



ISSN 2287-7614

www.olddf.org

OLD 폐쇄성폐질환

Volume 04 | Number 02 JULY 2016

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 02

JULY 2016



- I. Microbiome in COPD
- II. 기도 마이크로바이옴 연구의 동향: 천식을 중심으로
- III. 폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성
- IV. COPD 조기진단을 위한 선별검사
- V. COPD 진단 시 FVC 대신 FEV₆ 대체가 가능한가?
- VI. COPD에서 생체지표(Biomarker)
- VII. 주요 COPD 연구 코호트 소개
- VIII. COPD 자가기계환기기
- IX. 만성폐쇄성폐질환 환자 맞춤치료
- X. 항산화비타민 섭취와 만성폐쇄성폐질환 위험도 간의 관련성: 지역사회코호트 자료 활용



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

폐쇄성폐질환 연구원

목 차

I. Microbiome in COPD	55
이진국 (가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과)	
II. 기도 마이크로바이옴 연구의 동향: 천식을 중심으로	58
강혜련 (서울대학교병원 알레르기내과)	
III. 폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성	62
양진호, 김윤근 ((주)MD헬스케어)	
IV. COPD 조기진단을 위한 선별검사	65
문지용 (한양대학교 의과대학 내과학교실)	
V. COPD 진단 시 FVC 대신 FEV ₆ 대체가 가능한가?	71
황용일 (한림대학교 의과대학 호흡기내과)	
VI. COPD에서 생체지표(Biomarker)	75
김진우 (가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 내과학교실 호흡기내과)	
VII. 주요 COPD 연구 코호트 소개	79
김덕겸 (서울대학교 의과대학 서울특별시 보라매병원 폐센터/호흡기내과)	
VIII. COPD 자가기계환기기	89
김제형 (고려대학교 안산병원 호흡기내과)	
IX. 만성폐쇄성폐질환 환자 맞춤치료	93
이재승 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 천식COPD 센터)	
X. 항산화비타민 섭취와 만성폐쇄성폐질환 위험도 간의 관련성: 지역사회코호트 자료 활용	100
이상아 (강원대학교 의학전문대학원 예방의학교실)	

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Microbiome is involved in the pathogenesis of COPD. Smoking related changes in normal flora and increased in inflammation by pathogens can be possible mechanisms. Diversity of microbiome is decreased according to COPD severity. Inhaled and systemic corticosteroid can change microbiome in COPD. The composition of microbiome can be changed during acute exacerbation.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Microbiome

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2285-9601, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook@catholic.ac.kr

1. 서론

COPD는 담배 또는 독성 가스 흡입 등에 의해 만성적으로 폐에 염증이 생겨 궁극적으로는 비가역적인 기도폐쇄가 발생하는 질환이다. COPD의 병인에 있어 흡연이 매우 중요한 역할을 차지한다. 이에 비해 세균감염의 역할은 잘 알려져 있지 않는 편이다. 하지만 급성 악화 시 세균이 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀지고 있고, 최근 highly sensitive한 genomic technique의 발달로 인하여 microbiome의 COPD에서 역할이 점점 규명되고 있다.

2. COPD Pathogenesis에서 Microbiome의 역할

COPD의 발병 기전에 있어 현재까지 microbiome과 관련된 연구는 거의 없다. 하지만 몇몇 expert의 의견에 의하면 microbiome이 COPD에서 disease progression에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있다.

대표적인 예가 Sze 등¹이 발표한 가설이 되겠다. 흡연은 구강 microbiome을 변화시키는 것으로 되어 있다. 흡연을 하게 되면 기도의 mucociliary clearance가 저하되게 되는데, 이런 작용에 의해 비정상적인 구강 microbiome이 폐 내로 흡입되게 된다. 이렇게 해서 폐 내에 비정상적인 microbiome이 상주를 하게 되면, 이로 인해 염증반응이 항진될 수 있다. 이런 비정상적인 microbiome이 장기간 폐에 상주하면서 염증반응을 지속적으로 유도하게 되고, 결국 COPD disease progression을 유발할 수 있다. 또 한 가지 다른 병인으로 장내 microbiome의 변화를 들 수 있다. 흡연에 의해 변화된 비정상적인 구강 microbiome이 장내 microbiome 변화를 유도할 수 있고, 흡연 자체에 의해서도 직접적인 장내 microbiome의 변화가 발생할 수 있다. 이렇게 해서 변화된 장내 microbiome은 전신 면역체계에 영향을 주게 되고, 기도 및 폐 microbiome에 대한 면역세포의 방어작용이 저하되게 된다. 이는 비정상적인 폐 내 microbiome이 생존할 수 있는 환경을 만들게 된다. 궁극적으로 비정상적인 폐 내 microbiome은 폐 염증반응을 항진시키고 remodeling을 유도하여 COPD disease progression을 야기하게 된다(Figure 1).

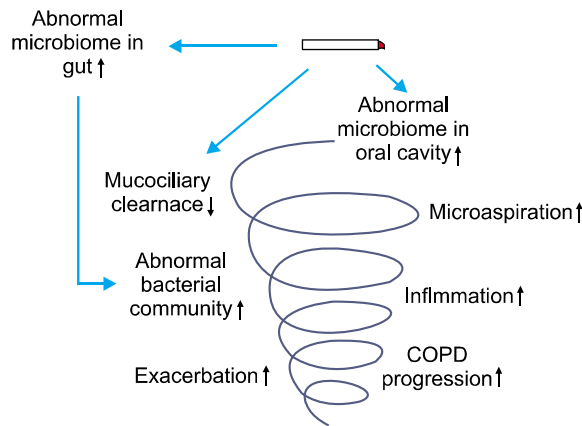


Figure 1. Role of microbiome in the pathogenesis of COPD.

이런 가설을 뒷받침할 만한 흥미로운 연구가 있다². *Lactobacillus* 중 일부는 glycerol dehydratase (GD1) gene을 가지고 있다. GD1은 glycerol을 reuterin으로 변환시키는 역할을 하는데, reuterin은 broad-spectrum antibiotic의 작용을 가지고 있다. 연구자들은 COPD 중증도에 따른 *lactobacillus* prevalence 및 GD1 양성 정도를 조사하였다. COPD 중증도 별 *lactobacillus* prevalence에 차이가 없었으나, 흥미롭게도 GD1 gene이 COPD 중증도에 따라 감소함을 알 수 있었다. 또한 GD1 감소와 비례하여 폐 조직에서 염증 소견이 증가되는 것이 관찰되었다. 따라서 이는 GD1 양성 *lactobacillus* 감소가 reuterin을 감소시키고, 이에 의한 항생제 효과 감소가 비정상적인 microbiome의 증가를 유발하며, 결국 유의한 폐 염증을 야기하여, 궁극적으로는 COPD disease progression을 야기함을 잘 보여주는 연구라 하겠다.

3. COPD Disease Severity와 Microbiome

Garcia-Núñez 등³은 COPD 중증도에 따른 microbiome 차이를 연구하였다. COPD 중증도가 심해질수록 다음과 같은 변화가 관찰되었다. 1) Resident flora의 감소, 2) potentially pathogenic microorganisms (PPMs)의 증가, 3) microbiome의 diversity 감소, 특히 연구자들은 FEV₁ (%) 값과 diversity를 반영하는 지표인 Shannon index ($\rho=0.528$; $p=0.029$), Chao1 index ($\rho=0.530$; $p=0.028$) 간 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다.

폐 조직을 가지고 시행한 microbiome 연구에서, Sze 등⁴은 10개의 operational taxonomic units가 고도중증 COPD 환자와 정상인을 구분할 수 있음을 보고하였다. 그 중 대표적인 균주로 *Haemophilus influenzae*가 있다. 또한 폐기종의 심한 정도와 microbiome의 diversity (Shannon index) 감소가 유의한 상관관계를 보였다.

위 두가지 연구 결과를 고려해 보았을 때, COPD 중증도가 심해짐에 따라 microbiome의 diversity가 감소되고, 비정상적인 microbiome (PPMs)가 증가되면서 폐의 염증반응이 심해짐을 유추해 볼 수 있다.

4. COPD 치료 약제와 Microbiome

COPD 치료 약제 중의 하나인 inhaled corticosteroid (ICS)가 폐렴을 유발할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다. 이런 사실과 관련하여 ICS가 COPD 환자에서 lung microbiome의 변화를 줄 수 있음을 예측해 볼 수 있다. Pragman 등⁵은 22명의 COPD 환자를 대상으로 기관지내시경을 시행하여 기관지폐포세척액에서 microbiome 분포 차이를 조사하였다. Microbiome 군집이 ICS 사용 여부에 따라 구분이 됨이 발견되었다.

ICS 뿐만 아니라 systemic steroid 역시 microbiome에 영향을 줄 수 있다. Huang 등⁶의 연구에 따르면 급성악화 시 항생제 없이 systemic steroid로만 치료한 경우 Proteobacteria의 증가가 관찰되었다. Wang 등⁷의 연구에서도 역시 급성악화 시 항생제 없이 steroid로만 치료했을 경우 Proteobacteria 증가 소견이 관찰되었다.

Proteobacteria는 COPD에 있어 PPMs에 해당된다. 따라서 ICS 및 systemic steroid 사용이 COPD 환자의 lung microbiome에 좋지 않은 영향을 미칠 수도 있을 것이다. 이에 대한 향후 추가 연구가 필히 시행되어야 할 것이다.

5. COPD 악화 전후 Microbiome

COPD 급성악화 전후로 microbiome의 변화를 관찰한 연구들이 있다. Molyneaux 등⁸은 상기도감염증의 주요 원인이 되는 rhinovirus를 이용하여 COPD 환자에게 악화를 유도하였다. 흥미롭게도 정상대조군과 비교하여 COPD 환자 군에서 rhinovirus 감염 후 10~15일 후 유의한 microbiome의 증가가 관찰되었다. 그 중에서도 Proteobacteria, 특히 Haemophilus influenza가 증가되었다. 실제 임상에서 바이러스 감염 후 1~2주 정도 후에 급성악화로 내원하는 환자를 종종 볼 수 있는데, 본 연구에서 그 기전을 microbiome과 관련하여 명확하게 보여 주었다는 데 큰 의의가 있겠다. 또한 단순 상기도감염이 아닌 COPD 급성악화 시 항생제 사용의 rationale을 제공하는 중요한 연구라고 하겠다. Huang 등⁶은 COPD 급성악화 코호트를 이용하여, 평상시 및 급성악화 전후로 객담을 수집하였다. Microbiome 분석 결과 안정 시에 비해 급성악화 시 Proteobacteria의 유의한 증가가 관찰되었고, 악화에서 회복 후 Proteobacteria가 감소됨이 관찰되었다. 최근 유럽의 다기관 코호트 연구⁷에서도 유사한 결과가 보고되었다. COPD 환자를 대상으로 안정 시, 악화, 악화치료 2주 뒤, 치료 6주 뒤 검체를 수집하여 분석을 시행한 결과, 악화 시일 때 안정 시에 비해 Proteobacteria (Haemophilus)가 증가됨이 관찰되었다. 역시 악화에서 회복 시 Proteobacteria의 감소가 관찰되었다.

6. 결론

COPD 병인과 관련 normal flora가 PPMs으로 바뀌면서 질환 발병에 영향을 미칠 수 있는 것으로 유추되고 있다. 또한 PPMs로 인한 inflammation이 COPD disease progression을 유발할 것으로 사료된다. 안정 시와 급성악화 시 microbiome의 차이가 분명하고, 급성악화 시 Proteobacteria의 유의한 증가가 관찰 되는 점으로 보아, microbiome이 급성악화에 있어 매우 중요한 인자임을 짐작해 볼 수 있다. 향후 COPD 발병, 진행, 악화와 관련된 microbiome 연구가 더 시행되어야 할 것으로 생각한다. 또한 궁극적으로 질환발생 예방, 진행 예방, 악화 예방 목적으로 microbiome을 사용해 볼 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:229-38.
2. Sze MA, Utothaparch S, Elliott WM, Hogg JC, Hegele RG. Loss of GD1-positive Lactobacillus correlates with inflammation in human lungs with COPD. *BMJ Open* 2015;5:e006677.
3. Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:4217-23.
4. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45.
5. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012;7:e47305.
6. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:2813-23.
7. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016;47:1082-92.
8. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1224-31.

II 기도 마이크로바이옴 연구의 동향: 천식을 중심으로

강혜련

서울대학교병원 알레르기내과

Asthma is a heterogeneous chronic airway diseases include various phenotypes and endotypes. Once airway of healthy individuals was considered as sterile. However, it is known that airway is full of commensal and symbiotic microorganisms, i.e. 'microbiome'. Currently, microbiome has emerged as a missing piece which can explain the pathogenesis of diverse chronic diseases. Microbiome research in asthma has been focused on the association between characteristics of airway microbiome and the development, severity, and treatment response of asthma. Proteobacteria is found to be increased in asthmatic airways but its role in the development and exacerbation of asthma is not clearly validated. More intensive research focused on the functional aspect of microbiome related with inception and exacerbation of asthma according to subtypes based on pathophysiologic features are needed in order to uncover the pathogenesis of asthma.

Key Words: Airway, Microbiome, Asthma

Corresponding author: Hye-Ryun Kang, M.D., Ph.D.

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-764-2199, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

1. 서론

천식은 알레르기질환의 일종으로 다른 질환에 비해 강한 가족력을 나타내는 등 유전적 소인이 질병 발생에 큰 역할을 할 것으로 추정되었다. 이는 인간 게놈프로젝트(human genome project)와 맞물려 천식 관련 유전자 분석을 통해 천식의 발생 기전을 이해하고 진단 및 치료에 있어 획기적인 발전을 가져올 수 있을 것으로 예상하였다. 실제 최근 10여 년간 기관지 천식 연구 분야에서 유전자연관분석(genetic linkage study, GLS)과 전장유전체연관성분석(genome-wide association study, GWAS) 연구를 통해 수많은 후보유전자(asthma candidate gene)가 확인되었으나¹ 아직까지 천식의 병태생리를 이해하고 이에 대한 치료계획을 세우는 것은 요원하다. 최근에는 천식이 하나의 단일 질환이 아니고, 기도과민성과 기도의 만성 염증이라는 유사한 특성을 보이지만 다양한 표현형(phenotype) 및 내재형(endotype)을 가지는 이질적인(heterogenous) 질환이라는 개념이 대두되었으나, 각 분류에 대한 표지자(biomarker)가 확립되어 있지 않으며, 치료법에 있어서도 진전이 더딘 상태이다^{2,3}.

마이크로바이옴(microbiome)은 사람의 장, 호흡기, 피부, 생식기 등의 인체 상피세포에 주로 존재하는 세균, 바이러스, 곰팡이 등 모든 미생물군의 집합체를 의미한다. 최근 인간 마이크로바이옴이 각종 만성질환을 이해하고 이를 극복하는 데 있어 수 있는 단서가 될 것으로 기대하고 있다. 전통적으로 기도에는 세균이 없다고 믿어왔으나, 마이크로바이옴 연구를 통해 기도에도 많은 균들이 상재하고 있음을 알게 되었으며, 이러한 균들이 기도 질환의 발현 과정에서 갖는 역할에 대하여 관심이 집중되고 있다⁴. 실제 영유아기 인간 마이크로바이옴이 면역 체계의 성숙 및 만성 호흡기·알

레르기질환의 발병에 미치는 영향, 마이크로바이옴 구성 비율과 각 질환과의 연관성을 예측하는 연구 등의 성과도 나타나고 있다^{5,8}.

2. 천식에서 마이크로바이옴

1980년대 후반 출생 초기의 감염, 가족 구성원의 수, 태어난 순서 등의 요소가 면역계 발달에 영향을 미친다고 생각하였다. 이에 근거하여 현대 사회에서는 항생제, 백신, 핵가족화 등으로 감염의 기회가 감소하여 알레르기질환이 증가한다는 이른 바 ‘위생 가설’이 제기되었으며 천식 유병률의 증가를 설명하는 가설로 각광 받았다^{9,11}. 위생 가설은 알레르기질환 증가의 역학적 소견과 함께 정설로 받아들여지는 듯 하였으나, 후속연구들이 발표되면서 천식의 발생이 가족 구성원의 수 증가, 교외 생활, 항생제 함유 비누 사용 자제 등으로 설명되기에는 여러 가지 다른 요인들이 작용함이 알려졌다¹². 최근 개인 위생의 향상, 미생물 환경의 교란, 항생제 사용의 증가 등은 인체와 미생물 간의 항상성(homeostasis)을 저해하여 면역계 변화를 가져올 것이라는 주장이 설득력을 얻고 있으며, 이러한 변화는 천식에도 적용이 가능하다는 여러 가지 근거가 보고되고 있다. 오랜 시간 동안 인류의 체내에서 인류와 공존하였던 상재균들이 여러 가지 요인에 의해 항상성과 다양성의 변화, 즉 정상 상재균의 감소와 특정 미생물의 증가로 인해 체내 면역계가 변하면서 천식과 알레르기질환의 발생 위험을 증가에 기여했을 것으로 보는 “loss of old friend hypothesis” 주장이 설득력을 얻고 있다^{12,13}.

3. 장내 마이크로바이옴과 천식

장내 마이크로바이옴은 여러 기관의 미생물 군집 중 연구가 가장 활발하게 이루어진 분야이다. 일례로 신생아의 구강, 피부, 위장관의 마이크로바이옴은 상당 부분이 출생 시 제왕절개 또는 질식 분만 여부에 의하여 영향을 받는데, 제왕절개로 태어난 신생아는 질식 분만으로 태어난 신생아에 비하여 알레르기 감작의 위험도가 더 높다는 것이 잘 알려져 있다¹⁴. 질식 분만을 통하여 태어난 신생아는 산모의 질에 존재하는 *Lactobacillus* 속이 우세한 반면 제왕절개로 태어난 신생아는 *Staphylococcus*, *Streptococcus* 등 피부에 존재하는 미생물이 우세하다¹⁵. 또한 제왕절개로 태어난 신생아의 장관에는 *Clostridium difficile* 속이 우세하며 이는 이후 천식 및 아토피의 발생과 연관되어 있다¹⁶.

출생 이후 신생아의 장내 마이크로바이옴은 식이, 항생제의 사용 등에 영향을 받으며 수년에 걸쳐 성인의 마이크로바이옴 패턴과 유사해진다¹⁷. 이 과정에서 출생 초기 항생제의 사용은 마이크로바이옴에 대한 영향을 끼치며 이후 학동기 천식의 발생에 영향을 미친다^{8,18}. 장내 마이크로바이옴은 알레르기 감작(sensitization)에 영향을 미친다¹⁹. 역학 연구에서 장내세균 다양성의 감소는 알레르기 감작 증가와 연관성을 보였으며²⁰ 동물실험에서도 이와 같은 연관성이 보고되었다²¹. 장내 마이크로바이옴은 호흡기 감염에 대한 숙주의 면역학적 방어기전에도 관여하며²² 특정 균주의 섭취로 이를 조절할 수 있음이 보고되었다²³. 이 밖에 장내 마이크로바이옴이 대사체를 통해 기도 점막의 반응을 조절한다는 보고도 있다. 고섬유질 식사를 한 쥐는 장내에서 *Bacteroidaceae*와 *Bifidobacteriaceae*의 비중이 증가하며, 이로 인해 IL-4, 5, 13, 17A의 발현 및 집먼지진드기에 대한 감작이 감소하였다²⁴. 이와 같은 소견은 장내 마이크로바이옴 제어가 천식의 예방 및 치료로 활용할 수 있으리라는 가능성을 시사한다.

4. 기도 마이크로바이옴과 천식

최근 기도내 마이크로바이옴이 직접적으로 천식 및 그 표현형과 면역 기능의 형성 및 알레르기 감작 등에 미치는 영향에 관한 연구도 증가하고 있다²⁵. 기본적으로 천식 환자는 정상인에 비하여 기도세균의 총 양이 증가하며, 많은 연구에서 공통적으로 천식 환자에서 *Proteobacteria*가 증가되어 있음이 보고되어 있다^{5,6,26-28}. 특히 *Proteobacteria*에 속하는 *Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Oxalobacteraceae* 등의 균종은 천식의 특징적인 소견인 기관지 과민성과 강한 연관성을 가진다²⁸. 이 밖에 코티코스테로이드 저항성, 폐기능 저하, 객담의 호중구 수 증가 등 여러

가지 천식의 표현형이 기관지 마이크로바이옴 변화와 연관을 보였으며, *Proteobacteria*의 일종인 *Haemophilus parainfluenzae*가 증가와 연관성을 보였다^{7,27}. 천식에서 기도는 실제 질병이 존재하는 기관이라는 점에 착안하여 질병과 마이크로바이옴의 직접적인 상호작용을 살펴본 연구도 있다. *Moraxella catarrhalis*의 존재는 천식 환자의 특정 유전자 발현의 증가와 관련이 있어 마이크로바이옴 내 특정 세균이 해당 숙주와 상호작용하였음을 시사하였다²⁹.

천식과 기도 마이크로바이옴의 관련성에 대한 연구들은 초창기에는 기관지 내시경을 이용한 기관지 검체를 이용하여 진행되었지만 최근에는 상대적으로 비침습적이고 채취가 용이한 유도 객담으로 대체되고 있는 추세이다. Marri 등²⁶은 유도객담을 이용한 분석을 통하여 천식 환자에서 *Proteobacteria*가 증가한 반면 *Actinobacteria*와 *Firmicutes*는 감소하였다는 것을 확인한 바 있으며 다른 연구에서는 유도객담을 이용하여 마이크로바이옴을 분석하였을 때 하기도 검체를 이용한 분석과 같이 천식 표현형에 따른 마이크로바이옴 조성의 차이를 확인할 수 있음을 보고하였다³⁰.

5. 결론

현재까지 천식 관련 마이크로바이옴 연구는 역학적인 연관성에 대한 보고가 많았으나 최근 천식의 세부 표현형, 천식 치료에 대한 반응성 등과 마이크로바이옴의 관계 및 그 상호작용의 기전에 대한 연구들이 보고되고 있다. 그러나 아직까지 마이크로바이옴과 관련하여 천식의 병인기전에 대한 이해와 진단, 치료를 획기적으로 변화시키기에는 밝혀지지 않은 부분들이 많다. 이에 단순한 연관성 분석이 아닌 기도에서 특정 세균총의 역할에 대한 기능적 분석이 필요할 것으로 생각한다. 천식과 관련한 마이크로바이옴 연구는 이제 긴 여정의 시작점을 막 지났다. 앞으로 큰 발전의 가능성이 잠재되어 있는 분야로 많은 연구가 필요하다.

References

1. Park HW, Tantisira KG, Weiss ST. Pharmacogenomics in asthma therapy: where are we and where do we go? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:129-47.
2. Sim DW, Lee JH. Biomarkers of adult asthma and personalized medicine. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:4-13.
3. 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.
4. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004;4:978-88.
5. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
6. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with sub-optimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-81.e1-3.
7. Goleva E, Jackson LP, Harris JK, Robertson CE, Sutherland ER, Hall CF, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1193-201.
8. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44:842-50.
9. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
10. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70-7.
11. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997;27:235-6.
12. Webley WC, Aldridge KL. Infectious asthma triggers: time to revise the hygiene hypothesis? *Trends Microbiol* 2015;23:389-91.
13. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:860-5.

14. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38:634-42.
15. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:565-76.
16. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:948-55.e1-3.
17. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S29-34.
18. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012;13:440-7.
19. Mommers M, Thijs C, Stelma F, Penders J, Reimerink J, van Ree R, et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and atopic sensitization during the first 2 yr of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:983-9.
20. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:646-52.e1-5.
21. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:198-205.
22. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:5354-9.
23. Yasui H, Kiyoshima J, Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:675-9.
24. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
25. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:25-30.
26. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:346-52.e1-3.
27. Green BJ, Wiriyaichaiyorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS One* 2014;9:e100645.
28. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:874-84.
29. Castro-Nallar E, Shen Y, Freishtat RJ, Pérez-Losada M, Manimaran S, Liu G, et al. Integrating microbial and host transcriptomics to characterize asthma-associated microbial communities. *BMC Med Genomics* 2015;8:50.
30. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur Respir J* 2016;47:792-800.

양진호, 김윤근

(주)MD헬스케어

The role of infectious agents in the etiology of inflammatory once believed to be non-infectious is increasingly being recognized. Many bacterial components in indoor dust can evoke inflammatory pulmonary diseases. Bacteria secrete nanometer-sized vesicles into the extracellular milieu, which are pathophysiologically related to inflammatory pulmonary diseases. Microbiota compositions in indoor dust revealed the presence of both gram-negative and gram-positive bacteria. In terms of extracellular vesicles (EVs) compositions in indoor dust, five genus were predominant: *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Nicotiana*, *Acinetobacter*, and *Staphylococcus*. These data indicate that microbiota-derived EV are present in our environments and may be related to pathogenesis of inflammatory diseases. *E. coli* is a model organism of gram-negative Enterobacteriaceae. *E. coli*-derived EV were present in indoor dust. *In vivo* application of the EV induced uptake by airway epithelial cells and also by alveolar macrophages, which elicits pulmonary inflammation accompanied by up-regulation of pro-inflammatory mediators. Repeated inhalation of *E. coli*-derived EV caused neutrophilic inflammation and emphysema in a dose-dependent manner. These phenotypes were accompanied by the production of both Th1 and Th17 cells. Additionally, emphysema induced by *E. coli*-derived EV was partially eliminated by the absence of IFN-gamma or IL-17. Taken together, EVs in indoor dust, especially derived from Gram-negative bacteria, appear to be an important causative agent in the pathogenesis of neutrophilic asthma and/or emphysema.

Key Words: Extracellular vesicle, Indoor dust, Inflammatory pulmonary disease, COPD, *E. coli*, Enterobacteriaceae

Corresponding author: Yoon-Keun Kim, M.D.

Institute of MD Healthcare, 9, World Cup buk-ro 56-gil, Mapo-gu, Seoul 03923, Korea

Tel: +82-2-2655-0766, Fax: +82-2-2655-0768, E-mail: juinea2215@naver.com

최근 중국발 황사의 영향으로 미세먼지와 초미세먼지에 대한 국민적 관심이 고조되고 있다. 미세먼지(particulate matter)는 대기 중에 장기간 떠다니는 대기오염물질로서, 입경 10 마이크로미터 이하를 PM10, 2.5 마이크로미터 이하를 PM2.5라고 한다. 최근 언론에서 PM2.5를 초미세먼지라고 하고 있으나, 초미세먼지(ultrafine particle)는 100 나노미터 이하의 먼지를 말하고¹, 입자의 특성상 침강이나 응집이 쉽지 않기 때문에 대기 중에 체류기간이 미세먼지에 비하여 길다. 건강의 위해성과 관련해서 미세먼지가 폐에 침투하였을 때 폐포 내 대식세포에만 흡수되지만, 초미세먼지를 흡입하였을 때는 폐포 내 대식세포뿐만 아니라 기도 상피세포에도 흡수되어 기도에 염증반응을 유발함으로써 초미세먼지가 미세먼지보다 건강에 더 해로운 가능성이 농후하다².

2012년 통계청 자료에 의하면 호흡기질환으로 인한 연간 사망자 수는 2006년 이후로 꾸준히 증가하고 있으며, 이 중에서 만성폐쇄성폐질환(COPD)으로 인한 사망은 10대 사망원인 중 유일하게 증가 추세를 보이는 질환으로 알려져 있고, 2013년 WHO의 보고에서는 COPD로 인한 사망이 전 세계 사망원인의 4위를 차지하고 있다고 하였다. 폐암은 기도에 발생하는 악성종양으로서 국립암센터에서 조사한 바에 따르면 폐암 발생률이 국내 10대 암 중에서 남성에서는 3위, 여성에서는 5위에 해당하고, 폐암으로 인한 사망은 전체 암으로 인한 사망원인의 22.3%를 차지할

정도로 암으로 인한 사망원인 중 제일 중요한 원인으로 밝혀졌다. 천식인 경우 생활환경이 도시화되면서 급증하고 있는 질환으로서 전 연령층에 걸쳐 약 10%의 유병률을 보이는 흔한 질환이다. COPD인 경우에는 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하고, 고령화 사회로 진입할수록 환자 수는 더욱 늘어날 것으로 예상하고 있다. 폐암인 경우 최근 흡연율이 줄어들면서 오히려 비흡연자에서 발생하는 폐암이 문제가 되고 있다.

천식, COPD와 폐암의 발생에 흡연, 대기오염물질 등이 중요하다고 알려져 왔다^{3,4}. 기도폐색을 특징으로 하는 천식, COPD는 폐에 만성적인 염증을 특징으로 하는 질환으로서 폐에 만성염증을 일으키는 원인인자와 관련해서 크게 세 가지 원인인자를 예상할 수 있다. 첫째는 흡연이나 대기오염물질과 같은 화학물질이고, 둘째는 집먼지진드기에서 분비되는 알레르겐과 같은 단백질항원, 셋째는 바이러스나 세균 등에서 유래하는 생물학적 인자이다⁵. 화학물질의 위해성은 화학물질이 갖고 있는 고유한 약리 혹은 독성작용으로 나타나기 때문에 화학물질로 인해 심한 만성 염증질환으로 진행되는 것은 매우 드물다. 반면, 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자와 같은 생물학적 인자에 의한 염증반응은 경우에 따라 심한 염증반응이 지속적으로 나타날 수 있다. 이의 대표적인 예가 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자에 포함된 단백질항원에 대한 과민반응이 기도에 발생하는 경우이다. 이는 우리 몸이 단백질항원에 과민 반응을 보이는 경우 아주 소량에 노출되어도 우리 몸은 항원을 해로운 것으로 인지함으로써 염증반응이 발생할 수 있기 때문이다.

기도에 발생하는 염증의 종류에 따라 임상양상이 다르게 나타날 수 있다. 알레르겐에 의한 감작된 경우에는 Th2 세포에 의한 과민반응을 특징으로 하고, 병리학적으로 호산구성 염증을 특징으로 한다^{6,8}. 호산구성 염증은 천식의 병인에 대표적인 병리현상이고, 대개는 흡입 스테로이드제와 같은 천식치료제에 잘 반응하는 특징을 갖고 있다. 반면, COPD는 호중구성 염증을 특징으로 하는 질환이고, 이는 면역학적으로 Th17 세포에 의한 과민반응을 특징으로 하지만 이를 일으키는 원인인자에 대해선 현재까지 논란이 있어왔다. 특히 주목할 만한 것은 만성 염증이 암 발생의 중요한 위험인자라는 사실이다. 최근 임상연구에서 흡연과 상관없이 COPD를 갖고 있는 경우에 폐암 발생이 6배 증가한다고 보고와 함께 동물실험결과에서 중증 COPD의 핵심 병리현상인 호중구성 염증을 흡연 등과 같은 화학물질만으로 설명하는 데 한계가 있다. Th17 세포에 염증반응은 세균에 대한 대표적인 방어기작으로서 Th17 과민반응과 이의 결과로 발생하는 호중구성 염증의 원인으로 세균에서 유래하는 생물학적 원인인자에의 노출 가능성이 최근 주목을 받고 있다.

세균이 분비하는 나노소포체(nanovesicles)는 세포 사이에 정보교환을 목적으로 분비하는 나노미터 크기의 물질로서 최근 모든 세균이 분비한다고 알려졌다^{9,10}. 이화의료원, 포스텍, 아산병원, 단국대병원 연구팀^{11,12}은 세계 최초로 아파트 침대에서 수집한 먼지에 세균이 분비하는 나노소포체가 대량으로 존재하고, 이를 분비하는 것은 주로 병원성 세균임을 최초로 밝혀냈다. 또한 실내 먼지 내 세균유래 나노소포체는 기도에 심한 염증반응을 유발하여 중증천식을 유발할 뿐만 아니라 비가역적 기도폐색의 주요 원인인 폐기종을 일으킴을 최초로 보고하였다. 또한 아파트 침대에서 분리한 나노소포체의 위해성을 평가한 임상연구에서 알레르기비염이나 아토피피부염환자, 그리고 정상소아에서는 실내먼지에 존재하는 나노소포체에 약 5%가 감작되어 있는 반면, 소아천식환자인 경우에는 환자의 반 이상이 감작되어 있어서 소아에서 천식의 병인에 실내 먼지에 존재하는 나노소포체가 중요한 원인인자임이 밝혀지게 되었다. 또한, 더욱 심각한 것은 실내먼지 내 나노소포체에 의한 성인에서의 위해성 결과로서 나이, 성별, 흡연력과 상관없이 나노소포체에 감작된 경우에 나노소포체에 감작이 되지 않은 경우에 비하여 천식인 경우 3.3배, COPD의 경우 8.0배의 발생위험을 보였다. 또한, 폐암인 경우에는 나노소포체에 감작된 경우에 감작되지 않은 사람에 비하여 흡연과 상관없이 38.7배의 폐암 발생위험을 보였다. 이는 흡연이외에도 아파트 실내먼지에 다량으로 존재하는 세균유래 나노소포체가 천식, COPD와 같은 만성폐쇄성기도질환뿐만 아니라 폐암 발생에 중요한 위험인자임을 동물실험과 임상연구를 통해 최초로 밝힌 연구결과이다.

인간이 물을 통해 전염성 질환이 전파된다는 사실을 통해 깨끗한 물을 사용하게 되었고, 세균과 바이러스가 감염질환이 원인인자라는 사실을 통해 항생제와 백신이 개발되었다. 이러한 성과로 인해 최근 50년 사이에 인간 수명이 늘어나게 되면서, 만성 비전염성 난치성질환이 인간의 수명과 삶의 질을 결정하는 주요 질환으로 자리잡고 있다. 만성 난치성 질환의 하나로 천식, COPD, 폐암이 중요하고, 이들 질환은 생활환경의 변화와 인구의 고령화와 함께

오히려 증가하고 있다¹³⁻¹⁵. 이러한 현상의 기저에는 산업화와 도시화에 따른 원인인자에의 노출 증가가 중요한 원인이라 생각한다. 특히 주목할 점은 실내 환경이 외부와 차단되면서 실내 환경이 급격히 변하고 있고, 이의 결과로 천식, COPD, 폐암과 같은 면역기능 이상을 동반한 염증질환을 일으키는 원인인자가 실내에 다량으로 존재한다는 사실과 생활양식의 변화에 따라 실외보다는 실내에서 주로 생활하게 되면서 상기 질환의 발생은 오히려 증가한다는 사실이다. 실내에 병원성 세균에서 유래하는 나노소포체가 다량 존재하고, 이것이 천식, COPD, 폐암의 중요한 원인인자라는 사실을 통해 최근 급증하고 있는 만성폐쇄성기도질환과 폐암을 일차적으로 예방하기 위하여 실내에 존재하는 병원성 세균과 이들 세균에서 유래하는 나노소포체에의 노출을 회피하는 것이 매우 중요하다고 생각한다. 이를 위해선 세균의 주요 공급처인 집먼지진드기가 실내 환경에서 잘 자라지 못하는 환경을 만드는 것이 중요하고, 환기와 더불어 먼지를 없애는 노력이 중요하다고 판단한다.

References

1. Oberdörster G, Finkelstein JN, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R, et al. Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. *Res Rep Health Eff Inst* 2000;(96):5-74.
2. Totlandsdal AI, Cassee FR, Schwarze P, Refsnes M, Låg M. Diesel exhaust particles induce CYP1A1 and pro-inflammatory responses via differential pathways in human bronchial epithelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:41.
3. Jang AS. Particulate matter and bronchial asthma. *Korean J Med* 2015;88:150-5.
4. Chiba H, Abe S. The environmental risk factors for COPD--tobacco smoke, air pollution, chemicals. *Nihon Rinsho* 2003;61:2101-6.
5. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:295-303.e7.
6. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, Alpers MP, Woolcock AJ. The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:75-83.
7. Charpin D, Bimbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:983-6.
8. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:S2-24.
9. Lee EY, Bang JY, Park GW, Choi DS, Kang JS, Kim HJ, et al. Global proteomic profiling of native outer membrane vesicles derived from Escherichia coli. *Proteomics* 2007;7:3143-53.
10. Lee EY, Choi DY, Kim DK, Kim JW, Park JO, Kim S, et al. Gram-positive bacteria produce membrane vesicles: proteomics-based characterization of Staphylococcus aureus-derived membrane vesicles. *Proteomics* 2009;9:5425-36.
11. Kim YS, Choi EJ, Lee WH, Choi SJ, Roh TY, Park J, et al. Extracellular vesicles, especially derived from Gram-negative bacteria, in indoor dust induce neutrophilic pulmonary inflammation associated with both Th1 and Th17 cell responses. *Clin Exp Allergy* 2013;43:443-54.
12. Kim YS, Choi JP, Kim MH, Park HK, Yang S, Kim YS, et al. IgG sensitization to extracellular vesicles in indoor dust is closely associated with the prevalence of non-eosinophilic asthma, COPD, and lung cancer. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:198-205.
13. Shendell DG, Mizan SS, Yamamoto N, Peccia J. Associations between quantitative measures of fungi in home floor dust and lung function among older adults with chronic respiratory disease: a pilot study. *J Asthma* 2012;49:502-9.
14. Hansel NN, McCormack MC, Belli AJ, Matsui EC, Peng RD, Aloe C, et al. In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1085-90.
15. Husman T. Health effects of indoor-air microorganisms. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:5-13.

문지용

한양대학교 의과대학 내과학교실

Chronic pulmonary obstructive disease (COPD) is defined by persistent and progressive airflow limitation, and is also associated chronic inflammation of airways and lungs. In terms of its progressive nature, prevention has been believed as a proper way to cope with COPD. Likewise, early diagnosis and early intervention could also be a potent measure. However, since there has been no definitive intervention to modify disease process, screening for early diagnosis of COPD remained debated. Generally, it is not recommended to screen asymptomatic population for COPD. However, case-finding which is evaluating people at increased risk of having COPD to make a diagnosis should be done. Therefore, a clinician should keep a low threshold for considering COPD.

Key Words: COPD, Screening, Early diagnosis

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

Division of Pulmonology, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Gyomun-dong 249-1, Guri 11923, Korea
Tel: +82-31-560-2224, Fax: +82-31-557-2758, E-mail: respiry@gmail.com

1. 서론

COPD는 환자가 증상이 생긴 뒤에 병원에 내원하면 대부분 기도의 기류제한이 어느 정도 진행된 상태에서 치료를 시작하게 되어, 적절한 치료에도 증상이 완전히 호전되지 않거나 악화가 반복되는 질환이다. 또한 이렇게 진단된 COPD 환자에게 약물 치료를 하여 사망률을 낮출 수 있다고 증명된 연구가 미미하다. 따라서 선별검사(screening test)를 통해 초기에 COPD를 진단하고 병의 진행을 막거나 늦추는 것이 가능하다면 개개인의 환자뿐 아니라 사회경제적으로도 큰 이득이 될 수 있다. 본 논고에서는 현재까지 알려진 COPD 선별검사의 방법과 근거에 대해 알아보겠다.

2. 본론

1) 선별검사전 무엇이고 왜 필요한가

선별검사전 어떤 질병의 초기단계에서 이를 진단하기 위해 증상이 없는 사람을 대상으로 집단검진으로 행해지는 검사를 말한다. 대표적인 예가 국민건강보험공단의 국가건강검진이다. 증상이 없는 사람에는 증상을 잘 인지하지 못하거나 증상이 있기 전 단계의 질병이 있는 사람이 포함된다.

선별검사는 몇 가지 유형으로 나뉜다. 집단선별검사(mass screening)는 위험요인(risk factor)을 고려하지 않은 대상집단에 대한 검사를 뜻하고, 다상선별검사(multiphasic screening)는 동시에 여러 질환에 대한 검사, 표적선별검사(targeted screening)는 특정위험요인에 노출된 그룹만을 대상으로 하는 검사, 환자발견(case finding) 또는 기회검진(opportunistic screening)은 병원에 내원한 환자를 대상으로 하는 검사를 말한다. 국가건강검진의 모든 대상에

Table 1. Synthesis of emerging screening criteria proposed over the past 40 years¹

- The screening programme should respond to a recognized need.
- The objectives of screening should be defined at the outset.
- There should be a defined target population.
- There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.
- The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.
- There should be quality assurance, with mechanisms to minimize potential risks of screening.
- The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.
- The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.
- Programme evaluation should be planned from the outset.
- The overall benefits of screening should outweigh the harm.

COPD 선별검사를 추가한다면 집단선별검사이면서 다상선별검사이고, 흡연력을 고려하여 한다면 표적선별검사라고 할 수 있다. 이와 달리 병원 또는 의원에 방문한 환자가 COPD 때문에 방문한 것이 아니라도 COPD의 위험이 높다고 판단되어 선별검사를 한다면 환자발견에 해당된다.

선별검사는 보통 진단적인 검사가 아니며, 선별검사서 양성을 보이는 경우 확진검사를 추가로 해서 해당 질병에 대한 진단이 이루어진다. 이런 과정에서 선별검사는 특이성(specificity)보다는 감수성(sensitivity)이 높도록 고안되며, 이 때문에 과도한 진단(overdiagnosis)과 오진(misdiagnosis)의 문제가 동반된다.

세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 2008년에 발표한 선별검사의 원칙¹은 Table 1과 같으며, 이 원칙을 고려하여 현재 COPD 선별검사가 가진 필요성과 한계를 논의하려고 한다.

COPD는 최근 들어 세 번째 사망원인²으로 부각되고 있으나 아직까지 질병의 경과를 바꾸거나 사망률을 낮추는 치료가 마땅히 없다. 흡연이나 환경적인 노출과 같은 위험요인을 제거하거나 피해서 1차 예방을 하는 것이 이상적이거나 흡연을 제외하면 원인-결과가 불분명한 경우가 많고 현실적으로 모든 위험을 관리하기가 쉽지 않다³. 따라서 조기에 COPD를 발견하고 치료함으로써 COPD가 진행된 상태에서 진단이 되는 것을 방지하여 환자의 삶의 질을 높이고 사망률과 사회경제적인 비용을 낮추려는 2차 예방에 대한 요구가 커지고 있다.

미국의 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 자료를 이용한 연구는 기류제한(prebronchodilator FEV1/FVC < 70)이 있었던 대상자의 약 71%는 이전에 기도 질환을 진단받지 않았으며, 이들은 이전에 천식 또는 COPD를 진단받았던 환자들과 유사한 사망률을 보였다⁴. 하지만 기류제한이 있다고 해서 이들을 모두 같은 환자군으로 볼 수는 없다^{5,6}. 인구기반조사(population-based study)인 Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA cohort)의 연구 결과를 보면, 기류제한이 있는 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)이 80 이상인 stage 1 COPD 환자이더라도 증상이 없는 군은 폐기능이 정상인 군과 폐기능 감소, 의료기관 이용, 삶의 질에서 차이를 보이지 않았고⁷, 두 차례 검사한 폐기능의 COPD 분류에 따라 대상자를 구분하였을 때 stage 2 COPD로 지속되거나 stage 1 COPD로 악화되는 군이 호흡기관련 의료이용 및 증상과 관련이 있음을 보고하였다⁸. 즉 기류제한이 있으면 예후가 좋지 않지만 나쁜 예후는 주로 증상이 있는 환자에서 나타난다. 이런 연구결과를 고려해서 다음에 논의할 COPD 선별검사의 대상을 설정해야 한다.

2) COPD 선별검사의 대상

선별검사의 대상은 무증상의 건강한 사람일 수도 있으나, 앞서 언급한 원칙에 따라 COPD의 위험 인자로 알려진 흡연, 간접흡연, 기도과민성, 직업환경노출, 여성, 아토피, 결핵의 과거력 등이 있는 사람들로 한정할 수 있다^{3,9-11}. COPD의 정의이면서 진단기준인 기도폐쇄가 있는 환자라도 활동이 많지 않으면 호흡곤란을 크게 못 느낄 수 있고, 호흡곤란이 있더라도 단순히 나이가 들어서 그런 것으로 생각하고 병원에 오지 않는 환자들이다¹². 이런 환자들이 호흡기 증상이 아닌 이유로 병원에 방문했다더라도 COPD를 의심해서 검사하는 것이 선별검사 중에 환자발견이다¹³⁻¹⁵. 일반적으로 COPD 지침에서 말하는 선별검사는 증상이 없는 사람을 대상으로 하는 것을 말한다.

Table 2. “Could it be COPD?” questionnaire¹⁷

1. Do you cough several times most days?	Yes No
2. Do you bring up phlegm or mucus most days?	Yes No
3. Do you get out of breath more easily than others your age?	Yes No
4. Are you older than 40 years?	Yes No
5. Are you a current smoker or an ex-smoker?	Yes No
If you answered yes to three or more of these questions, ask your doctor if you might have COPD.	

3) COPD 선별검사의 검사 방법

COPD를 확진하기 위해서는 기관지확장제 투여 후(post-bronchodilator, postBD) 폐활량측정¹⁶을 해야 하지만 폐기능검사 자체가 많은 노력과 시간이 필요하므로 비용 효과를 고려하면 선별검사로 적절하지 않다. 따라서 선별검사로 는 호흡기증상에 대한 설문, 휴대용 폐활량 측정기(handheld spirometric device, HSD)를 이용한다.

선별검사를 할 때 설문을 통해 증상이 있는 고위험군을 걸러내고, 이후에 확진 검사를 하면 비용과 시간을 줄일 수 있다. 대표적인 설문지로는 Table 2의 “Could it be COPD?” 설문¹⁷과 COPD Population Screener (COPD-PS) 설문¹⁸, COPD diagnostic questionnaire (CDQ)¹⁹, lung function questionnaire (LFQ)²⁰가 있으며, 그 밖에 Diagnosis Score for COPD (DS-COPD)²¹, International Primary Care Airways Guidelines (IPAG) 설문 등도 있다. “Could it be COPD?” 설문은 다섯 개의 질문 중에 세 개 이상의 예가 있으면 COPD를 의심해 볼 수 있는 것으로 85%의 감수성과 45%의 특이성을 보였다¹⁷. CDQ는 >16.5를 기준으로 할 때 민감도 87%, 특이도 44%였고, >19.5를 기준으로 하면 민감도 69%, 특이도 70%를 보였다²³.

휴대용 폐활량 측정기는 선별검사 목적으로 6초간의 강제호기량(forced expiratory volume in 6 seconds, FEV6)이 측정되는 장비를 사용한다. Hi-Checker (Takara Tsuchi, Japan)²⁴, PiKo-6 (nSpire Health, Inc. Longmont, CO, USA)^{22,25} 등을 사용한 연구가 있으나 국내에서는 COPD-6 (Vitalograph, Enns, Ireland)가 많이 쓰인다^{26,27}. FEV6이 강제폐활량(forced vital capacity, FVC)을 대체 가능한지 본 연구에서 FEV1/FEV6 < lower limits of normal (LLN)이 FEV1/FVC < LLN을 기준으로 볼 때 민감도 94.0%, 특이도 93.1%였다²⁸. FEV6을 활용한 진단의 기준값으로 COPD Gene 코호트 환자를 대상으로 한 연구에서는 postBD FEV1/FVC < 0.7과 대응되는 값이 postBD FEV1/FEV6 < 0.73이었고, 이때의 민감도가 92.1%, 특이도는 97.3%였다²⁹. 하지만 선별검사로 FEV6을 사용할 때는 postBD보다는 기관지확장제 투여 없이(prebronchodilator, preBD) 검사가 이루어지며 preBD FEV1/FEV6 < 0.7이 postBD FEV1/FVC < 0.7를 기준으로 할 때 민감도 51~53%, 특이도 90~93%였다^{25,30}. 선별검사 목적으로 감수성을 더 높게 하기 위해 FEV1/FEV6의 기준치를 80으로 올리면 민감도가 95%까지 증가되었다³¹. Lung health study에서는 FEV1/FVC가 낮을수록 폐기능 감소와 사망률이 증가는데³², FEV1/FEV6도 FEV1/FVC만큼 폐기능 감소의 예측인자임을 보고하였다³³. 즉 임상적인 의의도 FEV6가 FVC와 유사함을 보여준다. 최근에는 설문지와 휴대용 폐활량 측정기를 조합하여 선별검사의 정확도를 올리려는 연구도 이루어지고 있다^{22,34}.

4) COPD 선별검사에 대한 권고사항과 근거

올해 갱신된 GOLD¹⁶와 United States Preventive Services Task Force (USPSTF)^{23,35-37}에서는 증상이 없는 사람을 대상으로 한 선별검사는 권하지 않으나 환자발견은 적극적으로 할 것을 권하고 있다. 멕시코시티의 3차 의료기관을 연구를 보면 흡연자를 대상으로 폐기능검사를 통해 선별검사를 했을 때 증상이 없는 흡연자는 7.06%의 COPD 유병률을 보였는데 반해 증상이 있는 흡연자는 12.22%의 유병률을 보였고 반대로 COPD로 진단된 사람의 13.7%만이 증상이 없는 흡연자였다¹². 증상이 없는 비흡연자에게 검사했을 때는 유병률이 더 낮을 것이고 이는 비용-대비 효과를 낮추는 이유가 된다. 또한 앞서 언급했듯이 증상이 없는 사람은 경증의 COPD로 진단이 되더라도 증상이 있는 사람에 비해 더 심한 COPD로 진행이 안 되거나 더디고 의료이용을 COPD가 없는 사람에 비해 더 하지 않으므로, COPD 치료에 대한 이득이 적고 이 역시 무증상 선별검사의 효과를 크게 낮추는 원인이 된다.

증상이 없는 사람에게 선별검사를 권하지 않는 더 근본적인 이유는 선별검사를 통해 경증의 COPD 환자를 발견하더라도, 이 환자들을 치료해서 COPD의 진행을 늦추고 사망률을 낮추며 삶의 질을 향상시킨다는 근거가 약하다는 점이다. 이는 현재 COPD의 치료로 행해지고 있는 대부분의 약제나 방법들이 공통적으로 갖고 있는 문제점인데, 특히 경증의 환자만을 대상으로 이루어진 연구가 거의 없으므로 근거가 매우 부족한 것이다. 즉, 앞서 언급한 선별검사의 전제 조건 중 “선별프로그램의 효과에 대한 과학적인 근거”가 없다.

3. 결론

COPD의 정의로 돌아가서 COPD는 기관지나 폐에 국한된 질환이 아닌 전신적인 염증질환이고 이 때문에 호흡기원인이 아닌 심혈관계 또는 동반된 질환에 의한 문제로 사망하는 경우가 더 많으므로³⁸, 단순히 폐기능만을 보고 선별검사의 유용성을 판단하는 것이 적절한지 반문해 볼 수 있다. 폐기능 외에 COPD가 진행되거나 COPD로 진행될 위험이 큰 인자에 해당하는 생체지표(biomarker)가 있다면 이상적일 것이다.

선별검사를 해서 폐기능이 낮은 사람을 찾아내더라도 앞서 언급했듯이 현재는 이들을 치료하여 예후를 바꿀 수 있다는 연구가 거의 없다. 반대로 말하면 증상이 없는 COPD라도 치료의 위험보다 득이 크다면 현재 지침의 권고가 바뀔 수도 있는 것이고, 따라서 현재 지침의 권고는 선별검사를 하면 안된다는 것보다 “아직은 근거가 없으니 할 필요가 없다”로 받아들일 수 있을 것이다.

하지만 환자발견(case-finding)^{13-15,39}은 무증상인 사람을 대상으로 한 선별검사를 권하지 않는 지침들에서도 COPD 환자를 찾아서 치료하는데 중요한 방법으로 권하고 있다. 꼭 호흡기내과에 내원하지 않더라도, 호흡기 증상이 주증상이 아니더라도, COPD가 의심되는 사람에게는 폐기능검사를 하는 것이 합리적이며, 그럼으로써 COPD를 진단하거나 배제하는 것이 환자의 전체적인 치료에 도움이 될 수 있다. 이렇게 하기 위해서는 환자를 보는 임상 의사들이 COPD에 대한 인식을 꾸준히 유지해야 하고, 이를 위한 교육과 홍보가 계속 이루어질 필요가 있겠다.

References

1. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86:317-9.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 31]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
3. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 2015;385:1778-88.
4. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL, Han MK, Hansel NN, et al. Undiagnosed obstructive lung disease in the united states. Associated factors and long-term mortality. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1788-95.
5. Chen X, Xu X, Xiao F. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotype to genotype. *Front Med* 2013;7:425-32.
6. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
7. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
8. Probst-Hensch NM, Curjuric I, Pierre-Olivier B, Ackermann-Lieblich U, Bettschart RW, Brändli O, et al. Longitudinal change of prebronchodilator spirometric obstruction and health outcomes: results from the SAPALDIA cohort. *Thorax* 2010;65:150-6.
9. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899-909.
10. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009;374:721-32.

11. Conway F, Majeed A, Easton G. Diagnosing chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2015;351:h6171.
12. Sansores RH, Velázquez-Uncal M, Pérez-Bautista O, Villalba-Caloca J, Falfán-Valencia R, Ramírez-Venegas A. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in asymptomatic smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2357-63.
13. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370.
14. Haroon S, Jordan RE, Fitzmaurice DA, Adab P. Case finding for COPD in primary care: a qualitative study of the views of health professionals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1711-8.
15. Vandevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, Schuermans D, Devroey D, De Backer J, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med* 2007;101:525-30.
16. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016 [cited 2016 May 31]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
17. Calverley PM, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD* 2005;2:225-32.
18. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, Conoscenti CS, Curtice TG, D'Eletto T, et al. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener questionnaire (COPD-PS). *COPD* 2008;5:85-95.
19. Kotz D, Nelemans P, van Schayck CP, Wesseling GJ. External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J* 2008;31:298-303.
20. Hanania NA, Mannino DM, Yawn BP, Mapel DW, Martinez FJ, Donohue JF, et al. Predicting risk of airflow obstruction in primary care: validation of the lung function questionnaire (LFQ). *Respir Med* 2010;104:1160-70.
21. Salameh P, Khayat G, Waked M. Could symptoms and risk factors diagnose COPD? Development of a diagnosis score for COPD. *Clin Epidemiol* 2012;4:247-55.
22. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M, Chloros D, Tsiotsios A, Tsagaraki V, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6(R) flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J* 2011;20:184-9, 1 p following 9.
23. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA* 2016;315:1378-93.
24. Nishimura K, Nakayasu K, Kobayashi A, Mitsuma S. Case identification of subjects with airflow limitations using the handheld spirometer "Hi-Checker™": comparison against an electronic desktop spirometer. *COPD* 2011;8:450-5.
25. Frith P, Crockett A, Beilby J, Marshall D, Attewell R, Ratnanesan A, et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6(R) in primary care. *Prim Care Respir J* 2011;20:190-8, 2 p following 8.
26. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Carratala Munuera CV, Plaza-Sirvent C, Lorca-Amorrich P, López-Pineda A, et al. FUMEPOC: early detection of chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *BMC Public Health* 2011;11:413.
27. Ching SM, Pang YK, Price D, Cheong AT, Lee PY, Irmi I, et al. Detection of airflow limitation using a handheld spirometer in a primary care setting. *Respirology* 2014;19:689-93.
28. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest* 2005;127:1560-4.
29. Bhatt SP, Kim YI, Wells JM, Bailey WC, Ramsdell JW, Foreman MG, et al. FEV(1)/FEV(6) to diagnose airflow obstruction. Comparisons with computed tomography and morbidity indices. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:335-41.
30. Thorn J, Tilling B, Lisspers K, Jörgensen L, Stenling A, Stratelis G. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. *Prim Care Respir J* 2012;21:159-66.
31. Vandevoorde J, Buysschaert R, Verbanck S, Schuermans D. Clinical assessment of a portable FEV1/FEV6 meter for the detection of airway obstruction. *Eur Respir J* 2012;40.
32. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1301-6.
33. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
34. Sui CF, Ming LC, Neoh CF, Ibrahim B. VitalQPlus: a potential screening tool for early diagnosis of COPD. *Int J*

Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1613-22.

35. USPSTF, Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW Jr, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US preventive services task force recommendation statement. JAMA 2016;315:1372-7.
36. Jin J. Screening for chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2016;315:1419.
37. Martinez FJ, O'Connor GT. Screening, case-finding, and outcomes for adults with unrecognized COPD. JAMA 2016;315:1343-4.
38. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-9.
39. Jordan RE, Lam KB, Cheng KK, Miller MR, Marsh JL, Ayres JG, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. Thorax 2010;65:492-8.

황용일

한림대학교 의과대학 호흡기내과

Spirometry is required for the diagnosis of COPD. A ratio of postbronchodilator FEV₁ to FVC less than 0.7 is the standard of the presence of airflow limitation. Recently, FEV₆ is suggested as surrogate for FVC because FVC cannot be acquired easily, causes patients discomfort, and is less reproducibility. Handheld spirometry which is small, inexpensive and portable can measure FEV₁ and FEV₆, rather than FVC. In this article, we briefly review the usefulness FEV₆ instead of FVC for the diagnosis of COPD.

Key Words: COPD, FEV₁/FEV₆, Handheld spirometry

Corresponding author: Yong Il Hwang, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22, Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

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

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 기류제한(airflow limitation)을 특징으로 하는 질환으로 흡연 및 위험 인자 노출력이 있는 40세 이상의 성인에서 호흡곤란, 기침, 가래가 만성적으로 있는 경우 의심해야 한다. COPD는 폐활량측정기(spirometry)를 이용한 폐활량측정법을 통해 기류폐쇄를 증명함으로써 진단하게 된다¹. 즉 기관지확장제 투여 후에 FVC (노력성폐활량), FEV₁ (1초간 노력성호기량)을 측정하고 FEV₁/FVC 비를 계산하여 그 값이 0.7 미만이면 COPD로 진단하게 된다. 폐활량측정법은 기류제한을 확인하는 데 있어 가장 객관적이고 재현성 있는 검사 방법이다. 따라서 폐활량측정법은 정도 관리를 잘 수행한 후 검사를 시행되어야 한다.

하지만 일차 진료에서 일반적인 폐활량계를 이용한 폐활량측정은 폐활량 기계 구입의 가격 부담, 비교적 긴 검사 시간, 기사 교육의 부족, 그리고 폐활량측정의 정도 관리 측면에서 어려움이 많다. 또한 연령이 많은 노인들 중 특히 기도폐쇄가 심한 환자들은 전체 폐활량 검사를 모두 시행하기에 어려움이 있다. 따라서 기도폐쇄를 선별하거나 모니터링을 위한 좀더 간단한 폐활량 검사 방법이 필요한 것이 또한 현실이다.

실제로 2000년도의 미국의 National Lung Health Education Program에서는 1차 의료 기관에서 FVC 대신에 FEV₆ (6초간 노력성호기량)을 이용하여 FEV₁/FEV₆와 FEV₁이 정상하한선(lower limit of normal, LLN)보다 작을 경우 기류폐쇄가 있다고 해석할 것을 권고한 바가 있다².

1. FEV₁/FEV₆의 정확성

우리나라에서 65세 이상의 노인 환자 353명을 대상으로 한 연구에서는 FEV₁/FEV₆ < 0.7을 기준으로 FEV₁/FVC < 0.7의 기도폐쇄성질환 진단율을 분석한 결과 91.4%의 민감도와 100%의 특이도를 나타냈다³. FEV₁/FEV₆을 이용하여 기류제한을 측정한 국외 메타분석 결과에서는 89%의 민감도와 98%의 특이도를 보여주었다⁴. 또한 FEV₁과 FEV₆ 검사의 재현성을 비교해 본 결과, FEV₁의 2번 측정 값의 차이가 150 mL 미만인 경우에 적합한 재현성이 있다고 정의했을 때, 적합한 재현성을 보였던 경우는 FEV₆에서 91.9%, FVC는 86%로 FEV₆가 더 높게 나왔다⁵.

FEV₁/FEV₆을 이용하여 기류제한 여부를 진단하는 cut-off 기준에 대해서는 몇몇 기준이 제시되었는데, 11,676명을 대상으로 벨기에에서 진행했던 연구에서는 73%를 기준으로 했을 때 94.4%의 민감도와 93.3%의 특이도를 보였으며⁶, 3,878명의 60세 이상 노인 인구를 대상으로 노르웨이에서 진행했던 연구에서도 FEV₁/FEV₆ < 0.73일 때 89%의 민감도와 97%의 특이도를 보였다⁷. 2,917명의 일본인을 대상으로 했던 연구에서는 72.4%를 기준으로 했을 때 96.1%의 민감도와 96.1%의 특이도를 나타냈다⁸. 최근의 연구에서는 FEV₁/FEV₆가 COPD 환자의 병리 소견과 동반 질환과도 좋은 상관관계를 보인다는 보고도 있다⁹.

2. 휴대용 폐활량측정기를 이용한 FEV₁/FEV₆

앞서 언급된 연구들은 폐활량측정기(spirometry)를 이용하여 FEV₁/FEV₆의 유용성을 알아본 연구들이었다. 하지만 서론에서 언급한 바와 같이 일차 진료 기관에서 일반적인 폐활량측정기를 이용한 폐활량측정은 어려움이 많다. 따라서 기류제한을 선별하거나 모니터링을 위한 좀더 간단한 폐활량 검사 방법이 필요하다. 최근 들어 휴대용 폐활량측정기를 이용하여 얻은 FEV₁/FEV₆ 값을 가지고 COPD를 진단하고자 하는 노력들이 이루어지고 있다. 현재까지는 주로 일차 의료 기관에서 COPD의 선별 검사로서의 유용성을 알아보하고자 하는 연구들이 주를 이루고 있다¹⁰⁻¹².

최근 미국의 USPSTF에서는 휴대용 폐활량측정기를 이용하여 COPD의 조기 진단을 위한 FEV₁/FEV₆의 유용성을 보고하였다^{13,14}. 이 보고서는 휴대용 폐활량측정기를 이용하여 잘 수행된 3개의 연구를 바탕으로 작성되었다. 3개의 연구 중 하나는 COPD[®]라는 휴대용 폐활량측정기를 이용하였으며 2개는 PiKo-6[®]이라는 폐활량측정기를 이용한 연구였다. 3가지 연구 모두 기관지확장제 투여 후의 FEV₁/FVC가 0.7 미만을 COPD의 진단 기준으로 이용하였다. 세 연구에서 폐활량검사로 확인된 COPD의 유병률은 10.3에서 27.9%였으며 대부분은 경증-중등증의 환자들이었다. 세 연구 모두 COPD 조기 진단을 위한 선별 검사의 cut-off 값으로 FEV₁/FEV₆ < 0.7을 이용하였으며 12.9~21.3%의 연구 대상자들에서 FEV₁/FEV₆ 값의 이상 소견이 관찰되었다. FEV₁/FEV₆의 AUC 값은 0.84와 0.85였으며 민감도는 51~80.2%, 특이도는 89.5~95%였다. 한 연구에서는 기관지확장제를 투여한 후에 FEV₁/FEV₆ 측정하였는데 이 경우에는 민감도가 많이 상승하였다(Table 1)¹⁵⁻¹⁷. 하지만 이 보고서에서는 휴대용 폐활량측정기를 이용한 COPD 선별검

Table 1. Summary of the studies using handheld spirometry

Source	No. screened	Country	Reference standard	Population	Positive screening cut-off	% (95% CI)				AUC
						Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	
Prebronchodilator FEV ₁ /FEV ₆										
Frith et al. ¹⁵ 2011	237	Australia	PostBD spirometry (FEV ₁ /FVC <0.7) and negative BD response	Current smokers or former smokers	<0.7	51 (37~64)	93 (87~96)	73 (56~85)	83 (76~88)	0.85
Thorn et al. ¹⁶ 2012	305	Sweden	PostBD spirometry (FEV ₁ /FVC <0.7)	Current smokers or former smokers	<0.7	53 (42~64)	90 (85~93)	63 (51~74)	85 (80~89)	0.84
Postbronchodilator FEV ₁ /FEV ₆										
Sichletidis et al. ¹⁷ 2011	1250	Greece	PostBD spirometry (FEV ₁ /FVC <0.7)	Smokers and non-smokers	<0.7	80 (72~87)	95 (93~96)	64 (56~72)	98 (97~98)	NR
				Smokers only	<0.7	80	94	75	96	NR

Table 2. Interpretation of FEV₁/FEV₆ according to patients population

	Subjects without history of COPD (FEV ₁ /FEV ₆ ≤77%)	Subjects with history of COPD (FEV ₁ /FEV ₆ ≤73%)
Sensitivity	72.7%	86.7%
Specificity	77.1%	89.72%
Positive predictive value	50%	88.0%
Negative predictive value	90%	88.5%
AUC	0.759	0.93

사에 대한 결론을 도출하지는 못했다¹³.

최근 국내에서 COPD의 과거력이 없는 10갑연 이상의 흡연력을 가진 40세 이상의 성인을 대상으로 휴대용 폐활량 측정기 중 하나인 COPD6[®]을 이용한 COPD 조기 진단을 위한 연구에서는 더 높은 FEV₁/FEV₆ 값에서 기존의 외국의 연구 결과들과는 비슷한 민감도, 특이도를 보였다. 또한 COPD 환자를 포함 하였을 때는 비슷한 민감도, 특이도를 보이는 FEV₁/FEV₆ 값이 다름을 보고하였다. 이는 휴대용 폐활량측정기를 이용하여 FEV₁/FEV₆을 측정할 경우 검사 대상과 검사 목적에 따라 서로 다른 cut-off 값을 사용해야 됨을 시사한다고 할 수 있다(Table 2)¹⁸.

3. 맺음말

COPD 진단을 위해서는 폐활량검사를 통한 기류폐쇄의 증명이 필수적이다. 폐활량측정기를 이용하여 기류폐쇄를 증명할 때는 FEV₁/FEV₆가 FEV₁/FVC를 대체하는 데는 큰 무리가 없을 것으로 보인다¹⁹. 하지만 휴대용 폐활량측정기를 이용하여 FEV₁/FEV₆을 사용할 경우는 대상군의 특성에 따라서 결과의 해석에 유의를 해야 될 것이다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2016 [cited 2016 May 31]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
2. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program. *Chest* 2000;117:1146-61.
3. Kim SH, Lee YD, Lee JY, Cho Y, Na DJ, Han MS. The role of FEV₆ in the diagnosis of obstructive airway disease for the old age. *J Korean Geriatr Soc* 2006;10:167-71.
4. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV₁/FEV₆ replace FEV₁/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest* 2009;135:991-8.
5. Bellia V, Sorino C, Catalano F, Augugliaro G, Scichilone N, Pistelli R, et al. Validation of FEV₆ in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax* 2008;63:60-6.
6. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV₁/FEV₆ and FEV₆. *Eur Respir J* 2006;27:378-83.
7. Melbye H, Medbø A, Crockett A. The FEV₁/FEV₆ ratio is a good substitute for the FEV₁/FVC ratio in the elderly. *Prim Care Respir J* 2006;15:294-8.
8. Kishi H, Shibata Y, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, et al. FEV₆ and FEV₁/FEV₆ in Japanese participants of the community-based annual health check: the Takahata study. *Intern Med* 2011;50:87-93.
9. Bhatt SP, Kim YI, Wells JM, Bailey WC, Ramsdell JW, Foreman MG, et al. FEV₁/FEV₆ to diagnose airflow obstruction. Comparisons with computed tomography and morbidity indices. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:335-41.
10. Sui CF, Ming LC, Neoh CF, Ibrahim B. VitalQPlus: a potential screening tool for early diagnosis of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1613-22.
11. Yawn BP, Duvall K, Peabody J, Albers F, Iqbal A, Paden H, et al. The impact of screening tools on diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Am J Prev Med* 2014;47:563-75.
12. Represas-Represas C, Fernández-Villar A, Ruano-Raviña A, Priegue-Carrera A, Botana-Rial M; study group of "Validity

- of COPD-6 in non-specialized healthcare settings". Screening for chronic obstructive pulmonary disease: validity and reliability of a portable device in non-specialized healthcare settings. *PLoS One* 2016;11:e0145571.
13. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2016;315:1378-93.
 14. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski R, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
 15. Frith P, Crockett A, Beilby J, Marshall D, Attewell R, Ratnanesan A, et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6[®] in primary care. *Prim Care Respir J* 2011;20:190-8.
 16. Thorn J, Tilling B, Lisspers K, Jörgensen L, Stenling A, Stratelis G. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. *Prim Care Respir J* 2012;21:159-66.
 17. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M, Chloros D, Tsiotsios A, Tsagaraki V, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6[®] flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J* 2011;20:184-9.
 18. Hwang YI, Jung KS. The strategies for detection and management for early and mild COPD patients (unpublished data).
 19. Pedersen OF. FEV₆: a shortcut in spirometry? *Eur Respir J* 2006;27:245-7.

VI COPD에서 생체지표(Biomarker)

김진우

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 내과학교실 호흡기내과

Biomarker defines as “a characteristic (or variable) that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention.” Clinically biomarkers can be used for diagnosis, prognosis, severity assessment, staging of disease, and for monitoring disease activity or clinical response to therapeutic interventions. There are several promising biomarkers on the horizon. In the sputum, eosinophilia is a promising biomarker for COPD exacerbation and steroid responsiveness. In the blood, promising plasma proteins include fibrinogen, CRP, IL-6 and CC-16. Additionally, blood eosinophilia (>2% of total cell count) may be a good predictor of steroid responsiveness in acute exacerbations. Evolving technology in gene sequencing, micro-RNA interrogation, and robust, high throughput proteomics, coupled with large scale cohort studies in COPD will enable identification, validation and qualification of even better biomarkers in the near future for the diagnosis, prognosis and monitoring (of therapeutics) in COPD.

Key Words: COPD, Biomarker

Corresponding author: Jin Woo Kim, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 65-1, Geumho-dong, Uijeongbu 11765, Korea

Tel: +82-31-820-3995, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: medkju@catholic.ac.kr

1. 서론

생체지표는 질환의 과정을 반영하는 물질(세포, 조직) 또는 분자의 측정으로 치료에 대한 정상적인 생물학적, 병리학, 약물학적 과정의 표시로 측정되고 평가로 정의한다¹.

실제적으로 생체지표는 환자들이 의문이 있는 질환을 어떻게 느끼고 기능하는 것을 반영하는 객관적이고 재현할 수 있는 측정법이다.

적합한 생체지표는 임상 질환의 조기 발견하고 급성 또는 만성 질환의 진단을 향상시키며 환자의 위험도를 체계화하고 주어진 환자에 대한 최적의 치료를 선택하게 하고 질환의 진행도를 관찰하며 치료에 대한 반응을 관찰함으로써 환자 치료를 향상시킬 수 있다².

실제 임상 시험에서 생체지표는 생존율과 같은 환자 중심의 임상 결과를 위한 필수 요소로 사용된다. FDA는 이전에 폐기능 검사를 제외한 COPD를 위한 약물의 효과를 설정하기 위해 사용될 수 있는 타당성 있는 생체지표가 없다고 하였으나 많은 연구와 임상데이터로 2015년에는 혈장 fibrinogen이 COPD 생체지표로 승인이 되었다.

비록 FEV₁이 COPD에서 비교적 획득하기 쉽고 매우 반복성이 있으며 건강 결과를 추적하기가 쉬울지라도 치료에 변화되기도 어렵고 질환 활동도로 반영하지 않으며 사망률, 입원율, 환자의 삶의 질 같은 건강 목표치와 적절히 연관되지 않기 때문에 이상적인 생체지표는 아니다³.

그러므로 과거 수십 년간 COPD에서 훌륭한 생체지표를 발견하고 알아내는 연구활동이 있었다. 생체지표와 COPD를 사용하는 PubMed의 검색에서 2000년 이후 많은 문헌의 발표가 있다. 이는 비 침습 기술을 사용하는 COPD에서 훌륭한 생체지표를 발견하는 관심이 증가되고 있다는 사실을 반영한다.

2. COPD에서 생체지표로서의 흉부 영상

폐기능 측정기에 비해 흡입 및 호기 저선량 흉부 CT 스캔은 COPD에 대한 진단 정보를 제공하는데 민감도가 63%이며 특이도가 88%를 보여준다.

저선량 CT 스캔은 또한 예후 정보를 제공할 수 있다. 예로 기저 CT 스캔에서 폐기종의 증거가 있는 중증 흡연자는 폐기능의 급격한 저하를 보이는데 특히 상부폐 위주의 폐기종이 있는 환자에게서 더욱 두드러진다.

그러나 CT 스캔이 폐기능 측정을 넘어서는 진단적 또는 예후 정보를 알려주는지에 대한 정보가 없다

3. COPD에서 생체지표로의 객담 측정

COPD는 기도 질환이므로 생체지표 개발의 매력적인 요소이다. 이러한 연구의 편이를 위해 연구와 센터 간의 결과를 비교하는 것과 가래 수집에 대한 방법의 표준화를 장려하는 국제 기준이 발달되어 왔다.

가장 유용한 결과는 유도 객담의 세포 성분에서 알 수 있는데 예로 COPD 환자의 25%에서 객담에서 호산구가 3% 이상일 때 흡입용과 경구용 스테로이드에 대한 반응도가 증가되어 있다.

다른 한편으로 객담 호산구는 스테로이드에 대해 치료 반응도가 떨어지는 것과 관련이 있다. 객담 세포수는 악화와 관련된 원인들을 구별하는 데도 사용되는데 악화의 30%에서 객담에서 호산구가 증가되어 있고 스테로이드에 반응도가 좋은 것으로 알려져 있다.

4. COPD에서 생체지표로 혈액 측정

혈액에서 가장 가능성이 있는 생체지표는 혈장과 혈청이다. 이러한 근거는 최근에 COPD가 다양한 폐 외 증상을 가진 전신질환이라는 것에서 기인한다. COPD에서 가장 유망한 혈액 생체지표는 fibrinogen으로 2015년 FDA에서 최초로 승인된 생체지표다. 혈장 fibrinogen은 COPD 악화, 질환 진행과 사망률과 관련이 있다고 알려져 있다. Duvoix 등⁴은 혈장 fibrinogen이 1-g/L 증가할 때 COPD 사망률이 3.7배 증가한다는 사실을 증명하였다.

ECLIPSE 연구에서 혈장 fibrinogen이 1 SD 증가할 때 악화의 위험도도 35% 증가하는 것을 보여주었다⁵.

다른 유망한 급성기 반응 물질로 C-reactive protein (CRP)와 serum amyloid protein (SAA)이 있다. SAA는 입원이 나 호흡부전 같은 악화를 구별하는 데 유용한 생체지표로 알려져 있다. 혈장 CRP는 급성 세균성 악화를 진단하는 생체지표로 Emerging Risk Factors Collaboration⁶에 의하면 1-SD 수치 증가 시 호흡부전으로 인한 사망률이 67% 증가한다고 알려져 있다.

혈청 IL-6는 fibrinogen, SAA, CRP를 조절하는 것으로 알려져 있으며 혈청 IL-6 수치는 ECLIPSE 연구에서 3년간 사망률을 예측에서 CRP와 fibrinogen을 능가하는 결과를 보여주었다⁷.

다른 유망한 생체지표로 receptor for advanced glycation end product (RAGE)와 이것의 리간드인 advanced glycation end product (AGE)로 COPD에서 증가된 발현을 보여준다.

총 bilirubin은 1-mg/dL 감소할 때 총 사망률이 36% 증가하고 COPD 특정 사망률이 86% 증가하는 연구도 보여주었다⁸. 위에 언급된 생체지표들은 폐조직에서 생성된 것이 아닌 단백질과 물질들로 COPD에 대한 특이도가 부족하고 동반 질환이나 다른 요소들에 의해 교란될 수 있기에 폐에서 생성되고 변형되는 단백질에 관심을 가지게 되었고 이에 해당하는 것들을 pneumoprotein이라 한다. 가장 연구가 되어있는 pneumoprotein으로 SP-D와 CCSP-16 (clara cell secretory protein16)이다.

혈청 SP-D는 질환의 중증도와 질환의 진행도와는 관련이 없었지만 악화력의 위험도가 있는 COPD 환자에서 증가되었고 전신 또는 흡입용 스테로이드 사용 시 혈청 SP-D 수치가 감소함을 보여주었다⁹.

ECLIPSE 연구에서 COPD의 진행에 가장 유용한 생체지표는 CCSP-16이었다. CCSP-16은 혈장에서 매우 안정되고 양호한 생체지표이며 주로 기도 내에서 club 세포와 비섬모성 세 기관지 세포에서 생성되어 폐 내 이들 세포들의 건강상태와 기능 양상에만 변형된다. 질환 진행도에 CCSP-16의 전반적인 기여도는 적지만 여전히 SP-D, IL-6, fibrinogen을 증가한다. P-D와 달리 CCSP-16 수치는 전신 또는 흡입성 코르티코이드에 반응하지 않는다¹⁰.

Pulmonary and activation regulated chemokine (PARC/CCL-18)은 혈청에서 발견되는 또 다른 폐 주도 염증성 단백질이다. ECLIPSE 연구와 Lung Health Study (LHS)에서 혈청 PARC/CCL-18 수치는 사망률 증가와 관련이 있고 LHS 연구에서는 폐기능 저하와도 관련이 있었다¹¹.

혈청 adiponectin은 COPD에서 흥미로운 생체지표로 주로 지방조직에서 생성되며 전염증성 adipokine의 주요 조절제로 알려져 있다. COPD에서는 고농도의 adiponectin은 심혈관계 질환율과 사망률의 감소와 관련이 있지만 COPD 진행도와 COPD 관련 사망률은 증가한다고 한다. 즉 혈청 adiponectin은 COPD 총 사망률에서 중립적인 영향을 미친다¹².

말초 호산구증가증(말초 순환에서 호산구 2% 이상)을 가진 환자들에서 급성 악화 시 전신코르티코이드로 호전되는 것을 보여주고 호산구증가증이 없는 환자에서는 TNF- α 길항제인 etanercept로 임상양상이 호전됨을 보여주었다 (Table 1)¹³.

대다수의 연구들은 단일 생체지표로 기저치에 한 번 측정하므로 두 가지의 제한점이 있다.

첫째, 염증 반응은 복잡하고 수많은 세포 형태와 무수한 염증성 신호가 관련이 되므로 단일 생체지표가 이를 반영하지 못한다. 둘째, 염증반응은 생리적 반응으로 염증이나 손상이 재빨리 해결되는 반응을 보인다. 염증이 해결되지 않고 지속적으로 있을 때 병리적 현상이 된다.

이러한 이유들로 ECLIPSE 연구에서는 6개의 염증성 생체지표(백혈구, CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen, TNF- α)를 측정하였다. 결과는 다음과 같았다. (1) 흡연에 의한 염증군이 COPD와는 다르다. (2) COPD 환자 30%는 전신염증반응을 보이지 않았고 16%는 지속적인 염증 반응을 보였다. (3) 폐 이상은 염증이 없는 군과 염증이 지속적으로 있는 군에서 비슷하였으나 염증이 지속적으로 있는 군에서 사망률과 악화율이 높았다¹⁴.

Proteinomics를 활용하는 연구와 microarray를 이용하는 유전자 발현을 생체지표로 사용하는 연구들이 진행되지만 아직은 재현성이 부족하고 실행도도 미흡해서 보편적으로는 사용되지 못하는 실정이다.

Table 1. Candidate plasma or serum biomarkers associated with important health outcomes reported in ECLIPSE and lung health study

Biomarker	Mortality	Exacerbation	FEV ₁ decline
CRP	Yes	Yes	No
MMP-9	No data	Yes	No data
PARC/CCL-18	Yes	Yes	No
MPIF-1	No	Yes	No
ACRP-30	No	Yes	Yes
IP-10	No data	Yes	No data
IL-6	Yes	Yes	No
Fibrinogen	Yes	Yes	No
Surfactant Protein- D	Yes	Possibly	No
CC-16	Yes	No data	Possibly
TNF- α	No data	No data	No

ACRP-30: adipocyte complement-related protein of 30 kD; CC-16: clara cell secretory protein-16; CRP: C-reactive protein; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; IL-6: interleukin-6; IP-10: interferon-inducible protein 10; MMP: matrix metalloproteinase; MPIF: myeloid progenitor inhibitory factor.

Taken from Vestbo J, et al.⁹ N Engl J Med 2011;365:1184-92, & Hurst J et al.⁵ N Engl J Med 2010;363:1128-38, & Yoon H et al.¹² Chest 2012;142:893-99.

5. 생체지표의 다른 요소들

그 외 가능성 있는 생체지표로 nitric oxide 같은 호기 가스와 호기 압축 가스, 기관지 내시경하 기관 폐포 세척액, 소변 등이 있지만 아직은 임상에서 유용하게 활용하기에는 한계가 있다.

6. 요약 및 미래 방향

COPD에서 생체지표의 개발 연구는 빠른 속도로 발전하고 있다. 객담에서 호산구는 COPD 악화나 스테로이드 반응에서 유용한 생체지표다.

혈액에서, 유용한 단백질로 CRP, IL-6, CC-16이 있다. 부가적으로 혈액 내 호산구 증가증은 급성 악화의 스테로이드 반응도의 좋은 척도가 된다. 향후 COPD의 진단, 예후, 감시에서 유전자 분석, proteomic, 대량 코호트 연구 등이 더 나은 생체지표를 발굴하고 타당성을 높일 것으로 기대한다.

References

1. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Rev Port Pneumol* 2008;14:579-83.
2. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.
3. Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: reactive past, preventive future. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:523.
4. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2013;68:670-6.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
7. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1065-72.
8. Horsfall LJ, Rait G, Walters K, Swallow DM, Pereira SP, Nazareth I, et al. Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death. *JAMA* 2011;305:691-7.
9. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
10. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Miller BE, Coxson HO, Tal-Singer R; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort. *Thorax* 2008;63:1058-63.
11. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2011;12:146.
12. Yoon HI, Li Y, Man SF, Tashkin D, Wise RA, Connett JE, et al. The complex relationship of serum adiponectin to COPD outcomes COPD and adiponectin. *Chest* 2012;142:893-99.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Maltais F, Field SK, Sin DD, Bourbeau J, et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax* 2013;68:142-8.
14. 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.

VII 주요 COPD 연구 코호트 소개

김덕검

서울대학교 의과대학 서울특별시 보라매병원 폐센터/호흡기내과

COPD is a chronic airway disease defined with the airflow limitation in spirometry. However, recently it has been regarded as an umbrella term containing heterogeneous clinical, radiographic, and physiological features although pathologic findings of chronic small airway inflammation and parenchymal destruction are predominant findings. Patients with similar level of FEV1 showed various clinical manifestations in the aspect of dyspnea, emphysema extent, exercise capacity *etc.* Heterogeneous phenotypes and even endotypes of COPD have been identified and characterized through various COPD cohort studies. Therefore, our current knowledge on COPD can't be discussed without mentioning cohort studies. In this review, the characteristics and their roles of some representative cohorts recruited patients with COPD are briefly described to help to understand the results from those cohorts including Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study, The Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) study, SPIROMICS study, Korean Obstructive Lung Disease study (KOLD), The KOREA COPD Subgroup Study Team Cohort (KOCOSS), and Asian Network of Obstructive Lung Diseases (ANOLD) study.

Key Words: COPD, cohort, KOLD, KOCOSS

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

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20, Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea
Tel: +82-2-870-2228, Fax: +82-2-831-2826, E-mail: kimdkmd@gmail.com

1. 서론

각종 질환에 대한 연구에서 원인과 결과의 인과성을 규명하는 가장 대표적인 연구 형태는 코호트 연구이다. 일정한 공통점을 공유하는 대상군인 코호트에서 발생하는 결과 변수의 빈도와 특성을 분석하고, 질환의 원인, 자연 경과 및 치료에 따른 결과 또는 효과변수를 비교한다. 이를 통해서 위험요인과 결과 변수 사이의 연관성 또는 인과성을 설명할 수 있는 객관적인 근거 자료로 제시해 왔다. 따라서 현대 의학에서 질환의 역학 연구 및 치료 효과 연구 등에서 질환별 코호트에 대한 이해 없이 연구 결과를 이야기할 수 없는 상황이다.

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성적인 기도 염증성 질환으로 위험요인에 노출된 후 발생하는 지속적인 기류폐쇄를 특징으로 정의되는 질환이다. 비교적 간단한 진단 기준에 따라서 질환이 정의되고 이를 기반으로 활발한 연구가 진행되면서 다양한 형태의 COPD가 존재하는 것이 알려지고 있다. 하지만 COPD의 발현까지 긴 시간이 걸리는 제한점 때문에 COPD 관련 대규모 연구는 환자-대조군 연구 계획에 기초하여 대상군을 수집하여 관찰하게 된다. 최근까지 대부분의 COPD 코호트는 미국이나 유럽을 중심으로 구성되어왔고, 국내 코호트 및 아시아 코호트는 상대적으로 부족하였다(Figure 1).

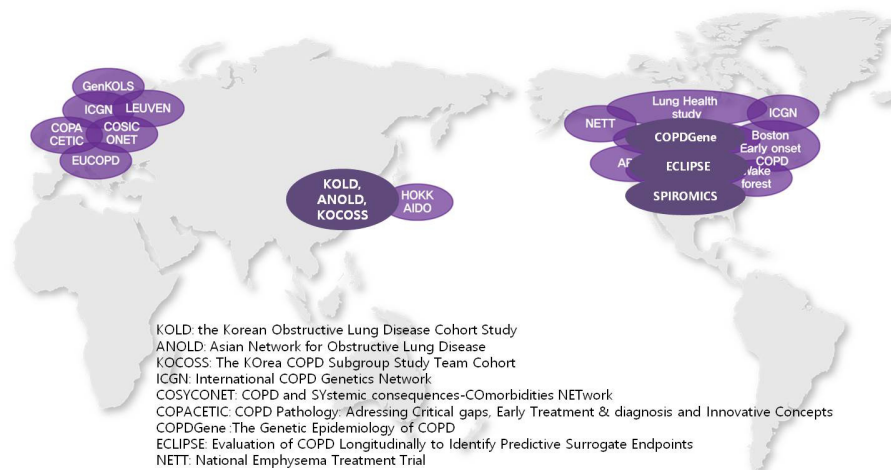


Figure 1. An example of cohorts including patients with COPD.

본 글에서는 대규모 환자-대조군 연구를 통해서 COPD와 관련된 많은 과학적 근거를 제시하고 있는 대규모 연구의 대상자를 넓은 의미의 코호트로 간주하여 COPD 관련 우수 저널에 자주 언급되는 코호트 및 국내 연구자를 중심으로 구성된 코호트의 특성에 대해서 간략하게 살펴보고자 한다.

대표적인 국외 코호트로 ECLIPSE 연구, COPDGene 연구 및 SPIROMICS 연구를 소개하며, 국내 코호트로는 KOLD 연구 및 KOCOSS 연구 코호트를 소개한다.

2. 본론

1) Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) 연구

코호트^{1,2} (<http://www.eclipse-copd.com/home.aspx>)

(1) **배경 및 목적:** 위험요인 노출과 기류제한으로 정의된 COPD에서 질환에 대한 이해를 넓히고 질환에 대한 다양한 임상 양상을 조절하기 위해서는 COPD를 구성하는 질환에 대한 좀더 명확한 특성 규명과 질환의 경과와 관련되어 폐기능 이외의 간편한 측정 도구나 바이오마커의 발견이 요구된다. 이런 목적에서 COPD의 진행 기전을 이해하고 surrogate endpoint로 역할을 할 수 있는 바이오마커를 찾을 목적으로 제약회사와 미국과 유럽 중심의 12개국 46 연구기관의 COPD 연구자들이 참여한 연구 코호트이다². 3년간에 걸친 다기관 관찰 연구 코호트이다. 유전자 정보자료와 8년간의 생존 자료 등을 바탕으로 한 추가 연구가 진행되고 있다.

ECLIPSE 코호트의 목표는 (1) 임상적으로 합당한 COPD 아형을 정의하고, (2) 각 아형의 질환 경과를 예측할 수 있는 지표를 발굴하고, (3) 임상아형이나 질환 경과와 연관된 바이오마커를 찾아내며, (4) 이와 관련된 유전적 요인을 규명하는 것이다.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 연구 대상수는 폐기능(FEV1) 감소 속도를 고려하여, 차이를 규명하기 위해서 선정하였으며, 2,180 COPD 환자와 343 흡연 대조군 및 223 비흡연대조군이 포함되어 있다.

COPD 환자군, 흡연 대조군, 비흡연 대조군으로 구분하였으며(Figure 2), 구체적인 선정 기준은 아래와 같다.

- ① 환자군: 40~75세 사이의 남녀로, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 이하이고 FEV1이 정상 예측치의 80% 미만인 10갑년 이상의 흡연력을 가진 대상자
- ② 흡연대조군: 40~75세 사이의 남녀로, 병력, 신체 검진 및 스크리닝 검사에서 이상이 없는 대상이며, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 초과이고 FEV1이 정상 예측치의 85%를 초과하며 10갑년 이상의 흡연력이 있는 대상자
- ③ 비흡연자 대조군: 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 초과이고 FEV1이 정상 예측치의 85%를 초과하며 1갑년

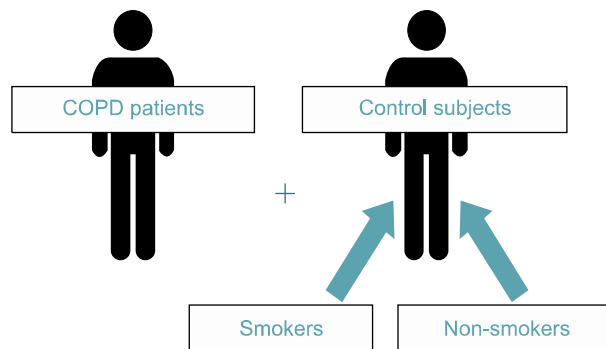


Figure 2. Initial study population in ECLIPSE study (<http://www.eclipse-copd.com/home.aspx>).

미만의 흡연력이 있는 대상자

(3) 주요 수집 정보: 초기 자료 및 첫 3개월, 6개월 방문 후 매 6개월마다 3년간 추적하여 최소 8회 이상의 방문을 통하여 아래와 같은 자료를 축적하였다.

- ① 임상 정보: 미국흉부학회(ATS) 호흡기질환지, mMRC, St. George Respiratory Questionnaire-C (SGRQ-C) 및 급성악화에 대한 정보, 동반질환(ATS-DD-78 설문지), 영양상태에 대한 평가(BMI, FFMI), BODE 지표
- ② 폐기능 지표: 폐기능 관련 지표(spirometry, impulse oscillometry and plethysmography), 및 6분 보행검사 결과, 안정 시 산소포화도
- ③ 영상의학적 정보: 저선량 CT
- ④ 인체 유래물: 혈액, 객담, 소변, 호기응축액(exhaled breath condensate)

(4) 주요 연구 결과 및 의의: COPD 질환의 경과 및 이와 관련된 바이오마커를 찾고자 하는 선두적인 COPD 코호트이며, 3년간의 관찰 연구를 통해서 COPD 환자의 임상적 아형 및 특성, 급성악화의 위험 요인, 건강상태 관련 연구, 유전체 연구, 영상의학적 소견, 바이오마커 관련 등에 대한 중요하고 다양한 연구결과를 제시해 왔다. 또한 다른 코호트와 연계하여 연구 결과의 유효성을 입증하거나 협동 연구를 진행하였다.

주요 연구 결과는 <http://www.eclipse-copd.com/publications/manuscripts.aspx>를 참조할 수 있다. COPD의 임상적 다양성 및 특성에 대한 연구(임상적 다양성, FEV1 변화, 동반질환과 염증, 기관지확장제 반응에 따른 임상아형, 호산구성 염증과의 연관성 등)^{1,3,5}, 급성악화 관련 연구(급성악화의 위험 요인, 입원을 요하는 급성악화의 위험요인 및 결과)^{6,7}, 유전체 관련 연구(새로운 COPD 관련 유전자 확인, COPD의 바이오마커와 연관된 유전자 확인, COPD에서 객담 내 유전자 발현 연구, 경증 및 중등증 COPD 환자의 폐기능 감소 관련 유전자 연구, COPD의 임상 아형 관련 유전자 연구 등)⁸⁻¹¹, 인체 유래물을 이용한 바이오마커 관련 연구 결과 등이 발표되었다.

2) The Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) 연구 코호트¹²

(1) 배경 및 목적: COPD는 흡연과의 밀접한 관련성이 제시되지만, 흡연자의 일부분에서만 질환으로 발생하며, 환자의 친인척 내 유병률이 대조군보다 높고, 흡연하는 부모-자식간의 연구에서 폐기능 감소에 대한 유전율(heritability)이 FEV1의 경우 0.18, FVC의 경우 0.39로 나타나는 등¹³ COPD 발병 및 진행 과정에서 유전적 소인이 관여함을 부인할 수 없다. 하지만 유전적 요인에 대한 관심과는 달리 대규모 COPD 코호트에서의 유전체 연구는 부족하였다. 또한 유전체 분석 기술의 발달과 더불어 COPDGene (<http://www.copdgene.org/>) 연구는 전장유전체 분석(genome-wide association analysis, GWAS)을 포함한 유전자 분석을 통하여 COPD 발병과 관련된 유전적 소인에 대한 연구와 함께 및 영상의학적 특성을 기반으로 한 아형 연구를 목적으로 환자 및 대조군 관찰 코호트를 구성하였다. 미국 내 다기관 관찰연구 코호트로 21개 연구기관에서 10,000명 이상의 대상자가 등록되었다¹².

(2) 코호트의 구성 및 등록 기준: 연구 대상군은 1단계로 2007~2012년까지 대상자를 모집하여 21개 연구기관에서 약 10,500명 환자 및 대조군 모집을 목표로 하였고, 각 군의 2/3를 비히스패닉 백인으로 구성하며, 1/3은 비히스패닉

흑인으로 구성하고자 계획하였으나, 아래와 같은 입적 기준으로 변경하여, COPD 환자 4,000명, COPD ‘at risk’ 2,000명 및 흡연 대조군 4,000명 등 10,000명을 자료를 수집하였고 백인과 흑인의 비율은 2:1을 유지하고자 하였다. 이외에 CT상의 정상적인 폐의 노화 소견을 비교하기 위한 목적으로 약 100명의 비흡연자 대조군을 포함하였다. 1단계 완료된 상태에서 10,364명(GOLD 2~4 환자-3,690명, 흡연자대조군 4,388명, GOLD-U 1,257명, GOLD1 환자-794명, 비흡연자 대조군 108명)이 모집되어 분석에 포함되었다(1,500명의 GOLD stage 1 COPD 환자 및 4,500명의 GOLD stage 2~4의 COPD 환자군, 4,500명의 흡연자 대조군).

2단계(2013~2017)로 기존의 입적된 대상자들을 다시 접촉하여 급성악화를 포함한 건강관련 정보를 1년에 2회씩 자료 수집을 진행하며, 이 시기에 정상적인 노화에 따른 기능과 CT 영상 자료를 확보하기 위해서 1,500명의 비흡연자 대조군을 추가 모집한다. 단면적 분석 외에도 매년 4회의 접촉을 통해서 자료를 수집하고, 10년까지 추적하는 것을 목표로 코호트가 유지되고 있다.

COPD 환자군 및 대조군과 더불어 COPD ‘at risk’ 대상자를 포함하였다.

- ① 환자군: 45~80세 사이의 남녀로, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 이하이고 FEV1이 정상 예측치의 80% 미만인 10갑년 이상의 흡연력을 가진 대상자. 급성악화가 있던 경우는 1개월 안정 시 입적
- ② COPD ‘at risk’: GOLD 1 및 GOLD-Unclassified에 속하는 대상자¹⁴
- ③ 흡연대조군: 45~80세 사이의 남녀로, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 초과이고 FEV1이 정상 예측치의 85%를 초과하며 10갑년 이상의 흡연력이 있는 대상자
- ④ 비흡연자 대조군: 45~80세 사이의 남녀 비흡연자

(3) 주요 수집 정보: 아래와 같은 주요 자료를 수집하였으며, 자료별로 ‘Core (PFT, Imaging, Biorepository, Genome-Wide Analysis, Candidate Genotyping, and the Data Coordination Core)’를 형성하여, 자료의 정도 관리를 진행하여 수집되는 자료의 질을 유지 및 확보하였다(Figure 3).

- ① 영상자료: CT 스캔은 최소 16채널 이상의 multi-detector CT를 이용하여 정해진 알고리즘에 준해서 자료를 수집함. 호기 및 흡기 CT 스캔 자료를 얻음. VIDA software (VIDA Diagnostics, <http://www.vidadiagnostics.com>)를 이용하여 폐기종, airtrapping, 기도벽 두께 등을 측정
- ② 임상자료: ATS 호흡기 설문, SGRQ, 산소포화도, 6분 보행검사
- ③ 폐기능 검사 자료
- ④ 인체 유래물: 유전체 연구를 위한 DNA, 바이오마커 연구를 위한 혈청/혈장

(4) 주요 연구 결과 및 의의: COPDGene 연구 코호트에서는 임상 특성 및 영상의학적 특성에 따른 분류나 분석 외에도, 초기 코호트 구성 목적에 따라서 아래와 단계적 GWAS 분석을 시행하고 재현성을 검증하고자 하였다. 초기에 GWAS를 통해서 1,500명의 환자와 1,500명의 대조군을 비교하고 여기서 선택된 6,144 SNPs에 대해서 재현성 검증을

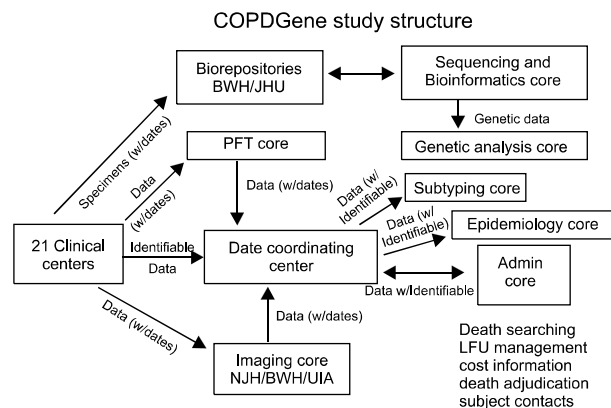


Figure 3. The structure of data handling and transfer for the COPDGene Study (<http://www.copdgene.org/>).

거친 후 유전자 지도 분석(fine mapping)을 시도하고자 하였다. 이외에도 International COPD Genetics Network (ICGN) 및 Boston Early-Onset COPD Study (EOCOPD) 코호트와 협력하여 재현성 검증을 하였다. 또한 최근 유전체 분석 기술의 발달에 근거하여 Illumina Omni-Express Chip을 이용하여 whole genome genotyping을 진행하였다. 약 130편 이상의 연구 결과를 주요 저널에 보고하였으며, 대표적인 연구 결과는 <http://www.copdgene.org/publications>을 참조할 수 있다.

COPDGene은 전세계적으로 가장 큰 규모의 COPD 코호트 중의 하나이며, 유전체 연구를 대규모로 수행하여 COPD 감수성 관련 유전자의 발굴 및 유효성 검증해 왔으며, 이외에도 COPD 환자에서 체질량지수, 영상의학적 아형, 만성기관염이나 혈중 표지자 관련 유전자의 발견하여 보고하였다. 폐기종, 과팽창, 기관지벽 두께의 증가 등과 같은 COPD 환자의 영상의학적 특성을 기반으로 한 임상 아형의 특징을 보고하여, COPD에 대한 임상 아형과 다양성에 대한 지식의 확대와 COPD 유전체 연구의 발전에 중요한 역할을 해 온 코호트이다.

3) Subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS) 연구 코호트¹⁵

(1) **배경 및 목적:** COPD의 정확한 아형을 분류할 수 있는 기준을 제시하여 COPD의 아형에 따른 치료 방침을 개발할 수 있도록 하려는 목적과 COPD 치료를 위한 임상 시험에서 효과를 예측할 수 있는 바이오마커 또는 매개지표(intermediate outcome)를 찾을 목적으로 미국 내 다기관 관찰연구 코호트이다. 대상자를 중증 COPD, 경중/중등중 COPD, 기류제한이 없는 흡연자, 비흡연자 대조군 등 4개의 군으로 층화하여 대상자를 등록하였다¹⁵.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 40~80세 사이의 남녀로서 3,200명의 대상자 등록을 목표로 하였으며, COPDGene 연구에 포함된 대상자는 제외하였다. 2010년부터 환자등록을 시작하여 2015년까지 2,736 대상자가 등록되었다. 층화된 네 군의 등록 기준은 Table 1과 같다. 비흡연자군을 제외하고 20갑년 이상의 흡연력을 가진 대상자를 포함하며, BMI 40 kg/m² 이상인 경우나 심혈관계 질환으로 불안정한 경우는 제외하였다.

기본 방문 이외에 매년 추적하여 4회까지 추적한다. 1, 2, 4회 방문 때, 신체계측, 폐기능 검사, 6분 보행검사, 생체 시료(DNA, RNA, 혈장/혈청) 및 설문지 작성하도록 되어 있으며, 1, 2년째 방문 때 흡기 및 호기 시 CT 촬영을 시행한다.

(3) **주요 수집 정보:** SPIROMICS 코호트에서 수집되는 정보는 Table 2에 제시하는 바와 같다.

(4) **주요 연구 결과 및 의의:** 현재까지 12편의 관련 연구가 출판되어 있으며(<http://www.spiromics.com/spiromics/manuscripts-published>), 최근 주요 연구 결과가 발표되기 시작하였다.

폐기능이 유지되는 흡연력이 있는 대상자의 50%에서 호흡기 증상이 존재하며, 비흡연자에 비하여 급성악화 빈도도 증가되는 것으로 보고하였다¹⁶. 현재의 COPD 기준을 충족시키지 못하고 폐기능이 유지되어 있으나 급성악화와 운동 능력 저하가 확인되어 기도질환의 증거가 명확하고 흡입제를 포함한 약제가 충분한 근거없이 사용되고 있다고 보고하였다. 향후 추가적인 연구 결과들이 보고되면서 새로운 임상아형과 이를 특징짓을 매개지표에 대한 보고가 나올 수 있을 것이다.

Table 1. SPIROMICS enrollment strata¹⁵

	Non-smokers (stratum 1)	Smokers (stratum 2)	Mild/moderate COPD (stratum 3)	Severe COPD (stratum 4)
Smoking status	<1 pack-year	>20 pack-years	>20 pack-years	>20 pack-years
Bronchodilator status for assessing lung function	Pre-bronchodilator	Post-bronchodilator	Post-bronchodilator	Post-bronchodilator
FEV ₁ /FVC ratio criteria	FEV ₁ /FVC>0.7	FEV ₁ /FVC>0.7	FEV ₁ /FVC<0.7	FEV ₁ /FVC<0.7
Other lung function criteria	FVC>LLN	FVC>LLN	FEV ₁ >50% pred.	FEV ₁ >50% pred.
Sample size	N=200 (6.25%)	N=900 (28.1%)	N=1500 (46.9%)	N=600 (18.75%)

FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; LLN: lower limit of normal.

Table 2. Schedule of Study Measurements in SPIROMICS

	V1	V2	V3	V4
Physiological Measures				
Pulmonary Function Testing				
Exhaled CO (eCO)	X	X		X
Forced vital capacity	X	X	X	X
Slow vital capacity	X	X	X	X
Bronchodilation	X	X	X	X
Forced vital capacity	X	X	X	X
Slow vital capacity	X	X	X	X
Six minute walk test with continuous pulse oximetry	X	X	X	X
Anthropometric Measurements	X	X	X	X
Seated Blood Pressure	X	X	X	X
MDCT	X	X		
Biospecimen collection				
Blood				
Serum (Two - RT)	X	X		X
Plasma (One - P100)	X	X		X
Plasma (Three - Plasma/DNA w/EDTA; one - CBC w/EDTA)	X	X		X
Plasma (One - with citrate)	X	X		X
RNA (One - PAX-Gene)	X	X		
Urine	X	X		X
Induced Sputum	X			
Questionnaires				
Medical History	X	X	X	X
St. George's Respiratory Questionnaire	X	X	X	X
MOT Short Form - 12	X	X	X	X
COPD Assessment Test	X	X	X	X
Modified Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale	X	X	X	X
Sleep questionnaires				
Berlin Questionnaire	X	X	X	X
Pittsburgh Sleep Quality Index	X	X	X	X
Veterans Specific Activity Questionnaire	X	X	X	X
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X	X	X	X
FACIT	X	X	X	X
Questionnaire for Ease of Cough and Sputum Clearance	X	X	X	X

4) The Korean Obstructive Lung Disease Cohort Study (KOLD) 연구 코호트¹⁷

(1) **배경 및 목적:** COPD는 임상 양상의 다양성이 지속적으로 강조되고 있으며, 지역적, 인종적 특성도 제시되고 있는 상황이다. 하지만 대규모 COPD 환자 연구 코호트는 주로 미국, 유럽을 중심으로 한 코호트 연구가 대부분이었으며, 아시아에서는 홋카이도 코호트가 있으나 274명 정도의 소규모 코호트이다. 국내 COPD 유병률도 40세 이상 남녀에서 각각 19.4%, 7.9%로 매우 높은 편이며, 매년 집계하는 국내 사망원인 10대에 항상 들어가는 주요 질병으로 COPD의 임상적 다양성에 다른 국내 연구 자료의 필요성과 장기간의 질환 경과, 만성기도폐쇄성질환의 다기관, 다학제 통합연구 필요성에 따라서 구성된 최초의 국내 COPD 코호트이다¹⁷.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 2005년부터 약 8년간 전국의 26개 병원에서 36명 이상의 연구자가 참여하여 COPD 환자 1,151명, 대조군 902명을 모집하였다. 현재는 2단계로 KOLD-extended 코호트가 진행 중이다.

KOLD 코호트는 COPD 환자 뿐만 아니라, 외국 COPD 코호트와는 달리 천식 환자를 배제하지 않았으며, 기류제한을 동반한 호흡기 증상이 있는 환자를 포함한 폐쇄성폐질환을 모두 포함한 특징이 있다.

등록 기준은 아래와 같다.

- ① 18세 이상의 성인으로

② 비가역적인 기류제한이 존재(기관지확장제 사용 후 측정된 FEV1/FVC비가 0.7 미만)하거나 기도과민성(메타콜린 기관지유발 검사에서 $PC_{20} \leq 16$ mg/mL)이 존재하는 경우

③ 흡연력은 입적 기준에 포함되지 않는다.

④ 제외 기준으로 국내 특성을 고려하여, 결핵 후 파괴폐의 경우를 제외하였으며, 다른 코호트에서와 같이 기관지 확장증이나, 폐절제술 시행 환자를 제외하고, 최근 8주 이내에 급성악화를 겪은 경우도 제외한다.

(3) 주요 수집 정보: 임상지표(호흡기질환[mMRC 호흡곤란 지수, 증상 관련 등], SGRQ), 폐기능 지표(기관지확장제 사용 전후 FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO, RV, FRC, TLC, IC/TLC), 산소포화도, 영상지표(흡기 및 호기 시 CT), 심초음파 자료와 함께, 유전체 연구 및 바이오마커 연구를 위한 생체 시료(혈장, DNA, 소변) 수집도 이뤄졌다. 주요 수집 정보 및 추적 주기는 Table 3에 제시하였다.

(4) 주요 연구 결과 및 의의: KOLD 코호트는 국내 최초의 COPD를 포함한 코호트이며, 전국적 단위의 전향적 코호트

Table 3. Evaluations of the Korean Obstructive Lung Disease Cohort Study patients¹⁷

	Screening	Enrollment	Regular follow up			Emergency
			Every 3 months	Every 1 year	Every 3 years	
Demographic data	●	●	-	●	●	●
Body composition analysis	-	◐	-	◐	◐	-
Medical history	●	●	●	●	●	●
Smoking history	-	●	●	●	●	-
Modified MRC	●	●	●	●	●	●
CAT	-	●	●	●	●	-
AE assessments	●	●	Every month			●
SGRQ	-	●	-	●	●	-
BDI and BAI	-	-	○	●	●	-
IIEF-5*	-	-	○	●	●	-
Comorbidities [†]	●	-	-	-	-	-
Physical examinations	●	●	●	●	●	●
Spirometry (flow-volume curve)	●	●	●	●	●	●
BDR	-	●	-	●	●	-
Lung volume	-	●	○	●	●	-
Diffusing capacity	-	●	-	●	●	-
MBPT*	-	◐	-	-	-	-
Airway resistance	-	◐	○	◐	◐	-
Chest PA/lateral	●	●	-	●	●	●
Volumetric CT	-	●	-	◎	●	-
Water's view	-	●	-	-	-	-
Six-minute walk test	-	●	-	●	●	●
CBC, chemistry	-	●	-	●	●	●
Urine analysis	-	●	-	-	-	●
CRP, BNP	-	●	-	-	-	●
Resting oxygen saturation	-	●	-	-	-	●
ECG	●	-	-	-	●	●
Echocardiography	-	●	-	-	●	-
Blood samples for genetic study	-	●	-	●	●	●

●: required; ◐: optional; ○: performed 3 months after enrollment, then again 1 year later; ◎: performed 1 year after enrollment, then again 3 years later.

*Only males. [†]Charlson's score. [‡]Performed if FEV₁>60% predicted.

MRC: UK Medical Research Council; CAT: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; AE: acute exacerbation; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; BDI: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; IIEF-5: The International Index of Erectile Function Questionnaire; BDR: bronchodilator response; MBPT: methacholine bronchial provocation test; PA: posterior-anterior; CT: computed tomography; CBC: complete blood count; CRP: C-reactive protein; BNP: brain natriuretic peptide; ECG: electrocardiography.

이다. 이를 통해서 국내 COPD연구의 기반을 다지고 다기관, 다학제 통합연구 환경을 제공하는 데 중요한 역할을 해 왔다. 특히 정도 관리를 통하여 임상 정보에 대한 신뢰성이 높고, 체계적인 CT 프로토콜을 통해서 얻어진 영상 자료가 장점이다. 또한 유전체 연구나 바이오마커 연구를 위한 생체 시료를 확보한 측면에서도 중요하다. 대상자 입적 기준에서 비흡연 COPD를 포함하는 코호트로서 COPD 환자의 약 15~20%를 차지하는 비흡연자 COPD 연구에서도 기여할 수 있다. 약제를 중단할 수 없는 중증 대상자를 제외한 일반 코호트에서는 2주간의 약제 중단 기간이 있어 기존 약제 사용에 따른 편견을 제외한 상황에서 등록하여 기존 약제의 영향에 따른 오류를 줄일 수 있는 특징도 있다. 또한 이 연구 코호트를 기반으로 아시아 지역의 COPD 코호트를 구성하여 아시아 14개국 25명의 연구자가 참여하는 네트워크를 구축하였고 1,091명의 환자 코호트를 구축하였다(ANOLD). 27편 이상의 SCI(E) 연구 논문이 보고되었으며, 영상 지표(bronchiolitis dominant or emphysema dominant COPD)를 이용한 임상 아형 및 치료 약제에 대한 반응의 차이를 제시하였으며, ‘혈관성’ COPD 아형에 대해서 보고하였고, 영상의학적 자료의 장점을 이용하여 폐기종, 과팽창 등과 관련하여 새로운 지표 등을 제시하였다. 또한 국내 COPD 환자의 유전체 연구가 활발히 진행되어 기존에 보고된 COPD에 대한 유전적 소인이나 임상 아형과 관련된 유전적 변이에 대한 평가 및 보고가 이뤄졌다.

5) The KOrea COPD Subgroup Study Team Cohort (KOCOSS) 연구 코호트¹⁸

(1) **배경 및 목적:** COPD 질환에 대한 국민 홍보와 COPD 환자를 위한 체계적인 교육, 위험 인자 확인과 치료를 위해서는 무엇보다도 국내 COPD의 현황을 알아야 하지만 국내 COPD 환자를 진료하는 각 병원마다 서로 다른 기준으로 COPD 환자를 등록하고 치료하기 때문에 국내 COPD 환자의 전체적인 특성을 분석하기가 불가능하다. 통일된 기준으로 COPD 환자를 등록하여야 공통된 위험 인자를 발견할 수 있고 이런 위험 인자를 가진 환자의 예후를 관찰하여 각 각의 위험 인자에 따른 차별화된 교육 및 치료가 가능 할 것이라는 가정 하에 KOCOSS 코호트가 구성되었다.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 2011부터 웹(Web) 기반의 통일된 등록 정보 시스템을 개발하여, 전국적으로 환자등록을 시행하였다. 전향적 등록된 COPD 환자군에 대한 관찰 연구를 통하여 다양한 COPD 표현형과 위험 요소와 예후를 확인하고자 하였다. 현재까지 국내 50개 기관이 참여하여 1,622명의 대상자가 등록되어 추적 중이며, 2,000명을 등록하기 위해 진행되고 있는 전향적 코호트이다.

COPD 환자 등록 기준은 아래와 같다.

- ① 40세 이상의 한국 성인
- ② COPD 환자(기관지확장제 사용 후 측정된 FEV1/FVC < 70% 정상 예측치)

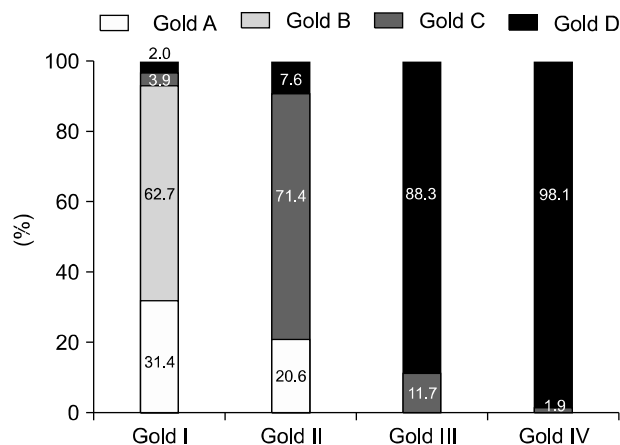


Figure 4. Distribution of COPD patients in KOCOSS cohort according to the GOLD classification¹⁸.

- ③ 10년 값 이상의 흡연력
- ④ 기침, 객담, 호흡곤란 등의 증상이 있는 환자
- ⑤ 제외: 결핵 파괴폐, 기관지확장증, 8주 이내의 급성악화 병력

(3) 주요 수집 정보: 환자의 기본 정보, 현재 증상, 치료 현황, 환자의 치료 순응도, 약제 사용 방법, 동반질환, 흡연, 직업력, 폐기능 검사를 통한 중증도 등, 급성 악화 빈도/중증도, 동반 질환 mMRC, SGRQ-C, 6분 보행검사, Beck 우울증 척도(Beck Depression Inventory, BDI)

(4) 주요 연구 결과 및 의의: 현재까지 KOCOSS 코호트에 등록된 국내 COPD 환자의 임상특성(Figure 4), 국내 COPD 환자의 CAT 및 mMRC 점수의 불일치, 만성기관지염 환자의 임상적 특성 관련 연구, 백혈구/림프구 비와 임상양상 등에 대한 연구 결과를 발표하고 있으며, 향후 지속적으로 연구 결과가 보고될 것으로 기대된다.

KOCOSS 코호트는 간단하고 기초적인 COPD 관련 자료를 우선적으로 수집하면서 전국적으로 연구 기관의 참여가 이뤄졌으며, 빠르게 등록환자수가 증가하여 국내 COPD 환자의 역학적 특성 분석을 위한 기초자료가 수집되고 있다. 따라서 이를 기반으로 국내 COPD 환자의 임상적/역학적 특성에 대한 소중한 결과가 도출될 수 있다는 데 코호트의 의의가 있다. 또한, 건강보험심사평가원의 청구 자료와 연계하여 COPD 환자의 의료비용이나 의료행태 및 이에 따른 개선 방향을 찾는 연구를 진행 중이다. 하지만 다른 대규모 국내외 코호트와는 달리 현재까지 바이오마커 연구나 유전체 분석을 위한 생체 시료 수집이나 영상의학적인 정보가 없다는 제한점이 있다.

6) 기타 COPD 공동 코호트

COPD의 임상적 다양성에 대한 이해의 폭이 넓어지면서 다양성 내에서 아형을 발견하기 위해서나 유전체 연구에서 오류를 줄이기 위해서 더 많은 연구 대상자가 필요하게 되고, 지역적, 인종적 특성을 고려할 때, 국가별 코호트의 비교 및 공동 연구의 필요성이 제시되었다. 이런 한계점을 극복하고 보완하기 위해서 개별 코호트가 아닌 공동 연구 코호트(collaborative cohort) 연구의 필요성이 커지면서 국내 COPD 코호트와 연계하는 국제적인 코호트가 등장하였다. 대표적인 예가 Asian Network of Obstructive Lung Diseases (ANOLD, <http://www.anold.org/>)와 International COPD Genetics Consortium (ICGC)이다¹⁹.

3. 결론

대표적인 국내외 COPD 코호트의 특성 및 연구 결과를 개괄적으로 살펴보았으며, 현재까지 외국의 대규모 COPD 코호트를 중심으로 이뤄진 연구를 통해서 COPD의 임상적 다양성 및 아형에 특성이 밝혀지고 영상의학적인, 유전학적 연구를 통한 새로운 지표와 유전적 소인에 대한 이해의 폭이 확대되었음을 알 수 있다. 국내 COPD 환자 연구도 소규모이고 소수의 코호트인 환경임에도 불구하고 저간의 노력으로 향후 연구의 기반이 마련되고 있다고 판단된다. 따라서 국내 현실을 반영할 수 있는 새로운 코호트에 대한 고민과 함께, 기존의 국내 COPD 코호트를 이용한 연구의 활성화를 위해서 기존 코호트의 장점을 살린 국내외 코호트 간의 협력 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
2. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008;31:869-73.
3. Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376-84.
4. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.

5. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014;44:1697-700.
6. Magda S. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease - data from the ECLIPSE study. *Maedica (Buchar)* 2010;5:223-4.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
8. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
9. Kim DK, Cho MH, Hersh CP, Lomas DA, Miller BE, Kong X, et al. Genome-wide association analysis of blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1238-47.
10. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
11. Wan ES, Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, et al. Genome-wide association analysis of body mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:304-10.
12. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD* 2010;7:32-43.
13. Gottlieb DJ, Wilk JB, Harmon M, Evans JC, Joost O, Levy D, et al. Heritability of longitudinal change in lung function. The Framingham study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1655-9.
14. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:57-63.
15. Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleeker E, Hoffman EA, et al. Design of the subpopulations and intermediate outcomes in COPD study (SPIROMICS). *Thorax* 2014;69:491-4.
16. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016;374:1811-21.
17. Park TS, Lee JS, Seo JB, Hong Y, Yoo JW, Kang BJ, et al. Study design and outcomes of Korean obstructive lung disease (KOLD) cohort study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76:169-74.
18. Lee JY, Chon GR, Rhee CK, Kim DK, Yoon HK, Lee JH, et al. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease at the first visit to a pulmonary medical center in Korea: The Korea COPD subgroup study team cohort. *J Korean Med Sci* 2016;31:553-60.
19. Silverman EK, Vestbo J, Agusti A, Anderson W, Bakke PS, Barnes KC, et al. Opportunities and challenges in the genetics of COPD 2010: an international COPD genetics conference report. *COPD* 2011;8:121-35.

김제형

고려대학교 안산병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by hyperinflation of lung, general atrophy of inspiratory muscles, and presence of intrinsic positive end-expiratory pressure due to airway obstruction, resulting in increase in respiratory threshold and workload. In these conditions, noninvasive ventilation (NIV) using positive pressure can decrease load to respiratory muscles and respiratory workload, improve efficiency of alveolar ventilation and degree of dyspnea. In spite of lack of concrete evidence, NIV potentially improves quality of life, prolongs survival, and improves gas exchange and sleep quality. Especially, NIV is effective in patients with arterial carbon dioxide levels greater than 55 mmHg, or nocturnal hypoventilation and arterial carbon dioxide levels between 50 and 54 mmHg, and frequent hospitalization. Therefore, long-term home ventilation with NIV can be considered in severe stable COPD patients with hypercapnic respiratory failure in spite of optimal medical therapy.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Noninvasive ventilation

Corresponding author: Je Hyeong Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123, Jeokguem-ro, Dawon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-5950, Fax: +82-31-413-5950, E-mail: chepraxis@korea.ac.kr

1. 서론

기계환기(mechanical ventilation)는 산소를 흡입시키고, 이산화탄소를 배출하도록 인공적으로 고안된 기계를 이용하여 환기를 보조하는 방법이다. 기관삽관(tracheal intubation), 기관절개(tracheostomy) 등의 인공기도(artificial airway)를 이용해 기계환기를 전달하는 방법이 침습적(invasive) 기계환기, 인공기도의 확보 없이 마스크나 헬멧 등을 이용해 기계환기를 전달하는 방법이 비침습적(noninvasive) 기계환기이다. 비침습적 환기(noninvasive ventilation, NIV)는 침습적 환기에 비해, 사용이 용이하고 상기도 상해, 기계환기 연관성 폐렴(ventilator-associated pneumonia), 대화 및 음식 섭취의 장애 등의 부작용이 적은 장점이 있다. 이 때문에 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 급성악화, 천식지속상태(status asthmaticus) 등의 고탄산혈증성 호흡부전(hypercapnic respiratory failure), 심인성 폐부종(cardiogenic pulmonary edema), 폐렴, 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome) 등의 저산소성 호흡부전(hypoxemic respiratory failure), 면역저하 환자에서의 호흡부전, 수술 후 및 발관(extubation) 후 호흡부전 등의 급성호흡부전(acute respiratory failure)에서 흔히 고려되고 적용된다. 또한 제한성 폐질환(restrictive lung disease), 근위축측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis) 및 야간 저환기(nocturnal hypoventilation) 등의 만성호흡부전 환자들에서도 효과가 있어, 삶의 질, 생존율, 가스교환 및 수면의 질 등을 개선한다^{1,3}. NIV는 안정적인 COPD 환자들에서도 자가치료로 적용이 가능하다⁴. 실제로 COPD로 인한 만성호흡부전이 장기간

자가기계환기(long-term home mechanical ventilation)의 가장 흔한 원인 중 하나이다⁵. 그러나 안정적인 COPD 환자에서 NIV를 이용한 장기간의 환기보조에 대한 임상적 근거는 매우 부족하며 많은 논란이 있다^{6,8}. 본 종설에서는 안정적인 COPD 환자에서 NIV를 이용한 자가기계환기에 대해서 기전, 임상적 근거 등을 정리하고자 한다.

2. COPD 환자에서 NIV의 병태생리적 효과

COPD 환자들의 폐는 일반적으로 과팽창(hyperinflation)되어 있고, 흡기근(inspiratory muscles)은 전반적인 위축으로 강도 및 지구력이 감소된다. 또한 기류의 폐쇄로 인한 내인성 호기말양압(intrinsic positive end-expiratory pressure)이 발생하고, 이로 인해 호흡문턱값(respiratory threshold)이 상승되어 호흡일(respiratory workload)이 증가된다. 중증 COPD 환자들은 호흡 예비력이 매우 감소되어, 약한 정도의 기관지연축, 객담, 공기결립(air trapping), 과팽창 등으로도 호흡근에 대한 부하가 증가하고, 근력 및 용량을 초과하여, 호흡근의 피로 및 이로 인한 호흡부전이 발생한다. 양압(positive pressure)을 이용한 NIV는 호흡근에 대한 부하를 감소시키고, 폐포환기의 효율을 개선하여, 전반적인 호흡일을 감소시켜, 동맥혈내 이산화탄소의 분압을 낮추고 호흡곤란을 개선한다.

3. 안정적인 COPD에서 NIV의 잠재적 임상 효과

초기 임상 연구에서 NIV는 안정적인 중증 COPD 환자들의 수면 중 가스교환 및 수면의 질, 운동 능력 및 주간 동맥혈 가스 검사 결과 등을 개선하는 것으로 보고되었다^{9,13}. 특히 동맥혈 내 이산화탄소 분압이 55 mmHg를 초과하거나, 50 mmHg에서 54 mmHg이면서 야간 저환기를 동반하는 경우, 그리고 입원이 잦은 COPD 환자들에서 효과가 있을 수 있다^{4,14}. 또한 호흡근의 만성적인 피로를 개선하고¹⁵, 저산소증을 동반한 야간 저환기의 빈도를 감소시켜 수면 시간 및 효율을 증가시키며¹⁶, 호흡중추를 재설정시켜 주간 고탄산혈증을 개선하는 효과가 있다⁶. NIV는 장기산소요법과 병행할 경우 더 효과적일 수 있는 데, 주간 동맥혈내 이산화탄소의 분압, 휴식시 호흡곤란 및 삶의 질을 개선하고¹⁷, 생존율을 증가시킬 수 있다¹⁸. 그러나 입원율과 폐기능에 미치는 효과는 없는 것으로 보고되었다¹⁷.

4. 환자의 선택

이상의 잠재적인 임상 효과들에 대한 보고들에도 불구하고, 아직까지는 NIV 자가기계환기가 COPD 환자들의 호흡곤란, 운동 능력, 삶의 질, 가스 교환, 수면의 질, 입원율 및 생존율 등을 유의하게 개선시킨다는 명확한 임상적 근거는 부족하다^{19,20}. 최근 시행된 체계적 문헌 고찰에 따르면, 단기적으로 가스 교환 및 운동 능력을 개선하나, 장기적인 사망률, 폐기능, 운동 능력 및 가스 교환에 미치는 효과가 없으며¹⁴, 비침습적 양압환기를 야간에만 적용한 경우에도 유의한 효과가 없는 것으로 분석되었다²¹. 따라서 안정적인 COPD 환자들에서 비침습적 양압환기를 일상적으로 적용하는 것은 권고되지 않으며, 개별 환자의 상태에 따라 결정해야 한다²⁰. 동맥혈 이산화탄소의 분압이 55 mmHg를 초과하면서, 기계환기 치료를 필요로 하는 심한 급성 고탄산혈증성 호흡부전이 반복되는 환자들에서 선택적으로 고려될 수 있다²⁰. 적절한 치료에도 불구하고 만성 고탄산혈증성 호흡부전이 지속되는 환자들에 대한 비침습적 양압환기의 적용 여부는 호흡기 전문의의 판단에 따라 결정해야 한다¹⁹. COPD로 인한 만성호흡부전의 경우와 달리, COPD와 폐쇄수면무호흡이 동반된 중복증후군(overlap syndrome) 환자들에서는 지속성기도양압이 생존율과 입원 위험도를 명확히 개선시키는 것으로 보고되어, 폐쇄수면무호흡의 동반이 의심되는 COPD 환자들에서는 수면다원검사를 통한 중복증후군의 여부를 확인한 후 지속성기도양압의 적용을 결정한다^{20,22}.

충분한 임상적 근거들이 마련될 때까지 NIV 자가기계환기가 효과적일 수 있는 환자를 선택할 수 있는 근거가 될 수 있는 것으로는 2002년 발간된 영국흉부학회 지침²³과 1999년 미국에서 발간된 컨센서스 컨퍼런스 지침²⁴이 있다. 영국흉부학회 지침에 따르면, 급성악화로 인해 7일 이상 NIV 치료가 필요한 경우, 산소섭취가 적절해졌음에도 불구하고 심한 고탄산혈증이 있거나, 1년에 3번 이상 고탄산혈증성 호흡부전으로 입원하는 환자들의 경우에는 NIV

Table 1. Relative contraindications to long-term noninvasive ventilation for COPD patients

Severe comorbidity that is likely to shorten survival more than lung disease (end-stage malignancy, liver disease).
Congestive heart failure may respond favorably
Unmotivated patient
Nonadherence to oxygen or medical therapy
Cognitive impairment that interferes with patient's ability to understand therapy
Insufficient financial resources
Insufficient caregiver resources
Unable to tolerate or fit mask, claustrophobic patient

Table 2. Monitoring noninvasive ventilation in COPD: basic aspects in a chronic setting

Patient comfort
Mask fit and leak
Hours of use
Problems with adaptation (eg, nasal congestion, dryness, gastric insufflation, conjunctival irritation, inability to sleep)
Symptoms (eg, dyspnea, fatigue, morning headache, hypersomnolence)
Gas exchange: daytime, nocturnal oximetry, blood gases measured periodically to assess PaCO ₂
Polysomnography if symptoms of sleep disturbance persist or nocturnal desaturation persists without clear explanation

자가기계환기를 권고한다. 미국의 컨센서스 컨퍼런스 지침에서는 저환기 증상이 있고 동맥혈 내 이산화탄소 분압이 55 mmHg을 초과할 경우 야간에 NIV 자가기계환기기를 처방하고, 50에서 55 mmHg일 경우에는 산소를 2 L/min 투여하는 데도 불구하고 산소포화도가 5분 이상 88% 미만으로 감소할 때 NIV를 시작하도록 권고하고 있다. NIV 자가기계환기에 대한 상대적 금기는 Table 1과 같다⁴.

5. NIV 설정 및 감시

적절한 NIV의 설정에 대한 컨센서스는 없으나, timed mode가 patient-initiated mode 보다 호흡근이 부하를 감소시키는 데 더 효과적일 수 있다는 보고가 있다²⁵. 환자와 기계환기기 간 부조화(asynchrony)는 가스교환을 악화시키므로, 조화가 잘 유지되어야 호흡일이 감소되고 환자가 편안하고 안정될(sense of well-being) 수 있다. 임상가가 NIV 자가기계환기를 시행하고 있는 COPD 환자에서 체크해야 할 사항은 Table 2과 같다⁴.

6. 결론

NIV 자가기계환기는 안정적인 중증 COPD 환자의 병태생리적 이상으로 인한 호흡생리의 이상을 보조함으로써, 잠재적으로 다양한 임상적 지표들을 개선할 수 있다. 비록 폐기능이나 사망률 등을 개선시키는 근거는 명확지 않으나, NIV 자가기계환기가 이득이 될 수 있는 환자들을 잘 선택하여 적용한다면, 증상 및 삶의 질을 개선하는 데 유용할 것으로 기대된다.

References

1. Leger P, Bedicam JM, Comette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. Chest 1994;105:100-5.
2. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:540-77.
3. Nauffal D, Doménech R, Martínez García MA, Compte L, Macián V, Perpiñá M. Noninvasive positive pressure home

- ventilation in restrictive disorders: outcome and impact on health-related quality of life. *Respir Med* 2002;96:777-83.
4. Díaz-Lobato S, Alises SM, Rodríguez EP. Current status of noninvasive ventilation in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:129-35.
 5. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005;25:1025-31.
 6. Plant PK, Elliott MW. Chronic obstructive pulmonary disease * 9: management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;58:537-42.
 7. Wedzicha JA, Muir JF. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;20:777-84.
 8. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002878.
 9. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:313-22.
 10. Costes F, Agresti A, Court-Fortune I, Roche F, Vergnon JM, Barthélémy JC. Noninvasive ventilation during exercise training improves exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2003;23:307-13.
 11. Elliott MW, Simonds AK, Carroll MP, Wedzicha JA, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and quality of life. *Thorax* 1992;47:342-8.
 12. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, Criner GJ. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997;112:623-8.
 13. Sivasothy P, Smith IE, Shneerson JM. Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998;11:34-40.
 14. COPD Working Group. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-51.
 15. Ambrosino N, Montagna T, Nava S, Negri A, Brega S, Fracchia C, et al. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. *Eur Respir J* 1990;3:502-8.
 16. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
 17. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
 18. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
 19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
 20. McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011;18:197-215.
 21. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD002878.
 22. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
 23. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
 24. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
 25. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1234-9.

이재승

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 천식COPD 센터

Personalized medicine (PM) has received much attention in recent years after rapid developments in genomics which had enabled scientists and medical practitioners to develop personalized diagnosis and treatment. COPD is a complex disease with various clinical phenotypes; thus, there are likely to be drugs that are more or less effective for patients with a particular phenotype. Until now, frequent exacerbator, emphysema, chronic bronchitis and asthma-COPD overlap syndrome have been regarded as clinically relevant phenotypes which could be used for personalized treatment. A large amount of biomarkers has been evaluated in COPD patients. However, there are still no well validated biomarkers or surrogate endpoints that can be used to establish efficacy of novel drugs for COPD. Peripheral blood eosinophil and sputum eosinophils may be a feature of ACOS, and have been shown to be associated with a positive response to corticosteroid treatment in patients with COPD. Recently, there has been increasing interest in developing CT-based biomarkers which can be used for predicting response to current and novel therapies. Combined assessment of lung volume and disease components of COPD with CT can be valuable decision-making tools in the lung volume reduction treatment. α 1-antitrypsin deficiency provides an example of the significance of COPD subtypes in COPD pharmacogenetics. Molecular phenotyping of COPD through ‘omics’ data is likely to lead to an even more personalized pharmacological treatment of individual patients with COPD. An integrated approach will be critical for the development of genetic profiles based on the complex molecular mechanisms underlying treatment responses to eventually deliver truly precise and personalized medicine.

Key Words: COPD, Personalized medicine, Phenotype, Biomarker

Corresponding author: Jae Seung Lee, 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, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3994, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: jsdoc1186@daum.net

1. 서론

‘맞춤의학(personalized medicine, PM)’의 개념은 오래 전부터 제시되었으나, 최근 유전학의 급속한 발전으로 환자 유전체 정보를 활용한 진단 및 치료가 가능해지면서 주목을 받고 있다. Personalized medicine은 협의로는 적절한 환자에게 적절한 치료약을 처방하는 것(the right patient with the right drug)을 나타내고, 광의로는 환자의 개별 특성과 선호에 따라 질병의 예방, 진단, 치료에 따른 개별화된 맞춤의학을 나타낸다¹. Personalized medicine과 혼용되는 용어로 pharmacogenomics, precision medicine, stratified medicine이 자주 사용되고 있다. Pharmacogeno-

mics는 약물의 효과와 부작용 발생의 개인간 차이를 설명하기 위한 유전체 정보를 활용하는 것을 의미한다². Precision medicine은 유전체 정보뿐만 아니라 후성유전체(epigenomics), 기타 환자의 임상 데이터를 기반으로 하는 개별화된 치료를 의미한다³. Stratified medicine은 환자의 치료 반응을 예측할 수 있는 진단적 검사를 통해 환자를 그룹화하는 것을 의미한다⁴. 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 단일 질환이 아니라 다양한 임상적, 영상학적, 기능적 특성을 나타내는 복합적(complex)이며 이질적인(heterogeneous) 질환이다. 또한 약물 치료에 대한 환자의 반응이 매우 다양하여, 이를 예측할 수 있는 임상지표 및 바이오마커를 개발하는 것이 시급한 과제이다. 본 종설에서는 COPD 환자에서 도입되고 있는 맞춤치료 전략에 대해 정리해 보고자 한다.

2. COPD 치료 전략의 변화(Paradigm Evolution of COPD Treatment)

약 20년 전까지 COPD 환자에서는 금연 이외에는 특별한 치료법이 없는 질환으로 간주되었다. 이러한 COPD에 대한 비관적인 태도를 극복하고, COPD 질병에 대한 사회적 인지도 향상 및 COPD 환자 치료법 향상을 위해서 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)가 1998년에 결성되어 2001년에 처음으로 COPD 지침을 발표하였다. 첫 번째 GOLD 지침에서는 COPD 환자의 치료를 위해 post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)을 기준으로 한 COPD 중증도에 따른 약물 치료법을 제시하였다⁵. 그러나 이후 COPD는 FEV₁ 하나로 대변될 수 없는 복합적이고 이질적인 질환이라는 개념이 널리 받아들여져, 2011년 GOLD 지침에서부터는 새로운 COPD 분류를 통한 치료법을 제안하였다. 2011년 지침에서는 FEV₁뿐만 아니라 환자의 악화 과거력, 호흡곤란 증상(mMRC), COPD Assessment TEST (CAT) 설문 점수를 포함한 환자 평가 체계를 기반으로 한 약물 치료법을 제안하였다⁶.

3. COPD 임상 표현형 기반 맞춤치료(Clinical Phenotype-based Personalized Treatment in Stable COPD)

통상적으로 표현형(phenotype)은 유전형(genotype)과 비교되어 생명체가 유전적인 정보를 이용하여, 세포, 조직 및 개체에 단백질과 당을 통해 생산한 기능적 형질을 말한다. COPD 임상 표현형은 COPD 국제 연구자들에 의해 COPD 환자에서 임상적으로 의미 있는 결과(증상, 악화, 치료 반응, 질병 진행 속도 또는 사망)와 연관된 단일 또는 특성의 복합으로 정의되고 있다⁷. 다양한 임상적, 생리학적, 영상학적 지표를 이용한 COPD 표현형들이 제시되었으나 현재까지 합의된 COPD 표현형 분류는 정립되어 있지 않은 실정이다. 현재까지 제시된 다양한 임상 표현형 중에 반복 악화 환자(frequent exacerbator), 폐기종(emphysema), 만성기관지염(chronic bronchitis)과 Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)이 COPD 맞춤의료에 활용될 수 있는 임상 표현형으로 제시되고 있다⁸.

1) 반복 악화 환자(frequent exacerbators)

COPD 악화(exacerbation)는 일일 변화(day-to-day variation)를 넘어서는 호흡기 증상의 악화로 인해 투약의 변화를 초래하는 급성 변화(acute event)로 정의한다. COPD 악화는 환자의 삶의 질 악화, 폐기능 감소 증가 및 사망률 증가를 초래하여, COPD 악화 예방이 치료의 중요한 목표이다. COPD 악화는 환자에 따라서 매우 다양한 빈도로 발생한다. COPD 악화를 예측할 수 있는 여러 임상 지표 중에서 악화 병력이 가장 중요한 것으로 알려져 있으며, 1년에 2회 이상의 중등도 이상의 악화를 겪는 COPD 환자를 frequent exacerbator로 정의한다⁹. COPD 환자의 악화를 예방의 효과가 있는 약제로는 지속성 기관지확장제(long-acting bronchodilators), 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS), phosphodiesterase IV (PDE-IV) 억제제, 점액용해제(acetylcysteine, carbocysteine)가 있다. 또한 흡연, 인플루엔자 예방접종, 호흡재활 치료와 같은 비약물치료가 악화 방지에 도움이 될 수 있다¹⁰. Fixed-dose ICS/long-acting β_2 agonist (LABA) 복합제는 1년에 2회 이상의 악화를 경험하는 FEV₁이 예측치의 60% 미만인 환자에서 추천된다. 또한 장기간의 예방적 macrolide 투여가 COPD 악화 빈도를 낮출 수 있으나, 항생제 내성균의

증가를 초래할 수 있다¹¹.

2) 폐기종(emphysema)

폐기종은 종말세기관지(terminal bronchiole) 이하의 공기낭(airspace)이 폐포 벽의 파괴로 인해 영구적으로 확장된 상태를 말한다. COPD의 특징인 만성 기류 제한은 소기도 질환(폐쇄성 기관지염)과 폐실질의 파괴(폐기종)가 혼재되어 발생하며, 환자에 따라 폐쇄성 기관지염과 폐기종의 비율은 다양하다. 최근 흉부전산화단층촬영(computed tomography, CT) 기술의 발전으로 이를 통해 COPD 환자의 폐기종 정도를 평가하여 표현형 분류를 할 수 있다. 폐기종이 심한 COPD 환자의 경우 그렇지 않은 COPD 환자에 비해 빠른 폐기능 감소와 높은 사망률을 보이는 것으로 알려져 있다^{12,13}. 또한 폐기종 우세형 COPD 표현형 환자에는 기관지 우세형 COPD 표현형 환자에 비해 기관지 확장제와 흡입 스테로이드제에 대한 치료 반응이 좋지 않다^{14,15}. 폐기종으로 인한 폐탄성력의 저하로 인해 폐의 과팽창(hyperinflation)이 발생하게 된다. 이러한 폐의 과팽창 정도는 FEV₁보다 환자의 호흡곤란 증상이나 운동 능력과 더 좋은 연관성을 보인다¹⁶. 기관지확장제는 기류제한을 개선시킬 뿐만 아니라 폐용적을 축소시켜 흡기 폐용량(inspiratory capacity)을 향상시킴으로써 COPD 환자의 운동 능력을 개선시킨다¹⁷. 폐기종이 심한 COPD 환자에서는 폐용적축소술(lung volume reduction surgery)이 시도될 수 있는데, National Emphysema Treatment Trial (NETT) 연구 결과 낮은 운동 능력을 가진 상엽-우세형 폐기종(upper lobe-predominant emphysema) 환자들에서만 폐용적축소술이 운동능력과 삶의 질을 향상시키고 사망률을 줄였다¹⁸. 따라서 COPD 환자에서 폐기종의 중증도뿐만 아니라 분포 양상을 파악하는 것이 향후 치료 방침의 결정에 있어 매우 중요하게 되었다.

3) 만성 기관지염(chronic bronchitis)

만성 기관지염은 2년 연속으로 3개월 이상 기침 도는 객담이 지속되는 것으로 정의된다¹⁹. 만성 기관지염은 폐기능 감소 속도, 악화 빈도와 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있다²⁰⁻²². PDE-IV 억제제인 roflumilast는 전체 COPD 환자를 대상으로 한 임상연구에서는 통계적으로 유의함 악화 예방 효과가 없었으나, 만성 기관지염이 있는 중증 COPD 환자에서만 악화를 유의하게 낮추었다²³. 이로 인해 roflumilast는 현재 만성 기관지염이 동반된 중증 COPD 환자에서만 승인이 되어 사용되고 있다. Roflumilast가 만성 기관지염에 효과적인 기전으로는 기도 상피세포의 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)을 활성화가 연관이 있을 것으로 여겨지고 있다²⁴. 또한 COPD 악화 예방을 위한 항생제로 사용되는 macrolide는 항균 작용 외에 호중구로 인한 점액 정체를 감소시키는 작용을 통해 만성 기관지염에 도움이 될 수 있으며²⁵, 점액 용해제인 acetylcysteine, carbocysteine 또한 COPD 환자의 악화를 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있어 만성 기관지염을 동반한 COPD 환자에서 사용될 수 있다^{26,27}.

4) ACOS

COPD와 천식은 폐쇄성폐질환은 가장 흔한 원인으로 일부 환자에서는 COPD와 천식을 모두 갖고 있어 감별이 어려운 경우가 있다. 이러한 COPD 환자의 약 15~20% 정도로 보고되고 있으며²⁸, ACOS 환자는 COPD 단독 환자에 비해 삶의 질이 나쁘고 악화 빈도가 많은 것으로 알려져 있다²⁹. 최근 GOLD와 GINA 지침에서는 ACOS에 대해 천식과 COPD의 특성을 모두 나타내는 지속적인 기류제한을 가지는 경우를 ACOS로 정의하고 있다³⁰. 그러나 현재까지 ACOS의 객관적인 진단 기준이 정립되어 있지 않은 상태이다. ACOS 환자는 대부분의 COPD 및 천식 임상연구에서 제외되어 이러한 환자에서의 약물치료에 대해서는 근거가 거의 없는 실정이다. ACOS 환자는 COPD 단독 환자와 비교하여 혈액 및 객담 호산구 수가 많고, ICS에 반응이 좋은 것으로 보고되고 있다³¹. 일반적으로 ACOS에서의 기도 염증은 천식과 유사하여 ICS/LABA 병합치료가 권장되며, 기관지확장제 단독 투여는 피해야 한다³². 그러나 장기간의 흡입 스테로이드 투여로 ACOS 환자에서 폐기능 저하와 악화 빈도를 낮출 수 있을지에 대해서는 아직 근거가 없어 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

4. 바이오마커 기반 맞춤치료(Biomarker Guided Personalized Treatment in Stable COPD)

1) 객담 또는 혈액 바이오마커

미국 국립보건원(National Institute of Health, NIH)에 따르면, 바이오마커란 ‘정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 그리고 치료방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표’라고 정의하고 있다. FEV₁은 COPD 환자의 중증도를 평가하고 예후를 예측할 수 있는 중요한 생리적 바이오마커이지만, 약제 치료 반응을 평가하고 예측하는 데에는 한계가 있다. COPD 환자에서의 맞춤 치료를 위해서는 약제 반응을 예측할 수 있는 비침습적 바이오마커 개발이 필수적이다. 지금까지 COPD 바이오마커 개발 및 검증을 위한 많은 연구들이 수행되었으나 아직까지 임상 현장에 사용될 수 있는 바이오마커는 전무한 실정이다. 유도객담 또는 혈액 호산구와 fractional exhaled nitric oxide (FeNO)는 호산구성 기도 염증을 나타내는 바이오마커로 많이 연구되었다. COPD 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 유도 객담과 혈액 호산구 수는 흡입 스테로이드 치료 반응과 연관이 있음이 보고되었다³²⁻³⁴. FeNO는 천식에서 흡입 스테로이드 치료 반응 및 악화 위험을 예측할 수 있는 지표로 사용될 수 있다³⁵. 그러나 COPD에서는 FeNO의 유용성이 떨어지는데, 이는 흡연이 기도 염증과 별개로 FeNO 값에 영향을 줄 수 있기 때문이다³⁶. 최근 COPD 악화를 4가지 표현형(세균성, 바이러스성, 호산구성과 pauci-inflammatory)으로 분류가 제시되고 있다³⁷. 한 무작위 대조 임상연구에서 혈액 호산구수에 따른 선택적 전신 스테로이드 투여를 통해 경증 또는 중등증 COPD 악화 환자에게 불필요한 스테로이드 투여로 인한 부작용을 줄일 수 있음을 보고하였다³⁸. 또한 다른 연구에서는 세균성 COPD 악화의 바이오마커로 procalcitonin과 C-reactive protein을 이용하여 주적절한 항생제 사용을 줄일 수 있음을 보고하였다^{39,40}.

2) CT 바이오마커

최근 CT 해상도 및 영상 재구성 기술의 발전으로 COPD 환자에서의 폐기종 정도와 기도벽의 두께를 정량적으로 평가할 수 있게 되었다. 최근 CT 정량적 지표를 이용한 COPD 환자의 표현형 분류와 질병의 진행을 평가할 수 있게 되었으며⁴¹, 또한 새로운 치료법에 대한 반응을 예측할 수 있는 CT 지표에 대한 연구가 많이 이루어졌다. CT에서 측정된 기도벽의 두께가 기관지확장제 반응과 연관이 있으며, 폐기종이 우세한 COPD 환자는 ICS/LABA 병합 치료에 대한 반응이 좋지 않음을 보고하였다^{42,43}. 또한 흡기와 호기시의 공기포획(air-trapping) 정도와 폐기종 정도가 COPD 환자에서 기관지 확장제 투여 후 치료 반응 패턴과 연관이 있음을 보여 주었다⁴⁴. 또한 CT를 이용하여 전체 폐용적과 폐염용적(lobar lung volume)을 측정하여 폐용적 축소술 치료 방침 설정에 이용할 수 있다⁴⁴.

3) Genetic biomarker

COPD 발병과 진행과정에서 환경적 요인뿐만 아니라 유전적 요인이 중요하게 관여한다. 현재까지 만성폐질환과 확실한 연관성이 확인된 대표적인 유전적 소인은 백인 COPD 환자의 1~2%를 차지하는 AAT 유전자(*SERP1*)의 변이에 의한 단백분해효소 억제제인 알파-1 항트립신(alpha-1 antitrypsin) 부족에 있다⁴⁵. 중증 알파-1 항트립신 결핍 COPD 환자에서는 알파-1 항트립신을 투여하는 치료법이 권고되어⁴⁶, COPD 환자에 유전자 바이오마커를 활용한 맞춤 치료의 예가 될 수 있겠다. COPD 환자에서 약물유전학(pharmacogenetic) 연구가 일부 수행되었는데, 베타 교감신경 항진제의 수용체 유전자인 *ADRB2* 변이와 기관지확장제 반응성에 대한 서로 상반된 연구 결과가 보고되었다⁴⁷⁻⁴⁹. 최근 한 연구에서는 corticotropin-releasing hormone receptor-1 (*CRHR1*)이 흡입스테로이드 치료 반응과 연관성이 있음을 보고하였으며⁵⁰, 다른 연구에서는 *EPHX1*, *SERPINE2* 유전자형이 기관지확장제 반응과 연관성이 있음을 보고하였다⁵¹. 최근 차세대 염기서열 분석법이 COPD 유전체 연구에 도입되고 있는데 이를 통해 COPD 환자의 새로운 치료 후보 물질을 발굴하고 환자 맞춤 치료법 개발에 기여할 수 있을 것으로 기대된다^{52,53}.

5. 결론

COPD 환자 치료를 위한 다양한 약제와 치료법이 사용되고 있으나 많은 COPD 환자들에서 효과가 제한적이다. 이는 다양한 COPD 환자의 표현형을 반영하지 못하고 모든 환자에게 획일적인 치료법을 적용한 것에도 일부 기인한다. 최근 임상 표현형에 따른 치료 접근법이 제시되고 있으며, 혈액 호산구가 흡입스테로이드 치료 반응 예측 바이오마커로 활용될 수 있을 가능성을 보여주고 있다. 향후 COPD 환자의 치료 효과를 더욱 향상시키기 위해서는 새로운 바이오마커를 활용한 치료법을 개발하는 것이 필수적이다. 향후 COPD의 발생 및 약제 치료 반응과 연관된 유전적, 환경적 인자에 대한 통합적 분석이 COPD 환자 맞춤형 치료법 개발이 도움을 줄 것으로 기대된다.

References

1. Food and Drug Administration. Paving the way for personalized medicine. FDA's role in a new of medical product development [Internet]. 2013 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry: E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories [Internet]. 2008 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073162.pdf>.
3. National Research Council (US) Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington: National Academies Press; 2011.
4. The Academy of Medical Science. Realising the potential of stratified medicine [Internet]. 2013 [cited 2016 May 1]. Available from: <https://www.acmedsci.ac.uk/viewFile/51e915f9f09fb.pdf>.
5. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
7. Han MK, Agustí 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.
8. Montuschi P, Malerba M, Santini G, Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov Today* 2014;19:1928-35.
9. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
10. Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med* 2009;7:40.
11. Lee JS, Park DA, Hong Y, Jo KW, Lee SW, Huh JW, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic antibiotics in COPD and/or chronic bronchitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:153-62.
12. Lee JS, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Lim SY, Kim TH, et al. Validation of the lower limit of normal diffusing capacity for detecting emphysema. *Respiration* 2011;81:287-93.
13. Yuan R, Hogg JC, Paré PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, et al. Prediction of the rate of decline in FEV(1) in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax* 2009;64:944-9.
14. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Response patterns to bronchodilator and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:12-8.
15. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Predictors of pulmonary function response to treatment with salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2011;26:379-85.

16. Foglio K, Carone M, Pagani M, Bianchi L, Jones PW, Ambrosino N. Physiological and symptom determinants of exercise performance in patients with chronic airway obstruction. *Respir Med* 2000;94:256-63.
17. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:742-50.
18. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
19. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a ciba guest symposium. *Thorax* 1959;14:286-99.
20. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
21. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129-37.
22. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
23. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
24. Lambert JA, Raju SV, Tang LP, McNicholas CM, Li Y, Courville CA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activation by roflumilast contributes to therapeutic benefit in chronic bronchitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:549-58.
25. Tarran R, Sabater JR, Clarke TC, Tan CD, Davies CM, Liu J, et al. Nonantibiotic macrolides prevent human neutrophil elastase-induced mucus stasis and airway surface liquid volume depletion. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;304:L746-56.
26. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
27. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
28. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
29. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297-304.
30. GINA-GOLD. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). 2015 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/>.
31. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
32. Chaney P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
33. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480-5.
34. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.
35. Price D, Ryan D, Burden A, Von Ziegenweidt J, Gould S, Freeman D, et al. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care. *Clin Transl Allergy* 2013;3:37.

36. Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2:55-64.
37. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
38. 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.
39. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
40. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011;139:1410-8.
41. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012;18:1711-5.
42. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 2006;100:1742-52.
43. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010;104:542-9.
44. Coxson HO, Nasute Fauerbach PV, Storness-Bliss C, Müller NL, Cogswell S, Dillard DH, et al. Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2008;32:1443-50.
45. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986;89:370-3.
46. Sandhaus RA, Turino G, Stocks J, Strange C, Trapnell BC, Silverman EK, et al. Alpha1-Antitrypsin augmentation therapy for Pi*MM heterozygotes: a cautionary note. *Chest* 2008;134:831-4.
47. Joos L, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Woods R, Paré PD, et al. Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers. *Thorax* 2003;58:703-7.
48. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 2007;132:1485-92.
49. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Kim TH, Huh JW, Jung H, et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2008;186:381-6.
50. Kim WJ, Sheen SS, Kim TH, Huh JW, Lee JH, Kim EK, et al. Association between CRHR1 polymorphism and improved lung function in response to inhaled corticosteroid in patients with COPD. *Respirology* 2009;14:260-3.
51. Kim WJ, Hersh CP, DeMeo DL, Reilly JJ, Silverman EK. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness. *Respir Med* 2009;103:552-7.
52. Kim WJ, Lim JH, Lee JS, Lee SD, Kim JH, Oh YM. Comprehensive analysis of transcriptome sequencing data in the lung tissues of COPD subjects. *Int J Genomics* 2015;2015:206937.
53. van den Berge M, Steiling K, Timens W, Hiemstra PS, Sterk PJ, Heijink IH, et al. Airway gene expression in COPD is dynamic with inhaled corticosteroid treatment and reflects biological pathways associated with disease activity. *Thorax* 2014;69:14-23.

이상아

강원대학교 의학전문대학원 예방의학교실

Background: Depletion of endogenous antioxidants and chronic oxidant burden play a key role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dietary antioxidants have been suggested to have protective role against COPD. The prospective study was conducted to evaluate the effect of dietary antioxidants on the COPD risk and lung function in Korean.

Methods: The data were collected from the community-based Korean Genome Epidemiology Study (KoGES) Cohort. To diagnose the COPD, forced expiratory volume (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) was measured by spirometry. The dietary intake of antioxidant vitamins was estimated from validated food-frequency questionnaire. Multiple logistic regression was examined to evaluate the OR after adjusted for age, sex, marital status, income, history of asthma, history of tuberculosis, and smoking.

Results: The risk of COPD decreased with increase in the dietary vitamin C intake (OR_{Q1vs.Q5}=0.66, P_{trend}=0.03) and vitamin E (OR_{Q1vs.Q5}=0.56, P_{trend}=0.05); predominantly, in men (OR=0.61, P_{trend}=0.01 for vitamin C; OR=0.54, P_{trend}=0.05 for vitamin E). The combined effect of smoking and dietary antioxidant vitamins C or E intake on COPD risk among men were observed.

Conclusions: Our results suggest the independent beneficial effect of antioxidants, particularly vitamins C and E, and the combined effect of smoking and antioxidant vitamins on the risk of COPD and the lung function in men.

Key Words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Antioxidant vitamins intake, Smoking, Lung function, The combined effect of smoking and antioxidant vitamins

Corresponding author: Sang-Ah Lee, Ph.D.

Department of Prevention Medicine, School of Medicine, Kangwon National University, 1, Gangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea

Tel: +82-33-250-8871, Fax: +82-33-255-8809, E-mail: sangahlee@kangwon.ac.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(COPD)은 흡연율이 높은 국가에서 예방적 측면에서 높은 효율을 기대할 수 있는 공중 보건 문제이다¹. COPD 사망률은 아시아-태평양 지역에서 감소되고 있으나, 한국에서는 오히려 증가하고 있다². 흡연은 폐에 산화적 부담을 증가시켜 활성산소(ROS) 유도하는 염증 반응을 활성화시킨다. 폐에 높은 ROS 수준은 지질 과산화, NF-κB 활성화, 신호 전달, 크로마틴 리모델링 및 염증성 매개체의 유전자 발현을 증가시키고, COPD 환자의 염증 반응을 증가시킨다³.

주로 비타민 C와 E로 대표되는 식이 항산화 물질은 폐의 항산화 방어 기전에 중요한 역할을 할 수 있다는 보고들이 있다⁴. 비타민 C는 산화적 손상으로부터 온 슈퍼옥사이드 리디칼을 제거하고, 비타민 E는 지질 과산화 체인을 파괴하여 산화적 손상에 대한 일차적 방어를 하는 것으로 알려져 있다⁵. 항산화비타민의 양이 풍부한 과일과 채소의 COPD 위험도 감소에 대한 효과는 몇몇 전향적 연구에서 관찰되어 왔다⁶. 비타민 C의 폐 기능 향상 효과와⁷ 비타민 E의 COPD 위험도에 대한 음의 관련성 또한 이러한 전향적 연구에서 보고되었다⁸. 다른 전향적 연구는 건강한 대상자들에게서 혈청과 식이의 비타민 C와 E의 높은 수준은 FEV1과 FVC 증가와 관련이 있다는 것을 제안하였다⁹.

본 연구는 한국인을 대상으로 한 전향적 코호트를 이용하여 한국인의 COPD 위험도 및 폐 기능에 대한 식이 항산화비타민의 효과를 분석하고자 계획되었다. 또한 흡연과 항산화비타민 섭취가 COPD 발생 위험도에 미치는 복합(combined) 효과를 지니는지에 대한 추가 분석하는 것을 목표로 하고 있다.

2. 방법

1) 연구 대상자 선정

연구 설계 및 절차에 대한 자세한 정보는 이전 보고서에 기술하였으나¹⁰, 간단히 요약하면, 지역 기반의 한국인유전 체코호트의 하나인 안산안성코호트 대상자를 활용하여 진행하였다. 대상자 모집은 2001년 5월부터 2003년 2월까지 진행되었으며, 1차 추적은 2003년 4월부터 2005년 2월까지 그리고 2차 추적은 2005년 2월부터 2006년 11월 실시되었다. 모든 연구 절차는 국립보건연구원 기관검토위원회에 의해 승인을 받았다. 모든 참가자는 동의서를 작성하였으며, 건강 조사와 관련된 설문지를 작성하고 혈액 및 소변 시료를 제공하였다.

분석을 위해 저자는 40세 이하와 69세 이상 연령 참가자(n=39), 기저조사 당시 COPD 정보와 관련된 설문지를 완료하지 않은 참가자(n=247), 식이 정보가 없거나 일반적으로 수용될 수 없는 수준에 에너지 섭취량을 보고한 참가자(n=625)를 제외하였다. 제외 기준을 적용 후, 9,127명이 연구를 위한 분석 대상으로 남았다. 추가적으로 본 연구에서 결과 측정은 새로운 COPD 발생자를 대상으로 하기 때문에, 기반 조사에서 COPD 과거력을 보고한 자(n=867), 1, 2차 추적조사 시 COPD 정보가 보고되지 않은 참가자(n=1,410), 그리고 1차 추적조사에서 COPD로 분류되었으나, 두 번째 추적조사에서는 정상인 대상자들을(n=69) 제외하였다. 따라서 최종 6,781명의 참가자들이 본 연구를 위해 분석되었다.

2) 폐 기능 및 COPD 발생 여부 확인

폐 기능은 기저조사뿐만 아니라, 1, 2차 추적조사 등 매 방문 때마다 VMAX2130 (Sensormedics Corporation, Yorba, CA, USA)을 이용하여 측정하였다. COPD 평가를 위해서는 미국흉부학회에서 채택한 GOLD guideline을 이용하였다. 즉 preFEV1/preFVC 비가 0.70 미만인 경우 COPD 발생으로 정의하여 분류 기준으로 이용하였다.

3) 항산화비타민 섭취도 평가

이용된 식품섭취빈도조사법의 타당도와 재현성은 이전 연구에 자세히 기술되어 있으며¹¹, 코호트 참가자들은 103개 식품 항목으로 구성되어 있는 FFQ를 작성하였으며, 이 식이 질문지는 섭취 빈도와 1회 분량의 정보를 함께 질문하는 반정량적 식품섭취빈도조사법을 이용하여 구성되어 있다. 각 섭취된 식품의 1일 섭취량을 통하여 섭취된 각 영양성분을 추정하였으며, 항산화비타민의 경우 한국인 식품섭취구성표에 제시되어 있는 비타민 A, C, E를 중심으로 분석 추정치를 계산하여 본 연구에 활용하였다¹².

4) 통계분석

참가자들의 인구 통계학적 분포 및 생활 습관 요인들의 분포는 단순 분포를 이용하여 제시하였으며, COPD 발생 위험도에 대한 분석은 로지스틱 회귀 분석을 이용하여 평가하였다. 영양소의 섭취에 따른 COPD 위험도 분석을 위하여 각 섭취량을 5분위수 나누어 범주형 분석을 실시하였으며, 가장 적게 섭취한 집단을 기준으로 그 위험도를

Table 1. The effect of general characteristics and lifestyle factors on the risk of COPD

	COPD (n=325)	At risk (n=6,781)	C OR (95% CI)	Adj OR (95% CI)*
Age	56,7±9,02	51,0±8,45		
40~44	52 (16,0)	1,966 (29,0)	Ref	Ref
45~49	36 (11,1)	1,548 (22,8)	0,88 (0,57~1,35)	0,79 (0,51~1,23)
50~54	32 (9,90)	898 (13,2)	1,36 (0,87~2,13)	1,25 (0,78~2,01)
55~59	51 (15,7)	872 (12,9)	2,29 (1,54~3,39)	2,38 (1,53~3,70)
60~64	72 (22,2)	815 (12,0)	3,57 (2,47~5,15)	4,01 (2,59~6,21)
65~69	82 (25,2)	682 (10,1)	5,03 (3,51~7,21)	5,08 (3,22~8,03)
				P _{trend} <0,01
Sex				
Male	255 (78,5)	3,098 (44,0)	Ref	Ref
Female	70 (21,5)	3,683 (54,3)	0,22 (0,17~0,28)	0,35 (0,21~0,57)
Job				
House keeper	30 (9,30)	1,966 (29,5)	0,35 (0,19~0,65)	0,77 (0,36~1,62)
Office worker	13 (4,00)	336 (5,00)	Ref	Ref
Farmer	136 (42,1)	1,632 (24,1)	2,07 (1,20~3,57)	0,98 (0,52~1,84)
Private business	42 (13,0)	1,040 (15,4)	0,96 (0,52~1,75)	0,97 (0,52~1,81)
Sales work	0 (0,00)	96 (1,40)	-	-
Blue-color job	13 (4,00)	390 (5,80)	0,78 (0,37~1,67)	1,06 (0,48~2,34)
Professional	16 (5,00)	295 (4,40)	1,30 (0,63~2,68)	1,19 (0,56~2,51)
Others	73 (22,6)	976 (14,4)	1,84 (1,04~3,25)	1,16 (0,63~2,13)
Education				
Elementary	122 (37,8)	2,049 (30,3)	Ref	Ref
Middle school	66 (20,4)	1,497 (22,2)	0,73 (0,54~0,99)	0,95 (0,67~1,36)
High school	95 (29,4)	2,185 (32,4)	0,72 (0,54~0,94)	0,95 (0,66~1,36)
More than college	40 (12,4)	1,022 (15,1)	0,64 (0,45~0,92)	0,71 (0,45~1,14)
				P _{trend} =0,27
Marriage status				
Couple	287 (88,3)	6,138 (90,5)	Ref	Ref
Single	38 (11,7)	643 (9,50)	1,28 (0,90~1,82)	1,43 (0,96~2,13)
Type of house				
Single house	207 (63,9)	3,407 (50,3)	Ref	Ref
Apartment	63 (19,4)	2,105 (31,1)	0,48 (0,36~0,63)	0,77 (0,53~1,12)
Multiplex housing	48 (14,8)	1,176 (17,4)	0,66 (0,48~0,90)	0,93 (0,63~1,37)
Others	6 (1,90)	87 (1,30)	1,14 (0,49~2,65)	1,29 (0,53~3,18)
Income (USD)				
<500	81 (25,2)	1,082 (16,2)	Ref	Ref
500~999	62 (19,3)	989 (14,8)	0,86 (0,62~1,21)	0,88 (0,61~1,28)
1,000~1,499	54 (16,8)	1,047 (15,6)	0,70 (0,50~1,00)	0,90 (0,60~1,34)
1,500~1,999	40 (12,4)	970 (14,5)	0,56 (0,38~0,82)	0,87 (0,55~1,38)
2,000~2,999	44 (13,7)	1,314 (19,6)	0,45 (0,31~0,65)	0,83 (0,52~1,33)
≥3,000	41 (12,7)	1,292 (19,3)	0,42 (0,29~0,62)	0,81 (0,49~1,34)
				P _{trend} =0,10
Self-healthiness				
Very bad	13 (4,00)	222 (3,30)	Ref	Ref
Bad	90 (27,8)	1,936 (28,6)	0,78 (0,44~1,40)	0,81 (0,43~1,49)
Normal	114 (35,2)	2,472 (36,5)	0,77 (0,44~1,37)	0,85 (0,46~1,58)
Good	102 (31,5)	2,036 (30,1)	0,84 (0,47~1,49)	0,91 (0,49~1,71)
Very good	5 (1,50)	100 (1,50)	0,84 (0,29~2,39)	0,85 (0,28~2,55)
				P _{trend} =0,56
Physicians-reported Comorbidity (yes)				
Asthma	11 (3,40)	103 (1,50)	2,42 (1,28~4,58)	3,68 (1,84~7,38)
Chronic respiratory	5 (1,60)	36 (0,50)	3,24 (1,25~8,38)	1,38 (0,50~3,82)
Tuberculosis	27 (8,40)	314 (4,60)	1,95 (1,29~2,94)	1,84 (1,18~2,87)

Table 1. Continued

	COPD (n=325)	At risk (n=6,781)	C OR (95% CI)	Adj OR (95% CI)*
Cigarette smoking				
Never	87 (26.9)	4,145 (61.6)	Ref	Ref
Former	82 (25.3)	1,045 (15.5)	3.98 (2.92~5.41)	2.20 (1.45~3.35)
Current	155 (47.8)	1,540 (22.9)	5.22 (3.99~6.83)	3.35 (2.28~4.92)
				P _{trend} <0.01
Alcohol drinking				
Never	101 (31.2)	3,168 (46.9)	Ref	Ref
Former	29 (9.00)	372 (5.50)	0.51 (0.40~0.66)	1.11 (0.82~1.52)
Current	194 (59.9)	3,219 (47.6)	1.32 (0.88~1.98)	1.06 (0.68~1.64)
				P _{trend} =0.52
Exercise (yes)	82 (25.3)	2,005 (29.6)	0.80 (0.62~1.03)	0.94 (0.71~1.24)
BMI				
<25	219 (67.4)	3,738 (55.1)	Ref	Ref
≥25	106 (32.6)	3,043 (44.9)	0.58 (0.46~0.74)	0.71 (0.55~0.91)
				P _{trend} =0.01

C OR: crude odds ratio; Adj OR: adjusted odds ratio; BMI: body mass index; USD: United States Dollar.

*Odds ratio adjusted for age, gender, marriage status, BMI, energy, history of asthma and tuberculosis, and cigarette smoking.

분석하였다. COPD 위험도 따른 영양소 섭취량 사이의 관계를 결정하는 데 영향을 줄 수 있는 교란변수로 연령, 성별, 결혼 상태, BMI, 에너지, 천식과 결핵 과거력, 흡연 등을 보정하여 다중회귀분석을 수행하였다.

COPD 위험에 비타민 C 또는 비타민 E 섭취량과 흡연 사이의 복합적 효과 측정을 위한 추가 분석을 위하여, 상호작용 효과는 교호 작용이 있는 변수를 포함한 것과 그렇지 않은 것을 우도비검정법을 이용하여 비교하여 분석하였다. 모든 통계분석은 SAS 통계 소프트웨어(version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였다.

3. 결과

연구 대상의 일반 특성과 생활 습관 요인들의 분포와 COPD 발생률과의 관련성은 Table 1에 기술하였다. 코호트 대상자 중 1, 2차년도 추적 기간 동안 새롭게 발생한 COPD 환자는 325명이었으며, COPD 환자들이 정상인 집단보다 다소 연령이 많을 것으로 관찰되었다. COPD 위험은 연령에 따라 증가했으며, 여성에게서 감소했고, 결혼 상태가 미혼에게서 증가했다. 천식과 결핵의 과거력을 가지고 있는 대상자는 COPD를 진단받을 가능성이 있으나 만성 호흡기 질환의 과거력을 가진 대상자들은 그렇지 않았다.

흡연은 COPD 위험과 관련이 있었으나, 흡연량과 음주는 아무 관련성이 관찰되지 않았다. 높은 BMI는 감소된 COPD 위험과 유의하게 관련성이 있는 것으로 나타났다.

항산화비타민을 비롯한 영양소 섭취에 따른 COPD 위험도에 미치는 영향은 Table 2에 남녀에 따른 층화분석 결과를 제시하였다. 각각 항산화비타민에 대해 가장 낮은 분위수와 비교할 때, 레티놀과 비타민 C의 가장 높은 섭취에 속하는 남자들은 보정된 COPD 위험이 감소되었다. 그러나 비타민 E 섭취와는 어떤 관련성이 나타나지 않았다. 비타민 E 섭취는 위험 여성 대상자보다 COPD 여성 환자에서 낮았지만, 그에 반해서 여성에게서 COPD 위험에 선택된 항산화비타민의 어떤 관련성도 관찰되지 않았다.

흡연과 항산화비타민의 섭취에 따른 복합적 효과를 분석한 결과는 Table 3에 제시하였다. 복합 효과를 측정하기 위한 통계검정 결과는 유의한 결과를 나타내지 않았으나, 비타민 C 또는 E의 가장 낮은 섭취하면서 현재 흡연을 하는 대상자의 경우 각 항산화비타민의 섭취가 높은 비흡연자들에 비해 COPD 발생 위험도는 약 3배 정도 증가한 것으로 나타났다. 반면 흡연 여부에 따른 층화분석을 실시할 경우, 항산화비타민 C 및 E의 섭취도와 COPD 위험 사이에 어떠한 유의한 결과도 관찰되지 않았다.

Table 2. The association between daily dietary nutrients intake and COPD risk among men and women

		Odds ratio				P _{for trend}
		Q2	Q3	Q4	Q5	
Men						
Energy-source nutrients						
Energy (Kcal)	0.73 (0.45~1.18)	1.06 (0.68~1.65)	1.06 (0.65~1.59)	0.91 (0.58~1.43)	0.77	
Protein (g)	0.87 (0.53~1.44)	0.96 (0.55~1.66)	1.01 (0.53~1.93)	0.66 (0.30~1.42)	0.45	
Fat (g)	0.98 (0.60~1.61)	1.18 (0.72~1.96)	0.80 (0.45~1.40)	0.70 (0.37~1.35)	0.19	
Carbohydrate (g)	1.18 (0.72~1.95)	0.94 (0.51~1.76)	1.00 (0.46~2.15)	0.80 (0.31~2.03)	0.53	
Fiber (g)	1.06 (0.68~1.64)	0.89 (0.56~1.42)	0.97 (0.60~1.60)	0.80 (0.47~1.35)	0.37	
Antioxidant vitamins						
Vitamin A (R.E.)	1.31 (0.84~2.03)	1.08 (0.68~1.72)	0.88 (0.53~1.44)	0.99 (0.61~1.62)	0.40	
Retinol (μg)	0.81 (0.53~1.22)	0.94 (0.61~1.46)	0.79 (0.50~1.25)	0.46 (0.28~0.78)	0.01	
Carotene (μg)	1.02 (0.66~1.58)	0.98 (0.63~1.54)	0.83 (0.52~1.33)	0.92 (0.58~1.45)	0.48	
Vitamin C (mg)	0.83 (0.56~1.23)	0.68 (0.45~1.04)	0.56 (0.36~0.89)	0.61 (0.37~1.01)	0.01	
Folate (ug)	0.82 (0.53~1.27)	0.83 (0.53~1.30)	0.86 (0.54~1.37)	0.58 (0.34~0.97)	0.09	
Vitamin E (mg)	0.89 (0.58~1.38)	0.53 (0.32~0.87)	0.78 (0.46~1.31)	0.54 (0.31~0.98)	0.06	
Women						
Energy-source nutrients						
Energy (Kcal)	0.79 (0.41~1.54)	0.86 (0.41~1.81)	0.92 (0.43~1.99)	1.43 (0.67~3.05)	0.51	
Protein (g)	0.71 (0.33~1.49)	0.99 (0.41~2.37)	0.84 (0.27~2.57)	0.90 (0.23~3.49)	0.92	
Fat (g)	0.52 (0.23~1.14)	1.05 (0.50~2.23)	1.13 (0.46~2.77)	1.07 (0.36~3.20)	0.65	
Carbohydrate (g)	0.42 (0.18~1.01)	0.97 (0.38~2.52)	0.67 (0.17~2.63)	1.15 (0.22~6.09)	0.99	
Fiber (g)	0.72 (0.32~1.61)	1.05 (0.47~2.34)	1.47 (0.67~3.23)	1.42 (0.57~3.56)	0.21	
Antioxidant vitamins						
Vitamin A (R.E.)	0.76 (0.34~1.68)	1.22 (0.57~2.62)	1.12 (0.51~2.48)	1.56 (0.71~3.43)	0.20	
Retinol (μg)	0.54 (0.22~1.29)	1.29 (0.64~2.59)	1.04 (0.50~2.18)	0.97 (0.39~2.22)	0.73	
Carotene (μg)	0.53 (0.23~1.24)	0.87 (0.40~1.88)	1.12 (0.54~2.33)	1.16 (0.55~2.47)	0.36	
Vitamin C (mg)	0.52 (0.22~1.23)	1.15 (0.57~2.34)	0.90 (0.41~1.96)	0.78 (0.33~1.85)	0.92	
Folate (μg)	0.78 (0.36~1.70)	0.67 (0.28~1.61)	1.93 (0.92~4.05)	1.38 (0.57~3.31)	0.14	
Vitamin E (mg)	0.82 (0.40~1.67)	0.94 (0.42~2.09)	0.92 (0.39~2.20)	0.43 (0.14~1.38)	0.37	

Q1 is taken as reference; Odds ratio adjusted for age, gender, marriage status, BMI, energy, history of asthma and tuberculosis, and cigarette smoking.

4. 고찰

항산화비타민의 섭취는 레티놀, 비타민 C 및 E의 섭취량 증가에 따라 COPD 위험도를 감소시키는 것으로 나타났으며, 이러한 특징은 남성에게서 보다 뚜렷하게 나타나는 것으로 보인다. 남성들 중에 COPD 위험에 대한 흡연과 항산화비타민 섭취에 따른 복합 효과를 관찰한 결과, 낮은 비타민 C 또는 E 섭취를 하는 현재 흡연자는 비타민 섭취가 높은 비흡연자보다 위험도가 뚜렷이 증가하는 것을 관찰하였다.

연령의 증가와 남성에게서 그 위험도가 증가하는 COPD 발생 위험도는 사회경제적 요인들의 측면에서 보면, 낮은 교육 수준과 가계 소득과 관련이 있었으며, 이는 Yin 등¹³이 제시한 바와 같이 사회경제적 수준에 따른 건강한 생활 습관과 건강한 식이 패턴에 미치는 영향을 반영한 것으로 사료된다. 결핵과 천식 과거력을 가지고 있는 대상자의 경우, Eisner 등¹⁴은 만성 천식과 기도 폐쇄 및 폐 기능의 가속 손실 모두 사이의 명백한 관계를 보고하였고, 기도 폐쇄가 직접적으로 COPD로 이어질 수 있으므로 천식은 COPD 발전으로 사람이 쉽게 걸릴 수 있다고 제안하였다 (Hnizdo 등¹⁵). 비만도에 따른 COPD 발생 위험도는 보호 효과를 보였으며, 이는 단백질-열량 영양불량이 감염에 대한 민감도를 증가시켜 세포 매개성 면역력의 감소와 순환하는 T세포 수의 감소시키기 때문이라는 가능성이 제기된 바 있다¹⁶.

Table 3. Interaction between smoking and antioxidant vitamins C and E intake on the COPD risk among men

	COPD cases		Subjects at risk		Odds ratio	
	Highest	Lowest	Highest	Lowest	Highest	Lowest
Vitamin C						
Non-current smoker	59	47	1,082	475	Reference	1.42 (0.90~2.24)
Current smoker	78	71	835	445	2.54 (1.51~4.26)	2.96 (1.88~4.67)
						$P_{\text{interaction}}=0.43$
Vitamin E						
Non-current smoker	54	52	1,050	507	Reference	1.54 (0.94~2.52)
Current smoker	87	62	862	408	3.14 (1.87~5.25)	2.98 (1.78~4.97)
						$P_{\text{interaction}}=0.11$

Odds ratio adjusted for age, marriage status, BMI, energy, history of asthma, and tuberculosis.

비록 COPD 발생에 있어 비타민 C의 보호적 역할에 대한 기전이 잘 알려져 있지는 않으나, 폐에서의 비타민 C의 역할을 설명할 수 있는 몇 가지 기전이 제안되어 왔다. 비타민 C는 콜라겐 합성과 자유 라디칼에 의해 생성되는 지질 과산화로부터의 보호 효과를 통하여 폐 조직을 재생하는 것을 도울 수 있다는 보고가 있다^{17,18}. 게다가 비타민 C는 슈퍼옥사이드 라디칼을 제거하고 산화적 손상으로부터 폐를 보호하는 역할도 알려져 있다⁵. 따라서 폐 조직에서 비타민 C의 보호 역할을 의미한다. 이는 높은 비타민 C 섭취가 COPD 발생 위험 간의 음의 상관성을 관찰한 저자의 결과를 지지해 줄 수 있으며, 이는 다른 연구 결과에서도 유사한 결과를 관찰할 수 있다⁷. 본 연구에 따르면 비타민 C의 항산화적 효과는 남성에게서 보다 뚜렷하게 관찰되었다.

COPD 발생 위험도에 대한 비타민 E 섭취의 보호 효과는 다른 연구 결과들과 유사하다^{5,8}. Howard 등¹⁹에 의해 제안된 연구 결과, 비타민 E는 산화 스트레스로부터의 세포막 재생(membrane repair)과 산화적 스트레스로 인해 유도되는 손상을 예방한다는 것을 제안하였다. 또한 비타민 E는 세포막 손상으로부터 세포를 보호하고²⁰, 과산화지질에 의한 산화적 연쇄반응을 끊어서 덜 활성 형태의 ROS를 만들어 그 반응성을 저하시키는 것으로 알려져 있다²¹.

항산화비타민의 섭취 효과가 COPD 발생에 있어 흡연과의 상호 관련을 지니는지에 대한 관심은 생활습관적 측면에서의 중재에 중요한 실마리를 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 흡연은 ROS의 생성으로 이어지는 폐에 염증 세포를 활성화시킨다. 이렇게 증가된 ROS 수준은 NF- κ B의 활성화와 같이 몇몇의 세포 과정을 작동시키고, COPD 환자들에게 염증을 일으킨다³. 식이 중 항산화 물질은 흡연으로 인해 기인되는 NF- κ B의 활성, 히스톤의 아세틸화, 그리고 이러한 활성으로 상향조정되는 글루코코르티코이드의 재저장성(restoration) 등으로 인해 나타나는 전염증성(proinflammatory) 반응 등을 저해할 수 있다³. 본 연구에서 낮은 비타민 C와 E 섭취와 흡연이 COPD 위험도에 있어 상승작용(combined effect)을 보이는 것으로 관찰되어 상기의 복합 기전을 지지하는 것으로 나타났다.

본 연구는 COPD 진단에 있어 낮은 민감도, 비특이적 분류오류(non-differential misclassification), 식이 섭취 측정에서 나타날 수 있는 기억의존성에 따른 오류, 짧은 추적 기간 등과 같은 몇 가지 제한점에도 불구하고 한국인을 대상으로 한 대규모 코호트의 자료 이용, 방대한 대상자 수에 따른 교란 변수의 보정 가능 및 타당성이 검증된 FFQ를 이용하였다는 강점을 지니고 있다.

결론적으로 본 연구는 전향적으로 수집된 자료를 바탕으로 분석한 결과, 항산화비타민, 특히 비타민 C와 E의 COPD 발생 위험에 대한 보호 효과를 관찰할 수 있었으며, 흡연율이 높은 한국인 남성에게 있어 흡연과 항산화비타민 섭취 간의 상호 복합적 상승작용 효과를 관찰할 수 있었다. 따라서 항산화비타민 C 혹은 E의 섭취 증가는 COPD 발생에 있어 흡연의 효과를 감소시킬 수 있는지 여부에 대한 보다 구체적인 연구에 대한 필요성을 제안한다.

References

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and

- prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
2. Tan WC, Seale P, Ip M, Shim YS, Chiang CH, Ng TP, et al. Trends in COPD mortality and hospitalizations in countries and regions of Asia-Pacific. *Respirology* 2009;14:90-7.
 3. Rahman I. Antioxidant therapies in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:15-29.
 4. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:531-54.
 5. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD. *Transl Res* 2013;162:219-36.
 6. Varraso R, Fung TT, Hu FB, Willett W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax* 2007;62:786-91.
 7. Schwartz J, Weiss ST. Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr* 1994;59:110-4.
 8. Walda IC, Tabak C, Smit HA, Räsänen L, Fidanza F, Menotti A, et al. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:638-43.
 9. Hu G, Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol* 2000;151:975-81.
 10. Shin C, Abbott RD, Lee H, Kim J, Kimm K. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens* 2004;18:717-23.
 11. Ahn Y, Kwon E, Shim JE, Park MK, Joo Y, Kimm K, et al. Validation and reproducibility of food frequency questionnaire for Korean genome epidemiologic study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1435-41.
 12. Ahn Y, Lee JE, Paik HY, Lee HK, Jo I, Kimm K. Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire based on dietary data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Sci* 2003;6:173-84.
 13. Yin P, Zhang M, Li Y, Jiang Y, Zhao W. Prevalence of COPD and its association with socioeconomic status in China: findings from China Chronic Disease Risk Factor Surveillance 2007. *BMC Public Health* 2011;11:586.
 14. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
 15. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000;55:32-8.
 16. Chandra RK. Cell-mediated immunity in nutritional imbalance. *Fed Proc* 1980;39:3088-92.
 17. Hu G, Zhang X, Chen J, Peto R, Campbell TC, Cassano PA. Dietary vitamin C intake and lung function in rural China. *Am J Epidemiol* 1998;148:594-9.
 18. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1315S-21S.
 19. Howard AC, McNeil AK, McNeil PL. Promotion of plasma membrane repair by vitamin E. *Nat Commun* 2011;2:597.
 20. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch Biochem Biophys* 1983;221:281-90.
 21. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. First proof that vitamin E is major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma. *Lancet* 1982;2:327.

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

2. 연구 및 출판윤리규정

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

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

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

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

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

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

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

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 번역이나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 괄호 안에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.

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

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

• 표지(Title page)

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

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

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

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

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

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

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

• 초록(Abstract)

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

• 중심 단어(Key words)

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

• 서론(Introduction)

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

• 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

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

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

• 결과(Results)

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

• 고찰(Discussion)

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

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

• 감사의 글(Acknowledgements)

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

• 참고 문헌(References)

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

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

• 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) Lee¹는-. --이다^{2,3,5}. --하며^{1,2},

• 학술지 기재 양식

1) 학술지

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

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

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

2) 단행본

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

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

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

• 단행본 중의 장

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

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

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

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

• 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.05$.

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

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

· 그림(Figure)

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

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

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

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

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

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

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

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

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

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

OLD
Obstructive Lung Disease

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

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

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

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

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

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 _____

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 4, Number 2 July, 2016

발 행 일: 2016년 7월 21일

편 집 장: 이상도

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

발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원

(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

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

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

편집제작: (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)