



ISSN 2287-7614

www.olderf.org

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 05 | Number 01

JANUARY 2017



- I. 비흡연 COPD
- II. 사회경제적 수준과 만성폐쇄성폐질환
- III. 호흡기 전문치료 간호사의 역할/영역
- IV. 가정 산소 요법
- V. Non Obstructive Pulmonary Disease
- VI. 조혈모세포 이식 후 발생한 Bronchiolitis Obliterans Syndrome
- VII. 금연치료 및 금연 관련 정책과제의 변화
- VIII. 폐암 스크리닝 Pros
- IX. 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사에 대한 반론
- X. COPD 환자 치료를 위한 혈액 호산구의 역할



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

I. 비흡연 COPD	1
정지예, 김영삼 (연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과)	
II. 사회경제적 수준과 만성폐쇄성폐질환	6
조경희 ^{1,2} , 박은철 ^{2,3} (¹ 연세대학교 대학원 보건학과, ² 연세대학교 의과대학 보건정책 및 관리 연구소, ³ 연세대학교 의과대학 예방의학교실)	
III. 호흡기 전문치료 간호사의 역할/영역	13
소효진, 이성순 (인제대학교 일산백병원 호흡기내과)	
IV. 가정 산소 요법	17
황용일 (한림대학교 의과대학 호흡기내과학교실)	
V. Non Obstructive Pulmonary Disease	22
엄수정 (동아대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과)	
VI. 조혈모세포 이식 후 발생한 Bronchiolitis Obliterans Syndrome	28
이진국 (가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과)	
VII. 금연치료 및 금연 관련 정책과제의 변화	32
백유진 (한림대학교 의과대학 가정의학교실)	
VIII. 폐암 스크리닝 Pros	36
장승훈 (한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과)	
IX. 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사에 대한 반론	42
강대용 ¹ , 박주현 ² (아주대학교 의과대학 ¹ 인문사회이학교실, ² 호흡기내과학교실)	
X. COPD 환자 치료를 위한 혈액 호산구의 역할	47
이재승 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 천식COPD 센터)	

정지예, 김영삼

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

A considerable proportion of COPD is originated from never-smokers and many factors other than smoking contributed to the development of COPD. Biomass fuels, occupational exposures, pulmonary tuberculosis, asthma, outdoor air pollution, and low socioeconomic status are well known risk factors of COPD. However, there is limited information on the risk factors associated with spirometrically diagnosed COPD in never-smokers from the general population. Very few studies have reported phenotypes of COPD in never-smokers or have made comparisons with phenotypes of COPD in smokers. Elucidating phenotypes of COPD with further research may improve our understanding of COPD in never-smokers. Here, we reviewed the evidences for the association of COPD with various risk factors other than smoking, phenotypes of COPD in never-smokers, and several reports in Korea.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Never-smoker, Risk factors, Phenotype

Corresponding author: Ji Ye Jung, Ph.D.

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

Tel: +82-2-2228-1980, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac

1. 서론

비흡연자 COPD의 사회적 질병 부담이 적지 않음에도 불구하고, 비흡연자에서 COPD 발생에 대해 폭넓은 연구가 진행되지 못했다. 초기 연구들은 COPD와 유사한 호흡기 증상 발생 유무에 대한 영향을 주로 보고하였고, 폐기능 검사를 통해 진단된 COPD 발병에 대한 연구가 적어, 비흡연 COPD의 위험요인이 무엇인지 정확한 근거가 부족하다. 이에 따라, 본 연구자들은 비흡연 COPD 발생의 다양한 위험 인자에 대해 살펴보고, 비흡연 COPD 환자들의 임상적 특징, 그리고 국내 비흡연 COPD 환자들에 대한 연구 결과들을 소개하고자 한다.

2. 본론

1) 비흡연자 COPD 발생

1958년, Fairbairn과 Reid¹이 대기오염이 여러 호흡기질환의 주요 인자임을 보고한 이후, 1963년, Phillips²는 만성기 관지염 발생의 위험 요인으로 흡연 이외 다른 주요 인자들을 발표했다. COPD 환자에서 비흡연자의 비율은 15~45%로 선진국 혹은 개발도상국가 여부와 상관없이 높은 빈도를 보여준다³⁻²⁰.

2) 실내 공기 오염

전 세계 가정의 50%, 지방지역거주자의 90%에서 바이오매스 연료(나무, 숯, 식물성 물질, 그리고 동물의 배설물)를 사용하고 있다. 30억 인구가 바이오매스에 노출이 되고, 10억 인구가 흡연에 노출이 된다고 가정하면, COPD 발생에 바이오매스가 미치는 영향이 적지 않을 것임을 예상할 수 있다²¹. 바이오매스는 연소 효율이 매우 낮아, 유해물질의 실내 농도를 빠른 속도로 높인다²². 바이오매스에 노출되는 여성은 그렇지 않은 여성에 비해 COPD 발병과 유사한 호흡기증상을 호소하는 비율이 높고, 폐기능의 감소 속도도 빠르다²³. 메타분석결과에 따르면, 바이오매스 연기에 노출될 경우 COPD 발생 위험도가 2.3배 높다²⁴. 터키 여성에서는 바이오매스 연료로 요리를 하는 여성이 다른 연료를 이용하는 경우보다 COPD 발생 비율이 2배 높았으며, 30년간 바이오매스 연기에 노출되면 6.6배, 흡연 연기에 노출 시 4.5배의 COPD 발생 위험도를 보인다고 보고하였다^{25,26}. 개발도상국에서는 주로 여성이 아기를 등에 업고 음식을 준비하는데, 이때 바이오매스 연기 노출은 여성뿐만 아니라, 아이들에게 영향을 미친다. 과테말라에서는 바이오매스 연기에 노출된 산모에서 출생한 아기의 몸무게가 60~70 g 적었다²⁷.

3) 직업성 노출

직업 현장에서 노출되는 독성가스, 농장 내 곡물분진, 그리고 공장 내 분진과 연기는 COPD 발생과 밀접한 관계가 있다는 것은 널리 알려져 있다^{28,30}. 2003년, 미국흉부학회에서는 COPD 발생의 15%가 직업성 노출과 관련이 있다고 발표하였다³¹. 또한 COPD 발생에 대한 직업성 노출의 인구기인위험도는 9~31%까지 보고된 바 있다³².

4) 결핵

폐결핵은 진단 당시, 치료 중, 그리고 치료가 종료된 이후에 COPD 표현형과 유사한 만성 기류제한을 보인다³³⁻³⁶. 폐결핵 감염은 기도의 섬유화증과 결핵균에 대한 면역 반응에 따른 기도 염증이 COPD의 성격을 보이게 된다. 기류제한은 영상학적으로 폐결핵의 병변 범위, 가래양, 그리고 진단 혹은 치료 후 경과 기간과 연관되어 있었고, 폐결핵 환자의 28~68%에서 기류 제한이 보고되었다^{36,37}. 남아프리카 공화국에서는 COPD 발병의 위험도가 폐결핵 과거력이 있는 남성에서 4.6배, 여성에서 6.6배라고 보고하였고, 라틴 아메리카에서는 남성에서 4.1배, 여성에서 1.7배의 위험도를 보고하였다^{13,14}. 매년 20억 인구가 결핵균에 감염되고, 920만 명의 새로운 결핵 환자가 발생하기 때문에, 폐결핵과 COPD 발병과의 관련성은 더욱 밀접할 것으로 예상된다.

5) 천식

1961년, Kreukniet와 Orie³⁸은 천식과 COPD가 동일한 배경을 갖고 있지만, 환경적 요인과 개체 요인에 의해 두 가지 질환으로 발전하게 된다고 주장하였다. 천식에서 만성 기도 염증과 기류 제한, 그리고 증가되어 있는 기도 과민성은 기도벽의 증식과 섬유화로 폐의 리모델링을 일으키고, 비가역적 그리고 진행되는 기류제한을 통해 COPD를 유발하게 된다. 적절한 치료를 하지 않은 천식이나 중증 천식의 일부는 흡연에 의한 기류제한과 유사함을 보였다³⁹. 15년간 추적 관찰한 덴마크 코호트 연구에서, 대다수의 천식 환자들은 정상 폐기능을 보였지만, 일부 천식 환자들은 천식이 없는 사람보다 기저 FEV₁이 낮았고, FEV₁의 감소율은 높았다⁴⁰. 3,000여 명을 20년간 추적 관찰한 미국 연구에서는 천식 환자가 천식이 없는 사람보다 만성 기관지염 증상 발생과 폐기종 발생 위험도가 각각 10배 그리고 17배라고 보고하였다³⁹.

6) 실외 대기 오염

영국에서 공기 오염이 높은 지역에서 근무하는 우체부가 오염이 낮은 지역에서 근무하는 우체부보다 COPD 발병이 높았고, 미국에서는 교통량이 많은 지역에 거주하는 사람이 적은 지역에 거주하는 사람에 비해 폐기능이 낮았다^{1,41}. 또한 대기 오염이 높을 경우 COPD 급성악화 발생이 증가하는 것으로 알려져 있지만, 새로운 COPD 발병과의 관련성에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다⁴².

7) 사회경제적 요인

낮은 사회경제적 지위는 COPD의 독립적인 위험인자로, 자궁 내 발육 지연, 영양실조, 거주 환경, 유아기 호흡기감염, 흡연이나 바이오매스 연기 노출, 그리고 직업 환경과 연관성이 있다⁴³.

8) 비흡연 COPD 환자의 특징

비흡연 COPD 환자의 표현형에 대한 연구는 많지 않다. Ramírez-Venegas 등⁴⁴은 바이오매스 연기 노출로 COPD가 발생한 여성이 흡연에 의해 COPD가 발생한 여성과 유사한 임상적 특징, 삶의 질, 그리고 사망률을 보인다고 보고하였다. 그러나 Shavelle 등⁴⁵은 미국내 비흡연 COPD 환자가 흡연으로 발생한 COPD 환자보다 기대수명 단축이 짧다고 하였다. Moran-Mendoza 등⁴⁶은 바이오매스 연기로 인한 COPD 여성에서 폐섬유화 반응과 색소침착이 더 많고, 폐동맥 내막도 더 두꺼워져 있는 반면에, 흡연으로 인한 COPD 여성에서는 폐기종과 상피조직 파괴가 더 많았다고 보고하였다. Tan 등⁴⁷은 흡연자와 비흡연자내에서 각각 COPD 환자와 비COPD 환자를 비교하였다. 흡연자와 비흡연자 모두 COPD 환자에서 비COPD 환자보다 다양한 호흡기 증상 발생 빈도가 높았으나, 흡연자에서만 COPD 환자에서 폐기능 검사상 DLco/Va가 감소되어 있고, 흉부컴퓨터단층촬영상 폐기종이 더 관찰되었다. 따라서, 비흡연 COPD 환자의 표현형을 살펴보기 위한 지속적인 연구가 필요하다.

9) 국내 비흡연 COPD 환자

2001년 2차 국민건강영양조사 결과에 따르면, 전체 COPD 환자에서 비흡연 COPD 환자의 비율은 32.1%였다¹⁶. 2007년부터 2009년까지 진행된 4차 국민건강영양조사 결과에서 비흡연자 중 COPD 유병률은 7.6%였다. 비흡연 COPD 발생에 대한 위험요인에는 기관지확장증(6.0배), 결핵 과거력(4.5배), 남성(4.2배), 60세 이상(3.8배), 낮은 BMI (BMI < 18.5 kg/m²; 3.1배), 직업성 노출(2.6배), 그리고 낮은 교육수준(2.0배)이 관련되어 있었다⁴⁸. 2007년부터 2011년까지 진행된 4, 5차 국민건강영양조사 결과에서는 비흡연 COPD 환자와 흡연 COPD 환자 비교 시, 비흡연 COPD 환자에서 여성의 비율(73.9% vs. 6.9%), BMI (23.7 kg/m² vs. 23.3 kg/m²), 동반질환으로 류마티스관절염(4.8% vs. 2.6%), 골다공증(11.0% vs. 3.0%), 그리고 우울증(18.5% vs. 9.1%)의 빈도가 더 높았다. 삶의 질 비교에서도 비흡연 COPD 환자에서 운동능력, 통증/불편감, 불안감/우울증과 관련한 문제가 있는 경우가 많았고, EuroQol Five-Dimension Questionnaire (EQ5D) 점수(0.87 vs. 0.94)도 낮았다⁴⁹.

3. 결론

비흡연 COPD 환자들에 대한 연구는 전체 COPD 연구의 일부 집단의 분석 결과들을 토대로 진행되어, COPD의 흡연 이외 위험인자에 대한 연구가 부족하다. COPD 질병 위험부담은 점점 증가하고 있으며, 특히 개발도상국에서는 높은 흡연율과 간접흡연 문제뿐만 아니라, 비흡연 요인에 노출이 적지 않다. 따라서, 다양한 국가의 비흡연 COPD의 질병 위험부담 실태를 파악할 필요가 있다. 또한 비흡연 COPD 환자가 흡연 COPD 환자와 유사한 예후, 임상학적 변화, 생리학적 변화, 그리고 동반질환 발병을 보이는지에 대한 연구가 필요하다. 그리고, 현재까지 COPD 치료 약제들의 대다수 임상 연구가 흡연력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 진행되었기 때문에, 비흡연 COPD 환자도 흡연 COPD 환자와 동일한 치료를 받는 것이 효과가 있는지에 대해서도 살펴봐야 한다.

References

1. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. Br J Prev Soc Med 1958;12:94-103.
2. Phillips AM. The influence of environmental factors in chronic bronchitis. J Occup Med 1963;5:468-75.
3. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. Chest

2005;128:1239-44.

4. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
5. Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Bakke P, Mørkve O. Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years. *Respir Med* 2005;99:186-95.
6. Lamprecht B, Schimhofer L, Kaiser B, Buist S, Studnicka M. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 2008;102:1833-8.
7. Lindström M, Kotaniemi J, Jönsson E, Lundbäck B. Smoking, respiratory symptoms, and diseases : a comparative study between northern Sweden and northern Finland: report from the FinEsS study. *Chest* 2001;119:852-61.
8. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):339S-45.
9. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5.
10. Shirlcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007;30:232-9.
11. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
12. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009;33:509-18.
13. Ehrlich RI, White N, Norman R, Laubscher R, Steyn K, Lombard C, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:369-76.
14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
15. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008;19:499-504.
16. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
17. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration* 2005;72:471-9.
18. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
19. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001;18:85-92.
20. von Hertzen L, Reunanen A, Impivaara O, Mälikä E, Aromaa A. Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease--a nationally representative population study. *Respir Med* 2000;94:356-63.
21. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington (DC): World Bank The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group; 2006.
22. Fullerton DG, Bruce N, Gordon SB. Indoor air pollution from biomass fuel smoke is a major health concern in the developing world. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:843-51.
23. Akhtar T, Ullah Z, Khan MH, Nazli R. Chronic bronchitis in women using solid biomass fuel in rural Peshawar, Pakistan. *Chest* 2007;132:1472-5.
24. Po JY, Shahidi N, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A4740.
25. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-8.
26. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoğlu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
27. Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala.

Environ Health Perspect 2002;110:109-14.

28. Chester EH, Gillespie DG, Krause FD. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in chlorine gas workers. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:365-73.
29. Husman K, Koskenvuo M, Kaprio J, Terho EO, Vohlonen I. Role of environment in the development of chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987;152:57-63.
30. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S85-91.
31. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
32. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
33. Birath G, Caro J, Malmberg R, Simonsson BG. Airways obstruction in pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis* 1966;47:27-36.
34. Lancaster JF, Tomaszefski JF. Tuberculosis--a cause of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1963;87:435-7.
35. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971;103:625-40.
36. Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, Page-Shipp L, Blott JA, Fresen JL, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1998;12:351-6.
37. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8.
38. Kreukniet J, Orie NG. Chronic bronchitis, bronchial asthma, a host factor in patients with pulmonary tuberculosis. *Allerg Asthma (Leipz)* 1961;7:220-30.
39. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
40. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
41. Kan H, Heiss G, Rose KM, Whitsel E, Lurmann F, London SJ. Traffic exposure and lung function in adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Thorax* 2007;62:873-9.
42. Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:777-83.
43. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-41.
44. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:393-7.
45. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III follow-up study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:137-48.
46. Moran-Mendoza O, Pérez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vazquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1092-8.
47. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822-9.
48. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:497-506.
49. Lee SH, Hwang ED, Lim JE, Moon S, Kang YA, Jung JY, et al. The risk factors and characteristics of COPD among nonsmokers in Korea: an analysis of KNHANES IV and V. *Lung* 2016;194:353-61.

II 사회경제적 수준과 만성폐쇄성폐질환

조경희^{1,2}, 박은철^{2,3}

¹연세대학교 대학원 보건학과, ²연세대학교 의과대학 보건정책 및 관리 연구소, ³연세대학교 의과대학 예방의학교실

Previous studies have shown that individual socioeconomic status (SES) is associated with incidence, prevalence and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to describe the association between SES and COPD. The risk factors such as smoking, occupational exposures, and respiratory infection in childhood may be different according to SES. The difference of risk factors may lead COPD health disparity. SES is one of the most powerful determinants of health across a range of chronic diseases. Lower SES was found to be associated with greater COPD morbidity and mortality. The reasons of disparity can be explained by dividing three aspects. The first explanation is disparity in access to available healthcare resources such as ICS with LABA, home oxygen therapy and visiting pneumonologist according to SES. The second explanation is the difference in the healthiness of the life styles according to SES. The final is psychosocial factors. So, we need to make an approach focus on prevention such as changing to healthy lifestyles. And policy-makers should recognize this disparity in access to medications or treatment and implement policies to reduce the financial barriers for low-income patients. In addition, international cooperation will be necessary for reducing smoking and air pollution throughout Framework Convention on Tobacco Control or International Convention on Environment.

Key Words: Socioeconomic status, Chronic obstructive pulmonary disease, Medical access, Healthy lifestyles, Psychosocial factors

Corresponding author: Eun-Cheol Park, M.D., Ph.D.

Department of Preventive Medicine and Institute of Health Services Research, College of Medicine, Yonsei University, 50, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1862, Fax: +82-2-392-8133, E-mail: ECPARK@yuhs.ac

1. 서론

세계인구 중 65세 이상 인구의 비중이 점차 증가함에 따라 비감염성질환(non-communicable diseases, NCD) 시대가 도래하였다. NCD는 low-income과 middle-income 국가에서는 덜 중요하게 고려되는 질환이었다¹. NCD질환 중 하나인 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 high-income 국가에서 질병부담이 큰 질환으로서 여겨졌으나, 최근 low-income과 middle-income 국가에서도 질병부담이 큰 질환으로 부각되고 있다^{2,3}. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 질병부담 추계에 따르면, COPD는 2020년까지 전 세계 사망원인 중 3위가 될 것이라고 예측하고 그 심각성을 경고하고 있다. 우리나라의 경우, 40세 이상 인구의 COPD 유병률은 2011년 기준 13.2%로, 남자가 20.2%, 여자가 6.8%였으며, COPD 사망률은 2010년 인구 10만 명당 10.1명으로 국내 사망원인 7위에 해당한다고 보고된 바 있다⁴. COPD는 그 원인이 흡연으로 국내의 경우 다른 선진국에 비해 흡연율이

높고 고령화사회인 것을 감안할 때, 심각한 사회문제로 대두되고 있다.

COPD의 질병부담을 줄이기 위해서는 먼저, COPD의 위험요인을 아는 것이 매우 중요한 문제이며, 위험요인을 예방 및 관리하는 것이 가장 효율적인 대안이라 할 수 있겠다. COPD 위험인자로 가장 중요하다고 알려진 것은 흡연이며, 이외에도 직업환경적 노출, 실내외 대기오염, 유년기 때의 호흡기 감염 등이 위험요인이 될 수 있다⁵. SES와 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 관련성에 대한 최근의 체계적 문헌고찰에 따르면, 연구대상집단의 특성과 상관없이, 낮은 사회경제적 상태의 사람들이 높은 사회경제적 상태의 사람들보다 사망률이 높거나, COPD의 발생률 및 유병률이 높은 역의 상관관계를 보였다⁶. 부와 건강(wealth-health)의 역의 상관관계는 특정질환, 특정인구집단, 특정한 보건의료체계에서만 보이는 현상이 아니라 다양한 질환에서, 다양한 인구집단에서, 다양한 보건의료체계에서 등에서 광범위하게 보이는 현상으로서, 이 연구에서는 국가차원 및 개인차원의 사회경제적 수준과 위험요인과의 관계 및 건강불평등이 발생하는 이유와 개선방안에 대해 알아보려고 한다.

2. COPD 건강불평등 현황과 건강불평등 발생기전

1) 사회경제적 수준에 따른 건강불평등 현황

고소득 국가에서는 COPD의 발생의 주된 위험요인이 흡연이며², 저소득 및 중소득 국가의 주된 위험요인은 환기가 되지 않는 주거지에서 조리과 난방으로 등의 연료로 사용되는 유기물에너지(biomass; wood, dung, crop residues, charcoal; 생체유래 연료)의 연소로 인해 발생하는 실내 공기 오염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{7,9}. Figure 1은 국가별 2012년 인구 백만 명당 COPD로 인한 사망률이다¹⁰. 짙은 붉은색으로 갈수록 사망률이 높은 것을 의미하고, 옅은 노란색으로 갈수록 사망률이 낮은 것을 의미한다. Figure 2는 2012년 국가별 남성 흡연율이다¹¹. 역시 짙은 붉은색일수록 흡연율이 높은 것을 의미한다. 북아메리카와 남아메리카의 북부, 그리고 오스트레일리아를 제외하고 Figure 1의 짙은 오렌지색과 붉은색을 띤 국가와 Figure 2의 흡연율이 높은 지역이 중첩되는 것을 알 수 있다. Figure 3은 2012년 국가별 흡연율과 하루 흡연량의 강도를 동시에 보여주는 그림으로서, 옅은 분홍색은 흡연율은 낮지만 하루 흡연량의 강도가 높은 것을 의미하는 것으로서, 앞서 흡연율이 높은 것만으로는 설명되지 않았던 북아메리카와 남아메리카의 북부, 그리고 오스트레일리아는 흡연율은 낮지만 하루 흡연량의 강도가 높은 국가인 것을 알 수 있다¹¹. 또한 Figure 4는 바이오매스 연료를 사용하는 가정의 분율을 보여주는 것으로, 짙은 붉은색은 바이오매스를 사용하는 가정이 많은 지역을 의미한다⁸. 바이오매스 연료를 주로 사용하는 국가는 대개 중국, 인도, 사하라 사막 이남이며, 흡연율과 흡연량만으로는 설명되지 않는 지역들의 대부분이 여기에 속한다. 개발도상국에서의 COPD 사망의 50% 정도가 바이오매스 연기에 의한 것으로 보고되고 있으며, 이 중 75%가 여성이다¹². Figure 5는 NASA의 위성으로

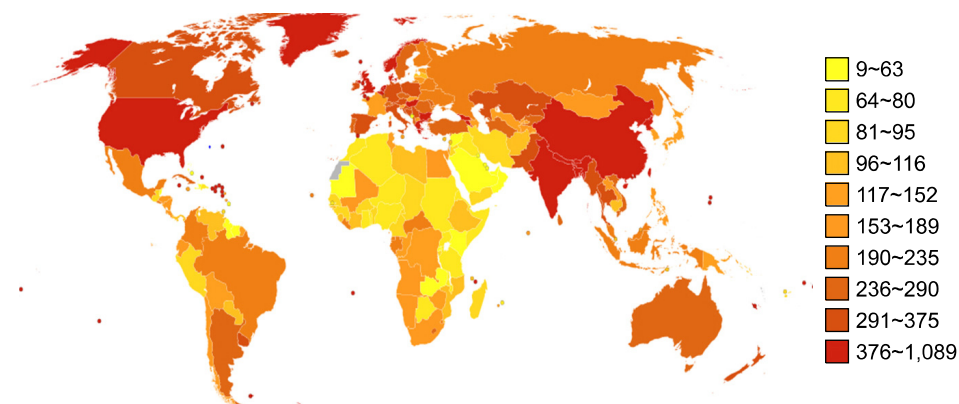


Figure 1. Chronic obstructive pulmonary disease deaths per million persons in 2012¹⁰. Data sourced from World Health Organization Estimated Deaths 2012.

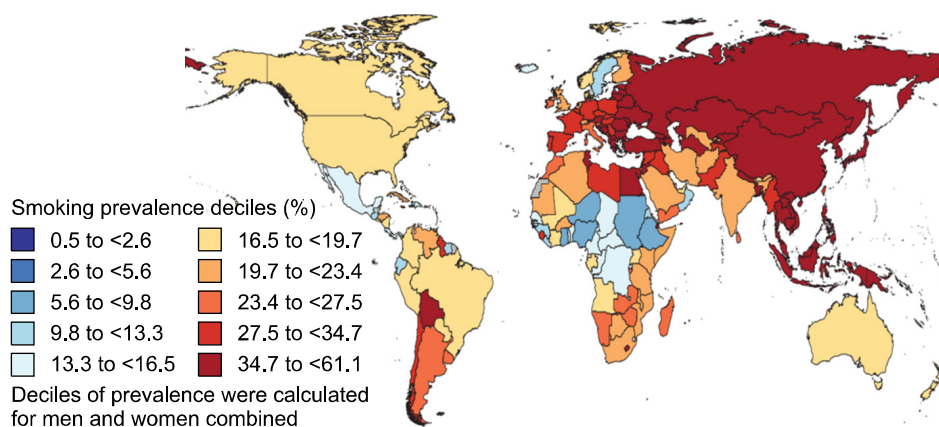


Figure 2. Estimated age-standardized prevalence of daily smoking among men, 2012¹¹. Data sourced from the Demographic and Health Surveys, the Global Youth Tobacco Surveys, the Global Adult Tobacco Surveys, The World Health Organization STEPwise Approach to Surveillance program.

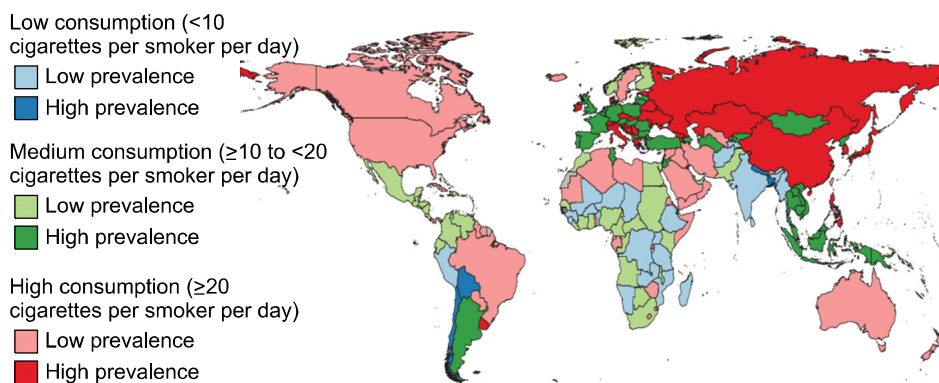


Figure 3. Age-standardized smoking intensity and prevalence in 2012¹¹. Data sourced from the Demographic and Health Surveys, the Global Youth Tobacco Surveys, the Global Adult Tobacco Surveys, The World Health Organization STEPwise Approach to Surveillance program.

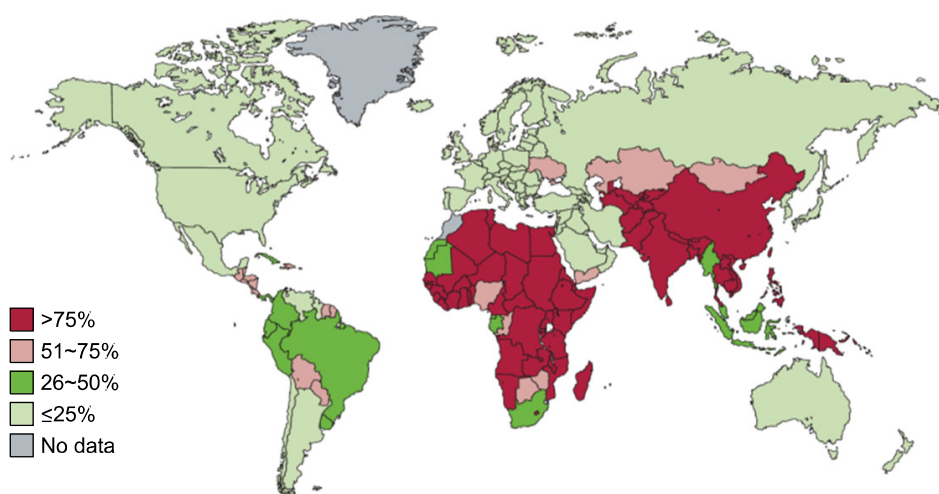


Figure 4. Proportion of households using biomass fuel for cooking worldwide⁸. Data sourced from WHO (data from 2000 or latest available data).

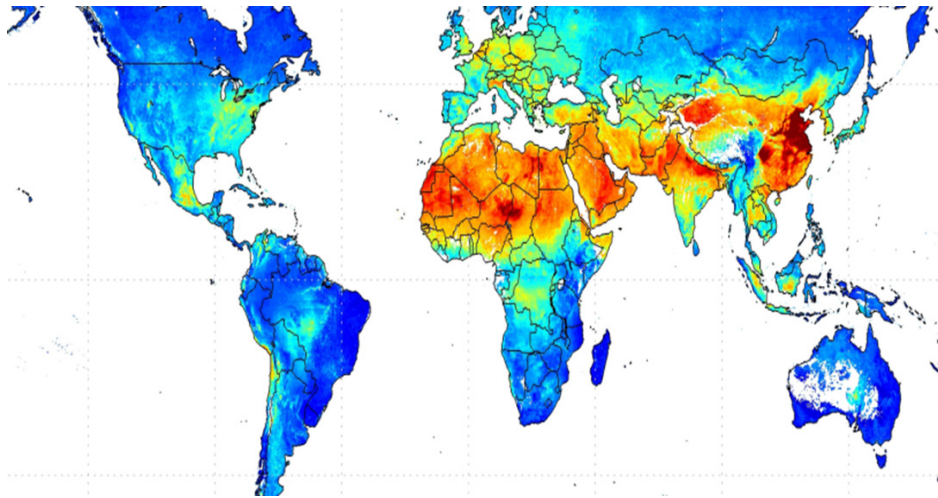


Figure 5. Global satellite-derived map of PM_{2.5} averaged over 2001~2006¹³. Data sourced form NASA: available at: <https://www.nasa.gov/topics/earth/features/health-sapping.html>.

촬영한 PM_{2.5}의 2001~2006년 사이의 평균 농도 사진이다¹³. 중국과 인도의 COPD 사망률이 높은 이유에는 실외대 기오염이 한 원인이 될 수 있다.

국가의 경제적 수준뿐만 아니라, 개인의 사회경제적 수준 및 개인이 거주하는 지역의 빈곤수준에 따라 COPD 사망이 다르게 관찰된다. 최근 우리나라에서 국민건강보험공단의 표본코호트 자료를 이용하여 처음으로 COPD를 진단받은 환자들에서 환자의 소득수준 및 지역의 박탈지수와 all-cause mortality와의 관련성을 평가한 연구가 있다. 이 연구 결과에 따르면, 개인의 소득수준이 ‘상’이고 빈곤하지 않은 지역에 사는 COPD 환자들에 비해, 개인의 소득수준이 ‘하’이며 빈곤하지 않은 지역에 사는 COPD 환자들의 all-cause mortality의 사망위험이 36%였다. 그리고 개인의 소득수준이 ‘하’이고 빈곤한 지역에 사는 COPD 환자들의 all-cause mortality의 사망위험은 43% 더 높았다¹⁴. 빈곤한 지역 또는 빈곤하지 않은 지역 내, 각각에서 개인소득의 수준에 따라 소득이 낮을수록 all-cause mortality의 사망위험비는 높아졌고, 같은 수준의 개인소득을 갖더라도 빈곤한 지역에서 거주하는 환자들에 비해 빈곤하지 않은 지역에서 거주하는 환자들에 비해서 all-cause mortality의 사망위험비가 더 높았다.

2) 건강불평등 기전

사회경제적 차이에 따른 건강불평등의 현상에 대한 기전의 선구자적인 연구로서, 영국의 블랙리포트(Black Report)에서는 사회경제적 건강불평등의 설명 틀로서 1) 인조(artifact), 2) 선택(selection), 3) 문화적/행태적 요인(cultural/behavioral factors), 4) 물질적/구조적 조건(materialist/structuralist)을 제시하였다¹⁵. 사회경제적 수준에 따른 건강불평등은 사회경제적 수준과 건강을 측정하는 과정 중에서 인위적 구성물이라고 하는 인조와, 사회경제적 수준과 건강불평등의 관련성이 역인과적인 관계로서 설명되는 선택 즉, 사회경제적 수준에 따라 건강의 불평등이 나타나는 것이 아니라, 건강하지 못한 사람들이 낮은 사회경제적 수준을 갖는 것으로서 설명한다. 사회경제적 수준과 COPD와의 관련성에 대한 많은 선행연구들에서는 이 기전에 대해 건강행태와 관련하여 문화적/행태적 요인으로서 설명하거나, 의료서비스 등의 자원에 대한 접근성으로서 설명하고 있다.

COPD 환자에서 사회경제적 수준에 따라 사망에 차이를 보이는 이유에 대해 설명 가능한 요인을 블랙리포트에서 제시한 기전을 고려하여 설명할 수 있겠다. 첫째는 활용 가능한 자원의 접근성의 관점에서 설명될 수 있다¹⁶. 가정산소의 사용^{17,18} 및 corticosteroid와 long-acting β agonists (ICS+LABA)의 병용치료가 스테로이드 흡입제에 비해 COPD 환자의 생존을 향상시킨다는 기존의 선행연구가 있다^{19,20}. 우리나라에서 가정산소의 경우는 호흡기장애 1, 2등급의 장애관정을 받은 환자만이 가정산소를 20%만 본인부담하고 임대료를 할 수가 있다²¹. 또한 ICS+LABA single inhaler의

경우에도 최근에 급여기준이 완화되면서 급성악화로 연 2회 입원한 경우에도 보험급여혜택을 받을 수 있으나 기존에는 FEV₁ 60% 미만인 환자만 보험급여혜택을 받을 수 있었다²². 이런 보험급여기준에 해당하지 않는 환자들에 경우에는 가정산소는 월 12~16만 원의 임대료를 환자가 모두 부담해야 하며, 2014년 기준으로 ICS+LABA single inhaler의 1통당 가격이 대략 3~6만 원 수준인 흡입제를 비급여로 처방받아 사용해야만 한다. 소득수준이 낮은 환자들의 경우, 가정산소치료와 ICS+LABA single inhaler의 사용은 당연히 부담이 될 수 밖에 없다. 또한 우리나라뿐만 아니라, 캐나다의 연구에서도 흡입제 약제에 대한 환자의 본인부담금액이 높으면 흡입제 사용이 줄고, 흡입제 사용 중단율이 높아진다고 제시한 바 있다²³. 건강보험의 보장성에 따라서 COPD 흡입제의 사용에 차이를 보였다. COPD 환자에서 건강보험의 보장률 및 개인의 소득에 따라 효과적인 치료법에 대한 접근성에서 차이가 날 수 밖에 없다. 또한 COPD 질환 자체는 호흡기 전문의에 의해 정기적인 검진을 받아야 하는 호흡기 전문질환이다. 그러나 우리나라 호흡기 전문의의 경우, 의원급에서 호흡기내과 전문 병원을 찾기가 어렵다. 대개의 경우, 병원급 또는 종합병원급 이상의 병원에 호흡기내과 전문의가 상주한다. 따라서 호흡기내과전문의의 공급면에서도 지역간 차이가 발생할 수 있으며, 같은 지역내에서라도 종합병원급 이상의 의료기관을 찾아가야 한다면, 개인 소득수준에 따라서도 호흡기전문의의 전문치료에 대한 차이가 발생할 수 있다.

둘째는 사회경제적 수준 및 거주지역의 박탈에 따른 건강행태의 차이에서 기인한다. 여기에는 다시 두 가지 기전이 있을 수 있다. 첫째는 사회경제적 수준이 좋은 환자들에 비해, 그들이 가진 지식, 경제력, 힘, 명성, 사회적 관계망 등에 의해 좋은 건강행태를 유지할 수 있는 능력을 갖을 기회가 더 많고²⁴, 건강을 유지하도록 하는 예방전략과 혁신적 치료법에 대해 더 빨리 도입한다는 것이다^{25,26}. 두 번째는 건강행태와 관련한 사회문화적 규범이 부유하지 않은 지역에 비해서 부유한 지역에서 더 쉽게 양성된다는 것이다. Table 1은 처음으로 COPD를 진단받은 환자에서 개인의 소득수준과 거주지역의 박탈에 따른 건강행태를 보여준다¹⁴. COPD의 가장 강력한 위험요인 중 하나인 흡연율의 경우, 개인의 소득수준이 ‘상’인 환자들에 비해 소득수준이 ‘하’인 환자들의 흡연율이 더 높다

Table 1. Lifestyle pattern stratifying the neighborhood deprivation according to the individual household income (N=5,557) cited from Cho et al. 2016¹⁴

Characteristics	Advantaged neighborhood			Disadvantaged neighborhood			p-value
	High (N=734)	Middle (N=1,220)	Low (N=383)	High (N=937)	Middle (N=1,692)	Low (n=591)	
BMI (m ² /kg)							0.0163
<18.5	47 (6.3)	76 (6.3)	34 (8.9)	45 (4.8)	92 (5.4)	29 (4.9)	
18.5~23.0	270 (36.8)	475 (38.9)	151 (39.4)	314 (33.5)	636 (37.6)	215 (36.4)	
23.1~25.0	192 (26.2)	282 (23.1)	78 (20.4)	226 (24.1)	387 (22.9)	153 (25.9)	
≥25.0	225 (30.7)	387 (31.7)	120 (31.3)	352 (37.6)	577 (34.1)	194 (32.8)	
Smoking status							0.0003
Non-smoker	453 (68.8)	708 (64.6)	244 (69.3)	616 (72.3)	1,032 (67.2)	364 (65.9)	
Ex-smoker	57 (8.7)	75 (6.8)	17 (4.8)	72 (8.5)	99 (6.4)	43 (7.8)	
Current-smoker	148 (22.5)	313 (28.6)	91 (25.9)	164 (19.2)	406 (26.4)	145 (26.3)	
Drinking habit							0.0031
No drink	454 (63.9)	763 (65.3)	254 (67.7)	619 (67.9)	1,061 (64.4)	394 (68.1)	
2~3 times per month	43 (6.1)	89 (7.6)	26 (6.9)	64 (7.0)	115 (7.0)	44 (7.6)	
1~2 times per week	120 (16.9)	131 (11.2)	43 (11.5)	139 (15.2)	241 (14.7)	85 (14.7)	
3~4 times per week	54 (7.6)	98 (8.4)	34 (9.1)	53 (5.8)	135 (8.2)	32 (5.5)	
Almost everyday	40 (5.5)	87 (7.5)	18 (4.8)	37 (4.1)	93 (5.7)	24 (4.2)	
Exercise habit							<0.0001
Never	374 (62.1)	748 (72.7)	238 (74.6)	463 (60.2)	935 (65.5)	324 (66.3)	
1~2 times per week	108 (17.9)	142 (13.8)	36 (11.3)	143 (18.6)	231 (16.2)	78 (16.0)	
3~4 times per week	52 (8.6)	41 (4.0)	18 (5.6)	69 (9.0)	106 (7.4)	43 (8.7)	
Almost everyday	69 (11.4)	98 (9.5)	27 (8.5)	94 (12.2)	155 (10.9)	44 (9.0)	

(22.5% vs. 25.9% in advantaged neighborhood; 19.2% 26.3% in disadvantaged neighborhood).

세 번째 가능한 설명은 심리사회적 요인에서 기인한다는 것이다. 사회계층이 낮은 사람들에게서 절망, 존중감의 상실, 처리능력의 부족 등으로 정신건강 상태는 상대적으로 좋지 않고^{27,28}, 사회적 지지도 낮은 수준이다. 심리사회적 요인은 스트레스를 완화하기 위한 방법으로 흡연을 하거나, 음주를 하는 등의 불건강행태를 유도하게 되고²⁹, 이로 인해 건강에 차이가 발생할 수 있으며, 또한 스트레스 자체가 호르몬체계나 면역체계에 영향을 주어 스트레스로 인해 직접적인 건강에 영향을 줄 수 있다.

3. 결론

교육수준, 직업계층, 소득수준은 상호 밀접한 연관성을 가지고 있다. 교육수준이 높은 사람이 처우가 좋은 직업을 가질 기회가 높고, 이는 다시 고소득을 올릴 수 있는 확률이 높아지게 되는 관련성이 있다. 또한 개인의 사회경제적 수준뿐만 아니라, 개인이 거주하는 지역과 국가의 사회경제적 수준이 상호 유기적으로 작용하면서 COPD의 사망 등 건강불평등을 초래한다. 건강불평등을 줄이기 위해서는 개인과 국가차원의 노력이 함께 동반되어야 할 것이다. 개인의 사회경제적 수준에 따라 건강불평등이 초래되는 것을 막기 위해서는 흡연 등의 건강행태를 유도할 수 있는 예방에 초점을 둔 보건정책과 함께 값비싼 약제나 치료에 대한 비용효과분석을 통한 보장성을 확대시키고, 궁극적으로는 의료자원의 접근성을 향상시킬 수 있는 정책이 마련되어야 할 것이다. 국가차원에서는 담배규제를 위한 전세계인의 노력의 일환으로서 WHO 주도하에 탄생된 담배규제기본협약(Framework Convention on Tobacco Control, FCTC)을 체결하고 FCTC의 6가지 중점 정책을 이행하는 한편, 대기환경을 보호하기 위해 국제환경협약(International Convention on Environment)을 통한 국제사회의 공조가 필요하다.

References

1. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011;377:1438-47.
2. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: World Health Organization; 2007.
3. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
4. Centers for Disease Control and Prevention. The development of strategies for the prevention and control of COPD. Atlanta: Centers for Disease Control and Control; 2014.
5. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The guideline for COPD 2014 [Internet]. 2014 [cited 2016 Nov 10]. Available from: www.lungkorea.org/thesis/.
6. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD* 2012;9:216-26.
7. Kurmi OP, Lam KB, Ayres JG. Indoor air pollution and the lung in low- and medium-income countries. *Eur Respir J* 2012;40:239-54.
8. Salvi S, Barnes PJ. Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD globally? *Chest* 2010;138:3-6.
9. McCormack MC, Belli AJ, Waugh D, Matsui EC, Peng RD, Williams DL, et al. Respiratory effects of indoor heat and the interaction with air pollution in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:2125-31.
10. Bhome AB. COPD in India: iceberg or volcano? *J Thorac Dis* 2012;4:298-309.
11. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311:183-92.
12. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank; 2006.
13. NASA. Global satellite-derived map of PM_{2.5} averaged over 2001-2006 [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 3]. Available from: <https://www.nasa.gov/topics/earth/features/health-sapping.html>.

14. Cho KH, Nam CM, Lee EJ, Choi Y, Yoo KB, Lee SH, et al. Effects of individual and neighborhood socioeconomic status on the risk of all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study, 2002-2013. *Respir Med* 2016;114:9-17.
15. Whitehead M, Townsend P, Davidson N, Davidsen N. *Inequalities in health: the black report and the health divide*. 2nd ed. London: Penguin Books; 1992.
16. Veugelers PJ, Yip AM, Kephart G. Proximate and contextual socioeconomic determinants of mortality: multilevel approaches in a setting with universal health care coverage. *Am J Epidemiol* 2001;154:725-32.
17. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
18. Sliwiński P, Hawrylkiewicz I, Górecka D, Zieliński J. Acute effect of oxygen on pulmonary arterial pressure does not predict survival on long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:665-9.
19. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
20. Mahler DA. The effect of inhaled beta2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(6 Suppl):S298-303.
21. Ministry of Health and Welfare. Health insurance benefit criteria and application for home oxygen: pressed by Ministry of Health and Welfare 2014-104 [Internet]. 2012 [cited 2016 Nov 1]. Available from: http://mohw.go.kr/front_new/jb/sjb0406vwsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=03406&CONT_SEQ=321403&page=1.
22. Ministry of Health and Welfare. Modification of health insurance benefit criteria and application for drug. Pressed by Ministry of Health and Welfare 2015-205 [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 25]. Available from: http://www.mohw.go.kr/front_new/jb/sjb0406vwjsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=030406&page=1&CONT_SEQ=328658.
23. Dormuth CR, Glynn RJ, Neumann P, Maclure M, Brookhart AM, Schneeweiss S. Impact of two sequential drug cost-sharing policies on the use of inhaled medications in older patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Clin Ther* 2006;28:964-78.
24. Link BG, Northridge ME, Phelan JC, Ganz ML. Social epidemiology and the fundamental cause concept: on the structuring of effective cancer screens by socioeconomic status. *Milbank Q* 1998;76:375-402, 304-5.
25. Roos NP, Mustard CA. Variation in health and health care use by socioeconomic status in Winnipeg, Canada: does the system work well? Yes and no. *Milbank Q* 1997;75:89-111.
26. Roos LL, Walld R. Neighbourhood, family and health care. *Can J Public Health* 2007;98 Suppl 1:S54-61.
27. Elstad JL. The psycho-social perspective on social inequalities in health. *Sociol Health Illn* 1998;20:598-618.
28. Williams DR, Yan Yu, Jackson JS, Anderson NB. Racial differences in physical and mental health: socio-economic status, stress and discrimination. *J Health Psychol* 1997;2:335-51.
29. Li X, Sundquist J, Zöller B, Sundquist K. Neighborhood deprivation and lung cancer incidence and mortality: a multilevel analysis from Sweden. *J Thorac Oncol* 2015;10:256-63.

소효진, 이성순

인제대학교 일산백병원 호흡기내과

As the number of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) increases, the importance of respiratory treatment and the need for specialized human resources are emerging in the medical field of Korea as well. Experts in respiratory therapy will be able to respond to chronic obstructive pulmonary disorders by educating nutrition, physical activity, respiratory rehabilitation therapy, methods that can be dealt with during acute exacerbations, so that COPD patients can maintain a healthy life. It can contribute to improving the quality of life by lowering re-hospitalization rates due to acute exacerbation of COPD patients.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Respiratory therapist

Corresponding author: Sung-Soon Lee, M.D.

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

Tel: +82-31-910-7219, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: sungsoonLee@gmail.com

1. 서론

해외에서는 이미 만성 호흡기 질환 관리를 위해 호흡치료사(respiratory therapist)라는 명칭으로 호흡기 전문치료 직종을 도입하여 활발하게 시행 중에 있다.

하지만 국내에서는 만성 호흡기 질환의 증가로 인한 호흡치료 전문 직종에 대한 요구도가 있으나 현재 호흡치료사로 불리는 직업군은 없다.

따라서 만성 호흡기질환에서 호흡치료 전문직종의 필요성과 향후 호흡기 전문치료 간호사에게 어떠한 역할과 영역을 기대할 수 있을 것인가에 대해 알아보고자 한다.

2. 본론

1) 호흡기 전문치료 간호사의 필요성

호흡치료의 전문 인력이 필요한 이유 중 첫째는 만성 호흡기 질환의 증가로 호흡치료 인구가 증가함에 있다. 2015년 통계청 사망원인통계 자료에 따르면 70대 이상에서 폐렴은 4위, 만성 하기도질환은 5위를 차지하였으며, 매년 호흡기 질환으로 인한 사망률이 증가하고 있다¹. 호흡치료를 받는 환자가 증가함에 따라 호흡기 전문치료의 중요성은 더 높아졌고, 전문 인력의 필요성 또한 대두되고 있다²⁻⁴.

두 번째는 숙련된 전문지식이 필요하기 때문이다. 증가하는 만성 호흡기질환자에게 호흡요법을 효과적으로 시행하기 위해서는 환자 상태에 대한 적절한 판단, 호흡치료 전반에 대한 지식과 경험 및 필요한 호흡장비에 대한 기술적인 숙련도가 잘 조합되어야 하기 때문에 호흡치료 업무는 전문화가 필요하다. 2000년 국내 중환자실 내 호흡치료의

현황 연구에 따르면 국내 중환자실이 설치된 병원 중 호흡치료 전문가가 있는 병원은 없었고, 대부분 중환자실 간호사가 시행하고 있었다. 또한 연구에서 조사 응답자의 92.8%가 호흡치료 전문가의 필요성을 인정하였고, 필요한 이유의 83.6%는 호흡치료가 전문적인 호흡치료사에 의해 시행되어야 하기 때문이라고 답하였다⁴. 또한 병원 수준에 따라 제공되는 호흡치료 수준의 차이가 커 전문적인 호흡치료 수행을 위해서는 호흡치료사 제도의 도입이 필요함을 주장하고 있다⁴.

세 번째 이유는 호흡재활의 효과에 있다. 삶의 질 개선에 미치는 효과를 연구한 내용에 따르면, 호흡재활은 일반치료에 비해 삶의 질을 개선시키고 환자의 입원율을 감소시켰으며⁵, COPD 환자의 우울증 감소 및 급성악화로 입원한 환자의 사망률 감소에도 효과가 있었다^{5,6}. 호흡재활이라 함은 운동치료만을 지칭하는 것이 아닌 질병의 이해, 약물 사용법, 자기관리, 악화 시 대처에 대한 교육을 비롯해 정신의학적 평가와 개입까지 포함하고, 영양상태와 동반질환 관리를 아우르는 통합치료이다^{6,8}. 이러한 다학제, 통합 치료인 호흡재활 과정에서 호흡기 전문치료 간호사는 의사와 함께 팀의 리더로서 전반적인 사항을 조율하고 통합하는 중요한 역할을 수행한다⁷.

2) 호흡 치료사의 역할, 영역

우리나라에는 아직 호흡치료사에 대한 직업군 자체가 없는 상태라 역할을 설명하기가 어려운 형편이므로 이미 보편적으로 시행되고 있는 미국 등 서구의 호흡치료사 활동 영역, 역할을 살펴보면 Table 1과 같다⁹. 호흡치료사는 진단 영역에서 환자의 병력청취, 신체진찰, 의무기록 검토를 통하여 현재 상태를 평가하고 호흡기내과 의사와 상의하여 치료 목표와 계획을 수립한다. 이후 호흡기 흡입기 약물 사용방법 교육, 산소공급 기구의 적용 및 모니터링을 한다. 또한 동반된 사회, 경제, 정서적 문제를 파악하고 영양, 운동, 질병 교육을 시행한다. 응급 상황에서는 심폐소생술, 기관삽관을 시행할 수 있으며 신속대응팀의 일원으로 역할을 한다. 치료 영역으로 환자에게 high-flow oxygen 장치, CPAP, BiPAP 등의 인공호흡기 적용을 할 수 있다.

Table 1. The role and scope of respiratory therapist

1. 진단 영역
폐기능 검사
기관지내시검사 보조
동맥혈채혈 검사
2. 질병 관리 영역
만성 호흡기 환자의 치료 목표와 계획을 수립한다.
환자의 정신과적, 정서적 문제 파악
영양, 운동 교육
사회, 가정환경, 경제문제 평가 및 조율
Action plan 수립
3. 응급진료 영역
심폐소생술 시행(성인, 소아)
기관삽관술 시행
신속대응팀(rapid response team)의 일원
4. 중환자 영역
인공호흡기 운용, 환자의 상태에 따른 적절한 mode 결정
5. 치료 영역
각종 산소, 가스 공급 장치를 관리하고 환자에게 적용(nasal canula, Oxygen mask, high-flow nasal canula, Aerosol mist tents, Nitric oxide therapy, Helium/oxygen therapy)
각종 기습장비를 관리하고 환자에게 적용
에어로졸 치료기구를 관리하고 환자에게 적용
약물 흡입기(DPI, pMDI)의 사용방법 교육
CPAP, BiPAP 인공 호흡기를 환자에게 적용

3) 해외 호흡치료사 현황

(1) 미국

미국의 호흡치료사(respiratory therapist)는 2014년 기준 약 120,700명으로 독립된 전문 직종군으로 이미 정착화되어있다¹⁰. 미국에서 호흡치료사는 인증기관인 NRBC (National Board for Respiratory Care)에서 자격을 받은 후 임상진료에 참여할 수 있다. 호흡치료사가 되기 위해서는 전문대 이상의 관련 학위를 갖고 주에서 인증 받은 교육프로그램을 이수한 후 인증시험에 합격하여야 한다. 호흡치료사는 두 가지 수준으로 나뉘는데 처음 인증을 통과한 CRT (certified Respiratory Therapist)와 CRT가 되고 난 후 2년 이상의 근무경력과 소정의 추가 교육, 시험을 통과한 RRT (Registered Respiratory Therapist)가 있다¹⁰. 미국에서는 호흡기내과 의사, 중환자 전문의사와 호흡치료사 간의 유기적인 협력을 통하여 환자에게 전문적이고 지속적인 치료를 제공한다. 호흡치료사의 구체적인 직무를 살펴보면 호흡이나 심폐질환 환자에 대한 병력청취, 신체진찰을 수행하고, 환자의 치료계획을 상의하며, 폐기능검사 등의 검사를 시행한다. 또한 에어로졸 치료 등 다양한 방법을 사용하여 치료를 계획하고 치료의 진행상황을 모니터링 하고 기록한다. 또한 호흡치료 관련 장비, 약물 등의 사용법에 대해 환자와 가족들에게 설명하는 업무를 수행한다^{2,3,11-16}.

미국은 치료사 외에 호흡치료 테크니션(respiratory therapy technician) 직업이 별도로 있고, 이들은 의사와 호흡치료사의 지시에 따라 에어로졸 테라피, 체위 배농법 등의 호흡기 치료 서비스를 제공한다³.

(2) 일본

일본의 호흡치료사는 독립직종이 아닌 관련의료 인력 중 해당자격을 취득하여 활동한다. 일본에서도 호흡치료 전문가가 필요하다는 공감대가 형성되면서 ‘일본흉부외과의학회’, ‘일본 호흡기학회’, ‘일본 마취과학회’ 등이 합동으로 ‘호흡요법인정사 인정위원회’를 설립하고 1996년부터 ‘호흡요법인정사’라는 제도를 시행하고 있다³.

4) 국내 호흡기 전문치료 간호사의 역할/영역

2011년 보건사회연구원 자료에 따르면 호흡치료사 자격신설 필요성을 보통 이상으로 제시하여 자격신설에 대한 검토가 이루어져야 할 것으로 제안하였고², 2012년 한국보건산업진흥원의 조사에서도 우리나라 의료분야에서 호흡치료가 더욱 중요해질 것으로 보고 전문인력의 양성을 고려할 필요가 있겠다고 하였다³. 또한 중환자실 호흡치료 지원인력의 전문성 제고를 위해 호흡치료사의 양성을 제안하였다³. 2015년 고용정보원은 전문적인 교육훈련을 받은 인력으로 하여금 호흡치료가 이뤄질 수 있도록 함으로써 의료의 질이 향상될 것으로 보았다³. 그러나 현재까지 국내에는 호흡치료사로 불리는 직종이 없고, 교육훈련 과정과 자격제도가 없다^{2,3,17}. 때문에 호흡기 전문치료 종사자의 인원을 파악할 수 없다. 하지만 일부 대형 종합병원의 경우 그 효과와 필요성에 의해 이미 호흡치료실을 운영 중이며 원내 호흡치료가 필요한 환자에게 적용되는 인공호흡기 및 각종 호흡장비를 관리하고 직접 적용한다⁴. 적용 후에는 상태를 지속적으로 모니터링 하도록 하고, 중환자 전문 간호사가 호흡치료업무를 전문적으로 수행할 수 있도록 하고 있다. 국내 호흡기 전문간호사에 의해 수행되는 호흡치료 업무로는 중환자실 인공호흡기 관리, 기도 청결 간호, 호흡기능 평가, 산소 및 분무요법, 가정용 인공호흡기 및 양압 환기기 적용 및 교육 업무를 수행하고 있다^{3,4,8}. 또한 일부 병원에서는 중환자실에 근무하며 인공호흡기 이탈, 폐, 심장초음파, ECMO 관리 등의 업무를 수행하고 있다.

국내 관련 학회로는 대한 호흡관리학회가 주로 마취통증의학 의사와 간호학회의 참여로 설립, 운영되고 있으며, 미국 호흡관리학회(American Association of Respiratory Care)와 협력하여 호흡치료사 인증 프로그램을 운영하고 있다.

최근 일반병동과 가정에서 사용할 수 있는 새로운 다양한 인공호흡기와 고유량 산소공급장치 등이 개발 사용되고 있다. 이는 환자에게 편리한 의료를 제공할 수 있으나 반면 많은 전문인력의 수고를 필요로 한다. 호흡기 전문치료 간호사는 이런 면에서 의사와 협력하여 호흡기 환자 진료에 많은 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

3. 결론

만성폐쇄성 폐질환 치료의 목표는 증상완화, 운동능력 향상, 삶의 질 향상과 급성악화 감소, 질병진행 예방 및 사망률 감소에 있다. 병의원 차원에서는 질환에 대한 지속적인 관리와 교육프로그램을 마련하고, 호흡기 전문치료 간호사는 만성폐쇄성 폐질환자가 건강한 생활을 유지할 수 있도록 영양, 육체적인 활동, 호흡재활 요법, 악화 시 대처할 수 있는 방법을 교육함으로써 만성폐쇄성 폐질환자의 급성악화로 인한 재 입원율을 낮추고 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것이다. 또한 지역사회와 연계하여 만성 폐쇄성 폐질환 환자들이 퇴원 후에도 증상관리에 대한 자가 관리 능력을 갖고 일상생활 능력을 증진시키기 위한 지역사회 중심의 가정 호흡재활 프로그램 개발에도 기여할 수 있을 것으로 생각한다. 따라서 만성폐쇄성폐질환 치료에 있어서 호흡기 전문치료 간호사의 역할과 영역은 더욱 확대될 것으로 보이고, 직무와 그 효과에 대한 연구가 지속적으로 필요하다. 이를 바탕으로 정부와 학계의 국내 호흡기 전문치료 간호사의 역할과 영역에 대한 활발한 논의가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Statistics Korea. Cause of death statistics 2015. Daejeon: Statistics Korea; 2016.
2. Park JS, Choe YJ, Ju IJ, Kim SJ, Kim SH. A study of the establishment of new qualification requirements in the health and medical service sectors. *Health Soc Welf Reivew* 2011;31:343-73.
3. Kim JJ, Kang EY, Kim DG, Park GY, Lee R, Lee YS, et al. Through pro comparative analysis both domestically and overseas New occupational excavation survey. Eumseong: Korea Employment Information Service; 2014. p. 1-331.
4. Park SY, Kim TH, Kim EG, Sim TS, Im CM, Lee SD, et al. Current status of respiratory care in Korean intensive care units. *Tuberc Respir Dis* 2000;49:343-52.
5. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respir Res* 2005;6:54.
6. Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2007;63:551-65.
7. Carlin BW. Pulmonary rehabilitation and chronic lung disease: opportunities for the respiratory therapist. *Respir Care* 2009;54:1091-9.
8. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Consensus Document on Pulmonary Rehabilitation in Korea 2015. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2015.
9. Barnes TA, Gale DD, Kacmarek RM, Kageler WV. Competencies needed by graduate respiratory therapists in 2015 and beyond. *Respir Care* 2010;55:601-16.
10. Kim HJ, Kim DG, Kim JJ, Kim JK, Lee YS, Choi YS. Through pro comparative analysis both domestically and overseas new professionalism research. Eumsung: Korea Employment Information Service; 2015. p. 427-32.
11. Werre ND, Boucher EL, Beachey WD. Comparison of therapist-directed and physician-directed respiratory care in COPD subjects with acute pneumonia. *Respir Care* 2015;60:151-4.
12. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective assessment of home ventilation to reduce rehospitalization in chronic obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015;11:663-70.
13. Song WS, Mullon J, Regan NA, Roth BJ. Instruction of hospitalized patients by respiratory therapists on metered-dose inhaler use leads to decrease in patient errors. *Respir Care* 2005;50:1040-5.
14. Kirakli C, Ediboglu O, Naz I, Cimen P, Tatar D. Effectiveness and safety of a protocolized mechanical ventilation and weaning strategy of COPD patients by respiratory therapists. *J Thorac Dis* 2014;6:1180-6.
15. Sandrock C, Daly J. The importance of a multidisciplinary approach to VAP prevention: the role of the respiratory therapist. *Respir Care* 2012;57:811-2.
16. Kauffman GW. Can respiratory therapists impact COPD readmissions and costs? *Respir Care* 2016;61:1267-9.
17. Kim JG. Job creation possible overseas career research. Eumsung: Korea Employment Information Service; 2011.

황용일

한림대학교 의과대학 호흡기내과학교실

Long term oxygen therapy (LTOT) is known to increase survival in patients with chronic respiratory failure and severe resting hypoxemia. In Korea, the national health insurance system began to cover prescribed LTOT since 2006. In this article, we briefly review the effectiveness of LTOT and the current status of home oxygen therapy in Korea.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Oxygen therapy, Long-term

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 170 beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

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

안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전이 동반된 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 환자에서 하루 15시간 이상의 장기간 산소 투여는 생존율을 높일 수 있음이 알려져 있다¹. 본 원고에선 장기 산소 투여(long term oxygen therapy, LTOT)의 효과에 대해서 알아보고 국내 연구결과들을 살펴보고자 한다.

1. LTOT 효과

LTOT는 만성적인 저산소혈증이 있는 환자들이 하루 15시간 이상의 산소를 사용하는 것을 정의한다^{1,2}. 만성 저산소혈증은 산소분압이 ≤ 7.3 kPa (55 mmHg)이거나 특정 조건에서는 ≤ 8.0 kPa (60 mmHg)인 상태로 정의된다. LTOT 숨이 찬 환자들의 증상 완화를 위해 투여되는 산소치료와는 구분이 되어야 한다².

LTOT는 2개의 무작위 대조군 연구를 통해 중증의 만성적인 저산소혈증이 동반된 COPD 환자에서 생존율을 향상시키는 것으로 알려졌다. 미국에서 시행된 Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) 연구는 LTOT의 첫 무작위 대조군 연구로³ 동맥혈 산소분압이 55 mmHg 이하이거나 산소분압이 59 mmHg 이하이면서 적혈구용적률이 55% 이상으로 상승되어 있거나 부종이 있거나 심전도 검사에서 P pulmonale가 관찰되는 COPD 환자 203명을 대상으로 12시간 동안의 야간산소치료(nocturnal oxygen therapy, NOT)와 24시간 동안의 지속산소치료(continuous oxygen therapy, COT)의 효과를 비교한 연구였다. NOTT 연구는 NOT군이 COT군에 비해 1년째의 사망의 위험도가 1.94배 높음을 보고하였다. 영국에서 시행된 Medical Research Council (MRC) 연구는 폐성심(cor pulmonale)을 시사하는 부종의 병력이 있는 저산소혈증(PaO_2 5.3~8.0 kPa)이 있는 87명의 만성 기관지염과 폐기종 환자들을 대상으로 한 연구로 하루 15시간 이상의 산소치료(LTOT)의 효과를 연구하였다⁴. 5년간의 연구 기간 동안 LTOT군 42명 중 19명이 사망하였고 산소 치료를 받지 않은 환자들은 45명 중 30명이 사망하였다. 이후 추가적인 연구들을 통해서 하루 15시간 이상의 LTOT가 생존율을 향상시키는 것으로 확인되었다.

또한 LTOT는 저산소혈증이 있을 경우에는 고탄산혈증이 동반된 환자들에게도 투여가 가능하다. 정상 이산화탄소 분압을 보이는 환자들에게서 LTOT의 효과를 비교한 연구는 없지만 NOTT 연구에서는 고탄산혈증이 있는 환자들에서

생존율 향상이 더 뚜렷하였다. MRC 연구에서 기저(baseline) 적혈구용적률(hematocrit)과 이산화탄소분압이 높은 경우는 산소치료 여부에 상관없이 사망의 위험도가 높았지만 연구자들은 연구 산소 독성에 대한 증거는 없다고 결론을 지었다.

NOTT 연구에서 8년 생존율은 산소치료 첫 6개월 때의 폐동맥압 감소와 관련이 있었으며 24시간 산소를 투여 받은 환자들이 12시간 산소를 투여 받은 환자들 보다 폐동맥압과 일회박출량(stroke volume) 개선이 되었다. MRC 연구에서는 LTOT가 3 mmHg 정도의 폐동맥압의 상승을 막았다.

또한 COPD 환자들은 환기-관류 불균형, 기능 용량(functional capacity)의 감소, REM 수면 시 두두러지는 야간 저환기(nocturnal hypoventilation)로 인해 야간에 저산소혈증이 발생할 수 있으며 이로 인해 수면의 질이 떨어지게 된다. LTOT는 야간 산소 포화도를 개선시키고 수면잠복기(sleep latency)를 감소시키며 수면의 질을 향상시킨다⁵.

일반적으로 COPD 환자들은 삶의 질이 떨어져 있는데, LTOT는 St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)로 측정된 삶의 질을 악화시키지도 않지만 개선시키지도 못하였다⁶. NOTT 연구에서는 신경정신학 기능의 개선이 관찰되기는 하였으나 그 정도가 크지는 않았다⁷. LTOT는 입원 후에 산소치료를 시작한 COPD 환자들의 입원을 감소시키나 외래에서 산소치료를 시작한 환자들에게서는 입원을 줄이지는 못하였다⁸. MRC 연구에서도 LTOT가 입원에 미치는 영향을 발견되지 않았다⁴.

LTOT는 또한 신혈류량을 개선시키고 레닌-안지오텐신 시스템의 활성화를 줄여 염분과 수분의 저류를 감소시키거나 신장 기능 자체를 개선하지는 않았다⁸. LTOT 또한 2차성 적혈구증가증을 감소시켰다⁴.

LTOT의 생존율의 향상 효과는 중등증의 저산소혈증에서는 관찰되지 않는다. 최근 보고된 Long-Term Oxygen Treatment Trial (LOTT) 연구는 안정 상태의 산소 포화도가 89~93%이거나 운동 시에만 산소포화도가 떨어지는 COPD 환자들에게는 산소치료가 생존율을 향상시키지 못함을 보고하였다⁹. 또한 야간산소치료(nocturnal oxygen therapy, NOT)는 단독은 LTOT의 적응증이 안되는 환자들에게는 권장되지 않는다. 이동식산소치료(ambulatory oxygen therapy)도 LTOT의 적응이 되지 않는 환자들에게는 권장되지 않으며 LTOT를 처방 받은 환자들이 운동 프로그램을 할 때는 추가적인 산소 투여의 효과가 확인될 경우 권장된다. 그 외에 저산소혈증이 동반되지 않은 환자들에게 증상 완화를 위해 산소 투여(palliative oxygen therapy, POT)를 하는 것 역시 권장되지 않는다.

2. LTOT의 실제 사용

영국흉부학회(British Thoracic Society, BTS)에서는 위와 같은 연구 결과들을 토대로 하루에 최소 15시간 이상을 산소 사용을 권고하며 24시간까지 사용할 경우 추가적이 효과가 있을 수 있다고 권장하며 LTOT의 적응증이 되는 환자들은 1 L/min의 유량으로 시작하여 산소 포화도가 90%가 될 때까지 증량하고 90%에 도달할 경우 산소 분압이 60 mmHg가 되었는지 확인을 위해서 동맥혈가스분석을 시행하도록 권고하고 있다. 고탄산혈증이 없는 LTOT 대상 환자들은 절대적인 부적응증이 없으면 수면 시에는 산소 유량을 1 L/min 증량해서 사용할 것을 권고하고 있다. 또한 LTOT를 처방 받은 환자들은 첫 3개월 후에 추적 관찰을 하고 이후로는 6~12개월 뒤에 추적 관찰을 하는 것을 권장하고 있다.

산소 공급 장치의 종류는 산소 발생기(oxygen concentrator), 액체 산소, 산소 탱크 등이 있으며 산소 발생기는 4 L/min 이하의 유량으로 LTOT를 공급할 때 사용이 권장된다. 산소 투여 방법은 nasal cannula가 일반적으로 사용되나 고탄산혈증이 있어 일정한 산소 농도가 필요할 경우에는 venture mask를 사용할 수도 있다. 고유량 nasal cannula(high flow nasal cannula)는 LTOT에는 일반적으로 적합하지 않다².

3. 국내가정산소치료 서비스 현황

우리나라는 2006년도부터 가정산소치료 서비스에 대한 치료비 지원 사업이 시작되었다. 지원 대상의 적응증은 일반적인 LTOT 사용 기준과 다르지 않다(Table 1). 가정산소치료 서비스가 보험 급여가 되기 이전에 시행된 초기의

Table 1. Indication for home oxygen therapy in Korean health insurance

구분	세부기준
적용대상	1. 중증의 만성심폐질환자 등 산소치료가 필요하다고 인정되는 자 중 90일 동안의 적절한 내과적 치료 후(90일 미만의 신상아의 경우는 제외함) 별도로 시행된 동맥혈 가스검사는 산소포화도 검사결과가 다음 중 하나에 해당하는 경우 1) 동맥혈 가스 검사 동맥혈 산소분압이 55 mmHg 이하인 경우 동맥혈 산소포화도가 88% 이하인 경우 동맥혈 산소분압이 56~59 mmHg이면서 적혈구 증가증(헤마토크릿이 55%를 넘는 경우)이 있거나, 울혈성 심부전을 시사하는 말초부종이 있거나, 폐동맥 고혈압이 있는 경우 2) 산소포화도 검사 결과 산소포화도가 88% 이상인 경우 산소포화도가 89% 이상이면서 적혈구 증가증(헤마토크릿 >55%)이 있거나, 울혈성 심부전을 시사하는 말초부종이 있거나, 폐동맥 고혈압이 있는 경우 2. 호흡기 1급 및 2급 장애인으로서 별도 검사 없이 전문의 판단에 따라 처방전을 발급받은 경우
산소치료처방전	내과전문의, 결핵과전문의 및 흉부외과전문의가 발행할 것(다만, 소아의 경우에는 소아청소년과전문의가 발행할 수 있음)
산소치료처방기간	1회 1년 이내로 할 수 있음

국내 연구에서는 가정산소치료 서비스를 사용하는 환자 중 33.7%만이 COPD 환자였으며 68.3%의 환자들이 공업용 고압 산소통을 산소 공급 장치로 사용하였다. 또한 16.5%만이 지속적으로 동맥혈 산소포화도나 흡입 산소량을 모니터링하고 있었다¹⁰. 가정산소치료 서비스가 보험 급여가 된 후에는 가정산소치료 서비스를 받고 있는 환자 중의 52.3%~61%가 COPD 환자들이었다^{11,12}. 최근 연구에서는 산소처방전을 새로 받는 환자들의 26.8%는 산소치료의 적응증에 해당되지 않지만 처방을 받고 있었다. 산소처방 적응증에 해당되지 않은 환자 중 36.2%는 폐암, 16.5%는 간질성폐질환이었다¹³.

보험 급여 이후의 초기 연구에서 가정산소치료 서비스를 받는 환자들의 평균 산소처방기간은 8.2개월이었고, 하루 평균 산소시간은 9.8시간이었다. 또한 평균 외출시간(5.4시간) 동안은 산소를 사용하지 못했다. 가정산소치료 서비스 이용환자 중 62.8%가 산소 사용을 중단하였으며 원인으로 사망이 50%, 임의중단 36%, 저산소증 호전 12%의 순서였다. 임의 중단 환자는 산소처방 후 평균 7.0±4.7개월의 시점에 산소를 중단하였으며 임의중단 사유는 증상호전(45%), 사용불편(25%), 증상호전 없음(17%), 경제적 비용 부담(13%) 순이었다¹².

보험 급여 적용 이후 전국 13개 병원에서 시행한 가정산소치료 실태 조사에서는 가정산소치료 서비스를 이용하는 환자 중 남자가 66.5%였으며, 호흡기장애등록자는 57.1%였다. 가정산소치료 서비스 이용 환자 중 7%는 흡연 중이었고 기저 폐질환은 COPD가 52.3%로 가장 많았으며, 결핵과폐(19.8%), 기관지확장증(6.6%), 간질성폐질환, 폐암, 척추후측만증의 순서였다. 호흡기내과전문의가 가정산소치료를 처방하기 위해 이용한 기준으로는 동맥혈 가스분석 결과 저산소혈증을 보이는 경우가 64.8%로 가장 많았으며, 14%는 호흡곤란의 증상, 9.8%는 맥박 산소측정기를 이용한 산소포화도의 감소, 11.4%는 폐기능 검사와 호흡곤란의 증상을 산소처방의 기준으로 이용하였다(Table 2). 산소공급용기는 산소발생기가 98.3%로 압축산소통은 1.7%로 가정산소치료 급여화 이후 산소 발생기 사용이 늘었다. 산소전달방법은 98.3%가 코삽입관을 이용하였으며 이동 시 휴대용 산소용기를 사용하는 환자는 19%였다. 하루 평균 산소사용시간은 16.9시간이었고, 68.2%의 환자가 하루 15시간 이상 산소를 사용하였다. 평균 산소유량은 휴식 시 1.6±0.7 L/min, 운동 시 2.1±0.9 L/min, 수면 시 1.5±0.8 L/min이었다. 산소치료 전후의 산소포화도는 각각 83.2±10.5%, 91.6±7.0%였고(p<0.001), 산소치료 후 호흡곤란의 호전이 82.9%, 전신부종의 호전이 3.6%, 수면의 질 향상이 30.9%, 급성악화의 감소가 6.1%에서 관찰되었다. 가정산소치료 서비스를 이용하는 환자의 5.8%만이 휴대용 맥박 산소측정기로 집에서 산소 포화도를 측정하였고 외래를 방문할 때마다 규칙적으로 산소포화도를 측정하는 환자는 24.9%였다. 가정산소치료 시 불편한 점은 일상적인 활동의 제한이 38.4%, 산소발생기 관련 불편함이 26.8%, 산소발생기 임대비용이 14%였고 21.5%의 환자는 가정산소치료 시 불편한 점이 없다고 하였다. 산소발생기 사용 시 불편한 문제는 소음이 41%로 가장 많았다¹¹.

Table 2. Methods of prescription oxygen therapy (Modified from reference 11)

Methods	%
Arterial Blood Gas Analysis	64.8%
Symptom (dyspnea)	14%
Oxygen saturation (SaO ₂)	9.8%
Pulmonary function test with dyspnea	11.4%

4. 환자 설문 조사

최근 질병관리본부 주관으로 만성폐쇄성폐질환 환자의 가정산소치료 서비스 적정관리 방안에 대한 연구가 수행되었다. 본 장에서는 가정산소치료 서비스를 받고 있는 환자들을 대상으로 시행한 설문 조사의 일부 결과를 살펴보고자 한다¹⁴.

설문조사에는 총 195명의 환자가 참여하였으며 남성이 76.4%였고 전체의 40.0%가 70대에 속해 있었다. 고등학교 졸업 이하의 학력을 가진 응답자 비율은 81%였으며, 월 평균 가구 소득이 300만 원 미만인 경우가 85.6%를 차지했다. 호흡기장애 등급을 판정 받은 자는 전체의 71.8%였으며, 1급부터 3급까지 고르게 분포되어 있었다.

호흡곤란지수(mMRC)를 통해 응답자의 호흡곤란 정도를 알아본 결과, mMRC 2점 이상인 응답자가 전체의 97.4%였으며 평균 mMRC 점수는 3.4점이었다. COPD 평가 검사(CAT)를 통해 응답자의 삶의 질을 평가하였을 때 CAT 점수가 10점 이상인 응답자의 비율이 99.0%였으며 CAT 총점의 평균은 29.7점이었다. 가정산소치료 서비스를 이용하는 대부분의 응답자들이 건강 상태와 삶의 질에 문제를 겪고 있음을 확인할 수 있었다.

응답자들의 가정산소치료 서비스를 사용해 온 기간은 평균 45.9개월이었으며, 안정 시 하루 평균 12.9시간의 산소를 사용하고 있었으며 평균 산소사용량은 1.8 L/분이었다. 운동 시 사용 시간의 평균은 1.9시간이었으며 건강상의 이유로 운동을 전혀 하지 못한다는 응답자들이 많아서 실제 사용시간 0이라는 응답자가 많았다. 취침 시에는 평균 1.7 L/분의 산소를 평균은 6.6시간 정도 사용하고 있었다. 설문에 참여한 환자들 중 57.9%는 가정산소치료 서비스 후에 주관적인 건강 상태의 호전이 있었다고 응답하였다.

또한 가정산소치료 서비스를 이용하는 환자들 중 54.9%가 최근 1년 동안 COPD로 인해 응급실에서 치료를 받은 적이 있다고 응답하였으며 평균 응급실 치료 횟수는 2.5회라고 조사되었다.

5. 요약

LTOT는 일부 COPD 환자들에게서는 생존율을 향상시키는 중요한 치료이다. 따라서 적응증이 되는 환자들을 잘 선별하여 LTOT를 처방하여야 될 것이다. 또한 산소치료의 적정관리방안을 위한 많은 노력과 연구가 필요하다¹⁵.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 21]. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. BTS guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015;70:i1-43.
3. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
4. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the medical research council working party. *Lancet* 1981;1:681-6.
5. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in

- chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:206-10.
6. Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur Respir J* 1996;9:2335-9.
 7. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 2002;20:38-42.
 8. Bratel T, Ljungman S, Runold M, Stenvinkel P. Renal function in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease: effects of long-term oxygen treatment. *Respir Med* 2003;97:308-16.
 9. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016;375:1617-27.
 10. Huh JW, Lee JY, Hong SB, Oh YM, Shim TS, Lim CM, et al. Long-term oxygen therapy in patients with chronic respiratory failure in one university hospital. *Tuber Respir Dis* 2005;58:160-6.
 11. Park MJ, Yoo JH, Choi CW, Kim YK, Yoon HK, Kang KH, et al. Long-term oxygen therapy for chronic respiratory insufficiency: the situation in Korea after the health insurance coverage: a multi-center Korean survey -study for the development and dissemination of the COPD guidelines, clinical research center for chronic obstructive airway disease. *Tuber Respir Dis* 2009;67:88-94.
 12. Koo HS, Song YJ, Lee SH, Lee YM, Kim HG, Park IN, et al. Clinical characteristics and adherence of patients who were prescribed home oxygen therapy due to chronic respiratory failure in one university hospital: survey after national health insurance coverage. *Tuber Respir Dis* 2009;66:192-7.
 13. Kim KH, Park TY, Kim ES, Chung KB, Lee SM, Yim JJ, et al. Clinical features of patients on home oxygen therapy due to chronic respiratory failure at one university hospital. *Korean J Intern Med* 2012;27:311-6.
 14. Hwang YI, Lim SY. Appropriate management of home oxygen therapy in COPD patients (unpublished data).
 15. Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:373-8.

엄수정

동아대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

The presence of airflow obstruction assessed with spirometry has been required to diagnose chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, current or former smokers frequently complain of respiratory symptoms such as cough, sputum, and dyspnea although they do not meet the current criteria for COPD. Moreover, they may have symptom exacerbations, physical activity limitation, and evidence of airway disease. In real clinical practice, large numbers of symptomatic smokers who have preserved lung function are being diagnosed with COPD and treated like classic COPD patients. Symptomatic and functional respiratory impairments in these patients are comparable to those in mild COPD patients with airflow obstruction. Respiratory impairments in these patients are associated with computed tomography defined airway wall thickening or functional airway abnormality. More research is needed to define non obstructive pulmonary disease and treat these kinds of patients properly.

Key Words: Respiratory symptoms, Normal lung function, High Resolution Computed Tomography

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.D.

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: sjum@dau.ac.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 기류제한(airflow limitation)이 지속되는 질환으로 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)에서는 기관지 확장제 흡입 후 노력성폐활량(FVC)과 1초간 노력성호기량(FEV₁)을 측정하고 FEV₁/FVC가 0.7 미만일 경우라고 정의하였다¹. 기류제한의 존재는 COPD 진단의 가장 중요한 요소로 흡연력이 있더라도 폐기능 검사 후 기류제한이 없을 경우 증상 여부와 관계없이 질병이 아닌 것으로 여겨져 왔다. 하지만 실제 진료현장에서는 기류제한이 뚜렷하지 않은 흡연자들에서도 기침, 객담, 호흡곤란 등 COPD를 시사하는 증상을 호소하는 경우가 많다. 11년간 진행된 SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults) 코호트 연구에 의하면 COPD의 임상적 특징 중의 하나인 만성 기관지염은 기류제한이 없는 환자에서도 흔히 관찰되었고, 삶의 질을 악화시키며 향후 기류제한 발생의 예측 인자였다². COPD는 유병률이 높고 치료가 어려운 질환으로 사회 경제적 부담 또한 줄지 않고 있다. 따라서 COPD 환자의 조기 진단과 더불어 뚜렷한 기류제한은 없으나 흡연력과 호흡기 증상이 있는 집단에 대한 관심이 증가되고 있다. 본 고찰에서는 이들의 임상 양상과 폐기능 검사 및 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)의 역할에 대해 최근 발표된 대규모 코호트 연구 결과를 중심으로 기술하고자 한다.

2. 배경과 개념

흡연력이 있는 장년, 노년층에서 기침, 호흡곤란, 운동능력 저하 등은 종종 노화 과정으로 여겨 간과하는 경우가 많고, 이러한 증상이 향후 기류제한과 관련된 호흡기질환 발생에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 않다. 금연은 호흡기 증상을 호전시키고 폐기능 감소속도를 완화시키지만 금연 후에도 기존 흡연의 영향은 없어지지 않으며 폐기능 감소가 지속된다³. 따라서 흡연 중이거나 과거 흡연력이 있는 사람들은 비흡연자에 비해 COPD로 발전할 가능성이 높다. 이들은 2001년 GOLD에 의해 GOLD 0이라고 명명되기도 하였는데 FEV₁/FVC가 0.7 이상으로 기류제한은 없으나 기침, 객담이 연속된 2년간 3개월 이상 지속되는 만성 기관지염 혹은 만성 객담 증상이 있는 환자군으로 정의하였다⁴. GOLD 0은 향후 GOLD 1로 발전할 가능성이 있다는 의미로 위험 그룹을 표현하지만 이후 나온 연구에서 이들이 COPD로 발전하는데 대한 근거가 부족하여 2006년부터 GOLD 0은 폐기되었다. 하지만 최근 기침, 객담 등 호흡기 증상뿐만 아니라(과거 GOLD 0의 개념) 전신 상태를 반영하는 다양한 척도를 이용해서 증상의 개념을 확장했을 때 예후나 임상 양상이 다소 과거와 다른 결과를 보이는 대규모 코호트 연구결과들이 발표되고 있다.

COPD 환자에서는 기류제한에 따른 호흡기 증상뿐만 아니라, 폐의 동반 질환 및 증상이 흔히 관찰되며 환자의 예후를 결정하는 중요한 요소이다. COPD 환자 중 기류제한이 경증인 환자뿐 아니라 정상범위의 하한치, 즉 아직 기류제한이 발생하지 않은 환자에서도 심혈관 질환 발생의 위험도가 증가한다고 보고된 바 있다⁵. 따라서 흡연 중이거나 과거 흡연력이 있고 폐기능 검사에서 폐기능이 유지되는 집단에 대한 임상 연구가 필요하다. 본 고찰에서는 이들 환자군을 non-obstructive pulmonary disease (NOPD)로 표기하겠다. 참고로 폐기능 정상은 1) 기관지 확장제 흡입 후 FEV₁/FVC가 0.7 이상이며 2) FEV₁이 80% 이상이거나 정상의 하한치 혹은 FVC가 정상의 하한치 이상인 것으로 정의 할 수 있다^{6,7}.

3. 임상적 특징

최근 폐기능이 정상이면서 COPD와 유사한 증상이 있는 집단에 대한 대규모 코호트연구 결과가 발표되었다^{6,8}. SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD study) 관찰연구에서는 흡연력이 없고 폐질환이 없으며 폐기능이 정상인 대조군, 흡연력이 있고 폐기능이 유지되는 군(NOPD), 흡연력이 있고 GOLD I~II에 해당하는 경증-중등증 COPD군 세 그룹으로 나누어 분석한 결과를 발표하였다⁶. 호흡기 증상 여부는 COPD assessment test (CAT) 점수로 평가하였고 10점 이상이면 증상이 있다고 판단하였다. 이 연구에서 NOPD군 중 50%에서 증상이 있었으며 이것은 비흡연 대조군의 증상 비율 16%에 비해 훨씬 높은 비율이었고, 경증-중등증 COPD군(FEV₁ ≥ 50%)의 65%보다 약간 낮은 정도였다. 특히 NOPD군의 43%는 의사에게 COPD로 진단 받은 적이 있었다. CAT 10점 이상인 NOPD군은 CAT 10점 미만인 경증-중등증 COPD군과 비교하면 여성이 많고 나이가 약간 적었다. 체질량 지수와 현재 흡연자의 비율이 높았고 호흡기 증상이나 천명음의 비율도 높았으며 천식으로 진단받은 비율도 의미 있게 높았다. 특히 CAT 10점 이상인 NOPD군의 연간 악화 발생률은 CAT 10점 미만인 경증-중등증 COPD군보다 훨씬 높았고(Figure 1) 6분 보행거리도 의미 있게 적어 NOPD 및 조기 COPD 환자에서 폐기능 감소 여부보다 증상 유무와 정도가 환자 상태와 예후를 잘 예측할 수 있다는 것을 시사하였다.

동일 코호트군을 이용한 다른 연구에서는 비흡연자와 NOPD 집단을 미리 정의한 호흡기 손상(만성 기관지염, modified medical research council [mMRC] 점수 ≥ 2 이상의 호흡곤란, 6분 보행거리 < 350 m, St. George's respiratory questionnaire [SGRQ] 점수 ≥ 25, 연구 전년도 악화 병력) 유무로 나누어 분석하였다⁸. 호흡기 손상이 한 개라도 있는 군에서 여성의 비율이 높고 흡연 비율도 훨씬 높았으며 흡연을 지속중인 환자의 비율도 높게 나타났다. 호흡기 손상군에서 FEV₁이 낮았지만 정상 범위에 있었다. 그 외 고혈압, 위-식도 역류 질환, 우울증, 천식, 당뇨병, 심장 질환, 말초혈관 질환의 비율이 의미 있게 증가되어 있었다.

COPDGene 코호트연구에서는 GOLD 0 (FEV₁/FVC ≥ 0.7, FEV₁ ≥ 80%)군, GOLD I군, 비흡연자를 비교하였다⁷.

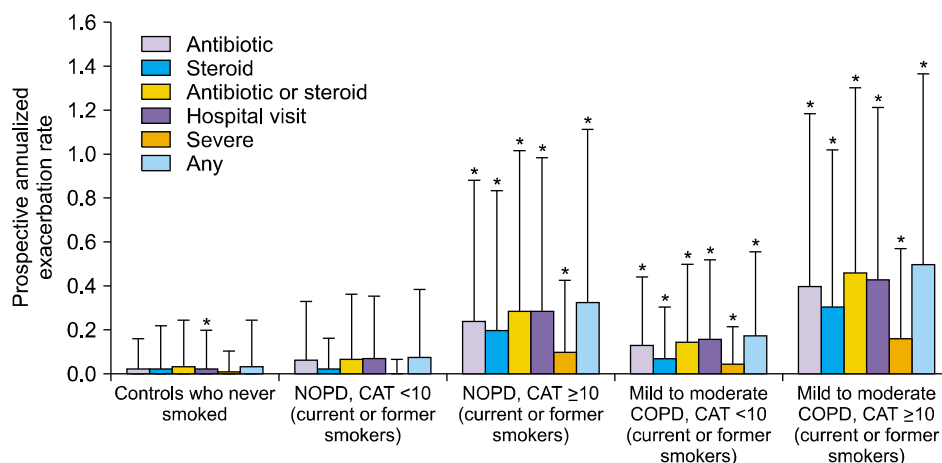


Figure 1. Prevalence of Symptoms and Risk of Respiratory Exacerbations, according to Study Group (Taken from Woodruff PG, et al, NEJM 2016;374:1811-21⁶). Prospective respiratory exacerbations were defined as respiratory events that were treated with antibiotics or oral glucocorticoids, those associated with health care utilization (office visit, emergency department visit, or hospitalization), those that were considered to be severe exacerbations (i.e., that led to an emergency department visit or hospitalization), or any exacerbation (any of the above). * $p < 0.05$, NOPD: current or former smokers with preserved lung function.

GOLD 0군은 여성의 비율이 높고 현재 흡연자 비율, 체질량지수가 GOLD I군보다 높았다. 만성 기관지염, 과거 악화, SGRQ 삶의 질 척도, 6분 보행검사, mMRC로 측정된 호흡곤란 등 의미 있는 호흡기 손상은 GOLD 0군과 I군 사이에 큰 차이가 없었다. GOLD 0군의 20% 정도가 이미 기관지 확장제나 흡입용 스테로이드를 비롯한 다양한 종류의 호흡기 치료를 받는 중이었다. 특히 심혈관계질환의 동반 비율이 7.5%로 비흡연자 0.9%에 비해 훨씬 높았고 GOLD I군의 12.3%보다는 다소 낮게 나타나 NOPD 환자들의 임상 양상은 비흡연자와 COPD 환자의 중간 정도라는 것을 추정할 수 있다.

CAT는 COPD 환자를 평가하는 주요 지표 중 하나이다. CAT는 만성 기관지염 같은 호흡기 증상뿐만 아니라 호흡곤란이나 신체 활력, 일상생활 수행의 자신감 같은 전신상태를 반영하는 항목이 많이 포함되어 있어 COPD의 폐 외 증상을 잘 반영한다. 또한 COPD 환자에서 기류제한과 상관없이 고른 분포를 보인다⁹. 따라서 NOPD 환자에서도 기침, 객담 같은 만성 기관지염 증상뿐 아니라 전신 상태를 반영하는 CAT, SGRQ 등의 점수체계가 이들 환자의 예후를 더욱 잘 반영할 것으로 생각된다.

이상의 연구 결과들을 요약하면 흡연력이 있으나 폐기능이 유지되는 NOPD군 중 호흡기 증상이 있는 환자들이 있고 이들 중 특히 CAT, SGRQ, mMRC, 6분 보행검사, 악화병력 같은 COPD의 중요한 척도의 손상이 있는 환자들의 임상 양상이나 예후는 이미 기류제한이 진행된 GOLD I~II COPD군과 크게 다르지 않다.

4. 폐기능 검사의 역할

서론에 기술한 바와 같이 폐기능 검사는 COPD 진단의 가장 객관적이며 핵심적 요소이다. 하지만 현재 COPD 진단 기준인 $FEV_1/FVC < 0.7$ 은 COPD 환자의 조기 진단의 관점에서 민감도가 높지는 않다. 각 개인마다 최대 폐기능 도달치가 다르고, 폐기능 감소 속도 및 감소 시작시기가 달라서 폐기능 감소 속도가 빨라 문제가 되는 환자가 있는가 하면 정상적인 감소 속도지만 조기에 폐기능 감소가 시작되는 환자가 있는 등 다양한 양상을 보이기 때문이다¹⁰. 또한 나이가 들수록 FEV_1/FVC 의 정상 하한치(low limit of normal, LLN)가 감소하므로 고령인구에서 $FEV_1/FVC < 0.7$ 기준을 1회 적용하여 진단할 때 진단적 오류의 가능성이 높고 질환 초기에 이런 문제가 더욱 흔하다. 따라서 정상 하한치를 기준으로 하지는 주장도 있으나 임상에서 적용하기 힘든 경우가 많다¹¹. COPD의 진단에 관하여 FEV_1/FVC 의 정상 하한치와 $FEV_1/FVC < 0.7$ 단일 절단값을 비교하여 환자 예후 예측 정도가 크게 차이 나지 않는다는 보고도

있다.

정상적인 폐기능을 유지하다가 빠른 감소속도를 보이는 군이나 폐 성장이 감소되어 있는 집단 혹은 조기에 폐기능 감소가 시작되는 환자들은 COPD 조기 발견의 주요 대상이므로 이들을 진단하기 위해서는 연속적인 폐기능 검사를 통한 추적 관찰이 중요하겠으나 아직 이런 전략에 대한 연구는 충분치 않다. 한편 NOPD 환자 중 CAT 10점 이상인 군과 10점 미만인 군을 비교했을 때 폐 용적에는 차이가 없었고 기관지 확장제 투여 후, CAT 10점 이상인 군에서 FVC가 의미 있게 증가한다는 보고도 있으나 아직 진단적으로 접근하기에는 힘들다고 판단된다⁶. COPD는 소기도 장애가 먼저 발생한 이후 폐기종이 발생하며, 질환이 진행하면 폐활량 검사상의 뚜렷한 기류장애가 나타난다¹². 따라서 폐기능이 아직 정상인 환자에서 소기도 기능 장애를 미리 발견하여 질환의 진행을 막고자 하는 검사법들이 연구되고 있는데 Impedance oscillometry의 경우 호흡기 증상이 있으면서 폐기능이 정상인 집단에서 비정상 소견으로 나와서 연속적인 검사가 NOPD 발견에 도움이 될 가능성이 있다¹³. 또한 폐기종을 반영하는 폐 확산능으로 조기 COPD의 진단과 진행을 예측하고자 하는 연구들도 있다¹⁴.

5. 흉부 전산화단층촬영

흉부 전산화단층촬영은 조기 COPD 환자에서 발생하는 변화를 발견하기에 유용해 현재 연구가 활발히 진행되는 분야이다. 전산화단층촬영은 검사하고자 하는 장기에서 약 0.75 mm, 3D 화소 단위로 방사선 밀도를 스캔하는 검사이며 이를 이미지로 구성해서 보여준다. 따라서 이런 방사선 밀도자료는 정량화할 수 있으며 이를 통해 폐기종의 정도와 기도 벽의 두께 등을 정량화하여 평가하고자 하는 방법들이 제시된 바 있다¹⁵⁻¹⁷.

NOPD 혹은 조기 COPD 환자들의 기도 변화에 관한 흉부 전산화단층촬영 연구는 거의 없었으나 최근 SPIROMICS 코호트와 COPDGene 코호트를 이용한 결과가 발표되었다. NOPD군에서 증상이 있는 환자와 증상이 없는 환자의 흉부 전산화단층촬영을 비교하였을 때 폐기종의 정도는 양 군에서 차이가 없었으나 기관지 벽의 두께(Pi10)는 증상이 있는 군에서 의미 있게 증가되어 COPD 발생 초기에 소기도의 변화가 발생하고 이는 증상과도 연관이 있다는 것을 알 수 있다⁶. GOLD 0과 비흡연자를 비교했을 때 GOLD 0에서 기관지 벽의 두께가 의미 있게 증가되어 있었고 폐기종의 정도는 양군에 큰 차이가 없었다⁷. GOLD 0군에서 호흡기 약제를 사용한 집단은 비사용 집단보다 의미 있는 기도 변화를 관찰할 수 있었지만 폐기종은 큰 차이가 없었다.

COPD의 발병은 나이가 들면서 진행되는 폐기종과 무관하지 않다고 알려져 있으나 기류제한의 주 대상 기관이자 COPD 발생의 최초 부위라고 여겨지는 소기도에 대한 연구는 부족한 실정이다. 임상적으로 소기도 기능장애를 확인할 수 없는 단계에서 전산화단층촬영을 이용하여 소기도 기능장애를 측정하고자 하는 방법이 소개된 바 있는데 parametric response mapping (PRM)이라는 방법이며 폐기종에 의한 폐 팽창과 기능적, 즉 소기도 장애에 의한 폐 팽창을 구별하는 전산화단층촬영 방사선 밀도 자료 분석법이다^{18,19}. 이 분석에서 소기도 기능 장애는 PRM^{FSA}라고 명명한다. SPIROMICS 코호트 대상자들의 자료를 분석한 연구자들은 기류제한이 없는 비흡연자와 흡연자(NOPD), COPD 환자군을 대상으로 PRM 분석 연구를 시행하였다. 기류제한이 없는 군에서, 나이가 증가할수록 소기도 기능장애(PRM^{FSA})가 증가하였으나 폐기종의 정도는 큰 차이가 없었다. 나이가 증가 할수록 증가하는 PRM^{FSA}는 흡연 여부나 호흡기 주요 증상의 여부와 상관없이 일관된 상관관계를 보였다. 또한 PRM^{FSA}이 증가할수록 FEV₁/FVC가 감소하여 노화에 따른 FEV₁/FVC의 감소가 소기도 기능장애와 연관이 있음을 시사하였고 특히 PRM^{FSA}가 증가할수록 FEV₁은 의미 있는 변화가 없었지만 FVC는 의미 있게 증가하여 노화에 따른 FEV₁/FVC의 감소는 소기도 기능장애와 FVC 증가와 연관이 있음을 시사하였다. 이 연구에서 또한 기류제한이 있는 GOLD I~II 환자와 기류제한이 없는 환자군을 비교했을 때 어느 연령대이든지 기류제한이 있으면 PRM^{FSA}가 의미있게 증가하여 COPD군에서는 소기도 장애가 정상 인보다 빨리 혹은 광범위하게 진행된다는 것을 시사하였다.

6. 결론

흡연은 COPD 발병의 가장 중요한 원인이지만 흡연자 중 기류제한이 없으면서 호흡기 증상이 있을 수 있는 NPPD에 대한 연구는 아직 부족하다. 이들 중 일부는 기류폐쇄가 있는 GOLD I~II COPD군과 거의 유사한 호흡기 증상과 손상, 기능 장애, 폐 외 증상을 보이며 이미 COPD로 진단 받고 치료를 받는 비율도 상당하다. 이들이 질환군으로 분류될 필요가 있을 지 혹은 이들은 다른 표현형(phenotype) 일지에 대해서는 연구가 더 필요하다. 또한 NPPD 환자 중 위험군을 분류할 때 기침, 객담 같은 전통적인 기관지염 증상뿐 아니라 호흡곤란이나 활동 능력 저하와 같은 전신 상태를 반영하는 도구를 사용하는 것이 예후 예측에 더 유리할 것으로 생각된다. NPPD 환자의 대규모 코호트 연구에서 흉부 전산화단층촬영으로 폐기종과 더불어 소기도의 의미있는 영상학적, 기능적 변화를 발견할 수 있었다. NPPD 환자에 대한 연구는 COPD 환자의 조기 발견 및 예방에 중요하며 COPD의 병인을 밝히는 열쇠일 수 있으므로 주목을 받고 있다.

References

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
2. 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.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
5. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952-9.
6. 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.
7. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015;175:1539-49.
8. Martinez CH, Diaz AA, Meldrum C, Curtis JL, Cooper CB, Pirozzi C, et al. Age and small airway imaging abnormalities in subjects with and without airflow obstruction in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016. doi: 10.1164/rccm.201604-0871OC. [Epub ahead of print]
9. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so far?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest* 2016;149:413-25.
10. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
11. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 2015;385:1778-88.
12. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
13. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med* 2012;106:1116-23.
14. Hegewald MJ, Crapo RO. Pulmonary function testing. In: Broaddus C, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al. editors. *Textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010. p. 522-53.

15. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med* 2011;105:343-51.
16. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TM, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:353-9.
17. Rutten EP, Grydeland TB, Pillai SG, Wagers S, Dirksen A, Coxson HO, et al. Quantitative CT: associations between emphysema, airway wall thickness and body composition in COPD. *Pulm Med* 2011;2011:419328.
18. 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.
19. Boes JL, Hoff BA, Bule M, Johnson TD, Rehemtulla A, Chamberlain R, et al. Parametric response mapping monitors temporal changes on lung CT scans in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study (SPIROMICS). *Acad Radiol* 2015;22:186-94.

VI 조혈모세포 이식 후 발생한 Bronchiolitis Obliterans Syndrome

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after allogenic hematopoietic stem cell transplantation is obstructive airway disease caused by graft-versus-host disease. The prognosis is overall poor. There has been no established therapy for BOS. Inhaled corticosteroid plus long acting beta agonist may be effective for BOS. Routine pulmonary function test is recommended to diagnosis early stage BOS.

Key Words: Bronchiolitis obliterans syndrome, Graft-versus-host disease, Hematopoietic stem cell transplantation

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

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222, Banpodae-ro, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook@catholic.ac.kr

1. 서론

Hematologic disease 치료의 비약적인 발전으로 인해 이전에 비해 훨씬 많은 환자들이 조혈모세포 이식술을 시행 받고 있다. 이에 따라 hematologic disease 환자들의 survival이 이전에 비해 많이 증가되었다. 하지만 그와 동시에 조혈모세포 이식 후 발생하는 합병증을 앓는 환자 비율도 증가되고 있다. 조혈모세포 이식 후 발생하는 많은 합병증이 graft-versus-host disease (GVHD)에 기인한다. GVHD에 의한 폐 합병증 중 가장 대표적인 질환중의 하나가 폐쇄세기 관지염 증후군(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)이다.

2. Prevalence

Au 등¹이 1,145명의 동종 조혈모세포 이식 받은 환자를 추적 관찰한 결과 BOS의 prevalence는 5.5%였다. 저자가 860명의 동종 조혈모세포 이식 받은 환자를 추적 관찰한 결과 prevalence는 4.2%였다². 하지만 위 연구들은 이식 후 폐기능 검사를 조기에 시행하지 않았거나, 정기적으로 시행하지 않은 상태에서 조사된 결과이다. 따라서 실제 prevalence는 이보다 더 높을 것으로 예상된다.

3. 진단기준

BOS는 동종 조혈모세포 이식을 받은 환자 중 일부에서 발생하는 진행성 폐질환이다. Chronic GVHD에 의한 지속적인 염증 반응 및 비정상적인 healing 과정(cicatrization)에 의해 궁극적으로 small terminal airway에 fibrosis가 진행된다. 그 결과 fixed airflow obstruction이 발생되게 된다³. 현재 널리 사용되는 진단기준은 다음과 같다 (Modified NIH criteria³ - Table 1).

Table 1. Diagnostic criteria of BOS

1. 타 장기에 chronic GVHD가 있음
2. Active infection이 없음
3. $FEV_1 < 75\%$ 또는 이식전에 비해 FEV_1 이 10% 이상 감소
4. Signs of obstruction
 - (1) $FEV_1/FVC < 0.7$ 또는 $FEV_1/SVC < 0.7$
 - (2) $RV > 120\%$ or $RV/TLC > 120\%$
 - (3) HRCT에 air trapping이 관찰됨

BOS: bronchiolitis obliterans syndrome, GVHD: graft-versus-host disease, FEV_1 : forced expiratory volume in 1 s, FVC: forced vital capacity, SVC: slow vital capacity, RV: residual volume, TLC: total lung capacity, HRCT: high-resolution computed tomography.



Figure 1. Expiration HRCT of patient with BOS. Mosaic attenuation was observed due to air trapping.

HRCT에서 air trapping이 관찰되는 것은 small airway disease에 합당한 소견으로 BOS 환자에게 흔히 관찰되는 소견이다. Air trapping은 호기 상태에서 촬영한 CT에서 훨씬 더 명확하게 관찰된다. Small airway obstruction에 의해 호기 말에도 공기가 빠져나가지 않고 trapping이 된다. 이런 부위는 주변 부위에 비해 더 검게 관찰되며, 이런 병변을 mosaic attenuation이라고 한다(Figure 1).

4. 치료

현재까지 BOS에 확립된 치료는 없다. 추천되는 치료로는 다음과 같다(Table 2).

1) Inhaled corticosteroid

Systemic steroid의 경우 전신부작용이 심하다. 그에 비해 inhaled corticosteroid (ICS)는 질환 부위에 직접 흡수가 되기 때문에 적은 양으로도 좋은 효과를 낼 수 있고 부작용 발현이 훨씬 낮다. 따라서 BOS에 ICS의 역할이 앞으로 계속 늘어날 것으로 예상된다. 최근에는 ICS 단독 제제보다는 ICS plus long acting beta agonist (ICS+LABA) 제제의 역할이 더 커지고 있다. Bergeron 등⁴은 budesonide/formoterol 제제가 BOS 환자의 FEV_1 을 향상시켰음을 보고 하였다. 저자도 최근 61명의 BOS 환자를 대상으로 budesonide/formoterol, montelukast, 그리고 N-acetylcysteine 병합 요법이 BOS 환자에게 효과적임을 증명하였다⁵. 또한 최근 Williams 등⁶은 fluticasone, azithromycin, 그리고 montelukast

Table 2. Treatment options for BOS

Systemic and inhaled corticosteroids
mTOR inhibitors
Extracorporeal photopheresis (ECP)
Imatinib
Azithromycin
Montelukast
Combination inhaled corticosteroid-bronchodilators
Lung transplantation

병합 요법이 BOS 환자의 폐기능 저하를 감소시킬 수 있고 systemic steroid exposure를 줄일 수 있다고 보고 하였다.

2) Imatinib

Watanabe 등⁷은 imatinib이 BOS 진행을 늦출 수 있음을 보고하였다. 하지만 현재까지 많은 수의 환자를 대상으로 한 well design된 연구가 없다. 따라서 imatinib의 BOS에 대한 효과에 대해서는 아직까지 controversy가 있는 상태이다.

3) Extracorporeal photopheresis (ECP)

Del Fante 등⁸은 13명의 BOS 환자에게 ECP 치료를 시행한 결과 일부에서 폐기능 저하를 늦출 수 있음을 보고 하였다. 또한 Brownback 등⁹도 systemic steroid 및 다른 표준 치료에도 불구하고 반응을 보이지 않았던 8명의 BOS 환자를 대상으로 ECP치료 시행 결과를 보고 하였다. 비록 long-term하게 폐기능 저하를 막지는 못하였지만, 3개월간 폐기능 저하를 막았고, 치료시작 후 12개월 추적관찰 동안 systemic steroid exposure를 줄였으며, 같은 기간 동안 8명의 환자가 모두 생존하였음을 보고하였다.

4) Azithromycin

Azithromycin은 폐이식 후 발생한 BOS에서는 효과가 어느정도 증명되어 있으나, 조혈모세포 이식 후 발생한 BOS 환자를 대상으로는 아직 효과가 증명되지 않았다. 최근 발표된 meta 분석¹⁰ 결과 azithromycin 치료는 FEV₁ 변화에 유의한 영향을 주지 못하였다.

5. 예후

Au 등¹은 BOS가 없는 환자에 비해 BOS 환자가 이식 후 survival이 유의하게 나쁨을 보고하였다. 저자의 분석 결과 역시 비슷한 소견을 보였다². 다만 Au 등¹의 연구 결과와는 약간 다르게, 초기 100일 이내에는 BOS 환자의 survival이 더 우세 하였고, 100일 이후에는 BOS 환자의 survival이 나쁨을 보고하였다. 또한 이식 전 낮은 FEV₁/FVC 비율과 이식 후 BOS 진단까지의 기간이 사망과 연관된 유의한 poor prognostic factor임을 보고하였다.

6. 결론

BOS는 동종조혈모세포 이식 후 발생할 수 있는 대표적인 GVHD이다. 예후가 불량한 질환이며 현재까지 확립된 치료는 없는 상황이다. ICS+LABA의 역할이 향후 커질 것으로 예상된다. 질환이 진행되기 전에 조기에 환자를 진단 하는 것이 필요하다고 생각되며, 이를 위해 적극적인 폐기능 검사가 시행되어야 한다.

References

1. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1072-8.
2. Rhee CK, Ha JH, Yoon JH, Cho BS, Min WS, Yoon HK, et al. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med J* 2016;57:365-72.
3. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 2009;302:306-14.
4. Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, Godet C, Bergot E, Peffault de Latour R, et al. Budesonide/formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1242-9.
5. Kim SW, Rhee CK, Kim YJ, Lee S, Kim HJ, Lee JW. Therapeutic effect of budesonide/formoterol, montelukast and N-acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Res* 2016;17:63.
6. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, Jagasia M, Burns L, Ho VT, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:710-6.
7. Watanabe S, Waseda Y, Kimura H, Takato H, Ohata K, Kondo Y, et al. Imatinib for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1250-2.
8. Del Fante C, Galasso T, Bernasconi P, Scudeller L, Ripamonti F, Perotti C, et al. Extracorporeal photopheresis as a new supportive therapy for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:728-31.
9. Brownback KR, Simpson SQ, Pitts LR, Polineni D, McGuirk JP, Ganguly S, et al. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2016;31:347-52.
10. Yadav H, Peters SG, Keogh KA, Hogan WJ, Erwin PJ, West CP, et al. Azithromycin for the treatment of obliterative bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2264-9.

VII 금연치료 및 금연 관련 정책과제의 변화

백유진

한림대학교 의과대학 가정의학교실

The tobacco epidemic is one of the biggest public health threats, killing around 8 million people a year according to the World Health Organization (WHO). Framework Convention on Tobacco Control, which was developed by WHO, recommended in its guideline that tobacco tax increase and other tobacco control measures such as education, advertising bans, smoke-free policy, warning labels and nicotine dependence treatments for smokers should be applied. Most smokers want to quit smoking, however, which is not easy because of nicotine dependence. Physicians can help smokers quit smoking by assessing their dependence and motivating them on their clinic visits. Mainly due to raising tobacco taxes in 2015, various tobacco addiction treatments including financial support of smoking cessation counselling were available in Korea. This review covers the substantial change in smoking cessation services and related policies in Korea after tobacco tax increase.

Key Words: Nicotine addiction, Smoking cessation, Tobacco dependence treatment

Corresponding author: Yu-Jin Paek, M.D., Ph.D.

Department of Family Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22, Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

Tel: +82-31-380-5968, Fax: +82-31-380-1782, E-mail: paek@hallym.or.kr

1. 서론

세계보건기구(WHO)에 따르면 매년 담배로 인한 질병으로 사망하는 사람이 전 세계적으로 600만 명 정도로 추산되며, 2020년에는 700만 명, 2030년에는 800만 명이 사망하여 흡연으로 인해 향후 50년간 4억 5천 명의 사망자가 생길 거라고 추정한다¹. 흡연관련 사망의 3대 질환군은 동맥경화성 심혈관질환, 폐암, 만성폐쇄성폐질환(COPD)이다². 담배를 사용하는 모든 환자들을 선별하여 행동상담과 약물치료를 제공하는 것은 가장 중요한 예방서비스 영역 중의 하나이다. 흡연자들의 70%는 금연을 원하고 있으며, 절반 이상이 지난 1년간 금연시도를 한다고 보고한 바 있다³. 전문가의 도움 없이 금연을 시도하는 사람 중 3~6%만이 1년 이후에도 금연을 유지하고 있다고 한다. 반면, 전문가의 적절한 금연서비스를 받은 사람은 30% 이상의 1년 금연성공률을 보인다고 한다⁴. 의료진의 간단한 금연조언만으로도 병원을 방문하는 흡연자들의 금연성공을 76% 가량 높일 수 있다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다⁵. 특정질환, 예를 들어 COPD 환자에게 금연상담과 약물을 제공하는 경우 금연성공률은 획기적으로 올라간다고 한다⁶. 그럼에도 불구하고, 미국의 경우 1차 진료의사가 COPD 환자에게 금연상담을 하는 비율이 절반이 되지 않는다고 한다⁷. 우리나라의 경우도 사정은 비슷하리라 생각된다. 우리나라는 다른 경제협력개발기구(OECD) 국가에 비해 병원방문 횟수가 많아 의료진의 금연진료를 통해 보다 많은 이득을 흡연자들에게 되돌려줄 수 있다⁸.

우리나라의 성인 남성 흡연율은 2011년 47.3%, 2013년 42.1%, 2015년 39.3%로 약간씩 줄어드는 추세이다. 하지만 여전히 우리나라의 성인 남성 흡연율은 OECD 국가 중 최고수준이다⁹. 한편, 여성 성인의 흡연율은 설문조사에서

5~7%대로 그 동안 큰 변동이 없었으나, 소변 코티닌 검사 상 성인 여성 흡연율은 13%에 달하는 것으로 조사되었다¹⁰. 즉 숨겨진 여성흡연자가 많다. 특히 태아에 대한 흡연의 악영향을 고려할 때 가임기 여성에서 문제가 될 수 있다.

사각지대에 있는 인구집단-육체근로자, 여성 감정노동자, 성소수자, 저소득층 등-에서 일반인구보다 흡연율이 높다고 알려져 있으며 건강 불형평성을 줄이기 위해 이들 집단에 대한 대책이 요구된다¹¹. 한편, 정신적인 질환을 가지고 있는 사람들에서 특히 흡연율이 높으며, 이와 관련된 질환으로 사망하는 경우가 많아 특별한 관심이 요구된다¹².

우리나라는 세계보건기구가 발의한 최초의 국제공중보건규약인 담배규제 기본협약(Framework Convention on Tobacco Control, FCTC)에 2005년 참여하였고, 이 가이드라인의 14조에 근거하여 흡연규제 및 금연지원 서비스를 제공하여 왔다¹³. 금연치료와 관련해서는 2005년 보건소 금연클리닉 사업, 2006년 금연상담전화 등 흡연자의 금연지원 프로그램을 단계적으로 확대해 왔으며¹⁴, 2015년 담뱃갑 인상 이후 본격적인 금연치료사업을 전개하고 있다. 본고에서는 담뱃갑 인상 이후 새롭게 도입된 금연치료지원사업의 성과와 향후 전망, 그리고 금연관련정책과제에 대해 간략하게 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) 금연치료지원사업

2015년 1월 1일 시행된 담뱃갑 인상으로 국가금연지원서비스 예산은 2014년 208억 원에서 2015년 2,227억 원으로 약 11배가 증가하였다. 이에 따라 기존의 금연지원서비스의 예산과 규모, 서비스 내용이 확대되었고, 중증흡연자 등에 대한 금연지원 서비스도 개발되었다. 결과적으로 금연지원 서비스를 2015년 한 해 총 84만 6천 명이 이용함으로써 이용건수는 전년대비 86.7%가 증가하였다. 특히 2015년 2월 25일부터 의사의 금연상담과 약물치료에 대해 국민건강보험공단에서 특별사업비 형태로 비용을 지원함에 따라 상담서비스, 약제지원, 필요시 입원형 금연치료 등의 맞춤형 지원체계가 구축되었다.

건강보험이 지원하는 금연치료는 건강보험 가입자와 의료급여 수급자, 저소득층 등을 대상으로 1년에 2회기까지 금연치료 서비스를 제공하는 것이다. 1회기 당 총 12주 이내, 6회까지 상담료가 지원되며, 먹는 약물은 84일까지 지원된다. 니코틴 대체제(패치, 껌, 정제)의 구입비용도 일부 지원된다. 8주 이상 이수하면 이수자에게 인센티브 형태로 건강관련 물품이 제공된다. 또한 2016년 11월 타상병과 동시에 금연진료를 하는 경우 상담료를 인상하여 의료인들의 진료수요를 촉진하고 있다. 2015년 건강보험공단 금연치료 프로그램의 등록자 수는 총 230,800명으로 월평균 22,069명이었고, 2016년 1분기에는 월평균 34,157명이 참여하여 점차 증가하는 양상을 보이고 있다(비출잔자료). 이 중 여성이 13.6%를 차지하였다. 등록자들의 의료기관 등록횟수는 1회 방문 38.7%, 2회 방문 21.8%로 열명 중 여섯 명이 2회 이하로 방문하였다. 방문 및 상담횟수와 금연성공률은 비례한다고 알려져 있으므로¹⁵ 프로그램이 권장하는 총 6회의 상담을 이수하도록 하기 위한 노력과 조치가 필요하다. 현재 건강보험공단의 금연치료프로그램에 대한 장기금연성공률 평가가 진행되고 있어서 그 내용을 바탕으로 금연상담을 확대하고 금연치료의 질을 담보하기 위한 정책적 고민이 필요한 단계이다. 건강보험공단의 지원사업은 입원환자에게도 외래환자와 동일한 방식으로 제공되고 있다. 입원환자는 금연동기가 있으므로 집중적인 금연프로그램을 제공하면 금연성공률이 올라간다^{16,17}.

또한 흡연관련된 해당질환의 재발, 재입원, 사망 등을 감소시키므로 의료비 절감을 예상할 수 있다¹⁸. 그러므로 흡연한 입원환자들에 특화된 금연지원 프로그램의 개발과 적용도 필요하리라 본다. 한 가지 방법으로 거론되고 있는 것은 입원한 흡연자들에 대한 금연상담과 치료를 전담하는 간호사(인력)를 배치하여 활용하는 것이다. 이를 위한 예산과 지원문제가 향후 해결되어야 할 과제이다.

한편 보건복지부는 입원형 금연캠프를 통해 고도의 중증흡연자와 흡연관련 질환자를 위한 금연서비스를 제공하고 있는데, 전국의 18개 권역에 산재한 금연지원센터를 통해 병원에 4박 5일간 입원하는 형태이다. 입원형 금연치료는 미국의 메이요클리닉에서 최초로 시도되었으며¹⁹, 우리나라에서 이를 모방한 유사한 프로그램을 개발하여 적용하고 있다. 이 프로그램을 통해 입원할 수 있는 흡연자의 숫자는 매우 제한적이므로 보편화된 프로그램으로의 전환이 필요하다.

2) 금연관련정책과제

금연관련정책은 크게 가격정책과 비가격정책으로 나뉘며, 비가격정책에는 실내흡연규제, 홍보, 교육, 연구, 금연지원 등이 포함된다. 실내흡연규제는 2015년부터 면적과 무관하게 모든 음식점에서 강제적으로 시행되었다. PC방 금연에 이어 당구장과 스크린 골프장 등의 실내체육시설도 2017년 12월부터 금연구역으로 지정된다. 홍보분야에서는 TV 매체와 신문 등의 기존매체를 이용한 광고뿐만 아니라 페이스북, 유튜브, 웹툰 등의 뉴미디어를 활용한 금연홍보를 적극적으로 시행하였다. 또한 흡연피해자의 ‘증언형 광고(K-Tips)’가 방영될 예정이다. 증언형 광고는 흡연으로 피해를 본 당사자가 직접 출현해 자신의 피해를 증언하는 방식의 텔레비전 광고이다. 한편, 전국 초·중·고등학교에서는 흡연예방교육을 확대 실시하였다. 복지부는 학교 정문에서 50 m 이내의 소매점에서 담배광고 포스터나 계산대 근처의 소형 광고판을 완전금지할 예정이다. 보건의료계열 재학생들을 위한 금연교육교재 개발연구도 진행 중이다. 연구분야에서는 담뱃갑 경고그림의 효과연구, 실내흡연규제 정책연구, 간접흡연연구, 여성 및 청소년흡연 특성연구, 임신부 흡연을 연구, 담배의 유해성분 분석연구 등이 진행되고 있다. 담뱃갑 경고그림은 우여곡절 끝에 규제개혁위원회의 의결을 통과하여 2016년 12월 23일부터 시행되었다. 한편 폐암조기선별을 위한 저선량 폐 CT의 시범사업도 계획되어 있다. 금연지원의 영역에서는 군·의경 금연환경 조성 및 금연지원 서비스가 확대되었다. 이를 위해 2016년 한 해 동안 49억 원의 예산이 배정되었으며, 경구용 금연치료제도 군장병에게 사용할 수 있도록 지원하였다. 찾아가는 금연지원 서비스는 학교 밖 청소년, 여성, 대학생 등 기존 금연지원서비스의 사각지대에 있던 인구집단을 위한 금연서비스 정책으로 2017년 말까지 예정되어 있다. 시도 금연사업담당자, 학교흡연예방사업 담당교사, 그리고 지역금연지원센터의 금연상담사들을 위한 온라인 및 오프라인 교육프로그램이 개발 완료하여 현장에 적용되었으며, 이에 대한 평가도 진행 중이다. 건강보험공단에서 주관하는 의료인 금연교육은 2016년까지 오프라인으로 진행되었으며, 2017년부터 온라인으로 진행될 예정이다. 전방위적으로 수행된 금연관련 사업과 계획은 2015년 담뱃갑 인상에서 얻은 세원으로 가능한 것이었다. 담뱃세의 효율적인 사용을 위한 정책과제도 수행되었으며, 마련된 세원을 보다 건설적으로 활용하기 위한 다양한 방안이 모색될 것으로 보인다.

3. 결론

흡연은 COPD 등의 치명적 질환의 주요 원인으로 금연이 가장 중요하다. 우리나라는 담뱃값 인상으로 마련된 재원을 바탕으로 다양한 금연치료서비스를 제공하고 있으며 금연관련정책과 연구를 적극적으로 수행하고 있다. 장기적인 전망에 따른 연구과제의 선정과 수행, 평가 및 피이드백을 통해 흡연관련질환의 유병률과 사망률을 줄이고, 궁극적으로 흡연율을 획기적으로 떨어뜨리기 위한 범국가적 노력이 필요하다. 이를 위해서 다학제적인 연구, 정부 및 시민단체와의 네트워크 구축, 금연서비스 확대를 위한 제도개선이 필요하다.

References

1. Jung KJ, Yun YD, Baek SJ, Jee SH, Kim IS. Smoking-attributable mortality among Korean adults. J Korea Soc Health Inform Stat 2013;38:36-48.
2. Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:837-44.
3. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. JAMA 2012;308:1573-80.
4. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral and pharmacotherapy interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant women: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2015;163:622-34.
5. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013;(5):CD000165.

6. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD010744.
7. Nelson KE, Hersh AL, Nkoy FL, Maselli JH, Srivastava R, Cabana MD. Primary care physician smoking screening and counseling for patients with chronic disease. *Prev Med* 2015;71:77-82.
8. OECD iLibrary. OECD factbook 2015-2016: economic, environmental and social statistics [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-health-care-utilisation_data-00542-en?isPartOf=/content/datacollection/health-data-en.
9. Ministry of Health and Welfare, Centers for Disease Control & Prevention. Korea national health and nutrition examination survey. 2015 [cited 2016 Dec 29]. Available from: <https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes>.
10. Jung-Choi KH, Khang YH, Cho HJ. Hidden female smokers in Asia: a comparison of self-reported with cotinine-verified smoking prevalence rates in representative national data from an Asian population. *Tob Control* 2012;21:536-42.
11. Sheffer CE, Anders M, Brackman SL, Steinberg MB, Barone C. Tobacco intervention practices of primary care physicians treating lower socioeconomic status patients. *Am J Med Sci* 2012;343:388-96.
12. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatr* 2011;33:217-23.
13. Cho HJ. The status and future challenges of tobacco control policy in Korea. *J Prev Med Public Health* 2014;47:129-35.
14. Oh JK, Lim MK, Yun EH, Shin SH, Park EY, Park EC. Cost and effectiveness of the nationwide government-supported smoking cessation clinics in the Republic of Korea. *Tob Control* 2013;22:e73-7.
15. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001292.
16. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD001837.
17. Shin GH, Yi SW, Cheong YS, Park EW, Choi EY. Compliance and effectiveness of smoking cessation program started on hospitalized patients. *Korean J Fam Med* 2016;37:149-55.
18. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-52.
19. Hodgkin JE, Sachs DP, Swan GE, Jack LM, Titus BL, Waldron SJ, et al. Outcomes from a patient-centered residential treatment plan for tobacco dependence. *Mayo Clin Proc* 2013;88:970-6.

장승훈

한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

Lung cancer is a leading cause of cancer-death in many countries. About 70% of patients are diagnosed with advanced stage which is causing poor survival outcome. Early detection and curative intervention of lung cancer are desperately needed to reduce disease specific mortality. Recently, the National Lung Screening Trial from USA, a nation-wide randomized controlled trial reported 20% of lung cancer specific mortality reduction with low-dose CT (LDCT) screening for high risk participants who were current or former smokers, aged 55 to 74, compared with chest radiography screening. LDCT screening may have potential benefits and harms. This is a brief review about pros for LDCT screening and future directions for improving screening performance.

Key Words: Low dose CT, Lung cancer, Screening

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

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

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

1. 서론

2013년, 전 세계 폐암 발생 환자는 180만 명, 폐암 사망자는 160만 명으로 추정되어 세계적으로 폐암은 가장 흔하게 발생하는 암이며 가장 사망자가 많은 암이다¹. 한국 중앙암등록본부의 2012년 연보에 의하면 우리나라에서 폐암은 60세 이상의 남녀에서 가장 흔하게 발생하는 암으로 보고되었다. 한국에서의 흡연율은 지속적으로 감소하는 추세이지만 발암물질의 잠복기, 인구 고령화, 산업화에 의한 환경오염의 증가로 인하여 폐암 유병률은 향후 20여년 동안 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 한국을 포함한 선진국의 주요 폐암 조직형 분포는 역사적으로 공통된 변화 양상을 보이는데 편평상피암의 지속적인 감소와 선암의 꾸준한 상승이 특징이다^{2,5}. 폐암 주요 조직형 발생 빈도의 변화는 임상적 양상에도 영향을 미쳐서 폐암의 발생부위가 기관지중심성이 아닌 비중심성 폐 실질에서 초기 병변이 시작되는 것이 많아졌다는 것을 의미하며 이 부위의 병소를 잘 발견할 수 있는 흉부 전산화단층촬영 (computed tomography, CT)의 역할이 중요해졌다.

폐암은 다른 암에 비해 예후가 좋지 않아 연령표준화 5년 생존율은 선진국과 개발도상국 모두에서 10~20% 정도에 불과하여 췌장암 다음으로 불량한 예후를 보인다⁶. 폐암의 예후를 결정하는 가장 중요한 요소는 병기이며 그 외에 고령, 남성, 흑인종, 낮은 경제사회학적 지위가 불량한 예후 인자로 알려져 있다⁷. 병기에 따른 폐암의 5년 상대생존율은 병기가 증가할수록 급격히 낮아져서 한국의 통계를 보면 국한 병기의 생존율은 46.3%에 이르지만 원격전이가 있는 4기 폐암에서는 4.8%까지 감소한다⁸. 폐 실질에는 감각신경이 분포하지 않으므로 폐암에 의한 증상이 나타나서 병원을 방문할 때면 이미 국소적으로 진행하거나 원격 전이된 상태로 발견되는 경우가 많아서 진단 당시 수술이 가능한 경우는 전체 폐암의 25~30%에 불과하므로 증상이 나타나기 전 수술이 가능한 상태에서 폐암을

조기 진단해야 할 필요가 절실하다.

2. 폐암 검진의 역사

폐암 검진의 역사는 흉부 영상 진단법의 발전사와 맥을 같이 한다. 1960년대부터 흉부 x-선을 이용한 폐암 검진의 역사가 시작되어 1980년대에 정점을 이루다가 미국에서 1993년~2001년까지 대상자가 모집되었으며 매우 잘 계획되고 시행된 PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian, PLCO) 무작위 대조군 연구를 마지막으로 더 이상의 후속 연구는 없는 것 같다. PLCO 연구 이전에 시행된 연구들은 모두 흉부 x-선 검진군에서 대조군에 비하여 폐암 사망률을 낮추지 못한다는 공통된 연구 결과들을 보여주었고, 이들을 메타분석한 결과도 마찬가지였다⁹. 1970~1990 년대에 주류를 이루던 폐암 조직형이 기관지 중심성 발생을 보이는 편평상피암인 것에 착안하여 흉부 x-선에 객담 암세포 검사를 추가하여 폐암 검진을 시행해도 대조군에 비하여 폐암 사망률을 낮추지 못하는 것은 마찬가지였다¹⁰. PLCO 연구는 미국에서 55~74세인 154,901명을 등록시켜 진행된 대규모 연구로서 4년 동안 매년 흉부 x-선 촬영을 시행한 군과 특별한 일이 없으면 검사를 하지 않는 일상적인 진료 행태를 취한 군을 13년간 추적하며 비교하였는데, 양 군의 폐암 발생률, 폐암 사망률, 전체 사망률에 차이가 없다는 것을 보여주어 흉부 x-선 폐암 검진의 무용성을 다시 한번 보여주었다¹¹.

흉부 저선량 CT (low dose CT, LDCT)가 폐암 검진에 본격적으로 도입된 시기는 1992년 ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) 연구부터다. 1990년대에 시행된 LDCT 폐암 검진은 비교군이 없는 관찰연구로서 LDCT를 이용하여 폐암 진단율과 조기 폐암 발견율이 향상된다는 것을 관찰하였다. 2000년대 초부터 LDCT를 이용한 DANTE, DLCST, MILD 연구 등 몇 개의 대조 임상 시험이 진행되었는데 어떤 연구도 LDCT를 시행함으로써 폐암 사망률을 낮춘다는 것을 입증하지 못했다¹²⁻¹⁴. 이들 연구들을 메타 분석하여도(연구 참여자 9,467명) 폐암 조기검진으로 폐암 사망률이 낮아지는 관찰할 수 없었는데, 각각의 연구 디자인이 검진 대상군 설정, 추적 검사 등에서 다소 상호 이질적이고 통계적 유의성을 가질 만큼 연구의 규모가 크지 않았던 것들이 문제점으로 지적된다. 폐암 조기검진이 유용성 논쟁에서 답보 상태를 보이던 중, 미국의 33개 의료기관에서 무려 53,454명을 대상으로 매우 잘 조직되고 시행된 LDCT와 흉부 x-선의 폐암 조기검진 효과를 비교한 무작위 대조임상 시험(National Lung Screening Trial, NLST)에서 LDCT 시행군의 폐암 사망률과 전체 사망률이 의미 있게 감소되는 것이 입증된 이후 LDCT를 이용한 폐암 조기 검진 논의가 탄력을 받게 되었다¹⁵. 네덜란드에서 15,822명을 대상으로, 또 다른 잘 조직된 LDCT 폐암 검진 연구가 (NEtherland-Leuven Longkanker Screenings ONderzoek, NELSON trial) 등록을 마치고 조만간 그 결과를 발표할 예정이다¹⁶.

3. National Lung Screening Trial (NLST)의 설계와 결과

NLST는 30갑년 이상의 흡력을 가지는 현재 또는 과거 흡연자 중에서 금연 기간이 15년을 경과하지 않은 55~74세의 미국인을 LDCT 또는 흉부 x-선을 2년간 매년 시행하는 양 군으로 무작위 배정하고 폐암 사망률과 전체 사망률을 비교한 임상연구다. 연구 참여의 중요한 제외 기준은 객혈, 1년간 6.8 kg 이상 체중 감소 등 현증 폐암일 수 있는 증상을 가진 사람들과 폐암 검진 중 발견된 결절에 대한 침습적 진단이나 치료 과정을 견딜 수 없을 정도의 불량한 체력을 가진 사람들이었다. 2002년 8월~2004년 4월까지 53,454명이 연구에 참여하여 2008년 12월 31일까지 추적되었으며, 추적기간의 중앙값은 6.5년이었다. LDCT 시행군에서 흉부 x-선 시행군과 비교하여 의미 있게 폐암 발생률 증가(4.0% vs. 3.6%, HR 1.13, 95% 신뢰구간 1.03~1.23), 20.0%의 폐암 사망률 감소(1.3% vs. 1.6%, p=0.004), 6.7%의 전체 사망률 감소(7.1% vs. 7.6%, p=0.02)를 보여주었다¹⁵. 이는 인류 역사상 최초이자 유일하게 폐암 조기검진의 유용성을 입증한 연구로 기록되었다. 비록 이것이 LDCT를 이용한 폐암 조기 검진의 유용성을 입증한 유일한 연구이나, 대규모로 매우 잘 설계되고, 수행되어서 이를 근거로 미국의 여러 유관 조직과 우리나라에서 폐암 검진 권고안을 제시하고 있다^{17,18}. 일본과 유럽의 여러 국가들에서는 아직 공식적인 폐암 검진 권고안을 발표하지 않고

NELSON 연구 결과가 발표되기를 기다리는 분위기다.

NLST의 임상적 의미는 폐암 발생의 고위험군에서 LDCT 선별검사로써 폐암 사망률을 의미 있게 감소시킬 수 있었다는 점이다. LDCT 선별검사의 효율성은 상당히 낮아서 1명의 폐암 사망자를 줄이기 위하여 필요한 검진자의 수(Number Needed to Screen, NNS)는 320명, 1명의 전체 사망자를 줄이기 위하여 필요한 NNS는 무려 960명이나 되었다¹⁵. 연구 결과 및 후속 분석결과 위양성 결절의 발견율이 높아서 불필요한 추가 검사 및 의료비용 지출로 연결될 수 있고, 방사선 피폭에 의한 이차적 발암 가능성이 제시되었으며 과진단과 검사 유소견자인 경우 정신적 스트레스가 일시적으로 증가하는 것으로 조사되었다. LDCT 검진 중 발생하는 방사선 노출은 0.6~1.5 mSv 정도로 흉부 x-선 0.01~0.1 mSv보다 많지만 일반적인 흉부 CT 9~10 mSv보다 현저히 적다. 미국에서 55~80세의 고위험 군을 대상으로 매년 LDCT 검진을 시행한다고 가정하였을 때 방사선 노출로 인한 폐암 사망이 24/100,000명이 발생하고 521/100,000명의 검진에 의한 폐암 사망 예방효과가 있을 것으로 계산되어 방사선 위험보다 검진의 득이 더 큰 것으로 조사된 바 있다¹⁹. 이에 대한 상세한 논의는 폐암 스크리닝 cons에서 상세히 다루어질 것이다.

4. LDCT 폐암 선별검사의 성적을 제고하기 위한 전략들

LDCT 선별검사를 시행함으로써 예방되는 폐암 사망은 폐암 발생 고위험자일수록 집중적으로 발생하는 것으로 조사되었다. 연령, 체질량지수, 암 발생 가족력, 흡연량, 폐기종 여부로 폐암 발생 예측 모델을 만들고 폐암 발생 위험도에 따라 5분위로 나누었을 때, 폐암 발생 위험도가 높은 군일수록 LDCT 선별검사로써 폐암 사망도 더 많이 예방하는 것으로 나타났다($p=0.01$ for trend). LDCT 선별검사로 예방되는 폐암 사망을 100%로 간주했을 때 폐암발생 위험 상위 60%에서 88%의 예방효과가 나타나고, 그 다음 위험군 20%에서 11%, 하위 20%에서는 불과 1%의 비율을 차지했다(Figure 1)²⁰. 이러한 사실은 천문학적 비용이 드는 LDCT 선별검사를 폐암발생 고위험군에 집중한다면 검진의 비용-효과적 효율성을 제고할 수 있다는 것을 시사한다. 현재까지 시행된 거의 모든 선별검사는 연구마다 조금 상이한 기준을 제시하기는 하지만 연령과 흡연력에 기초하여 고위험군을 정의하였다. 이는 고령자일수록, 흡연량이 많을수록 폐암 발생 위험이 폭증한다는 기존의 역학 연구들에 근거한 판단이다. 그러나 폐암 발생의 위험이 연령과 흡연력에 의해서만 결정되지 않는다는 것은 잘 알려진 사실이다. 폐암 발생에 관여하는 다른 중요한 요소들은 간접 흡연, 직업력, 가족력, 라돈가스 노출, 만성폐쇄성폐질환, 폐결핵 같은 기저 폐질환, 환경오염, 방사선 노출 등이

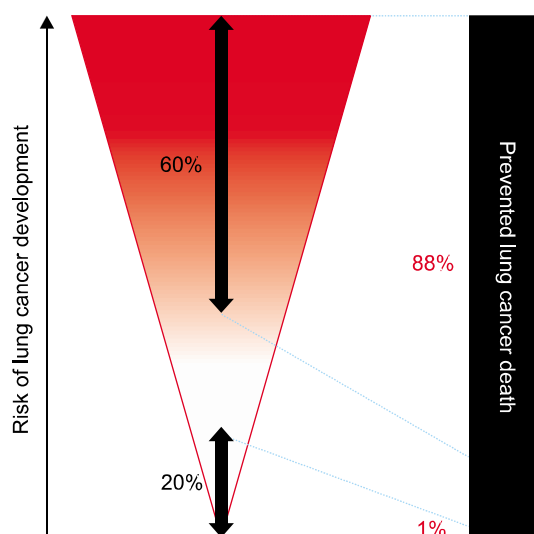


Figure 1. Prevented lung cancer death according to the risk of lung cancer development in NLST. 88% of prevented lung cancer death was achieved in the upper 60% risk group of NLST population, while only 1% of prevented lung cancer death in the lower 20% risk group of the population. NLST, National Lung Screening Trial.

있다. 여러 선행 연구들은 연령, 흡연력과 같은 고정된 고위험군 설정보다는 여러 위험 요소들로 구성된 폐암 발생 예측 모델을 개발하고 이를 이용하여 보다 정밀하게 고위험군을 선정하면 폐암 검진의 효율성을 개선할 수 있다고 보고하고 있다²¹. 이런 맥락으로 가장 최근에 보고된 연구는 PLCO, NLST 연구 참여자, 미국 국민건강면접조사 (National Health Interview Survey, HHIS) 자료를 이용하여 폐암 발생 예측 모델을 개발하고 이를 미국민들에게 적용한 결과에 대한 것이었다(Figure 2). 이 연구 결과에 의하면 NLST의 고위험군 선별 기준을 적용했을 때 계산되는 검진 대상자들 숫자만큼 개발된 예측모델로 고위험 미국민들을 선정하고 이들에게 검진을 시행한다면 LDCT 선별검사로써 폐암 사망 예방을 20% 더 향상시킬 수 있고, 검진의 효율성에 해당하는 NNS를 17% 더 감소시킬 수 있다는 계산 결과를 도출하여 연령, 흡연력으로 고착된 고위험군 선정 기준보다 여러 위험인자들을 두루 감안하여 정밀한 폐암 발생 예측 모델을 개발하는 것이 더 좋다는 것을 다시 한번 입증하였다²². 이 방법을 적용하면 연령, 흡연력만으로 선정된 검진 대상 군 중에서 36% 정도에 해당되는 상대적으로 폐암 발생 위험이 적은 검진 대상자들(5년간 폐암 발생 위험 1.3%) 보다 위험성이 높은 대상자로(5년간 폐암 발생위험 3.2%) 치환할 수 있는 것으로 추정되었다. 현재 United Kingdom Lung Cancer Screening (UKLS) trial은 폐암 발생 예측 모델(Liverpool Lung Project Risk Prediction Model)에 근거하여 검진 대상자를 모집하고 있는 LDCT 검진군과 일반적인 진료행위를 비교하는 무작위 대조 임상시험으로서 총 32,000명 정도를 모집할 예정이고 현재 4,055명의 시범 연구 대상자가 참여하여 분석된 바 있다^{23,24}.

LDCT 검진의 비용-효과적 효율성을 결정하는 또 다른 중요한 요소는 비석회화 결절의 판정 기준이다. NLST에서는 4 mm 이상의 결절을 유소견자의 기준으로 하였는데, 초회 검진 LDCT에서 26.6%의 유소견자가 발견되었다. 의미 있는 결절의 크기, 성장속도 등을 고려하여 제시된 Lung-RADS (Lung imaging Reporting and Data System)는 고형결절의 크기가 6 mm 이상일 때 유소견자로 정의한다. Lung-RADS 기준에 의한 카테고리 3~4를 검진 유소견자로 정의하고 이 기준을 NLST 연구 집단에 적용하였을 때는 초회 검진 LDCT에서 13.6%만이 유소견자로 분류되어 약 50% 정도 유소견자 비율을 줄일 수 있었음에도 불구하고 검사의 민감도는 NLST 기준일 때 95.5%에서 Lung-RADS 기준일 때 84.9%로 10% 정도의 감소만 보였다²⁵. 이는 LDCT 검진에서 유소견자를 분류하는 기준이 비용-효과적

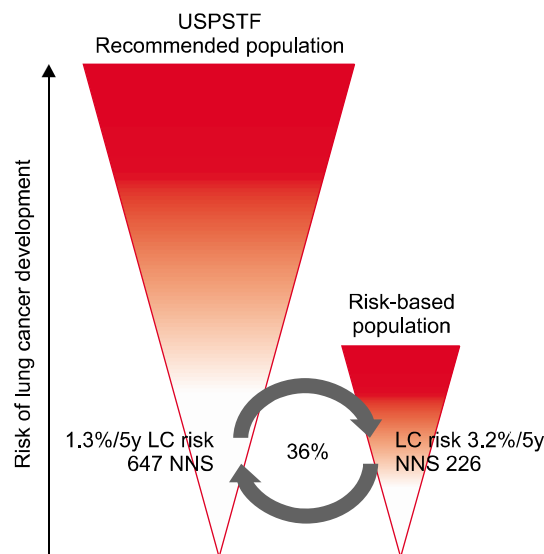


Figure 2. Impact of lung cancer development prediction model on the eligible population selection for LDCT screening. About 36% of USPSTF recommended population based on the fixed criteria by age and smoking dose (NLST criteria) would be replaced by higher risk-based population if the eligible population is selected based on lung cancer development prediction model in USA with the assumption of same screening cost. The replaced USPSTF recommended population has 1.3%/5-year risk of lung cancer development (647 NNS), while risk-based population has 3.2%/5-year risk of lung cancer development (226 NNS). LDCT, low dose CT; USPSTF, US Preventive Services Task Force; LC, lung cancer; NNS, Number Needed to Screen.

효율성을 결정하는 중요한 요소임을 시사한다.

생체표지자를 이용하여 폐암 발생 고위험군을 예측하고 LDCT 검진 대상자를 선별할 수 있다면 불필요한 검진을 획기적으로 줄일 수 있을 것이다. 이에 대한 몇 가지 시도가 있었으나 아직까지는 만족할만한 생체표지자가 발굴되지 못하고 있는 실정이다. 그 중 가능성이 보이는 한 가지 연구 결과를 소개하면 MILD 연구 참여 대상자의 혈장에서 몇 가지 폐암 관련 microRNA를 찾아내고 그 조합으로 microRNA signature classifier (MSC)를 만든 다음 이를 이용하여 고위험-중위험군 또는 저위험군으로 분류하고 위험도에 따른 LDCT 검진의 성적표를 비교한 연구가 있었다²⁶. MSC가 고위험-중위험군으로 분류된 경우에는 60/222 (27.0%)에서 폐암이 발견되었고, 저위험군으로 분류된 경우에는 9/717 (1.2%)에서만 폐암이 발견되어 MSC의 음성 예측도가 99%나 되었다. 이와 같은 결과는 다른 연구를 통하여 다시 검증될 가치가 있을 것이다.

5. 성공적인 폐암 조기 검진 정착을 위한 조건들

폐암 조기 검진의 성공을 위하여 중요한 것은 1) 효율적인 검진 대상군-폐암 발생 고위험군의 선정 기준 설정, 2) 검진 참여자와 의료진을 대상으로 폐암 검진의 이득, 위해, 검진 시스템, 금연에 대한 교육, 3) LDCT 영상 자료의 품질, 저장 관리, 4) LDCT 영상의 정확한 판독, 5) 의료진 상호간, 환자-의료진간 명확한 의사 소통, 6) 폐결절 발견 시 진단, 치료를 위한 의료 전달 체계의 수립, 7) 의료 비용의 사회적 부담 문제 해결, 8) 폐암 검진의 효율성 제고를 위한 연구 사업들-예를 들면 폐암 발생 고위험군 선별을 위한 생체표지자 개발, 적절한 LDCT 시행 주기, 최소 침습적 진단, 치료법 개발에 대한 연구 등이다²⁷. 검진 참여자들에게는 금연 교육이 필수적이고, LDCT의 유용성과 함께 잠재적 위해에 대해서도 정보를 제공해야 하며 의료진과 검진 참여자의 합의가 이루어진 상태에서 검진이 시행되어야 한다.

6. 결론

LDCT 폐암 선별검사는 매우 잘 조직되고 시행된 비교 임상 시험에서 폐암 사망률과 전체 사망률을 의미 있게 감소시킬 수 있는 것으로 입증된 검진 방법이다. 다만 고비용과 비효율성, 검진 참여 중 예상하지 못한 합병증이 발생할 수 있으므로 검진 효율성을 높이하고자 하는 부단한 노력과 이러한 문제들에 대하여 검진 참여자에게 정보를 제공하고 의료진과 상호 합의한 상태에서 진행되는 것이 바람직하다.

References

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The global burden of cancer 2013. JAMA Oncol 2015;1:505-27.
2. Park JY, Jang SH. Epidemiology of lung cancer in Korea: recent trends. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2016;79:58-69.
3. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer 2014;84:13-22.
4. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol 2008;38:534-9.
5. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends. Transl Lung Cancer Res 2014;3:270-9.
6. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 2015;385:977-1010.
7. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e1S-29S.

8. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Shin A, Lee JS. Survival of Korean adult cancer patients by stage at diagnosis, 2006-2010: national cancer registry study. *Cancer Res Treat* 2013;45:162-71.
9. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003;58:784-9.
10. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, et al. The national lung screening trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-53.
11. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306:1865-73.
12. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-53.
13. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised danish lung cancer screening trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
14. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
15. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
16. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42:1659-67.
17. Boiselle PM. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA* 2013;309:1163-70.
18. Jang SH, Sheen S, Kim HY, Yim HW, Park BY, Kim JW, et al. The Korean guideline for lung cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015;58:291-301.
19. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2014;160:311-20.
20. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54.
21. Gray EP, Teare MD, Stevens J, Archer R. Risk prediction models for lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016;17:95-106.
22. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. *JAMA* 2016;315:2300-11.
23. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer* 2008;98:270-6.
24. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK lung cancer RCT pilot screening trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161-70.
25. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of lung-RADS in the national lung screening trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med* 2015;162:485-91.
26. Sozzi G, Boeri M, Rossi M, Verri C, Suatoni P, Bravi F, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014;32:768-73.
27. Pedersen JH, Ashraf H. Implementation and organization of lung cancer screening. *Ann Transl Med* 2016;4:152.

강대용¹, 박주헌²

아주대학교 의과대학 ¹인문사회의학교실, ²호흡기내과학교실

The National Lung Cancer Trial (NLST) provided the evidence on the efficacy of lung cancer screening by low dose computed tomography (LDCT) to reduce the mortality of lung cancer. However, major trials conducted in Europe have not reproduced the favorable results of NLST trial. Meta-analysis including major trials reported that lung cancer screening by LDCT did not affect the overall mortality although lung cancer mortality was reduced, and uncertainty still exists concerning potential harms of screening such as false positive result, over-diagnosis, and radiation exposure. Therefore, further investigation about the efficacy of lung cancer screening by LDCT is necessary before broad clinical application.

Key Words: Lung cancer screening, Low dose computed tomography, Potential harms of screening

Corresponding author: Joo Hun Park, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, WorldCup-ro 164, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-5116, Fax: +82-31-219-5124, E-mail: jhpamc@hanmail.net

1. 서론

빌헬름 뢰트겐(Wilhelm Conrad Röntgen, 1923)이 1895년 엑스선을 발견하고 1901년 노벨상을 수상한 이후 엑스선은 의학에 혁명적인 변화를 가져왔다¹. 하지만 엑스선의 의학적 이용 후 많은 부작용이 관찰되어 왔고 이에 대한 논란은 현재까지 지속되고 있다.

아직도 높은 국내의 흡연인구와 환경오염으로 발생하는 폐암을 흉부엑스선 검사로 조기에 검진하고자 하는 시도들이 있어왔으나 폐암의 생존율 향상에 도움을 주지 못하는 것으로 규명되었다^{2,4}. 최근 폐암에 대한 저선량 흉부CT 검진이 연구되고 있고 임상적 도입이 시도되고 있다. 이에 저선량 흉부CT 검진의 유용성과 문제점에 대하여 기술하고자 한다.

2. 본론

1) 폐암 선별검사로써 저선량 흉부CT 검진의 유용성

미국국립암연구소(National cancer institute)의 후원으로 시행한 국가폐암검진연구(The national lung cancer screening trial, NLST)에서 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사가 폐암 사망률은 낮출 수 있다고 보고되어 이 연구를 기준으로 폐암 선별검사를 임상적으로 적용하고자 하는 시도들이 이루어지고 있다⁵.

NLST연구는 30갑년 이상 흡연력을 가진 55~74세 인구집단(금연한지 15년이 경과하지 않은 과거 흡연자는 포함)을 폐암 고위험군으로 정의하였고 53,439명의 대규모 대상군에 대하여 폐암 선별검사를 진행하였다⁵. 이 NLST연구에

서 1년 주기로 3번 저선량 흉부CT 선별검사를 실시하여 폐암특이사망률을 20% 낮추었고, 전체 사망률이 6.7% 감소하였다고 보고하였다⁵.

현재까지 저선량 흉부CT에 의한 선별검사로 폐암사망률 및 전체 사망률을 낮춘다는 보고는 NLST 연구가 유일하지만 NLST가 가장 잘 고안되고 가장 대규모로 시행된 연구이므로 미국흉부학회에서는 NLST의 폐암 선별검사 기준을 근거로 하여 임상적 적용을 시도하고 있다⁶.

폐암 선별검사에 관한 기존의 연구들 중 유럽에서 보고된 세 연구에서는 NLST 연구의 결과가 재현되지 못하였고 현재 유럽에서 대규모의 임상연구(NELSON trial)가 진행되고 있다⁷⁻¹⁰. NLST의 선별기준과 약간의 차이를 보이는 기준을 적용하였던 DANTE 연구의 대상자(남자, 60~74세, 20갑년 이상의 흡연력을 가진 현재 또는 과거흡연자), DLCST 연구의 대상자(50~70세, 20갑년 이상의 흡연자, 과거흡연자는 50세 이후에 금연하였고 금연 기간이 10년 이내인 경우), 및 MILD 연구대상자(49세 이상, 20갑년 이상 흡연자, 과거흡연자는 금연 기간이 10년 이내인 경우)에서는 저선량 흉부CT 선별검사가 폐암 사망률을 낮출 수 없었다^{7,9}. 물론 DANTE, DLCST, MILD 연구들은 충분한 대상자가 모집되지 못하여 정확한 통계적 검증이 어렵다는 제한점을 가지고 있다^{7,9,11}. DANTE, DLCST, 및 NLST를 포함하는 메타분석에서는 NLST가 가장 대규모 연구(저선량 흉부CT 선별검사군 26,309명, 흉부엑스선군 26,035명)였기 때문에 결과에 주요한 영향을 미쳤고 저선량 흉부CT 폐암 선별검사가 폐암특이사망률을 감소시켰지만 전체 사망률을 낮추지 못한 것으로 보고되었다¹¹.

2) 폐암 선별검사로 저선량 흉부CT 검진의 문제점

현재까지 폐암 선별검사의 대상군과 저선량 흉부CT의 검사주기에 대하여 많은 논란이 있고 일치된 권고안이 나오지 못하고 있다. 하지만 많은 병원들이 상업적인 목적으로 저선량 흉부CT 선별검사를 NLST에서 제시한 대상군에 제한하지 않고 확대 적용하고 있다. NLST에서 정의되었던 고위험군 이외의 대상군에게 저선량 흉부CT 선별검사를 확대 적용하는 것은 근거가 없다. 이에 미국흉부학회에서는 폐암 고위험군이 아닌 집단에서 저선량 흉부CT 선별검사를 시행하지 말고 폐결절에 대해서도 진료지침에 근거하지 않고 필요 이상으로 긴 기간 혹은 잦은 주기의 흉부CT검진을 하지 말 것을 권고하고 있다¹².

폐암의 사망을 낮추는데 있어 금연이 가장 중요한 요소이지만 NLST연구에서 저선량 흉부CT 선별검사가 금연에는 영향이 없는 것으로 나타났다¹³. 그리고 방사선피폭, 위양성, 및 과진단이 저선량 흉부CT 선별검사의 중요한 위해 요소가 될 수 있지만 이에 대한 정확한 판단은 아직도 이루어지고 있지 않다¹⁴. 또한 소수인종과 여성을 주 대상으로 한 연구도 아직까지 시행되지 않고 있다¹¹.

저선량 흉부CT 폐암 선별검사를 시행할 경우는 방사선피폭, 위양성, 및 과도진단 등 주요 부작용이 고려되고 환자에게 충분한 설명이 이루어져야 한다¹¹. NLST를 포함한 최근의 메타분석은 폐암고위험군에서 저선량 흉부CT 폐암 선별검사는 폐암특이사망률의 감소와 연관이 있지만 비용적인 효용성과 잠재적인 위험성에 대한 보다 심도 깊은 연구가 필요하다는 결론을 내놓았다¹⁴.

3) 저선량 흉부CT 검진의 위해 요소

(1) 과진단(Overdiagnosis)

환자가 다른 원인에 의하여 사망하기 전에 증상이 없거나 임상적으로 문제가 되지 않는 암을 선별검사에 의하여 진단하는 경우를 과진단이라 한다¹⁵. 선별검사에서 과진단(overdiagnosis)은 향후 임상경과에 영향이 없는 폐암의 발견으로 불필요한 치료와 검사합병증 및 의료비용을 초래하게 된다¹⁶.

미국에서 시행된 1,047명의 부검연구에서 사망 2개월전 흉부CT가 시행된 환자들에서 발견된 폐결절의 10%가 폐암으로 진단되어 흉부CT시행에서 과진단의 가능성이 제시되었다¹⁷. 호주에서 시행된 24,708명의 부검연구에 의하면 217명의 폐암 환자가 발견되었고 50명은 폐암이 아닌 외인사(unnatural deaths)가 사인이었다¹⁵. 167명이 폐암에 의한 자연사(natural deaths)에 의하여 사망하였으며 이 중 107명에서 폐암이 사망에 기여하였다고 보고하며 폐암검진에 있어 과진단의 위험성을 경고하였다¹⁵.

유럽에서 진행된 한 연구는 저선량 흉부CT로 발견되는 폐암의 25%정도가 서서히 진행되는 혹은 잠복상태의 폐암으로 폐암 선별검사에서 과진단의 위해성을 보고하였다¹⁸. NLST연구의 분석도 저선량 흉부CT 선별검사에서 발견된 폐암환자의 18%는 임상적으로 문제가 없는 휴면 상태의 폐암(indolent cancer)으로 저선량 흉부CT에서 과진단의 위해성이 지적되었다¹⁶.

(2) 위양성(False positive)

폐암 선별검사의 양성자는 추적 영상 촬영이 시행되고, 때로는 기관지내시경, 세침생검, 혹은 수술과 같은 침습적인 절차가 시행되기 때문에 높은 위양성률은 주요 위해 요소가 된다.

저선량 흉부CT 선별검사의 양성률은 양성 판정기준에 따라 다양한 결과를 보여준다.

5 mm 이상의 비석회화결절을 양성으로 판정한 연구들은 저선량 흉부CT 선별검사의 양성률을 18~53%로 보고한다^{19,22}.

NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 시행군의 양성률은 27.3%였고, 흉부엑스선 시행군의 양성률은 9.2%였다⁵. 이 중 폐암진단율은 저선량 흉부CT 선별검사군은 1.1%였고 흉부엑스선 시행군은 0.7%로 보고되어 저선량 흉부CT 선별검사가 높은 위양성률의 위해성이 있음을 보여주었다⁵. 또한 NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 양성자 중에서 52.9%가 침습적인 조직검사를 받았고 73.1%가 추가 흉부CT촬영을 하게 되었다⁵.

(3) 방사선 위험(Radiation risk)

방사선 피폭에 의한 손상은 세포에서 회복될 수 있지만, DNA이중나선의 절단은 쉽게 회복되지 못하고 이 구조의 손상은 점돌연변이(point mutations), 염색체전좌(chromosomal translocations) 및 유전자 융합(gene fusion) 등의 과정을 거쳐 암발생을 유도할 수 있다²³.

현재까지 방사선 피폭에 의한 위험은 주로 원폭 생존자 및 방사선 종사자 노출에 대한 연구에 근거하여 추론하고 있다. 미국에서 전체 암발생의 1.5~2%는 CT촬영에 의한 방사선피폭에 의한 것으로 보고된다^{23,24}. Brenner²⁵에 의하면 50~75세 미국 인구에서 흡연자와 과거 흡연자 중 약 50%가 매년 CT로 검진을 받는다면 방사선과 연관된 폐암 발생은 약 1.8% (95% 신뢰구간: 0.5~5.5) 증가하는 것으로 예측하였다. 특히 젊은 연령에서는 세포가 분열을 더 잘하고 향후 발암인자에 노출 기간이 더 길기 때문에 방사선 피폭의 위험성은 더 증가할 수 있다²³. 영국에서 진행된 후향적 코호트 조사에 의하면 15세 이전에 50~60 mGy의 방사선에 노출되면 백혈병(leukemia)과 뇌암(brain cancer)이 3배 더 발생할 수 있고 10세 이전에 두경부 CT를 찍게 되면 향후 10년간 10,000명당 백혈병(leukemia) 1명과 뇌암(brain cancer) 1명이 추가적으로 발생할 수 있음이 보고되었다²⁶.

저선량 흉부CT를 1회 검사할 때 노출되는 방사선량은 0.6~1.5 mSv 정도이고 저선량 흉부CT 선별검사를 3년간 시행하면 개인 평균 누적방사선 피폭량은 6~8 mSV로 추정되며, 이 정도의 피폭에 의하여 10~20년 후 2,500명 중 1명의 암 발생이 있을 것으로 보고된다^{11,27}.

3. 결론

최근 시행된 NLST연구는 폐암 고위험군(최소 30갑년 이상의 55~74세의 흡연자 또는 금연한지 15년이 경과하지 않은 과거 흡연자)에서 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사가 폐암사망률을 감소시켰다고 보고하였다⁵. 하지만 유럽에서 시도된 주요 연구들에서는 저선량 흉부CT 폐암 선별검사가 NLST와 다르게 폐암사망률의 감소를 보여주지 못하였다^{7,9}. 메타분석 결과들은 저선량 흉부CT가 폐암특이사항률은 감소시켰지만 전체사망률을 낮추지 못하였고 위양성 및 방사선위험 등 위해 요소에 대한 안정성 규명이 필요한 것으로 보고하였다^{11,14}. 따라서 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사는 추가적인 검증이 필요한 것으로 사료된다.

4. 감사의 글

본 연구는 환경부의 생활공감 환경보건기술개발사업에서 지원받았습니다(과제번호 2015001350002).

References

1. Daniel TM. Wilhelm conrad röntgen and the advent of thoracic radiology. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1212-4.
2. Marcus PM, Bergstralh EJ, Kramer BS, Fontana R. The mayo lung project lung cancer mortality findings are unlikely to be biased by a volunteer effect. *Eur J Epidemiol* 2011;26:503-4.
3. Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York Study. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2356-62.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the mayo lung project. *Cancer* 1991;67(4 Suppl):1155-64.
5. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1980-91.
6. Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA, Au DH, Fennig K, Lamb CR, et al. An official American thoracic society/American college of chest physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:881-91.
7. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1166-75.
8. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised danish lung cancer screening trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
9. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
10. Veronesi G. Lung cancer screening: the European perspective. *Thorac Surg Clin* 2015;25:161-74.
11. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer: systematic review to update the U.S. preventive services task force recommendation. Rockville (MD): U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews; 2013.
12. Wiener RS, Ouellette DR, Diamond E, Fan VS, Maurer JR, Mularski RA, et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: the choosing wisely top five list in adult pulmonary medicine. *Chest* 2014;145:1383-91.
13. Park ER, Gareen IF, Japuntich S, Lennes I, Hyland K, DeMello S, et al. Primary care provider-delivered smoking cessation interventions and smoking cessation among participants in the national lung screening trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1509-16.
14. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001991.
15. Manser RL, Dodd M, Byrnes G, Irving LB, Campbell DA. Incidental lung cancers identified at coronial autopsy: implications for overdiagnosis of lung cancer by screening. *Respir Med* 2005;99:501-7.
16. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:269-74.
17. Dammas S, Patz EF Jr, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001;33:11-6.
18. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durlì I, Bertolotti R, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:776-84.
19. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, McGregor M, Chung TB, Patsios D, et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung Cancer* 2010;67:177-83.
20. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer* 2008;61:340-9.
21. Tsushima K, Sone S, Hanaoka T, Kubo K. Radiological diagnosis of small pulmonary nodules detected on low-dose screening computed tomography. *Respirology* 2008;13:817-24.

22. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-65.
23. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
24. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J* 2014;44:217-38.
25. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231:440-5.
26. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505.
27. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29.

이재승

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 천식COPD 센터

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. Eosinophilic inflammation is thought to be a characteristic feature of asthma rather than COPD. However, studies have shown that a subset of COPD patients with eosinophilic airway inflammation exists. Higher sputum and blood eosinophil counts are associated with increased corticosteroid responsiveness in COPD patients. Recent studies suggest that blood eosinophils show promise to not only serve as a biomarker for predicting reduction in exacerbations with inhaled corticosteroid therapy but also as a biomarker for predicting risk of pneumonia with such therapy. A cutoff of 2% or more blood eosinophil seems to hold the most promise as a biomarker for prediction of several outcomes including exacerbation reduction, safe withdrawal of steroids, response to systemic steroids. Blood eosinophil measurements may be useful for selecting patients for different therapeutic approaches. However, there are still a number of issues that need to be resolved regarding eosinophils as biomarkers in COPD.

Key Words: COPD, Eosinophil, Biomarker, Steroid

Corresponding author: Jae Seung Lee, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

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

1. 서론

바이오마커란 ‘정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 그리고 치료방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표’로 정의된다¹. 폐활량 검사에서의 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)은 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 현장에서 환자 맞춤 치료에 사용될 수 있는 바이오마커는 전무한 실정이다. 최근 혈액 호산구 숫자에 따른 흡입스테로이드 치료 효과와 COPD 환자의 예후에 대한 여러 연구가 발표되어 이를 정리해 보고자 한다.

2. 호산구 생리

호산구의 생리적 역할로는 감염에 대한 면역반응, 조직 개형(tissue remodeling), 종양감시(tumor surveillance)나 다른 면역세포의 유지에 관여하는 것으로 알려져 있으나 아직 밝혀지지 않은 부분이 많다². 호산구는 골수에서 gran-

ulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)와 interleukin (IL)-3, IL-5의 영향으로 골수 조혈모세포에서 분화된다³. 말초혈액에서 전체 백혈구의 1~5%를 차지하며 정상 말초혈액 호산구 수는 500/ μ L 이하로 알려져 있다. 인종에 따른 정상 호중구 수의 차이가 호산구 비율에 영향을 주기 때문에 인종에 따라 말초혈액의 정상 호산구 비율은 차이가 있을 수 있다⁴. 또한 말초 혈액 호산구 수는 정상인에서도 하루 중 시간이나 요일에 따라 변이가 있다^{5,7}. 호산구는 혈액보다는 조직에서 수백배 이상 많이 존재하며, 주로 소화기, 비장, 림프절, 흉선, 유선과 자궁에 많이 분포한다⁸. 호산구의 조직 침윤은 eotaxin에 의해 매개되는데, 호산구의 기도 동원(recruitment)은 Th-2 세포에서 분비되는 IL-4와 IL-13과 같은 사이토카인에 의해 매개된다². 조직 내 호산구의 비정상적인 증가는 조직 및 장기의 손상을 유발하게 되며, 이는 호산구 과립에서 분비되는 여러 가지 물질에 기인한다. 호산구는 4가지 특징적인 단백질인 주염기단백질(major basic protein, MBP), 호산구 과산화효소(eosinophil peroxidase, EPO), 호산구 양이온단백질(eosinophil cationic protein, ECP)과 eosinophil derived neurotoxin (EDN)이 과립에 저장되었다가 분비된다. ECP는 세포막에 부착하여 투과성을 변화시키고 활성산소를 증가시키며, MBP는 폐포 상피세포를 손상시켜 염증 반응을 유발할 수 있다. 면역글로불린과 보체 및 사이토카인에 의하여 활성화 된 호산구는 여러 종류의 사이토카인(IL-2, 3, 4, 5, 10, 12, 13, 16, 25, TGF- α/β 등)과 케모카인(RANTES, eotaxin, MCP-3, MIP-1 α 등) 및 지질 유래 매체(PAF, cysteinyl leukotrienes)를 분비하여 다양한 생리학 변화를 야기한다³.

3. COPD 병인에서 호산구의 역할

호산구에 의한 기도 염증은 주로 천식의 병인에서 중요한 역할을 하는 것으로 간주되고, COPD는 주로 호중구, 대식세포, CD8+T 림프구에 의한 염증반응으로 인한 세기관지염과 폐기종에 의해 발생하는 것으로 알려져 왔다⁹. 그러나 COPD에서도 호산구성 기도 염증이 병인에 중요하게 관여할 수 있음이 여러 연구에서 보고되었다¹⁰⁻¹⁵. 한 연구에 따르면 만성기관지염이 동반된 COPD 환자에서 기관지 조직검사에서 호산구의 증가가 관찰되지만 기관지폐포세척액에서의 eosinophil cationic protein (ECP)는 천식에 비해 낮은 것을 보여주어 천식에 비해 COPD에서는 호산구의 활성화가 낮을 가능성을 보여주었다¹¹. 그러나 중등도에서 중증 COPD 환자에서 시행된 다른 연구에서는 천식 환자보다 높은 ECP 증가를 보여 중증 COPD에서도 호산구의 활성이 증가할 가능성을 보여주었다¹²⁻¹⁶. 최근 발표된 유전자 발현 연구에서 COPD 환자와 천식 환자의 기도상피세포의 유전자 발현의 변이에 상당한 공통성이 있으며, COPD 환자의 일부에서도 Th2 염증에 관련된 유전자의 변이가 관찰되어 천식의 병력이 없는 COPD 환자에서도 Th2 염증반응이 중요한 역할을 할 가능성을 보여주었다¹⁶.

COPD에서 호산구성 기도 염증의 발생원인은 확실하지 않으며, 그 동안 주로 비가역적 기도폐쇄에 천식의 요인이 동반된 것으로 여겨져 왔다⁹. 그러나 대부분의 연구에서 천식의 가능성이 있는 환자를 제외했음에도 COPD 일부 환자에서 호산구성 기도 염증이나 호산구 증가가 관찰되어 단순히 천식이 동반된 것만으로는 설명하기 힘든 점이 있다. 흡연이나 다른 기전에 의한 기도 점막에 증가된 호중구에 의한 호산구의 유입을 일으킬 수 있을 것으로 보이지만 일부 환자에서 보이는 매우 높은 객담 호산구 증가를 설명하기는 힘들다. 다른 가설로는 호산구성 기관지염에 의한 폐기능 저하로 COPD가 발생할 가능성이 제시되고 있다¹⁰.

4. 호산구성 기도염증의 측정

호산구성 기도염증은 기관지내시경 조직검사를 통해 평가될 수 있으나, 침습적인 검사로 실제 임상에서 사용되기에는 어려운 실정이다. 객담 세포검사를 통한 호산구 수와 백혈구에서 호산구의 비율 측정은 조직검사와 호산구성 염증 정도와 좋은 연관성을 보이는 것으로 알려져 호산구성 기관지염, 천식의 진단 및 치료에 유용한 바이오마커로 알려져 있다¹⁷⁻¹⁹. 일반적으로 객담 백혈구 수에서 3% 이상의 호산구가 관찰될 경우에 호산구성 기도 염증이 있는 것으로 간주한다²⁰. 유도객담 검사는 비교적 비침습적으로 기도의 호산구성 염증을 모니터링 할 수 있으나 숙련된 전문가와 검사 장비가 필요하고, 고장성 생리식염수 흡입으로 인한 기도 수축의 위험과 적절한 객담을 얻지 못하는

경우가 많아 실제 임상에서 제한적으로 사용되고 있다²¹. 유도객담 호산구 측정의 어려움으로 최근에는 측정이 간편하고 대부분의 병원에서 사용할 수 있는 혈액 호산구 수를 측정하여 호산구성 기도염증의 대체표지자(surrogate marker)로 활용하고 있다. 혈액 호산구 수와 객담 호산구 수는 중등도 정도의 상관성을 보이고, 2% 이상의 객담 호산구 증가를 예측하는데 85% 정도의 정확성을 보이는 것으로 보고되었다²².

호산구성기도 염증의 다른 바이오마커로는 호기 산화질소(fractional exhaled NO, FeNO) 측정 천식 환자를 대상으로 많이 연구되었다. 호기 산화질소는 측정이 쉽고 빠르며 비침습적인 장점이 있다. 천식에서 호기 산화질소는 스테로이드 치료 반응성을 예측하고 천식 조절 정도를 평가하는데 유용한 것으로 알려져 있다²³. COPD 환자에서 FeNO가 증가된 경우 흡입 스테로이드 치료에 반응이 좋다는 연구 결과가 있었으나²⁴, 다른 연구에서는 FeNO가 객담 또는 혈액 호산구 수와 연관성을 보이지 않아 COPD에서 바이오마커로서의 의의에 대해서는 확실치 않은 상태이다²⁵.

Periostin은 IL-13을 포함하는 다양한 자극에 의해 기관지 상피세포에서 분비되는 단백질로 Th2 면역반응과 높은 연관성을 가지는 것으로 알려져 있다²⁶. Periostin은 천식 환자에서 anti-IL-13 치료제인 Lebrikizumab의 효과를 예측할 수 있는 유용한 바이오마커로 알려졌다²⁷. 국내 COPD 환자 대상 KOLD 코호트 연구에서 혈액 호산구 수와 함께 혈장 periostin이 흡입 스테로이드 치료 반응을 예측할 수 있는 바이오마커로서의 가능성을 보여 주었으나 이에 대해서는 추가적인 전향적 연구로 검증이 필요하다²⁸.

5. 혈액 호산구에 의한 COPD 표현형 분류

안정 상태의 COPD 환자의 약 10~40%에서 객담에서 호산구 증가가 관찰되는 것으로 보고되고 있다¹⁰⁻¹³. 또한 COPD 악화 시에 호산구성 기도 염증은 더욱 증가할 수 있다^{14,15}. COPD의 표현형 분류에서 혈액 호산구는 2%를 기준으로 객담 호산구의 3% 이상 증가를 잘 예측하는 것으로 여겨지고 있다²⁹. 최근 유럽에서 시행된 ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End points) 코호트 연구에서 1,483명의 COPD 환자 중에 3년 동안 혈액 호산구가 2% 이상으로 지속되는 경우가 37%, 2% 이상과 미만으로 변화를 보이는 경우가 49%, 2% 미만으로 지속되는 경우가 13.6%로 보고되었다³⁰. 3년 동안 지속적으로 혈액 호산구가 2% 이상인 COPD 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 고령의 남성이 많았고, 현 흡연자는 적었으며 비교적 폐기능이 좋고 증상이 적었다. 또한 추적기간 동안 혈액 호산구가 2% 미만이 지속되는 COPD 환자에서 폐기종의 진행이 빨랐다³⁰. 또한 혈액 호산구가 2% 이상일 경우 급성악화의 위험이 증가하고 사망률이 높을 수 있음을 보고하고 있다³¹⁻³⁴. 최근 COPD 악화에 대해서도 4가지 표현형(세균성, 바이러스성, 호산구성과 pauci-inflammatory)으로 분류가 제시되고 있는데, COPD 악화 환자의 28%에서 객담 호산구의 증가가 관찰되었다²⁹.

6. 혈액 호산구에 의한 COPD 치료 약제 반응

흡입 또는 경구 스테로이드는 천식과 COPD 환자의 항염증 치료의 근간을 이루고 있다. 천식에서 스테로이드는 호산구성 기도 염증을 감소시키고 악화를 예방하는데, COPD에서도 객담 호산구가 증가된 경우 흡입스테로이드에 치료 반응이 좋은 것으로 알려져 있다^{35,36}. 또한 천식과 유사하게 COPD 환자에서 객담 호산구를 정상화시킴으로써 악화를 예방할 수 있음을 보여 주었다¹⁵. 최근 혈액 호산구 비율에 따른 흡입스테로이드/지속성베타항진제의 효과에 대한 대규모 임상연구의 후향적 분석 결과가 보고되고 있다. Pavord 등³⁷은 fluticasone propionate/salmeterol 복합제와 지속성 항콜린제, 지속성 베타항진제 또는 위약과의 비교 임상연구인 INSPIRE, TRISTAN, SCO 30002 임상 시험 결과를 혈액 호산구 비율에 따라 분석하였다. 혈액 호산구가 2% 이상인 환자군에서 fluticasone propionate/salmeterol 복합제가 tiotropium이나 위약에 비해 유의하게 악화를 감소시켰다. 이에 반해 혈액 호산구가 2% 미만인 경우 투여 약제간 악화 빈도 감소에는 차이가 없었다³⁷. Beclomethasone dipropionate와 formoterol fumarate와 formoterol을 비교한 FORWARD 연구의 post-hoc 분석에서는 대상환자의 혈액 호산구수를 4분위로 나누어 분석할 때, 혈중 호산구가 279개 이상인 환자군에서 Beclomethasone dipropionate와 formoterol fumarate 복합제가 formoterol 단독

에 비해 유의하게 악화 빈도를 감소시키고, 폐기능과 삶의 질을 개선시켰다³³. 또한 ISOLD 연구의 pos-hoc 분석에서도 혈액 호산구가 2% 이상인 COPD 환자군에서 fluticasone propionate가 위약에 비해 유의하게 폐기능 감소가 적었으나, 혈액 호산구가 2% 미만인 COPD 환자군에서는 폐기능 감소에 차이가 없었다³⁸. 최근 시행된 COPD 환자에서의 흡입 스테로이드 중단에 대한 WISDOM 연구에서 혈액 호산구 수가 4% 이상이거나 300개 이상인 환자군에서는 흡입 스테로이드 중단 시 악화 빈도가 유의하게 증가함을 보여 주어 대상 환자군의 특성과 연구 결과 변수에 따라 혈액 호산구의 cut-off 값이 다름을 보여주었다³⁹. COPD 급성악화 치료에서도 혈액 호산구 수가 2% 이상인 환자에만 선택적으로 전신 스테로이드 투여하는 것이 모든 환자에게 전신 스테로이드 투여하는 것과 비교하여 치료 성공률에는 차이가 없어 경증 또는 중등증 COPD 악화 환자에게 불필요한 스테로이드 투여로 인한 부작용을 줄일 수 있음을 보고하였다⁴⁰.

7. 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 보여 주고 있다. 그러나 혈액 호산구가 기도내 호산구성 염증반응을 잘 대변하지 못하고, 인종 뿐만 아니라 개인별 변이가 있어 일률적인 기준값으로 표현형을 나눌 수가 없는 제한점이 있다. 또한 혈액 호산구에 따른 치료제의 효과에 대한 전향적 임상 연구가 없어 아직까지 COPD 진료 지침에 반영되어 있지 않다. 향후 혈액 호산구에 따른 흡입 스테로이드나 새로운 약제의 효과에 대한 전향적인 연구를 통해 유용성을 규명해야 할 것으로 보인다.

References

1. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for industry: E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2008.
2. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
3. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:357-75.
4. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;146:486-92.
5. Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for “eosinophilic asthma?”. *J Asthma* 2012;49:807-10.
6. Statland BE, Winkel P, Harris SC, Burdsall MJ, Saunders AM. Evaluation of biologic sources of variation of leukocyte counts and other hematologic quantities using very precise automated analyzers. *Am J Clin Pathol* 1978;69:48-54.
7. Sennels HP, Jørgensen HL, Hansen AL, Goetze JP, Fahrenkrug J. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:532-41.
8. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;324:1110-8.
9. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
10. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:34-51.
11. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;

- 92:537-48.
12. Gibson PG, Woolley KL, Carty K, Murree-Allen K, Saltos N. Induced sputum eosinophil cationic protein (ECP) measurement in asthma and chronic obstructive airway disease (COAD). *Clin Exp Allergy* 1998;28:1081-8.
 13. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:878-82.
 14. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646-52.
 15. 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.
 16. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:758-66.
 17. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, van der Mark TW, Koëter GH, Postma DS. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000;15:109-15.
 18. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:39-47.
 19. Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest* 2006;129:1344-8.
 20. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1172-4.
 21. ten Brinke A, de Lange C, Zwinderman AH, Rabe KF, Sterk PJ, Bel EH. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:749-53.
 22. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015;70:115-20.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Hynes G, Brightling C, Bafadhel M. Fractional exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2015;46:PA3993.
 26. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647-54.e10.
 27. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
 28. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;11:23-30.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Pavord ID. Late-breaking abstract: blood eosinophil count as a biomarker of ICS effectiveness in reducing exacerbation rates in COPD. *Eur Respir J* 2014;44 Suppl 58:2817.
 32. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
 33. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;

192:523-5.

34. Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Rijcken B, Postma DS. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1869-74.
35. 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.
36. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:193-8.
37. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118-25.
38. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016;47:1374-82.
39. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:390-8.
40. 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.

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 대한의학학술지편집인협의회에서 제정한 ‘의학논문 출판 윤리 가이드라인(http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html)’을 따른다.

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구소 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

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

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

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

• 학술 언어(Language)

원고는 한글로 작성한다. 의학용어는 대한의사협회에서 발행한 의학용어집(최신개정판)을 표준으로 한다. 번역어가 있는 경우 번역어 사용을 원칙으로 하나 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 5, Number 1 January, 2017

발 행 일: 2017년 1월 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)