



OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 04 | Number 01

JANUARY 2016



- I. 천식치료에서 LAMA의 역할
- II. COPD의 임상적 표현형 및 Endotype
(Clinical Phenotype and Endotype of COPD)
- III. Phenotypes of Asthma: 중증천식 중심으로
- IV. 흡입용 스테로이드제와 결핵
- V. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 위험성
- VI. 국건영 자료를 이용한 국내 천식 유병률 및 발병률 현황
- VII. 지역사회 코호트에서 만성폐쇄성폐질환의 유병률과 발생률
- VIII. 산화스트레스와 항산화효과가 만성폐쇄성폐질환의 발생과 악화에 미치는 영향
- IX. COPD 악화 시 항생제 역할 및 실제
- X. COPD의 치료: 새로운 치료제와 병합요법



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

I. 천식치료에서 LAMA의 역할	1
구현경 (인제대학교 의과대학 일산백병원 호흡기내과)	
II. COPD의 임상적 표현형 및 Endotype (Clinical Phenotype and Endotype of COPD)	5
김유일 (전남대학교병원 호흡기내과)	
III. Phenotypes of Asthma: 중증천식 중심으로	10
김상하 (연세대학교 원주의과대학 내과학교실)	
IV. 흡입용 스테로이드제와 결핵	15
이창훈 (서울대학교병원 내과)	
V. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 위험성	18
민경훈 (고려대학교 의과대학 고려대학교구로병원 호흡기내과)	
VI. 국건영 자료를 이용한 국내 천식 유병률 및 발병률 현황	23
박소영 ¹ , 권혁수 ¹ , 김 호 ² , 양현중 ² , 조유숙 ¹ (¹ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, ² 서울대학교 보건대학원, ³ 순천향대학교 의과대학 부천병원 소아과)	
VII. 지역사회 코호트에서 만성폐쇄성폐질환의 유병률과 발생률	33
김영삼 ¹ , 임아영 ¹ , 박보람 ² , 원성호 ² (¹ 연세대학교 의과대학 내과학교실, ² 서울대학교 보건대학원)	
VIII. 산화스트레스와 항산화효과가 만성폐쇄성폐질환의 발생과 악화에 미치는 영향	37
이한별 ¹ , 김우진 ² , 양세란 ¹ (강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 ¹ 흉부외과, ² 호흡기내과)	
IX. COPD 악화 시 항생제 역할 및 실제	43
최혜숙 (동국대학교 의과대학 경주병원 호흡기내과)	
X. COPD의 치료: 새로운 치료제와 병합요법	49
오연목 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	

구현경

인제대학교 의과대학 일산백병원 호흡기내과

Asthma is a prevalent disease, and it can cause serious attack and even death. The treatment strategy for asthma still needs effective controller, considering number of asthma patients do not achieve asthma control status. The role of long acting muscarinic antagonist (LAMA) had been evaluated in asthma treatment by several trials. These studies confirmed, tiotropium consistently enhances lung function and peak expiratory flow rate in uncontrolled asthma without serious adverse events. Efficacy of tiotropium for asthma control is optimally expected.

Key Words: Asthma, Long acting muscarinic antagonist, Respiratory function

Corresponding author: Hyeon-Kyoung Koo, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Daehwa-dong 2240, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7013, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: gusrud9@paik.ac.kr

1. 서론

천식은 전 세계적으로 약 3억 명 이상의 환자가 존재하며¹, 서구화 및 도시화가 진행되면서 저개발국에서의 유병률은 점차 증가추세이다². 하지만 여러 연구에 따르면 많은 수의 천식환자들이 충분한 조절상태에 이르지 못하여 잦은 응급실 방문과 입원, 사망하고 있다. 최근 유럽에서 시행된 연구에서는 실제 25~45%의 환자가 천식조절이 되지 않았고³, 환자 순응도를 철저히 관리한 임상연구에서도 20% 정도의 환자가 천식조절에 도달하지 못하였다⁴. 전 세계적으로 약 25만 명의 천식환자가 매년 사망하는 것으로 알려져 있는데, 이는 대부분 불충분한 치료와 급성악화에 기인하며¹ 효과적인 천식 치료제의 필요성을 시사한다. 이를 위해 기존에 사용하는 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)와 지속성베타작용제(long acting β_2 adrenergics, LABA) 외에 또 다른 기관지 확장제인 지속성항콜린제(long acting muscarinic antagonist, LAMA)가 새로운 해결책이 될 수 있을 지에 대한 관심이 지속되었고, 여러 무작위 대조군 연구에서 보인 효과를 바탕으로 2015년 GINA 천식진료지침에서는 step 4와 5의 성인 천식환자에 대한 tiotropium의 병합요법이 적응증에 추가되었다. 본 종설에서는 무작위 대조군 연구결과를 통해 각 단계의 천식환자에서 지속성항콜린제의 효과 및 역할에 대해 정리해보고자 한다.

2. 본문

1) 고용량 흡입스테로이드 및 지속성베타작용제와의 병합요법

2011년 Kerstjens 등⁵은 고용량 ICS와 LABA를 사용함에도 천식관련 증상이 조절되지 않고(asthma control questionnaire (ACQ) ≥ 1.5), 폐기능 저하를 보이는($FEV_1 \leq 80\%$, $FVC \leq 70\%$) 107명의 중증천식 환자를 대상으로 tio-

tropium을 추가하는 무작위 양측눈가림 교차설계 연구를 수행하였다. 연구대상의 평균 기관지확장제 사용 후(post) FEV₁은 65.3%였고, 이들을 세 군으로 나누어 tiotropium respimat 10 μg qd, tiotropium respimat 5 μg qd, placebo를 기저 사용하던 고용량 ICS와 LABA에 8주 간 추가 투여하였으며 휴약기를 두어 각 군을 교차시켰다. 주 평가변수는 peak FEV₁ 변화로 tiotropium 10 μg 군 및 5 μg 군에서 각각 170 mL, 139 mL 증가되었고, 최대호기유속(peak expiratory flow, PEF)은 15.3 L/min, 7.9 L/min 호전되었다. 심각한 부작용은 세 군 모두에서 보이지 않았다. 이후 Kerstijnen과 Bateman 등은 동일한 환자군에게 tiotropium respimat 5 μg qd와 placebo를 추가 투여하는 대규모 임상시험을 다시 진행하였고, 총 912명에게 48주 투여 결과를 비교하였다(PrimoTinA)⁶. 이 연구에서 trial 1에서는 24주 후 peak FEV₁이 86 mL, morning PEF가 21.5 L/min 증가되었고, trial 2에서는 peak FEV₁ 154 mL, morning PEF 23.3 L/min의 증가되었으며, 천식악화와 중증 급성악화 모두 유의하게 감소되었다. 천식조절정도(ACQ)와 천식 관련 삶의 질(asthma quality of life questionnaire, AQLQ)에 대해서는 trial 1은 유의한 차이를 보이지 못했으나, trial 2에서는 유의하게 호전되기는 하였으나, minimally clinically important difference (MICD)에 미치지 못하는 수준이었다. 이 연구에서 역시 유의할 만한 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

2) 중등도 용량의 흡입스테로이드와의 병합요법

Bateman 등⁷은 β₂-adrenergic receptor gene의 Arg/Arg 단일염기다형성을 가지고 있는 천식환자들 중 중등도 이상의 ICS (±LABA)를 사용함에도 폐기능 저하를 보이는(기관지확장제 사용 전(pre) FEV₁ ≤90% with LABA, preFEV₁ ≤80% with ICS only) 385명의 환자들을 대상으로 tiotropium respimat 5 μg qd, salmeterol 50 μg bid, placebo의 세 군으로 나누어 병용투여하고 16주 후의 결과를 비교하였다. Tiotropium 군은 placebo 군에 비하여 평균 morning PEF의 유의한 증가를 보였고(20.7 L/min), salmeterol 군에 비해 비열등함을 증명하였으나, 호흡곤란이나 천식조절정도(ACQ), 천식관련 삶의 질(AQLQ) 부문에서는 salmeterol 같은 유의한 호전을 보이지는 못하였다. 이후 Kerstjens과 Bateman 등은 다시 중등도의 ICS (±LABA)를 사용함에도 천식관련 증상이 있고(ACQ-7 ≥1.5), 폐기능의 저하가 있는(preFEV₁ 60~90%) 천식환자 2,103명을 대상으로 tiotropium respimat 5 μg qd, tiotropium respimat 2.5 μg qd, salmeterol 50 μg bid, placebo의 네 군으로 나누어 24주 후 peak FEV₁과 trough FEV₁을 비교하였다(MezzoTinA)⁸. Peak FEV₁은 tiotropium 5 μg, tiotropium 2.5 μg, salmeterol 군에서 각기 185 mL, 223 mL, 196 mL 통계적으로 유의하게 증가하였고, trough FEV₁은 146 mL, 180 mL, 114 mL 증가, morning PEF는 24.3 L/min, 25.4 L/min, 24.8 L/min 증가하였다. 저자들은 이 연구에서 tiotropium 5 μg 군과 tiotropium 2.5 μg이 별다른 결과 차이를 보이지 않은 것은 tiotropium 2.5 μg 군에 기관지확장제 가역성이 더 높은 환자가 많이 포함되어서라고 설명하였다. 이 연구에서 tiotropium 2.5 μg 군은 중증 급성악화와 천식의 악화까지의 시간을 증가시켰지만, tiotropium 5 μg은 모두 유의하지 않았고, salmeterol은 천식의 악화까지의 시간만 늘려주었다. MCID 이상의 삶의 질 향상을 가져온 환자의 비율은 세 군 모두에서 유의하게 증가하였으며, 약제 사용 관련하여 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

3) 저용량 흡입스테로이드와의 병합요법

2010년 NEJM에 Peters 등⁹은 저용량 ICS (beclomethasone 80 μg bid) 사용에도 폐기능이 저하되어 있고(FEV₁ 40~70%), 천식증상이 지속되는(일주일에 6회 이상의 천식증상 및 증상완화제 사용, 2회 이상의 야간증상) 성인 천식환자 210명을 대상으로 14주간 tiotropium handihaler 18 μg qd 또는 salmeterol 50 μg bid를 추가한 군과, beclomethasone 용량을 2배로 증량한 군(160 μg bid)의 치료효과를 비교하였다(TALC). Morning PEF는 tiotropium 군에서 ICS 증량 군에 비해 25.8 L/min 증가하고, salmeterol 군에서는 19.4 L/min 증가하였으며, 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. PreFEV₁은 tiotropium 군에서는 ICS 증량 군에 비해 100 mL의 유의한 증가를 보였으나, salmeterol 군은 유의한 차이를 보이지 못하였다. 천식조절수준(ACQ)과 천식관련 삶의 질(AQLQ) 측면에서는 tiotropium 군과 salmeterol 군 모두 유의한 호전을 보였으나 두 군 모두 MCID에 미치지 못하는 수준이었다. 이후 Paggiaro 등¹⁰이 저용량 ICS 사용 중 폐기능 저하(FEV₁ 60~90%)와 천식관련증상(ACQ ≥1.5)를 보이는 465명

의 천식환자를 대상으로 tiotropium respimat 5 μ g, tiotropium respimat 2.5 μ g, placebo를 추가하여 12주 후 치료 효과를 비교하였다(GraziaTinA study). Peak FEV₁은 tiotropium 5 μ g과 tiotropium 2.5 μ g에서 각기 128 L/min, 159 L/min 증가하였고 mean PEF 또한 양 군에서 유의하게 증가되었다. 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

4) Tiotropium respimat의 적절한 용량

중등도 이상의 ICS에 tiotropium respimat 병합요법의 효과를 보고자 했던 MezzoTinA study와 저용량 ICS에 tiotropium respimat 병합요법의 효과를 비교한 GraziaTinA study 모두에서 tiotropium 2.5 μ g을 사용한 군에서 통계적으로 유의하지는 않으나 수치 상으로 tiotropium 5 μ g에 비해 더 높은 FEV₁의 증가를 보고하였으나, Ohta 등¹¹이 일본에서 시행한 tiotropium의 장기 효과를 비교한 연구를 보면 결과는 비교적 명확하다. 이들은 중등도의 ICS 사용에도 천식관련증상이 있고(ACQ7 \geq 1.5) 폐기능 저하(FEV₁ 60~90%)된 천식환자 285명을 대상으로 tiotropium respimat 5 μ g qd, tiotropium respimat 2.5 μ g qd, placebo 세 군으로 나누어 52주 후 치료 효과와 안정성을 비교하였다. 24주 후 tiotropium 5 μ g과 2.5 μ g 양 군 간에 유의한 효과 차이를 보이지는 않았으나, 52주 후 tiotropium 5 μ g 군에서 tiotropium 2.5 μ g 군에 비해 유의한 trough FEV₁의 증가(112 mL)와 trough PEF의 증가(34.2 L/min)를 보고하였기 때문에 천식 환자에 대하여 tiotropium respimat을 추가할 때는 5 μ g의 용량을 사용하는 것을 추천할 수 있겠다. 이 연구에서 tiotropium의 52주 장기 사용 후에도 심혈관사건을 포함한 특별한 부작용은 차이를 보이지 않았다.

3. 결론

Tiotropium의 병합요법은 흡입스테로이드 사용에도 불구하고 증상조절이 잘 되지 않고 폐기능 저하가 있는 천식환자에서 폐기능과 최대호기유속을 호전시키고, 급성악화의 빈도를 감소시켜 효과적인 천식 조절에 도움이 될 것으로 기대된다. 현재 COPD 환자를 대상으로 사용 중인 약물이며 임상시험결과로는 비교적 안전한 것으로 여겨지지만, 향후 장기간 사용 시의 안전성과 실효성에 대한 추가 연구가 필요하다.

References

1. World Health Organization, Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases 2007. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
3. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010;19:150-7.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
5. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
6. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
7. Bateman ED, Kommann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
8. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-

- bo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:367-76.
9. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
 10. Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova Z, et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.017. [Epub ahead of print]
 11. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat® Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PLoS One* 2015;10:e0124109.

김유일

전남대병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disorder that has many clinical phenotypes and endotypes. Clinical phenotypes include the groups of patients with similar clinical characteristics, prognosis, or therapeutic needs such as frequent exacerbators or asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Endotypes represent subtypes of patients defined by a distinct biological or pathophysiological mechanism such as the patients with persistent systemic inflammation or raised eosinophils. Recently, several new potential COPD clinical phenotypes and endotypes with biomarkers have been suggested. All these developments should pave the way towards personalized tailored treatment of COPD and a reclassification of complex COPD diseases. Pharmacotherapy can be tailored according to each phenotypes with available bronchodilators and anti-inflammatory drugs targeting specific biomarkers. However, study for many COPD phenotypes with personalized medicine is very limited and it should be more evaluated.

Key Words: COPD, Clinical phenotype, Endotype

Corresponding author: Yu-Il Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: kyionly@chonnam.ac.kr

1. 서론

COPD의 여러 표현형이 지금까지 알려져 왔고, 이러한 표현형은 크게 임상적 표현형과 endotype으로 나뉘볼 수 있다. 임상 증상이나 outcome (예: 급성악화군, 기관지염이나 폐기종군, asthma-COPD overlap syndrome: ACOS 등)에 따른 임상적 표현형과^{1,2}, 병태생리학적 기전에 따른 호산구나 Th2세포 증가형, 세균 집락군, α -1 antitrypsin (α 1AT) deficiency 등으로 분류되는 endotype이 있다^{2,6}. 이외에도 COPD 표현형을 영상의학적으로 chest CT 소견 (폐기종의 정량화, 소기도 질환의 정량화, 기도 크기 및 기도벽 변화)에 따라서 분류하고, 영상의학적 표현형과 호흡생리학적 지표들과의 연관성이 높음이 보고되고 있다^{7,8}. 이러한 다양한 표현형에 대한 연구는 표현형에 따라 다른 예후를 보이거나, 표현형에 따른 맞춤 치료법 개발로 COPD 치료 및 예후 개선을 위함이 주 목적중의 하나이다. 이에 본 논문에서는 COPD 표현형 중에서도 실제 임상에서 치료법과 연관된 대표적인 임상적 표현형을 중심으로 기술하였고, 최근 소개된 endotype² 등에 대해서는 간단히 문헌고찰과 함께 기술하였다.

2. 임상적 표현형 및 Endotype (Clinical Phenotype and Endotype of COPD)

잦은 급성악화군^{9,10} 1년에 2회 이상 악화를 보이는 경우나 입원할 정도로 심한 악화가 연 1회라도 있었던 경우를 주로 일컫는다. 이러한 환자군들의 대표적인 특징으로, 급성 악화가 자주 일어나는 것을 예측할 수 있는 가장 좋은 지표는 이전 급성악화 병력으로 알려져 있다. 기류제한이 심해짐에 따라 급성악화 빈도가 증가하고 입원, 사망도 증가한다^{10,11}. 이러한 환자에서 지속형기관지 확장제 등 약물치료로 급성악화빈도를 낮출 수 있으며^{11,12}, 해당 약제로 longlong-acting β -agonists (LABA)/흡입용스테로이드 복합제, roflumilast와 azithromycin 등이 있다. 특히 long-acting muscarinic antagonists (LAMA; e.g. tiotropium, glycopyrronium)은 exacerbation frequency를 20% 이상 감소시킬 수 있다는 보고가 있다(GLOW2 trial)¹³. LABAs 약제에 대한 메타분석에서도 급성악화를 20% 정도 낮출 수 있었지만, formoterol의 경우에는 ICS와 함께 사용하였을때만이 급성악화 예방효과가 있었다. Salmeterol의 경우에는 단독 사용으로도 악화빈도를 줄일 수 있었다. LAMA/LABA 복합제 사용으로도 급성 악화빈도를 낮출 수 있으며, 대표적으로 SPARK study (indacaterol and glycopyrronium)에서는 the combination only reduced exacerbations by a further 12% over monotherapy¹⁴. Macrolides의 anti-inflammatory effects로 이용한 치료연구 보고에서는, azithromycin 사용으로 첫 악화 발생시기를 174일에서 266일로 늦추는 효과가 있음이 보고되었다¹⁵. 그러나 약제 내성균 발생 위험성이 있다는 문제점이 제기되고있다¹⁶.

만성기관지염은 최소 2년 동안 3개월 이상 지속되는 가래 증상을 보이는 경우로¹⁷, 외국 문헌 보고에서는 COPD 환자의 45%에서 만성기관지염 형태로 나타남을 보고하였다¹⁸. 이러한 질환군의 특징을 가진 환자는 보다 더 급성 악화빈도가 흔하며 폐기능 저하 속도가 더 빠른 것으로 알려지고 있다¹⁹. 만성기관지염 임상상을 보이는 경우들에 대한 특이적인 치료약제에 대한 보고가 되어지고 있는데²⁰, 특히 Roflumilast는 만성기관지염을 가진 COPD 환자의 악화 예방효과와 함께 일부 FEV1 개선효과도 있는 것으로 보고되었다²¹. Mucolytics도 일부 급성악화를 낮추는 효과가 강하지는 않지만 일부 효과 있음이 보고되었다²².

NETT (National Emphysema Treatment Trial) study에서 보고된 폐상부에 주로 국한된 폐기종(upper zone dominant emphysema)을 가진 COPD 표현형 환자들에게는 폐용적축소절제술(lung volume reduction surgery, LVRS)이 좋은 치료 옵션이 되는 것으로 알려졌다²³. 이러한 표현형 환자 치료로 최근에는 endobronchial valves를 이용한 폐용적축소술도 시행 중이며²⁴, 다른 기저 유전적 위험인자도 가지고 있는 것으로 알려지고 있다²⁵.

이외에도 COPD 환자의 호흡부전증은 저산소증이나 고탄산혈증 형태로 각각 달리 나타날 수 있는데, 저산소증 COPD군에서는 long-term oxygen therapy (LTOT; oxygen for >15 h per day)^{26,27}를 고탄산혈증을 보이는 환자군에게는 비침습적양압환기기(noninvasive ventilation, NIV)를 적용할 수 있다²⁸.

호산구성 COPD는 천식과 중복(천식/COPD중복증후군)될 가능성이 있어서 논란이 있지만, COPD 환자의 객담이나 혈액내 호산구수가 증가한 경우(blood eosinophil counts >2%)에는 스테로이드에 대한 반응이 좋다는 최근 보고가 되어지고 있다^{29,30}. 천식/COPD 중복 증후군(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다^{31,32}. 즉 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 지속적인 기류제한을 동시에 함께 갖는 증후군이다. 두 질환은 기도염증이라는 공통된 병태생리를 가지고 있지만³², 중복증후군 진단기준으로 나라와 연구자마다 조금씩 다르며 아직까지 일반적으로 통용되는 진단 기준 및 치료 기준은 정립되지 않은 실정이다³³. 폐기능검사를 기준으로 하면, 기관지확장제 투여 후 FEV1/FVC <70%인 비가역성 기류 제한을 보이면서 메타콜린 혹은 만니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다³⁴. 스페인 연구자들은 그 외에 임상양상을 추가하여 주 진단기준³¹으로 1) 기관지확장제 투여 후 FEV1 \geq 15%이면서 \geq 400 mL의 증가 2) 객담 내 호산구 증가 3) 40세 이전의 천식 진단을, 부 진단기준으로 1) 총 IgE의 증가 2) 아토피 과거력 3) 기관지확장제 투여 후 FEV1 \geq 12%이면서 \geq 200 mL의 증가가 2번 이상 나타남을 제시하였고, 이 중 주 진단기준이 2개 이상이거나 주 진단기준이 1개이면서 부 진단기준이 2개 이상 충족되면 ACOS로 진단할 것을 제시하였다. 기존의 연구에서 ACOS 환자들의 임상 양상은 각각의 질환에 비해 나쁜 편으로, 천식이나 COPD 환자에

비해 삶의질이 낮으며, 잦은 악화와 입원을 경험하였다³⁵. 또한 ACOS가 아닌 COPD 환자와 비교해도 훨씬 더 자주 응급실을 방문하였고, 자주 입원하였으며, 의료비 지출도 많았다³⁶. 일반적으로 ACOS 환자들에서 흡입스테로이드의 투여를 고려해야 하며, 천식환자의 치료와 비슷하게 증상조절, 폐기능 및 객담 호산구 유무에 따라 용량을 조절해야 하지만, ACOS 환자들을 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구가 없어서 향후 이에 대한 연구가 필요하겠다.

Biomass와 같은 환경오염에 의한 COPD는 주로 개발도상국 여성에게 흔하며³⁷, 폐기종보다는 주로 기도 변형을 동반 하는 경우(airway predominant phenotypes)가 흔하다. 또한 기관지 과민성과 천식/COPD 중복증후군 형태를 나타내는 경우가 많다^{38,39}. 이는 이러한 환자군에게는 흡입용 스테로이드 치료제가 효과가 있을 것임을 시사하나 이에 대한 임상연구가 아직 거의 없는 실정이다.

전신 염증반응(systemic inflammation)을 가진 표현형⁴⁰은 ECLIPSE 연구에 의하면 약 16% 환자가 이에 해당되었으며, 사망률과 악화력이 높은 것으로 보고 되어지고 있다. 하지만 이러한 군에서 다른 치료를 적용해야 될지에 대해서는 연구된 바가 없다.

COPD 환자의 30~70%에서는 기도내 세균집락(bacterial colonization, 주로 $>1 \times 10^6$ cfu · mL⁻¹)을 가지고 있으며, 이러한 환자들은 가래 색깔, 악화빈도가 증가하며 호흡기 염증반응이 증가하므로 하나의 표현형으로 인식되고 있다^{41,42}. 이에 대해서는 moxifloxacin⁴³이나 macrolides를 이용한 급성악화 빈도 감소 등 치료 효과가 일부 보고되고 있다.

이외에도 다양한 표현형으로 기관지확장증⁴⁴, 과거력상 폐결핵 병력⁴⁵, 폐동맥 고혈압⁴⁶, 폐암, 심혈관계질환 등 동반질환에 따른 표현형 연구가 보고되어지고 있다. 그러나 이러한 환자에서도 동일한 기관지 확장제 등 동일한 COPD 약제를 사용해야 되는지, 또는 그 효과는 어떤지에 대해서는 추후 연구가 필요한 실정이다.

3. 요약

COPD는 다양한 임상적 표현형과 endotypes으로 이루어져 있다. 예후 및 치료 약제 선정 등과 밀접한 관련이 있는 대표적인 잦은 급성악화군(frequent exacerbators), 천식/COPD 중복 증후군(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS), 만성기관지염 등이 있다. 임상적 표현형의 기초가 되는 병태생리학적 표현형인 endotypes으로는, persistent systemic inflammation 및 eosinophils 증가를 동반한 COPD가 있다. 최근 각각의 표현형에 대한 치료제 개발이 이루어지고 있다. 그러나 이외의 다양한 여러 표현형에 따른 치료나 다기관 연구가 부족한 실정으로 향후 이러한 각각의 표현형에 대한 치료 연구를 통해서 향후에는 각 표현형에 따른 맞춤치료 시대가 다가오리라 기대한다.

References

1. 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.
2. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015;385:1789-98.
3. O'Neil SE, Lundbäck B, Lötvall J. Proteomics in asthma and COPD phenotypes and endotypes for biomarker discovery and improved understanding of disease entities. *J Proteomics* 2011;75:192-201.
4. Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:18-23.
5. Blasi F, Chalmers JD, Aliberti S. COPD and bronchiectasis: phenotype, endotype or co-morbidity? *COPD* 2014;11:603-4.
6. Antoniu SA. Phenotype/endotype-driven therapy in COPD: potential economic implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013;13:421-3.
7. Kim YI, Schroeder J, Lynch D, Newell J, Make B, Friedlander A, et al. Gender differences of airway dimensions in anatomically matched sites on CT in smokers. *COPD* 2011;8:285-92.
8. Mohamed Hoessein FA, Schmidt M, Mets OM, Gietema HA, Lammers JW, Zanen P, et al. Discriminating dominant

- computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. *Respir Med* 2014;108:136-43.
9. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2013;11:181.
 10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
 11. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
 12. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
 13. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.
 14. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
 15. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 16. Simoons S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis—author response to letter to the editor. *Respir Med* 2014;108:1065.
 17. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
 18. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González-moro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2013;107:724-31.
 19. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
 20. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:228-37.
 21. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
 22. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD001287.
 23. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
 24. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
 25. DeMeo DL, Hersh CP, Hoffman EA, Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:42-8.
 26. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
 27. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
 28. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
 29. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J*

- Respir Crit Care Med 2012;186:48-55.
30. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:193-8.
 31. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
 32. Bleeker ER. Similarities and differences in asthma and COPD. The Dutch hypothesis. *Chest* 2004;126(2 Suppl):93S-5S; discussion 159S-61S.
 33. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
 34. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
 35. Kim MA, Noh CS, Chang YJ, Hong YK, Lee JS, Lee SW, et al. Asthma and COPD overlap syndrome is associated with increased risk of hospitalisation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:864-9.
 36. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.
 37. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66:232-9.
 38. González-García M, Torres-Duque CA, Bustos A, Jaramillo C, Maldonado D. Bronchial hyperresponsiveness in women with chronic obstructive pulmonary disease related to wood smoke. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:367-73.
 39. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol* 2014;50:318-24.
 40. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
 41. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-8.
 42. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans J, Van't Veer NE, Ermens AA, Pelle AJ, et al. Influence of macrolide maintenance therapy and bacterial colonisation on exacerbation frequency and progression of COPD (COLUMBUS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012;13:82.
 43. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD. *Eur Respir J* 2009;34:1066-71.
 44. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:823-31.
 45. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:886-91.
 46. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292-301.



김상하

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

It is increasingly revealed that asthma is not a single disease, but a syndrome with vast heterogeneity in pathogenic mechanism, symptom severity, and treatment response. Approximately 10 to 20% of asthmatic patients remain refractory to current standards for its treatment. In the 1990s and 2000s, initial studies have attempted to define phenotypes of asthma. This review will discuss the present understanding of different asthma phenotypes and endotypes that lead to more targeted and personalized therapy to asthma, especially severe asthma.

Key Words: Asthma, Phenotype, Heterogeneity

Corresponding author: Sang-Ha Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20, Ilsan-ro, Wonju 26399, Korea
Tel: +82-33-741-0926, Fax: +82-33-741-0928, E-mail: sanghakim@yonsei.ac.kr

1. 서론

천식은 전통적으로 가역적인 기류제한과 기도과민성, 만성적인 기도염증으로 인한 다양한 임상증상들을 종합하여 정의되는 일종의 증후군이다. 발작적인 기침, 가슴답답함, 호흡곤란, 쌉쌉거림 등의 특징적인 증상들이 일중 변화 혹은 계절적인 변화를 보일 때 천식 진단을 고려한다. 발병시기, 아토피 유무, 흡연상태 등의 다양한 임상적인 정보와 함께 폐활량검사를 이용한 기도가역성의 확인 또는 최대호기유속 측정기를 통한 가역적인 기류제한을 확인하여 천식을 진단하도록 진료지침들은 권고하고 있다. 천식의 치료는 비특이적으로 항염증효과를 나타내는 흡입스테로이드를 기본으로 하여 흡입지속성베타작용제, 항류코트리엔제 등의 약제로 천식 조절 상태에 따라 단계를 조정하여 치료하도록 추천되고 있다.

앞서 기술한 바와 같이 진단과정에서 고려되는 여러 가지 임상적인 특성들이 실제로는 다양한 조합으로 개별 환자에서 확인되며, 이러한 이질성(heterogeneity)은 천식 환자의 약제에 대한 반응도, 고정된 기류제한, 급성악화의 빈도, 동반질환의 양상 등 치료, 예후와 관련된 지표들에 영향을 미친다^{1,2}. 그럼에도 불구하고 아직까지 천식 진료지침은 조절 상태에 따른 일반화된 단계별 치료만이 권고되고 있다. 이는 현재 진료지침의 근거가 되는 대부분의 임상시험들이 이러한 천식 환자들의 이질성이 고려되지 않은 연구들이었음에 기인한다. 하지만 대부분의 천식 환자들은 진료지침의 권고안에 따른 표준화된 치료로 천식 조절상태에 도달 가능하지만, 10~20% 환자들은 치료에 잘 반응하지 않는다^{3,4}. 진료지침에 의거하여 최대한 높은 단계의 치료로도 잘 조절되지 않는 이른바 중증천식 환자들은 비록 적은 수이지만 이들을 위해 지출되는 의료비용은 전체 천식 환자 비용의 30%로 천식 환자 관리의 중요한 부분을 차지한다.

최근까지 전체 천식 환자를 대상으로 질환의 이질성을 고려하여 이를 소집단화하고자 하는 연구분석들이 있었다. 이러한 연구들에서 사용되는 표현형(phenotype)이란 용어는 본래 유전형(genotype)과 대비하여 사용되었던 용어이다. 최근에는 이 용어가 '질환의 임상양상과 관련하여 개별 환자들간의 구별을 가능하게 하는 특성'을 기술하고자

할 때 사용되고 있다. 더 나아가 그 특성들이 생물학적, 병태생리학적 기전으로 설명이 가능한 경우에는 endotype이란 용어가 사용된다. 본 종설에서는 특별히 기존 치료에 잘 조절되지 않는 중증천식과 관련된 천식 표현형(endotype 포함)에 대하여 기술하고자 한다.

2. 중증천식의 임상적인 특성을 확인한 연구와 결과들

중증천식과 관련하여 중요한 대규모 연구들이 10여 년 전에 있었으며^{5,7}, 이들 연구결과에서 공통적으로 확인되는 중증천식의 임상적인 특성들은 다음과 같다. 중증천식 환자들은 급성악화가 자주 발생하며 응급실 방문 또는 입원이 필요한 정도의 중증 급성악화가 발생하고, 기저 폐기능이 낮으며 고용량의 흡입스테로이드나 경구스테로이드에 의존적인 특성이 있었다. 최근에 진행된 연구에서는 비부동염을 동반하거나 그로 인한 증상이 있는 경우, 흡연자이거나 혹은 직업적으로 가스, 분진, 흙 등에 노출되는 경우, 여성과 노령인 경우를 중증천식의 위험요소로 확인한 바 있다^{8,9}. 이외에도 발병연령, 기도확장제의 반응 정도, 고정된 기류제한, 아토피 유무, 비만, 호산구/호중구성 기도염증 등이 중증천식의 표현형을 결정짓는 요소들로 알려져 있다.

이러한 천식 표현형과 관련된 연구들은 환자들을 다양한 표현형으로 분류하여 분석함으로써 천식 발생의 위험요소를 확인하는 연구 결과들의 검증력을 향상시킨다. 또한 천식 표현형을 규명하는 연구들을 통하여 아직까지는 충분하게 밝혀져 있지 않은 천식의 생물학적 발병 기전에 대한 새로운 가설 검증의 기회가 마련될 수 있다. 더 나아가 기전으로 설명이 가능한 천식 endotype을 규명하는 것은 이에 맞는 특정 endotype의 특화된 표적치료제를 개발하고 사용 가능하게 하는 길을 열어줄 것이다.

3. 중증천식의 표현형/endotypes 소개

1) Early onset allergic (조기발병 알레르기천식형)

이 표현형에 속하는 중증천식 환자들은 어린 시절에 천식이 발생하고 알레르기 피부 반응에서 양성을 보인다. 이 중에서 어린 시절 발병할 당시부터 중증천식이었던 군과 오랜 시간에 걸쳐 점차 중증천식으로 진행한 군이 각각 어느 정도 차지하고 있는지는 잘 알려져 있지 않다. 하지만 전체 중증환자의 40%를 차지하는 이 표현형의 중증천식 환자는 질병의 이환 기간이 길고 알레르기 피부반응의 양성 개수가 많은 것이 특징으로 알려져 있다⁷. 유전적인 근거로는 아토피 또는 IgE 관련 Th2 유전자와의 관련성이 확인된 바 있으며, Th2 관련 유전자다형성의 개수가 많을수록 천식의 중증도가 높아지는 것으로 보고되었다^{10,11}.

이 표현형에 대한 생물표지자(biomarker)로서 가능성이 있는 것들은 Th2 염증반응과 관련이 있는 것으로 알려진 periostin과 호기산화질소 등이 있으며^{12,13}, 향후 임상적인 적용을 위해서는 생물표지자로서의 선택성(selectivity)이 확인되어야 하며, 스테로이드 치료를 유지하고 있는 환자에서도 지속적으로 확인 가능한지에 대한 검증이 필요하다.

치료와 관련하여서는 이 표현형을 대상으로 하는 임상시험은 없었으나, 알레르기 면역요법을 통한 효과를 기대할 수 있으며 IgE에 대한 단일클론항체인 omalizumab의 사용도 이 표현형에 대하여 더 효과적일지에 대한 향후 연구가 필요하다^{14,15}.

2) Late onset eosinophilic (후기발병 호산구천식형)

이 표현형의 환자들은 대부분 20대 후반에서 40대에 발병하며, 부비동 질환의 동반은 흔하지만 아토피피부염과 같은 다른 알레르기질환의 동반은 적다. 이 표현형과 유사한 특성을 보이는 aspirin exacerbated respiratory disease (AERD)는 일반적으로 성인이 되어서 발생하며 호산구증가와 부비동 질환 또는 비염 등의 동반을 특징으로 한다². AERD가 이 표현형의 하나의 아형이라면, 아마도 가장 많이 연구가 이루어진 아형이 될 것이다. AERD에서는 cysteinyl leukotriene (cysLT) 경로와 관련된 유전자의 변이들이 발표된 바 있으며^{16,17}, 이러한 결과들은 앞으로 여러 중증천식 코호트 내에서도 분석을 통하여 확인되어야 할 것이다.

호산구증가가 지속적으로 관찰될 수 있다는 것은 스테로이드 치료에 대한 불응(refractoriness)을 의미하는 것으로 이 표현형의 중요한 특성 중에 하나이지만 비특이적이다. 오히려 Th2 관련 시토카인인 IL-13과 IL-5은 스테로이드 사용으로 억제되기는 하지만 여전히 하기도와 비용종 등의 조직에서 관찰되고 있어서 더 중요한 생물표지자로 사용될 수 있을 것이다^{18,19}.

최근 IL-4/IL-13과 IL-5 통로를 차단하는 약제들의 임상시험이 중증천식 환자를 대상으로 진행이 되었다^{20,21}. 중증 호산구천식 환자를 대상으로 IL-5 단클론항체(mepolizumab)를 사용한 연구에서 mepolizumab은 말초혈액과 폐에 존재하는 호산구의 수를 감소시켰으며 급성악화를 줄였고, 전신적 스테로이드의 사용을 줄이는 효과를 보였다.

3) Obesity related (비만관련 천식형)

이 표현형에 속한 환자들은 주로 성인기에 발병하고 여성이 많으며 체질량지수가 높은 것을 특징으로 한다. 환자들은 대체로 증상이 심하고 중등도의 폐기능 저하를 동반하여 의료기관의 이용률이 높다. 이들은 다른 알레르기질환을 잘 동반하지 않으며, 지속적인 호산구 염증 소견을 보이기도 한다. 비만과 관련된 천식 표현형의 기전과 관련하여 아디포카인의 역할, 호산구의 지방조직에서 폐조직으로의 이동, 활성화된 대식세포의 면역학적인 변화 등이 그 기전으로 제안되고 있으나²², 이와 관련된 생물표지자의 개발은 아직 미흡한 상태이다.

4) Neutrophilic (호중구 천식형)

중증천식 표현형 중에서 호중구가 증가된 특성은 흡연과 관련이 있고 고용량의 스테로이드 치료가 필요한 표현형으로 잘 알려져 왔다. 이들은 폐기능이 떨어져 있으며 가슴컴퓨터단층촬영에서 공기결림(air trapping)이 관찰된다²³. 호중구 이외의 다른 생물표지자에 대한 연구는 부족하며, 마크롤라이드 항생제의 치료가 조절에 도움이 될 수 있다²⁴.

5) Smoker's (흡연자 천식형)

천식은 흡연을 시작하기 전이나 혹은 후에 모두 발생 가능하므로, 흡연자 천식의 표현형은 천식 자체가 가지는 이질성보다 더 복잡한 양상을 띠게 된다. 흡연자 천식환자들은 급성악화가 자주 발생하며, 폐기능이 떨어져 있고 스테로이드 치료에 반응이 좋지 않다고 알려져 있으나^{25,26}, 아직까지 유전적, 병태생리학적 기전이나 생물표지자 등에 대한 연구는 부족하다.

4. 결론

대규모 환자들을 대상으로 천식 표현형을 구분하여 소개한 연구 결과들이 소개되면서 천식이 가지고 있는 이질성을 극복할 수 있는 길이 모색되고 있다. 앞으로는 천식 환자들의 특성에 따라 구분하는 것을 넘어서서 표현형에 해당하는 기전의 발견과 이를 임상에서 활용할 수 있는 생물표지자를 개발하는 노력이 더욱 필요하다. 이러한 노력들은 특별히 기존 치료제로 조절되지 않는 중증천식 환자들을 위해서 더욱 필요하며, 기전을 기반으로 하는 표적치료제의 개발로 맞춤형 치료의 길이 열릴 것으로 기대된다.

References

1. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
2. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care*

Med 2004;170:836-44.

4. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
5. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
6. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al; TENOR Study Group. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32-9.
7. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405-13.
8. Lötvall J, Ekerljung L, Lundbäck B. Multi-symptom asthma is closely related to nasal blockage, rhinorrhea and symptoms of chronic rhinosinusitis-evidence from the West Sweden Asthma Study. *Respir Res* 2010;11:163.
9. Ekerljung L, Bossios A, Lötvall J, Olin AC, Rönmark E, Wennergren G, et al. Multi-symptom asthma as an indication of disease severity in epidemiology. *Eur Respir J* 2011;38:825-32.
10. Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, et al. Associations between total serum IgE levels and the 6 potentially functional variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:382-8.
11. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Yen YP, Peters SP, Wenzel SE, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:516-22.
12. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010;65:258-62.
13. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647-54.
14. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186.
15. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
16. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-600.
17. Van Sambeek R, Stevenson DD, Baldasaro M, Lam BK, Zhao J, Yoshida S, et al. 5' flanking region polymorphism of the gene encoding leukotriene C4 synthase does not correlate with the aspirin-intolerant asthma phenotype in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:72-6.
18. Saha SK, Berry MA, Parker D, Siddiqui S, Morgan A, May R, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:685-91.
19. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:837-42.
20. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Yen YP, Peters SP, Wenzel SE, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:516-22.
21. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
22. Kim SH, Sutherland ER, Gelfand EW. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:189-95.
23. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009;135:48-56.

24. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
25. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
26. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:127-33.

IV 흡입용 스테로이드제와 결핵

이창훈

서울대학교병원 내과

Key Words: 흡입용 스테로이드제, 결핵

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

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-4743, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@gmail.com

1. 서론

1990년 이래 사망자가 47%나 감소하는 등 커다란 진전이 있긴 하지만, 여전히 1년에 150만 명을 죽음에 이르게 하고 있는 결핵은 여전히 인류의 큰 위협임에 분명하다¹. 결핵은 HIV 감염을 비롯하여 저체중, 규폐증, 당뇨병, 만성콩팥병 등 질환이 있는 경우 재활성화되어 발병하는 경우가 대부분이다². 결핵 발병의 위험을 높이는 요인 중에는 약제가 있고 대표적인 것이 TNF- α 억제제²와 전신 스테로이드제³와 같은 면역억제제가 있다. 그런데 근래에는 만성 기도질환에서 널리 쓰이고 있는 흡입용 스테로이드제가 결핵의 위험을 높이는가에 대한 여러 연구가 발표되었다. 오늘은 이에 대해 간단히 정리해 보고자 한다.

2. 본론

1) 흡입용 스테로이드제가 결핵 위험을 높인다는 연구 결과들

이에 대해 첫 주목할 만한 연구는 캐나다에서 이루어졌다. 퀘벡지역 보험자료를 이용하여 427,648명을 분석한 이 연구에서 결핵 발생의 위험은 흡입용 스테로이드제를 1년 이내 사용한 경우 27% (RR, 1.27; 95% CI, 1.05~1.53), 30일 이내 사용한 경우 33% (RR, 1.33; 95% CI, 1.04~1.74) 유의하게 증가하는 것으로 나타났다⁴. 그런데 캐나다 지역은 결핵 감염의 유병률이 낮고 이에 따라 발생률도 낮은 지역으로 이 연구에서도 1990~2005년 사이에 겨우 564명의 결핵 환자만 확인되었다. 즉 흡입용 스테로이드제를 투약하는 환자의 대부분은 결핵 발생의 위험이 낮은 사람으로 효과가 저평가될 가능성이 있는 것이다. 이런 가운데 결핵의 유병률이 높은 한국에서 2편의 연구가 연달아 보고된다. 첫번째 연구는 한국의 국민건강보험 자료를 이용하였고 2007년에서 2010년 사이에 흡입용 약제를 한번이라도 쓴 적이 있는 1,341,299명에 대한 후향적 코호트 연구를 수행하였다. 총 4,146명의 결핵환자가 진단되었고 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)를 시행한 결과, 흡입용 스테로이드제를 30일 이상 투여한 경우 결핵 발생의 위험이 20% 더 높은 것으로 나타났다(OR, 1.20; 95% CI, 1.08~1.34). 이 연구에서는 용량-의존적으로 흡입용 스테로이드의 누적 용량이 증가함에 따라 결핵 위험이 더 높은 결과도 역시 확인하였다⁵. 이런 건강보험 자료는 대규모 자료라는 장점이 있다. 비록 엄격한 방식으로 결핵 발생을 정의하였긴 하지만, 청구자료의 한계상 결핵 진단의 불확실성과 같은 단점은 피할 수가 없다. 이에 비해 한국에서 나온 또다른 후향적 코호트 연구는 병원에서 추적관찰한 환자를 이용한 결과란 장점이 있다. 이 연구는 2000~2005년 사이에 만성폐쇄성폐질환으로 진단된

778명을 추적관찰하여 이 중 20명에서 결핵이 발생하였음을 확인하였다. 분석 결과, 가슴 X-선 검사에서 과거 결핵의 흔적이 있으면서 흡입용 스테로이드제를 투여한 경우는 가슴 X-선 검사에서 과거 결핵의 흔적이 없으면서 흡입용 스테로이드제를 투여하지 않은 대조군과 비교하여 25배 정도 결핵 발생의 위험이 높았다(HR, 24.95; 95% CI, 3.1~201.4). 가슴 X-선 검사에서 과거 결핵의 흔적이 없지만 흡입용 스테로이드제를 투여한 군도 대조군에 비해 9배 결핵 발생의 위험이 높았다(HR, 9.08; 85% CI, 1.01~81.4)⁶. 이런 후향적 코호트 연구 결과들에 이어 흡입용 스테로이드제를 이용한 무작위 임상시험들에 대한 체계적 문헌고찰 결과도 등장한다. 25개 임상시험 총 22,898명에 대한 메타분석 결과 흡입용 스테로이드제 치료는 결핵 발생의 위험을 2.3배 높이는 것으로 나타났다(peto OR, 2.29; 95% CI, 1.04~5.03)⁷.

2) 흡입용 스테로이드제가 왜 결핵 발생의 위험을 높이는가?

전신 스테로이드제가 결핵 발생의 위험을 높인다는 것은 잘 알려져 있고 흡입용 스테로이드제 역시 같은 기전일 것으로 이해되고 있다. 스테로이드는 대식세포(macrophage) 기능을 억제하고 살균능력을 떨어뜨리며 인터루킨-1과 TNF- α 생성을 줄이고 T 림프구의 활성화를 억제함으로써 결핵에 대한 면역작용을 감소시키는 역할을 한다고 알려져 있다^{8,9}. 비록 흡입용 약제는 전신 흡수가 적어 이에 따른 부작용이 적다는 장점이 있지만 약제의 일부는 폐실질까지 도달하여 전신 흡수가 발생한다. 또한 전신 스테로이드제에 비해 흡입용 스테로이드제는 보다 장기적으로 사용하는 경우가 많다. 따라서 흡입용 스테로이드제 역시 전신 스테로이드제에서 발생할 수 있는 부작용의 가능성이 있다는 우려가 있었고¹⁰ 결핵이 중요한 그 중요한 예로 확인이 된 것이다.

3) 흡입용 스테로이드제에 의한 결핵 발생의 위험은 과연 절대적으로 높은 수준인가?

상술한 바와 같이 흡입용 스테로이드제 투약이 실제 결핵 발생의 위험을 높인다고 봐야 할 것이다. 그렇다면 정말 임상적으로 의미있는 정도의 위험 증가인가? 메타분석의 결과를 보면 결핵이 유행하는 지역에서는 NNH (the number of needed to harm)가 909, 즉 909명에게 흡입용 스테로이드제를 투여하면 결핵 발생이 1명 증가해서 하고 비유행지역에서는 1,667명 치료당 1명이 발생하는 것으로 나타났다⁷. 이 정도의 NNH라면 사실 임상적인 의미는 크지 않다고 할 수 있다. 다만 이 메타분석에서 비유행지역에 비해 유행지역의 NNH가 1/2 수준이라는 말은 결핵의 유병률이 높으면 높을수록 흡입용 스테로이드제로 인한 결핵 발생의 위험도 더욱 클 수 있음을 시사한다. 이와 관련하여 상술한 한국에서 이루어진 후향적 코호트 연구 결과가 관심을 끈다. 이 연구에서는 약 3년 정도 추적관찰하였을 때 309명 흡입용 스테로이드제 투여하여 17명에서 결핵이 발생하였고 307명의 흡입용 스테로이드제 비투여군에서는 3명이 발생하여 300명당 대략 14명의 차이를 보이고 있다⁶. 즉 NNH가 21명 정도에 불과한 것이다. 하지만 이 연구는 평균 65세 이상이면서 대다수의 흡연자를 대상으로 한데다 결핵 환자가 20명 진단된 데 불과하다는 점은 고려해야겠다. 참고로 전신 스테로이드제를 투여받은 환자는 흡입 스테로이드제에 의한 추가적인 결핵 발생의 위험 증가는 없었다^{4,5}.

3. 결론

흡입용 스테로이드제는 전신 스테로이드제와 같은 기전으로 면역반응을 억제함으로써 결핵 발생의 위험을 증가시킨다. 결핵의 유병률도 높고 천식과 만성폐쇄성폐질환 등 흡입용 스테로이드제를 투여할 질병의 유병률도 높은 한국에서는 흡입용 스테로이드제에 의한 결핵 발생 위험 증가를 무시할 상황이 못된다. 약제의 투약 시 이런 정보를 바탕으로 모니터링을 잘하며 환자 관리를 해야할 것이다.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2015.

2. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8.
3. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19-26.
4. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
5. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
6. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
7. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, Shen LJ, Calverley PM, Löfdahl CG, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:1286-97.
8. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:219-37.
9. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976;84:304-15.
10. Patton JS, Fishburn CS, Weers JG. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:338-44.

민경훈

고려대학교 의과대학 고려대학교구로병원 호흡기내과

Inhaled corticosteroids (ICS) are commonly prescribed for patients with chronic obstructive airway diseases such as bronchial asthma and severe chronic obstructive pulmonary disease. Although their use improves quality of life and reduces exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease, it is associated with increased risk of pneumonia. The risk of pneumonia is associated with types of ICS, duration of use of ICS, and doses of ICS. However, all current studies find either no difference or a reduction in pulmonary-related mortality associated with the use of ICS. Clinicians should be evaluated as a balance between the benefits and the risks of ICS use for an individual patient with chronic obstructive pulmonary disease.

Key Words: Chronic obstructive lung disease, Inhaled corticosteroids, Pneumonia, Pneumonia related mortality

Corresponding author: Kyung Hoon Min, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University Medical School, 148, Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: +82-2-2626-3308, Fax: +82-2-2626-1166, E-mail: minkyunghoon@korea.ac.kr

1. 서론

흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)는 항염증 효과를 가지는 효과적인 약제로 대표적인 폐쇄성폐질환인 기관지 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)에서 기도 염증을 조절하기 위하여 사용되는 약물이다. 기관지 천식에서 흡입스테로이드의 사용은 천식 증상의 감소, 삶의 질 호전, 폐기능 개선, 기도과민성 감소, 기도 염증 조절, 악화의 빈도와 중증도 감소, 천식으로 인한 사망을 감소시킨다^{1,2}. COPD에서 흡입스테로이드의 사용은 논란의 여지가 있지만 폐기능이 정상 예측치의 60% 미만에서 지속기관지확장제의 병합 요법으로 사용했을 때 COPD 증상을 감소시키고, 건강 상태를 향상시키며, 급성 악화의 빈도를 감소시킨다^{3,4}.

흡입스테로이드를 사용하였을 때 구인두 칸디다증, 목소리 변형 등과 같은 국소 부작용과 함께 고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하였을 때 부신 기능의 억제, 골밀도 감소 등의 전신적 부작용이 발생할 수 있다. 또한 고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하였을 때 폐결핵의 발생의 위험성이 증가한다는 보고도 있다^{1,4}.

현재까지 연구 결과에 따르면 기관지 천식 환자에서는 흡입스테로이드의 사용이 폐렴 발생을 증가시키지 않는 것으로 보고하고 있다. 하지만 COPD 환자에서는 흡입스테로이드 사용이 폐렴의 발생을 증가시킨다는 최근 연구 결과와 함께 이를 다른 관점에서 반박하는 연구 결과들이 발표되면서 논란이 지속되고 있다. 이에 현재까지의 연구 결과를 바탕으로 COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 위험성에 대해서 정리해 보고자 한다.

2. 본론

1) COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 발생

2007년 6,000명 이상의 환자를 대상으로 진행된 대규모 무작위 대조군 연구인 Toward a Revolution in COPD Health (TORCH) 연구에서 최초로 흡입스테로이드를 사용한 환자에서 폐렴 발생이 증가된다고 발표한 이후(hazard ratio [HR], 1.64; 95% confidence interval [CI], 1.33~2.02)⁵, Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE) 연구를 포함한 대부분의 무작위 대조군 연구에서 유사한 연구 결과를 발표하였다(HR, ~1.90 [95% CI, 1.04~3.49] to 3.09 [95% CI, 1.34~7.12])⁶⁻¹⁰. 또한 6,235명을 대상으로 한 코크란 메타 분석에서 역시 흡입스테로이드 사용이 폐렴 발생 증가와 관련되어 있음을 보고하였다(odd ratio [OR]: 1.56, 95% CI: 1.30~1.86)¹¹. 언급된 무작위 대조군 연구 결과는 폐렴의 진단에 있어 체계적인 진단과 영상의학적 확인이 결여되어 있는 무보정 이상 반응 보고에 의존하였다는 제한점을 갖고 있었다. 하지만 이를 보정한 여러 대규모 관찰 연구에서도 흡입스테로이드의 사용이 폐렴 발생을 증가시킨다는 기존의 연구와 같은 결과를 보여주었다(HR, 1.10 [95% CI, 1.08~1.13] to 2.65 [95% CI, 1.25~5.61])¹²⁻¹⁶. 현재까지의 연구 결과를 종합하면 COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용은 폐렴 발생을 증가시키는 것으로 판단된다. 특히 흡입스테로이드를 사용하고 있는 COPD 환자 중 55세 이상의 연령, FEV₁ 50% 미만, 최근 1년 동안 COPD 악화 경험, 호흡곤란 악화, 신체비만지수가 25 kg/m² 미만의 임상적 특징이 있는 경우가 위험 요소로 판단된다^{17,18}.

2) COPD 환자에서 흡입스테로이드 종류 따른 폐렴 발생

COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용에 의한 폐렴 발생을 보고한 대부분의 앞서 언급된 기존 연구들은 흡입스테로이드 단독제제 혹은 병합제제로서 fluticasone를 사용하였고 fluticasone 사용이 폐렴을 잘 발생하는 것으로 보고하고 있다. 흡입스테로이드로 budesonide를 사용한 무작위 대조군 연구 중 Vestbo 등¹⁹과 Rennard 등²⁰의 연구는 위약군에 비해 폐렴 발생의 상대 위험도가 각각 0.67 (95% CI, 0.37~1.20)과 0.74 (95% CI, 0.47~1.18)로 budesonide 사용이 폐렴 발생의 위험도를 높이지 않는 것으로 보고하였다. COPD 환자에서 fluticasone/salmeterol과 budesonide/formoterol의 폐렴과 폐렴 관련 사망률을 비교한 대규모 후향적 관찰 연구(PATHOS 연구) 결과 폐렴 발생률과 폐렴 관련 입원율이 fluticasone/salmeterol 군에서 budesonide/formoterol 군보다 높았다(각각 rate ratio, 1.73; 95% CI, 1.57~1.90; p<0.001과 rate ratio, 1.74; 95% CI, 1.56~1.94; p<0.001)²¹. 또한 폐렴 관련 사망률 역시 fluticasone/salmeterol 군에서 budesonide/formoterol 군보다 높았다(HR, 1.76; 95% CI, 1.22~2.53; p=0.003). 흡입스테로이드의 종류에 따른 이러한 차이는 명확히 규명되지는 않았지만, fluticasone과 budesonide의 효능 혹은 기도에서의 제거율의 차이와 관련되어 있는 것으로 보인다^{22,23}. 즉 fluticasone의 강한 지용성이 기도의 상피세포 표면에서 천천히 분해하여 장시간 기도 표면에 머무르면서 국소적 면역 체계에 영향을 줌으로써 폐렴 발생의 빈도에 영향을 줄 수 있을 것이다.

3) COPD 환자에서 흡입스테로이드 용량에 따른 폐렴 발생

흡입스테로이드 용량 관련하여 Ernst 등¹⁴은 COPD 환자에서 fluticasone 용량을 기준으로 하여 저용량군(fluticasone < 500 μg/day), 중간용량군(fluticasone 500~999 μg/day), 고용량군(≥1,000 μg/day)으로 나누어, 각 군에서 폐렴 발생의 위험도를 분석하였을 때, 저용량군보다는 중간용량군에서, 중간용량군보다는 고용량군에서 폐렴이 더 많이 발생되었다고 발표하였다(각각 adjusted rate ratio, 1.50 [95% CI, 1.38~1.62]; 1.63 [95% CI, 1.55~1.71]; 2.25 [95% CI, 2.07~2.44]). 따라서 사용하는 흡입스테로이드 용량에 비례하여 폐렴이 잘 발생하는 것으로 생각된다.

4) COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용기간에 따른 폐렴 발생

흡입스테로이드 사용 기간과 관련하여 COPD 환자를 대상으로 한 관찰 연구에서 흡입스테로이드 사용 후 첫 3년 동안 폐렴 발생이 별로 증가하지 않았으나, 4년 정도 지나면서 흡입스테로이드를 사용하지 않는 환자에 비해서 2배 정도 폐렴 발생이 증가하였다²⁴. 다른 관찰 연구에서는 흡입스테로이드 사용한지 18~24개월째에 폐렴 발생이 1.8배 정도 증가되었다²⁴. 반대로 흡입스테로이드를 중단하면 점차적으로 폐렴 발생 위험성이 서서히 감소하지만, 1년 정도가 지나도 폐렴 발생의 위험성은 1.2배 정도로 남아 있었다¹⁴.

5) COPD 환자에서 흡입스테로이드 사용과 폐렴 관련 사망률

TORCH 연구를 포함한 다섯 개의 무작위 대조군 연구들에서 COPD 환자를 대상으로 흡입스테로이드 사용군과 비사용군 사이의 폐렴 관련 사망률은 차이가 없음을 보고하였으나, TORCH 연구를 제외한 연구들은 신뢰구간이 너무 커서 폐렴 관련 사망률을 평가하기 어렵다거나 사망의 원인을 폐렴과 연관시키기에는 기준이 모호하다는 등의 제한점이 있었다^{7,9,17,18,25}. 흡입스테로이드를 사용중인 COPD 환자 중 폐렴으로 인해 입원한 환자에 대한 폐렴 관련 사망률을 분석한 7개의 관찰 연구를 체계적으로 분석한 결과, 연구 대상 75%를 포함한 국가 관리 데이터베이스를 분석한 3개의 관찰연구에서 폐렴 관련 30일 째 사망률이 감소함을 보여주었다(관찰연구 1¹⁶: covariate-adjusted relative risk [RR], 0.50 [95% CI: 0.41~0.60]; 관찰연구 2¹⁵: OR, 0.74 [95% CI: 0.66~0.83]; 관찰연구 3¹²: RR, 0.75 [95% CI: 0.69~0.82])^{12,15,16}. 연구 대상 25%를 포함한 4개의 관찰연구에서는 폐렴 관련 30일 째 사망률을 높이지 않는 것으로 나타났다²⁶⁻²⁹. 언급된 다섯 개의 무작위 대조군 연구와 일곱 개의 관찰 연구 결과는 Ernst 등¹⁴의 COPD 환자를 대상으로 흡입스테로이드 사용에 대한 연구 결과의 소집단 분석에서 흡입스테로이드 사용한 환자가 폐렴 관련 30일 째 사망률이 증가한다는 보고와 상반된다. 하지만 Ernst 등¹⁴의 연구에서 소집단 분류에 있어 지나치게 중증 폐질환을 갖고 있거나 COPD 악화로 인한 입원 빈도가 높은 환자가 많아 그로 인해 전신 스테로이드 혹은 항생제 등을 포함한 다양한 호흡기계 약물이 투여되었던 점이 소집단 분석에 영향을 주었을 가능성을 감안하여 결과를 수용해야 할 필요가 있다.

3. 결론

COPD 환자에서 흡입스테로이드의 치료는 일부 환자군에서 COPD 증상을 감소시키고, 건강 상태를 향상시키며, 급성 악화의 빈도를 감소시키는 이점이 있기는 하나, 흡입스테로이드의 종류에 따라 정도의 차이가 있기는 하지만 용량과 사용기간에 비례하여 폐렴 발생을 증가시키는 단점이 있는 것은 분명해 보인다. 하지만 현재까지 연구 결과에 따르면 이로 인한 폐렴 관련 사망률은 높이지는 않는 것으로 나타났다. 따라서 COPD 환자에서 흡입스테로이드를 사용을 선택하려고 할 때는 이러한 장단점을 비교하여 필요한 경우 최소한의 용량으로 흡입스테로이드를 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

4. 감사의 글

This study was supported by a grant from Korea University, Seoul, Korea (K1326181).

References

1. GINA, USA: Global strategy for asthma management and prevention [Internet], 2015 [cited 2015 November 15]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
2. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The Korean guideline for management of asthma

- [Internet]. 2014 [cited 2015 November 15]. Available from: https://www.lungkorea.org/thesis/file/asthma_2014.pdf.
3. GOLD. USA: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD [Internet]. 2015 [cited 2015 November 15]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
 4. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The Korean guideline for management of COPD [Internet]. 2014 [cited 2015 November 15]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/chronic_obstructive_pulmonary_disease_2014.pdf.
 5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
 6. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009;6:320-9.
 7. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23.
 8. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008;102:1099-108.
 9. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012;106:257-68.
 10. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
 11. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
 12. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-6.
 13. Cheng SL, Wang HC, Cheng SJ, Yu CJ. Elevated placenta growth factor predicts pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease under inhaled corticosteroids therapy. *BMC Pulm Med* 2011;11:46.
 14. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
 15. Joo MJ, Au DH, Fitzgibbon ML, Lee TA. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. *Respir Med* 2010;104:246-52.
 16. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:751-7.
 17. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al; Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE) Investigators. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
 18. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
 19. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
 20. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-65.
 21. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
 22. Boorsma M, Andersson N, Larsson P, Ullman A. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. *Eur Respir J* 1996;9:1427-32.
 23. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, Löfdahl CG. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:529-38.

24. Marzoratti L, Iannella HA, Waterer GW. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:225-34.
25. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
26. Festic E, Bansal V, Gajic O, Lee AS; United States Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). Prehospital use of inhaled corticosteroids and point prevalence of pneumonia at the time of hospital admission: secondary analysis of a multicenter cohort study. *Mayo Clin Proc* 2014;89:154-62.
27. Ko FW, Ip M, Chan PK, Ng SS, Chau SS, Hui DS. A one-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD and concomitant pneumonia. *Respir Med* 2008;102:1109-16.
28. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E, et al. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1241-8.
29. Singanayagam A, Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia. *Eur Respir J* 2011;38:36-41.

박소영¹, 권혁수¹, 김 호², 양현종², 조유숙¹

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, ²서울대학교 보건대학원, ³순천향대학교 의과대학 부천병원 소아과

The purpose of this study is to produce nationwide data regarding prevalence and risk factor of asthma for national asthma management administration and research. A nationwide study revealed that old age, female sex, low lung function at asthma diagnosis, history of allergic disease, use of antibiotics, geological location were a risk factor for asthma. Large nationwide studies to evaluate environmental/epidemiologic risk factor are required to see the cause of geological differences in asthma prevalence. Funding and support to study elderly asthma is required. These should be financial support for the integration of diverse asthma cohorts in Korea to produce more organized and accurate asthma cohort data.

Key Words: Asthma, Prevalence, Incidence, National health & Nutrition Examination Survey, National Health Insurance

Corresponding author: You Sook Cho, M.D., Ph.D.

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 86, Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3280, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: yscho@amc.seoul.kr

1. 서론

천식은 발생요인이 다양하고 환자에 따라 질환의 발생시기, 진전양상 및 치료예후 등의 차이가 있어 질병부담이 큰 질환이며 조기발견 및 조기치료가 필요한 만성질환이다^{1,2}. 천식은 선진국형 질환으로 사회가 발전할수록 유병률과 사회경제적 부담이 급증하고 있으며 미래에도 지속될 것으로 예측된다³. 또한 천식은 출생 직후 영유아기부터 노인천식까지 전 연령에서 발생하며 발생시기와 연령에 따라 다른 경과를 보이는 질환이고, 국가, 인종, 연령에 따른 유발요인 및 악화요인, 자연경과, 치료효과 등이 차이가 있어 그에 따른 국가적 대응이 요구되는 질환이다^{4,7}. 국내 천식 유병률은 국민건강영양조사 등을 통하여 파악되고 있으나, 천식 이환 집단이나 천식환자 등 위험군만을 대상으로 하는 국가 수준의 분석 및 실태자료는 아직 미흡한 실정이다. 따라서 국민일반집단군과 천식 등 만성호흡기질환 환자군 대상의 실태조사 및 비교분석을 통한 국가 수준의 천식 예방 및 관리에 필요한 근거자료 마련이 필수적이다. 이에 따라 본 연구자들은 국가천식관리 정책 및 연구개발의 기반자료가 될 수 있는 국민일반집단군과 천식질환군의 유병 및 위험인자 실태파악 비교분석을 통하여 국가 수준의 자료를 생산하고자 하였다.

2. 연구대상 및 연구방법

일반인을 대상으로 한 천식연구를 위해 국민건강영양조사, 지역사회건강조사, 국민건강보험공단의 100만 코호트 자료를 분석에 활용하여 다양한 실태조사를 하였다. 천식환자의 조작적 정의는 2002년 1월 1일부터 2012년 12월

31일까지 각 연도별로 의료기관을 방문하여 주 진단명 또는 부 진단명 중 천식 상병코드(J45~46)가 1회 이상 있으면서 천식약물을 1개 이상 처방 받은 경우 또는 지정된 천식 관련 검사를 1회 이상 시행한 경우로 정의하였다. 이러한 국가건강자료 중 천식관련자료를 이용한 국민일반군에 대한 천식의 위험인자 조사는 자료가 일반적인 변수로 되어 있어 천식질환 코호트 내에서 시행하였다. 천식 악화의 조작적 정의는 천식환자 중 천식 관련 입원 또는 응급실 방문, 외래방문시 전신 스테로이드가 같이 처방된 경우로 하였다.

성인 천식질환군은 보건산업진흥원 지원으로 2004년부터 수집한 성인 천식자료로 구성된 Cohort for Reality and Evolution of Adult Asthma in Korea (COREA) 코호트를 활용하였다. COREA 코호트는 약 3,000여 명의 임상자료 및 시료, 유전자 자료를 확보하고 있는 다기관 코호트이다. 이후 순천향 부천병원의 성인 천식환자 코호트에서 동일한 방법으로 재분석하여 결과를 비교하였다^{8,9}.

소아 천식질환군은 질병관리본부 지원으로 구축된 600여 명의 학동전기 천식코호트와 3,000여명의 아토피, 천식 원인규명을 위한 장기추적 연구 자료를 활용하였고, 두 집단을 짝짓기 방법으로 비교분석 하였다¹⁰. 성인 천식질환군 내에서는 천식질환 악화의 위험인자를 분석하였고, 소아 천식질환군 내에서는 천식발생의 위험인자를 분석하였다.

자료의 분석은 종단형 자료분석(longitudinal analysis)을 이용하였다. 이는 연도별 추세분석과 같은 반복측정 자료에 대한 분석 방식으로, 반복되는 단위에서 생성되는 상관성을 모델에 반영하는 방법이다. 코호트 자료와 같은 반복측정 자료는 관찰값 간의 상관성이 강하게 존재하기 때문에 일반적인 회귀분석으로는 진행할 수 없다. 또한 시군구와 같은 지역적인 공간 상관성 분석을 고려하여야 하기 때문에 이러한 공간 상관을 고려한 연도별 추세분석에 가장 적합한 Generalized Linear Mixed Model (GLMM) 방법을 활용한 분석을 진행하였다. 코호트 내 각 변수간의 연관성을 파악하기 위한 방법으로는 회귀분석(logistic regression)을 시행하였고, 단변량 분석(univariate analysis) 및 다변량 분석(multiple regression)을 시행하여 연관성이 높은 유의한 변수를 추출하고 각각의 오즈비(odds ratio)를 계산하였다.

3. 연구결과

1) 국민일반집단군의 위험인자 비교분석

(1) 국민건강영양조사

1998년에서 2013년도까지 연도별 연령별 천식 유병률은 60세 이상의 고연령군에서 지속적으로 높게 확인되었고 유병률의 변동이 있는 것으로 확인되었으나, 연령대가 낮은 60세 미만의 그룹에서는 대체적으로 증가하는 추세를 보여주었다(Figure 1). 1998년에서 2013년도까지 연령별 성별 천식 유병률은 65세 이상의 고연령군 여성에서 특히 높은 것으로 확인되었다. 남성은 65세 이상의 고연령군에서 점차적으로 유병률이 감소하는 형태를 보였다(Figure 2). 행정구역별 천식 유병률의 차이 분석결과는 1998년부터 2009년 까지 읍·면 행정단위에서의 유병률이 동단위보

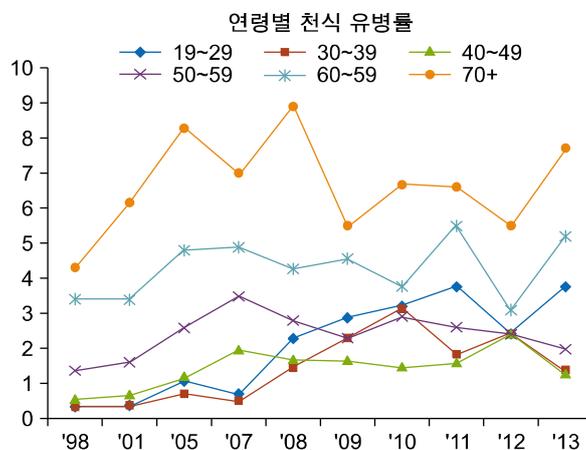


Figure 1. 1998~2013년도 연도별 연령별 천식 유병률.

다 높았다(Figure 3). 18세까지의 소아학동기의 천식 유병률 분석은 2013년을 기준으로 시행하였으며, 성별 연령별 유병률은 남아의 경우 6~11세, 여아의 경우 12~14세에서 가장 높은 것을 확인할 수 있었다(Figure 4). 행정구역별 유병률은 읍·면 행정단위에서의 유병률이 높았다(Figure 5).

(2) 지역사회건강조사

2008년부터 2013년까지 성별과 연령을 표준화한 천식평생의사진단 경험률을 천식의 유병률로 보고 분석한 결과 전국적으로 천식 유병률은 다른 만성질환의 유병률에 비해 낮았고, 6개년도 지역별 평균값은 지역자기상관성이 없었다(Moran's I=0.177368, p-value<0.0001) (Figure 6). 조율은 그 지역자체의 수치를 의미하며, 표준화율은 지역에 성별과 연령을 표준화시켜 지역 간 비교에 이용한다. 시도단위별 천식평생의사진단 경험률을 조율로 보았을 때, 서울과 인천, 경기도, 전라북도, 제주도가 증가추세에 있었고 2008년부터 2012년까지 5개년간의 천식 유병률 평균은 전라남도 영광군에서 가장 높은것으로 확인되었다(Table 1). 표준화율로 보았을 때에는 인천광역시 남동구가 가장 높은 것으로 확인되었다(Table 2). 연도별 지역별 천식평생의사진단 경험률의 증가율을 분석하였고, 253개 시·군·구 보건소 단위 경험률의 증가율이 낮은 지역과 높은 지역을 추출하였다. 강원도 철원군과 경상북도 상주시가 2008년~2013년 6년 동안 감소추세를 보였고 충청북도 옥천군이 증가율이 높게 나타났다(Figure 7).

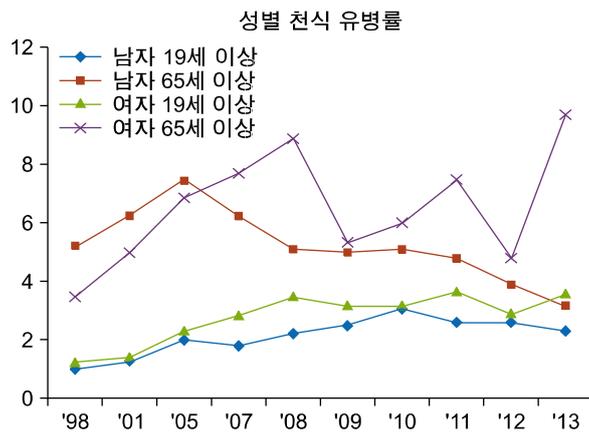


Figure 2. 1998~2013년도 연도별 성별 천식 유병률.

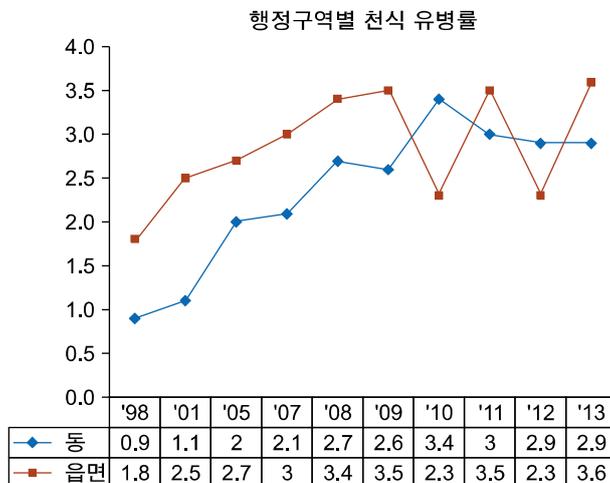


Figure 3. 행정구역별 천식 유병률.

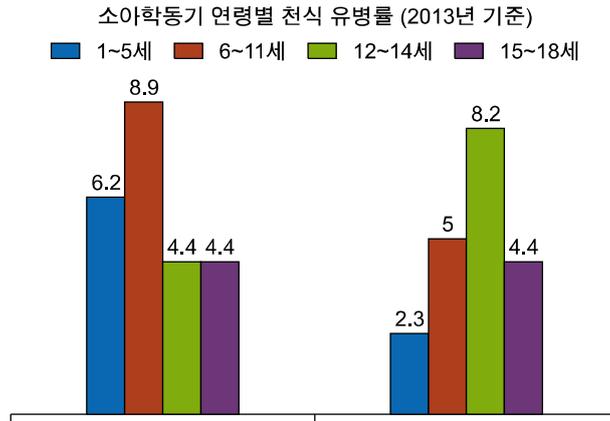


Figure 4. 2013년도 소아학동기 성별 연령별 천식 유병률.

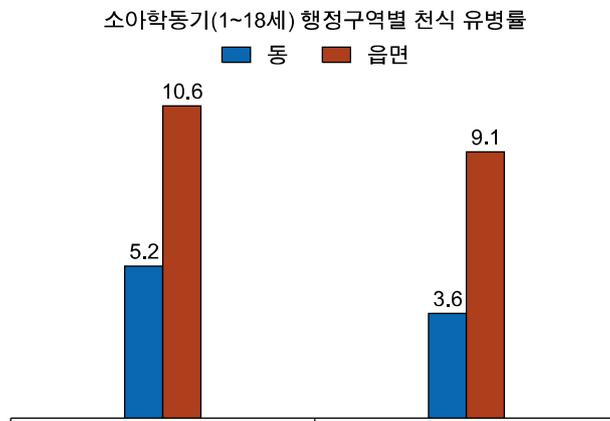


Figure 5. 2013년 소아학동기 행정구역별 천식 유병률.

(3) 국민건강보험공단 표본코호트

천식 유병률은 2002년도부터 2013년도까지 꾸준히 증가하는 추세로, 시간이 흐름에 따라 천식환자가 증가하고 있으며, 연도와 무관하게 여성이 남성에 비해 유병률이 지속적으로 높았다(Figure 8). 연령대별로는 1~4세, 5~9세, 75세 이상 순으로 유병률이 높았는데 이는 소아에서 네블라이저 처방을 위한 상병입력과 연관성이 높다는 것을 감안하여야 하는 결과로 보인다(Figure 9). 지역별로는 시(city) 단위로는 광주시가 꾸준히 높은 천식 유병률을 나타냈고, 울산시의 증가율이 다른 지역에 비해 높으며, 서울시와 부산시는 다른 도시에 비해 낮은 것으로 분석되었다. 도(province) 단위 분석 결과 대체적으로 모두 증가추세를 보이는 것으로 나타났다. 또한 세종시를 제외하고는 전 지역에서 여성 천식 환자가 더 많았다.

천식의 평균 발생률은 2009년 이전에는 평균 발생률이 20 이하였지만, 2009년 이후에는 20 이상을 보였으며, 여성이 남성에 비해 항상 높은 발생률을 보였다(Figure 10). 각 해의 천식환자 중 악화가 발생하는 경우는 천식환자 중 25~35% 내외를 보이며 시간에 따른 증가를 보이지는 않았다. 천식환자의 중증도는 약제의 종류와 용량에 따라 구분하였고, 약 80%의 대부분의 환자가 중간용량의 약제를 처방받았다.

2) 성인천식질환군의 위험요인 비교분석

총 1,832명의 COREA 환자를 대상으로 분석한 결과 1년 동안 1회 이상의 악화를 경험한 환자는 213명(11.63%)으로 확인되었고 악화에 영향을 미치는 유의한 변수를 단변량 분석(univariate analysis) 시행한 결과 ① 여성 ② 등록당시

6개년도 평균 천식평생의사진단 경험률(천식 유병률)

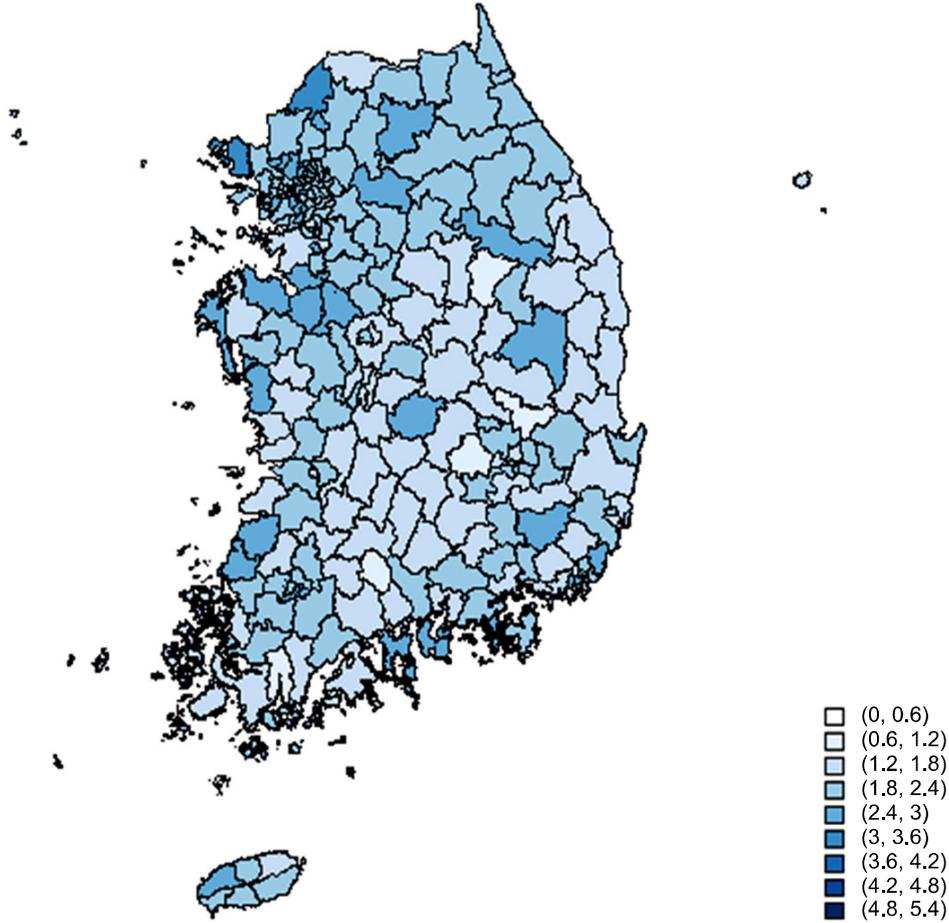


Figure 6. 2008~2013년 6개년도 전국 평균 천식평생의사진단 경험률.

의 낮은 폐기능(pre-bronchodilator FEV1, FVC, FEV1/FVC, post-bronchodilator FEV1, FEV1/FVC) ③ uric acid ④ 증상으로 인한 지속적인 긴 치료기간 ⑤ 1년 추적관찰 기간 동안의 폐기능 FEV1의 변화 ⑥ 1년 추적관찰 기간 중 Asthma Control Test (ACT) 변화 ⑦ 3년 추적관찰 중 폐기능 FEV1의 변화 ⑧ 3년 추적관찰 기간 중 Asthma Control Test (ACT) 변화 항목들이 유의한 항목으로 확인되었다. 이 항목들을 활용하여 다변량 분석을(multiple regression) 시행하였고, 악화 위험인자는 ① 여성 ② 등록 당시의 낮은 폐기능(pre-bronchodilator FEV1 (%), FEV1/FVC) ③ 증상에 대한 긴 치료기간 ④ 1년 추적관찰 기간 중 FEV1의 큰 변화 ⑤ 1년 추적관찰 기간 중 ACT score의 큰 변화 ⑥ 3년 추적관찰 기간 중 ACT score의 큰 변화로 확인되었다(Table 3). 이를 바탕으로 연령별, 성별 초기 폐기능에 따른 악화 위험도를 추가 분석한 결과 60세 이상의 고령의 환자에서 특히 폐기능이 낮을수록 악화의 위험도가 높은 것으로 확인되었고, 유사하게 남성보다는 여성에서 폐기능이 낮을수록 악화의 위험도가 특히 증가하는 것으로 확인되었다(Figure 11). 동일한 분석방법으로 재현성을 확립하기 위해 부천 순천향병원 코호트 내에서 재분석을 시행하였고, 총 2,195명을 분석한 결과 1년 동안 1회 이상의 악화를 경험한 환자는 283명(12.89%), 악화를 경험하지 않은 환자는 1,912명(87.11%)으로 분류되었다. 단변량 분석을 시행 후 유의한 결과를 보인 변수를 다변량 분석을 시행하였고, 최종적으로 유의한 항목으로는 ① 등록 당시의 낮은 폐기능(pre-bronchodilator FEV1%) ② 등록 당시의 높은 폐용적(pre-bronchodilator FVC) ③ 높은 Total IgE (Log(Total IgE)) ④ 주 증상이 긴 경우가 확인되었다. 성별과 연령의 항목은 여성과 고연령군이 odds ratio가 높아 위험인자로 확인되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

Table 1. 2008~2012년 지역사회건강조사 천식 유병률 조율 상위 20개 지역

지역	지역구	천식 유병률(5년 평균)
전라남도	영광군	6.18
강원도	정선군	5.5
강원도	태백시	4.7
충청남도	청양군	4.56
충청남도	태안군	4.54
전라남도	함평군	4.44
경기도	가평군	4.42
인천광역시	강화군	4.38
경기도	연천군	4.36
경상남도	남해군	4.32
경상남도	합천군	4.28
강원도	평창군	4.24
전라남도	신안군	4.24
전라남도	화순군	4.14
인천광역시	남동구	4.08
강원도	횡성군	4.04
전라남도	곡성군	3.98
전라남도	나주시	3.96
충청남도	보령시	3.92
강원도	홍천군	3.88

Table 2. 2008~2012년 지역사회건강조사 천식 유병률 표준화를 상위 20개 지역

지역	지역구	천식 유병률(5년 평균)
인천광역시	남동구	4.26
강원도	정선군	4.22
전라남도	영광군	4.02
경기도	안양시 만안구	3.7
부산광역시	연제구	3.54
강원도	태백시	3.52
경기도	연천군	3.5
서울특별시	영등포구	3.46
경기도	양주시	3.46
경기도	고양시 일산서구	3.4
경기도	안산시 상록수	3.38
경기도	가평군	3.36
서울특별시	동작구	3.34
경기도	의정부시	3.28
경기도	안산시	3.28
서울특별시	중랑구	3.26
인천광역시	서구	3.2
경기도	남양주시	3.2
경기도	안산시 단원	3.2
경기도	이천시	3.14

3) 소아천식질환군의 위험인자 비교분석

소아천식질환군과 대조군의 비교 결과 출생체중, 주수, 미숙아출생, 분만방법 등의 항목에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다. 다만 천식군에서 3세 키가 유의하게 작고(93.1±8.3 vs. 96±3.6 cm, p<0.001) 체중이 낮은 것이 확인되었다(14.3±2.8 vs. 14.6±1.7 kg, p<0.001). 모유 수유와 관련하여 천식군에서 모유 수유율이

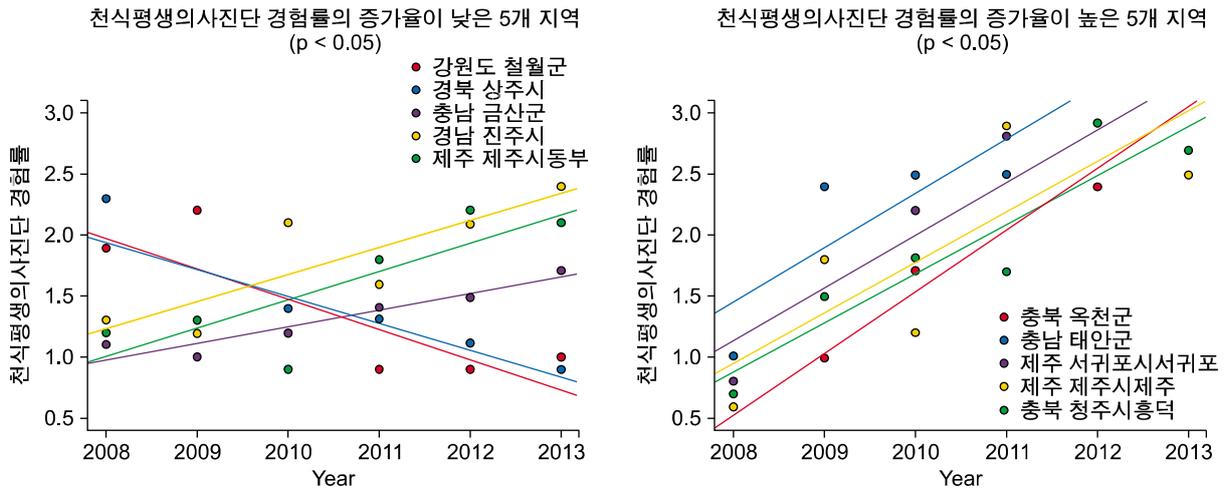


Figure 7. 2008년~2013년 천식평생의사진단 경험률의 증가율이 낮은 5개 지역과 높은 5개 지역.

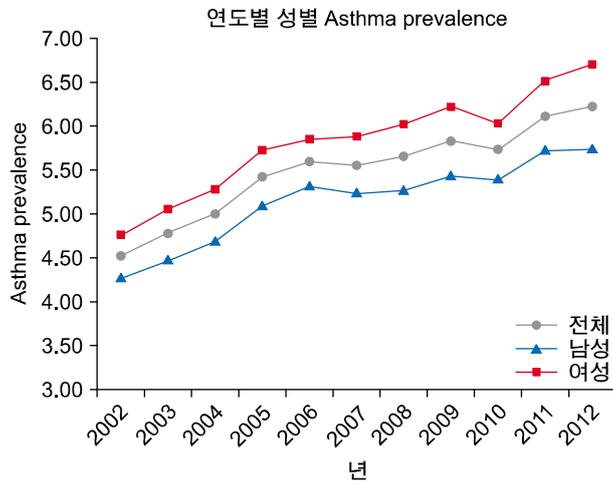


Figure 8. 성별 연도별 천식 유병률.

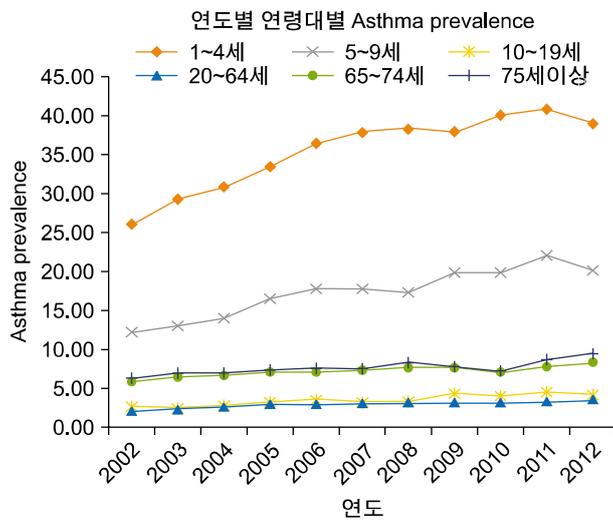


Figure 9. 연도별 연령대별 천식 유병률.

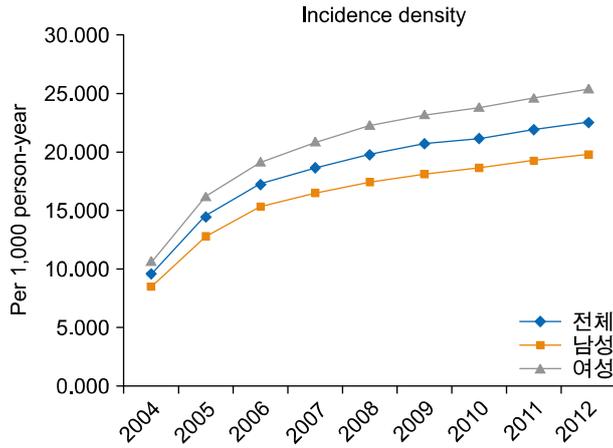


Figure 10. 전체 성별 천식 평균 발생률.

Table 3. 성인 천식질환자 악화의 위험인자 도출, 다변량 분석

Baseline	Odds ratio	p-value	N
Female	1.87	0,006	995
pre-BD FEV1	0.98	0,002	
pre-BD FEV1/FVC	0.11	0,039	
Uric acid	0.89	0,125	
지속적인 치료기간(개월)	1,01	0,014	
현재까지악화 과거력	1,46	0,055	
1년, 3년 follow up			
1년 추적관찰 기간 중 FEV1 변화	1,06	0,002	796
1년 추적관찰 기간 중 ACT 변화	1,27	<0,001	
3년 추적관찰 기간 중 FEV1 변화	1,04	0,289	451
3년 추적관찰 기간 중 ACT 변화	1,50	<0,001	

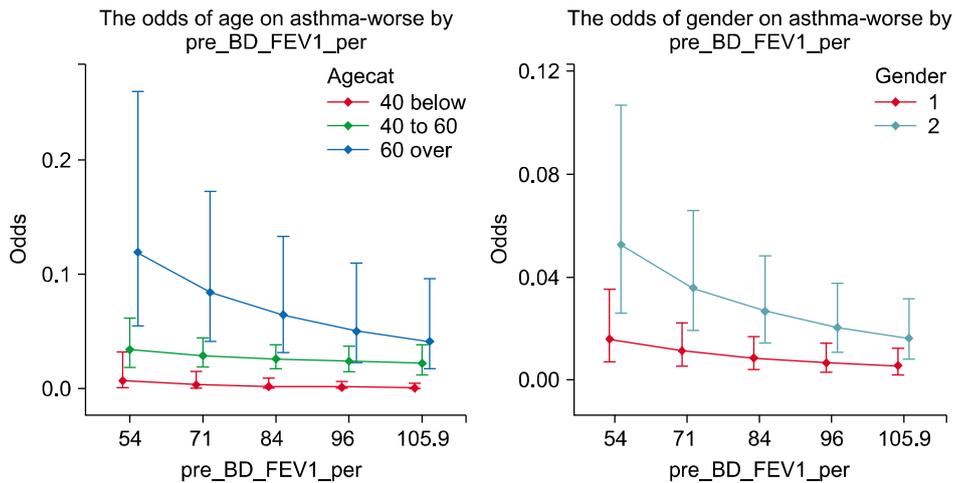


Figure 11. 연령별, 성별 초기 폐기능에 따른 악화 위험도.

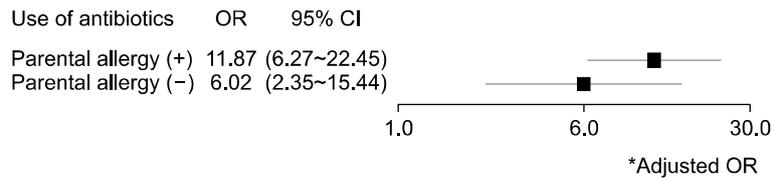


Figure 12. 항생제 사용과 천식 발생 위험도.

더 높았고(88.6% vs. 66.4%, $p < 0.001$), 모유 수유기간도 더 길었다($p < 0.001$). 천식군에서 아토피피부염과 식품 알레르기 빈도가 높았고($p = 0.001$), 출생 후 3일 이상 항생제 사용 빈도는 천식군에서 유의하게 높았다($p < 0.001$). 3세 측정 호산구 및 총 IgE 값은 천식군에서 유의하게 높았고 알레르겐 감작률도 모든 알레르겐에 대해 통계적으로 유의하게 높은 감작률을 보였다(*Dermatophagoides pteronyssinus*, $p = 0.001$; *Dermatophagoides farinae*, $p = 0.002$; Dog, $p = 0.003$; Cat, $p = 0.022$; aero-allergen, $p < 0.001$; food allergen, $p < 0.001$; ana-allergen, $p = 0.002$). 계단과 우유 알레르겐 감작률도 천식군에서 유의하게 높았다($p < 0.001$). 부모특성관련 변수로는 천식군에서 부모의 알레르기 질환력이 유의하게 높았고($p < 0.001$) 아버지의 최근 흡연력(과거 흡연력은 차이가 없었음), 아버지의 임신 중 흡연력, 어머니의 흡연 과거력과 임신 중 흡연력, 임신 중 간접흡연 노출이 모두 유의한 연관이 있는 것으로 확인되었다. 환경관련 인자로는 임신 중 또는 출생 1년간 방안 내 카펫 노출이 천식군에서 유의하게 높았고, 실내 벽지 곰팡이 노출이 많았으며, 천식군에서 개의 노출이 유의하게 높았으나 고양이는 통계적 유의성은 없었다. 위험인자 단변량 분석을 시행 후 결측치가 25% 미만인 변수 중 통계적으로 유의한 변수들로 다변량 분석을 수행하였고, ① 출생 1년 이내 3일 이상 항생제 사용 ② 부모의 알레르기 질환 ③ 출생 전·후 카펫 사용 ④ 곰팡이에 대한 노출이 천식의 위험인자로 확인되었다. 천식발생 고위험군인 부모의 알레르기질환으로 시행한 층화 분석 결과 생후 12개월 이내 항생제 사용은 천식발생의 유의한 위험인자로 확인되었고, 알레르기 질환이 있는 경우에 생후 12개월 이내 항생제 사용이 천식의 위험도를 더 증가시키는 결과를 확인하였다. 출생 후 1년 이내의 항생제 사용이 부모의 알레르기 질환이 있는 고위험군에서 12배로 부모의 알레르기 질환이 없는 저위험군에 비해 천식 위험도가 2배 증가하였다(Figure 12).

4. 결론 및 요약

국가적 차원에서 분석한 결과 천식의 유병률은 지속적으로 증가하는 추세를 보였고, 고연령, 여성, 낮은 폐기능, 아토피 및 알레르기 질환의 과거력, 항생제 사용, 지리적인 차이가 천식 발생의 위험인자로 확인되었다. 전국 지역에 따른 차이가 뚜렷하여 환경학적 및 역학적인 위험요인에 대한 대규모 연구가 앞으로 필요할 것으로 판단된다. 성인 천식 환자군에서 악화의 위험인자를 분석한 결과 고연령, 여성, 진단당시의 낮은 폐기능, 오랜 증상기간이 악화의 위험인자로 확인되었으며, 천식 악화를 예방하기 위해 특히 고연령, 여성에서 천식을 빠르게 진단하고 치료를 시작하는 것이 중요하다는 점을 의미한다. 소아 천식환자군과 건강 대조군 사이에는 뚜렷이 구별되는 위험요인에 대한 노출이 있었고, 이들의 상호작용을 통해 천식 발생의 위험도가 증가되었다. 특히 부모의 알레르기 질환 고위험군에서 1세 이전 항생제 사용이 천식 발생의 가장 중요한 위험 인자인 것으로 관찰되었다.

천식의 발병 및 악화의 근본적인 원인을 알기 위해서는 병태생리학적 기전에 근접한 연구가 필요하며 국가적인 지원 대책이 필요하다. 일정 연령 이상이 되면 폐기능을 의무적으로 시행하거나 천식이 진단되면 빨리 흡입기 치료를 시작할 수 있도록 근거 기반의 제도적 지원이 필요할 것이고, 향후 더 정확한 국가 수준의 위험인자 조사를 위해 현존하는 여러 천식 코호트들을 통합적으로 관리하고 분석할 수 있는 국가적 차원의 적극적인 지원이 필요하다.

5. 감사의 글

본 연구는 질병관리 본부에서 시행한 학술연구개발용역과제의 연구결과입니다.

References

1. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:31-42.
2. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:25-30.
3. Uphoff EP, Cabieses B, Wright J, Pickett KE. International prevalence rates of asthma and allergy are associated with income inequality. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:189-190.e2.
4. Bae YJ, Kim TB, Jee YK, Park HW, Chang YS, Cho SH, et al. Severe asthma patients in Korea overestimate their adherence to inhaled corticosteroids. *J Asthma* 2009;46:591-5.
5. Jang AS, Kim SH, Kim TB, Park HW, Kim SH, Chang YS, et al; COREA study group. Impact of atopy on asthma and allergic rhinitis in the cohort for reality and evolution of adult asthma in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:143-9.
6. Kwon JW, Kim SH, Kim TB, Kim SH, Park HW, Chang YS, et al. Airway hyperresponsiveness is negatively associated with obesity or overweight status in patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:187-93.
7. Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kim TB, Kim SO, Cho SH, et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *RespirRes* 2011;12:1.
8. Kim TB, Jang AS, Kwon HS, Park JS, Chang YS, Cho SH, et al; COREA Study Group. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *Eur Respir J* 2013;41:1308-14.
9. Kim TB, Park CS, Bae YJ, Cho YS, Moon HB; COREA Study Group. Factors associated with severity and exacerbation of asthma: a baseline analysis of the cohort for reality and evolution of adult asthma in Korea (COREA). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:311-7.
10. Yang HJ, Lee SY, Suh DI, Shin YH, Kim BJ, Seo JH, et al. The cohort for childhood origin of asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and methods. *BMC Pulm Med* 2014;14:109.

VII 지역사회 코호트에서 만성폐쇄성폐질환의 유병률과 발생률

김영삼¹, 임아영¹, 박보람², 원성호²

¹연세대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 보건대학원

Background: COPD is a leading cause of chronic morbidity and mortality. However, few studies have measured its incidence rate. In this study, we analyzed prevalence and incidence rate of COPD using community based cohort database.

Method: Ansung-Ansan cohort is an ongoing community-based prospective cohort of 10,038 participants aged 40 to 69 year. COPD was defined as a forced expiratory volume in 1s (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) ratio <0.7. We calculated the prevalence and incidence rate of COPD from 2001 to 2005. And we analyzed the factors associated with prevalence and incidence of COPD.

Results: In this study, the prevalence of COPD was increased from 8.8% (2001) to 13.3% (2005). In terms of severity of airway obstruction, the prevalence of mild COPD has increased most among COPD group. The overall crude incidence rate of COPD per 100,000 person-year was 1447.8 and standardized incidence rate corrected by standard Korean population was 1550.1 The incidence rate of COPD was higher in men than in women and increased with increasing age.

Conclusion: We demonstrated the prevalence and incidence rate of COPD in Korean adult population with community based cohort database.

Key Words: COPD, Cohort, Prevalence, Incidence

Corresponding author: Young Sam Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1971, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: ysamkim@yuhs.ac

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 나타내는 질환으로, 이로 인한 사회 경제적 부담은 계속 증가하고 있다. 세계보건기구에 따르면 2007년 기준으로 전 세계적으로 약 2억 천만 명이 COPD에 걸렸을 것으로 추정하고 있다. COPD의 유병률, 사망률, 이환율은 국가마다 다르며 한 국가 내에서도 집단마다 차이가 있다. 2008년도에 시행한 국민건강영양 조사의 폐기능 검사 결과를 이용하여 예측한 한국인의 COPD 유병률은 40세 이상 인구에서 13.4%였고, 남성에서는 19.4%, 여성에서는 7.9%로 만성질환 중에서도 높은 유병률을 보였다¹. 이는 전국 단위의 단면연구 연구 결과로 중요한 역학자료이지만 COPD의 발생률에 대한 연구는 시행되지 않아 코호트 자료를 이용하여 우리나라 지역사회에서의 유병률의 변화와 발생률을 추정하기로 하였다.

2. 본론

1) 연구대상 및 방법

안성/안산코호트는 농촌지역을 대표하는 안성지역과 중소 도시지역을 대표하는 안산지역 주민들의 생활습관, 식이, 환경요인 등이 만성질환 발병에 미치는 영향 조사하기 위해 구축한 지역사회기반코hort로 2001년 5월 당시 40세 이상 69세 이하의 성인들을 대상으로 추적 관찰하기 시작하였다. 안성지역에서는 5,018명이 안산지역에서는 5,020명이 등록되어 추적 관찰 중이며 2012년까지 60% 이상의 대상자가 추적 관찰 중이다.

대상자의 인구학적인 특성과 생활습관, 질병에 대한 과거력, 신체활동과 스트레스뿐만 아니라 영양섭취에 대한 설문, 주요 혈액 및 유전자 검사, 폐기능 검사 및 영상의학 검사까지 시행하고 있어 주요 만성질환의 유병과 발생에 대한 중요한 정보를 제공하고 있다. 이 중 폐기능 검사는 5차례에 걸쳐 추적 검사를 시행하였으며 폐기능 검사 결과가 공개된 3차례의 폐기능 검사 결과를 이용하여 유병률의 변화 및 발생률을 계산하였다.

COPD는 폐기능 검사 결과 FEV₁/FVC 수치가 70% 미만인 경우로 정의하여 각 시점에서의 유병률을 산출하였다. 중증도는 FEV₁이 정상 예측치의 80% 이상인 경우를 경증, 50% 이상이고 80% 미만인 경우는 중등증, 30% 이상이고 50% 미만인 경우는 중증, 30% 미만인 경우는 고도 중증으로 정의하였다.

3차례의 폐기능 검사를 통해 COPD의 진단을 받지 않았다가 추적 관찰한 폐기능 검사 결과 새로 COPD로 진단된 경우를 COPD의 발생으로 정의하였다. 코호트 연구에서는 모든 대상자가 동일하게 추적되지 않기 때문에 발생률의 분모는 person-years로 정의하기 때문에 100,000 person-years당 COPD의 발생률을 계산하였다. COPD의 발생률은 코호트에서 계산한 값으로 조발생률(crude incidence rate)을 계산하였고, 한국의 2010년 인구총주택조사의 인구분포를 이용하여 보정한 표준화발생률(standardized incidence rate)을 같이 제시하였다.

3. 결과

코호트 대상자에서 COPD의 각 시점에서의 유병률을 조사하였다. 1기에는 8,613명, 2기에 5,340명, 3기에 6,244명에서 폐기능 검사 결과를 이용하여 유병률을 산출하였다. 1기에 COPD의 유병률은 8.8%, 2기의 유병률은 9.3%, 3기의 유병률은 13.3%로 2007년도 국민건강영양조사의 유병률과 유사하였으며 중증도에 따라 분석을 하면 주로 경증

Table 1. Prevalence of COPD from 1st to 3rd survey

	1 st Survey			2 nd Survey			3 rd Survey		
	Number	Total	%	Number	Total	%	Number	Total	%
Prevalence of COPD (Total)									
COPD	761	8,613	(8.8)	495	5,340	(9.3)	828	6,244	(13.3)
Prevalence stratified by severity									
Mild	594	8,613	(6.9)	403	5,340	(7.5)	687	6,244	(11.0)
Moderate	157	8,613	(1.8)	90	5,340	(1.7)	134	6,244	(2.1)
Severe	10	8,613	(0.1)	2	5,340	(0.0)	7	6,244	(0.1)
Very severe	0	8,613	(0.0)	0	5,340	(0.0)	0	6,244	(0.0)
Prevalence stratified by gender									
Male	568	4,103	(13.8)	394	2,657	(14.8)	630	3,014	20.9)
Female	193	4,510	(4.3)	101	2,683	(3.8)	198	3,230	(6.1)
Prevalence stratified by age group									
40~49	138	4,077	(3.4)	85	2,495	(3.4)	98	2,050	(4.8)
50~59	212	2,271	(9.3)	142	1,506	(9.4)	214	2,073	(10.3)
60~69	408	2,252	(18.1)	222	1,180	(18.8)	354	1,618	(21.9)
70>	3	13	(23.1)	46	159	(28.9)	162	503	(32.2)

COPD의 유병률이 증가하였다. 여성에 비교하면 남성에서 그리고 연령이 증가할수록 유병률은 증가하였다(Table 1).

지역사회 기반 코호트 1기에서 3기에서 시행한 폐기능 검사 자료를 이용하여 COPD의 조발생률(crude incidence rate)과 2010년도 한국인의 인구 분포를 이용하여 보정한 인구 10만 명당 표준화발생률(standardized incidence rate)은 다음과 같다(Table 2). 인구 10만 person year당 COPD의 조발생률은 1,447.8, 한국인 표준화인구로 보정한 조발생율은 1550.1이었다. 여성에 비해 남성에서 많이 발생하였으며, 연령의 증가에 따라 COPD의 발생은 급격하게 증가하여 60세 이상 남성의 표준화발생률은 인구 10만 person year당 6,933.1 case로 매우 높았다(Figure 1).

Table 2. Crude and standardized incidence rate of COPD in community based cohort (case/100,000 person-year)

	Overall		Men		Women	
	Crude	Standardized	Crude	Standardized	Crude	Standardized
Age-group						
40~49	713.9	684.8	1,104.5	1,033.6	332.9	341.6
50~59	1,288.4	1,263.0	2,430.3	2,412.0	327.3	311.2
60~74	2,888.5	3,165.4	6,137.6	6,933.1	1,105.3	1,104.1
Total	1,447.8	1,550.0	2,541.6	3,007.8	564.7	551.6

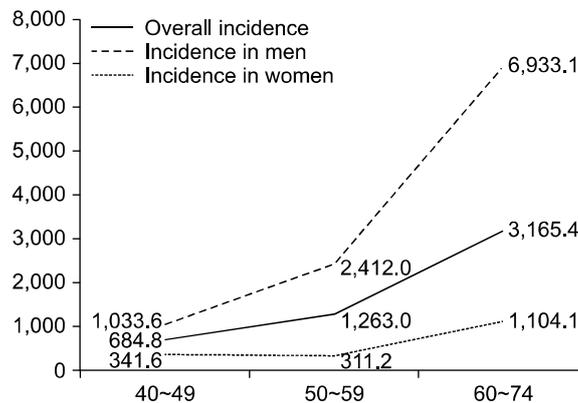


Figure 1. Standardized incidence rate of COPD by gender and age group (case/100,000 person-year).

Table 3. Incidence rate of COPD in other countries

Author	Nation (city)	Year	Cohort Size	Follow up period	Number of COPD case	Age (year)	Incidence rate
van Durme et al. ³	Netherlands (Rotterdam)	1990~2004	7,983	11	648	≥55	9.2/1,000 person-year
Krzyzanowski et al. ⁴	Poland (Cracow)	1968~1981	4,612	13	1,864	19~70	5.0/1,000 person-year
Huhti et al. ⁵	Finland (Harjavalta)	1961~1971	1,476	10	1,163	40~64	2.0/1,000 person-year and 10.0/1,000 person-year for smokers
Lindberg et al. ⁶	Sweden (Noorbotten)	1996~2003	963	7	45 (>Gold II) 91 (>Gold I)	46~77	6.7/1,000 person-year for >Gold II and 13.5/1,000 person-year for >Gold I

4. 결론 및 고찰

지역사회를 대표하는 안성/안산코호트 유병률은 1기에서 3기 사이에 증가하여 3기에는 2007년~2008년 국민건강영양조사에서 제시한 유병률과 유사하게 40세 이상 전체 인구의 13.3%, 여성에서는 6.1%, 남성에서는 20.9%였다. 인구 10만 person year당 COPD의 조발생률은 1,447.8, 한국인 표준화인구로 보정한 조발생률은 1,550.1로 만성질환 중 비교적 높은 발생률을 보였다. 2011년 네덜란드에서 시행된 대규모 코호트 연구 결과 COPD의 발생률은 1,000 person year당 2.92이었으며 남자에서 여자에 비해서 여성에서 연령이 증가함에 따라 발생률이 증가하였다². 그 이외에 여러 나라의 코호트 연구에서 COPD의 발생률을 보고하였는데 그 결과는 다음과 같다(Table 3). 100,000 person year당 발생률은 2,000에서 13,500으로 인종과 연령 및 추적관찰 기간에 따라 다양하게 보고되었다^{3,6}. 안성/안산코호트에서 폐기능 검사는 5기인 2010까지 시행하여 8년 동안의 발생을 추적할 수 있으나 현재까지 폐기능 검사 결과는 3기 까지만 공개되었기 때문에 4년 동안의 추적 관찰 기간 동안 COPD가 발생한 경우를 이용하였기 때문에 모든 폐기능 검사 결과가 공개되면 더 정확한 발생률과 위험요인에 대한 분석이 가능할 것이다.

References

1. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
2. Afonso AS, Verhamme KM, Sturkenboom MC, Brusselle GG. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med* 2011;105:1872-84.
3. van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, van Rooij FJ, Van Pottelberge GR, Hofman A, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009;135:368-77.
4. Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow Study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1011-9.
5. Huhti E, Ikkala J, Hakulinen T. Chronic respiratory disease, smoking and prognosis for life. An epidemiological study. *Scand J Respir Dis* 1977;58:170-80.
6. Lindberg A, Eriksson B, Larsson LG, Rönmark E, Sandström T, Lundbäck B. Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. *Chest* 2006;129:879-85.

이한별¹, 김우진², 양세란¹

강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 ¹흉부외과, ²호흡기내과

Oxidative stress occurs an imbalance between the production of free radical and antioxidant defenses. In healthy, reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants are essential for regulation of cellular homeostasis and physiological signaling. However, the imbalance between oxidants and antioxidants persistently induces oxidative stress and inflammation leading to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In this review, we focus on the general relevances of oxidative stress/antioxidant markers and its involved cellular network in the progression of COPD. Even the variable antioxidants are developed, pre-clinical and clinical studies need to focus on patients with specific COPD-related subphenotypes and identify COPD-specific biomarkers during diagnosis.

Key Words: Oxidative stress, COPD, Antioxidant, Acute exacerbation

Corresponding author: Se-Ran Yang, D.V.M., Ph.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kangwon National University, Gangwondaehak-gil 1, Chuncheon 24341, Korea

Tel: +82-33-250-7883, Fax: +82-33-255-8809, E-mail: seran@kangwon.ac.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성염증에 의한 기도와 폐실질의 손상으로 인한 폐조직내 기류 제한을 유발하며 비가역적인 기도폐색을 일으키는 주요 원인 질환으로 알려져 있다. 최근 WHO 보고에 의하면 COPD는 질병부담 순위 5위를 차지할 것으로 추정하고 있으며, 정부에서도 국가단위 유병 수준 및 관련 요인을 조사하고 이를 기초로한 예방관리 대책을 모색하고 있다¹. 실제로 오래전부터 COPD의 높은 유병률과 사망률을 극복하기 위한 노력이 이어졌고, 그 결과 환자에 대한 접근법과 치료법에 많은 발전을 가져오게 되었다². 현재까지 호흡재활치료, 예방접종, 수술 등과 더불어 기관지확장제, 부신피질 스테로이드 등이 사용되고 있는데 이와 같은 치료법 중 현재까지 사망률을 감소시킬 수 있는 치료로써 금연 및 산소 치료가 적용되고 있다³. 그러나 COPD 질병 지표인 폐기능 저하를 장기적으로 변화시킬 수 있는 약물은 현재까지 개발되지 않고 있다.

이와 같이 COPD의 치료법이 명확하게 제시되지 않고 있는 이유는 기도, 폐실질을 비롯한 폐혈관 전반에 걸친 만성적인 염증이 이들의 부위와 정도에 따라 질병의 진행 상황이 다양하게 발현하기 때문이다. 더군다나 만성적으로 진행되는 염증은 조직내 방어 및 복구 기전을 억제시켜 결과적으로 폐실질 조직의 파괴를 초래하게 된다. 손상된 실질조직은 점액의 과분비를 비롯한 기도의 폐색, 폐기종을 비롯한 기능적 이상을 유발하게 된다⁴. 뿐만 아니라 COPD로 기인한 폐의 병리학적 이상 요인은 기흉, 폐심장증, 폐렴, 수면 이상 및 폐암 유발과 관련하는 것으로 알려져 있다⁵. 만성 염증을 동반하는 COPD의 병인은 크게 단백분해효소와 항단백분해효소간의 불균형(protease-anti-protease imbalance)과 산화스트레스(oxidative stress)로 나눌 수 있다⁶. COPD에서 산화스트레스는 폐손상에 직,

간접적인 인자로서 항단백분해효소를 불활성화하고 염증 반응을 항진시킴으로써 COPD를 악화시키는 것으로 알려져 있다⁷. 우리 몸에서 산화스트레스에 가장 민감하게 반응하는 호흡기계에서 스트레스의 정도에 의하여 COPD가 유발되고 악화될 수 있다는 것은 필연적일 것이다. 이를 바탕으로 본 원고에서는 산화스트레스의 영향과 항산화 효과가 COPD에 미치는 영향에 대해 최근 문헌을 토대로 정리해 보고자 한다.

2. COPD에서 산화스트레스의 영향

산화스트레스를 유발할 수 있는 활성 산소는 정상적인 상태에서는 생체내에서 산소 대사 반응을 통한 에너지 생산 작용으로서 세포내 다양한 생물학적 과정에 중요한 기능을 담당한다⁸. 이 과정에서 활성 산소는 필요한만큼 생성되거나 제거되면서 균형을 이루고 있으나 COPD를 비롯한 급성호흡곤란증후군, 특발성 폐섬유증 등의 다양한 호흡기 질환에서 산소 분자가 불완전하게 환원되면서 강력한 산화제로서 작용할 수 있게 된다⁹. 프리라디칼은 원자, 분자 혹은 이온이 짝을 이루지 못한 전자와 함께 있는 것으로 매우 불안정하고 다른 분자와의 반응성이 크다. 이들은 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS), 활성 질소종(reactive nitrogen species, RNS)을 생성하며 활성 산소종의 경우 superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical (OH)이라고 일컫고 모두 반응성이 매우 커서 직접적으로 활성 산소종을 생성할 수 있는 강력한 산화제들로 알려져 있다¹⁰. Superoxide dismutase (SOD)는 O_2^- 를 H_2O_2 로 전환시키고 Fe^{2+} 가 존재하고 있을 때 OH를 생성해 낸다¹¹. 뿐만 아니라 nitric oxide (NO)도 산화되어 활성형의 NO로 전환될 수 있으며 이는 산화 활성종과 유사한 작용을 보일 수 있다¹². 활성형인 nitrogen dioxide (NO_2)는 우리가 일상적으로 생활하는 환경에서 매연 등으로 실내, 외에서 발생할 수 있는 인자이며 만성적으로 NO_2 가 침착되었을 경우 호흡기 관련 질병의 발병률이 높아지고 천식 및 COPD를 가지고 있는 환자에서 질병의 중증도를 악화시킬 수 있는 요인으로 여겨지고 있다¹³. 이와 같은 보고는 오존(ozone)에 만성적으로 노출되어 높은 농도의 오존을 함유하고 있던 천식 및 COPD 환자의 염증성과 악화 기전에 공통점이 발견되어 더욱 주목되고 있다¹⁴.

다양한 활성 산소종의 모든 반응은 세포내 각 소기관에서 긴밀하게 연결되어 있기 때문에, 필요 이상의 라디칼 생성은 세포 대사과정에 과부하를 초래할 수 있다. 정상적인 상태에서 세포내 프리라디칼은 크산틴 산화효소, 폐록시좀, 염증 및 식세포 작용에서 미토콘드리아의 대사 작용을 유발하고 흡연, 환경오염인자, 방사선, 오존 등이 프리라디칼 형성의 외부 요인이 될 수 있다¹⁵. 활성 산소종의 생성과 항산화 물질에 의한 규형은 매우 민감해서 프리라디칼에 활성 산소종이 과하게 생기면 결국 세포는 산화스트레스를 겪게 된다¹⁶. 활성 산소종 및 활성 질소종은 단백질, DNA, RNA, 당과 지질을 타겟으로 하여 변형을 유도하며 그 결과 단백질에서는 특정 아미노산 잔기의 변형, 프리라디칼에 의한 펩티드 절단, 지질 과산화물에 의한 단백질의 cross-linking 등의 변형이 이루어지고, DNA의 경우 base-free site 생성, 염기변형, frame shift, DNA 가닥 절단, 염색체 배열 등의 변형을 가지고 온다¹⁵. COPD에서는 높은 라디칼과 낮은 항산화물 사이에 불균형을 이루고 있고 COPD 환자의 혈장에서도 항산화와 관련한 표지인자들이 낮게 발현하는 것을 확인하였다. 이는 산화물이 alpha1 단백질분해억제(α 1-antitrypsin)를 불활성화하여 결과적으로 호중구의 elastase와 같은 기질을 활성화 시킴으로써 COPD가 악화될 수 있음을 뒷받침하며 이는 염증의 진행과정이 활성 산소종의 과부하를 초래할 수 있는 산화스트레스와 연관될 수 있음을 보여준다¹⁷. 한편 활성 산소종은 외부로부터 유입되는 외래인자 및 감염원으로부터 효율적인 방어 체계를 유지하는 데 주요 역할을 담당하기도 한다. 한 예로 호중구에서 분비되는 myeloperoxidase 또는 호산구의 eosinophilic peroxidase는 세포 소기관에 손상을 입힐 수 있는 인자들을 산화시켜 제거하여 원래의 기능을 유지하지만, 흡연을 비롯한 외래인자에 의한 산화와 항산화물질간에 불균형이 초래되었을 경우 염증 세포와 프리라디칼의 과도한 생성은 항단백분해효소를 비활성화 시키고 결국 COPD를 유발하고 악화시킬 수 있는 요인으로 작용하게 된다¹⁸. COPD 환자에서 제일 많이 사용되는 산화스트레스의 지표는 hydrogen peroxide이다¹⁹. COPD 환자의 호기 분석(breath analysis)에서 호기응축물(exhales breath condensate, EBC) 내 hydrogen peroxide 발현량이 증가하였다²⁰. 같은 검사에서 COPD와 천식 환자에서는 hydrogen peroxide 발현량과 낮은 pH 수치가 서로 상관관계를 나타내었으나 폐기능의 이상 및 산화 질소와는 관련이 없는 것으로 조사되었다^{21,22}. 이러한 맥락에서 hydrogen peroxide는 COPD임을 보여주는 민감한 지표임은 확실하나 COPD를 가지고

있는 많은 흡연자에서도 동일하게 나타나기 때문에 모호하다. 지질과산화(lipid peroxidation)의 지표로 사용되는 8-isoprostane의 경우 호기응축물의 측정에 대한 논란이 많았으나 최근 비침습적인 방법으로 측정된 환자로부터 채취한 객담에서도 8-isoprostane의 발현량이 COPD 환자에서 유의적으로 높은 것으로 나타났다^{23,24}. 비록 객담에서 8-isoprostane의 농도가 일정하지는 않으나 COPD 급성악화 시 유의적으로 증가하는 지표로서 주목 받을만하다^{25,26}. 4-hydroxy-2-nonenal의 경우 반응성이 높은 지질 과산화물이지만 COPD를 동반하지 않은 흡연자에서도 증가하였고²⁷, 객담내에 존재하는 myeloperoxidase (MPO)는 호중구로부터 발현하며 COPD 환자에서 유의적으로 증가하는 것으로 알려져있다²⁸. 산화스트레스와 관련한 지표는 다양하게 알려져 있으나 COPD와 다른 염증성 폐질환을 명확하게 구분할 수 있는 이상적인 지표는 마련되지 않고 있기 때문에 이를 더욱 정밀하게 측정할 수 있는 방법이 개발되어야 할 것이다.

3. COPD에서 항산화물의 역할

Halliwell와 Gutteridge는 항산화물을 산화 가능한 기질보다 낮은 농도로 존재하고, 기질의 산화를 지연시키거나

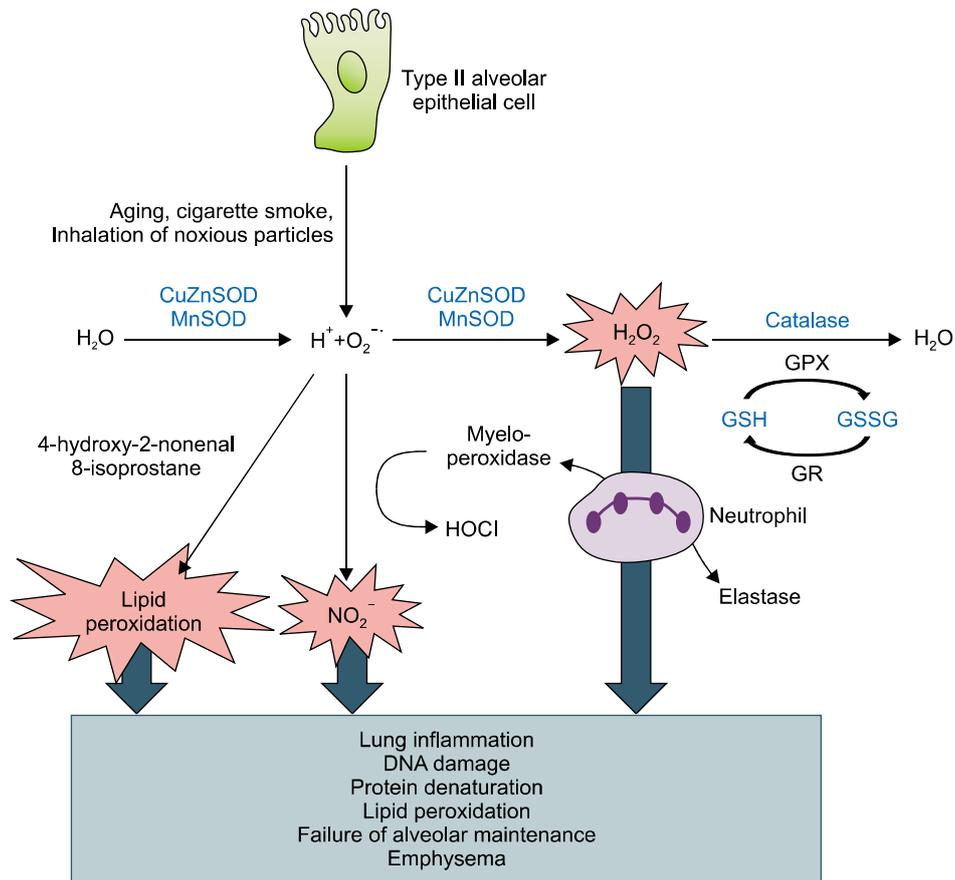


Figure 1. Oxidative/Nitrosative stress responses in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aging, cigarette smoke and inhalation of noxious particles increase the generation of ROS/RNS leading to development and progression of COPD. In Type II alveolar epithelial cells, SOD converts superoxide to hydrogen peroxide (H_2O_2) and $O_2^{\cdot -}$. H_2O_2 is further degraded by enzymes like CAT or GPX, resulting in H_2O and O_2 or GSSG, respectively. GR catalyzes from GSSG to GSH and thus is responsible for the stabilization of antioxidant. ROS-induced neutrophils are recruited in alveoli, and the myeloperoxidase, enzyme expressed by neutrophils, generates hydrochlorous acid (HOCl) leading to produce a highly RNS. Also, 8-isoprostane and 4-hydroxy-2-nonenal, highly reactive lipid peroxidation product, are increased in COPD. Oxidative/antioxidative metabolism has a central role in the pathogenesis of COPD, and mediate acute inflammation, DNA damage, protein denaturation, lipid peroxidation and failure of alveolar maintenance, followed by emphysema.

억제하는 물질로 정의하였다. 그 후 표적 인자에 대한 산화스트레스를 유의적으로 억제 또는 예방하거나 지연시키는 물질로 다시 정의하였다²⁹. 또한 Khlebnikov 등³⁰은 항산화물을 활성 산소종을 직접 감소시키거나 간접적으로 항산화 방어 작용을 활성화시키거나 활성 산소종의 생성을 저해시키는 물질이라고 정의하였다. 여러 정의에서 보듯이 항산화 작용은 프리라디칼의 산화 반응을 저해하거나 hydroperoxide를 안정한 물질로 변환시키는 환원제 산화 효소의 저해와 같은 다양한 방식으로 작용하게 된다. 천연 항산화 물질을 생성해 내는 항산화 체계로서 체내에는 효소적 항산화와 비효소적 산화로 구성된다. 효소적 항산화는 다시 1, 2차 효소적 방어로 나뉘고 1차 방어기작으로 프리라디칼의 형성을 예방하거나 중화시킬 수 있는 효소로 두 개의 전자가 peroxide를 제거할 수 있는 기능을 가진 glutathione peroxidase, hydrogen peroxide를 물로 전환할 수 있는 기능을 가진 catalase, superoxide 음이온을 catalase 기질로 전환시킬 수 있는 superoxide dismutase가 있다³¹. 2차 효소적 방어기작은 glutathione reductase로서 산화된 glutathione을 환원시킴으로써 프리라디칼을 중화할 수 있는 기능을 가지게 된다. 포도당-6-인산은 NADPH를 재생하여 환원이 가능한 환경을 제공해 준다³². 이들 효소는 프리라디칼을 직접 중화시키지는 않으나 이미 존재하고 있는 세포내 항산화 물질의 기능을 촉진시킬 수 있는 역할을 한다. 폐조직내 2형 상피세포는 1형 상피세포보다 높은 항산화 효소를 가지고 있으며 hydrogen peroxide에 대해 높은 반응성을 가지는 catalase를 높게 발현하고 있다³³. 흡연은 항산화물을 고갈시키고 COPD와 관련한 항산화 기전을 억제하는 것으로 알려져 있다. Glutathione peroxidase가 hydrogen peroxide와 반응할 동안 glutathione은 glutathione disulfide (GSSG)을 저해함으로써 glutathione으로 전환시켜 비효소적 항산화물의 생성과 유지에 중요한 역할을 담당한다. Glutathione과 glutathione disulfide의 비율로 구성되는 glutathione 체계는 폐조직에서 중요한 비효소적 항산화물 체계로 알려져 있고 superoxide dismutase (SOD)와 같은 호흡기내 존재하는 다른 항산화 작용에도 영향을 끼친다. SOD는 호흡기내 모든 세포에 존재하고 있으며 금속 함유정도에 따라 copper-zinc SOD (CuZnSOD), 미토콘드리아 manganese SOD (MnSOD), iron SOD (FeSOD), extracellular SOD (EcSOD)로 나뉘어 superoxide 라디칼과 반응성을 지닌다³⁴. 흡연자와 COPD 환자의 객담에서 EcSOD량이 증가하였고 이는 EcSOD 유전자의 다형성(polymorphism)과 관련하는 것으로 나타났다³⁵. 또한 MnSOD의 경우 흡연으로 인한 폐상피세포의 손상을 복구하는데 필요한 항산화 기능을 가지고 있는 것으로 조사되었다. EcSOD의 결핍이 폐기종을 유발할 수 있으며 이 때 EcSOD와 MnSOD가 COPD 환자에서 폐조직을 보호할 수 있는 요소가 될 수 있음이 보고되었다³⁶. 위의 내용을 토대로 COPD에서 산화스트레스에 대한 폐세포내 반응 기작을 Figure 1로 정리하여 보았다.

4. COPD에서 항산화물 적용

현재 N-acetylcysteine³⁷을 비롯한 glutathione과 같은 항산화제가 COPD 악화를 억제할 수 있는 약물로 평가되고 있으나 호흡기내 세포에서 효과적으로 항산화 기작을 증가시킬 수 있는지에 대한 정확한 평가는 이루어지지 않았다. 따라서 통상적 사용을 권장하기 전에 현재 임상 시험 결과를 면밀히 평가하여 복용빈도 및 횟수가 정해져야 할 것이다. 나아가 항산화물이 COPD의 발현형에 따라 작용하는 기전에 상이하기 때문에 폐기종우위형(predominant emphysema) 및 기관지염과 같은 COPD와 관련한 유사표현형을 가지는 질병과의 구분을 명확히 할 수 있는 표지 인자를 개발하는 것이 필요하다.

References

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
2. 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.
3. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention.

- Lancet 2015;385:1778-88.
4. Wedzicha JA. Mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12 Suppl 2:S157-9.
 5. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-93.
 6. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:413-21.
 7. MacNee W, Tudor RM. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:527-31.
 8. Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, et al. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R491-511.
 9. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012;5:9-19.
 10. Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med* 2010;14:840-60.
 11. Flora SJ. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:191-206.
 12. Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:392-403.
 13. Dinh QT, Suhling H, Fischer A, Braun A, Welte T. Innervation of the airways in asthma bronchiale and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Pneumologie* 2011;65:283-92.
 14. Wiegman CH, Li F, Clarke CJ, Jazrawi E, Kirkham P, Barnes PJ, et al. A comprehensive analysis of oxidative stress in the ozone-induced lung inflammation mouse model. *Clin Sci (Lond)* 2014;126:425-40.
 15. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 2010;4:118-26.
 16. Wiernsperger NF. Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes Metab* 2003;29:579-85.
 17. Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, et al. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr* 2003;77:160-6.
 18. Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:368-74.
 19. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM, Haas FJ. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99:84-90.
 20. Inonu H, Doruk S, Sahin S, Erkorkmaz U, Celik D, Celikel S, et al. Oxidative stress levels in exhaled breath condensate associated with COPD and smoking. *Respir Care* 2012;57:413-9.
 21. Täger M, Piecyk A, Köhnlein T, Thiel U, Ansorge S, Welte T. Evidence of a defective thiol status of alveolar macrophages from COPD patients and smokers. *Chronic obstructive pulmonary disease. Free Radic Biol Med* 2000;29:1160-5.
 22. Murata K, Fujimoto K, Kitaguchi Y, Horiuchi T, Kubo K, Honda T. Hydrogen peroxide content and pH of expired breath condensate from patients with asthma and COPD. *COPD* 2014;11:81-7.
 23. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003;124:1373-80.
 24. Ko FW, Lau CY, Leung TF, Wong GW, Lam CW, Hui DS. Exhaled breath condensate levels of 8-isoprostane, growth related oncogene alpha and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:630-8.
 25. Tufvesson E, Ekberg M, Bjermer L. Inflammatory biomarkers in sputum predict COPD exacerbations. *Lung* 2013;191:413-6.
 26. Drozdovszky O, Barta I, Antus B. Sputum eicosanoid profiling in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014;87:408-15.

27. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, Hiemstra PS, Stolk J, MacNee W, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:490-5.
28. Metso T, Rytälä P, Peterson C, Haahtela T. Granulocyte markers in induced sputum in patients with respiratory disorders and healthy persons obtained by two sputum-processing methods. *Respir Med* 2001;95:48-55.
29. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1147-50.
30. Khlebnikov AI, Schepetkin IA, Domina NG, Kirpotina LN, Quinn MT. Improved quantitative structure-activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic, and cellular systems. *Bioorg Med Chem* 2007;15:1749-70.
31. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging* 2007;2:219-36.
32. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. *J Control Release* 2006;113:189-207.
33. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD: implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1207-24.
34. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1600-19.
35. Sørheim IC, DeMeo DL, Washko G, Litonjua A, Sparrow D, Bowler R, et al; International COPD Genetics Network Investigators. Polymorphisms in the superoxide dismutase-3 gene are associated with emphysema in COPD. *COPD* 2010;7:262-8.
36. Gongora MC, Lob HE, Landmesser U, Guzik TJ, Martin WD, Ozumi K, et al. Loss of extracellular superoxide dismutase leads to acute lung damage in the presence of ambient air: a potential mechanism underlying adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 2008;173:915-26.
37. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther* 2014;141:150-9.

최혜숙

동국대학교 의과대학 경주병원 호흡기내과

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are caused by bacterial infection, viral infection, air pollutions, and unknown etiologies. The most common cause, approximately 50% of exacerbations in COPD, is bacterial infection. Antibiotics should be used for bacterial exacerbations to prevent overuse, side effects, and resistance emergence. However, in real life field, almost patients with COPD exacerbations are extensively treated with antibiotics regardless of guideline recommendations, because there are no rapid, specific, and precise markers which identify bacterial exacerbations. We review the recent studies that have defined clinical and laboratory markers to distinguish between bacterial and nonbacterial exacerbations. These markers are sputum colors, sputum purulence, C-reactive protein, and procalcitonin, which are readily available. However, they showed the inconsistent associations with bacterial exacerbations. Further investigation will be needed for easy, quick, and precise markers to identify bacterial exacerbations which benefit from antibiotics.

Key Words: Acute exacerbation, Antibiotics, COPD

Corresponding author: Hye Sook Choi, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Dongguk University Gyeongju Hospital, 87, Dongdae-ro, Gyeongju 38067, Korea

Tel: +82-54-770-8586, Fax: +82-54-770-8378, E-mail: maxymus72@hanmail.net

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 급성악화란 ‘호흡기증상이 매일-매일의 변동 범위를 넘어서 치료약제의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태’로 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 가래색의 변화 등이 특징이다^{1,2}. COPD 급성악화의 원인으로는 기도감염이 가장 흔하며 대기오염, 원인미상 등에 의해서도 발생한다^{2,4}. 기도감염의 50%는 세균성 감염, 30%는 바이러스에 의하며, 세균과 바이러스 동시감염도 있다^{4,7}. COPD 급성악화 시 치료는 기관지확장제, 전신 스테로이드, 항생제가 권고되고 있다^{1,2}. 많은 지침서가 기관지확장제, 전신 스테로이드를 모든 COPD 급성악화에 권고하며, 항생제 사용은 지침서마다 권고하는 기준이 조금씩 차이가 있으나⁸ 일관되게 세균감염에 의한 악화인지, 비세균성 감염에 의한 악화인지를 구별하고, 세균성 악화에만 항생제를 사용하도록 권고하고 있다. 세균성 악화의 가장 흔한 원인균인 *Haemophilus influenzae*와 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 항생제 국내 내성률을 보면 COPD 지침서에서 권고되고 있는 많은 항생제들에 내성을 보이고 있으므로^{9,10}, 항생제 오남용에 의한 내성균의 출현을 예방하기 위해 세균감염성 악화에만 항생제를 제한적으로 투여하는 것이 필요함을 알 수 있다. 급성악화 시 항생제 처방의 기준은 Global Initiative Obstructive Lung Disease (GOLD) 지침서는 호흡곤란, 가래양 증가, 화농성 가래의 세 가지 증상 또는 화농성 가래를 포함하여 두 가지 증상을 보이는 경우, 기계환기가 필요한 경우로 제시하며², 국내 COPD 지침서에서는 화농성 가래를 보이는

경우, 기계환기가 필요한 경우로 권고하고 있지만¹², 그 근거의 질이 높지 않고, 세균성과 비세균성 악화를 구별하는 임상징후와 검사실 지표는 제한적이다¹¹.

따라서 본 논고에서는 COPD 급성악화 시 항생제 사용의 근거와 그 역할에 대해 알아보도록 하겠다.

2. COPD 급성악화 시 세균의 역할

COPD 급성악화 시 가래의 40%~60%, 기관지내시경을 이용한 하기도 검체의 50%에서 세균이 동정되지만⁴, 안정기에도 기도 검체에서 세균 집락이 흔히 동정되며(25~50%), 기도 폐쇄가 심할수록 세균 집락도 증가하였다^{5,6,12}. 중증 COPD의 악화 또는 기계환기가 필요한 악화의 경우에는 균 동정률이 증가하였으며⁴, 급성악화 시 세균 집락수가 증가하거나⁶, 새로운 변종의 획득이 관찰되기도 했다^{13,14}. 급성악화의 흔한 원인으로 반수 이상에서 어떤 형태로든 세균이 관여하는 것은 명확하지만⁵, 세균성 급성악화를 구별하고 항생제 사용의 지침을 제시하는 지표에 관한 높은 질의 정확한 근거는 없어 악화 시 항생제 사용의 지표에 대해 논란이 있다².

3. COPD 급성악화 시 항생제의 역할

COPD 급성악화에서 항생제군과 대조군의 비교에 관한 2012년 코크란 분석을 보면, 외래에서 치료한 환자는 항생제군이 대조군에 비해 치료실패를 25% 낮췄지만, 근거의 질이 낮고, 현재 사용되는 항생제만 분석한 경우에는 대조군과 차이가 없었다. 병동환자와 중환자실환자는 항생제군이 대조군에 비해 치료실패율을 각각 23%, 81% 낮췄고, 근거의 질이 높았다. 전체환자의 치료실패율은 항생제군에서 낮았다. 병원재원기간과 사망률은 병동환자에서는 유의한 차이가 없었으나, 중환자실 환자에서는 항생제군이 유의하게 낮았다. COPD 급성악화 시 중환자실 환자에게 항생제의 이득은 분명하였지만, 외래와 입원환자는 일관된 이득을 보이지 않았다¹¹. 그러나 최근의 후향적 연구에서는 항생제 사용이 COPD 급성악화의 병원사망률을 감소시키는 예측인자였으며¹⁵⁻¹⁷, 치료실패, 기계환기, 30일 이내 COPD로 인한 재입원을 감소시켜^{16,17}, 입원환자에서도 항생제의 이득을 일관되게 제시하고 있다.

또한 COPD 급성악화 시 항생제는 설사, *Clostridium difficile*로 인한 설사 및 이로 인한 재입원을 증가시켰으며^{11,16}, 의료비용의 증가를 보여¹⁶ 항생제 사용의 이득이 없는 비세균성 악화에서는 부작용만 증가시킬 수 있다.

실제로 COPD 급성악화로 입원한 환자에게 항생제 처방률은 86%로, 이 중 GOLD 지침서의 항생제 처방 기준을 만족하는 경우는 61%였고 호흡기병동에 입원한 경우 비호흡기병동보다 지침서 준수율이 더 높았다¹⁸. 현재 지침서에서 제시하는 기준보다 더 좋은 질의 근거를 바탕으로 한 항생제 처방기준이 필요함을 알 수 있다.

안정기 COPD 환자의 기도에서도 세균 집락이 흔하며⁵, 이 세균 집락이 COPD의 기도 염증 및 악화를 유발하고⁵, 세균수의 증가⁶ 또는 변종의 획득^{13,14}이 급성악화에 관여하므로, 안정기에 항생제의 예방적 사용이 악화를 줄였다는 보고들이 있지만^{19,20}, 항생제 남용과 부작용, 내성균 출현을 고려하면 COPD의 예방적 항생제 사용은 제약이 많다. 그러나 예방적 항생제 흡입치료는 예방효과와 안정성에 대한 근거가 부족하지만 세균이 집락된 기도에만 투여되므로 이상적일 것으로 예측되지만 향후 연구가 필요하겠다²¹.

4. COPD 급성악화 시 항생제 사용의 임상적 지표

널리 이용되는 급성악화 시 항생제 사용의 임상적 근거는 Anthonisen등²²과 Nouria등²³의 연구결과를 바탕으로 한다. COPD 급성악화 시 대조군에 비해 항생제군이 치료성공률이 높았으며(55% vs. 68%), 대조군에서 상태의 악화가 더 많았다(34% vs. 18%). 특히, 급성악화 증상(호흡곤란, 가래양 증가, 화농성 가래)중 세 가지 증상이 모두 있었던 환자(Anthonisen type 1)의 항생제군 치료성공률은 63%, 두 가지 증상이 있었던 환자(Anthonisen type 2)는 70%로 대조군의 치료성공률(각각 43%, 60%)보다 높았다. 한 가지 증상만 있었던 환자(Anthonisen type 3)는 치료성공률이 항생제군 74%, 대조군 70%로 항생제 사용 여부가 치료결과에 미치는 영향은 크지 않았다²². 급성악화로 기계환기가

필요한 경우에는 항생제균의 사망률이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(4% vs. 22%)²³. 이 연구들^{22,23}을 근거로 GOLD 지침서에서는 type 1이나, 화농성 가래를 포함한 type 2를 항생제 사용의 근거로 제시하지만², 실제 진료현장에서는 가래 특성과 관계없이 대부분의 급성악화 환자에게 항생제를 투여하는 실정이다¹⁸.

급성악화 시 가래색이 짙어지는 이유는 백혈구 이주르친화성 과립의 효소에 의하며, 이는 백혈구 모집과 기도 염종의 증가를 의미한다²⁴. 급성악화 시 화농성 가래는 점액성 가래에 비해 세균 동정이 증가하여(84% vs. 38%) 가래 화농성과 세균 감염과의 관련성을 제시하였다²⁴. 또한 악화 시 화농성 가래를 호소한 경우 항생제를 투여하고, 화농성이 없는 경우 항생제 투여를 하지 않았을 때, 두 군 사이에 예후는 차이가 없었으나, 180일 악화 발생은 화농성 군에서 높았다. 이 연구에서는 비화농성인 경우 항생제를 사용하지 않아도 예후에는 큰 차이가 없어 비화농성 가래를 보이는 악화 시 항생제를 사용하지 않을 것을 제시하였다²⁵. 그러나 화농성 가래를 호소하는 급성악화 환자의 세균 동정률은 31%로, 균 동정 여부에 따른 예후의 차이가 없어, 가래 화농성 단독으로는 세균성 악화의 좋은 예측인자가 아니라는 점을 제시하고 있다²⁶. 또한 소규모 연구이지만, 악화 시 가래색이나, 가래 화농성이 세균수와 관련이 없었다²⁷. 그러나 균이 동정되었던 환자들 중 91%는 Anthonisen Type 1이었고 이전에 잦은 악화병력을 보여 세균의 동정이 심한 증상과 악화의 위험인자임을 보여준다²⁶. 또한 안정기 COPD 환자에서 가래 화농성을 가래색에 따라 5단계로 연구자가 구분하여 정의한 연구에서도 짙은 노란색과 초록색 가래가 있는 경우 세균 집락률이 80%, 옅은 노란색 또는 흰색의 가래는 6%, 45%로 짙은 가래색을 세균 집락의 예측인자로 보고하였다¹².

5. COPD 급성악화 시 항생제 사용의 검사실 지표

COPD 급성악화 초기에 원인이 세균감염임을 알 수 있는 특정한 검사실 근거는 없을까? 비세균성 악화에서 항생제 처방은 항생제의 오남용뿐 아니라 내성균을 유발하므로, 세균성 감염에 의한 급성악화를 진단하고 이상적인 항생제 처방을 위한 객관적인 검사실 예측인자가 요구되고 있다. 현재까지 COPD 급성악화 시 항생제 치료의 지침으로 제시되는 생체표지자는 전신성 염증 표지자인 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)과 procalcitonin 등이 있다.

급성악화 시 CRP ≤ 5 mg/L인 경우 항생제 투여 여부와 관계없이 치료성공률 90%이었고, CRP > 50 mg/L인 경우 항생제균에서 예후가 좋았다²⁸. CRP < 40 mg/L인 경우 대조군의 치료성공률은 88%, CRP ≥ 40 mg/L인 경우 대조군의 치료성공률은 35%로, 치료실패의 예측인자로 CRP ≥ 40 mg/L을 제시했다²⁹. 특히 두 연구 모두 CRP가 낮은 경우 항생제 치료 여부와 관계없이 일관되게 높은 치료성공률을 보여^{28,29}, 세균성 악화 시 항생제 처방의 지표로 CRP가 유용함을 보고하였다. 또한 화농성 가래가 있고 세균이 동정된 군에서 CRP의 악화 후 호전 시 변화가 세균이 동정되지 않은 군에 비해 의미 있었다²⁶. 그러나 항생제 치료 후 세균 제거 여부와 상관없이 CRP가 감소한 경우 배양되지 않는 세균뿐 아니라 바이러스 등 비세균성 감염에 의한 악화를 배제할 수 없었다²⁶.

Procalcitonin을 COPD 급성악화 시 항생제 사용의 지표로 이용한 4개의 연구에서 항생제 처방률과 처방기간은 줄었고, 예후는 차이가 없었으며³⁰, 세균 배양 양성인 군에서 procalcitonin이 유의하게 높았다³¹. Procalcitonin을 이용하여 세균성 악화를 구별하고 항생제를 처방한다면 항생제의 오남용과 내성균 출현, 항생제 부작용을 감소시킬 것으로 예측해 볼 수 있다. 그러나 CRP와 procalcitonin은 COPD 급성악화에서 서로 강한 상관관계를 보이지 않았다 ($r=0.46$, $p<0.001$)²⁸. 또한 CRP와 procalcitonin 모두 균 배양 여부와 관련해 일관된 결과를 보이지 않았고, 균 배양 양성 예측에 민감도와 특이도가 모두 낮았다^{26,28,31}. 화농성 가래를 보이는 군에서 CRP는 비화농성 군에 비해 높았으나 procalcitonin은 화농성, 비화농성 두 군 사이에 차이가 없어 CRP가 세균감염 여부를 확신할 수 있는 변수로 추가연구의 필요성을 제시하였다²⁵.

Procalcitonin은 세균 독소나 세균 감염에 의해 분비되는 매개체들에 의해 생성되는 세균감염의 전신성 염증 표지자로, CRP보다 침습성 세균감염에 더 특이하다. 하지만 가격이 비싸 외래에서 쉽게 이용할 수 없는 단점이 있다. CRP는 입원 및 외래환자 모두에게 저렴하고 쉽게 이용될 수 있는 장점이 있어 널리 이용되지만, 세균 감염뿐 아니라, 바이러스 감염, 염증, 종양에서도 상승하는 비특이적 표지자로 기도의 염증반응의 관점에서만 보면 민감할 수는 있겠지만, 세균성 악화에 특이적이지 않은 단점이 있다²⁸.

아직까지는 COPD 급성악화 시 세균감염을 구별하고 항생제 사용의 근거를 제시할 만한 특이한 검사실 지표에 대한 좋은 질의 근거는 없다. 가래 배양은 시간이 오래 걸리고, 기술적인 문제로 신뢰도가 떨어지며, 안정기에도 기도에 균이 집락 되어 있기 때문에 적합한 검사가 아니다². 향후, 경제성, 접근성, 편리성, 신속성, 정확성을 만족하는 급성악화의 검사실 생체표지자에 대한 연구가 더 필요하겠다.

6. COPD 급성악화 시 항생제 사용의 임상적 지표와 검사실 지표의 병용

COPD 급성악화의 외래환자에서 시행된 항생제와 대조군의 비교연구²⁹에서 대조군의 특징만 보면, type 1 환자의 CRP는 42 mg/L, type 2는 22 mg/L, type 3는 21 mg/L였다³². Type 1의 치료실패율은 33.3%, 가래 화농성이 있는 type 2와 type 3의 치료실패율은 20.3%이었지만, 화농성 가래가 없는 경우 type 2와 type 3의 치료실패율은 5.6%였다. 항생제를 사용하지 않은 대조군의 치료실패 예측인자는 CRP 상승(≥ 40 mg/L)과 가래 화농성이었다. 또한 대조군의 치료 실패율은 CRP 상승과 화농성 가래가 있는 경우 64%, CRP 상승만 있고 화농성 가래가 없는 경우는 26%, CRP < 40 mg/L와 화농성 가래는 12%, CRP < 40 mg/L와 가래 화농성 없는 경우는 2.7%로 급성악화의 외래환자에게 CRP 상승과 가래 화농성이 없다면 항생제 처방이 필요하지 않으며, CRP와 Anthonisen 분류를 병용하는 것이 세균성 악화를 구별하고, 비세균성 악화에서 항생제 처방 없이 급성악화를 치료할 수 있는 쉽고 간편한 지표임을 제시하였다³².

7. 결론

COPD 세균성 악화 시 항생제는 반드시 필요하며, 비세균성 악화 시 항생제 투여는 항생제 오남용, 내성균 발생, 부작용 증가, 의료비용 증가를 유발하므로, 세균성 악화를 명확하게 구별하여 항생제를 투여하는 것이 효과적인 치료를 위해 중요하겠다. 진료현장에서는 COPD 지침서에 근거한 항생제 처방을 위한 노력이 필요하며, 이를 위해서는 객관적이고 사용하기 쉬운 임상적, 검사실 지표가 필요하다. 현재까지는 COPD 급성악화 시 가래색의 변화, 가래 화농성뿐만 아니라, CRP 변화 등을 병용한다면 세균성 악화를 구별하는데 유용할 것으로 보이지만, 쉽고, 간편하고, 빠르고, 객관적이고, 정확한 생체표지자에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

References

1. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. COPD guideline [Internet]. 2014 October 24 [cited 2015 November 7]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/chronic_obstructive_pulmonary_disease_2014.pdf.
2. Global initiative for obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2015 February [cited 2015 November 7]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf.
3. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease • 6: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
4. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):380S-5S.
5. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
6. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
7. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1052-7.
8. Laue J, Reiherth E, Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids

- and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15002.
9. Korea centers for disease control and prevention (KCDC). Osong, Cheongju; Prevalence of serotype and multi-drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia, in Public health weekly report [Internet]. *phwr* 2014;7(27):573-8 [cited 2015 November 7]. Available from: <http://cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0301.jsp?menuIds=HOME001-MNU1132-MNU1138-MNU0037-MNU1380&year=2014>.
 10. Bae S, Lee J, Lee J, Kim E, Lee S, Yu J, et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:65-71.
 11. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
 12. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11:58.
 13. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448-53.
 14. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-71.
 15. Cheng Y, Borrego ME, Frost FJ, Petersen H, Raisch DW. Predictors for mortality in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Springerplus* 2014;3:359.
 16. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010;303:2035-42.
 17. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Lindenauer PK. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013;143:82-90.
 18. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM; European COPD Audit team. Antibiotic prescription for COPD exacerbations admitted to hospital: European COPD audit. *PLoS One* 2015;10:e0124374.
 19. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al; PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
 20. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 21. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2013;67:497-515.
 22. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
 23. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
 24. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
 25. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1344-53.
 26. Chang C, Zhu H, Shen N, Chen Y, He B, Zhao J, et al. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. *COPD* 2015;12:19-30.
 27. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, Telgen MC, van der Palen J, Hendrix MG, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009;103:601-6.
 28. Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138:1108-15.
 29. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations

- of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:716-23.
30. Tokman S, Schuetz P, Bent S. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:727-35.
 31. Tannverdi H, Örnek T, Erboy F, Altunsoy B, Uygur F, Atalay F, et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:756-63.
 32. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest* 2013;144:1571-7.

오연목

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

An inhaled long-acting bronchodilator has contributed to the treatment of COPD patients as powerfully as to have changed the disease concept of COPD from an irreversible disease to a treatable disease. Recently a new generation of inhaled long-acting bronchodilators are becoming available. Among them, a dual bronchodilator or a fixed combination of long-acting muscarinic antagonist and long-acting beta-agonist has shown at least 150% as effective as a single component in terms of symptom improvement, health-related quality of life, lung function improvement, and exacerbation prevention. The dual bronchodilator is expected to contribute one step further to the treatment of COPD.

Key Words: COPD, bronchodilator, long-acting muscarinic antagonist, long-acting beta-agonist

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

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, and Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 86, Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3136, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: yeonmok.oh@gmail.com

1. 서론

최근 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 치료에 새로운 기관지확장제가 연이어 나오고 있어서 COPD 환자를 진료하는 의사와 COPD 환자에게 희소식이라 할 것이다. COPD는 저자가 수련을 받던 시기인 1990년대만 하더라도 “비가역 불치병”으로 인식하던 질병이었다. 하지만 2000년대 흡입 지속성 기관지확장제(inhaled long-acting bronchodilator)의 등장으로 COPD라는 질병의 개념이 “부분 가역의 치료 가능한 병”으로 개념이 전환되는 큰 발전이 있었다. 이렇게 COPD 질병 개념까지 “치료 가능한 병”으로 전환시키는데 기여한 흡입 지속성 기관지확장제가 지난 10여 년간 COPD 환자를 치료하는 데 널리 사용되었다.

흡입 지속성 기관지확장제의 효과는 다수의 임상시험으로 아주 잘 입증되어 있으며 이를 반영하여 COPD 진료 지침에는 흡입 지속성 기관지확장제가 “COPD 핵심 치료제”로 기술하고 있다. 우리나라 진료지침과 국제 진료지침(GOLD document)에서 공히 호흡곤란이 해결되지 않는 모든 COPD 환자에게 흡입 지속성 기관지확장제를 사용할 것을 강하게 권고하고 있다^{1,2}. 이렇게 흡입 지속성 기관지확장제를 강하게 권고하는 이유는 이 흡입제가 COPD 환자의 호흡곤란 증상과 삶의 질을 개선하고 운동능력을 향상시키며 악화와 입원을 줄이기 때문이다.

이렇게 효과가 강력한 흡입 지속성 기관지확장제가 안타깝게도 우리나라 일선 진료에서는 기대한 만큼 사용되고 있지 못하다. 흡입 지속성 기관지확장제가 기대만큼 잘 사용되고 있지 못한 이유로는 첫째 폐활량검사 결과(FEV₁ < 80%)가 있어야 건강보험 청구가 되고 둘째는 흡입제 사용법을 교육하는 데 시간과 노력이 꽤 필요하며 셋째는 환자가 흡입제보다는 경구약을 선호하는 경향이 있기 때문이다.

Table 1. 새로운 흡입 지속성 기관지확장제

이중 기관지확장제 (항콜린제 + 베타-항진제)	항콜린제	베타-항진제	흡입기(device) 이름
조터나(glycopyrronium + indacaterol)	시브리 glycopyrronium	온브리즈 indacaterol	브리즈헬러
아노로(umeclidinium + vilanterol)	인크루즈 umeclidinium	vilanterol*	엘립타
듀어클리어(acclidinium + formoterol)	에클리라 acclidinium	formoterol ^{††}	제뉴에어
바헬바(tiotropium + olodaterol)	스피리바 tiotropium	스트리베르디 olodaterol	레스피맷

*vilanterol은 단일 기관지확장제로는 출시되지 않았다.

^{††}formoterol은 단일 기관지확장제로 oxis 터부헬러가 과거 있었으나 현재는 철수하여 없다.

하지만 COPD를 진단하는 데 폐활량검사가 필수적이고 대신할 수 있는 검사법이 없기 때문에 폐활량검사 기계를 직접 잘 세팅하거나 아니면 타병원에서 의뢰하여 수행하거나 그것도 아니면 타병원 폐활량검사 결과를 환자에게 가져오게 하여야 건강보험 청구를 할 수 있다. 또한 흡입제 사용법 교육이 처음은 시간과 노력이 꽤 필요하지만 환자가 한 번 익숙해지면 오히려 환자가 더 찾고 선호하게 바뀌는 경우가 많다. 흡입제 사용법 교육을 회사에서 제공하는 동영상상을 환자에게 진료실 밖에서 미리 보여 주어서 익숙하게 하면 더 효율적일 것이다.

2. 본론 - 새로운 기관지확장제와 병합요법

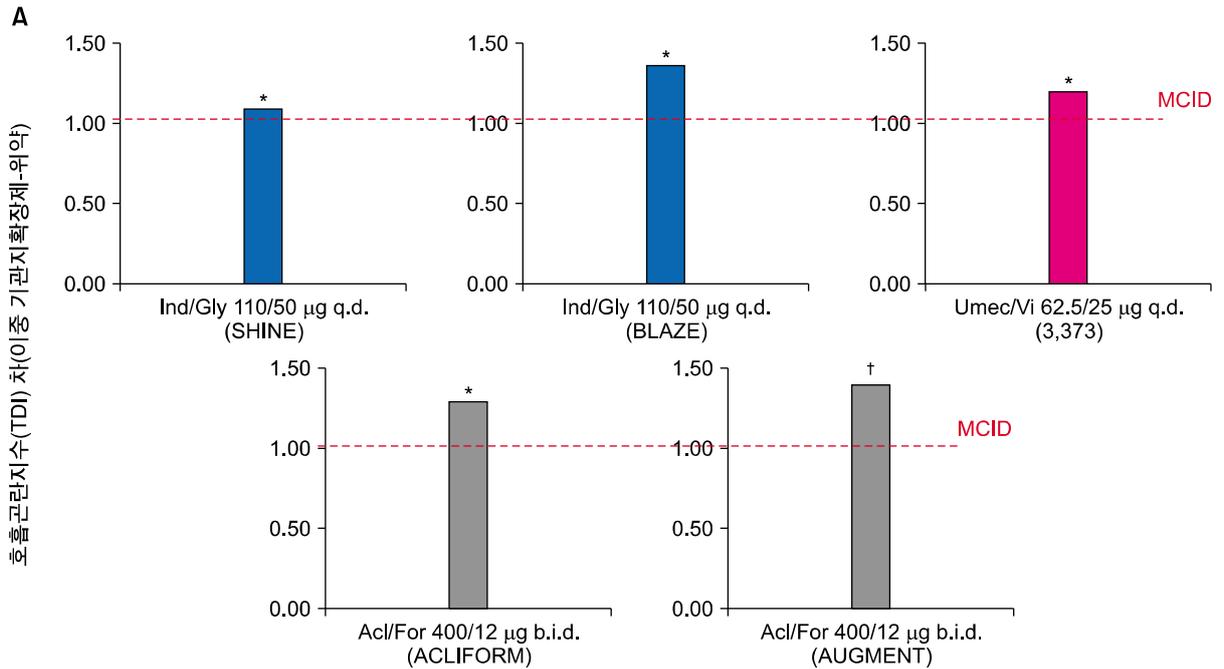
본론에서는 최근 새로 나왔거나 나올 예정인 흡입 지속성 기관지확장제를 소개하겠다(Table 1). 이 새로운 흡입 지속성 기관지확장제 중 특히 이중 기관지확장제(dual bronchodilator 또는 병합요법이라고 하기도 함)는 그 효과가 기존 단일 기관지확장제보다 50% 이상 향상되어 COPD 환자의 증상 및 삶의 질 개선, 폐기능 호전 및 악화 예방 등의 효과가 더 크다.

흡입 이중 기관지확장제는 항콜린제와 베타-항진제 병합요법으로서 해당 단일 성분 흡입제와 비교하여 효과가 우수할 뿐만 아니라 기존 COPD 약제와 비교하여도 효과가 더 우월하다. 그 효과의 우월성을 증상 및 삶의 질, 폐기능 호전, 그리고 악화 예방 등 셋으로 나누어서 보겠다. 이렇게 셋으로 나누어 살펴보는 이유는 과거 중요하다고 생각한 폐기능뿐만 아니라 호흡곤란 증상이나 삶의 질이 환자의 예후에 아주 중요하다는 것이 밝혀지게 되었고 악화 또한 환자의 예후에 크게 영향을 미치는 것으로 알려지게 되었기 때문이다. 이를 반영하여 최근 COPD 진료지침에는 폐기능과 함께 호흡곤란(또는 삶의 질) 점수, 그리고 지난 해 악화 횟수 등을 고려하여 COPD 환자를 분류하고 약제를 선택하게 권고하고 있다.

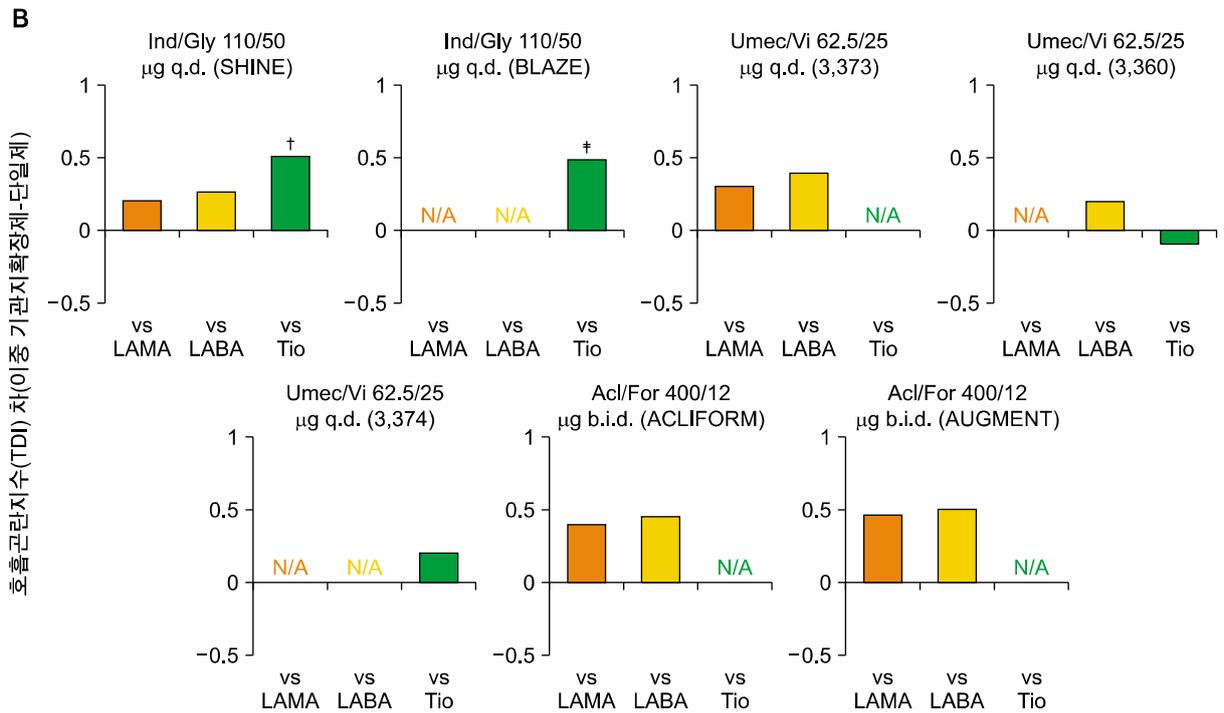
1) 호흡곤란 증상 및 삶의 질 개선

새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 호흡곤란지수(transition dyspnea index, TDI)로 평가한 호흡곤란 증상을 COPD 환자에서 개선시켰다(Figure 1A)^{3,7}. 이 개선 효과의 크기는 임상적으로도 의미 있는 기준인 ‘최소 임상적 의미 있는 차이’(minimal clinically important difference, MCID)를 더 넘겼다. 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 호흡곤란 증상을 더 개선시키는 것 같다(Figure 1B)^{3,8}. 예를 들면 조터나(glycopyrronium + indacaterol)는 기존 널리 사용하는 단일 기관지확장제인 tiotropium (상품명 스피리바)과 비교하여 호흡곤란 증상을 COPD 환자에서 더 개선하였다. 하지만 이 개선 효과가 크지는 않았다.

삶의 질 개선에 있어서도 새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 세인트조지호흡설문(the Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ)으로 평가한 삶의 질을 COPD 환자에서 개선시켰다^{3,5-7,9}. 이 개선 효과의 크기는 임상적으로도 의미 있는 기준인 ‘최소 임상적 의미 있는 차이’(minimal clinically important difference, MCID)를 넘기는 경우가 많았다. 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 삶의 질 더 개선시키는 것 같다^{3,5-8,10,11}. 예를 들면 조터나(glycopyrronium + indacaterol)는 기존 널리 사용하는 단일 기관지확장제인 tiotropium



*p < 0.001, †p < 0.01. Acl: acclidinium, For: formoterol, Gly: glycopyrronium
 Ind: indacaterol, MCID: minimal clinically important difference
 TDI: Transition Dyspnea Index, UMEC: umeclidinium, VI: vilanterol



†p < 0.01, *p < 0.05. Acl: acclidinium, For: formoterol, Gly: glycopyrronium
 Ind: indacaterol, TDI: Transition Dyspnea Index, Tio: tiotropium
 Umec: umeclidinium, Vi: vilanterol, LAMA: long-acting muscarinic antagonist, LABA: long-acting beta-agonist

Figure 1. 위약 대비 이중 기관지확장제의 호흡곤란 개선 효과. (A) 위약 대비 이중 기관지확장제의 호흡곤란 개선 효과, (B) 단일제 대비 이중 기관지확장제의 호흡곤란 개선 효과. 참고. 작은 그래프 하나는 대규모 임상시험을 하나씩 요약한 결과임.

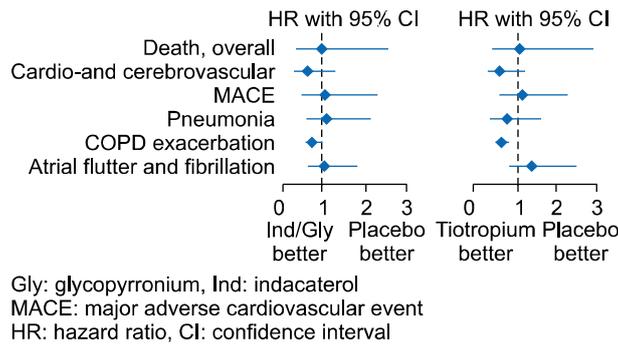


Figure 2. 이중 기관지확장제(예, 조터나 glycopyrronium+indacaterol) 부작용 및 tiotropium 단일제(상품명 스피리바) 부작용을 위약 대비 비교한 연구.

(상품명 스피리바)과 비교하여 삶의 질을 COPD 환자에서 더 개선하였다. 하지만 이 개선 효과가 크지는 않았다. 또한 유사하게 바헬바(tiotropium + olodaterol)도 tiotropium 단일제보다 삶의 질을 더 개선하였다.

2) 폐기능 호전

새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 FEV₁ (forced expiratory volume in one second)으로 평가한 폐기능을 COPD 환자에서 호전시켰다¹². 이 호전 효과의 크기는 임상적으로도 의미있는 기준인 100 mL (minimal clinically important difference, MCID)를 훨씬 넘겨서 대략 200~240 mL이었다. 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 폐기능을 대략 60~100 mL 더 호전시켰다.

3) 악화 예방

새로운 이중 기관지확장제는 위약과 비교하여 COPD 악화를 30% 가량 줄이는 예방 효과를 보였다(예, 조터나)¹². 또한 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제와 비교하여서도 더 COPD 악화를 예방하는 것 같다. 예를 들면 조터나 (glycopyrronium + indacaterol)는 기존 널리 사용하는 단일 기관지확장제인 tiotropium (상품명 스피리바)과 비교하여 COPD 악화를 12% 더 감소시켰다¹⁰.

악화 예방은 COPD 환자 치료 목표 중 아주 중요하다. 이유는 악화 자체로 환자가 나빠져서 입원해야 할 때가 있고 일부 환자는 악화로 사망에 이르기도 하기 때문이거니와 COPD 악화가 생기게 되면 향후 악화 재발 위험 증가 및 폐기능 저하 가속화 등 예후에도 나쁜 영향을 주기 때문이다.

4) 부작용 및 안전성

새로운 이중 기관지확장제가 단일 기관지확장제보다 효과가 더 큼을 증상 및 삶의 질 개선, 폐기능 호전, 그리고 악화 예방 측면에서 보여 주었다. 그렇다면 새로운 이중 기관지확장제가 두 성분을 갖고 있으니 부작용도 더 많을 것인가 하는 궁금증이 생길 수 있다. 부작용이 드물게 일어날 경우 시판 후 상당 기간이 지나서 문제가 되는 경우도 있기 때문이다. 다행인 것은 현재까지 자료를 보면 부작용이 기존 기관지확장제나 혼합제와 비슷한 것 같다. 이중 기관지확장제는 심장 부작용이나 뇌혈관질환 부작용 면에서 위약 대비 부작용이 비슷하였다(Figure 2)^{13,14}.

3. 결론

2000년대 들어 흡입 지속성 기관지확장제가 COPD 환자 치료에 들어오면서 COPD 질병의 개념을 “치료가 가능한 질병”으로 전환시킬 정도로 크게 기여하였다. 여기에 더하여 최근 새로 나온 이중 기관지확장제는 그 효과가 더 우월하여 향후 COPD 환자 치료에 한 걸음 더 나아갈 것으로 기대한다.

이렇게 효과가 잘 입증된 COPD 치료제도 환자에게 처방이 되지 않으면 아무 소용이 없기 때문에 진료할 때

폐활량검사를 더 많이 수행하여 COPD 환자를 발굴해 주시기를 진심으로 바란다. COPD는 유병률 커서 대학병원이나 3차 병원에서 열심히 진료한다고 해결할 수 있는 병이 아니다. 일선 1, 2차 병원에서 COPD 환자를 발굴하고 치료에 동참할 때 더 나아질 수 있으리라 기대한다.

4. 감사의 글

본 원고는 2015년 11월 호 ‘메디포’지에 실린 내용과 동일함을 밝힌다. 두 잡지에 게재하는 것에 대해서 ‘메디포’지 및 ‘OLD’지의 허락을 득하였다.

References

1. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. COPD guideline [Internet]. 2014 [cited 2015 November 11]. Available from: <http://www.lungkorea.org/thesis/guide.php>.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2015 [cited 2015 November 2]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
3. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
4. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
5. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46.
6. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014;14:178.
7. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF; AUGMENT COPD study investigators. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014;15:123.
8. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.
9. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015;109:1312-9.
10. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
11. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
12. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2015. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732. [Epub ahead of print]
13. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, Young D. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: Post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med* 2015;109:105-11.
14. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, D'Andrea P, et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014;108:1498-507.

투 고 규 정

1. 일반적 사항

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

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

2. 연구 및 출판윤리규정

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

본 학술지에 투고하는 원고의 연구 대상이 사람인 경우는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki[www.wma.net/])의 윤리기준에 일치해야 하며, 기관의 윤리위원회 또는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고, 필요한 경우에 연구대상자의 동의를 받았음을 명시해야 한다. 인간을 대상으로 한 전향적 임상시험 및 임상연구에 대하여는 <http://cris.cdc.gov.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.gov.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 타지에 이미 게재된 같은 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 타지에 게재할 수 없다. 단, 독자층이 다른 타 언어로 된 학술지에 게재하기 위한 경우 등의 중복출판은 양측 간행위원장의 허락을 받고, 중복출판 원고표지에 각주로 표시하는 등, 다음 문헌에서 규정한 요건을 갖춘 경우에만 가능하다 (Ann Intern Med 1997;126:36-47).

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

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구소 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

원고는 마이크로소프트워드(.doc) 또는 아래아 한글(.hwp)로 작성한다. 글자 크기는 “font 12”로 하며, A4 용지에 이중 간격(double space)으로 작성하고, 좌우 및 상하에 3 cm 여백을 둔다. 원고 면의 번호는 제목 표지부터 시작하여 차례대로 중앙 하단에 표시한다.

원고의 총 분량은 원저의 경우 A4 용지 30매, 증례 및 Image of the Month는 20매 이내로 한다. 독자편지는 A4 용지 2매 이내로 한다.

논문의 순서는 제목, 영문 초록 및 중심 단어(Keywords), 본문(서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰), 감사의 글(Acknowledgement), 참고 문헌, 표, 그림으로 한다. 각 부분의 시작은 새로운 페이지를 사용한다.

· 학술 언어(Language)

원고는 한글로 작성한다. 의학용어는 대한의사협회에서 발행한 의학용어집(최신개정판)을 표준으로 한다. 번역어가 있는 경우 번역어 사용을 원칙으로 하나 번역어나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 소괄호 내에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.

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

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

· 표지(Title page)

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

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

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

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

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

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

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

· 초록(Abstract)

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

· 중심 단어(Key words)

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

· 서론(Introduction)

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

· 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

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

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

· 결과(Results)

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

· 고찰(Discussion)

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

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

· 감사의 글(Acknowledgements)

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

· 참고 문헌(References)

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

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

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) Lee¹는-. --이다^{2,3,5}. --하며^{1,2},

· 학술지 기재 양식

1) 학술지

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

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

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

2) 단행본

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

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

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

· 단행본 중의 장

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

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

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

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

· 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

* $p < 0.001$, † $p < 0.05$.

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

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

· 그림(Figure)

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

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

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

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

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

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

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

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

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

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

E-mail: oldrf@oldrf.org

저자 Check List

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

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

1. 원고형식

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

2. 표지

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

3. 영문초록

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

4. 본문

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

5. 참고문헌

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

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

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

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

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

순서대로 사용하여 작성하였습니까?

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

**논문 동의, 저작권 이양 및
이해관계 명시에 대한 동의서**

논문번호:
논문제목
국문 :
영문 :

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

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

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

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

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 _____

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 4, Number 1 January, 2016

발행일: 2016년 1월 21일

편집장: 이상도

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

발행처: 폐쇄성폐질환 연구원

(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

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

E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: (주) 메드랑

서울시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

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

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

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)