



ISSN 2287-7614  
www.copd-asthma.co.kr

# OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 02 | Number 01  
JANUARY 2014



- I. 만성질환의 관리적 측면에서 본 만성폐쇄성폐질환
- II. 의료보건 연구를 위한 건강보험심사평가원 청구 데이터의 소개 및 활용
- III. 건강보험심사평가원 자료 활용 연구 경험: COPD 공동연구
- IV. COPD와 유전자
- V. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐렴구균 예방 백신의 효과
- VI. 내시경적 폐용적 축소술의 과거와 현재 그리고 미래
- VII. 저선량 CT
  - 1. 저선량 CT를 이용한 한국인 폐암 선별검사 (호흡기내과 의사의 관점)
  - 2. 저선량 CT (종양내과 의사의 관점)
- VIII. COPD 치료에 많이 사용하는 두 종류의 흡입스테로이드제 및 지속성베타항진제혼합제 비교
- IX. KOLD 코호트 연구 논문 리뷰
- X. KOLD Extended Cohort Study



**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

## 목 차

I. 만성질환의 관리적 측면에서 본 만성폐쇄성폐질환 .....	1
박혜경 (질병관리본부 만성질환관리과)	
II. 의료보건 연구를 위한 건강보험심사평가원 청구 데이터의 소개 및 활용 .....	3
김지애, 김록영 (건강보험심사평가원 통계센터 통계분석팀)	
III. 건강보험심사평가원 자료 활용 연구 경험: COPD 공동연구 .....	10
이진국 <sup>1</sup> , 오연목 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과, <sup>2</sup> 울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
IV. COPD와 유전자 .....	13
김우진, 홍윤기 (강원대학교 의학전문대학원 내과)	
V. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐렴구균 예방 백신의 효과 .....	15
이지현 (차의과학대학교 분당차병원 호흡기내과)	
VI. 내시경적 폐용적 축소술의 과거와 현재 그리고 미래 .....	22
이세원 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
VII. 저선량 CT	
1. 저선량 CT를 이용한 한국인 폐암 선별검사(호흡기내과 의사의 관점) .....	28
장승훈 (한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과)	
2. 저선량 CT (종양내과 의사의 관점) .....	36
최창민 (울산대학교 서울아산병원 호흡기내과/종양내과)	
VIII. COPD 치료에 많이 사용하는 두 종류의 흡입스테로이드제 및 지속성베타항진제혼합제 비교 .....	40
박태선, 오연목 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
IX. KOLD 코호트 연구 논문 리뷰 .....	43
이재승, 이상도 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
X. KOLD Extended Cohort Study .....	47
박태선, 이재승, 이세원, 오연목, 이상도 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	

박혜경

질병관리본부 만성질환관리과

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Non-communicable diseases

최근 질병관리본부에서 발표한 「2012년 국민건강영양조사」 결과에 따르면, 우리나라 성인남자 흡연율은 43.7%로 1998년 조사가 시작된 이래 지속적인 감소 추세를 보이고 있으나 전 세계적으로는 여전히 높은 흡연율을 유지하고 있다. 특히 30대 남자의 흡연율은 54.8%로 전 연령대 중 가장 높은 흡연율을 나타내고 있다. 흡연은 각종 암과 심혈관질환의 위험요인으로 밝혀져 있으며, 특히 호흡기질환과는 매우 밀접한 연관을 갖는다.

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 비가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성 염증에 의한 기도과 폐실질 손상으로 인해 발생하는 질환으로 정의된다. 흡연이 가장 중요한 원인이지만 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의해서도 생길 수 있다<sup>1</sup>.

COPD 위험인자에 대한 노출과 전 세계적인 인구 고령화에 의해 향후에도 유병률이 지속적으로 증가될 것으로 예상되며 높은 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)을 나타내는 질환으로 사회경제적인 부담이 계속 증가하고 있다. Burden of Disease Study에 의하면 전 세계적으로 COPD는 1990년 사망원인 6위였지만 2020년에는 3위가 될 것이라고 예측하고 있으며 2030년에는 사망원인 4위를 차지할 것으로 예측하고 있다. 이러한 COPD 사망률의 증가는 흡연 인구의 증가, 심혈관질환이나 감염성질환으로 인한 사망의 감소, 고령 인구의 증가 때문으로 보인다.

COPD는 전 세계적으로 약 10%의 유병률을 보이고 있으며, 우리나라의 경우 2011년 국민건강영양조사에서 40세 이상 인구의 13.2%가 GOLD 기준(노력성 폐활량forced vital capacity, FVC) 중 1초간 노력성 호기량forced expiratory volume at 1 second, FEV1)이 70% 미만인 분율(FEV1/FVC < 0.7) 남성 20.2%, 여성 6.8%)에 따른 COPD로 보고되었다<sup>2</sup>. COPD 유병률은 연령이 증가함에 따라 함께 증가하여 65세 이상에서는 남성 47.7%, 여성 13.9%로 나타나고 있으나, 검사상 COPD 소견을 보이는 이들 중 의사로부터 COPD로 진단받았던 적이 있거나 치료를 받은 적이 있는 경우는 아직까지 매우 적은 것으로 알려져 있다.

2011년 9월 UN 총회에서는 만성질환으로 인한 미래세대의 질병 부담이 증가할 것을 우려하여 암, 심혈관질환, 당뇨, 그리고 만성폐쇄성폐질환 등 4개 질환에 대해 모든 회원국이 적극적인 예방관리전략을 마련하도록 촉구하였다. UN 총회에서 보건문제가 다루어진 예는 AIDS에 이어 만성질환이 두 번째로 만성질환으로 인한 질병 부담이 개발도상국은 물론 선진국에게까지도 중요한 문제라는 것을 확인한 것이라 할 수 있다. 이어 2013년 5월 제66차 세계보건총회에서 2013년~2020년까지의 만성질환 예방관리를 위한 활동계획(WHO Global Action Plan for the Prevention and Control NCDs 2013~2020)을 공포하고 이에 대한 각국의 대응을 요구한 바 있다. 이 활동계획에서는 근거에 기반한 전략 수립, 생애주기별 및 형평성 기반의 접근, 다 부문 간 협력방안 등 전방위적이고 포괄적인 활동계획 수립을 강조하고 있다.

우리나라는 여전히 높은 흡연율과 동시에 빠른 속도로 노령화가 진행되고 있는 만큼, COPD 유병률과 이로 인한 사망과 관련된 사회경제적 부담도 향후 지속적으로 증가할 것으로 예측된다. 따라서 COPD 환자에 대한 적극적인 예방관리 전략 개발을 마련해야 할 때이다. 아직까지 국가 차원의 COPD 종합대책이 제시되지는 못한 상태이지만, 최근 국가 단위의 COPD 조사체계와 포괄적인 예방관리 추진 전략을 마련하기 위한 연구가 시작된 것을 계기로 향후 체계적인 COPD 예방관리에 필요한 기반이 마련될 것으로 보인다.

COPD뿐만 아니라 모든 질환의 예방관리를 위해서는 1차, 2차, 3차 예방으로 잘 알려진 예방관리의 단계별 접근

략이 체계적이고 포괄적으로 추진되어야 한다. 1차 예방은 질병 발생 전 단계에서 건강한 상태의 유지·관리를 위한 건강증진활동 지원, 2차 예방은 조기 발견, 조기 치료를 통한 질병 관리, 그리고 장애 발생 예방 및 최소화를 통해 질병부담을 감소시키기 위한 3차 예방 등의 단계적 접근이 조화롭게 이루어질 때 해당 질병의 예방관리를 위해 수립한 목표가 달성될 수 있다.

COPD 예방관리를 위한 1차 예방적 접근에는 COPD 유병률과 직접적인 상관관계가 있다고 알려진 흡연율을 낮추는 금연사업을 첫째로 꼽을 수 있겠다. 국민건강증진계획(Health Plan 2020)에 따르면 2020년까지 성인 남자의 흡연율을 29%로 감소시키는 목표치가 설정되어 있어, 이를 달성하기 위해 금연구역의 확대 등 다양한 제도적 접근이 시행되고 있으며 아울러 금연교육과 홍보 등 다각적인 사업이 지속적으로 이루어질 것이다.

조기 발견과 조기 치료를 지향하는 2차 예방적 접근전략으로는 우선적으로 COPD에 대한 의료인과 일반 국민들의 질병 인지도를 높이기 위한 방법이 시도되어야 할 것이다. 앞서 거론된 주요 만성질환 4가지 중 COPD는 암, 심혈관질환, 당뇨에 비해 일반인들의 지식과 인지도가 매우 낮은 실정이다. 이에 따라 진단 경험도 낮고, 의사의 설명 후에도 꾸준한 치료로 이어지지 않는 문제를 가지고 있다. 이러한 문제점을 개선하기 위해서는 COPD라는 질병의 대국민 인지도를 높이기 위한 캠페인 등 지속적인 홍보가 필요하며, 이와 함께 관련 학회 및 개원의 단체 등에 대해 COPD 관련 최신 지견을 전달할 수 있는 기전을 활성화시켜야 할 것으로 보인다.

보건의료기술의 발전 등에 의한 평균 수명의 연장은 3차 예방을 통한 삶의 질 측면의 중요성을 강조하는 결과를 가지고 왔다. 이는 COPD 관리에 있어서도 동일하게 적용되는 부분으로 폐기능 손실 정도에 따른 호흡기재활프로그램 운영의 활성화를 위한 정책적 지원을 고려해야 할 것이다. 조기 발견, 조기 치료를 통해 COPD 환자의 폐기능 저하를 최대한 연장시키고, 폐기능 저하가 진행된 이후의 환자에게는 적절한 재활프로그램을 공급함으로써 삶의 질을 유지시키는 전략이야말로 비용·효과적인 만성질환 관리전략의 성공적인 사례라 할 것이다.

이러한 각 단계별 예방전략의 수행을 위해서는 견고한 인프라 구축이 필수적이다. COPD 예방관리의 목표를 설정하고, 세부 사업별 모니터링 및 평가가 이루어지려면 잘 설계된 조사감시자료가 있어야 한다. 중장기적인 조사감시체계 구축 계획 하에 설정된 지표의 추이를 주의 깊게 관찰하면서 의과학적 근거에 기반한 시의적절한 정책적 개입이 이루어진다면 COPD로 인한 질병부담을 최소화할 수 있을 것이다. 이와 더불어 COPD 예방관리 전략의 성공적 추진을 위해서는 무엇보다도 COPD가 정부와 관련 있는 학·협회의 적극적인 관심과 지원을 통해 함께 관리해야 할 주요 만성질환이라는 공감대를 마련하는 것이 중요하다.

100세 시대를 앞둔 시점에서 COPD 등 주요 만성질환에 대한 정부의 적극적인 개입은 UN과 WHO의 권고와 더불어 이제 선택이 아닌 의무가 되었다. 성공적인 만성질환 관리는 지속가능한 발전(sustainable development)의 토대라는 점과 미래세대의 사회경제적 부담을 경감시키기 위한 가장 저렴한 투자라는 것에 사회 각계각층의 동의가 이루어져야 할 시점이다.

## 참 고 문 헌

1. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Clinical Guidelines for COPD, 1st ed, Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2012.
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey, Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.

## II 의료보건 연구를 위한 건강보험심사평가원 청구 데이터의 소개 및 활용

김지애, 김록영

건강보험심사평가원 통계센터 통계분석팀

중심 단어: 건강보험심사평가원, 청구데이터, 의료보건 연구, 표본 데이터

‘건강보험 청구데이터’란 요양기관이 의료서비스를 제공한 후 환자의 진료비용 중 ‘국민건강보험’이 부담하는 부분에 대해 지급의뢰를 하기 위하여 ‘건강보험심사평가원(이하 심평원)’에 보험급여 청구를 하면서 발생하는 자료이다. 청구데이터는 진료 내역(처치, 시술, 검사, 처방전 약 등), 진단명, 보험자 지급 비용, 환자 부담금, 환자 인구 특성, 요양기관 정보 등과 같은 다양하고 방대한 정보를 포함하고 있으며, 이러한 정보는 의료보건 연구에 활용 가치가 높다. 심평원은 2009년도부터 연구용 청구데이터를 개방하기 시작하여 현재 자료처리실, 직접 제공 및 원격접속을 통해 연구자들의 데이터 이용을 지원하고 있다. 본 논문은 청구데이터를 이용한 의료보건연구 수행에 관심 있는 연구자들에게 청구데이터에 대한 자세한 소개와 활용에 대한 안내를 목적으로 한다.

### 1. 도입

보건의료 연구를 계획하고 설계할 때 가장 우선적으로 고려해야 할 사항 중 하나는 연구를 통해 분석할 수 있는 데이터의 존재 파악 및 습득 여부이다. 연구자는 크게 두 가지 방식으로 데이터를 확보할 수 있다. 첫 번째는 연구 목적에 맞게 데이터를 직접 수집하는 방식(일차 데이터: primary data)이며, 두 번째는 기존에 다른 목적 혹은 용도로 이미 수집되어 있는 데이터를 활용하는 방법이다(이차 데이터: secondary data). 의료보건분야에서 대표적인 이차 데이터로 의료청구데이터가 있다.

건강보험심사평가원(이하 심평원)은 2009년도부터 연구용 데이터 개방을 준비하여, 2012년도부터 점진적인 개방을 확대해왔다. 올 2013년도에는 정부 3.0의 세부과제인 “공공기관 보유정보의 개방과 공유”의 시행 방안으로 연구용 청구데이터 공개는 더욱 가속화되고 있는 추세다.

본 논문은 의료보건 분야 연구자들에게 우리나라 건강보험 청구데이터에 대해서 비교적 자세한 정보를 제공함으로써 청구데이터를 이용한 의료보건 연구 활성화를 도모하고자 한다. 이를 위하여, 본 논문의 주제는 세 가지로 구성된다. 첫 번째는, “청구데이터의 성격과 이를 활용한 연구 분야에 대한 소개”를 통해 활용방안을 소개하고, 두 번째는 “우리나라 건강보험 청구데이터 생성, 구성 및 내용”에 대한 세부적인 설명을 통해 청구데이터에 대한 이해도를 높이도록 한다. 세 번째는 “심평원 정보 개방 다양화”를 통한 데이터 이용 방식과 제공되는 데이터 종류에 대해서 알아본다. 마지막으로 “청구데이터의 유용성과 제약성 등과 같은 연구 시 고려해야 할 사항”으로 구성된다.

#### 1) 청구데이터의 성격과 이를 활용한 연구 분야에 대한 소개

(1) 의료 청구데이터를 이용한 연구 분야 및 해외 사례: 의료청구 데이터는 의료서비스 제공업체(병원, 의원, 치과, 보건서 등)가 환자에게 제공한 진료 서비스를 보험자에게 청구하면서 발생하게 되는 데이터이다. 청구데이터는 진료 내역(처치, 시술, 검사, 처방전 약 등), 진단명, 보험자 지급 비용, 환자 부담금, 환자 인구 특성, 요양기관 정보 등과 같은 다양하고 방대한 정보를 포함하고 있으며, 이러한 정보는 의료보건 연구에 활용 가치가 높다.

의료청구데이터는 성과연구(outcome research), 비교효과연구(comparative effectiveness studies), 의료의 질(quality of care), 의료정책 및 평가 연구(health policy and evaluation)와 같은 의료보건분야 연구에 활발히 활용되고

있다. 또한 고비용의 질병 발생의 위험부담이 큰 환자들을 예측하여 예방적 의료를 제공하기 위한 predictive modeling 개발에도 활용될 수 있다.

최근에는 특히 근거 중심의 의료(evidence-based medicine) 제공 필요성에 대한 사회적 요구가 증가함에 따라 청구데이터를 활용한 비교효과연구를 포함한 성과연구는 꾸준히 증가세를 보이고 있다. 미국의 경우, 오바마 정부는 근거 중심의 의료서비스 시술에 대한 상환(reimbursement) 정책 추진을 배경으로, 2009년도 경기부양 패키지(Obama's stimulus package) 일환으로 11억 USD라는 막대한 자원을 비교효과연구(comparative effectiveness research)지원을 해 오고 있으며, 청구데이터는 이러한 연구 수행을 위한 주요한 데이터 소스가 되고 있다.

2009년도에 연구용으로 청구데이터가 개방된 우리나라에 비해, 미국은 청구데이터의 연구 이용에 오랜 역사를 지닌다. 사보험 중심의 의료보험 시장 중심의 미국은, 공공보험의 경우 제한적으로 특정한 인구에게 제공되어 보완재의 성격을 띠고 있다. 연방정부가 운영하는 65세 이상 고령층 대상의 메디케어(Medicare)와 주정부가 운영하는 저소득층 인구를 대상의 메디케이드(Medicaid; Medicaid는 주정부에서 운영하나, 재원의 일부분은 연방정부에서 지원을 한다)가 대표적인 공공보험이라 할 수 있다.

이러한 공공보험은 연방정부 기관인 Center for Medicare and Medicaid Services (CMS)에서 주관하고 있다. CMS는 두 곳의 연구 센터와의 협력을 통하여 연구자들에게 CMS 데이터(Medicare 의료청구데이터와 Medicaid 의료청구데이터) 이용을 적극 지원하고 있다. CMS는 효율적인 데이터 활용을 위해 수진자(beneficiaries) 중심으로 데이터를 재구성하여 제공하고 있으며, 자료연계가 필요한 연구자들에게 데이터 연계를 지원하고 있다. 주요 지원책 중 하나로 연구자들에게 연간 약 4회 이상의 무상 데이터 교육 프로그램을 제공하여 CMS 데이터의 연구 이용을 정책적으로 활성화하고 있다. CMS는 또한 메디케어 인구의 의료서비스 사용 및 성과에 대한 다양한 파일럿 스터디(pilot studies) 수행을 통해 선제적이면서 상시적으로 데이터의 질을 점검(quality check)하고 관리한다.

## 2) 우리나라 건강보험 청구데이터 생성, 구성 및 내용

‘건강보험 의료청구데이터’란 요양기관이 의료서비스를 제공한 후 환자의 진료비용 중 ‘국민건강보험’이 부담하는 부분에 대해 지급의뢰를 하기 위하여 ‘심평원’에 보험급여 청구를 하면서 발생하는 자료이다. 우리나라의 1년간

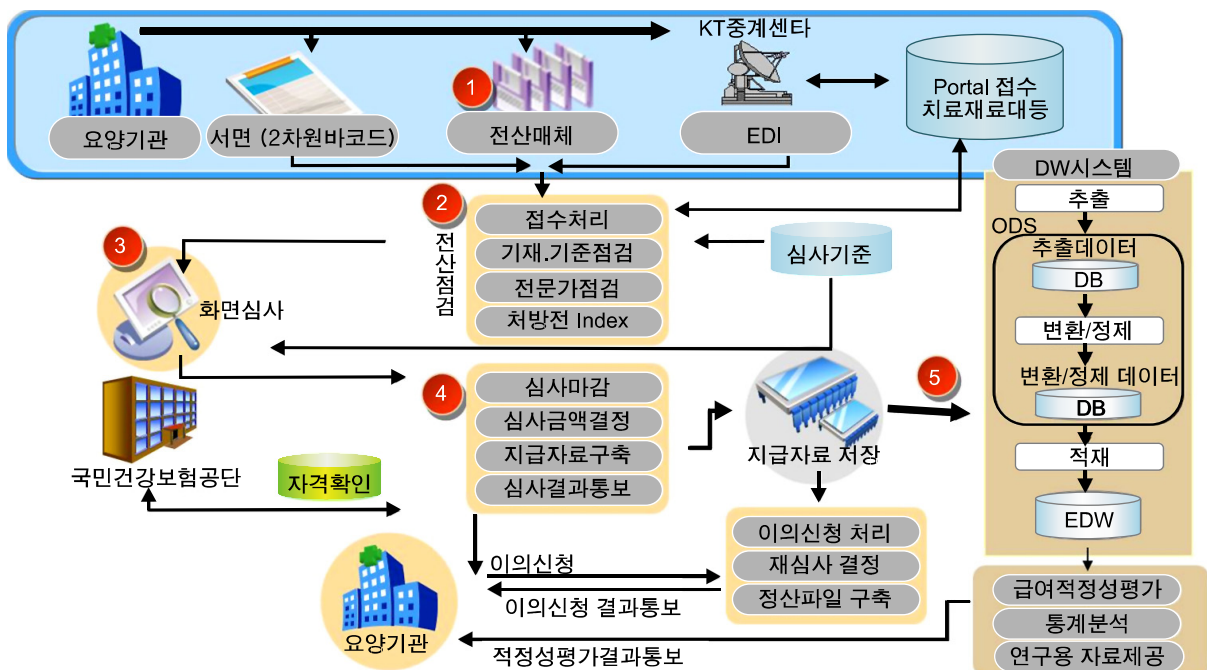


Figure 1. 청구데이터 흐름도. EDI: Electronic Data Interchange, EDW: Electronic Data Warehouse.

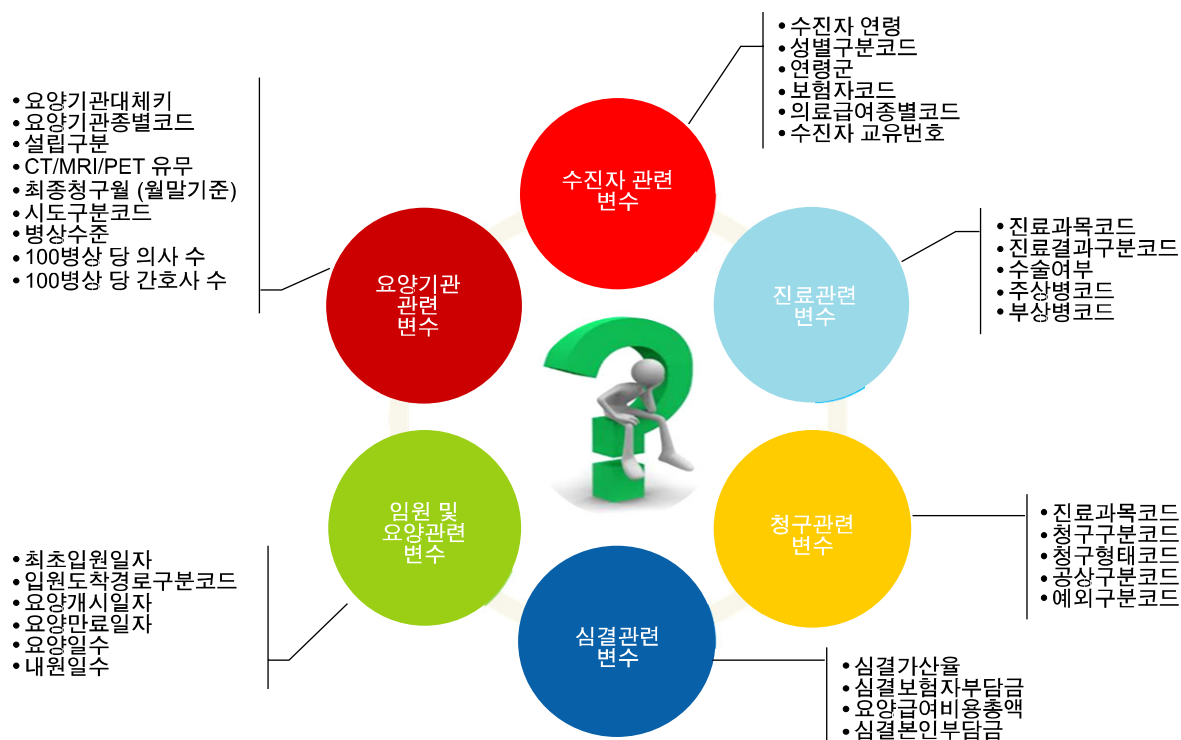


Figure 2. 청구데이터 보유 대표변수.

‘건강보험 청구 환자수’는 주민등록인구의 90%에 해당하는 약 4천6백만 명으로, 전국의 8만여 개 요양기관으로부터의 청구 건이 포함되어 있다(2011년도 기준).

요양기관에서는 환자 진료 후 급여 상환을 위하여 심평원에게 Figure 1과 같은 절차에 따라, “요양급여비용명세서”를 이용하여 청구하게 된다. 요양기관으로부터 진료비 청구 명세서가 접수되면, 전산 점검 및 심사 단계를 거쳐, 데이터로 누적어 되고, 누적된 데이터는 Data Warehouse (DW) 시스템에 저장된 후 급여적정성평가와 통계생성에 활용되거나, 연구용 데이터로 제공된다.

청구데이터는 크게 두 가지 소스—요양급여비용 청구명세서와 요양기관현황—로부터 생성된다. 청구명세서는 수진자 정보를 담은 일반사항이 기재된 일반내역정보와 상병, 진료과목, 요양급여비용, 항목별 진료비(행위, 의약품 등)와 같은 세부사항이 기재된 진료 세부정보로 구분된다. 이러한 내용들은 네 개의 테이블로 나뉘어져 연구용 데이터로 제공되며 ‘연구용 데이터 테이블 구성’에서 보다 자세한 사항을 언급하기로 한다. 요양기관현황 데이터에는 요양기관의 시설, 인력, 보유 장비 등과 같은 요양기관 정보들이 포함되어 있다. 이러한 두 가지의 자료원으로부터 청구데이터의 주요 변수들을 추출하거나 생성한다(Figure 2).

**(1) 연구용 의료청구데이터 구성 및 포함 변수:** 연구자들에게 제공되는 의료청구데이터는 당해년도를 기준으로 최근 5년간의 청구된 정보가 포함되어 있다. 이러한 데이터는 네 개의 테이블로 나뉘어져 있다(Table 1). 첫 번째는 명세서 일반내역 테이블이다. 명세서일반내역(Table20)에는 인구학적 특성변수(나이, 성별), 수진자 주민번호 대체키, 주상병과 부상병(상병코드는 한국표준질병사인분류표의 상병분류기호를 사용하고 있다), 요양기관 대체키, 입원 및 외래 구분 변수(서식코드) 및 의료급여종별코드가 포함되어 있다. 이러한 변수들은 안내변수(instruction variables)라고 하며, 연구대상을 추출하는 데 유용하게 사용하는 변수들이다.

두 번째 테이블은 진료내역(Table30)으로 환자들이 외래 혹은 입원하여 발생하는 모든 정보들을 포함하고 있다. 따라서 환자들에게 제공된 진료의 행위 및 약제 등(검사, 처치, 시술, 약 등)에 대한 자세한 정보를 담은 진료내역 정보를 확인할 수 있다. 진료내역 테이블의 약제 정보는 원내 처방이 이루어진 약제만 포함되어 있다.

Table 1. 청구데이터 테이블 구성

Table20 (명세서일반내역)	명세서조인키, 보험자코드, 수진자개인식별대체키, 성별구분, 수진자연령, 의료급여종별, 요양기관식별대체키, 요양종별코드, 지역코드, 서식구분코드, 주상병코드, 부상병코드, 진료과목코드, 당원요양개시일자, 요양종료일자, 최초입원일자, 입내원일수, 요양일수, 원외처방일수, 원외처방약제비, 원외처방건수, 초진회수, 청구요양급여비용총액, 청구분인부담금, 수술여부, 공상구분, 상해외인구분코드, 특정기호구분, 진료결과구분, 입원도착경로구분, 청구형태코드, 청구구분코드, 심사년월
Table30 (진료내역)	명세서조인키, 항목코드, 분류코드구분, 분류코드, 일반명코드, 1회 투약량, 1일 투약량, 일일투여량 또는 실시횟수, 총투여일수 또는 실시횟수, 총사용량 또는 실시횟수, 단가, 금액, 가산적용금액, 진료예외구분코드, 1_2구분
Table40 (수진자상병내역)	명세서조인키, 일련번호, 상병코드, 상병분류코드, 청구진료과목코드, 청구요양개시일자, 내과세부전문과목
Table53 (원외처방전상세내역)	명세서조인키, 처방전교부번호, 분류코드구분, 분류코드, 일반명코드, 1회투약량, 1일투여횟수, 총투여일수, 총사용량, 단가, 금액

세 번째 테이블은 상병내역(Table40)으로 주상병, 부상병을 포함한 수진자가 가진 모든 동반상병정보를 담고 있다. 수진자가 가진 모든 상병내역 정보가 필요한 경우에 사용해야 하는 테이블이다. 예를 들어, 임신과 같이 질병이 아닌 경우가 상병코드로 붙는 경우 모든 동반질병내역을 확인하여 연구를 진행하는 경우를 예로 들 수 있다. 건강상태를 통제하기 위한 변수 생성(ex. Charlson Score Index 혹은 Prescription-Risk Adjustment)을 위해서는 상병내역 테이블을 이용하게 된다.

마지막으로 원외처방내역(Table53)은 수진자에게 원외 처방으로 발생된 모든 약제에 대한 정보를 포함하고 있다. 심평원은 청구가 이루어지는 약에 일반명코드(혹은 주성분 코드)를 부여하여 개별약을 식별하도록 하고 있다. 개별 약제에 대한 일반명은 있으나, 약물치료군(therapeutic drug class)에 관한 정보는 없기 때문에 연구자들은 개별적으로 매칭을 해야 한다.

### 3) 건강보험심사평가원 정보 개방 다양화

(1) 데이터 이용 방식: 심평원은 공공정보의 적극 개방 및 공개요구에 따라, 다양한 형태를 통한 데이터 공개를 통하여 국민의 알 권리 충족 및 공공데이터 활용을 위해 보유정보를 단계적으로 개방하고 있다. 심평원은 2009년도부터 청구데이터를 연구용으로 제공하기 위한 프로젝트를 시작하면서, 연구자들에게 데이터를 개방해 오고 있으며, 현재 세 가지 방식으로 정보를 이용할 수 있다.

첫 번째는 심평원 내에 위치한 자료처리실을 이용하는 방법이다(Figure 3). 자료처리실은 일종의 컴퓨터 랩(LAB)으로, 연구자들은 연구 주제에 맞게 데이터가 세팅된 컴퓨터를 할당받아 이용하게 된다. 자료처리실은 주로 대용량의 자료 혹은 타기관의 자료 연계가 필요한 경우 주로 사용된다. 자료처리실을 이용한 데이터 이용은 전국민을 대상으로 한 데이터이므로 발생이 적은 희귀질환 분석이 가능하나, 이용자격은 국책사업 및 공공연구나 국가·행정기관에서 업무수행과 관련하여 요청하는 경우로 제한된다. 외부보유자료 연계는 환자의 포괄적 사전 동의 획득이나, 건강보험 청구자료와 연계에 대한 동의 획득 시 연계가 가능하다. 자료처리실을 이용할 경우, 심의과정을 거쳐야 한다.

두 번째는 데이터의 직접 제공이다. 심평원은 연구자들의 데이터 접근성과 편의성을 위하여, 무작위층화로 추출된 1년 단위의 표본 자료를 2012년도부터 제공해오고 있다(Table 2). 표본자료는 2009~2011년도로 3년간 구축되어 있으며, 표본자료의 종류는 전체환자표본(National Patient Sample, NPS), 입원환자표본(National Inpatient Sample, NIS), 노인환자표본(Aged Patient Sample, APS), 소아·청소년환자표본(Pediatric Patient Sample, PPS)으로 나누어 제공하고 있다. 환자의 특성과 대표성을 반영하도록 특정 계층에 대해 별도로 표본을 추출함으로써, 그 특정 계층만이 지니고 있는 환자의 대표성을 높여 연구에 대한 활용도를 높이도록 하였다.

환자표본자료의 제한점은 모든 표본 자료 공통의 한계점으로서 표본자료 내의 관측치는 확률에 의해 추출되는 자료이기 때문에 적정수준 이상의 표본수를 확보해야 대표성, 유의성을 보장되므로, 특정 연령대의 희귀질환 발생빈도의 경우 표본추출 빈도가 너무 적어 대표성과 설명력이 떨어질 수 있다. 따라서 표본자료의 설명력은 다빈도 상병일수록 커지며, 상병의 발생 빈도가 떨어지면 감소하게 된다. 또한 환자표본 자료는 일 년짜리 단면 데이터



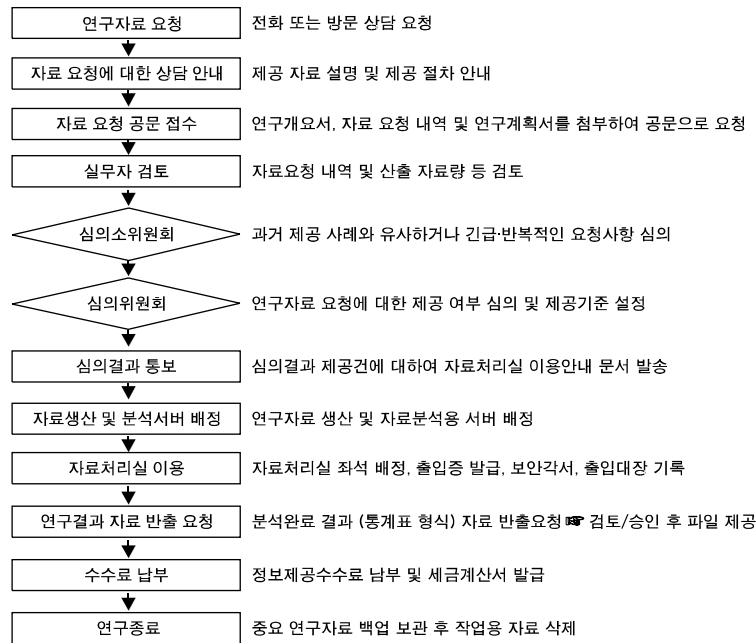


Figure 3. 자료처리실 이용 절차.

Table 2. 표본데이터 종류 및 산출기준

표본자료 종류		산출 기준
2012년도 제공 시작	HIRA-NIS	1년 단위 입원환자 약70만 명(13%), 외래환자 약40만명(1%)
	HIRA-NPS	1년 단위 전체 환자 약140만 명(3%)
2013년도 추가 제공 시작	HIRA-APS	1년 단위 65세 이상 환자 약100만 명(20%)
	HIRA-PPS	1년 단위 20세 미만 환자 약110만 명(10%)

NIS: National Inpatient Sample, NPS: National Patient Sample, APS: Aged Patient Sample, PPS: Pediatric Patient Sample.

※각 환자표본자료의 표본 한계치는 환자수 150만 명 또는 영역별 20% 이내를 기준.

(crosssectional data)이므로 각 년도마다 연계가 되지 않는다. 따라서 장기간의 추적 관찰을 하여 인과 관계를 도출해 내야 하는 연구 수행은 불가능하다. 연구자들은 소정의 수수료를 지불하고 표본데이터를 구입할 수 있으며, 심의과정 없이 모든 연구자들에게 제공된다.

세 번째 방식으로는 원격접속 서비스를 통한 데이터 이용이다. 2013년 12월 중순부터 시행하게 되는 원격접속서비스는 연구자들이 본인들의 컴퓨터를 이용해서 심평원의 서버로 접속하여, 서버에 저장되어 있는 데이터를 사용하게 되는 방식이다. 자료처리실과 달리, 연구자들은 장소나 시간의 구애 없는 상시적인 데이터 이용이 가능하게 된다. 특히 서울 이외 지역에 있는 연구자들은 자료처리실을 이용한 데이터 사용에, 서울지역 연구자들보다 더 큰 물리적 시간적 장벽을 경험하고 있어 청구데이터가 연구에 활발하게 활용되지 못하고 있다. 원격접속 서비스는 이러한 서울 수도권 지역 이외의 의료보건 연구자들의 데이터 사용 진입 장벽을 낮출 수 있을 거라고 예상되며 의료보건 연구자 저변층을 확대하는 데 일익을 담당할 것으로 예상된다.

(2) **임상 표본 코호트 구축 계획:** 심평원은 임상분야별 임상학회와의 워킹그룹을 통하여 개인정보가 보호되는 수준에서 다년간의 표본추적 코호트 데이터를 구축할 계획이다. 이는 1년 단위 환자표본자료로는 분석이 불가능한 연구—회귀 질병, 노출과 결과가 장기간에 걸쳐 발생하는 경우, 약물 부작용—에 제한이 되는 문제점을 보완하기 위하여 환자들의 장기간 follow-up이 필요한 보다 전문적이고 임상적인 영역을 대상으로 구축하고자 한다. 반면, 환자들을 장기간 추적에 따른 개인정보유출 문제가 도래할 위험 부담이 크므로 개인정보 보호를 위해 환자식별 대체키를

Table 3. 임상 표본 코호트 종류

코호트 명칭	내용
만성기도질환 산부인과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2008년도 만성기도질환 환자 대상으로 5년간의 추적 코호트 자료 구축(전 수 또는 약 20% 추출)</li> <li>• 2008년도에 출산한 산모 49만 명에 대한 표본 산모 10만 명(전체 산모의 약 20%) 추출</li> </ul>

연구자마다 다르게 부여하여 자료의 이동 경로를 추적할 수 있고, 연구자들 간의 데이터 연계가 불가능하도록 개인정보 보호에 초점을 두고 개발 중에 있다.

Table 3은 만성기도질환 환자를 대상으로 한 코호트 자료와 산모의 출산일을 기준으로 과거 1년부터 출산 이후 5년간 추적한 산부인과 코호트 자료에 대한 설명을 보여준다.

산부인과 코호트를 예로 보자면, 2008년도에 출산한 산모 49만 명에 대해 표본 산모 10만 명을 추출하여, 2008년도에 출산한 산모의 출산일을 기준으로 과거 1년간의 진료내역(후향적 코호트)과 산모의 출산일 기준으로 산모뿐만 아니라 신생아의 5년간 진료내역(전향적 코호트)을 추가할 계획이며, 이는 전향적·후향적 추적조사를 통해 산모의 과거 건강상태를 고려한 질적인 연구가 활발히 진행될 것으로 기대한다.

이러한 코호트를 통해, 산모가 보유하고 있는 질환(고령산모, 임신성당뇨 등)으로 인하여 신생아 주별 사망률 등과 같은 신생아에게 미치는 영향을 파악할 수 있으며, 희귀난치성 신생아가 가져오는 가계부담을 파악이 가능해진다. 또한 장기간의 데이터를 구축하게 되면 소아질환이 성인질환까지의 지속성 파악이 가능해질 것으로 판단된다.

향후, 심평원은 다양한 보건의료분야 연구의 지속적인 활성화를 위하여 만성기도질환 코호트와 산부인과 코호트 자료에서 더 나아가 의약품분야와 내과분야 코호트 자료 등으로 다양화할 계획이다.

#### 4) 청구 데이터의 연구 이용 시 고려 사항

**(1) 청구데이터를 이용한 관찰연구:** 청구데이터로부터 연구 인구 대상을 추출하게 되는 경우는 대부분이 관찰 연구(observational studies)가 된다. 관찰 연구는 연구대상자를 자연 환경(natural setting)에서 직접관찰하여 노출(exposure)과 결과(outcome)와의 관계를 도출해내는 연구이다. 따라서 무작위 배정 임상시험(randomized controlled trial)과 달리 노출은 개인이 가지고 있는 특성, 의료 구조 및 의료 정책 등과 같은 사항에 의해 결정되는 경우가 많으므로, 연구로부터 도출해내는 노출과 결과의 인과관계 설명력인 내적 타당도에 위협을 초래한다. 선택 바이어스(selection bias)와 혼란 요인(confounding factors)이 두 가지 주요 바이어스이다. 따라서 연구자들은 청구데이터를 이용한 관찰연구 시 이러한 바이어스 여부를 점검하고, 발견 시 바이어스가 통제되도록 연구를 설계해야 한다. 바이어스 제거 방법으로는 층화(stratification), 매칭(matching), 제약(restriction), 다변량 분석(multivariate analysis) 혹은 도구 변수(instrumental variable) 등이 사용되고 있다.

**(2) 청구데이터의 유용성:** 의료청구데이터는 연구 이용에 여러 가지 장점을 지니고 있다. 전 국민의 의료서비스 내용을 대표하는 데이터로서 일반화에 용이하다(representative). 두 번째로, 행위별수가제(fee-for-service)하의 의료 청구자료를 구축함으로써 처방약을 포함한 세부적인 의료 이용 내역을 포함하고 있다(complete). 또한 전국민의 의료서비스 사용을 포함하고 있으므로, 희소하게 발생하는 사건(ex. 유병률 혹은 발병률이 낮은 희귀질환, 합병증, 약물 부작용, 희소하게 사용되는 진료행위)에 대한 통계 파워를 확보할 수 있는 샘플 사이즈가 가능하다.

의료청구자료는 엄격한 통제하에 시행된 무작위 배정 임상시험하에서 수집된 데이터와는 달리, 실제 현실(real world)의 상태를 반영하고 있는 데이터이다. 즉 연구자들은 제한적이고 실험적 환경이 아닌 실제 의료보건 환경을 반영하여 현황 및 추세에 대한 관찰을 바탕으로 한 연구가 가능하다. 따라서 청구데이터가 주요 데이터 소스가 되는 연구로부터 도출되는 결과는 효능(efficacy)이 아닌 효과(effectiveness)를 볼 수 있다.

청구데이터가 가지고 있는 또 하나의 큰 장점은 비용과 시간에 있어서 경제적이라는 점이다. 청구데이터는 이미 수집되고 구축된 데이터이기 때문에 데이터 수집을 위한 비용과 시간이 들지 않는다. 따라서 연구실적이 필요한 젊은 연구자들에게 유용한 데이터 소스가 될 수 있다.

**(3) 청구데이터의 제한점:** 청구데이터의 의료보건의료를 위한 많은 유용성에서 불구하고, 연구자들이 청구데이터 활용 시 고려해야 할 제약성에 대해서는 인지할 필요가 있다. 의료서비스는 비급여 진료, 처방 없이 구입 가능한 약품(아스피린) 등에 대한 의료서비스 내역은 청구가 발생하지 않기 때문에 청구데이터에는 포함되지 않는 정보들이 다. 또한 의료급여 환자, 보건소진료환자, 포괄수가제(Diagnostic Related Group) 대상 환자들의 경우, 명세서 일반 사항은 있으나 구체적인 진료 내역이 누락되는 경우가 많다. 따라서 이러한 연구대상 혹은 관련 질환 연구 시에는 주의를 할 필요가 있다.

두 번째로 고려해야 할 사항은, 의료청구데이터에 포함된 상병 정보의 정확성에 대한 논란이다. 의료청구데이터의 상병 정보에 오류를 일으키는 요인으로 의도적 오류와 비의도적 오류가 있다. 진료비 삭감이나 불리한 평가를 피하기 위한 상병 코드 허위 추가나 업코딩시 발생하게 되는 ‘의도적 오류’와 정보 부족, 부실한 정보관리 및 상병 코딩 지침 미숙지에 따른 비의도적 오류로 구분할 수 있다.

의료청구데이터상의 진단명 정확성은 질병, 요양기관 종별, 입원 및 외래별로 정도의 차이를 보이고 있다. 2003년도에 실시된 ‘건강보험 질병코드의 타당도 제고방안 및 자료의 활용 방안 수립 연구’에 따르면, 주상병의 경우, 입원은 70%, 외래는 56% 일치도를 보였으며, 부상병의 경우, 49%, 38%의 일치도를 보였다. 또한 중증 질환이 경미한 질환보다, 병원이 의원보다 더 높은 정확성을 보였다<sup>1</sup>.

이러한 진단명 정확성의 논란은 연구 대상(study population)이 해당 질환 유무 기준으로 추출 시 연구대상의 정확성에 대한 신뢰도가 저하되게 된다. 즉 해당 질환의 진단명이 존재한다고 하여 수진자가 반드시 그 질환을 가졌다고 볼 수 없으며, 연구 결과 분석 시 심각한 오류를 가져올 수 있다. 이러한 문제들은 비단 우리나라의 의료청구데이터만 지니고 있는 제한점은 아니나, 심사와 평가라는 우리나라의 독특한 제도로 인하여 진단명 타당성에 대한 문제 정도가 보다 심각할 수 있다는 우려가 제기된다.

진단명의 부정확성을 해결하기 위한 가장 이상적인 방법으로는 오류를 발생시키는 원인을 규명하고 시정하면 될 것이다. 하지만 심사와 평가라는 현 시스템에 제도적 수정을 가하는 데에는 사회적 합의와 법규정의 개정이 필요하기 때문에 장기간의 접근을 필요로 한다. 따라서 연구자들은 현재 주어진 데이터를 최대한 잘 활용하여 진단명 타당성에 대한 문제를 접근할 필요가 있다.

의료청구데이터의 진단명 정확성 문제를 보완하기 위한 보다 현실적인 방안으로, 조작적 정의(working definition)를 이용한 질환 보유 유무를 추려낼 수 있다. 조작적 정의를 진단명과 아울러 관련 질환을 치료하기 위한 의료서비스 내역(시술, 처치 혹은 처방전 약) 사용이 동시에 발생한 수진자들만이 실제로 해당질환을 가졌다고 정의하는 것이다. 이와 같은 조작적 정의와 더불어 수행되어야 할 사항은 개발된 조작적 정의가 어느 정도의 정확성을 가지는가를 검증하는 후속 연구(validation)가 요구된다. 질환별 조작적 정의 개발 및 검증은 연구자들에게 의료청구데이터를 활용한 좋은 연구 주제가 되기도 한다.

마지막으로, 의료청구데이터에 포함되지 않은 중요한 보건의료 정보가 있을 수 있다. 각종 임상검사(lab data) 및 신체기능에 대한 측정값, 몸무게, 키, 흡연여부, 소득, 거주지와 같은 수진자에 대한 정보가 부족하다. 또한 성과연구에서 중요한 결과 중 하나인 사망 정보 역시 포함되어 있지 않다. 이렇게 부족한 정보들은 타기관이 보유하고 있는 데이터와의 연계(병원 의무기록, 국민건강영양조사자료, 건강검진자료 등)로 보완할 수 있다. 따라서 청구데이터의 활용도를 제고하는 데 있어서는 타기관과의 연계 여부가 의료보건 관련 데이터를 보유한 기관들이 연구 활성화를 위해 풀어야 할 과제라고 할 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Park BJ, Jung JH, Park KD, Soe SW, Kim SW. Study on Diagnosis Accuracy for Health Insurance Claims data in Korea, report to Health Insurance Review and Assessment Services, Seoul: Medical School of Seoul National University; 2003.

이진국<sup>1</sup>, 오연목<sup>2</sup><sup>1</sup>가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과, <sup>2</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

## 1. 머리말

우리나라는 전 국민 의료보험제도가 시행되면서 처방, 처치 등 진료 행위에 대해서 수가가 책정되었고 건강보험제 정에서 병원에 급여가 지급되고 있다. 건강보험심사평가원에서 그 내용을 전산화하여 데이터베이스를 만들어 관리하 고 있어서 특정 질병에 의한 의료 이용 현황을 파악하는 데 중요한 국가 통계를 제공하고 있다. 본 글에서는 저자가 건강보험심사평가원 자료를 이용하여 공동연구를 수행한 경험을 독자들에게 소개하여 향후 건강보험심사평가원 자 료를 활용하는 데 도움을 주고자 한다.

## 2. 건강보험심사평가원(이하 심평원) 자료 활용 공동 연구 경험

본 저자는 보건복지부 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터(이하 ‘만성기도센터’, 대표 이상도 교수) 과제를 수행하면 서 2012년도에 근거창출임상연구 국가사업단(이하 ‘사업단’, 단장 양훈식 교수)의 도움을 받아 심평원 자료 활용 공동 연구를 수행하였다.

이 공동 연구에 사업단에서는 김진희 팀장과 김경주 선생이 참여하였고 만성기도센터 연구팀에서는 가톨릭대 윤형규 교수 및 이진국 교수, 울산대 이세원 교수 및 오연목 교수, 건국대 유광하 교수, 이대 이진화 교수 등이 참여하였다. 사업단의 김진희 팀장은 이미 건강보험심사평가원 자료를 활용하여 연구한 경험이 있는 경력자로서 의료 이용 연구에 대한 지식과 분석 방법을 잘 알고 있었고 김경주 선생은 통계 전문가로 김진희 팀장의 도움을 받으며 실제 통계분석을 수행하였다. 김진희 팀장과 통계 전문가인 김경주 선생이 도와주지 않았다면 심평원 자료 활용 공동 연구는 제대로 수행할 수 없었을 것이다. 이유는 심평원 자료가 복잡하여 경험이 있지 않은 경우 현실적으 로 자료를 추출하고 분석할 수 없기 때문이다.

한편, 만성기도센터 연구팀 교수들은 연구하고자 하는 대상 질환인 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmo- nary disease, COPD)에 대한 전문가로서 건강보험심사평가원 데이터 중에서 COPD 환자를 어떻게 추출할지 다시

Table 1. Five research topics performed in the year 2012

Author, first and corresponding	Title	Journal
Jinhee Kim, Jin Hwa Lee	Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study	BMC Pulmonary Medicine 2013;13:51
Jinhee Kim, Sei Won Lee	The association between inhaled long-acting bronchodilators and less in-hospital care in newly-diagnosed COPD patients	Respiratory Medicine, in press
Chin Kook Rhee, Yeon-Mok Oh	Medical Utilization and Cost in Patients with Overlap Syndrome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma	Journal of COPD, in press
Jinhee Kim, Hyoung-Kyu Yoon	The Healthcare burden of severe chronic obstructive pulmonary disease in Korea: analysis of the Korean Health Insurance Review and assessment service data	International Journal of COPD, in press
Chang Whan Kim, Kwang Hwa Yoo	Writing manuscript	

말해서 COPD를 어떻게 조작적 정의를 할지 등에 대해서 논의하고 합의를 도출하였다. 또한 만성기도센터 연구팀 교수들은 연구 주제를 제안하여 함께 다듬고 연구 방법을 서로 도와 연구 주제를 풀어가는 데 공동으로 노력하였다.

이렇게 사업단과 만성기도센터 연구자가 공동으로 협력하여 심평원 자료 활용 공동연구를 수행하였고 그 결과 총 5주제 중 4주제에 대해서 외국 학술지에 출판 또는 출판 대기 중이고 나머지 1주제는 원고 작성 중이다 (Table 1).

### 3. COPD와 천식 조작적 정의

상기 5개 연구 주제에 대해서 건강보험심사평가원 자료 활용 연구에 사용한 COPD 조작적 정의는 질병 코드와 함께 COPD 특이 약제 처방이 있을 때 COPD가 있다고 정의하였다. 이 조작적 정의의 구체적 내용은 Table 2와 같다. 천식도 비슷한 방법으로 정의하였다.

### 4. 건강보험심사평가원 자료 활용 연구의 장점 및 단점

심평원 자료 활용 연구의 장점은 무엇보다도 우리나라 COPD 환자에 대해서 전수조사에 근접하는 다수의 표본 수를 확보할 수 있다는 것이다. 다수의 표본에 더하여 의료 이용 상황 및 의료 비용에 대해서 직접적으로 알 수 있다는 점이다. 더 나아가서 해당 환자의 입원 여부 및 중환자실 입실 여부 등에 대해서도 자료를 얻을 수 있는 큰 장점이 있다. 따라서, 결과 변수로서 COPD 환자의 의료이용 및 입원 등 중요한 임상지표를 확인할 수 있다는 점은 심평원 자료를 잘 활용하여 가치 있는 여러 주제의 연구를 수행할 수 있는 가능성을 열어주고 있다.

하지만, 심평원 자료 활용 연구의 단점은 개별 연구자가 접근하기 어렵다는 점과 접근하여 자료를 얻더라도 자료 구조에 대해서 낯설기 때문에 실제 경험자의 도움 없이는 자료 분석을 할 수 없다는 점이다. 또한, COPD나 천식의 조작적 진단에 대해서 체계적으로 검증한 적이 없다는 약점을 항시 지적 받을 수 있다. 저자는 이런 약점을 전국민 표본조사인 국민건강영양조사 COPD 유병률 조사 결과와 비교하여 COPD 환자 남녀 성비가 유사하게 도출함으로써 간접적으로 검증하였기는 하였으나 이에 대한 체계적인 검증이 필요할 것으로 생각된다. 그 외에도 심평원에서 원천적으로 수집하지 않는 자료에 대해서는 쉽게 알 수가 없다는 단점이 있다. 예를 들면, 호흡곤란 점수 같은 환자의 증상 자료가 없으며 폐기능 검사나 영상 검사 등의 검사 결과가 없으며 사망 시기와 여부도 알 수 없다.

이러한 심평원 자료 활용 연구의 장단점을 잘 이해하는 것은 연구하고자 하는 주제나 의문점에 답을 하는 연구를 진행하는 데 아주 중요하다. 저자가 생각하기에 심평원 자료 활용 연구 결과만으로 단정적으로 결론을 확신하지 말고 타 자료를 활용한 연구(COPD의 폐기능 결과에 의한 진단, 중증도가 있는 자료에 대한 연구)를 통해서 유사한 결과가 나온다면 심평원 자료 활용 연구를 더 신뢰할 수 있을 것으로 생각된다.

**Table 2.** Operational diagnosis of COPD and asthma for the five studies of the Table 1

---

A COPD patient was defined by the following criteria:
1) Age greater than 40 years
2) ICD-10 codes for COPD or emphysema (J42.x-J44.x, except J430)
3) Use of more than one drug for COPD at least twice per year [long-acting muscarinic antagonist (LAMA), long-acting beta-2 agonist (LABA), inhaled corticosteroids (ICS), ICS plus LABA (ICS+LABA), short-acting muscarinic antagonist (SAMA), short-acting beta-2 agonist (SABA), or theophylline].
An asthma patient was defined by the following criteria:
1) ICD-10 codes for asthma (J45.x-J46)
2) Use of more than one drug for asthma at least twice per year [LAMA, LABA, ICS, ICS+LABA, SAMA, SABA, theophylline, leukotriene antagonist (LTRA), systemic corticosteroids, or systemic beta agonist].
A patient was defined as having an overlap of COPD and asthma by meeting both sets of these criteria.

---

## 5. 맺음말

심평원 자료 활용 공동 연구가 성공적으로 수행된 것은 향후 심평원 자료 활용 연구를 더욱 활성화하는 계기가 될 것으로 기대한다. 이 과정에 참여하였던 다수의 연구자들의 경험이 후속 연구를 진행하는 타 연구자에게 전수되어 중요한 주제에 대해서 답을 얻는 기회가 널리 있었으면 한다.

시의 적절하게 건강보험심사평가원 내부에서도 외부 연구자를 적극 지원하는 움직임이 금년부터 활발히 있다. 심평원 통계분석실에서는 만성기도폐쇄성질환 네트워크(만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 후신 격) 참여 연구자와 함께 COPD 및 천식 환자 코호트를 심평원 자료를 이용하여 구축하고 쉽게 연구자들이 사용할 수 있게 자료를 정리하여 2013년 내에 제공할 예정이다. 또한, 근거창출임상연구 국가사업단에서 자료 연구 수요 조사와 함께 적극적으로 자료 연계의 어려움을 해결하고자 하는 노력을 시작하였다. 타 데이터베이스 자료 연계 연구가 가능하게 된다면 통계청의 자료를 통하여 사망 원인과 시기에 대한 정보를 얻을 수 있고 건강보험공단 자료를 통하여 거주지 및 사회경제적 수준 등의 정보를 얻을 수 있어 더 가치 있는 결과를 도출할 수 있을 것으로 기대한다.

아무쪼록 이렇게 긍정적인 환경 변화에 맞추어 COPD 및 천식 공동 연구가 더 활성화되기를 저자는 진심으로 바란다.

김우진, 홍윤기

강원대학교 의학전문대학원 내과

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Epigenetics, Genome-wide association study, Single-nucleotide polymorphism

## 1. COPD 유전자 연관성 연구의 의의

유전자 연구는 크게 두 가지 의미를 갖는다. 먼저 개인별로 특징적인 유전형을 가지고 있고, 이를 이용하여 질병에 걸릴 위험을 예측하고 대비할 수 있다는 점에서 중요하다. 다른 한 가지는 사람에 따라서 유전형이 다르다는 점을 이용하여 발병 기전을 밝힐 수 있다는 점이다.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)에서 병에 걸릴 위험을 증가시키는 유전적인 요인으로는 alpha1 antitrypsin deficiency가 대표적이다. 국내에서는 보고가 없지만, *SERPINA1*의 특정 유전형을 가진 경우 alpha-1 antitrypsin deficiency로 인하여 COPD의 발병위험을 증가시키며<sup>1</sup>, 이 경우 alpha1 anti-trypsin을 치료에 이용하기도 한다. 그러나, 이는 COPD의 아주 일부분에 해당한다. COPD에서 유전적 감수성에 대한 많은 연구들이 있었지만, 임상적으로 의미 있는 유전적 요인은 더 이상 밝혀지지 않고 있다.

두 번째로 제시한 유전자 연구를 이용한 발병 기전 연구는 최근 많은 진전을 보이고 있다. 유전자 연구는 최근에는 genome-wide association study (GWAS)를 이용하여 이루어지고 있다. 이전에 많이 연구되었던 후보 유전자를 이용한 연구는 유전자의 선택과 Single-nucleotide polymorphism (SNP)의 선택에서부터 비뚤림이 존재하고, 대개의 연구에서 충분한 샘플 수를 확보하지 못한 경우가 많아 유의하지 않은 결과를 보인 경우 해석에 어려움이 있게 되어 최근에는 거의 수행되지 않고 있다. 반면 GWAS는 최소 수천 명 이상을 대상으로 하고, multiple test에 의한 위양성을 줄이기 위하여 매우 엄격한 기준을 적용하고, 대부분 또 다른 연구 대상에서 재현되는 경우에만 인정을 받고 있기 때문에 비용과 시간이 많이 소요되지만 최근에 유전자 연구의 표준이 되고 있다.

COPD에서 최근에 밝혀진 감수성 유전자는 *CHRNA3/5*, *HHIP*, *FAM13A* 등이 있으며<sup>2</sup>, 이 유전자들이 COPD의 기전에 어떻게 연관이 되는지는 아직 밝혀지지 않고 있으나, 반복적으로 여러 그룹에서 COPD와 이들 유전자들 간에 연관성이 있음을 보고하고 있다.

유전자 발굴을 위해서는 매우 큰 샘플 사이즈가 필요하다. 미국에서 이루어지고 있는 COPD gene study와 국제적으로 추진되고 있는 International COPD Genetics Consortium 등도 추가적으로 후보 유전자를 발굴하기 위해 추진되고 있다. 많은 수의 검체가 확보되어 있다는 장점 때문에 폐기능에 대한 GWAS는 상대적으로 많이 이루어졌고 폐기능과의 연관성을 보이는 유전자는 20여 개가 보고되고 있으며 이 중 일부는 COPD와도 연관될 것으로 보인다. 국내 코호트를 이용한 폐기능 GWAS에서도 *FAM13A*와 *AGER*와 같이 외국에서 보고된 유전자가 가장 의미 있게 연관성을 보였다<sup>3</sup>.

COPD와의 연관성이 증명된 유전자가 실제 임상에 응용되기 위해서는 기능 연구가 필요하다. GWAS가 아니었으면, COPD와의 연관성에 대해 생각하지 못했을 유전자들에 대해 최근에는 동물 실험과 세포 수준에서 COPD의 발병 기전 또는 바이오 마커로서의 역할에 대해서 활발하게 연구되고 있다. *HHIP*의 경우 COPD환자의 폐조직에서 발현이 감소한다는 것이 알려졌고, 특정 유전형을 가진 경우 발현이 감소하는 것이 최근 밝혀졌다<sup>4</sup>.

앞으로는 염기서열 분석의 가격이 내려갈 것이기 때문에 전장 유전체 또는 엑솜 염기서열에 대한 많은 정보를

알게 될 것이다. 지금까지는 백만 개 정도의 비교적 흔한 유전형질을 위주로 분석했으나 앞으로는 매우 드문 유전형에 대해서도 분석이 가능해질 것이다. 그러기 위해서는 대용량의 유전체 정보를 다룰 수 있는 생물정보학적인 도움과 통계기법의 발전이 필요하다.

## 2. COPD 유전자 발현 연구

유전적 연관성 연구는 부모에게서 물려받은 유전형을 이용한 연구 방법이고 유전형에 따라 유전자 발현의 차이를 보일 수 있지만, 다른 환경적 영향을 받게 된다. 실제로 기능은 발현된 유전자가 단백질 합성되어 이루어진다.

COPD를 대상으로 한 연구로는 환자의 폐조직이나 기도 조직을 이용하여 유전자 발현에 대한 분석들이 이루어졌다. 지금까지의 연구 결과들에서 염증과 산화 스트레스와 관련된 유전자들의 변화를 보여 COPD의 기전에서 이들이 중요한 역할을 할 것으로 보인다. HDAC2의 감소가 COPD환자에서 관찰되고 이로 인하여 염증성 사이토카인이 증가한다는 결과가 발표되어<sup>5</sup> 히스톤 변형등의 후성유전체 변화가 COPD에 중요하다는 사실도 연구되고 있으며, 이를 치료에 적용하고자 하는 시도도 이루어지고 있다.

## 3. COPD 후성 유전자 연구

유전자 발현과 밀접한 관련을 보이고, 환경적인 영향을 많이 받게 되는 후성유전체에 대해 최근 관심이 높아지고 있다. 후성유전체 연구는 크게 DNA 메틸화, microRNA와 히스톤 변형의 세 분야로 나눌 수 있다. DNA 메틸화와 폐기능과의 연관성에 대해 최근 염증이나 스트레스와 관련된 유전자들이 영향을 받는 것으로 발표되었다<sup>6</sup>. 이 분야도 최근 분석 기술이 빠르게 발전하는 분야이어서 새로운 사실들이 밝혀지고, 발병기전에 대한 단서들이 나올 것으로 기대된다.

## 4. 앞으로 COPD 유전자 연구의 발전 방향

임상정보와 인체 유래물을 이용한 유전자 발굴로 기전 이해에 도움이 되고, 실제 임상에서 진단적인 마커나 치료로 적용될 수 있으려면 많은 검증 단계가 필요하다. 유전체 기술의 발전으로 발굴되고 있는 후보 유전자들이 보고되고 있으나, 아직 임상에 적용되는 경우는 많지 않다. COPD와 연관된 유전자의 발굴, 검증과 적용에도 많은 연구자들이 노력하고 있고 가시적인 성과가 나오길 기대한다.

## 참 고 문 헌

1. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax 2004;59:259-64.
2. Todd JL, Goldstein DB, Ge D, Christie J, Palmer SM. The state of genome-wide association studies in pulmonary disease: a new perspective. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:873-80.
3. Kim WJ, Lee MK, Shin C, Cho NH, Lee SD, Oh YM, et al. Genome-wide association studies identify locus on 6p21 influencing lung function in the Korean population. Respirology. In press.
4. Zhou X, Baron RM, Hardin M, Cho MH, Zielinski J, Hawrylkiewicz I, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. Hum Mol Genet 2012;21:1325-35.
5. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2005;352:1967-76.
6. Qiu W, Baccarelli A, Carey VJ, Boutaoui N, Bacherman H, Klanderman B, et al. Variable DNA methylation is associated with chronic obstructive pulmonary disease and lung function. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:373-81.



이지현

차의과학대학교 분당차병원 호흡기내과

중심 단어: 만성폐쇄성폐질환, 폐렴구균 피막다당류 백신, 폐렴구균 결합 백신

Corresponding author: Ji-Hyun Lee, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59, Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-6140, Fax: +82-31-780-6143, E-mail: plmjhlee@cha.ac.kr

## 1. 서론

폐렴구균은 전세계적으로 지역사회 감염 폐렴의 가장 흔한 원인균이다. 만성호흡기 질환은 폐렴의 중요한 위험인자이며, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 원인으로 가장 저명한 흡연은 폐렴을 비롯한 폐렴구균에 의한 침습적 질환의 주요 위험 인자이다. 고령이나 만성 호흡기질환이 있는 위험군의 경우 적절한 항생제의 치료에도 불구하고 폐렴구균 감염에 의한 사망률은 특히 높다<sup>1,2</sup>.

폐렴구균은 건강한 소아 및 어른에서 정상적으로 비인두에 집락을 형성하는 그람 양성 구균으로, 병원소는 사람이고 중간백터는 없으며 직접 접촉이나 비말 감염으로 전파된다<sup>1</sup>. 비인두 집락 형성 후에는 자연스럽게 균이 소멸되거나, 무증상의 보균상태, 중이염, 부비동염, 기관지염 등의 점막 감염 질환, 혹은 폐렴이나 패혈증, 뇌막염과 같은 침습적 감염 등의 질병으로 발전하게 되는데, 이 경과 및 결과는 숙주, 병원균, 치료제 상호간의 요인들에 의해 결정되게 된다<sup>3,4</sup>.

우리나라와 같은 온대 지방에서는 주로 겨울에서 봄에 걸쳐 폐렴이 발생한다. 아직 우리나라에서는 폐렴구균 감염의 발생률과 사망률 등에 대한 역학조사 결과가 없다. 통계청 「사망원인별 사망률 추이」에 의하면 한 해 동안 폐렴으로 인한 사망률은 인구 10만 명당 2002년 5.6명에서 2011년 17.2명으로 급증하고 있다<sup>5</sup>. 2013년 발표된 국내 다기관 후향적 관찰 연구에서는 50세 이상의 지역사회 감염 폐렴 환자 693예 중 228예(32.9%)에서 원인 미생물이 동정되었고, 폐렴구균은 이 가운데 51예로 22.4%를 차지하고 있었다. 병원 내 사망률이 3.2%였으며 특히 폐렴구균에 의한 폐렴의 사망률은 5.9%였다<sup>6</sup>.

## 2. 만성폐쇄성폐질환과 폐렴구균 감염증

COPD는 지역사회 획득폐렴의 주요 위험 인자이며 COPD의 원인으로 잘 알려진 흡연은 침습적 폐렴구균 질환의 중요한 위험 인자이다<sup>7,8</sup>.

COPD는 유병률이나 사망률이 전세계적으로 매우 높은 질환이다. 국내 4기 국민건강영양조사(2007~2009년)에 따르면 40세 이상의 COPD 유병률은 12.9% (남 19.7%, 여 7.5%)였으며, 나이가 많을수록 유병률이 증가하여 65세 이상에서는 28.6%로 높았다<sup>9</sup>. 흡연율 역시 높아 2001년 전국실태조사에서는 우리나라 남자의 흡연율은 60%로 나타나 OECD 국가 평균 흡연율 32.1%에 비해 두 배 가까이 높은 상태였다. 이후 2009년 조사에서 남성 흡연율은 43.1%로 감소하였으나 여성과 청소년의 흡연율은 감소하지 않는 추세를 보이고 있다<sup>10</sup>.

COPD의 급성 악화는 COPD 환자의 사망에서 중요한 원인이다. 약 50%의 급성악화가 세균 감염을 동반하며, 한 연구에 따르면 세균성 급성악화의 1/3에서 폐렴구균이 동정되었다<sup>11</sup>. 특히 호흡기내 세균이 지속적으로 상재하는 경우 급성 악화의 위험은 증가하게 되는데, 폐렴구균이 상재균으로 존재하는 경우 급성악화의 위험은 2.93 (95% confidence interval [CI], 1.41 ~ 6.07)로 증가하였다<sup>12</sup>. 그러므로 COPD 환자에서 폐렴 백신은 금연, 흡입용 스테로이드 및 기관지 확장제 및 독감 백신과 함께 폐렴과 급성 악화를 막는 데 매우 중요한 치료 전략이다.

폐렴구균의 병원성은 polysaccharide capsule과 관련이 있으며 이는 매우 다양하여, 약 90여 종의 혈청형이 존재하므로 효과적인 백신을 만드는 데 장애가 되고 있다<sup>13</sup>. 폐렴구균에 대한 백신을 만드는 방법으로는 세 가지가 있다; 피막다당류 백신(capsular polysaccharide pneumococcal vaccines, PPV; 주로 어른이나 위험군의 환자에서 권유된다), 폐렴구균 결합백신(protein-polysaccharide conjugate pneumococcal vaccine, PCV; 고전적으로는 영 유아, 소아에서 권유되지만 50세 이상의 성인에서 침습적 질환에서 효과가 연구되고 있다), 또한 protein-based pneumococcal vaccine이 동물 모델에서 실험 중이다<sup>14-16</sup>.

COPD는 폐렴구균에 의한 감염증의 위험군으로 분류되므로 주요 COPD 치료 가이드라인에서 폐렴구균에 대한 예방 접종이 권고하고 있으나<sup>17</sup> 이 환자들에서 폐렴구균의 예방이 효과가 있는지에 관련된 연구는 제한적이고 논란이 있는 실정이다.

### 3. 폐렴 백신의 종류

최근 사용되고 있는 23가의 PPV는 1983년 처음 출시되었고 우리나라에서는 1991년부터 23가의 PPV23이 사용되고 있다. 7가 PCV는 우리나라에서 2003년 11월부터는 도입되어 주로 소아에서 사용되었고, 13가의 PCV (PCV13)는 2010년 3월 허가된 후, 2012년 5월부터 50세 이상의 성인에서 폐렴구균 예방 백신으로 적응증을 받았다.

#### 1) PPV23

PPV23은 폐렴구균에 의한 침습적 감염증을 유발하는 혈청형의 90%를 차지하는 혈청형을 바탕으로 선택된 23 혈청형(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)의 피막다당류 백신으로 만들어진 것이다<sup>14</sup>.

PPV는 T세포 비의존성 면역 반응에 의해 혈청형 특이 항체를 생성하여 폐렴구균에 대한 옅소년 연관 탐식효과를 나타내고 있어<sup>14</sup>, 아직 면역계의 발달이 미숙한 2세 미만의 소아나 면역계의 기능이 떨어진 성인들에서는 항체 생성이 잘 되지 않아 효과가 적다.

일반적으로 면역계가 정상인 성인의 경우, 접종 2~3주 후에 80% 이상에서 항체가 생기지만 23가지 혈청형에 대한 각각의 항체 생성률이 일정하지 않고<sup>14</sup>, 노인이나 만성 질환자 또는 면역 저하자에서는 항체 생성률이 떨어질 수 있다. COPD 환자에서의 접종 후 항체 형성 면역 반응에 대해서는 정상인과 차이가 없다거나<sup>18</sup>, 반응이 낮다<sup>19</sup>는 등 연구마다 차이를 보인다. 몇몇의 연구에서 COPD 환자인 경우 정상인에 비해 접종 전 폐렴구균에 대한 항체 역가가 이미 높은 상태인 것이 보고되었는데, 이는 급성악화 등에 의해 이미 폐렴구균 감염증이 발생했던 때문으로 생각되며 이는 접종 후 항체 역가의 상승이 제대로 일어나지 않는 또 하나의 이유로 설명되고 있다<sup>19</sup>. PPV 백신은 T세포 의존성 면역 반응을 일으키지 못하여 예방 효과의 지속 시기에 제한이 있다. 일반적으로 처음 접종 후 항체의 역가는 5~10년간 유지되나 COPD 등의 기저 질환이 있는 경우 더 빨리 감소된다는 보고도 있다<sup>19</sup>. 재접종 시 항체의 역가가 다시 상승하기는 하지만 재접종으로 인해 항체생성이 급격히 증가하는 기왕성 반응(anamnestic response)은 일어나지 않는다<sup>14</sup>.

성인에서 폐렴구균 감염에 대한 PPV 백신의 예방 효과는 결과가 일관되지 않아 논란이 있다. 대부분의 메타 분석에 의하면 침습성 폐렴구균 감염에 대해서 예방 효과가 있었으나, 비침습적 감염증에 대해서는 효과가 분명치 않았다<sup>20</sup>. 그럼에도 불구하고 대부분의 나라에서는 65세 이상의 성인과 2세부터 65세의 위험군 환자에서는 PPV23 백신을 접종 하도록 권고하고 있으며, Advisory Committee on Immunization Practices of the Center for Disease Control의 최근

권고사항에도 COPD뿐 아니라 모든 흡연자, 천식 환자에서 PPV23를 접종하도록 하고 있다.

## 2) 폐렴구균 결합백신(PCV13)

폐렴구균 결합백신은 폐렴구균의 피막다당류에 디프테리아독소의 비독성 변형물을 결합시킨(cross-reactive material, CRM197) 백신으로, 결합된 단백질이 T세포 의존성 반응을 유발한다<sup>15</sup>. PPV가 T세포 비의존성 면역 반응에 의해 항체를 생성하므로 아직 면역계의 발달이 미숙한 2세 미만의 소아에서 항체 생성이 잘되지 않아 예방 효과가 낮고, 면역 기억을 유발하지 못하여 재접종이 필요한 반면, PCV는 T세포 의존성 반응을 일으켜 영아기 소아에서도 우수한 항체 반응과 면역 기억을 유발한다. 이외에도 PCV는 비인두의 상재 균을 감소시켜 간접적인 예방 효과를 보이는데, 전세계적으로 7가 PCV의 영 유아의 예방 접종이 실시된 후에 예방접종을 하지 않은 성인의 50%에서 침습적 폐렴구균 감염이 예방되었다고 한다(herd immunity)<sup>21</sup>.

그러나, 7가지 혈청형(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)은 성인의 침습성 폐렴구균 감염증의 50% 정도만 포함하므로 PPV23 백신에 비해 뛰어난 효과가 있다고 하기 어렵다. 뿐만 아니라 백신 혈청형에 의한 질환 감소와 더불어 비백신 혈청형에 의한 질환의 증가<sup>22</sup>, 특히 혈청형 19A에 의한 질환의 증가가 문제점으로 대두되었다. 특히 19A 혈청형의 증가는 페니실린 내성과 다제 약제 내성의 증가 그리고 백신 회피현상을 시사하는 피막전환(capsular switching)과 새로운 유전형의 출현 등과 연관이 있으므로 백신의 효과가 감소될 수 있다<sup>23</sup>.

새로운 13가의 결합백신은 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F 혈청형에 대한 예방 효과가 있어 이러한 제한점들을 해결해 줄 수 있을 것으로 생각되지만, 아직까지는 성인에서 PCV13의 면역 형성 및 임상 효과와 관련된 연구는 거의 없는 실정이다. 이 밖에도 PPV와 PCV의 순차적 접종의 효과 등에 대해서도 의견이 분분하다<sup>24,25</sup>.

성인에서의 PCV13의 사용은 2011년 12월 FDA에서 승인되었고, 2012년 7월부터는 유럽에서 전 연령대로 확대 승인되었다. 하지만 PPV23에 비해 적은 수의 혈청형에 대한 면역 효과만 있으므로 PCV13이 PPV23을 완전히 대체할 수 있을지에 대해서는 이후에 발표되는 결과들을 좀 더 지켜보아야 할 것이다. 또한 PCV13이 광범위하게 장기적으로 사용될 경우 PCV7에서와 마찬가지로 혈청형의 치환이 일어날 수 있다는 점도 고려되어야 하겠다.

## 4. COPD 환자에서 백신의 효과

COPD 환자에서 시행된 PPV 백신 관련 무작위 임상 연구(randomized controlled study, RCT)는 모두 7개만이 보고되었고<sup>18,26-31</sup> 그 결과도 확실한 결론에 이르지 못하고 있다(Table 1)<sup>32</sup>. 이유로는 연구마다 폐렴, 급성악화, 폐기능 변화, 입원, 응급실 방문, 사망률 등 확인하고자 하는 변수가 달랐을 뿐 아니라, 몇 연구에서는 COPD의 진단도 폐기능 검사를 이용하지 않고 시행되었다는 점 등이 거론되고 있다.

COPD에서의 PPV의 효과와 관련된 RCT들을 순서대로 살펴보면, 우선 1987년 시행되었던 COPD 환자에서의 14가 PPV 백신의 효과에 대한 두 개의 연구는 백신의 효과를 관찰하지 못하였다<sup>18,26</sup>. 가장 많은 환자를 대상으로 스페인에서 시행되었던 2006년의 RCT는 596명의 폐기능 검사로 진단된 COPD를 PPV23과 위약 대조임상 연구였고, 65세 이상의 COPD 환자에서는 효과가 없다고 결론이 나왔으나 FEV1 < 40%의 심한 기도폐쇄가 있는 경우(odds ratio [OR], 0.52; 95% CI, 0.20 ~ 1.07), 특히 65세 이하로 FEV1 < 40%의 심한 기도폐쇄를 보인 경우(OR, 0.09; 95% CI, 0.01 ~ 0.65) 백신의 효과를 관찰할 수 있었다<sup>27</sup>. 같은 해 49명의 COPD 환자를 대상으로 했던 연구에서는 PPV23 투여 후 항체의 역가가 상승하는 것은 확인이 되었으나 폐렴, 급성악화 및 입원을 등의 임상적인 효과는 관찰하지 못했다<sup>28</sup>.

2006년 첫 Cochrane systematic review에서는 앞서 언급한 4개의 연구가 포함되어 총 937명의 환자가 포함되었고, COPD 환자에서 PPV는 폐렴이나 사망률의 감소에 효과가 없다고 결론지었다<sup>33</sup>. 이후 2006년 373명의 COPD 환자를 대상으로 297명의 백신 접종군과 76명의 대조군 비교에서 백신이 급성 악화(OR, 0.56; 95% CI, 0.39 ~ 0.79), 급성 호흡기 감염(OR, 0.68; 95% CI, 0.47 ~ 0.96)을 유의하게 감소시켰으나, 폐렴은 두 군에서 각각 2명씩만 발생하여 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다<sup>29</sup>. 2007년의 196명의 COPD 환자를 대상으로 한 RCT에서도 X-ray로

**Table 1.** Randomized controlled trials evaluating the efficacy of the polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Study (year)	Participant	Vaccinated/ unvaccinated	Mean age, year (range)	Diagnostic criteria	Follow-up	Outcome	No. of participants vaccinated/unvaccinated	Odds ratio (95% confidence interval)
Davis <i>et al.</i> (1987) <sup>26,*</sup>	103 COPD	50/53	62.5 (40~80)	Clinical and func- tional criteria	2 years	Invasive pneumococcal disease All-cause pneumonia Death from cardiorespiratory cause Death from all causes	1/0 3/7 8/7 14/13	2.12 (0.11~125.1) 0.44 (0.12~1.62) 1.25 (0.42~3.75) 1.20 (0.50~2.88)
Leech <i>et al.</i> (1987) <sup>18,*</sup>	189 COPD	92/97	66.5 (40~89)	Clinical and func- tional criteria	2 years	Invasive pneumococcal disease Death from cardiorespiratory cause Death from all causes	1/0 5/7 6/11	2.11 (0.1~124.4) 0.74 (0.23~2.42) 0.55 (0.19~1.54)
Alfageme <i>et al.</i> (2006) <sup>27</sup>	596 COPD	298/298	62.5 (61~73)	Spirometric criteria	3 years	All-cause pneumonia Pneumonia by pneumococcus or unknown etiology	38/37 25/33	1.03 (0.64~1.67) 0.76 (0.46~1.24)
Steentoft <i>et al.</i> (2006) <sup>28</sup>	49 COPD	37/12	67.5 (47~86)	Spirometric criteria	6 months	Death from cardiorespiratory cause Death from all causes All-cause pneumonia Hospital admission Acute exacerbations	33/30 57/58 11/5 18/6 30/9	1.11 (0.66~1.88) 0.98 (0.65~1.47) 0.59 (0.15~2.32) 0.95 (0.26~3.48) 1.44 (0.23~1.00)
Ya Tseimakh <i>et al.</i> (2006) <sup>29</sup>	373 COPD	297/76	57.9 (NA)	Diagnostic criteria not stated	6 months	All-cause pneumonia Acute respiratory infection COPD exacerbation	2/2 267/101 226/104	0.16 (0.01~1.83) 0.68 (0.47~0.96) <sup>†</sup> 0.56 (0.39~0.79) <sup>†</sup>
Teramoto <i>et al.</i> (2007) <sup>30,†</sup>	196 COPD	100/96	77.8 (75~81)	Diagnostic criteria not stated	2 years	All-cause pneumonia	16/32	0.39 (0.21~0.75)
Furumoto <i>et al.</i> (2008) <sup>31,†</sup>	167 chronic lung disease	87/80	69 (40~80)	Diagnostic criteria not stated	2 years	All-cause pneumonia Acute exacerbations	6/5 14/23	1.72 (0.46~6.45) 0.48 (0.23~1.00)

\*Vaccine used was a 14-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in trials by Davis *et al.* and Leech *et al.*, whereas it was a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the rest of randomized controlled trials.

<sup>†</sup>Data calculated by the present authors; not reported in the original article.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, NA: not available.

Adopted from the article of Vila-Corcoles and Ochoa-Gondar (Expert Rev Vaccines 2012;11:221-36)<sup>32</sup>.

진단된 폐렴의 빈도가 백신 접종(OR, 0.39; 95% CI, 0.21~0.75)으로 감소하였다<sup>30</sup>. 하지만 이 두 개의 연구는 초록으로만 발표되고 논문으로 작성되지 않아 결과에 대해 확신할 수는 없고 또한 COPD의 진단 방법에 대해서도 기술되어 있지 않았다. 2008년 167명의 60세 이상 COPD 환자를 대상으로 했던 연구(87명은 PPV23과 독감백신 투여, 80명은 독감백신만 투여)에서는 폐렴백신을 접종받은 환자들에서 급성악화의 빈도는 감소를 보였으나(OR, 0.48; 95% CI, 0.23~1.00) 폐렴의 위험은 감소하지 않았다(OR, 1.72; 95% CI, 0.46~6.45)<sup>31</sup>. 2010년 update된 Cochrane systematic review에서는 위에 언급되었던 7가지의 연구를 포함하여 메타 분석을 시행하였는데, 폐렴의 발생(OR, 0.72; 95% CI, 0.51~1.01), 급성악화의 감소(OR, 0.58; 95% CI, 0.30~1.13), 전체 사망률(OR, 0.94; 95% CI, 0.67~1.33) 및 심폐 관련 사망률(OR, 1.07; 95% CI, 0.69~1.66) 모두에서 의미 있는 결과를 보이지는 못했다<sup>34</sup>. RCT의 결과와는 다르게 RCT가 아닌 관찰 연구 및 후향적 코호트 연구들에서는 몇몇 연구에서 폐렴으로 인한 입원의 감소, 혹은 사망률 감소 등의 효과를 보이기도 하였으나, 역시 일관된 결과를 보이지는 않았다<sup>35-37</sup>.

COPD에서 PCV의 효과에 대해서는 연구가 많지 않다. Dransfield 등<sup>38</sup>은 112명의 중등증 및 중증 COPD 환자를 대상으로 한 PPV23과 PCV7의 비교 연구에서 PCV7 접종 1달 후 immunoglobulin G (IgG) 농도와 opsonization killing index로 측정한 면역형성 능력에서 PCV7이 우세하였다고 보고하였으며, 이 효과는 백신접종 2년 후에도 유지되었다<sup>39</sup>. 하지만, COPD의 급성 악화나 폐렴, 입원율에는 차이를 보이지 않았다.

지금까지 여러 연구를 통하여 COPD에서 폐렴구균백신의 효과에 대한 연구가 진행되었고 결론적으로 COPD 환자에서 폐렴구균백신 효과를 밝히는 데는 성공하지 못했다. 하지만 가장 대규모의 RCT가 600명 이하의 환자를 대상으로 3년간 추적관찰했던 것으로, 이 기간 중 폐렴구균에 의한 폐렴이 확인된 예도 5예 밖에 되지 않은 점<sup>27</sup> 등을 고려할 때 무조건 백신의 효과가 없었다는 결론을 도출하기는 어려운 실정이다. 뿐만 아니라 비록 RCT는 아니었으나 여러 관찰 연구들에서 백신의 효과 및 효용성에 대한 여러 고무적인 결과들을 보여주었다. 정상 면역을 갖는 환자를 대상으로 시행된 연구들에 대한 메타분석 역시, 폐렴의 발생이나 사망 예방을 위한 PPV 접종을 지지하는 확실한 근거를 제시하지는 못하였으나, 침습적 폐렴구균 감염증에 대해서는 RCT에서 74% (95% CI, 56~85), 관찰연구에서 52% (95% CI, 37~61)로 감소를 보이는 것으로 보고하였다<sup>20</sup>.

COPD 환자에서 PPV의 효과와 관련된 2개의 메타분석은 모두 RCT만을 포함시키고 있으며 PPV의 효과를 입증하기 위해서는 더 큰 규모의 RCT가 필요하다고 결론짓고 있다. 하지만, 이미 침습적 폐렴구균 감염증에 효과가 있다고 알려진 상태에서 COPD 같은 위험군에서 새로운 RCT를 계획하는 것은 윤리적으로 문제의 소지가 있다. 그러므로 잘 짜여진 관찰 연구를 계획하는 것도 좋은 대안이 될 수 있을 것이다.

COPD 환자에서 PCV13 관련 효과와 연관해서는 2008년 네덜란드에서 65세 이상의 성인을 대상으로 PCV13 관련 무작위 위약 비교 임상연구(communitary-acquired pneumonia immunization trial in adults, CAPITA)가 진행되어 2013년 8월 종료되었고, 2014년에 결과가 발표될 예정이다<sup>40</sup>.

## 5. 결론

COPD 환자는 폐렴 구균 감염의 위험군이지만, 현재까지 COPD 환자들에서 PPV23 효과에 대한 RCT들의 결과만을 고려하면 효과를 입증하기에는 근거가 부족하다. 하지만 정상 성인 대상의 대부분의 메타연구에서는 침습적 폐렴구균 감염증에는 효과가 있음이 보고되었고, COPD 환자에서 백신 접종을 권고안도 이 결과들에 근거한다. COPD 환자에서 PCV13와 PPV23 중 어느 것을 사용할지에 대해서는 각 백신들의 장단점 및 비용-효과적인 측면을 잘 살펴 결정해야 할 것이고, 최근까지 진행되어온 CAPITA 연구의 결과가 COPD 환자에서의 PCV13의 역할에 대한 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. Semin

Respir Crit Care Med 2005;26:563-74.

2. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.
3. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000;182:840-7.
4. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al; International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-4.
5. Statistics Korea. Mortality rate trends by cause of death in Korea [Internet]. Daejeon: Statistics Korea. Available from: [http://www.index.go.kr/egams/stts/jsp/potal/stts/PO\\_STTS\\_IdxMain.jsp?idx\\_cd=1012](http://www.index.go.kr/egams/stts/jsp/potal/stts/PO_STTS_IdxMain.jsp?idx_cd=1012).
6. Yoo KH, Yoo CG, Kim SK, Jung JY, Lee MG, Uh ST, et al. Economic burden and epidemiology of pneumonia in Korean adults aged over 50 years. *J Korean Med Sci* 2013;28:888-95.
7. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
8. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
9. 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.
10. 오연목, 송주희, 홍윤기, 이상도. COPD 국내 역학. *Obstr Lung Dis* 2013;1:1-3.
11. Saint S, Flaherty KR, Abrahamse P, Martinez FJ, Fendrick AM. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clin Ther* 2001;23:499-512.
12. Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, Sluiter M, Monninkhof E, Hendrix R, et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2004;72:818-23.
13. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005;5:83-93.
14. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 529-88.
15. Abraham-Van Parijs B. Review of pneumococcal conjugate vaccine in adults: implications on clinical development. *Vaccine* 2004;22:1362-71.
16. Tai SS. Streptococcus pneumoniae protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. *Crit Rev Microbiol* 2006;32:139-53.
17. GOLD Executive Committee. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc., Available from: [www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html](http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html).
18. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987;136:361-5.
19. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161:728-35.
20. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.
21. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
22. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;46:174-82.
23. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B; Active Bacterial Core Surveillance Team. Postvaccine

- genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005;192:1988-95.
24. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606.
  25. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011;52:736-42.
  26. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987;92:204-12.
  27. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
  28. Steentoft J, Konradsen HB, Hilskov J, Gislason G, Andersen JR. Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease—the effect of ongoing, systemic steroid treatment. *Vaccine* 2006;24:1408-12.
  29. Ya Tseimakh I, Martynenko I, Paraeva S. Prophylactic efficacy of pneumococcal vaccination for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 2006;28(Suppl 50):S178.
  30. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Ouchi Y, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in elderly patients with COPD. Presented at: American Thoracic Society International Conference, San Francisco, CA, USA, 2007;175:A137.
  31. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284-9.
  32. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Pneumococcal vaccination among adults with chronic respiratory diseases: a historical overview. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:221-36.
  33. Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001390. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
  34. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
  35. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
  36. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Ansa X, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, de Diego C, et al; EVAN Study Group. Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: results of the EVAN-65 study. *Vaccine* 2008;26:1955-62.
  37. Watanuki Y, Miyazawa N, Kudo M, Inoue S, Goto H, Takahashi H, et al. Effects of pneumococcal vaccine in patients with chronic respiratory disease. *Eur Respir Rev* 2008;17:43-5.
  38. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, et al; COPD Clinical Research Network. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:499-505.
  39. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al; NIH COPD Clinical Research Network. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:e35-44.
  40. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008;66:378-83.

## VI 내시경적 폐용적 축소술의 과거와 현재 그리고 미래

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

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

### 1. 폐기종: 높은 사망률의 난치병

COPD (chronic obstructive pulmonary disease, 만성폐쇄성폐질환)는 대표적 사망원인 질환이며 전세계 사망원인 5위에 이른다. 10대 사망원인 중 유일하게 증가하고 있으며, 2020년에는 사망원인 3위에 이를 것으로 예측되고 있다. COPD의 사망률은 1999년 통계와 비교하여 2009년 오히려 높은 수준을 유지하고 있으며, 남녀 성별의 차이 없이 일관되게 높은 사망률을 보이고 있다<sup>1,2</sup>.

국내에서도 전체 사망원인 중 COPD는 인구 10만 명 당 6,914명(사망률 13.9%)으로 7위에 이른다. 국내에서 COPD로 인해 지출된 한해 보험재정은 500억에 이르며, 흡연으로 인한 질환 중, 폐암, 뇌졸중에 이어 3위를 차지하여 질환으로 인한 사회경제적 부담도 매우 크다. COPD는 폐기종과 만성기관지염을 합한 것으로 두 가지 질환이 모두 공존할 수 있으며 진행할 경우 통상 폐기종을 동반하게 된다.

폐기종은 공기가 간혀 점점 부풀어지는 과팽창이 주 기전이고 폐실질의 병인데, 현재 치료는 흡입제에 기초한 기관지확장제이다. 이는 증상 개선하고 급성 악화를 줄일 수 있으나 질병의 진행을 근본적으로 막을 수 없다. 따라서 높은 유병률에도 불구하고 근본적 치료가 없어 높은 사망률로 이어지는 원인이 된다. 이렇듯 현대 의학으로는 치료 및 예방 방법이 뚜렷하지 않아 이를 극복할 새로운 모델이 필요한 현실이다(Figure 1)<sup>3</sup>.

### 2. 폐용적 축소술의 역사

폐기종의 과팽창을 줄이기 위한 노력은 수술적인 방법으로 시작되었다. 1950년 5월 18일 Brantigan 등<sup>4</sup>은 처음으로 폐용적 축소 수술을 시행하였고, 33명의 환자에게 시행하였다. 생존자들은 비록 호전되었다고 기술하였지만 어떤

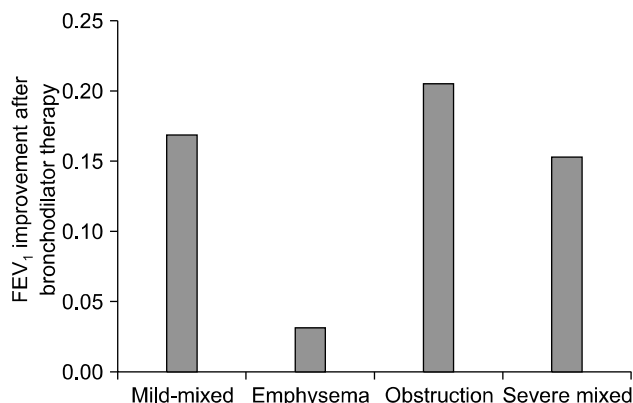


Figure 1. The response for inhaler therapy is the lowest in patients with emphysema among various chronic obstructive pulmonary disease phenotypes<sup>3</sup>.



객관적인 지표도 제시하지 않았고, 6명(18%)의 환자가 사망하였으며, 이 중 두 명은 기술적인 실수로 사망하였다.

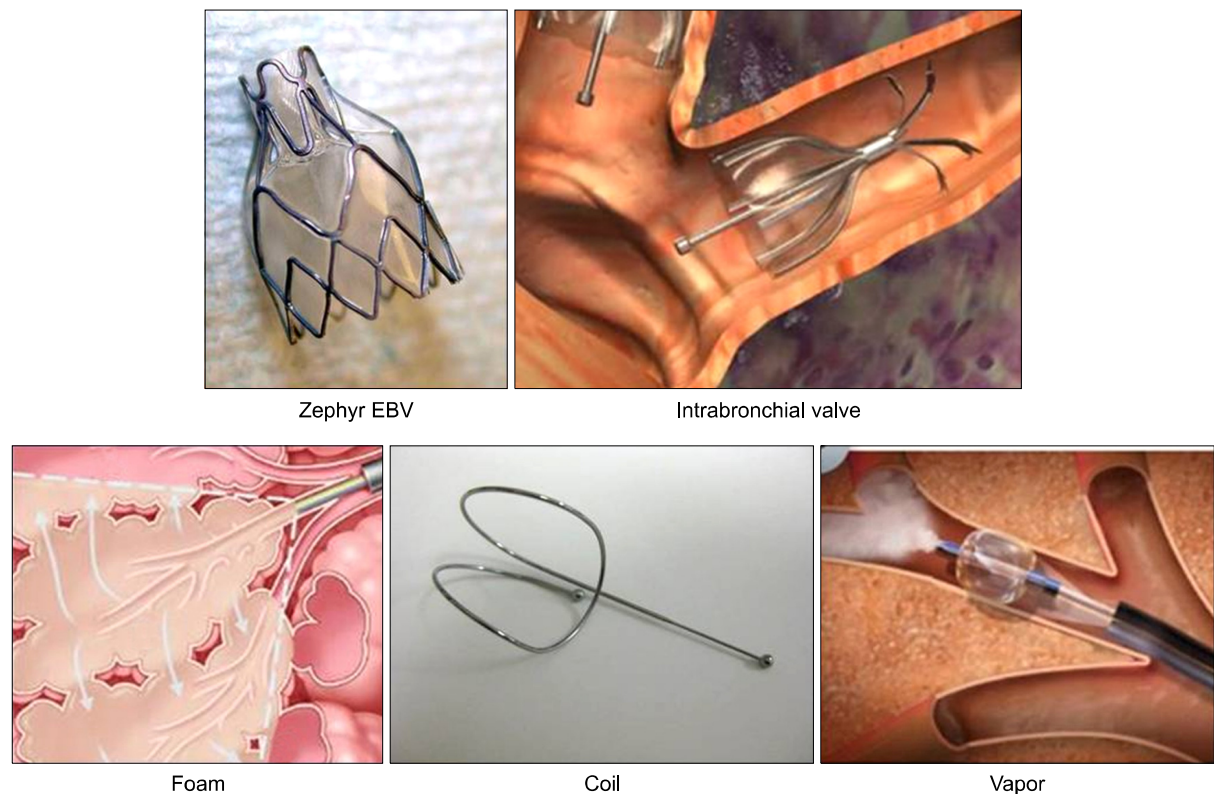
이런 높은 사망률과 불확실한 효과로 인해 이 수술은 40년 가까운 시간 동안 잊혀지게 된다. 그러던 중 폐이식으로 유명한 Cooper 등<sup>5</sup>은 1994년 폐용적 축소 수술을 다시 재개하였고, 20명의 성공적인 증례들을 보고하면서 다시 각광받는다. 총 100명의 환자 증례를 최종 보고하였고, 상대적으로 낮은 사망률(3개월 이내 3%, 3개월 이후 2%)을 보였다.

이 근거를 바탕으로 대규모 임상 연구인 National Emphysema Treatment Trial이 수행되었고, 1,000명이 넘는 환자를 포함한 결과 운동 능력이 떨어져 있고, 상업이 주로 있는 환자들에게 생존 효과가 있음이 입증되었다<sup>6</sup>. COPD에서 생존율 향상을 입증한 몇 안 되는 치료 방법이라는 점에서 의의가 있지만 초기 3개월 이내 사망률은 7.9%로 높은 수치였고, 이로 인해 오히려 수술 건수는 논문 발표 이전보다 더 줄어들게 된다.

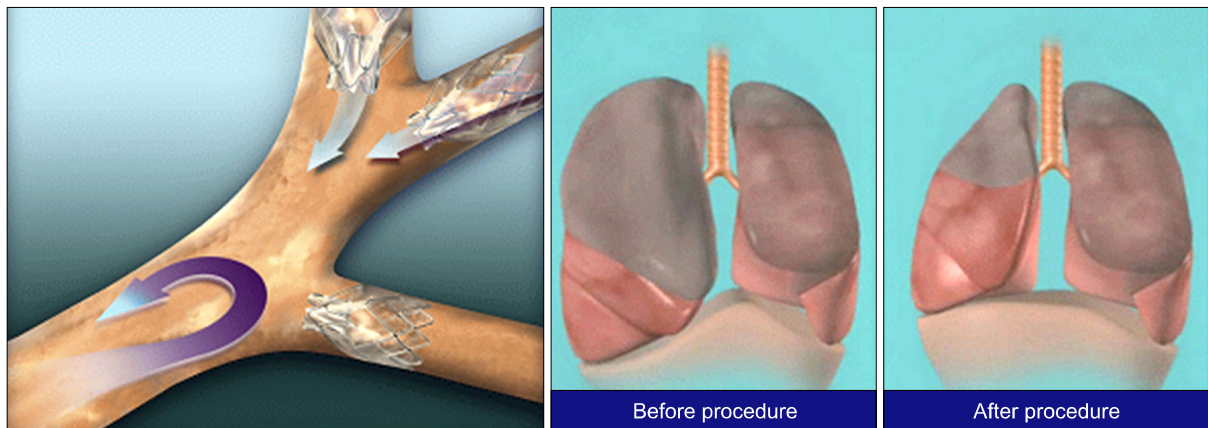
### 3. Zephyr® Endobronchial Valve에 의한 내시경적 폐용적 축소술의 도입 및 초기 임상 근거

내시경적 폐용적 축소술은 결국 이런 수술의 장점은 살리면서 사망률을 늘리지 않는 방법이 없겠느냐는 시도에서 고안되었다. Endobronchial valve (EBV), Intrabronchial valve, coil 및 열에너지로 폐의 말초 부분을 섬유화시켜 축소는 vapor, 기도에 새로운 구멍을 내는 airway bypass 등의 방법이 있는데, 이 중 Zephyr® EBV는 가장 많은 환자에게 수행이 되었고, 가장 많은 임상 연구 결과를 가지고 있다(Figure 2).

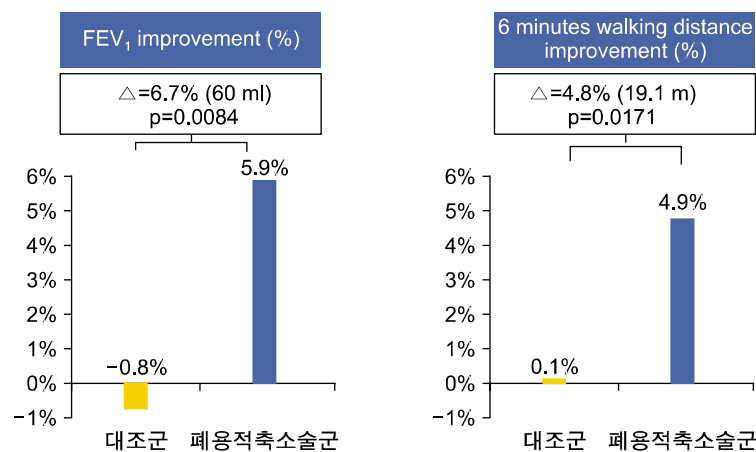
EBV 시술의 원리는 체크 밸브(check valve, 역류방지밸브)를 기관지내시경을 통해 기관지 내에 삽입하여 흡기(inspiration)시에는 공기의 유입을 막고, 호기(expiration)시에는 공기를 유출시켜 서서히 폐를 허탈시키게 되며, 파괴된 일부 폐를 축소(atelectasis)시키면 탄력반동(elastic recoil)이 회복되고, 기도가 넓어지면서 폐기능이 좋아질 것을



**Figure 2.** Modalities of bronchoscopic lung volume reduction. Zephyr® endobronchial valve (EBV) is the only method which Korean Food and Drug Administration approved.



**Figure 3.** The basic principle of endobronchial valve is one-way check valve and it permits airflow only from distal to proximal. As results, the lung volume of target lobe decreases and hyperinflation improves.



**Figure 4.** The main efficacy of lung volume reduction is the improvement of lung function and exercise capacity.

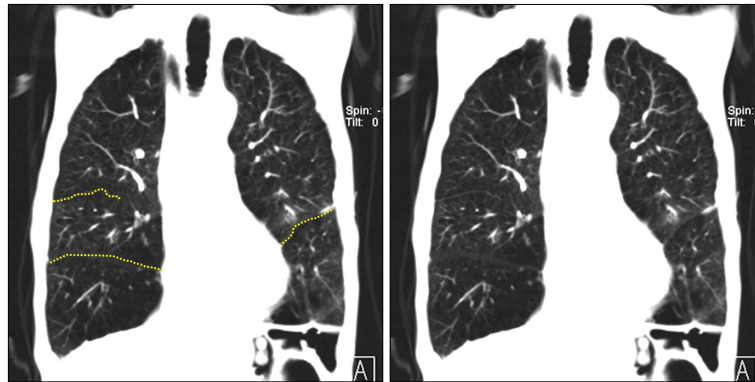
기대하게 된다(Figure 3).

몇몇 소규모 연구를 거친 뒤 300명을 포함한 임상연구가 이루어졌고, 6분 보행거리, 폐기능에서 유의한 향상 효과를 보였다<sup>7</sup>. EBV는 사망, 폐렴, 기흉 등 주요 합병증에서도 대조군과 차이가 없어 유럽에서 실제 폐기종의 치료 목적으로 사용되고 있다. 이런 근거들을 바탕으로 하여 2012년 한국에서도 Food and Drug Administration이 통과되었고, 현재 우리나라에서 유일하게 시술 가능한 내시경적 폐용적 축소술이다(Figure 4).

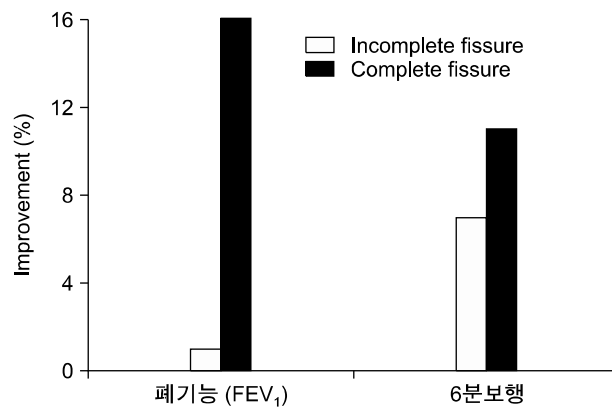
#### 4. 치료 반응의 예측 인자

비록 임상적으로 효과는 보였으나 폐기능의 향상은 5.9%, 운동 능력 향상은 4.9%로 효과가 있지 않았다. 이는 이 임상 연구가 시행할 당시에만 해도 두 가지 중요한 치료 반응 인자인 폐기종의 이질성(heterogeneity)과 완전 엽간(complete fissure)의 개념이 명확하지 않았기 때문이다. 시술은 가장 파괴되고 늘어나 있는(mostly destroyed, hyperinflated) 폐를 줄여 좋은 쪽 폐를 퍼주고 횡격막의 움직임을 호전시키는 데에 있다. 따라서 시술을 할 위치의 폐가 최대한 기능이 떨어져 있을수록 치료 반응이 있을 가능성이 높다<sup>8</sup>.

그런데 실제 이것보다 더 중요한 치료 반응 인자로 완전 엽간(complete fissure)이 있다. 이는 시술이 한 엽의 기관지의 입구를 막는 시술이므로 엽간이 완전히 분리되어 있어야(complete fissure) 효과가 좋고, 불완전 분리



**Figure 5.** The medial portion of minor fissure is incomplete. In this case, the probability of clinical response was low, if the target lobe is right upper lobe or right middle lobe, because of collateral ventilation through incomplete fissure.



**Figure 6.** The clinical responses are better in the patients with complete fissure.

(incomplete fissure)일 경우 입구를 체크 밸브로 막아도 다른 엽에서 공기가 유입되는 측부 순환(collateral ventilation)이 있어 효과가 떨어지게 되기 때문이다(Figures 5, 6)<sup>9</sup>.

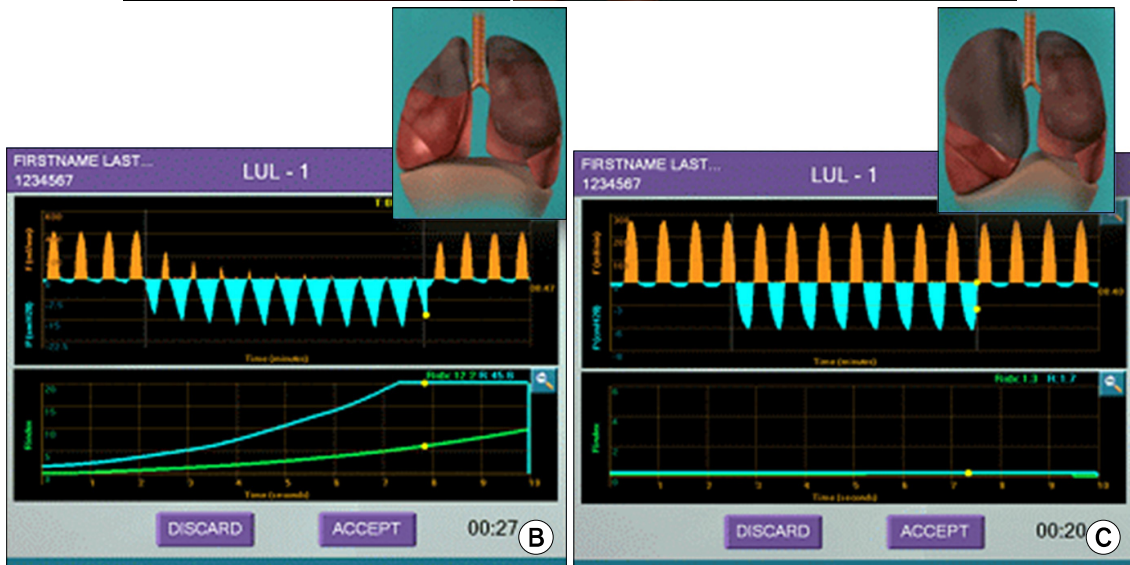
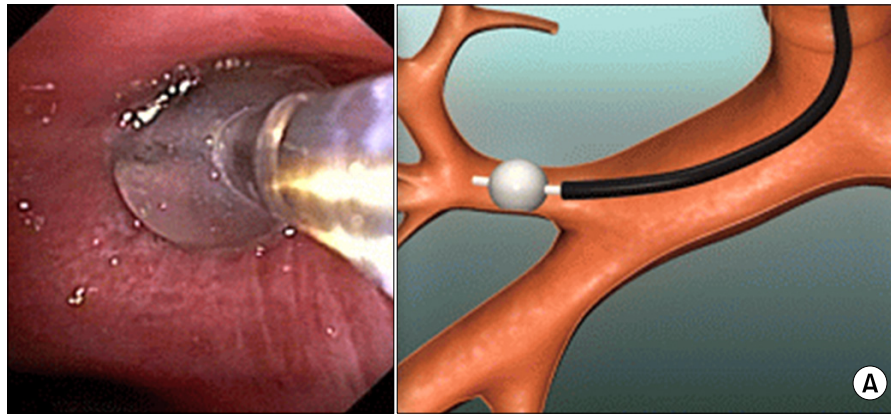
이런 측부 순환을 확인하는 방법으로 Chartis console이 있다. 이는 해당 기관지의 입구를 막고 일정 시간이 경과하면 내부의 공기가 빠져나오면서 호기 공기(expiratory flow)가 지속적으로 감소하는 현상을 보면서 측부 순환이 없는 것을 확인한다. 반면, 측부 순환이 있을 경우 해당 기관지 입구를 오래 막아도 지속적으로 유입되는 공기로 인해 호기 공기(expiratory flow)가 감소하지 않는다(Figure 7).

## 5. 시술 적응증

일반적으로 폐기종 임상 연구에서 공통적으로 제시하는 시술 적응증은 다음과 같다.

- 입적기준
  - Forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) 15~45%
  - Residual Volume (RV) >150% (>180%가 더 추천되며 이것이 클수록 효과가 좋다는 전문가 의견이 있다)
  - Total lung capacity (TLC) >100%
- 제외 기준
  - Incomplete fissure
  - Diffusing capacity <20%





**Figure 7.** (A) Chartis console system is developed to check the presence of collateral ventilation. (B) When we block the bronchus of target lobe, the expiratory flow decrease gradually if there is no collateral ventilation. (C) Meanwhile, the expiratory flow will not decrease if the air can flow into the target lobe from adjacent lobe through incomplete fissure.

- Target lobe 외의 엽에 giant bullae (giant bullae의 기준은 다양함)
- Thoracotomy의 병력
- 다량의 가래
- 중증 폐동맥 고혈압
- 불안정 심장 질환

이외에도 치료 불응 기흉(Persistent Air Leak)<sup>10</sup> 및 거대 기포(large bullae)에도<sup>11</sup> 적용해볼 수 있다.

## 6. 미래 전망 및 제언

EBV를 통한 내시경적 폐용적 축소술은 비록 일부 환자에게 반응이 있으나, 장기 성적 결과가 부족하고, 측부 순환(collateral ventilation)이 있는 환자에 대한 대책이 없다. 이에 대한 보완으로 sealant 및 coil를 통한 폐용적 축소술이, 유럽 및 미국 지역에서 시술 및 임상 연구가 진행되고 있다.

폐용적 축소술은 모든 중증 폐기종 환자를 치료하거나 호전시킬 수 없으나 분명 일부 환자에게는 효과가 있다. 시술의 효과 및 부작용을 알고 적절한 환자를 선택하여 시술할 때, 폐기종 환자에게 새로운 희망을 줄 수 있을 것으로

기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Hurd SS, Lenfant C. COPD: good lung health is the key. *Lancet* 2005;366:1832-4.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010;104:542-9.
4. Brantigan OC, Kress MB, Mueller EA. The surgical approach to pulmonary emphysema. *Chest* 1961;39:485-99.
5. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1319-29; discussion 1329-30.
6. Ramsey SD, Bery K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2092-102.
7. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Griner GJ, Marquette CH, et al; VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
8. Argula RG, Strange C, Ramakrishnan V, Goldin J. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. *Chest* 2013;144:1578-86.
9. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al; International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334-42.
10. Travaline JM, McKenna RJ Jr, De Giacomo T, Venuta F, Hazelrigg SR, Boomer M, et al; Endobronchial Valve for Persistent Air Leak Group. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest* 2009;136:355-60.
11. Santini M, Fiorelli A, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Messina G, Laperuta P. Endobronchial treatment of giant emphysematous bullae with one-way valves: a new approach for surgically unfit patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:1425-31.

### 1 저선량 CT를 이용한 한국인 폐암 선별검사(호흡기내과 의사의 관점)

장승훈

한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

Lung cancer is a leading cause of cancer-death in most countries. Most patients are diagnosed with advanced stage hindering from radical resection or augmenting recurrence after curative therapy. Early detection and intervention of lung cancer may reduce disease specific mortality. For this purpose, several trials for lung cancer screening have been conducted but the results were consistently disappointing. Recently, the National Lung Screening Trial from USA, a nation-wide randomized controlled trial reported successful stories about lung cancer specific mortality reduction with low-dose CT screening for high risk participants who were current or former smokers, aged 55 to 74, compared with chest radiography screening. This is a brief review about lung cancer screening focusing up-front evidences and also unanswered questions regarding adequate screening strategies for future screening trials.

Key Words: Low dose computed tomography, Lung cancer, Screening

Corresponding author: Seung Hun Jang, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22, Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea

Tel: +82-31-380-3718, Fax: +82-31-380-3973, E-mail: chestor@hallym.or.kr

#### 1. 서론

폐암은 전세계적으로 수위의 암 발생률과 암 사망률을 기록한다. 대한민국 통계청의 2011년 암 사망률 통계에 의하면 폐암의 조사망률(인구 10만 명 당 사망자수)은 31.7명으로 2위인 간암 21.8명, 위암 19.4명과 비교하여 압도적인 1위를 차지하고 있다. 의학의 발전과 함께 주요 암의 조사망률은 해가 갈수록 저하되고 있는 반면 폐암의 조사망률은 오히려 지속적으로 상승하고 있는데 폐암의 난치성, 조기 발견의 어려움, 수술 후 빈번한 재발과 고령 인구의 급증 등이 중요한 원인이다. 폐암의 5년 생존율은 전체적으로 15% 정도이고, 암 병기에 따라서는 병리학적 병기 IA, IIA, IIIA로 진행하면서 73%, 46%, 24%로 병기가 진행할수록 5년 생존율이 급감하는데 그 주요 원인은 수술 후 병기의 상승에 따른 재발의 급증이며, 수술이 불가능한 제IV병기인 경우 5년 생존율은 3% 정도에 그친다<sup>1</sup>. 그러므로 가능한 조기에 발견하여 치료하는 것이 폐암의 장기 생존율을 향상시키기 위한 주요한 전략이 될 수밖에 없으며 고위험군에 대한 폐암 조기 발견을 위하여 선별검사의 효용성에 대하여 많은 연구가 있었다. 여기에서는 지금까지의 폐암 선별검사에 대한 연구결과를 정리하고 향후 선별검사 전략을 수립하기 위하여 고려해야 할 사항들을 검토해보기로 한다.

## 2. 흉부 방사선 촬영, 객담을 이용한 선별검사

선별검사는 그 검사를 시행한 사람들과 그렇지 않은 사람들 사이에 그 질환에 대한 질병 특이 사망률 차이가 발견될 때 선별검사로써의 가치가 있다. 폐암과 같이 고령자, 치명적인 동반 질환을 가지고 있는 경우가 많은 경우에는 질병 특이 사망률과 함께 전체 사망률도 차이가 있는지 반드시 고려해야 한다. 주의해야 할 점은 선별검사로 발견된 유질환자의 생존 기간 차이에 대한 검증으로는 선별검사의 가치를 입증할 수 없다는 것이다.

폐암의 선별검사 방법으로 전통적으로 사용된 방법은 흉부 방사선 촬영과 객담 세포진 검사였으나, 위에서 정의한 선별검사로써의 가치를 입증한 경우는 지금까지 없었다<sup>28</sup>. 가장 최근에 보고된 역사상 최대 규모이고, 미국에서 시행되었던 임상 연구인 Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)은 55~74세의 154,901명을 흉부 방사선 촬영을 하는 군과 검진을 시행하지 않는 군으로 무작위 배정하여 4년간 매년 흉부 방사선 선별검사를 시행하고 13년간 추적 관찰한 결과 검진 시행군과 미시행군의 폐암 발생률 2.2% (1,696명) 대 2.1% (1,620명), 폐암 사망률 1.6% (1,213명) 대 1.6% (1,230명), 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암으로 사망한 경우를 제외한 전체 사망률 11.7% (9,091명) 대 11.9% (9,144명)로 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없어 선별검사의 의미를 부여할 만한 가치를 찾을 수 없었다<sup>8</sup>.

## 3. 저선량 CT를 이용한 선별검사

일본, 유럽과 북아메리카에서 저선량 CT가 흉부 방사선 촬영보다 폐 결절을 찾아내는 민감도가 우수하다는 보고가 이어졌으나, 고위험군을 대상으로 한 이러한 연구들이 찾아낸 비석회화 결절의 대부분은 양성 결절이었으며 폐암은 불과 0.5~2%에 불과했다<sup>9-12</sup>. 그러나 이들 연구들에서 긍정적이었던 점은 저선량 CT에서 발견된 폐암의 84~93%가 제I병기로서 폐암 조기발견의 목적을 충족시켰다는 것이다<sup>13-15</sup>. 저선량 CT를 이용한 폐암 선별검사가 흉부 방사선 촬영보다 폐암 발견 능력이 탁월함을 일관되게 보고되었으나 저선량 CT 선별검사로 폐암 사망률을 낮출 수 있는지에 대해서는 여전히 미지수로 남아 있었다. 그러던 중 이에 대한 해답을 얻고자 미국에서 시행된 대규모 무작위 대조군 임상시험(National Lung Screening Trial, NLST)은 저선량 CT 선별검사 시행군에서 대조군보다 폐암 특이 사망률이 20.0% (95% confidence interval [CI], 6.8~26.7;  $p=0.004$ ), 전체 사망률이 6.7% (95% CI, 1.2~13.6;  $p=0.02$ ) 감소한 것을 입증하였으며<sup>16</sup>, 현재까지의 의학사상 이 연구는 폐암 선별검사의 가치를 입증한 최초이자 유일한 무작위 대조군 연구가 되었다. 유럽 국가들에서 진행된 대조군 연구가 다수 있으나 저선량 CT 선별검사가 폐암 사망률을 줄일 수 있는지에 대한 결과가 아직 나오지 않았거나 폐암 사망률을 줄일 수 없는 것으로 최종 보고되고 있는 실정이다<sup>17-19</sup>. 그러나 유럽에서 보고되고 있는 연구들은 대조군과의 폐암 사망률 차이를 입증하는 데 필요한 연구 참여자의 수가 부족하여 통계적 검정력을 결여하고 있다는 비판이 우세하다. 유럽 국가들에서 진행되고 있는 연구들에 참여한 사람들을 모두 합한 수가 NLST 연구 참여자 수의 50% 정도밖에 되지 않는 점과 NLST가 정교하게 진행된 임상연구라는 점을 고려하면 유럽 국가들의 임상연구 결과가 모두 종합된다고 하더라도 NLST가 입증한 저선량 CT 선별검사의 유용성을 부정하기 어려울 것으로 예상된다. NLST에서의 대조군은 아무 검진도 시행하지 않은 사람들이 아니라 매년 흉부 방사선 촬영을 시행한 사람들이었으므로 이들이 진정한 대조군인지는 논란이 있을 수 있다. 그러나 앞서 기술한 무려 154,901명의 참여자를 대상으로 폐암 선별검사로써 흉부 방사선 촬영의 역할을 연구한 PLCO 연구에서 흉부 방사선 촬영군의 의미 있는 폐암 사망률 감소가 없었다는 것을 고려하면 NLST 연구의 대조군에 대한 시비는 전체적인 결과에 큰 영향을 주지 않았을 것이라고 생각된다<sup>8</sup>.

## 4. 저선량 CT선별검사의 유용성과 잠재적 유해성

저선량 CT를 촬영할 때 노출되는 방사선량은 약간의 변동성이 있기는 하지만 대략 1.5 mSv로서 6개월간의 자연

방사선 노출량보다 적으며 단순 흉부 방사선 사진을 50회 정도 촬영할 때 받는 방사선량 정도이다. 저선량 CT는 일반적인 CT보다 약 20~25% 정도의 방사선 피폭량으로 검사가 가능하며, 편평상피암 같은 중심성 폐암보다는 선암으로 대표되는 말초성 폐암을 진단하는 데 더 유용하다<sup>20</sup>. 폐암 조직형별 발생 빈도가 과거 편평상피암 우위에서 최근 선암 우위의 경향으로 변화하고 있으므로 저선량 CT의 유용성은 앞으로 점점 더 중요해질 것으로 예상된다.

폐암 선별검사를 받는 사람들에게는 검사에서 이상이 발견될 경우 진단적 검사나 수술을 시행할 수 있다는 정보를 충분히 제공해야 한다. 이는 결과적으로는 불필요한 침습적 시술이 폐암이 아닌 양성 결절에서도 다분히 시행될 수 있다는 것을 시사한다. 각 연구마다 정의된 결절의 유양성 기준에 따라서 다르긴 하지만 CT 촬영마다 약 20% (range, 3~51%) 정도의 비석회화 결절이 발견되는 것으로 보고되고 있으며, 이 결절들의 90% 이상이 최종적으로 양성으로 판정된다<sup>21</sup>. NLST 연구에서는 CT에서 발견된 결절의 위양성률은 무려 96.4%였다<sup>16</sup>. 일단 결절이 발견되면 추적검사 CT, positron emission tomography (PET), 세침 조직검사, 기관지내시경검사, 개흉술, 종격동경 검사 등 추가 검사가 시행될 수 있다. 여러 연구 중에서 저선량 CT 선별검사에 따른 부작용을 체계적으로 보고한 연구는 NLST가 유일한데, 진단적 검사 후 2개월 내 사망했던 경우는 저선량 CT 시행군에서 8명/10,000명, 흉부 방사선 검사군에서 5명/10,000명이었다. 사망자들 중 일부는 검사와 무관한 것인데, 침습적 검사가 이루어지지 않은 영상학적 추궁 검사만 시행했는데도 사망했던 경우는 각 군에서 1.9명/10,000명, 1.5명/10,000명이었다<sup>16</sup>.

저선량 CT 피검자들은 비록 저선량이기도 하지만 방사선 노출에 의한 잠재적 위험성에 대하여 알고 있어야 한다<sup>22</sup>. 더구나 유양성 소견으로 CT (~8 mSv), PET (~14 mSv) 등의 추가 검사가 시행된다면 방사선 피폭량은 더 늘어날 것이다. 그러나 검사가 생존에 미치는 긍정적 효과와 비교하여 그 위험성은 미미하다<sup>23</sup>. NLST 연구에 참여했던 사람들은 3년 동안 평균적으로 약 8 mSv의 방사선에 노출된 것으로 추정되며 방사선 노출에 의한 사망 추정모델들에 산입한 결과로는 2,500명의 검진마다 1명이 방사선 조사로 사망할 수 있는 것으로 계산된다<sup>21</sup>.

피검자들에게는 위양성은 아니지만 진행 속도가 느려서 환자가 고령에 의한 자연사나 동반 질환에 의해 사망할 때까지 증상이 없는 상태로 머물러 있는 폐암도 있다는 정보도 제공해야 한다(과진단, overdiagnosis risk). 흉부 방사선 촬영을 이용한 선별검사를 이용한 기존 연구들은 과진단율이 약 25% 정도라고 보고한 적이 있다<sup>24,25</sup>. 저선량 CT 선별검사의 과진단율에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

저선량 CT 선별검사에 참여하는 사람들의 심리적인 변화에도 주목해야 한다. 검진 참여자들 스스로 폐암 발생의 고위험군에 속한다는 사실을 확인하게 될 것이고 검진 결과를 확인할 때까지 불안, 초조함을 느끼며 설사 검사 결과에 이상이 없다는 이야기를 듣고 그 당시에는 안심한다고 하더라도 그 다음 검진 주기가 다가올 때까지 새로운 초조함에 서 자유롭지 못할 것이다<sup>26</sup>. 검사에서 결절이 발견되었다고 하더라도 위양성의 가능성이 높으므로 의료진은 피검자가 불안해하지 않도록 검사 결과를 설명하는 데 신중해야 할 것이다.

저선량 CT 선별검사의 의료경제적 문제도 간과할 수 없는 문제이다. NLST 연구결과에 의하면 1명의 폐암 사망자를 줄이기 위해서는 320명을 검진해야 하고, 폐암을 포함한 모든 사망 원인을 고려할 때 1명의 사망자를 줄이기 위해서는 960명을 검진해야 한다<sup>16</sup>. 국가마다 의료비용이 매우 다르겠으나 NLST 결과가 우리나라에 그대로 재현되고 저선량 CT 1회 촬영 비용이 100,000원이라고 가정하면(실제로는 거의 모든 의료기관에서 이 가격보다 높게 책정되고 있지만) 96,000,000원을 2년간 3번(총 288,000,000원) 투자할 때 약 6년 후에 1명이 더 살아남게 되는 것이다. CT 선별검사를 시행하면서 양성 의심 결절이 발견되어 더 자주 CT 촬영을 하거나, 조직검사, 수술 등이 시행된다면 의료 비용은 더 증가할 것이다. 의료경제적 문제는 저선량 CT의 검사 주기와 검사 기간을 설정하는 데 있어서도 지대한 영향을 미치게 된다. 미국의 폐암발생 역학적 모델을 근거로 NLST에 참여한 사람들을 5개 위험 등급으로 나누었을 때, 위험성이 1등급에서 5등급으로 진행할수록 저선량 CT에 의한 폐암 사망 예방 효과가 점점 커지는 경향이 확인되었으며, 발견된 결절의 위양성 확률이 적어지고 폐암으로 사망하는 사람 1명을 줄이기 위하여 필요한 피검자 수가 감소하는 것을 확인할 수 있었다<sup>27</sup>. 이 연구 결과는 비용-효과적 문제 때문에 선별 검사 대상자를 제한해야 한다면 고위험군부터 우선 순위로 검사해야 하며, 재정이 확보되면 검사 대상군을 저위험군으로 확대해 가야 한다는 당연한 원칙을 확인해 주고 있다.



## 5. 저선량 CT 선별검사의 대상군

저선량 CT의 도입 목적이 폐암 발생의 고위험군에서 무증상 조기 폐암을 발견하여 조기 치료함으로써 근치율을 높이고 재발률을 낮추고자 하는 것이므로 선별검사의 대상군도 이 점을 고려하여 합목적적으로 설정하면 될 것이다. 폐암 발생 고위험군에 대한 정의는 그동안 시행되었던 여러 임상연구마다 근소한 차이를 보이고 있으나, 현재까지는 NLST가 유일하게 저선량 CT 선별검사로 폐암의 장기 사망률을 감소시킬 수 있다는 것을 입증한 연구이므로 여기에서 정의했던 고위험군의 선정, 제외 조건을 준용하는 것이 가장 근거 중심적인 판단이 될 것이다. NLST에서는 선별검사의 대상군을 55~74세의 연령, 30갑년 이상의 흡연력을 가지고 있으며 현재 흡연 중이거나, 금연했다면 금연한 기간이 15년 미만인 경우로 정의하였다. 최근 1년 동안 혈당, 6.8 kg 이상의 원인 미상의 체중 감소를 경험했던 사람들은 이러한 것들이 폐암 유관 증상일 수 있으므로 검진 대상에서 제외되었었다<sup>16</sup>. 그리고 검진 대상자들은 선별검사에서 폐암 의심 병변이 발견될 경우에는 추가적인 진단과 근치적 치료를 받아야 하므로 이런 과정을 견딜만한 체력 조건을 필수적으로 갖추고 있어야 한다. 검사의 위양성을 줄이기 위하여 최근 3개월간 호흡기 감염이 없는 경우가 좋다. 국내의 한 대학병원에서 6,046명의 45세 이상 성인을 대상으로 실시된 저선량 CT 폐암검진 결과를 살펴보면 20갑년 이상의 흡연력을 가지는 위험군과 20갑년 미만 흡연력의 비위험군에서 폐암 발견률이 각각 0.45%와 0.26%였으며 ( $p=0.215$ ), 고형결절의 0.36%, 간유리음영결절의 2.76%가 악성으로 판정되어 간유리음영결절의 악성 빈도가 유의하게 높았다( $p<0.01$ )<sup>28</sup>. 우리와 상황이 비슷한 일본에서 시행된 연구 결과를 보면 1갑년 미만의 비흡연자에서 저선량 CT로 발견되는 폐암의 비율이 0.44%, 1갑년 이상의 흡연자에게 발견되는 폐암의 비율이 0.40%로 흡연량에 따른 폐암 발견율의 차이를 보이지 않았다<sup>9</sup>. 이는 동양권에서 서양보다 많이 발견되는 EGFR 돌연변이 선암의 빈도 차이를 반영하는 결과로 추정된다. 이와 같은 연구 결과들에서 시사하는 바와 같이 흡연량과 무관한 폐암 발견율과 간유리음영결절의 높은 폐암 확률을 고려할 때, 비흡연자 폐암이 증가하고 있는 우리나라 상황에서 흡연력으로 선별검사 대상군을 정의하는 것이 타당한 결정인지는 신중히 판단해야 할 것이다.

선별검사를 받는 사람들에게는 검사의 이점과 잠재적 유해성에 대한 정보를 제공해야 하고 자발적으로 동의한 사람들만 선별검사를 받도록 한다.

흡연은 매우 잘 알려진 폐암의 유발 요인으로서 전체 폐암의 85~90% 정도가 흡연과 관련되어 있다고 보고된다. 흡연 외의 폐암 발생 위험 인자로 직업이나 환경적 발암 인자 노출, 주거 환경에서 노출되는 라돈, 폐암의 가족력, 만성폐쇄성폐질환과 특발성 폐섬유증을 포함하는 만성적 폐질환도 잘 알려진 폐암 발생 위험인자들이다<sup>29,30</sup>. 이러한 위험 인자들도 흡연력과 같이 선별검사 대상군을 선정하는 데 고려될 수 있을 것이다. 흡연력만으로 폐암 발생 위험군을 결정하는 것보다는 이러한 여러 가지 위험 요소들을 종합하여 폐암 발생 위험 추정 모델을 개발한다면 보다 합리적으로 대상자를 선정할 수 있을 것이다.

## 6. 저선량 CT 선별검사의 시행 간격과 기간

저선량 CT 선별검사의 적절한 검사 주기를 결정하는 데 도움을 줄만한 연구 결과는 아직 없다. 이탈리아에서 시행된 Multicentric Italian Lung Detection trial 중에는 49세 이상, 20갑년 이상의 현재 또는 과거 흡연자이면서 금연한 지 10년 이내의 사람들에게 매년 저선량 CT를 촬영하는 것과 2년마다 저선량 CT를 촬영하는 것을 비교하는 것이 포함되어 있다<sup>18</sup>. 이 연구 결과는 비록 매년 저선량 CT를 촬영한 군에서 폐암의 5년 누적 발생률이 높았지만 2년마다 저선량 CT를 촬영한 군의 폐암 병기가 더 높지도 않았으며 두 군의 폐암 사망률에도 차이가 없었다. 선별검사의 검사 주기는 각 개인의 폐암 발생 위험 인자와 처음 시행한 저선량 CT에 나타난 방사선학적 소견에 따라서 개인마다 다르게 설정되는 것이 타당할 것으로 생각된다. 개인별로 검사 주기를 다르게 설정함으로써 검사 비용 절감과 불필요한 방사선 피폭에 의한 피해를 줄일 수 있을 것이다.

## 7. 저선량 CT 검사장비와 판독의 질관리

NLST에 참여했던 기관들은 76%가 미국 국립암연구소(National Cancer Institute)에서 지정한 암센터들이었고, 82%는 400명 이상의 대형 학술의료기관(academic medical centers)이었다. 이 기관들은 전문화된 흉부 영상의학 전문의와 흉부외과 의사들이 포진하고 있었으며, CT 촬영 장비들은 집중적인 질관리를 받았고, 영상의학 전문의들은 판독의 질관리와 판독 소견의 일관성을 유지하기 위한 특수 훈련을 받았었다<sup>20</sup>. 발견된 결절에 대해서는 연구 전에 결정된 순서도에 따라서 진단적 검사와 영상의학적 추적 검사 계획이 수립되었다. NLST 외의 다른 연구들도 이와 유사한 조건으로 진행 중에 있으며 저선량 CT와 같이 위양성 결절이 많이 발견되는 상황에서는 촬영 및 판독의 질관리, 발견된 위양성 결절에 대한 처리 순서도가 명확하게 정의되는 것이 중요한 것이다.

## 8. 선별검사와 병행해야 할 지침들

선별검사의 잠재적 이점 중 하나는 검사 참여자들의 상당수가 건강에 대한 경각심을 상기하고 금연을 시도할 수 있다는 것이다. 의료진은 검사 참여자들의 자발적 각성에 도움을 줄 수 있는 금연에 필요한 교육과 의료 서비스를 지속적으로 제공해야 한다.

NLST 연구 결과는 폐암 발생의 고위험군에서 저선량 CT 선별검사를 시행함으로써 폐암 사망률을 줄일 수 있다는 것을 객관적으로 입증하였으나 이 연구가 이를 입증한 역사상 최초이자 유일한 연구이기 때문에 매우 중요한 여러 의문점은 여전히 미지의 것으로 남아있다. NLST의 연구 참여 기준에 포함되지 않았던 인구 집단에서도 저선량 CT 선별검사가 유용할 것인지, 적절한 검사 주기와 선별검사의 지속 기간은 얼마나 되는지, NLST의 연구 결과가 미국 외 다른 국가의 인종적 문제와 의료 체계에서도 재현될 것인지에 대한 의문은 향후 지속적으로 풀어가야 할 숙제로 남아있다.

## 9. 저선량 CT 선별검사 유양성자에 대한 대책

저선량 CT 선별검사를 도입하고자 한다면 우선 검사 양성 판정에 대한 정의부터 해야 한다. 저선량 CT에서 발견되는 결절은 형태학적으로 4가지로 분류한다<sup>31,32</sup>: 1군) 내부에 양성을 시사하는 석회화를 포함한 양성 결절, 2군) 5 mm 미만의 크기로 너무 작은 크기 때문에 판정이 불가능한 결절, 3군) 5~10 mm의 고형결절(solid nodule), 5 mm를 초과하는 간유리음영결절(ground-glass opacity nodule, GGO) 및 고형 부분(고형 부분 5 mm 이하)을 포함한 간유리음영결절(partly solid GGO), 4군) 10 mm를 초과하는 고형 결절, 고형 부분(고형 부분 5 mm 초과)을 포함한 간유리음영결절, 성장하는 결절, 고형 부분이 성장하는 간유리음영결절, 기관지 폐쇄를 유발하여 폐의 허탈을 초래하는 결절(Table 1). 1군 결절이 폐암일 확률은 거의 없다. 2군 결절이 폐암일 확률은 1% 미만으로 추적검사가 필요하며, 3군 결절이 폐암일 확률은 6~28%, 4군 결절이 폐암일 확률은 33~64%에 달한다<sup>12,31-33</sup>.

저선량 CT 검사 유양성자에 대한 대책은 각 국가의 각 전문가 집단마다 여러 가지가 보고되고 있는데 전문가들의 합의에 근거한 제안들이며 각 제안들은 대동소이하다. 여기에서는 대한흉부영상의학회에서 결절의 분류에 따른 대책을 제시한 것을 소개한다(Table 2)<sup>32</sup>.

## 10. 결론

대규모 대조군 연구에서 저선량 흉부 CT 촬영군이 흉부 방사선 촬영군에 비하여 낮은 폐암 사망률과 전체 사망률을 보인다는 것이 입증됨으로써 저선량 CT 선별검사에 대한 관심이 급증하고 있다. 그러나 저선량 CT 선별검사는 단순히 매년 CT를 촬영한다는 의미보다는 더 복잡한 난제를 포함하고 있는데, 촬영 장비와 판독의 질관리, 발견된 결절의

**Table 1.** Pulmonary nodule classification detected on screening CT

Category	Definition
Category 1 (benign nodule)	Nodules containing fat or with a benign pattern calcification
Category 2* (non-significant small nodule)	Any nodule, smaller than category 3 and no characteristics of category 1
Category 3* (intermediate nodule requiring growth evaluation)	5 mm < solid nodule ≤ 10 mm Part-solid nodule (solid portion ≤ 5 mm) 5 mm < pure ground-glass nodule
Category 4* (potentially malignant nodule requiring diagnostic work-up)	10 mm < solid nodule Part-solid nodule (solid portion > 5 mm) Nodules showing interval growth <sup>†</sup> Part-solid nodules showing solid portion growth <sup>‡</sup> Part-solid nodules or pure ground-glass nodules showing increasing internal attenuation over follow-ups Lung lesions showing obstructive atelectasis

\*The nodule size was defined as the average of length and width.

<sup>†</sup>Interval growth of nodule was defined as follows: a diameter change ≥ 50% in nodules ≤ 5 mm in size; a diameter change ≥ 30% in nodules of 5~9 mm in size; a diameter change ≥ 20% in nodules ≥ 10 mm in size.

<sup>‡</sup>The definition of “solid portion growth” in part-solid nodule was as follows: a solid part diameter change ≥ 50% in the case of solid portion ≤ 5 mm in size; a solid part diameter change ≥ 30% in the case of solid portion of 5~9 mm in size; a solid part diameter change ≥ 20% in the case of solid portion ≥ 10 mm in size.

Adapted from the article of Lee et al. (J Korean Soc Radiol 2012;67:349-65)<sup>32</sup>.

**Table 2.** Management protocol according to nodule classification

Category	Management protocol*
Category 1 (benign nodule)	Negative test
Category 2 <sup>†</sup> (non-significant small nodule)	Follow-up low dose CT after 12 months to determine the nodules interval growth
Category 3 <sup>†</sup> (intermediate nodule requiring growth evaluation)	Baseline detected nodule: follow-up low dose CT after 3 months to evaluate nodules' interval growth → If no growth, additional follow-up CT after 6~9 months to reevaluate nodule' interval growth Interval detected nodule: follow-up low dose CT after 6-8 weeks to evaluate nodules' interval growth → If no growth, additional follow-up CT after 6~9 months to reevaluate nodule' interval growth
Category 4 (potentially malignant nodule requiring diagnostic work-up)	Further management decision should be determined following the multidisciplinary team assessment

\*Management protocol covers both the baseline-detected nodules and the interval detected nodules.

<sup>†</sup>Solid nodules can be considered benign (category 1) if they are stable over at least 2 years' follow-up period irrespective of the size. In the case of part-solid nodules or pure ground glass nodules, there has been no sufficient evidence to determine any specific follow-up duration to confirm their benignity yet.

Adapted from the article of Lee et al. (J Korean Soc Radiol 2012;67:349-65)<sup>32</sup>.

침습적, 비침습적 진단 과정의 정도 관리, 비용-효과적 측면에서의 선별검사 대상군 설정, 검사 참여자들의 정신 건강학적 문제, 위양성과 위음성률을 낮추기 위하여 필수적인 결절 판별의 기술적 진보, 검사 주기와 검사 지속 기간 등 매우 복잡한 문제는 여러 전문가들이 다학제적으로 풀어가야 할 문제들이다.

## 참 고 문 헌

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM

Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.

2. Boucot KR, Weiss W. Is curable lung cancer detected by semiannual screening? *JAMA* 1973;224:1361-5.
3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;28:746-50.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:561-5.
5. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53.
6. Kubík A, Polák J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57:2427-37.
7. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer--results from a case-control study. *Int J Cancer* 1987;40:141-4.
8. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al; PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306:1865-73.
9. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84:25-32.
10. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-65.
11. Novello S, Fava C, Borasio P, Dogliotti L, Cortese G, Crida B, et al. Three-year findings of an early lung cancer detection feasibility study with low-dose spiral computed tomography in heavy smokers. *Ann Oncol* 2005;16:1662-6.
12. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
13. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201:798-802.
14. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5.
15. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
16. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
17. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al; DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-53.
18. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
19. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
20. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-53.
21. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29.
22. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
23. Kong CY, Lee JM, McMahon PM, Lowry KP, Omer ZB, Eisenberg JD, et al. Using radiation risk models in cancer screening simulations: important assumptions and effects on outcome projections. *Radiology* 2012;262:977-84.
24. Kubík AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2363-8.

25. Marcus PM, Bergstrahl EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
26. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel CA, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008;113:396-404.
27. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54.
28. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Kim TS, Kim H, Kwon OJ, et al. Lung cancer screening with low-dose helical CT in Korea: experiences at the Samsung Medical Center. *J Korean Med Sci* 2005;20:402-8.
29. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman D, Kazerooni E, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:240-65.
30. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-33.
31. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC; American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):94S-107S.
32. Lee HJ, Kim JH, Kim YK, Park CM, Yi CA, Jeong YJ. Korean society of thoracic radiology guideline for lung cancer screening with low-dose CT. *J Korean Soc Radiol* 2012;67:349-65.
33. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164-8.

## 2 저선량 CT (종양내과 의사의 관점)

최창민

울산대학교 서울아산병원 호흡기내과/종양내과

중심 단어: 폐암, 저선량 CT, 선별검사(lung cancer, screening, low dose CT)

### 1. 폐암의 중요성 및 역학

폐암은 주로 흡연에 의해 발생하며 암사망의 가장 큰 원인으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 국내 암사망 통계에 따르면 우리나라 암사망 원인 중 남자에서는 1위, 여자에서는 2위를 차지하고 있다. 폐암 환자의 5년 생존율은 지난 30년 동안 의학 발전에도 불구하고 국내 암통계에 의하면 15%에서 18.5%로 미미한 증가만 있었다. 폐암의 예후가 불량한 이유는 진행된 병기의 폐암을 효과적으로 치료할 수 있는 방법이 없다는 점과 조기에 진단하는 것이 쉽지 않기 때문이다. 2005년 전국 폐암 실태 조사 결과를 보면 비소세포폐암에서 IA (7.3%), IB (10.2%), IIA (1.3%), IIB (6.1%), IIIA (12.8%), IIIB (21.6%), IV (40.6%)였고 소세포폐암은 제한기 44.6%, 확장기 55.4%로 아직도 많은 환자가 폐암이 진행된 후 발견이 되고 있다<sup>2</sup>. 미국에서 발표된 자료에 의하면 30%가 이미 폐암 3기, 무려 40%의 환자가 4기에 첫 진단이 되며 5년 생존율은 16%로 보고되었다<sup>3</sup>.

### 2. 폐암의 조기진단방법

폐암을 조기에 진단하기 위해 흉부방사선사진과 객담세포진 검사를 이용한 초기 연구가 1970년대에 미국에서 진행되었다. 하지만 대규모 무작위 시험에서 사망률을 감소시키지 못해 선별검사로 유용성이 입증되지 않았다. 2000년대에 저선량 CT가 등장하면서 고위험군에 대한 연구가 진행이 되었다. 2011년 저선량 CT를 시행한 실험군에서 폐암으로 인한 사망률을 감소시킨다는 National Lung Screening Trial (NLST) 연구가 발표된 후 폐암의 선별검사에서 저선량 CT에 대한 역할에 대한 관심이 폭발적으로 증가하였다<sup>4</sup>. 증상이 있는 폐암환자의 경우 생존율이 극히 낮고 폐암의 치료 발전은 더디기 때문에 폐암의 조기검진이 가능하다는 연구결과가 발표되자 저선량 CT에 대한 다양한 논쟁이 대두되었다.

이전에도 저선량 CT에 대한 연구가 있었으나 다른 소규모 연구에서는 증명이 되지 않았으며<sup>5,7</sup> NLST 연구는 저선량 CT를 시행한 집단이 흉부방사선촬영을 시행한 집단에 비해 생존율의 향상을 가져올 수 있음을 보여준 최초의 연구이다. 또한 최근에는 저선량 CT에 대한 8개의 무작위 연구와 13개의 코호트 연구들을 모아 분석한 논문에서 저선량 CT 집단에서 356명이 폐암으로 사망하였고 대조군에서 443명이 사망하여 상대적 위험도가 0.8로 통계적으로 유의함(신뢰구간 0.73~0.93,  $p < 0.004$ )을 발표하였다<sup>8</sup>.

그러나 NLST가 대규모 연구로 생존율 향상을 증명하였다고 발표되었지만 일반 집단에서도 동일한 결과가 나올지에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 이 글에서는 종양내과 의사의 관점에서 저선량 CT로 발생할 수 있는 문제점들을 정리해 보고자 한다. 저선량 CT로 인한 문제점으로는 검사자체에 의한 위험과 실제로는 암이 있지만 저선량 CT검사가 위음성으로 나와 암이 없을 것이라는 환자의 과도한 안심으로 인한 부주의, 낮은 특이도로 인한 많은 위양성 환자, 위양성으로 인해 시행하는 다양한 검사로 인한 합병증, 환자의 일생동안 특별히 진행하지 않는 서서히 진행되는 암이 저선량 CT로 인해 과잉진단되는 경향, 불필요한 선별검사와 진단검사, 치료로 인한 비용문제 등이 있다.

### 3. 저선량 CT 자체로 인한 방사선 문제

저선량 CT는 일반 CT보다는 방사선량이 적지만 흉부방사선 사진에 비해서는 높다. 증상이 있고 폐암이 의심되는 경우에는 CT를 시행하는 것이 당연하지만 폐암의 선별검사에서 매년 정기적으로 CT를 시행한다면 오히려 방사선에 의해 폐암이 생길 위험이 증가하게 된다. 특히 흡연력이 많은 고위험군이 저선량 CT로 선별검사를 하게 되는데 흡연과 방사선의 상호작용으로 인해 흡연자가 폐암이 걸릴 위험이 높아진다. 또한 선별검사에서 양성으로 나온 경우 더 많은 CT를 시행하게 되어 방사선의 해가 더 증가할 수 있다. NLST 연구 대상자에서 이런 방사선 효과를 보기 위해서는 장시간 관찰을 하여야 하나 아직 충분한 기간 연구가 되지 않았다. 간접적으로 저선량 CT의 경제적 효용성을 모의로 평가한 논문에서 저선량 CT를 시행할 경우 환자에게 초기에 이득은 있지만 방사선으로 유발된 폐암을 포함한다면 결국 전체비용이 더 높아진다는 보고가 있었다<sup>9</sup>.

### 4. 저선량 CT의 낮은 특이도

NLST 연구에서 수행된 74,477건의 선별검사에서 17,497 (23%)가 위양성으로 나와 특이도가 77%로 나왔다<sup>4</sup>. 77%의 특이도는 선별검사로 사용하기에는 낮은 수치로 이중에 일부 환자는 추가검사가 필요없었다. 하지만 반수 이상인 9,781명(13%)의 환자에서 12,108건(16%)의 임상검사가 수행되었고 9,597건(13%)의 추가 영상검사가 수행되었다. 추가검사를 시행받았으나 폐암이 없는 환자 중 227명이 기관지내시경 검사를 받았고 66명의 환자가 세침흡인검사를 시행받았다. 특히 한 명은 검사자체로 인해 심각한 합병증이 있었으며 11명의 환자는 검사 60일 내에 사망하였다.

보통 임상연구는 아주 잘 계획되고 우수한 의료인력에 의해 선별검사가 진행되었지만 실제로 저선량 CT가 현장에 적용될 경우에는 다양한 이유로 위양성이 더욱 증가하고 불필요한 시술이 늘어 합병증 발생에 의한 사망률이 증가할 가능성이 높다. 실제로 저선량 CT에서 결절이 발견된 환자만을 대상으로 분석하였을 때 60일 이내 사망한 환자가 0.06%였고 중대한 합병증이 발생한 환자가 0.36%였다. 이중에 절반은 수술적인 시술을 받았다. 또한 양성 결절이 발생하여 시행한 영상검사나 시술 때문에 사망한 환자가 만 명당 4.1명으로 대조군 1.1명에 비해 통계적으로 유의하게 높았다<sup>8</sup>. 실제 국내에서도 고위험군을 대상으로 선별검사를 하더라도 발견된 결절에 대해 정확히 평가할 의료진이 부족한 것은 현실인 것을 감안하면 선별검사로 인한 사망자가 증가할 가능성이 있다.

또한 선별검사가 효과적이라면 폐암이 진행하기 전에 치료가 용이한 조기 폐암환자를 많이 진단하여 생존율이 향상되어야 하지만 NLST에서는 이전 연구와 비슷하게 여전히 폐암 높은 사망률을 보이고 있다. 아마도 저선량 CT로 인해 진단된 조기폐암은 비교적 병의 진행이 느린 기관지폐포암이 많이 포함되어 있기 때문일 거라고 추측할 수 있다. 저선량 CT가 선별검사로 인정받기 위해서는 지금보다 더욱 높은 생존율의 향상이 초래할 수 있어야 한다고 생각된다.

### 5. 저선량 CT의 과잉진단

NLST 연구는 폐암을 조기진단하기 위해 세 번 저선량 CT를 하도록 되어 있다. 각각의 저선량 CT 시행 주기마다 폐암의 병기 분포가 달라지는 특성을 보여주었다. 최종적으로 흉부방사선 집단은 112명의 1A 병기 환자가 진단된 반면 저선량 CT에서는 336명이 진단되어 과잉진단의 가능성을 보여주었다. 반면 폐암4기는 흉부방사선 집단에서는 143명, 저선량 CT에서는 106명이 진단되었다. 연구가 끝날 때까지 최종적으로 저선량 CT 집단이 1,060명, 흉부방사선 집단이 941명으로, 119명(16.5%)이 선별검사로 인해 추가로 진단된 환자들이다. 단순 계산으로 비교할 수는 없지만 저선량 CT에서 추가로 진단된 환자는 초기 환자로 다른 암과 다른 경과를 가지기 때문에 굳이 초기에 진단할 필요가 없을 가능성이 여전히 존재한다.

## 6. 기회비용 및 윤리적 문제

저선량 CT를 통한 선별검사는 국가기관에 의해 시행이 된다. 폐암을 감소시키는 데 가장 효과적인 방법은 여전히 금연이고 저선량 CT에 비해 비용효과면에서도 우월하다<sup>9,10</sup>. 저선량 CT를 폐암선별검사로 시행하게 된다면 한정된 비용으로 인해 금연정책에 사용될 비용이 줄어들 가능성이 높아진다. 또한 흡연력이 높은 고위험군에게 저선량 CT를 시행하게 되어 가장 효과적인 금연을 선택하지 않을 가능성도 존재한다.

## 7. 선별검사 대상자의 선정 문제

NLST 연구에서 생존율 향상이 증명된 환자는 55세에서 74세까지의 30갑년 이상의 흡연자로 적어도 15년 이내에 담배를 끊은 사람이다<sup>4</sup>. 하지만 최근 금연운동으로 인해 흡연에 의한 폐암의 발생률은 감소하고 있고 비흡연자의 폐암은 증가하고 있다. 비흡연자의 폐암의 경우 진행속도가 밝혀지지 않았지만 잦은 CT검사가 필요하지 않을 가능성이 높다. 아직 이런 환자군에 대한 연구는 없어 저선량 CT의 선별검사가 자칫 폐암의 조기진단이 모두에게 가능한 것처럼 알려진다면 불필요한 검사와 합병증으로 큰 혼란이 초래될 가능성이 높다.

## 8. 흉부방사선사진의 유용성

과거 연구에서 비록 흉부방사선 사진이 폐암의 조기검진의 효과가 없는 것으로 나와 있지만 최근 발표된 이탈리아의 고위험군 5,815명의 환자를 대상으로 시행한 연구를 보면 흉부방사선 사진을 시행한 집단이 시행하지 않은 집단에 비해 폐암으로 인한 사망률을 18%를 줄인 것으로 발표되었다<sup>11</sup>. 비록 NLST 연구에서 저선량 CT가 흉부방사선 사진만 시행한 집단에 비해 폐암의 조기검진에 유용한 것으로 나왔을지라도 대규모 지역주민을 대상으로 시행했을 때 생길 수 있는 과잉진단과 검사와 관련된 합병증을 고려하면 향후 추가연구가 시행될 필요가 있다.

결론적으로 30갑년 이상의 55세 이상의 흡연자는 비용문제와 위양성으로 인한 불필요한 검사의 증가 때문에 경험이 풍부한 폐암전문가로 구성된 기관에서 환자에게 충분한 정보를 제공한 후 검사를 시행하는 것이 적절하다<sup>12</sup>. 특히 우리나라의 경우 외국에 비해 결핵의 유병률이 높아 육아종이나 석회화된 병변, 기관지확장증이 많아 저선량 CT로 선별검사를 시행할 경우 높은 위양성을 보여 불필요한 수술이나 검사가 진행될 가능성이 너무 높아 신중하게 검사를 결정해야 한다. 위험군에 해당되더라도 폐암의 진단과정이나 치료과정 중에 중대한 합병증이 초래될 위험이 높은 환자들은 선별검사를 시행하지 않는 것이 좋겠으며 위에 제기된 논란에 대한 추가연구가 필요하다<sup>13</sup>.

## 참 고 문 헌

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
2. Kim YC, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim SY, Ryu JS, et al. National survey of lung cancer in Korea, 2005. J Lung Cancer 2007;6:67-73.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008.
4. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
5. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al; DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:445-53.
6. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus



- observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
7. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
  8. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29.
  9. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, Weinstein MC, Cipriano LE, Tramontano AC, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol* 2011;6:1841-8.
  10. Miller AB. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography. *Oncologist* 2013;18:897-9.
  11. Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Pisani S, Rotolo N, Paolucci M, et al. Assessment of lung cancer mortality reduction after chest X-ray screening in smokers: a population-based cohort study in Varese, Italy. *Lung Cancer* 2013; 80:50-4.
  12. Mitka M. Chest physicians recommend CT screening for lung cancer only for older smokers. *JAMA* 2013;309:2314.
  13. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.

박태선, 오연목

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Inhaled corticosteroid, Long-acting beta-agonist

## 1. 서론

흡입스테로이드제와 지속성베타항진제의혼합제(이하 혼합제)는 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)로 대표되는 기도 질환의 치료에 핵심적인 치료제로 쓰여져 왔다. 천식에서는 2~4단계에서 일차 치료제로 먼저 쓰도록 권고되고 있으며, COPD에서는 증상완화, 폐기능과 삶의 질 개선 및 급성악화를 방지할 목적으로 흔히 사용되고 있다. 혼합제 중 현재 많이 사용하고 있는 두 가지 약제의 효과를 비교한 최근의 연구 결과들을 소개하여 진료하는 데 도움을 주고자 한다.

## 2. 본론

### 1) Comparative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for COPD management<sup>1</sup>

COPD는 기도 폐쇄와 염증으로 인한 폐기능 악화를 특징으로 하는 진행성 폐질환이다. 미국에서 약 2400만 명이 이 질병으로 고통을 받고 있으며 사망 원인 중 3위를 차지하는 등 이 질환은 질병 부담이 큰 질환으로 알려져 있다. 본 연구는 COPD 치료에 주축을 이루는 두 혼합제, 즉 budesonide/formoterol (BFC)과 fluticasone propionate/salmeterol (FSC)의 두 약제의 치료 효율성을 비교하기 위해 진행되었다.

본 연구는 미국에서 진행된 관찰적 후향적 코호트 연구이다. 이 연구는 응급실 방문, 입원, 외래 방문에서 COPD 진단을 받은 환자가 연구 대상에 포함되었다. 환자의 기초 정보를 바탕으로 성향 점수 matching (propensity score matching)을 시행하였으며, BFC군에서는 3,390명, FSC군에서는 90,070명이 초기 모집되어 최종적으로 각 군에서 3,385명이 연구에 참여하였다. 두 약제의 효율성 비교는 COPD 관련 의료비용으로 전체 의료 비용, 악화 삽화(입원, 응급실 방문, 또는 경구 스테로이드제나 항생제를 처방받은 외래 방문), 그리고 치료에의 순응도가 조사되었다.

대상 환자군에서 BFC군은 FSC군에 비해 속효성베타2항진제(short-acting beta2-bronchodilator; SABA) 사용률(34.7% vs 39.5%;  $p < 0.001$ ), ipratropium 사용률(7.8% vs 9.8%,  $p < 0.005$ )이 더 적은 경향을 보였다. 그러나, 그 이외의 tiotropium 사용률, SABA 분무제 사용률, COPD 관련 외래 방문, 악화 발생 등에 차이를 보이지 않았으며 치료 시작 이후 6개월 기간 동안의 COPD 연관 비용에 큰 차이는 보이지 않았다. 본 연구는 청구 자료를 이용한 후향적 관찰 연구로서, COPD 진단이 검증되지 않았으며 질병의 중증도 정보가 없다는 한계가 있어 추가적인 추적 연구가 필요하다 하겠다.

### 2) Effectiveness of inhaled combined corticosteroid/long-acting bronchodilator treatment in reducing COPD exacerbations and short-acting bronchodilator use<sup>2</sup>

COPD는 기도 염증과 폐 실질에 폐기종성 손상을 일으켜 최종적으로 기도 폐쇄를 일으키는 질환이다. 이 논문에서

는 BFC, FSC의 두 약제의 성향 점수 분석을 통한 COPD 악화 감소를 비교하였다.

이 연구는 후향적 코호트 연구로서, 성향 점수 분석과 SABA 사용량에 따른 증화를 시행하였다. 미국에서 시행된 2종류의 건강 보험 지급금 자료를 이용하여 파악된 7,704명의 COPD 환자 자료를 이용하였다. BFC, FSC 두 약제는 치료 시작 시점으로부터 6개월 전의 SABA 사용량에 따라 증화 분석이 시행되었으며 치료 시작 시점을 기준으로 전후의 악화가 비교되었다.

치료 이전, 전체 대상 환자 중 6% (6.2%, BFC; 5.8%, FSC)의 COPD 연관 입원/응급실 방문의 비율을 보였으나, 치료 이후에는 4.8% ( $p < 0.001$ )로 감소되는 경향을 보였다(4.9%, BFC; 4.7%, FSC). 이러한 변화는 SABA를 많이 쓰는 환자에서 더 크게 나타났으며, 치료 이전 9%의 비율이 치료 이후 4.9%로 저하되었다( $p < 0.001$ ). 치료 시작 이후 SABA 사용은 두 군 모두에서 감소하였으나 BFC군에서 조금 더 낮은 SABA 요구도를 보였다. SABA의 사용량은 기저 기간 동안의 악화 증가와 연관성이 있었으며 경과 관찰 기간 동안의 악화 예측과 관련이 있었다.

결론적으로, BFC/FSC 두 약제는, COPD로 인한 응급실 방문과 입원 감소에 있어 동등한 효과를 보였으며, BFC 사용자는 SABA 사용에 대한 요구가 더 낮은 경향을 보였다. 증가된 SABA 사용은 COPD 환자에서 COPD 악화의 예측 인자로 판단된다.

### 3) Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: A case-crossover study<sup>3</sup>

호흡기 흡입제는 만성 기도 질환의 치료에 있어 중심적인 역할을 담당해 왔다. 이 약제들은 천식과 COPD를 포함한 만성 기도 질환에서 증상 호전, 폐기능 호전, 악화 감소 등의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이 약제들은 부작용도 보고되고 있어, 흡입 스테로이드의 경우 폐렴의 위험도를 증가시키며 당뇨, 부신 부전, 골다공증과 골절 백내장을 증가시킬 수 있다. 또한, 지속성베타항진제(long-acting beta-agonist, LABA) 및 지속성무스카린길항제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)의 경우에는 사망률 증가와 심혈관계 합병증이 그 부작용으로 알려져 있다. 이 연구에서는 건강보험심사평가원의 청구 자료를 이용하여 흡입제의 사용과 병원 입원 또는 응급실 방문과의 관계를 알아보고자 하며 잠재적인 교란 변수로 인한 효과를 없애고자 환자-교차군 연구 방법을 사용하였다.

환자-교차설계(case cross-over)는 환자 자신이 대조군이 되는 연구설계로 연령, 성별, 사회경제적 수준, 흡연여부, 동반상병 등의 고정된 환자의 특성을 유지함으로써 잠재적인 교란요인의 영향을 제거할 수 있다. 이 연구에서는 임상적으로 의미 있는 폐렴 및 명확한 폐렴을 정의하기 위하여 결과변수를 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용으로 정의하였다. 2008년 1월부터 2010년 12월 동안 처음으로 폐렴이 발생한 날짜를 index date로 정의하고, 최종적으로 186,018명의 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용 환자를 대상으로 하였다.

폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용이 발생한 index date 이전 30일 이내를 위험기간(case period)으로 정의하고, index date 이전 30~60일, 90~120일, 180~210일, 360~390일 동안을 대조기간(control period)으로 정의하였다. 위험기간과 각 대조기간 동안의 흡입제 사용을 비교하여 흡입제 사용과 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 이용에 대한 위험도를 비교하였다.

본 연구에서 환자-교차설계로 흡입제 사용과 폐렴으로 인한 입원 및 응급실 방문의 위험도를 알아본 결과, index date 이전 30~60일, 90~120일, 180~210일, 360~390일 사이의 대조기간에 흡입스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS) 단독사용은 폐렴으로 인한 입원 또는 응급실 방문을 증가시켰고, ICS와 LABA의 병용은 오히려 감소시켰으며, 이러한 경향은 다양한 하위그룹 분석과 민감도 분석에서도 같았다. 또한, ICS/LABA 복합제는 폐렴을 줄여주는 결과를 나타냈는데, 이는 두 약제의 상호작용 효과에 의한 것으로 생각된다.

30~60일을 대조 기간으로 설정한 경우, ICS 단독 사용은 폐렴 발생으로 인한 병원 입원과 응급실 방문을 증가시켰으며(odds ratio [OR], 1.73; 95% confidence interval [CI], 1.64~1.83), 그에 비해 ICS/LABA 복합제 사용은 폐렴 연관 입원과 응급실 방문 감소와 관련이 있는 것으로 나타났다(OR, 0.63; 95% CI, 0.61~0.66).

Budesonide, fluticasone은 역력학적인 특성에 의해 서로 다른 효과를 가질 것으로 예상되었다. 또한 최근의 간접 비교 연구에 의하면 budesonide는 fluticasone에 비해 폐렴 발생의 위험이 낮은 것으로 알려져 있었으나, 두 약제를

직접 비교한 본 연구에서는 약제간에 병원 입원과 응급실 방문의 위험 감소는 유사한 것으로 조사되었다(fluticasone/salmeterol combination [OR, 0.69; 95% CI, 0.66~0.72], BFC combination [OR, 0.65; 95% CI, 0.60~0.70]).

### 3. 결론

현재 많이 사용하는 혼합제 두 종류인 BFC와 FSC는 비슷한 치료 효과를 보이는 것으로 판단된다.

### 참 고 문 헌

1. Roberts M, Mapel D, Petersen H, Blanchette C, Ramachandran S. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for COPD management. *J Med Econ* 2011;14:769-76.
2. Mapel D, Roberts MH, Blanchette CM, Petersen H, Ramachandran S. Effectiveness of inhaled combined corticosteroid/long acting bronchodilator treatment in reducing COPD exacerbations and short-acting bronchodilator use. *J Clin Outcomes Manag* 2013;20:60-8.
3. Lee CH, Jang EJ, Hyun MK, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: A case-crossover study. *Respirology* 2013. [Epub ahead of print]

이재승, 이상도

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease Cohort, Phenotype

## 1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 완전히 가역적이지 않은 기류제한을 특징으로 하는 호흡기 질환이다. COPD는 폐활량 검사에서 기관지 확장제 투여 후 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) 대 강제폐활량(forced vital capacity, FVC)의 비가 0.7 미만인 경우에 진단된다<sup>1</sup>. 그러나 이러한 정의는 COPD의 다양한 표현형(phenotype)을 반영하지 못하며, 개별 환자에서의 치료 반응을 예측하는 데에도 제한이 있다. COPD는 장기간의 폐기능 저하를 초래하며, 이러한 폐기능 저하는 환자마다 다양하다<sup>2</sup>. 따라서 COPD의 다양한 표현형과 장기간의 질병 경과를 규명하고 새로운 환자 맞춤형 치료법을 도입하기 위해서는 장기간의 전향적 코호트 연구가 필요하다<sup>3</sup>. 지난 2005년 6월부터 시작된 Korean Obstructive Lung Disease (KOLD) 코호트 연구는 만성기도폐쇄성질환의 다양한 임상표현형을 확인하고 새로운 질병 분류와 생물학적 표지자(biomarker)를 개발하기 위하여 기획된 전향적 관찰연구이다. KOLD 코호트는 현재 477명이 입적되어 추적관찰 중으로 다양한 임상정보, 폐기능, 흉부 전산화단층촬영 영상자료, 심초음파, 혈액, DNA 등의 데이터를 수집하였다. 현재까지 KOLD 코호트 연구를 통해 23편의 SCI 논문을 출판하였는데, 이에 대해 간략히 정리하여 소개하고자 한다.

## 2. 본론

### 1) 폐쇄성폐질환 군집분석 연구 결과

천식과 COPD 환자를 포함한 폐쇄성폐질환 환자의 다양한 임상지표(호흡기증상, 삶의 질, 운동능력, 폐기능 검사, 흉부전산화단층촬영 지표 등)를 요인분석(factor analysis)을 시행하여 4개의 중요 임상 지표 inspiratory capacity (IC)/total lung capacity (TLC), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수, CT 폐기종 지수, 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub> 변화량을 선정하였다. 이후 군집분석을 시행하여 3개의 임상 표현형으로 분류하였다. 군집 1은 기관지 확장제 가역성을 동반한 중등도에서 중증 기류 제한, 군집 2는 기관지확장제 가역성을 동반하지 않는 중등도 기류 제한, 군집 3은 기관지확장제 가역성을 동반하지 않는 중증 기류제한의 특성을 보였다<sup>4</sup>. 이러한 3가지 표현형에 대해 전향적 코호트를 통한 검증이 필요할 것으로 보인다. COPD 환자에서의 폐동맥압 증가의 예측 인자를 확인하기 위하여 117명의 심초음파를 시행한 KOLD COPD 환자를 대상으로 분석하였다. 단변량 분석에서 체질량지수(body mass index, BMI), 6분 보행 거리, SGRQ 점수, FEV<sub>1</sub>/FVC, TLC, 혈색소(Hemoglobin)가 폐동맥 수축기 압력과 연관성을 보였으며, 다변량 분석에서는 혈색소 수치가 유일한 독립적인 연관 인자로 밝혀졌다<sup>5</sup>.

### 2) COPD 환자 치료 약제 반응성 예측 인자 연구

COPD 환자에서의 흡입 기관지확장제와 스테로이드의 치료 반응을 예측할 수 있는 임상지표에 대한 분석을 KOLD 코호트 환자를 대상으로 시행하였다. 165명의 KOLD COPD 환자를 대상으로 CT 폐기종 지수와 폐활량 검사에서의 FEV<sub>1</sub>값을 기준으로 폐기종 우세형, 기도폐쇄 우세형, 경증 혼합형, 중증 혼합형 4개의 군에 대한 3개월 흡입 기관지확

장제/스테로이드 복합제 투여 후 폐기능 호전 정도를 비교하였다. 기도폐쇄 우세형 군이 폐기종 우세형에 비해 유의하게 폐기능의 호전을 보여, CT 폐기종 지표를 이용하여 약제 치료 반응을 예측할 수 있음을 보여주었다<sup>6</sup>. 이후 후속 연구에서는 천명음, 기관지확장제 투여 전 FEV<sub>1</sub>, 기관지확장제 가역성과 폐기종 정도가 3개월 salmeterol/fluticasone 투여에 대한 폐기능 호전 예측인자였다<sup>7</sup>. 또한 폐용적 검사에서의 소기도 폐쇄를 잘 반영하는 residual volume/TLC와 폐기종 정도를 잘 반영하는 폐확산능(diffusing capacity for carbone monoxide)을 이용하여 COPD 환자의 치료 반응을 예측할 수 있음을 보여주었다<sup>8</sup>. 또한 흡기/호기 흉부전산화단층촬영을 통한 폐기종 정도와 공기 포획(air-trapping) 정도를 정량화한 지표가 속효성 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>, FVC 변화와 연관되어 있음을 보여주었다<sup>9</sup>. 이러한 연구 결과들은 COPD 환자의 기도폐쇄 정도, 폐기종 정도를 반영하는 흉부전산화단층촬영 및 폐기능 지표를 이용하여 흡입 기관지확장제 및 스테로이드제의 치료 반응을 예측할 수 있음을 보여주어 향후 이러한 약물치료 예측인자를 활용하여 환자 맞춤 치료법을 도입할 수 있는 있을 것으로 기대된다.

### 3) COPD 악화 예측 인자 연구

260명의 KOLD COPD 환자를 대상으로 임상적 악화 예측인자와 흉부전산화단층촬영 악화 예측지표와 비교 분석하였다. 임상적 지표 중에서는 나이와 악화병력, Charlson 동반질환 지수, 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>이 악화와 연관이 있었다. 흉부전산화단층촬영 지표 중에서는 폐기종 정도가 나이와 함께 악화와 연관이 있었다<sup>10</sup>.

### 4) COPD 폐기능 변화 예측인자 연구

국내 COPD 환자의 장기간의 폐기능 저하의 예측인자를 규명하기 위해 KOLD 코호트 COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 6분 보행검사서 혈중 산소포화도가 90% 미만 또는 4% 이상 감소 보이는 저산소증 환자에서 3년간의 FEV<sub>1</sub> 감소와 및 삶의 질(SGRQ score) 점수의 악화가 컸다<sup>11</sup>. COPD 환자에서 장기간의 폐용적 변화 연구는 제한적이다. KOLD COPD 환자를 대상으로 3년간의 폐용적 변화를 분석하였다. KOLD 코호트 324명의 3년 동안 vital capacity, IC, IC/TLC의 감소를 분석하여 호흡곤란 정도(MMRC dyspnea score, Charlson comorbidity index, 기관지확장제 후 FEV<sub>1</sub>이 IC/TLC 감소와 독립적인 연관이 있었다<sup>12</sup>.

### 5) COPD 유전자 연구

KOLD 코호트 COPD 환자를 대상으로 하여 COPD 연관 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 분석하여 논문을 발표하였다. ADRB2 genotype이 COPD CT airway wall area와 연관이 있었으나 폐기종 지표와는 연관이 있었다. 이를 통해 유전적 인자가 COPD의 표현형에 관여함을 보여주었다<sup>13</sup>. 또한 ADRB2 genotype과 속효성 흡입 베타-2-항진제와 지속성 흡입 베타-2-항진제/스테로이드 병합제의 효과와의 관련성을 KOLD COPD 환자에서 분석하여, ADRB2 genotype이 COPD 환자의 흡입 베타-2-항진제의 치료 반응과 관련이 없음을 보고하였다<sup>14</sup>. 그러나 3개월간의 흡입 베타-2-항진제/스테로이드 병합제의 투여 후 폐기능 호전 정도와 corticotrophin-releasing hormone receptor 1의 polymorphism과 연관이 있음을 보고하였다<sup>15</sup>. 최근 COPD 발병과 관련한 서구인의 genome-wide association study에서 hedgehog interacting protein (HHIP) 유전자가 보고되었다. 순천향대학교 부천병원의 바이오뱅크에서 139명의 COPD 환자와 199명의 정상 대조군을 대상으로 15개의 SNP genotyping을 시행하여 KOLD 코호트에서 219명의 COPD 환자와 Korean Genome Epidemiology study에서의 305명을 대상으로 하여 재현분석(replication study)을 시행하였다. 이를 통해 HHIP 부근의 두 개의 SNP가 COPD 환자의 FEV<sub>1</sub>과 연관이 있었다<sup>16</sup>. 또한 서구인에서 폐암과 COPD의 발병과 연관된 유전자로 보고된 CHRNA3 유전자 변이에 대해 KOLD 코호트 COPD 환자를 대상으로 분석하였다. 219명의 COPD 환자와 305명의 대조군을 토대로 한 분석에서 CHRNA3 SNP와 COPD와 통계적으로 유의한 연관이 있었다<sup>17</sup>.

### 6) COPD 영상 연구(radiologic study)

KOLD 코호트 환자의 영상학적 표현형 분석을 위하여 흡기/호기 흉부 CT를 촬영하여 폐기종 지수(emphysema

index), 기도벽 두께(large airway wall thickness, wall area percent), 공기포획 지수(air-trapping index)를 개발하였다. CT 폐기종 지수는 흡기 흉부 CT상에서 -950 Hounsfield unit 미만의 폐 부피가 전체 폐 부피에 차지하는 비율로 계산되었으며, 기도벽 두께는 우상엽의 apical bronchus와 좌상엽의 apicoposterior bronchus에서 측정되었다. 공기포획 지수는 흡기와 호기시의 평균 폐밀도(mean lung density)로 측정하였다. 이러한 CT 지표들과 COPD 임상지표(BMI; FEV<sub>1</sub>; DLco; Modified Medical Research Council; 6-minute walk distance; BMI, airflow obstruction, dyspnea, 6-minute exercise capacity [BODE index])와의 관련성을 보고하였다<sup>18</sup>. 이후 CT를 통한 폐기종 정량의 정확성을 높이기 위한 texture-based quantification 기법과 서로 다른 CT 기종간의 폐기종 측정 변이를 보정하기 위한 density 보정기법을 개발하였다<sup>19,20</sup>. 또한 CT 폐기종 정도뿐만 아니라 폐기종 분포의 다양성(heterogeneity)이 폐기능(FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, DLco)과 연관되어 있음을 보고하였다<sup>21</sup>. 이외에도 흡기/호기 CT를 통해 기관의 형태 변화와 폐기종 및 폐기능과의 연관성 분석 연구, CT 폐기종 지수를 이용한 폐확산능 정상하한치 검증 연구와 흉부 대동맥 석회화 정도(calcification in the major thoracic arteries)와 폐기종 및 폐기능과의 관련성을 보고하였다<sup>22-24</sup>.

### 7) KOLD 코호트와 COREA 코호트 통합 분석 연구

천식과 COPD 환자의 통합분석을 위하여 천식 중심의 COREA 코호트와 COPD 중심의 KOLD 코호트 입적환자를 대상으로 하여 통합 분석을 시행하였다. 633명의 천식 환자와 157명의 COPD 환자와 41명의 중간형(intermediate type)의 임상양상을 비교 분석하였다. 세 그룹은 나이, 성비, BMI, 아토피 양성 비율, 흡연 정도, 폐기능 및 기관지확장제 반응에 차이를 보였다. 응급실 방문과 입원 횟수에서는 천식 그룹에서 가장 적었고, 중간형 그룹에서 가장 많았다<sup>25</sup>.

### 8) ANOLD 코호트 연구

KOLD 코호트 환자를 포함하는 ANOLD (Asian Network for Obstructive Lung Disease) 코호트를 구축하여 7개국의 922명의 COPD 환자들의 특성을 분석하였다. 아시아 지역의 COPD 환자들은 지역에 따라 biomass 연료 노출과 분진 관련 직업력 및 호흡기 증상의 차이를 보여주었다<sup>26</sup>. Biomass 연료에 노출된 COPD 환자들은 심한 기도 폐쇄를 보였고 삶의 질이 나빴다. 아시아 지역의 COPD 환자의 호흡기 증상과 삶의 질 및 기도 폐쇄 정도에 흡연뿐만 아니라 biomass 연료 노출 및 분진관련 직업력이 중요함을 보고하였다.

## 3. 결론

KOLD 코호트 연구를 통해 지금까지 23편의 SCI 논문을 출판하였으며, 향후 KOLD 코호트의 장기 임상 데이터를 분석하여 국내 COPD 환자의 임상 양상과 질병 경과의 다양성에 대한 추가적인 연구 결과를 발표할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 KOLD extended 코호트와 ANOLD 코호트를 통해 1,000명 이상의 COPD 환자 장기 코호트로 연구되어 아시아 지역의 대표적인 COPD 코호트 연구로서의 위상을 확립할 수 있을 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
2. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
3. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
4. Jo KW, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Kim NK, Lee JH, et al. Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly.

- Int J Tuberc Lung Dis 2010;14:1481-8.
5. Lee JH, Oh YM, Seo JB, Lee YK, Kim WJ, Sheen SS, et al. Pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease without resting hypoxaemia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:830-7.
  6. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010;104:542-9.
  7. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Predictors of pulmonary function response to treatment with salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2011;26:379-85.
  8. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Different therapeutic responses in chronic obstructive pulmonary disease subgroups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1104-10.
  9. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Response patterns to bronchodilator and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:12-8.
  10. Yoo JW, Hong Y, Seo JB, Chae EJ, Ra SW, Lee JH, et al. Comparison of clinico-physiologic and CT imaging risk factors for COPD exacerbation. *J Korean Med Sci* 2011;26:1606-12.
  11. Kim C, Seo JB, Lee SM, Lee JS, Huh JW, Lee JH, et al. Exertional desaturation as a predictor of rapid lung function decline in COPD. *Respiration* 2013;86:109-16.
  12. Lee JS, Kim SO, Seo JB, Lee JH, Kim EK, Kim TH, et al. Longitudinal lung volume changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2013;191:405-12.
  13. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Lee YK, Seo JB, Kim N, et al. CT scanning-based phenotypes vary with ADRB2 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103:98-103.
  14. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Kim TH, Huh JW, Jung H, et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2008;186:381-6.
  15. Kim WJ, Sheen SS, Kim TH, Huh JW, Lee JH, Kim EK, et al. Association between CRHR1 polymorphism and improved lung function in response to inhaled corticosteroid in patients with COPD. *Respirology* 2009;14:260-3.
  16. Kim WJ, Oh YM, Lee JH, Park CS, Park SW, Park JS, et al. Genetic variants in HHIP are associated with FEV1 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013;18:1202-9.
  17. Kim WJ, Oh YM, Kim TH, Lee JH, Kim EK, Lee JH, et al. CHRNA3 variant for lung cancer is associated with chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Respiration* 2013;86:117-22.
  18. Lee YK, Oh YM, Lee JH, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al; KOLD Study Group. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. *Lung* 2008;186:157-65.
  19. Park YS, Seo JB, Kim N, Chae EJ, Oh YM, Lee SD, et al. Texture-based quantification of pulmonary emphysema on high-resolution computed tomography: comparison with density-based quantification and correlation with pulmonary function test. *Invest Radiol* 2008;43:395-402.
  20. Kim SS, Seo JB, Kim N, Chae EJ, Lee YK, Oh YM, et al. Improved correlation between CT emphysema quantification and pulmonary function test by density correction of volumetric CT data based on air and aortic density. *Eur J Radiol* 2012. [Epub ahead of print]
  21. Chae EJ, Seo JB, Song JW, Kim N, Park BW, Lee YK, et al. Slope of emphysema index: an objective descriptor of regional heterogeneity of emphysema and an independent determinant of pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W248-55.
  22. Lee HJ, Seo JB, Chae EJ, Kim N, Lee CW, Oh YM, et al. Tracheal morphology and collapse in COPD: correlation with CT indices and pulmonary function test. *Eur J Radiol* 2011;80:e531-5.
  23. Lee JS, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Lim SY, Kim TH, et al. Validation of the lower limit of normal diffusing capacity for detecting emphysema. *Respiration* 2011;81:287-93.
  24. Chae EJ, Seo JB, Oh YM, Lee JS, Jung Y, Lee SD. Severity of systemic calcified atherosclerosis is associated with airflow limitation and emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37:743-9.
  25. Kim TB, Oh YM, Chang YS, Cho YS, Jang AS, Cho SH, et al; COREA; KOLD Study Group. The reality of an intermediate type between asthma and COPD in practice. *Respir Care* 2012;57:1248-53.
  26. Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, Gunasekera KD, Madegedara D, Idolor L, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:31-9.



박태선, 이재승, 이세원, 오연목, 이상도

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

중심 단어: 만성 폐쇄성 폐질환, 코호트

## 1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 다른 만성질환과 달리 유병률과 사망률이 증가하는 질환이다<sup>1</sup>. 국내에서도 COPD는 45세 이상에서 17.2%의 유병률을 보이고, 만성하기도 질환 기준으로 인구 10만 명당 15명으로 사망률 7위를 차지하고 있다<sup>2</sup>. 국내에서 COPD로 인해 지출된 한 해 보험재정은 약 500억 원에 이르며, 흡연으로 인한 질환 중, 폐암, 뇌졸중에 이어 3위를 차지하여 질환으로 인한 사회경제적 부담이 매우 크다. 따라서 COPD는 심각한 보건학적 문제이며, 경제적 부담 또한 상당한 질환이다.

COPD라는 질병을 전반적으로 이해하기 위해서는 코호트(Cohort) 연구를 통한 장기간의 관찰연구가 필수적이다<sup>3</sup>. 이는 COPD는 단일질병(single disease)이 아닌 여러 가지 다양한 질병의 복합체(heterogeneous syndrome)이고, COPD의 경과 및 예후는 폐기능 한 가지로만 평가할 수 없기 때문이다<sup>4</sup>. 따라서 COPD를 바라보는 관점도 폐기능 외에 삶의 질, 호흡곤란, 운동능력, 급성 악화력 등의 다른 요소들을 종합적으로 고려해야 한다는 관점으로 바뀌었으며<sup>5</sup>, 이러한 관점의 변화에는 COPD 환자 코호트 연구의 역할이 절대적이었다고 볼 수 있다. 또한 COPD 환자 코호트는 COPD의 질병의 다양성에 대해서 이해하고 COPD라는 광범위한 질병을 세분화하는 데도 필수적이다. 국내에서도 이러한 COPD 환자 코호트 연구의 중요성을 인식하고 연구자 그룹이 결성되어 2005년부터 Korean Obstructive Lung Disease (KOLD) Cohort를 구축하였다<sup>6</sup>.

2013년 6월까지 26개 국내 병원에서 폐쇄성폐질환(obstructive lung disease) 환자 1,151명을 모집하였으며 이중 Core 코호트 477명은 광범위한 검사와 임상정보를 모두 획득하고 있고 Extended 코호트(일명 Asan Net 코호트) 674명은 축약한 임상정보와 검사를 획득하여 추적하고 있다. 또한, 대조군 902명은 서울아산병원 건강검진센터에서 모집하여 확보하고 있으며 추적은 하지 않고 등록 정보와 검사 결과만을 획득하고 있다. 현재까지 상기 임상연구자원을 활용하여 장단기 임상연구를 수행하였고 그 결과 SCI(E) 논문 27편을 출판하였다. KOLD 코호트 연구의 총 연구기간은 2005년 5월 1일~2013년 10월 31일(총 8년 6개월)로 추적 연구는 지속적으로 하기로 결정하여 종료 시한을 두지 않으나 입적은 중단된다. 따라서 향후 지속적으로 COPD 환자의 임상연구자원 확보를 위해 “Korean Obstructive Lung Disease Extended Cohort (KOLD Extended Cohort)”를 별도로 구축하여 추적연구를 진행해나갈 예정으로 KOLD Extended Cohort를 본지에 소개하고자 한다.

## 2. 연구목표

COPD에 대한 다기관, 다학제 연구자 네트워크를 구축하고 체계적인 임상연구 자원을 확보한다. 이를 바탕으로 양질의 임상연구를 지원 및 수행하고 네트워크를 통해 연구성과 및 진료지침을 확산 및 보급하고자 한다.

### 3. 연구 기관 및 목표 환자수

서울아산병원을 비롯한 전국의 약 50개의 병원에서 환자를 모집할 예정으로 약 1,000명의 환자를 모집할 예정이다.

### 4. 연구 기간

- 1) 연구 예정 기간: 2013년 9월~2023년 8월 31일(10년)
- 2) 지원자 모집 기간: 2013년 9월~2016년 8월 31일(3년)

### 5. 연구방법

#### 1) 입적 기준: 다음 사항을 모두 만족하는 환자

- ① 비가역적 기류 제한(airflow limitation): ‘비가역적 기류 제한’은 기관지확장제 후  $FEV_1/FVC < 0.7$ 로 정의함.
- ② 만 18세 이상

#### 2) 제외 기준: 다음 사항 중 하나만 해당하여도 연구대상에서 제외함.

- ① 결핵 후 폐파괴(tuberculous destroyed lung): 결핵 등 감염성 질환의 후유증으로 폐파괴가 상당히 있는 경우로 단순 흉부 전후 촬영으로 판단하여 lobe 하나 또는 그 이상의 폐파괴가 있는 것으로 정의함.
- ② 기관지 확장증: 흉부 CT에서만 발견된 경증의 기관지 확장증만이 동반된 경우는 포함할 수 있음.
- ③ 폐절제술 상태
- ④ 다른 질환(예, 암, 심부전)으로 예상 여명이 1년 미만인 자
- ⑤ 최근 8주 내에 감기나 급성악화 그리고 기타 호흡기 질환(예, 폐렴)이 있었던 경우

Table 1. Outcomes measured in the Korean Obstructive Lung Disease Extended Cohort Study

	Enrollment	Every 1 year	Every 3 year	Termination
Informed consent	○			
Demographic data	○			
Differential diagnosis of COPD and asthma	○			
Smoking history	○	○	○	
Chronic bronchitis symptom	○		○	
mMRC dyspnea score	○	○	○	
COPD assessment test (CAT)	○	○	○	
Charlson comorbidity index	○		○	
History of exacerbation (admission)	○	○	○	Drop out/ Death
History of respiratory medications	○	○	○	
Body mass index	○		○	
Spirometry (Pre- & post-bronchodilator)	○	○	○	
Diffusing capacity	○		○	
Lung volume (optional)	△		△	
6-min walk distance test (optional)	△		△	
Chest CT, COPD	○		○	
Blood samples for genetic study	○		○	

○: essential, △: optional

### 3) 평가항목

등록방문, 매 1년, 매 3년 및 종료시 각 방문별 평가항목은 Table 1과 같다.

## 6. 맺음말

앞으로 진행될 KOLD Extended Cohort Study를 통해 COPD 다양성 연구, 예후 연구, 유전자 연구, 영상 연구 등 다양한 분야에서 연구 성과를 얻을 수 있을 것이다. 학문적으로는 임상연구의 기반을 확보하고 국제 다기관 임상시험을 유치할 수 있는 근간을 이루며 환자 맞춤형치료법 개발에 한 걸음 더 나아갈 수 있을 것이다. 또한 사회적으로 COPD의 인지도 향상과 진료지침 확산을 통한 환자진료의 표준화를 이룰 수 있을 것이다. 뿐만 아니라 이러한 국내 연구 성과를 아시아권으로 확대하여 아시아 연구자 네트워크(Asian Network for Obstructive Lung Disease, ANOLD)를 통해서 아시아 COPD 연구에 선도적 역할을 할 수 있기를 기대한다.

## 참 고 문 헌

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
2. 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.
3. Rennard SI, Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:878-83.
4. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
5. 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.
6. Park TS, Lee JS, Seo JB, Hong Y, Lee SW, Huh JW, et al. Study design and outcomes of Korean Obstructive Lung Disease (KOLD) Cohort Study. *Respirology* 2013;18(Suppl 1):1-8.

## 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 대한의학학술지편집인협의회에서 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

**OLD**  
*Obstructive Lung Disease*

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

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

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

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

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

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 \_\_\_\_\_

## 폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 2, Number 1 January, 2014

발 행 일: 2014년 1월 21일

편 집 장: 이상도

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

발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원

(138-736) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

아산교육연구관2관 2층

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

E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) [www.copd-asthma.co.kr](http://www.copd-asthma.co.kr)

편집제작: (주) 메드랑

서울시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

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

E-mail) [info@medrang.co.kr](mailto:info@medrang.co.kr), Homepage) [www.medrang.co.kr](http://www.medrang.co.kr)

# OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)