465-71.
52. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46.

53. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014. [Epub ahead of print]
54. Ray NC, Alcaraz L. Muscarinic antagonist-beta-adrenergic agonist dual pharmacology molecules as bronchodilators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19:1-12.
55. Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators: current and future. *Clin Chest Med* 2014;35:191-201.
56. Bateman ED, Kornmann O, Ambery C, Norris V. Pharmacodynamics of GSK961081, a bi-functional molecule, in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:581-7.
57. Wielders PL, Ludwig-Sengpiel A, Locantore N, Baggen S, Chan R, Riley JH. A new class of bronchodilator improves lung function in COPD: a trial with GSK961081. *Eur Respir J* 2013;42:972-81.
58. Korn S, Buhl R. Efficacy of a fixed combination of ciclesonide and formoterol: the EXCITED-study. *Respir Med* 2012;106:57-67.
59. Agustí A, de Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Respir J* 2014;43:763-72.
60. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Grim C, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013;41:1017-22.
61. Barnes PJ. Development of new drugs for COPD. *Curr Med Chem* 2013;20:1531-40.
62. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504.

윤형규

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 호흡기내과

Corresponding author: Hyoung-Kyu Yoon, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 62, Youido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-2213, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: cmcyhg@catholic.ac.kr

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD, 만성 폐쇄성 폐질환)는 WHO 자료에 의하면 전세계적으로 2억 명 정도 이환되어 있을 것으로 추산되는데 실제로는 이보다 더 많을 것으로 예상된다. 뿐만 아니라 COPD는 현재 주요 사망원인 중 하나이며 사망률이 감소하는 다른 중요 질환과는 다르게 계속 사망률이 증가하는 만성 질환으로 최근 전세계적으로 중요한 문제가 되고 있다. 미국의 경우 age adjusted death rate가 1965년과 비교하여 관상동맥질환은 59%가 줄어들고 뇌혈관 질환도 64%가 감소하였지만 COPD는 오히려 163%로 증가하였다. 이러한 급격한 COPD 사망률의 증가로 인해 WHO에 의하면 1990년 전체 사망원인 중 6위였던 COPD의 사망률은 2020년 3위로 증가할 것으로 예상되고 있으며 이러한 현상은 우리나라에서도 예외는 아닐 것으로 보인다.

COPD는 2012년 한국 COPD 진료지침에서 “비가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성 염증에 의한 기도와 폐실질 손상으로 인해 발생한다. 흡연이 가장 중요한 원인이지만 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의해서도 생길 수 있다.”로 정의되고 있다. 이는 외국의 진료지침에도 비슷하게 정의하고 있는데 COPD의 여러 측면에서 많은 것을 시사하고 있다.

먼저 COPD는 폐기능 검사에서 비가역적인 기류제한이 있으면 COPD로 진단될 수 있다는 점이다. 따라서 기류제한을 일으킬 수 있는 모든 이상은 COPD원인이 될 수 있다. 두 번째로 시사하는 바는 COPD를 일으킬 수 있는 원인은 매우 다양하다는 것이다.

하지만 그동안 COPD는 거의 모든 사람에게 흡연자의 질환으로 인식되고 있었으며 COPD에 관한 거의 대부분의 연구도 흡연에 집중되어 있다. 따라서 우리가 아는 COPD에 대한 거의 대부분의 지식은 흡연과 관련된 COPD에만 한정되고 있다.

과연 담배가 우리 주위에서 없어진다면 COPD라는 질환이 없어질 수 있을까? 질문에는 대한 답은 “아니다”라고 할 수 있다. 그 이유는 COPD의 발병원인은 흡연을 제외하고도 직업성 분진 또는 화학물질 흡입, 실내 공기 오염, 대기 오염, 기관지 천식, 폐결핵 등 매우 다양하기 때문이다. 그러나 COPD를 예방하기 위한 노력은 금연을 중심으로 흡연에 의한 COPD 예방에 중점을 맞추고 있으며 대부분의 임상연구가 흡연자를 중심으로 이루어지고 있기 때문에 치료 방법의 개발에서도 비흡연자의 COPD는 소외를 받고 있는 것이 현실이다. 물론 흡연에 의한 COPD가 COPD 환자의 많은 수를 차지하고 있으며 금연이라는 가장 효과적인 예방 수단이 있는 것은 사실이다. 하지만 이로 인해 간과되고 있는 많은 수의 COPD 환자가 우리 주위에는 있으며 서로 다른 원인으로 발생한 COPD가 같은 질병 양상과 치료에 대한 반응을 보인다는 연구도 없기 때문에 비흡연자에서 발생한 COPD에 대한 적극적인 연구와 치료가 앞으로 절실하다.

이 글에서는 COPD 환자의 상당한 부분을 차지하여 많은 환자에게 고통을 주고 심각한 사회 경제적 문제를 야기하고 있으나 그 동안 관심의 대상이 아니었던 비흡연자에서의 COPD에 대해 고찰해보고자 한다.



## 1. 비흡연자에서의 COPD의 역학

COPD의 유병률은 조사 방법, 진단 기준 등 연구에 따라 많은 차이가 있다. 그러나 일반적으로 GOLD 진단기준 stage 2 이상의 COPD 환자는 남자에서 11.8%, 여자에서 8.5%로 평균해서 10.1%로 보고되고 있다<sup>1</sup>. 우리나라에서도 COPD는 매우 흔한 질환으로서 2008년 우리나라 국민영양조사에서 시행한 폐기능 검사 자료에 의하면 40세 이상 성인에서 global initiative for obstructive lung disease (이하 GOLD) COPD 진단기준인 기관지 확장제 투여 후  $FEV_1/FVC < 0.7$ 에 해당하는 사람은 남성 19.4%, 여성 7.9% 남녀 전체 13.4%였으며<sup>2</sup>, 2001년 국민영양조사에서 GOLD 기준 stage 2 이상의 COPD 환자는 남성 11.8%, 여성 4.0% 남녀 전체 7.7%였다<sup>3</sup>. 우리나라에서 당뇨병 유병률이 2010년 전 인구의 7.1%로 예상되는 것을 고려하면 COPD는 유병률이 매우 높다고 할 수 있다.

우리나라의 흡연인구가 1993년에 정점을 이루었으며 점차 감소하고 있다는 점과 흡연 후 20년 정도 경과한 다음 COPD로 진행한다는 점 그리고 노인인구가 계속 증가하고 있다는 점을 감안하면 앞으로도 10년 이상 COPD 환자는 계속 증가할 것으로 여겨진다.

이 중 흡연하지 않은 COPD 환자의 비율은 전체 COPD 환자의 32.1% 정도로 보고되고 있는데 남성 COPD 환자의 88%가 과거 또는 현재 흡연자였지만 여자 COPD 환자는 10%만이 과거 또는 현재 흡연자였다<sup>3</sup>.

일반적으로 흡연자의 20%에서 COPD가 발생하며 비흡연자에서는 4%에서 COPD가 발생하는 것으로 알려져 있으며<sup>4</sup>, 미국에서는 비흡연자의 6.6%에서 COPD가 발생하는 것으로 보고되고 있다<sup>5</sup>.

전체 COPD 환자 중에서 비흡연자가 차지하는 비율은 나라마다 차이가 있는데 미국의 경우는 전체 COPD 환자 중 비흡연자가 차지하는 비율은 23%이며 노인, 알리지 병력, 저체중, 남성에서 많이 발생하였다<sup>6</sup>. 영국은 29.5%<sup>7</sup>, 오스트리아는 30.8%로 보고되는<sup>8</sup> 등 선진국에서는 25~35% 사이로 보고되고 있다. 그러나 저개발국에서는 선진국과는 발생 양상이 매우 커다란 차이를 보여주고 있는데 인도에서 비흡연 COPD 환자의 비율이 68.6%로서 가장 높았으며 남아프리카가 47.6%<sup>9</sup>, 중국이 36~38%<sup>10,11</sup>로 높게 보고되는 나라가 있는 반면에 멕시코는 23.2%, 브라질 25.0%<sup>12</sup> 등 낮게 보고되는 나라도 있는데 이는 조사방법, 지역에 많은 차이가 있기 때문이라고 생각된다. 우리나라에서는 COPD 환자 중 비흡연자의 비율이 33% 정도로 보고되고 있는데<sup>3</sup> 이러한 차이를 보이는 원인으로는 우리나라에서는 영양부족이 거의 없으며, 문화적 차이로 남자와 여자의 흡연습관이 다르기 때문인 것으로 생각된다. 남아프리카나 필리핀과 같은 곳에서는 직업성 분진 노출 등과 같은 여러 위험인자에의 노출<sup>13</sup>과 높은 폐결핵 유병률<sup>14,15</sup> 등이 중요한 요인으로 작용한다. 그리고 오랜 기간 천식에 노출된 경우도 비흡연자에서의 COPD의 발생에 중요한 요인으로 생각된다. 이러한 여러 가지 위험 요인들 중에서 천식이나 결핵의 과거력, 대기오염 노출, biomass 연기에 대한 노출이 가장 위험한 것으로 알려져 있다<sup>16,17</sup>.

## 2. 실내 공기 오염

### 1) Biomass 연료의 사용

Biomass 연료는 나무장작 동물 분변, 짚과 같은 곡물 부산물, 풀, 관목, 석탄, 케로센과 같은 생체유래 연료를 말한다. 전세계적으로 약 전체 가정의 50%와 시골 가정의 90%에서 biomass 연료와 석탄을 주된 가정에너지로 사용한다<sup>17</sup>. 약 30억 명의 인구가 biomass 연료에 의한 연기에 노출되고 있는데 흡연자가 전세계적으로 10억 명 정도인 것을 감안하면 향후 biomass에 의한 연기가 COPD의 중요한 원인이 될 것으로 예상되며 앞으로도 사회경제적으로 중요한 문제가 될 것으로 보인다. 전 세계적으로 일년에 200만명 정도가 biomass 연료 사용과 관련되어 사망하고 99% 이상이 개발도상국에서 일어나며 질병국가부담의 5~6%를 차지하는 것으로 알려져 있다. Biomass 연료가 타면서 미세 분진, 일산화탄소, polyorganic hydrocarbon, polyaromatic hydrocarbon, formaldehyde 등 독성가스를 방출하여 기도에 해로운 영향을 미치는데, 급성하기도 감염, COPD, 폐암, 기관지천식, 폐결핵 등이 biomass 연료 사용에 의해 발생한다<sup>18</sup>. 개발도상국에서의 COPD 사망의 50% 정도가 biomass 연기에 의한 것으로 보고되고 있으며 이중

75%가 여성이다. 현재 중국, 인도, 사하라 사막 이남의 가정 80% 이상에서 biomass 연료를 요리에 이용하고 있으며 이 비율은 라틴 아메리카의 농촌 지역에서도 30~75%에 이른다. 약 20억 kg의 biomass가 개발도상국에서만 하루에 불태워지고 있다. 더 큰 문제는 이러한 biomass의 사용이 줄어들지 않고 있으며 일부에서는 빈곤한 가정을 중심으로 계속 증가하고 있다는 데 있다.

Biomass 연기에 의한 COPD 발생은 단순히 저개발국에 국한된 문제가 아니며 선진국에서도 문제가 되고 있다. 미국의 일부 지역과 캐나다, 호주 등에서 나무 등과 같은 biomass를 난방에 이용하고 있는데 미국의 New Mexico에서는 26%의 인구가 biomass 연료에 의한 연기에 노출된 것으로 보고되고 있다.

많은 연구에서 biomass 연기에 의해 COPD가 발생한다고 보고하고 있다. 특히 여성에서 biomass를 요리에 이용하는 경우 그렇지 않은 여성에 비해 호흡기 증상이 많이 발생하고 폐기능이 빠르게 감소하는 것이 관찰되고 있다. Ekici 등<sup>19</sup>에 의하면 비흡연자인 터키 여성에서 biomass에 의한 COPD의 유병률은 23%로 조사되고 있으며 같은 연구에서 biomass를 사용한 여성에서 COPD가 발생할 확률은 다른 연료를 사용한 여성에 비해 2배 이상(28.5% vs 13.6%)되는 것으로 조사되었다. 이러한 현상은 저개발국가에만 국한된 현상은 아니며 나무를 사용하는 선진국 국민에서도 관찰되며 특히 경제 상황이 악화되면서 경제적인 이유로 biomass 연료를 사용하는 사람이 늘어나고 있어 앞으로 더 큰 문제가 될 것으로 예상된다.

Biomass가 연소되면 PM<sub>10</sub>, 일산화탄소, 이산화질소, 이산화황, 포름알데히드, benzpyrene과 같은 발암물질을 포함한 유기화합물 등 여러 종류의 유해물질이 나오게 된다. 대개 요리와 난방은 여성이 담당하므로 여성이 일차적으로 위험에 노출되지만 육아도 병행하므로 아이들도 같이 노출되는 경우가 많다. 아이들 중 특히 등에 업혀있는 유아의 노출이 심하다. 장시간 biomass 연료를 이용한 여성에게서 태어난 애기의 체중은 그렇지 않은 여성의 애기보다 체중이 60~70 g 정도 적으며 간접 흡연에 노출된 애기들은 정상보다 30~40 g 정도 적은 것으로 알려져 있다. 저체중 출생아는 COPD의 발생위험이 높으므로 biomass 연기가 간접적으로도 성인에서의 COPD의 위험을 증가시키는 것이다.

또 biomass 연기는 유아의 급성 호흡기 감염의 원인이 되어 저개발국 유아 사망에 영향을 미치며 성인이 되어서 COPD와 같은 만성 호흡기 질환으로 진행될 위험을 증가시킨다.

### 3. 직업과 관련된 노출

미국 호흡기 학회에 의하면 전체 COPD의 15%가 작업장에서의 노출과 관련이 있다고 보고되고 있다<sup>20,21</sup>. Lamprecht 등<sup>22</sup>에 의하면 농업과 관련된 COPD 위험도는 7%이며 약 30%의 농부가 COPD에 이환되어 있다고 한다. 노르웨이에서의 연구 결과에 의하면 축산업에 종사하는 농부가 곡물농업에 종사하는 농부보다 40% 더 COPD의 위험도가 높은 것으로 보고되고 있는데 이는 축산업에서 암모니아, 황화수소, 분진 등이 더 많이 발생하기 때문으로 보인다<sup>23</sup>.

석탄광부를 포함한 광부, 터널 작업자, 콘크리트 생산인부 등이 COPD와 관련이 있으며 이는 분진 노출과 관련이 있다. 건설 노동자도 연기와 무기분진에 노출되면 COPD의 위험이 높아진다. 그 외에 규소, 벽돌 제조, 금광, 주조업 등이 COPD와 연관이 있다.

미국의 국민영양조사 결과에 의하면 플라스틱, 고무, 직물, 가죽 제조업, 수송이나 트럭운전, 음식 제조, 자동차 수리, 미용업 등이 COPD의 발생과 관련이 있다. 그리고 디젤 분진이나 기타 자극성 가스나 수증기에 노출된 경우에도 COPD가 잘 발생하는 것으로 조사되었다<sup>5</sup>.

### 4. 폐결핵

폐결핵은 COPD 양상의 만성 기도 폐쇄를 나타내는데 병인기전은 기도 섬유화와 mycobacteria감염과 관련된 면역 반응에 의한 기도 염증과 관계가 있다. 기도 폐쇄의 정도는 객담이나 방사선 검사상 폐손상이 심할수록 심하고 진단이

나 치료 종료 후 기간이 길수록 심한 것으로 알려져 있다<sup>24</sup>.

기도 폐쇄의 발생률은 폐결핵 환자의 28~68% 정도에서 관찰되며 완치된 환자의 48%에서 관찰되는데 치료 종료 후 시간이 경과할수록 심해지는데 이는 나이와 관계가 없었다<sup>24,25</sup>. 남아프리카에서의 조사에 따르면 폐결핵 환자에서 COPD가 발생할 위험도는 남자의 경우 4.9배 높고 여자는 6.6배 높은 것으로 보고되고 있으며 이는 흡연이나 biomass 연기 흡입보다 COPD의 발생과 연관이 깊었다<sup>9</sup>. 이외에도 남미의 연구에서도 결핵과 COPD의 강한 연관성을 보고하고 있다<sup>12,26</sup>.

595명의 결핵성 파괴폐 환자를 대상으로 한 한국 연구에서 폐기능 저하와 급성 악화, 지속적인 폐기능 감소 등 COPD 양상을 관찰할 수 있었다<sup>27</sup>.

현재 전세계적으로 20억 명 이상의 사람들이 폐결핵에 감염되었으며 매년 920만 명의 신환자가 발생한다. 이중 거의 대부분의 환자가 저개발국에서 발생하기 때문에 결핵에 의한 COPD 발생이 예상보다 많을 것으로 보이지만 아직 효과적인 치료법과 자연경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않고 있다.

## 5. 만성 천식

기관지 천식환자에서 만성 기도염증과 기도폐쇄가 지속되면 기도 섬유화와 비후로 인해 기도 재구성이 일어난다. 기도 재구성의 결과로 비가역적이며 지속적인 기도 폐쇄가 일어나고 결국 COPD로 진행하게 된다.

잘 치료되지 않은 만성 지속성 천식이나 중증 천식은 흡연에 의한 폐 변화와 비슷한 변화를 일으키는데<sup>28</sup> 중증 천식 환자의 기도 염증은 호중구와 interleukin 8의 증가, corticosteroid에 대한 반응성 감소 등 COPD와 비슷한 양상을 보여서 기관지 천식과 COPD 사이에 공통적인 병인 기전이 있음을 시사한다<sup>29</sup>.

기관지 천식 환자는 진단 당시 폐기능이 저하되어 있고 FEV<sub>1</sub>의 감소 속도가 정상인보다 빠른 것으로 알려져 있다<sup>30</sup>. 이는 COPD이 특징적인 양상으로 미국에서의 연구에 의하면 기관지 천식 환자는 기관지염 증상이 10배 이상 흔하고 폐기종으로 진단받을 확률이 17배 이상 높다고 보고되고 있다<sup>28</sup>. 기관지 천식은 흡연보다 강력한 COPD의 위험 인자로서 인도에서의 연구에 의하면 제대로 치료 받지 않은 기관지 천식 환자의 75%에서 COPD가 발생한 것으로 보고되고 있는데 저개발국에서는 기관지 천식 치료가 제대로 이루어지지 않고 있다는 점을 고려하면 만성 천식이 COPD의 부담을 증가시킬 것으로 예상된다.

## 6. 대기 오염

많은 연구에서 대기 오염이 COPD 발생에 영향을 미친다는 것을 보고하고 있다. 1958년 영국에서 우편 배달부를 대상으로 조사한 연구에서 흡연력과 상관없이 대기오염이 심한 곳에서 일한 사람들이 COPD의 유병률이 더 높았으며<sup>31</sup>, 교통량이 많은 곳에서 거주한 사람들이 더 높았다<sup>32</sup>.

그동안 선진국에서 대기오염은 감소하고 있지만 개발도상국에서는 대기오염이 계속 증가하고 있다. 대기오염의 증가와 호흡기 질환이나 순환기 질환에 의한 사망이 관련이 있음은 많이 보고되고 있으며 대기오염의 증가와 COPD의 급성악화가 서로 관계가 있음도 잘 알려져 있다<sup>33</sup>. 그러나 아직까지 대기오염과 COPD 신환 발생의 연관성이 있는지에 대해 확실하게 밝혀진 연구는 없다.

## 7. 사회경제적 수준

빈곤은 COPD와 관련된 독립된 위험 요소로서 특히 저개발국에서 중요한 역할을 한다. 이는 경제적으로 빈곤한 상태에 있을 때 빈도가 높을 수 밖에 없는 자궁 내 발육 부전, 영양부족(특히 어렸을 때) 등과 관련이 있으며 열악한 거주환경, 잘 치료 받지 못하고 자주 걸리는 어린 시절 호흡기 감염, 담배연기, 저개발국에서 많이 사용하는 biomass 연기 등에 의한 실내 공기오염, 환경이 나쁜 직업 등과 연관되어 있을 것으로 보인다. 그 중에서도 영양상태는 COPD

의 발생에 영향을 미치는 중요한 요소이다. 폐기능과 폐기능 감소 속도와 다양한 영양소 섭취가 관련이 있다는 증거가 밝혀지고 있다. 그 중에서도 항산화 vitamin과 selenium이 관련이 있으며<sup>34</sup>, 특히 Vitamin D 혈중 농도는 COPD 환자의 폐기능과 반비례한다<sup>35</sup>.

## 8. 결론 및 제언

그동안 COPD는 거의 대부분 흡연에 의해서 발생한다고 여겨져 왔으며 흡연과 관련 없는 COPD 환자는 매우 적을 것으로 생각되어 왔다. 그러나 최근 연구에 의하면 흡연과 관련 없는 COPD 환자가 예상보다 많은 비율을 차지하고 있다는 것이 밝혀지고 있다. COPD의 원인 중 비흡연 원인의 population-attributable risk는 일반적으로 10~15%의 적은 비율만 차지하고 있을 것으로 생각되었지만 스웨덴과 미국의 조사에 의하면 COPD 흡연 원인의 population-attributable risk는 45%와 46%로 반 이상의 COPD가 비흡연 원인에 의한 것으로 밝혀졌다<sup>36</sup>. 그리고 흡연자에서 발생한 COPD에서도 직업, 환경, 천식 등 비흡연적 요소가 COPD 발생에 중요한 역할을 할 가능성이 많다. 하지만 아직까지 흡연자에서 발생한 COPD에 대해서는 많이 알려져 있으나, 비흡연자의 COPD의 임상상과 자연경과에 대해 연구한 것은 매우 적으며 거의 알려져 있지 않다. 일부 보고에 의하면 비흡연자의 COPD와 흡연자의 COPD가 비슷한 임상양상을 보인다고 하지만 다른 연구에서는 비흡연자에서 발생한 COPD의 예후가 더 나쁜 것으로 보고하고 있다. 비흡연 COPD 위험인자들은 흡연과는 기도 염증을 일으키는 기전이 다르기 때문에 기도의 병리학적인 변화를 포함한 여러 임상상이 흡연 COPD와는 다를 것으로 예상할 수 있다. 예를 들어 biomass 연기에 의한 COPD에서는 폐 섬유화, 색소 침착이 보다 심하고 폐 동맥 내막이 흡연 COPD 환자에 비해 더 두꺼워져 있는 등 흡연에 의한 COPD보다 심한 폐 손상이 있음이 관찰되고 있다. 따라서 비흡연자에서 발생한 COPD는 흡연자에서 발생한 COPD보다 다른 자연경과와 치료에 대한 반응을 보일 수 있으며 치료 약제의 선택을 포함한 환자 관리도 다를 수 있다. 그러나 현재까지 대부분의 연구와 치료법 개발은 흡연에 의한 COPD에 초점을 맞추고 있는 것이 현실이며 비흡연 COPD에 대해서는 제대로 잘 알려져 있지 않고 있다.

결론적으로 비흡연자에서 발생한 COPD에 대해서 알려진 것이 별로 없기 때문에 앞으로 비흡연 COPD의 실제적인 부담은 얼마나 되며 나라마다 차이가 있는지? 흡연자의 COPD와 비교해서 동일한 예후, 방사선 소견, 생리학적 특성, 합병증을 갖는지? 병인기전은 차이가 있는지? 동일한 치료법을 적용해야 하는지? 등 여러 가지 규명되어야 할 부분이 매우 많다. 따라서 향후 비흡연 원인에 대한 COPD에 대해 적극적인 관심과 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
2. 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.
3. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al; Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
4. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
5. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
6. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
7. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic ob-

- structive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
8. Lamprecht B, Schirmer L, Kaiser B, Buist S, Studnicka M. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 2008;102:1833-8.
  9. Ehrlich RI, White N, Norman R, Laubscher R, Steyn K, Lombard C, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:369-76.
  10. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
  11. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009;33:509-18.
  12. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
  13. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
  14. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:753-60.
  15. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000;55:32-8.
  16. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al; BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
  17. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
  18. Prasad R, Singh A, Garg R, Giridhar GB. Biomass fuel exposure and respiratory diseases in India. *Biosci Trends* 2012;6:219-28.
  19. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-8.
  20. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al; Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
  21. Blanc PD, Eisner MD, Earnest G, Trupin L, Balmes JR, Yelin EH, et al. Further exploration of the links between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease. *J Occup Environ Med* 2009;51:804-10.
  22. Lamprecht B, Schirmer L, Kaiser B, Studnicka M, Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study. *Am J Ind Med* 2007;50:421-6.
  23. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest* 2009;136:716-25.
  24. Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, Page-Shipp L, Blott JA, Fresen JL, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1998;12:351-6.
  25. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8.
  26. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008;133:343-9.
  27. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75.
  28. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
  29. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:240-3; discussion 243-4.
  30. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:629-34.

31. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* 1958;12:94-103.
32. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:455-61.
33. Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:777-83.
34. Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al; PLATINO Team. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:709-12.
35. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:630-6.
36. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.

임성용<sup>1</sup>, 박용범<sup>2</sup>, 유광하<sup>3</sup>

<sup>1</sup>성균관대학교 의과대학 내과학교실, 강북삼성병원 호흡기내과, <sup>2</sup>한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기내과, <sup>3</sup>건국대학교 의학전문대학원 호흡기-알레르기내과

중심 단어: 만성 폐질환, 호흡 재활

Corresponding author: Seong Yong Lim, M.D., Ph.D.

Department of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29, Saemun-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2493, Fax: +82-2-2001-1596, E-mail: mdlimsy@skku.edu

## 1. 서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 WHO에 의하면 2007년 기준 전 세계적으로 약 2억천만명이 걸렸을 것으로 추정하며, 유병률과 사망률이 증가하고 있으며 우리나라에서도 40세 이상 성인의 13.4%를 차지하는 흔한 질병이다<sup>1</sup>. 과거에는 COPD가 치료해도 낫지 않는 난치병으로 생각되었으나 현재는 치료할 수 있는 병으로 개념이 크게 바뀌고 있는데 이는 효과적인 약제와 기관지내시경술을 통한 폐용적축소술 등의 새로운 치료법이 나오고 있기 때문이다. 위와 같은 약물 및 내시경적 시술 외에 환자의 증상을 완화시키고 삶의 질을 호전시키기 위한 비약물적 치료법 중 대표적인 것이 호흡 재활이다. 2013년 개정된 ATS/ERS 지침에서 “호흡재활은 다방면의 평가에 기반하여 개개인의 상태에 따라 제공되는 환자 별 맞춤형 치료로서 단순히 운동 요법뿐만 아니라 교육과 행동치료 등의 모든 요소가 포함되어야 하며 이를 통해 만성 폐질환 환자들의 신체적 정신적 상태를 향상시키고 장기적으로 건강증진 상태를 유지하도록 제공하는 다학제적 통합 치료 프로그램이다”라고 정의하고 있다<sup>2</sup>. 또한 이 지침에서 호흡재활의 목적은 호흡곤란 증상을 완화시키고 운동능력을 최대화하며 일상생활에서 신체적 정서적인 활동을 확대시켜 독립성을 이루게 하고 삶의 질을 향상시킴으로써 장기적으로 건강 증진 상태를 유지시키는 데 있다고 하였다. 이러한 목적을 달성하기 위하여 호흡재활 프로그램에는 단순히 운동 능력의 저하에 대한 운동 치료뿐만 아니라 불안과 우울증과 같은 정서적인 변화에 대한 치료, 질병에 대한 이해, 금연, 급성악화시의 대처와 action plan 등에 대한 포괄적인 교육과 체중 변화와 근육의 감소에 따른 영양치료가 포함되어야 한다. 호흡 재활의 효과는 다양한 체계적 문헌 고찰에서 생존율을 증가시킨다는 증거는 없지만 호흡곤란의 증상과 운동 능력을 호전시키며 삶의 질을 향상시키므로<sup>3,5</sup> 꼭 필요한 치료이지만 현재 우리나라에서는 실제 임상에서 잘 이루어지지 않고 있다.

## 2. 한국에서의 호흡 재활치료의 현황

2011년 43개 병원에서 시행된 설문조사를 통한 국내 보고에 의하면 호흡재활 프로그램을 만들어 시행하는 기관은 20%에 불과하였고 시행하지 않는 경우가 74%에 달하여 대부분의 종합병원에서 호흡재활 치료가 시행되지 않고 있었다<sup>6</sup>. 호흡재활을 시행하지 않는 이유에서 재활 프로그램에 대한 정보 부족이 가장 큰 이유였고 병원의 경영적 측면과 보험 급여가 되지 않는 점등도 중요한 이유였다. 외국과는 달리 대부분 외래보다는 입원 환자 위주로 시행되고 있으며, 호흡재활의 효과를 극대화하기 위해 일반적으로 추천되는 6주 이상, 주 3회 이상의 high intensity exercise

training 프로그램을 진행하는 병원은 전혀 없는 실정이다.

### 3. 호흡재활 치료의 필요성에 대한 인식과 요구의 증가

2013년 COPD 연구회에서 호흡기 내과 의사 20명에게 호흡재활 치료에 대해 설문조사를 한 결과 호흡기 질환 환자 중 재활치료가 필요한 환자는 26%이며 COPD의 경우 43%가 호흡재활 프로그램이 필요한 것으로 조사되었다. 70% 이상의 호흡기 의사가 호흡재활이 호흡기 환자 치료에 필수적인 부분이라고 생각하고 있으며 호흡재활을 통해 운동 능력의 상승과 증상 완화의 효과를 얻을 수 있다고 응답하였다.

2013년 Korea COPD Subgroup Study (KOCOSS)와 COPD 연구회에서 공동으로 호흡재활치료의 전반적인 견해에 대한 9개의 문항과 재활치료의 구체적인 문항 11개 이루어진 설문지를 작성하고 직접입력과 e-mail을 통해 설문지를 작성하도록 하여 전국 28개 대학병원을 대상으로 호흡재활 실태와 인식을 조사하였다. 조사결과 호흡재활 치료가 필요한 환자의 비율은 전체 COPD 환자의 10~100%를 차지할 것으로 다양하게 예상하고 있었고, 68%의 응답자가 호흡재활 치료가 필수적인 부분으로 반드시 시행해야 한다고 답하였고 호흡재활치료의 효과 질문에서 약 65%의 응답에서 운동능력의 향상, 31%의 응답에서 호흡기증상 완화에 크게 도움이 될 것으로 예상하였다. 현재 호흡재활을 시행하지 않는 병원도 향후 호흡재활의 필요성에 대해서는 모두 공감하고 있는 실정이다.

### 4. 호흡재활 치료의 활성화 방안

향후 호흡재활의 활성화를 위해서는 한국 현실에 맞는 호흡재활 프로그램의 개발과 정부의 지원, 보험 급여와 의사들의 인식 변화 필요성이 강조되고 있다<sup>6</sup>. 특히 호흡재활이 보험급여가 될 경우 대부분의 의사들이 호흡재활을 활성화시킬 의향이 있다고 답한 점으로 보아 국가 정책적으로 보험 급여가 시급히 이루어져야 할 것으로 보인다.

하지만, 국내 여건상 병원마다 호흡재활에 필요한 넓은 공간과 많은 인력을 확보하기 어렵고 환자들도 수주간 외래호흡재활치료를 위해 계속 병원을 찾기에는 현실적인 어려움이 때문에 국내 현실에 맞는 재택호흡재활 프로그램이 만들어지고 이를 토대로 한 시범 사업 및 비용 효과 분석이 우선적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

최근 호흡재활의 활성화를 위해 COPD 진료지침의 개정 사업과 함께 호흡기학회 주관으로 국내에서 처음으로 호흡재활 매뉴얼 제정 작업이 진행 중이다. 재활, 물리치료, 운동, 영양, 간호 등의 유관학회가 모두 참여하며 운동요법, 교육, 정신 영양학적 호흡재활 치료의 매뉴얼을 제작하여 배포할 예정으로 있어 향후 호흡재활의 활성화에 크게 기여할 것으로 예상된다.

결론적으로 현재 호흡재활 프로그램은 약 20%에서만 시행되고 있지만 대부분 호흡재활 치료가 필수적인 부분으로 반드시 시행해야 한다는 점에 공감대가 늘어나고 있으며 호흡재활 매뉴얼 등을 통한 의료진과 환자의 교육, 호흡재활에 대한 의료진, 병원 및 환자의 인식 전환, 재택호흡재활과 같은 국내 호흡재활 프로그램의 개발, 보험 급여 등의 정부 지원을 통해 국내 호흡재활의 활성화가 이루어진다면 국내 만성 폐질환자들에서 효과적인 치료가 될 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Hwang YI, Yoo KH, Sheen SS, Park JH, Kim SH, Yoon HI, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the result of forth Korean national health and nutrition examination survey. Tuberc Respir Dis 2011;71:328-34.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:e13-64.
3. Nici L, Lareau S, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.



Am Fam Physician 2010;82:655-60.

4. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
5. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al; British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax 2013;68 Suppl 2:ii1-30.
6. Lee YS, Park YB, Oh YM, Lee SD. The survey of pulmonary rehabilitation program in Korea. Obstr Lung Dis 2013;1:4-7.

## VII 만성 폐질환 환자의 호흡재활 필요성 - 환자의 요구

강보형<sup>1</sup>, 이세원<sup>2</sup>, 오연목<sup>2</sup>

<sup>1</sup>동아대학교병원 호흡기내과, <sup>2</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

**Background:** Pulmonary rehabilitation is an evidence-based, multidisciplinary, and comprehensive intervention for patients with chronic respiratory diseases. The aim of this study was to evaluate actual needs for pulmonary rehabilitation of patients with chronic respiratory disease.

**Method:** This survey was conducted in patients with chronic respiratory disease from October, 2013 to January, 2014.

**Result:** Most patients were positive for pulmonary rehabilitation, and education from hospital in Korea. However they felt the economical burden is heavy. So over 80% patients answered that pulmonary rehabilitation should be covered by national health insurance.

**Conclusion:** In Korea, continuous efforts for organizing comprehensive pulmonary rehabilitation program are needed.

Key Words: Pulmonary rehabilitation, Chronic respiratory disease, Chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Yeon Mok Oh, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3136, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: ymoh55@amc.seoul.kr

### 1. 서론

호흡재활이란 증상이 있는 만성폐질환 환자를 위한 증거중심의 포괄적이고 다학제적인 개입으로서 만성환자들의 증상을 완화시키고, 삶의 질을 향상시키며, 더 나아가 의료비용의 감소에 그 목적이 있다<sup>1</sup>. 1981년 미국 호흡기 학회에서 호흡재활 치료에 대한 지침을 처음으로 발표한 이후 많은 연구가 진행되었으며 호흡재활 치료가 환자의 호흡곤란을 감소시키고 불안과 우울을 호전시키며 일상생활 수행능력이나 운동능력을 향상시키는 데에 도움이 되는 것으로 확인되었다<sup>1-5</sup>. 그러므로 만성폐질환 환자들 중 적절한 약물치료에도 불구하고 증상이 지속되거나 수행능력에 제한이 있는 환자들은 호흡재활 치료의 적응이 된다 하겠다. 호흡재활 프로그램에는 운동 훈련뿐만 아니라 환자에 대한 개별적 평가, 교육, 영양상담 및 심리사회적 행동 요법 등의 포괄적 내용을 포함해야 한다. 최근 국내 여러 병원들에서도 호흡재활 프로그램을 정비하고 환자들에게 적용하고 있으나 기본적인 구성요소를 고루 갖춘 호흡재활 프로그램이 현저하게 부족한 실정이며 실제적으로 환자들이 느끼는 호흡재활 프로그램에 대한 요구와 만족도는 제대로 평가된 적이 없다.

본 연구의 목적은 호흡재활 체제가 아직 정비되어 있지 않은 한국에서 가정산소치료를 받는 환자를 대상으로 호흡재활에 대한 요구를 조사하고 향후 호흡재활의 보급 활동에 이바지하기 위해 시행되었다.

## 2. 방법

본 연구는 유유테이진(yuyu TEIJIN)을 통해 가정산소치료를 받는 환자들을 대상으로 하였다. 전문가정방문 간호사가 환자들을 방문하여 설문조사에 응한 환자들을 대상으로 2013년 10월부터 2014년 1월까지 3개월간 시행되었다. 설문지의 내용은 8개 항목으로 Table 1에 명시하였다.

## 3. 결과

유유테이진에서 가정산소치료를 받는 3,000여명의 환자들 중 설문제 응한 환자들은 총 937명으로 남자가 628명(67%)이었고 여자는 309명(33%)이었다. 60세 이하는 21%, 61세에서 69세까지는 33%, 그리고 70세 이상은 46%로 약 반수의 환자들 70세 이상이였다.

호흡재활교육 및 치료에 대한 필요성에 대한 결과는 Figure 1과 같았다. 첫째로 호흡재활교육과 치료를 받는 것이

Table 1. Questionnaires of pulmonary rehabilitation

The Questionnaires of pulmonary rehabilitation				
What is your gender?				
1) Male	2) Female			
What is your age?				
1) Under 60	2) 61~69	3) Over 70		
Pulmonary Rehabilitation seems to be of help to one's daily life with the disease?				
1) Very positive	2) Positive	3) Ambiguous	4) Negative	5) Very negative
Would like to receive pulmonary rehabilitation at hospital in Korea?				
1) Very positive	2) Positive	3) Ambiguous	4) Negative	5) Very negative
Would like to receive pulmonary rehabilitation with full self-pay at hospital in Korea?				
1) Very positive	2) Positive	3) Ambiguous	4) Negative	5) Very negative
Would like to receive pulmonary rehabilitation if it is covered by national health insurance in Korea?				
1) Very positive	2) Positive	3) Ambiguous	4) Negative	5) Very negative
Pulmonary rehabilitation should be covered by national health insurance in Korea				
1) Very positive	2) Positive	3) Ambiguous	4) Negative	5) Very negative
Ambulatory oxygen should be covered by national health insurance in Korea				
1) Very positive	2) Positive	3) Ambiguous	4) Negative	5) Very negative

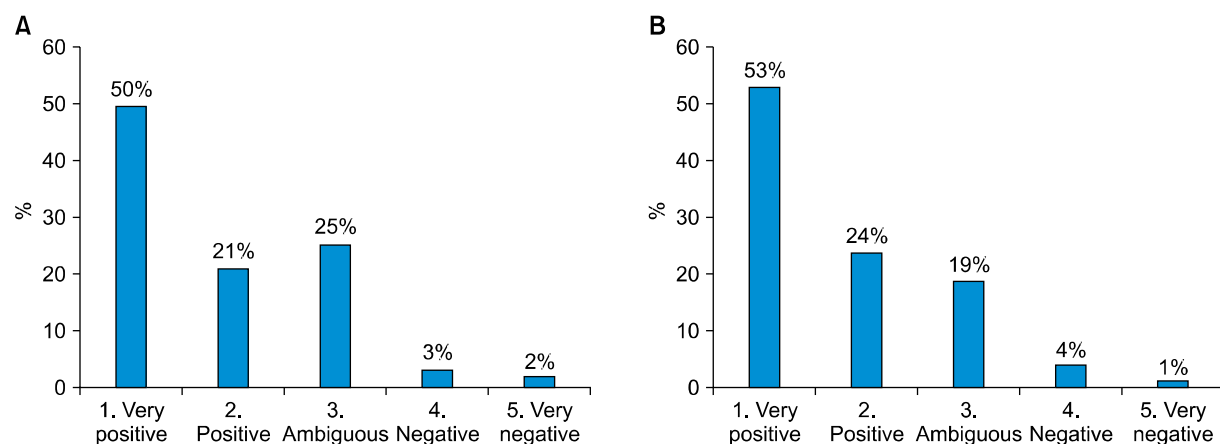
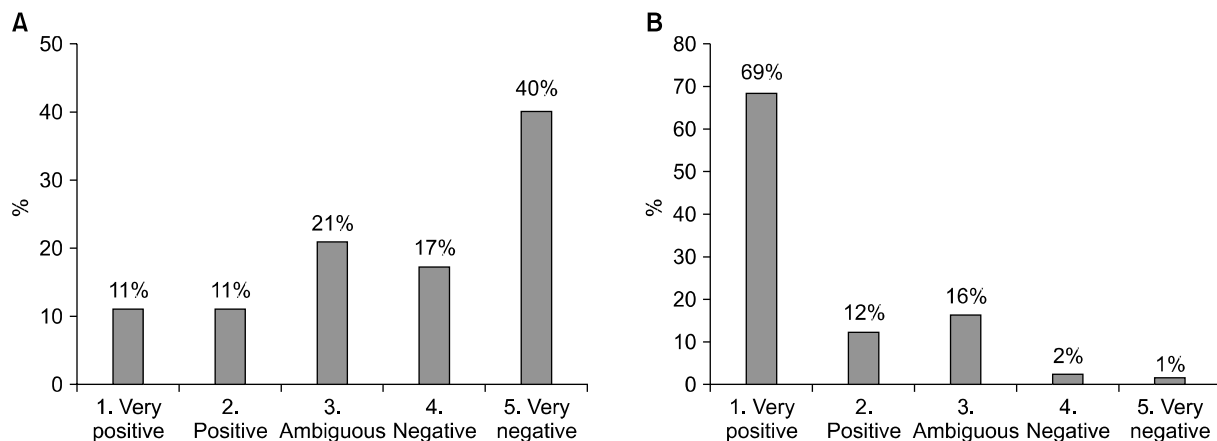
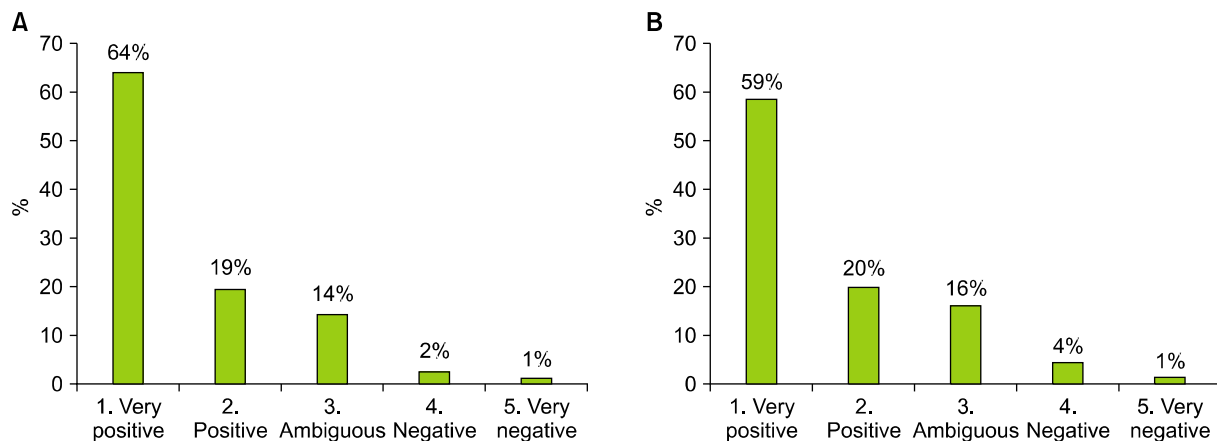


Figure 1. (A) Pulmonary rehabilitation seems to be of help to one's daily life with the disease, (B) Would like to receive pulmonary rehabilitation at hospital in Korea.



**Figure 2.** (A) Would like to receive pulmonary rehabilitation with full self-pay at hospital in Korea, (B) Would like to receive pulmonary rehabilitation if it is covered by national health insurance in Korea.



**Figure 3.** (A) Pulmonary rehabilitation should be covered by national health insurance in Korea, (B) Ambulatory oxygen should be covered by national health insurance in Korea.

본인의 영양 생활에 도움이 된다고 생각하는지에 대한 질문에 대해서 70%가 넘는 많은 환자들이 그렇다라고 답하였으며 역시 70%가 넘는 환자들이 병원에서 호흡재활 프로그램을 제공하는 것에 대해 긍정적으로 답하여 호흡재활 치료에 대한 환자들의 요구가 높다는 것을 알 수 있었다. 하지만 호흡재활치료에 건강보험이 적용이 될 때 약 80%의 환자들이 호흡재활을 받는 것에 긍정적인 것에 반해 전액 본인부담일 때는 22%의 환자들만이 호흡재활을 받겠다고 답하여 호흡재활에 대한 요구는 높으나 그와 동시에 경제적 부담감도 높다는 것을 알 수 있었다(Figure 2). 건강보험에 대한 질문에 대해서도 호흡재활이 건강보험의 적용대상이 될 필요가 있는지와 휴대용 산소에 대한 보험적용이 필요하다고 생각하는지에 대한 질문 모두 80%가 넘는 환자들이 그렇다라고 대답하여(Figure 3) 역시 경제적 부담이 높다는 것을 보여주었다.

#### 4. 고찰

호흡재활은 만성 폐질환 환자에 있어서 증상호전 및 삶의 질을 향상시킬 수 있는 중요한 치료 중의 하나이다. 호흡재활의 적용이 되는 질환에는 기관지 천식, 기관지확장증, 특발성폐섬유화증 등 여러 호흡기 질환이 있지만 만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 환자들이 대다수를 이루고 있다.

COPD는 만성 염증에 의한 기도와 폐 실질 손상으로 인해 비가역적인 기류제한이 발생하는 폐질환이라 정의할 수 있다<sup>6</sup>. COPD의 특징적인 증상은 만성적이고 진행성인 호흡곤란, 기침, 가래이다. 특히 호흡곤란은 COPD 환자들 의 가장 중요한 증상이며 비가역적인 기류폐쇄로 인한 폐활량 감소뿐만 아니라 근육의 탈조건화(deconditioning)가 중요한 원인이 된다<sup>7</sup>. 이러한 환자들은 호흡곤란으로 인하여 운동량이 감소하게 되고 이는 호흡근의 약화를 초래하여 이후에는 더 낮은 강도의 운동에도 호흡곤란을 느끼게 되어 운동량이 더욱 감소하는 악순환 고리를 따르게 된다. 이 외에도 불안, 우울 등의 정서적 변화, 영양불량, 사회적 고립 등이 증상을 더욱 악화시키는 요인으로 작용한다. 호흡재활치료는 운동치료뿐만 아니라 교육, 영양상담 등을 함께 실시하여 이러한 악순환의 고리를 끊고 환자들 의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 해준다. COPD 환자들에 있어 호흡재활 치료의 효과는 많은 연구를 통해 이미 잘 정립되어 있다<sup>3,4,8-10</sup>. 이에 국내에서도 호흡재활 치료에 대한 관심이 높아지면서 여러 형태의 호흡재활 프로그램을 개발하려는 노력이 이어졌다. 1996년 Choe 등<sup>11</sup>이 진행하였던 6주간의 집중적 외래 호흡재활치료 연구에서 COPD 환자의 운동능력 향상과 골격근 대사가 개선됨을 보고하였다. 그러나 COPD 환자가 12주간 주 3회씩 외래를 방문하여 운동 치료를 받는다는 것이 여건 상 어려워 우리나라 실정에 적합한 재택 호흡재활 치료 방법에 대한 연구가 진행되었고 재택 호흡재활치료를 통해서도 환자들 의 운동 지구력과 보행능력 및 삶의 질이 개선되는 것을 보고하였다<sup>12,13</sup>. 하지만 실제적으로 만성폐질환을 앓고 있는 환자들이 호흡재활치료에 대해 어떤 인식을 갖고 있는지에 대한 국내 자료는 미흡하였다. 이에 현재 재택산소치료를 받고 있는 만성폐질환 환자를 대상으로 호흡재활치료에 대한 간략한 설문조사를 시행하였고 설문조사 결과 호흡재활치료에 대한 요구는 매우 높지만 그와 동시에 경제적 부담감도 높다는 것을 확인할 수 있었다. 국내에서 호흡재활치료는 지속적으로 관심이 증가되고 있지만 아직까지 체계가 완전히 정비 되지 않은 상태이다. 향후 호흡재활치료가 널리 활성화 되려면 체계적인 프로그램을 정립하고 환자들에게 제공하는 것도 중요하지만 치료를 받는 환자들 의 실제적인 요구와 방해 요인을 파악하여 반영하는 노력 또한 중요한 것이다. 본 연구는 이미 재택산소요법을 받고 있는 만성폐질환 환자들에 국한하여 시행한 것으로 호흡재활치료의 적응이 되는 모든 환자들 의 요구를 대변하는 것은 아니다. 또한 8가지 문항으로 이루어진 간단한 설문조사였기 때문에 호흡 재활치료에 대한 정확한 요구나 다양한 의견을 반영하지 못했을 수도 있다. 그러나 호흡재활치료를 제공하는 입장이 아닌 제공받는 입장에서 요구를 확인했다는 것에 큰 의미가 있겠으며 이러한 연구들이 향후 체계적인 호흡재활치료 프로그램의 개발에 이바지할 것으로 생각된다.

## 5. 감사의 글

본 연구의 설문조사에 도움을 주신 유유테이진에 감사드립니다.

## 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. Egan C, Deering BM, Blake C, Fullen BM, McCormack NM, Spruit MA, et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012;106:1671-9.
3. Güell R, Casan P, Belda J, Sengenis M, Morante F, Guyatt GH, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000;117:976-83.
4. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
5. Ries AL, Make BJ, Lee SM, Krasna MJ, Bartels M, Crouch R, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. *Chest* 2005;128:3799-809.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, manage-

- ment, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
7. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-36.
  8. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD005305.
  9. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
  10. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
  11. Choe KH, Park YJ, Cho WK, Lim CM, Lee SD, Koh YS, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with chronic lung disease. *Tuberc Respir Dis* 1996;43:736-45.
  12. 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.
  13. Yoon SH, Na JO, Je Gal 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.

## VIII 기관지확장증 치료의 최신 지견

이정규<sup>1</sup>, 김덕겸<sup>2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교병원 호흡기내과, <sup>2</sup>서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 호흡기내과

Key Words: Bronchiectasis, Treatment

Corresponding author: Deog Kyeom Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, 20, Boramaero-5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea

Tel: +82-2-870-2228, Fax: +82-2-831-0714, E-mail: kimdkmd@snu.ac.kr

### 1. 서론

기관지확장증은 기도의 반복적인 감염과 염증으로 인해 발생하는 만성폐질환의 하나로, 기도 또는 기관지의 지속적인 확장으로 정의된다. 기관지확장증은 주로 흉부 CT에 의해 진단되는데, CT소견에서 기관지의 내경이 인접혈관의 내경보다 크거나, 기관지가 폐의 말초부위에서도 내경이 줄어들지 않는 경우로 정의하기도 한다<sup>1</sup>.

기관지확장증의 유병률이 대부분의 지역에서 정확히 알려져 있지는 않으나, 미국에서는 유병률이 2000년 이후 증가하는 추세이며, 주로 고령, 여성, 아시아계에서 높다고 알려져 있다<sup>2</sup>. 국내에서 이루어진 건강검진에서 흉부 CT를 시행한 환자들을 대상으로 한 연구에서 9.1%의 환자에서 기관지확장증이 관찰되었고, 여성, 고령, 호흡기계 질환, 이전 결핵병력이 기관지확장증의 유병률과 연관이 있는 것으로 평가되었다<sup>3</sup>.

기관지확장증은 반복적이고 만성적인 또는 난치성의 호흡기계 감염으로 발현할 수 있으며, 합병증으로 객혈, 만성적인 기류제한, 지속적인 호흡곤란 및 호흡부전을 유발할 수 있다는 점에서 그 임상적 중요성 및 치료의 필요성이 있다. 본 글에서는 낭포성 섬유증을 제외한 기관지확장증의 치료를 중심으로 살펴보고자 한다.

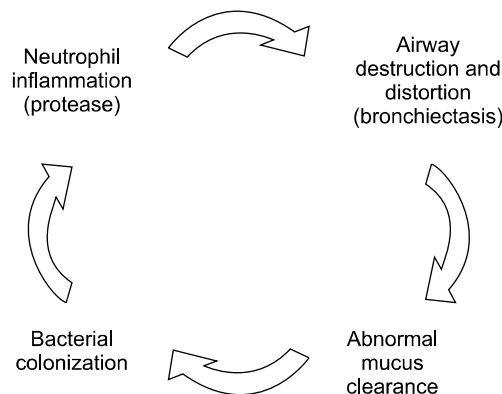
### 2. 본론

#### 1) 기관지확장증의 병태생리

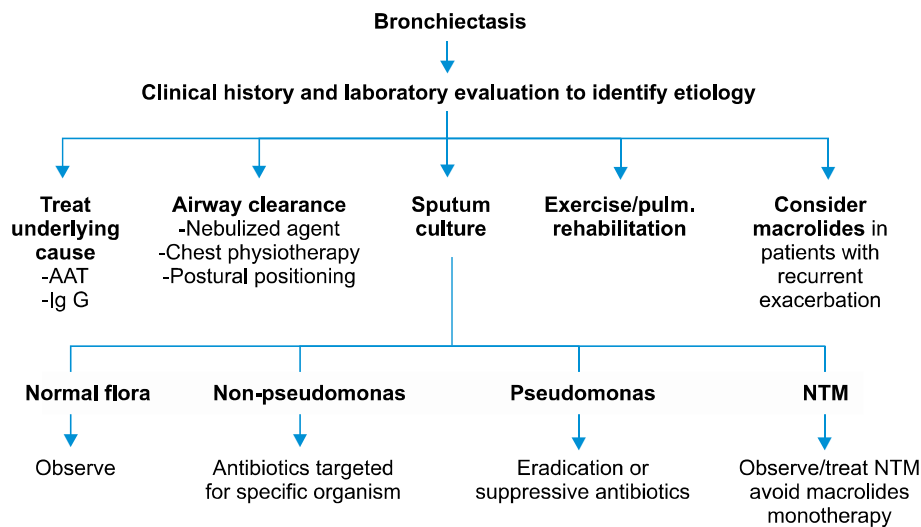
기관지가 영구적으로 병적으로 확장되는 기전은 다양하며, 반복적인 호흡기계 감염과 구조적인 폐질환에 의해 기관지가 물리적으로 영향으로 받고 약화되면서 구조적인 변형이 진행하게 된다. 이러한 기전으로 Cole이 제안한 악순환모형(Figure 1)이 잘 알려져 있는데<sup>4</sup>, 이에 따르면 호흡기계의 감염과 기도손상에 따른 염증반응이 기도의 구조적인 변화를 유발하고, 이에 따라 점액분비에 장애가 발생하면서 세균의 집락화가 조장되어 반복적인 감염과 염증을 일으키는 순환구조가 지속적인 기도의 손상을 초래한다는 것이다. 기관지확장증의 치료는 이런 악순환 구조의 각 단계를 차단함으로써 임상경과를 개선시키고자 하는 것이다.

#### 2) 기관지확장증의 치료

기관지확장증 치료의 주된 목적은 증상을 조절하여 삶의 질을 향상시키고, 급성 악화를 예방하며 폐기능을 유지하는 것이다. 기관지확장증의 구체적인 치료에는 종합적인 접근이 필요하며, 기관지확장증의 진행을 막기 위해서는 원인이 되었던 기저 질환을 확인하고 치료하는 과정이 선행되어야 한다(Figure 2).



**Figure 1.** Vicious cycle hypothesis of bronchiectasis. Adapted from the article of McShane et al. (Am J Respir Crit Care Med 2013;188:647-56)<sup>5</sup>.



**Figure 2.** Overview of comprehensive approach to bronchiectasis management. Adapted from the article of McShane et al. (Am J Respir Crit Care Med 2013;188:647-56)<sup>5</sup>.

**(1) 기도청결기법(airway clearance technique):** 우선적으로 기관지확장증에서 기관지와 폐의 분비물을 원활하게 배출시켜서 반복되는 염증을 조절하려는 시도를 해볼 수 있다. 흉부물리요법 및 체위성 배액, 흡입약제 및 점액용해제의 사용 등이 이런 치료에 포함된다.

흉부물리요법 및 체위성 배액은 기관지확장증 병변의 위치를 상부로 위치하도록 하고, 흉곽을 두드리거나 흔들어 주는 방법, 호기성 양압기구의 적용 등을 통해 기도 분비물의 국소적인 배액을 도와주는 것이다. 이에 대한 장기간의 연구는 부족하나, 일부 연구에서 객담 배출량을 증가시키는데 기여함을 보고하였다<sup>6,7</sup>. 특히, 진동 호기성 양압기구를 3개월간 1일 2회 적용하였을 경우, 일반적인 호기성 양압기구와 비교할 때 증상 및 폐기능, 삶의 질의 유의한 호전이 관찰되었다<sup>8</sup>.

또한 생리식염수를 흡입하여 기도 분비물의 삼투성을 낮추어 배출을 용이하게 만드는 방법을 적용할 수 있다. 기존의 치료에 생리식염수 흡입을 추가함으로써 객담의 양과 점도, 배출의 용이성이 향상시킬 수 있음이 확인되었으며, 이는 특히 고장성 식염수(3~14%)를 적용하였을 때와 흉부물리요법을 함께 적용하였을 때 더욱 효과적이었다<sup>6,9</sup>.

점액용해제를 투여하여 객담배출을 용이하게 하는 시도 중, 감염 부위에서 분비되는 DNA를 분해하여 객담의 점도를 낮출 수 있다는 것을 이론적인 배경으로 재조합 인체 DNA분해효소(recombinant human DNase, Dornase



alfa)를 투여하는 시도들이 있었으나, 실제적인 이득을 보여주지는 못했으며<sup>10</sup>, 일부 연구에서 폐기능의 감소가 관찰되어 현재는 권장되지 않는다<sup>11,12</sup>. 반면 고용량의 bromhexidine을 기관지확장증의 급성악화 시에 항생제와 함께 투여하였을 때 객담의 배출을 향상시킬 수 있으며, erdosteine을 안정된 기관지확장증 환자에서 물리요법에 추가적으로 투여하였을 경우 마찬가지로 객담배출이 향상됨이 확인되었으나, 이에 대한 장기적인 임상자료는 아직 부족한 상태이다<sup>12</sup>.

**(2) 기관지확장제(bronchodilators):** 기관지확장증에서 만성폐쇄성폐질환의 생리나 기관지과민성을 임상적으로 나타낼 수 있어<sup>13</sup>, 이 경우 흡입성 베타항진제 및 항콜린제가 증상 및 폐기능을 호전시키는 효과가 확인된 바 있으나<sup>14,15</sup>, 이에 대한 증거수준이 아직 충분하지는 않은 상황이다<sup>16,17</sup>. Methylxanthine의 경우, 급성 천식과 연관된 기류제한이 동반된 경우 도움이 될 것으로 예상되지만, 이를 지지하는 연구는 아직 없어 일상적으로 권장되지는 않는다<sup>18</sup>.

**(3) 항염증치료(anti-inflammatory therapy):** 기관지확장증의 병태생리에 있어 만성 염증과 기도내의 염증세포가 중요한 역할을 하기 때문에, 이에 대해 항염증 치료를 고려할 수 있는데, 이 때 고려할 수 있는 약제가 corticosteroid와 macrolide이다.

전신적인 corticosteroid 투여는 폐기능의 변화에 영향을 주지 못하며<sup>19</sup>, 전신적인 부작용만을 조장할 수 있어 권장되지 않는다. 반면, 흡입 corticosteroid는 일부 연구들에서 증상, 급성악화의 빈도, 삶의 질 및 폐기능을 향상시킨다는 증거가 있으나<sup>20,22</sup>, 그 증거수준이 일상적인 사용을 권장할 만큼 충분하지는 않다<sup>23</sup>.

Macrolide의 경우 면역조절효과가 알려져 있으며, 면역세포의 기능 및 염증성 매개체를 억제하고 세균에 의한 바이오필름의 형성을 감소시키는 효과가 있어<sup>24</sup> 기관지확장증에서 긍정적인 효과가 기대되고 있으며, 특히 azithromycin과 erythromycin에 대한 여러 연구가 최근 이루어졌다. Azithromycin을 장기간 투여한 군에서 placebo군과 비교할 때 급성 악화의 빈도가 감소하고, 증상 및 삶의 질이 호전되는 것이 관찰되었다<sup>25,26</sup>. 또한 erythromycin을 장기간 투여한 연구에서도 placebo군과 비교할 때 급성 악화의 빈도가 감소하고 객담양과 FEV<sub>1</sub>의 감소 정도가 줄어드는 것이 관찰되었다<sup>27</sup>. 하지만 이와 같은 macrolide 유지요법은 macrolide 저항성 세균에 의한 감염이 발생할 확률이 높아진다는 문제가 있으며<sup>25,27</sup>, azithromycin 투여와 연관되어 치명적인 부정맥이 발생할 수 있음이 보고되어 있는데 이로 인한 심혈관계 합병증의 위험성에 대해서는 아직 충분히 검증되지 않았다.

**(4) 항생제 치료:** 기관지확장증에서 *Pseudomonas aeruginosa*의 집락화가 증상 및 삶의 질의 악화, FEV<sub>1</sub> 감소와 연관이 있으며<sup>28,29</sup>, *Pseudomonas* 감염이 동반된 경우 *Pseudomonas*를 조기에 적극적으로 박멸하기 위한 치료를 시행하였을 때 급성악화의 빈도가 감소됨이 확인된 바 있다<sup>30</sup>. 이와 같은 자료들을 바탕으로 British Thoracic Society에서 제시하는 2012년 진료지침에서는 *Pseudomonas* 및 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*이 호흡기계 검체에서 최초로 동정되었을 때 이에 대한 적극적인 항생제 치료를 권고하고 있다<sup>31</sup>.

최근에는 흡입 항생제를 이용하여 전신부작용을 줄이고 기도에서의 농도는 높게 유지하면서 기도내 세균과 염증을 감소시키는 효과를 도모하기 위한 연구가 많이 이루어졌다. 흡입 tobramycin, gentamycin, ciprofloxacin의 약제를 장기간 투여하며 관찰한 연구에서 *Pseudomonas*의 기도내 밀도 및 급성 악화의 빈도가 감소함이 확인되었으며<sup>32,34</sup>, 흡입 colistin의 투여로 삶의 질과 폐기능 감소속도의 향상이 관찰된 바 있다<sup>35</sup>. 이에 따라 British Thoracic Society에서 제시하는 2012년 진료지침에서는 항생제를 요구하는 급성악화의 연간 빈도가 3회 이상이거나 이보다 적은 빈도라도 중증의 경과를 동반하는 경우 장기간 흡입 항생제 치료를 권고하고 있다<sup>31</sup>.

**(5) 수술:** 기관지확장증에서 폐절제술은 증상이 내과적인 치료에 반응하지 않거나 내과적 치료를 견디지 못하는 경우에서 국소적인 질환인 경우 고려할 수 있다. 주로 폐엽 또는 폐분절절제술을 시행하게 되며, 최근에는 흉강경 수술기법을 이용하여 수술 전후 낮은 이환률 및 사망률이 보고된 바 있다<sup>36,37</sup>.

**(6) 객혈의 치료:** 객혈은 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 기관지확장증의 합병증이며, 기관지확장증은 객혈의 주요 원인으로, 원인질환 중 20% 정도까지 보고되어 있다<sup>38</sup>. 객혈이 발생하였을 때, 우선적으로는 기도를 유지하고, 산소화 및 혈액학적 안정을 위한 조치가 필요하지만, 객혈의 조절을 위해 기관지동맥색전술(bronchial artery embolization) 또는 수술적 치료를 고려할 수 있다. 이 중 최근에는 경피적으로 시행하는 기관지동맥색전술이 선호되고 있는데, 수술과 비교하여 그 안정성과 효과가 여러 연구들에서 확인된 바 있다<sup>39,40</sup>. 폐절제술은 병변이 국소적이며

내과적 치료 및 색전술과 같은 혈관중재술을 시행함에도 조절되지 않는 객혈이 있을 때 고려할 수 있다.

### 3. 결론

기관지확장증은 유병률이 증가하고 있는 만성적인 호흡기질환의 하나로 반복적인 호흡기계 감염 및 만성기류제한, 객혈 등의 여러 병적 상태와 연관이 있다. 기관지확장증의 치료는 기도청결기법, 기관지확장제, 항염증치료, 항생제치료, 수술 등 다양한 방안이 적용 가능하며, 치료법의 결정에 있어 환자의 임상상에 따른 다학제적 접근이 필요하다. 하지만, 기관지확장증 치료방안에 대한 증거수준이 아직 충분하지 않은 측면이 있어 향후 지속적인 연구가 필요하다.

### 참 고 문 헌

1. McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1-19.
2. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012;142:432-9.
3. Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J Exp Med* 2010;222:237-42.
4. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;147:6-15.
5. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:647-56.
6. Sutton PP, Gemmell HG, Innes N, Davidson J, Smith FW, Legge JS, et al. Use of nebulised saline and nebulised terbutaline as an adjunct to chest physiotherapy. *Thorax* 1988;43:57-60.
7. Eaton T, Young P, Zeng I, Kolbe J. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2007;4:23-30.
8. Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2013;13:21.
9. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005;99:27-31.
10. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, Mallon K, Wilson R, Cole PJ. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:413-7.
11. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998;113:1329-34.
12. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001289.
13. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
14. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2012;141:461-8.
15. Hassan JA, Saadiah S, Roslan H, Zainudin BM. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology* 1999;4:423-6.
16. Sheikh A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting beta-2-agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD002155.
17. Lasserson T, Holt K, Evans D, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD002163.
18. Steele K, Greenstone M, Lasserson JA. Oral methyl-xanthines for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*

2001;(1):CD002734.

19. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007;132:1565-72.
20. Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:723-7.
21. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005;60:239-43.
22. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med* 2006;100:1623-32.
23. Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000996.
24. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
25. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:660-7.
26. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251-9.
27. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1260-7.
28. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997;10:1754-60.
29. Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998;114:1594-8.
30. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012;106:356-60.
31. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65 Suppl 1:i1-58.
32. Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al; ORBIT-2 investigators. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:812-7.
33. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:491-9.
34. Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005;39:39-44.
35. Steinfurt DP, Steinfurt C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J* 2007;37:495-8.
36. Zhang P, Zhang F, Jiang S, Jiang G, Zhou X, Ding J, et al. Video-assisted thoracic surgery for bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 2011;91:239-43.
37. Mitchell JD, Yu JA, Bishop A, Weyant MJ, Pomerantz M. Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy for infectious lung disease. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1033-9; discussion 1039-40.
38. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997;112:440-4.
39. Chun JY, Morgan R, Belli AM. Radiological management of hemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:240-50.
40. Wong ML, Szkup P, Hopley MJ. Percutaneous embolotherapy for life-threatening hemoptysis. *Chest* 2002;121:95-102.

김유선<sup>1</sup>, 오연목<sup>2</sup>

<sup>1</sup>아산생명과학연구원, 울산대학교 의과대학, <sup>2</sup>울산대학교 의과대학, 서울아산병원 호흡기내과 및 만성폐쇄성기도질환 임상연구센터

COPD는 폐기종과 만성세기관지염으로 나뉘며 대표적인 사망원인 질환이다. 대표적인 원인물질은 흡연이며 흡연과 같은 해로운 분진의 흡입에 의한 산화스트레스와 지속적인 염증반응으로 인해 폐조직의 파괴가 COPD의 주요 병인기전이다. COPD의 치료제는 기도폐쇄나 염증을 감소시키는 것이며 파괴된 폐조직을 재생하는 치료제는 존재하지 않는다. 간엽줄기세포는 여러 조직에서 분리 가능하며 다양한 조직으로 분화 가능한 장점을 가지고 있다. 간엽줄기세포의 항염증성, 면역조절능, 재생능 등의 특성으로 인해 다양한 질환 동물모델과 환자에서 간엽줄기세포의 치료효과를 확인한 여러 연구가 있다.

COPD에서 간엽줄기세포의 치료효과평가는 COPD 동물모델과 COPD 환자에서 시도되었다. COPD 동물모델은 흡연, 엘라스테이즈, VEGF 저해제를 이용하여 만든다. 흡연과 엘라스테이즈 동물모델은 골수, 지방조직 유래 간엽줄기세포를 정맥, 기관 내 투여를 시도하였고 모두 간엽줄기세포의 COPD 치료효과를 확인하였다. COPD 환자에서 줄기세포의 치료효과 검증은 상반된 연구결과를 보인다. 동종 줄기세포를 혈관 내 투여한 경우 치료효과가 없었으며 G-SCF로 전처리 후 골수에서 얻은 자가 단핵세포는 COPD 환자에서 치료효과를 확인하였다.

간엽줄기세포를 이용한 COPD 치료는 동물모델에서 모두 성공적이었다. 임상시험에서 간엽줄기세포 혈관 투여에 따른 심각한 부작용은 없었으나 COPD 치료효과는 상반된 결과를 보인다.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Mesenchymal stem cell, Cell therapy

Corresponding author: Yeon-Mok Oh, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asthma Center, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3136, Fax: +82-2-3010-4650, E-mail: ymoh@amc.seoul.kr

## 1. 서론

현재 COPD의 치료는 기도폐쇄, 염증반응을 감소시키는 것이므로 질환에 의해 파괴된 폐조직을 재생할 수 있는 치료제가 전무한 상태이다. 줄기세포는 항염증, 면역조절능, 조직재생 등 여러 역할을 한다고 알려져 있으며 COPD에서 역시 치료효과를 증명한 여러 연구가 있다. 본 종설은 COPD의 세포치료제로서 줄기세포의 연구 현황을 보고하고자 한다.

## 2. 본론

### 1) COPD의 병인기전

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 폐기종과 만성세기관지염으로 나뉘는 질환이

다. 전세계사망원인 5위에 이르는 대표적인 사망원인 질환이다<sup>1</sup>. COPD의 주된 원인물질은 흡연이며, 흡연 외에 작업 중 발생하는 먼지나 대기오염에 의한 미세먼지 등의 공기 중 해로운 분진의 흡입이 원인이며, 흡입한 분진에 의한 산화스트레스, 지속적인 염증반응이 COPD의 주된 병인기전이다<sup>2,4</sup>. 폐기종은 산화스트레스와 염증반응에 의해 증가한 protease 활성이 폐조직 내 세포외기질을 파괴시키고 폐세포의 세포사멸을 유도하여 지속적으로 파괴된 폐조직을 말한다. 현재 COPD의 치료는 기도폐쇄나 염증을 감소시키는 치료제를 사용하고 있으나<sup>5</sup> 한 번 파괴된 폐조직을 재생하는 치료는 근본적으로 이루어지지 않고 있는 실정이다.

## 2) 간엽줄기세포

간엽줄기세포는 줄기세포의 한 종류로 윤리적 문제가 없어 가장 많은 연구가 진행 중이며 의료분야의 적용도 상대적으로 쉽다. 약 40년 전 골수에서 섬유아세포와 유사한 모양의 비조혈모세포를 분리하였고 이러한 세포가 콜로니 형성능이 있으며 뼈, 기질, 조혈조직 등으로 분화할 수 있음을 증명하였다<sup>6,7</sup>. 간엽줄기세포는 골수 뿐 아닌 제대혈, 태반, 지방조직 등 여러 조직에 존재하여 분리 가능하다<sup>8</sup>. 간엽줄기세포는 1) plastic adherence, 2) 표면 마커로는 세포 표면에 CD73, CD90, CD105가 발현되고 CD14, CD34, CD45, MHCII의 발현이 되지 않고, 3) self-renew와 분화능 이렇게 세 가지의 특징으로 정의할 수 있다<sup>8</sup>.

줄기세포의 치료 효과는 대표적으로 항염증반응, 면역조절능, 조직재생능으로 알려져 있다. 줄기세포에서 분비하는 prostaglandin 2, TGF- $\beta$  1, IL-10는 줄기세포의 항염증반응과 면역조절능을 가능하게 한다. 때문에 다양한 염증질환 동물모델에서 줄기세포가 치료효과가 있고 면역질환에서 역시 줄기세포의 치료효과를 증명하였다<sup>9-11</sup>. 줄기세포는 또한 성장인자와 케모카인을 분비하여 세포의 증식이나 신생혈관재생에 관여하며 주로 줄기세포에서 분비하는 hepatocyte growth factor (HGF), epithelial growth factor (EGF), basic-fibroblast growth factor (FGF-2), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이 이에 관여한다고 알려져 있다<sup>8</sup>.

## 3) COPD 동물모델에서 간엽줄기세포의 치료효과

COPD의 동물모델은 흡연, 엘라스테이즈, VEGF-저해제를 이용하여 만들며 주로 흡연과 엘라스테이즈를 이용한 동물모델을 사용한다. 흡연은 COPD의 주된 원인물질이므로 이를 이용한 동물모델은 사람의 COPD와 가장 유사한 병인기전으로 만들 수 있으나, 4개월 이상의 긴 시간이 소요되고 한 번 파괴된 폐조직은 다시 재생이 되질 않는 사람과 다르게 흡연 유도 동물모델의 경우 일정 시간이 지나면 자연 재생되는 단점이 있다<sup>12</sup>. 엘라스테이즈 모델은 1~2주면 동물모델이 만들어 지고 엘라스테이즈의 농도에 따라 질환의 정도를 조절할 수 있으나 사람의 COPD 병인기전 중 일부에 제한적인 질환 모델이다<sup>13</sup>.

흡연 유도 COPD 동물모델에서 간엽줄기세포의 치료효과는 다양한 연구에서 검증되었다(Table 1). 대표적인 연구로 흡연한 DBA/2J마우스에 지방조직 유래 간엽줄기세포를 정맥 투여한 결과 흡연에 의한 염증반응은 감소하고 폐세포의 세포사멸이 감소하였고 폐조직 파괴(폐기종)도 감소함을 확인하였다<sup>14</sup>. 또한 Rat 흡연 동물모델에서 역시 골수 유래 간엽줄기세포를 정맥 투여하여 폐기종의 감소, 폐세포의 세포사멸 감소를 확인하여 줄기세포의 치료효과를 관찰하

Table 1. MSCs therapeutic effects in cigarette smoke induced COPD animal model

MSCs source	Animal model	Route/dose/time	Outcome/mechanism	Ref.
Human-MSC	16 wk smoking in DBA/2J mice	Intravenously/ $3 \times 10^5$ /12, 14 wk 때, 2회	Decrease in Inflammation, apoptosis BM suppression	14
Rat BMC, BM-MSC	24 wk smoking in rat	Intravenously/ $6 \times 10^6$ (BMC), $6 \times 10^5$ (BM-MSC)/24 wk 때, 1회	Decrease in apoptosis Increase in cell proliferation Paracrine effects of MSC	15
Rat BM-MSC	11 wk smoking in rat	Intratracheal/ $6 \times 10^6$ /7 wk 때, 1회	Decrease in proinflammatory cytokine, protease Increase in growth factor	16

**Table 2.** MSCs therapeutic effects in elastase induced COPD animal model

MSCs source	Animal model	Route/dose/time	Outcome/mechanism	Ref.
BM-MSC	0.01 U/g body mass in C57BL/6 mice	Intratracheal/ $5 \times 10^5/2$ wk 때, 1회	Decrease in IL-1 $\beta$ Increase in HGF, EGF and SLPI	17
BM-MSC	4.0IU in C57BL	Intravenously/ $2.8 \times 10^6/3$ wk 때, 1회	Decrease in MMP9 Infusion of MSC into lung tissue	18

**Table 3.** Stem cell therapeutic effects in COPD patient (Clinical trial)

MSCs	Route/dose/time	Study design	Outcome	Ref.
Allogenic MSC	Intravenously/ $100 \times 10^6$ /four monthly infusion	Placebo controlled, randomized trial 62 patient Follow-up: 2 years after the first infusion	No significant differences in PFT or quality of life	19
Autologous BM-MC	Intravenously/ $1 \times 10^8$ /kg/1회	G-SCF s.c injection before the BM harvest 4 patient Follow-up: 3 years after infusion	Improvement in spirometry	20

었다<sup>15</sup>. 해당 연구에서는 줄기세포 배양액 역시 줄기세포와 같은 치료효과를 나타냄을 확인하여 줄기세포에서 분비하는 물질이 질환의 치료에 중요함을 강조하였다. 최근 연구에 따르면 흡연에 의한 줄기세포의 치료 효과는 TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 등의 염증성 사이토카인의 분비능과 metallo matrix protease (MMP)의 감소, VEGF, TGF- $\beta$  1과 같은 성장인자의 증가에 의해 나타난다고 한다<sup>16</sup>.

엘라스테이즈 유도 COPD 동물모델에서의 간엽줄기세포 치료효과 역시 여러 연구에서 검증되었다(Table 2). C57BL/6J 마우스에 엘라스테이즈로 유도한 COPD 동물모델에서 골수 유래 줄기세포를 기관지로 투여하여 치료효과를 관찰하였고 이는 IL-1  $\beta$  등의 염증성 사이토카인의 분비 감소, HGF, EGF 등의 성장인자 증가, secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI)의 증가에 의한 것으로 확인하였다<sup>17</sup>. 또한 골수 유래 줄기세포를 엘라스테이즈로 유도한 COPD 동물모델에 정맥투여하여 폐조직 파괴와 MMP의 감소를 확인한 연구도 있다<sup>18</sup>.

VEGF-저해제로 유도한 COPD 모델은 VEGF의 신호전달체계 저해를 통한 세포사멸이 유도되는 동물모델로 COPD 병인기전 중 극히 일부의 가설에 부합하는 동물모델이다. 하지만 해당 동물모델에서 지방 조직 유래 간엽줄기세포를 정맥주사하였을 때 폐세포의 세포사멸 감소에 의한 폐조직 파괴 감소를 확인할 수 있었다<sup>14</sup>.

#### 4) 줄기세포 치료효과의 임상시험

COPD 환자에서 간엽줄기세포의 치료효과를 임상시험 완료한 연구는 현재 두 가지이다(Table 3). 62명의 환자에 위약 대조군을 포함하고 동종 간엽줄기세포를 투여한 무작위 연구에서 간엽줄기세포의 전신 투여 후 2년 동안 관찰 연구하였다. 연구 결과 동종 간엽줄기세포는 환자에 안전하고 부작용은 없지만 pulmonary function test (PFT)나 삶의 질을 향상시키지는 못하였다<sup>19</sup>. 이외에 4명의 COPD 환자에 자가 골수 단핵세포를 투여하여 줄기세포의 치료효과를 시도한 임상시험도 진행되었다<sup>20</sup>.

### 3. 결론

COPD 동물모델에서는 동물의 종(mouse, rat), 동물모델의 종류, 투여한 간엽줄기세포의 기원, 간엽줄기세포의 투여 방법, 투여 용량은 차이가 있으나 모든 연구에서 간엽줄기세포는 COPD 동물모델에서 치료효과가 있음을 확인하였다. 하지만 COPD 환자에서 간엽줄기세포는 임상시험의 다양한 변수에 따라 치료효과가 불분명하였다.

## 참 고 문 헌

1. Soriano JB, Rodríguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:363-7.
2. Roth M. Pathogenesis of COPD. Part III. Inflammation in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:375-80.
3. Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:368-74.
4. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:361-7.
5. 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.
6. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsnik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation* 1974;17:331-40.
7. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976;4:267-74.
8. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med* 2013;45:e54.
9. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-22.
10. Iyer SS, Rojas M. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:569-81.
11. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:726-36.
12. Churg A, Sin DD, Wright JL. Everything prevents emphysema: are animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease any use? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1111-5.
13. Antunes MA, Rocco PR. Elastase-induced pulmonary emphysema: insights from experimental models. *An Acad Bras Cienc* 2011;83:1385-96.
14. Schweitzer KS, Johnstone BH, Garrison J, Rush NI, Cooper S, Traktuev DO, et al. Adipose stem cell treatment in mice attenuates lung and systemic injury induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:215-25.
15. Huh JW, Kim SY, Lee JH, Lee JS, Van Ta Q, Kim M, et al. Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:L255-66.
16. Guan XJ, Song L, Han FF, Cui ZL, Chen X, Guo XJ, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors. *J Cell Biochem* 2013;114:323-35.
17. Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, Kanehira M, Sun R, Nukiwa T, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model. *Mol Ther* 2011;19:196-203.
18. Longhini-Dos-Santos N, Barbosa-de-Oliveira VA, Kozma RH, Faria CA, Stessuk T, Frei F, et al. Cell therapy with bone marrow mononuclear cells in elastase-induced pulmonary emphysema. *Stem Cell Rev* 2013;9:210-8.
19. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest* 2013;143:1590-8.
20. Stessuk T, Ruiz MA, Greco OT, Bilaqui A, Ribeiro-Paes MJ, Ribeiro-Paes JT. Phase I clinical trial of cell therapy in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: follow-up of up to 3 years. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35:352-7.

## 투 고 규 정

### 1. 일반적 사항

본 학술지의 명칭은 폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease, OLD)이며, 폐쇄성폐질환에 관한 의학적 병인, 진단과 치료에 공헌할 수 있는 수준 높은 임상 혹은 실험 관련 연구 논문을 우선적으로 취급한다. 그 이외의 원고는 간행위원회의 심사를 거쳐 게재할 수 있다. 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](http://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](http://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](http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html))’을 따른다.

### 3. 원고의 제출

모든 원고와 저자 check list, cover letter는 [oldrf@oldrf.org](mailto:oldrf@oldrf.org)로 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) Lee<sup>1</sup>는-- --이다<sup>2,3,5</sup>. --하며<sup>1,2</sup>,

• 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](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.

\* $p < 0.001$ , <sup>†</sup> $p < 0.05$ .

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

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 2, Number 2 July, 2014

발 행 일: 2014년 7월 21일

편 집 장: 이상도

편집위원: 김덕겸, 김우진, 박용범, 배연아, 오연목, 이성순  
이세원, 이재승, 이지현, 이진국, 이진화, 정영주

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.oldrf.org

편집제작: (주) 메드랑

서울시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

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

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