



ISSN 2287-7614

www.olderf.org

OLD 폐쇄성폐질환

Volume 06 | Number 01 JANUARY 2018

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 06 | Number 01

JANUARY 2018



- I. COPD 환자 종합평가에 FEV₁은 꼭 필요한가?
- II. COPD 종합평가에 FEV₁ 역할 필요하다
- III. COPD와 동반된 기관지확장증
- IV. 만성폐쇄성폐질환에서 심부전증과 관상동맥질환
- V. 말기 COPD 환자를 위한 완화의료적 접근과 임종기 돌봄
- VI. 금연 치료의 비약물요법과 약물요법
- VII. 천식 환자 면역요법의 최신지견
- VIII. 권역 호흡기 전문질환센터 소개
- IX. 대기오염과 호흡기질환: 단기영향
- X. 대기오염과 호흡기질환: 장기영향



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

폐쇄성폐질환 연구원

목 차

I. COPD 환자 종합평가에 FEV ₁ 은 꼭 필요한가?	1
엄수정 (동아대학교 의과대학 호흡기내과학교실)	
II. COPD 종합평가에 FEV ₁ 역할 필요하다	7
김기욱 (부산대학교 의과대학 내과학교실, 부산대학교병원 호흡기알레르기내과)	
III. COPD와 동반된 기관지확장증	11
이진국 (가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과)	
IV. 만성폐쇄성폐질환에서 심부전증과 관상동맥질환	15
김유일 (전남대학교 의과대학 내과학교실)	
V. 말기 COPD 환자를 위한 완화의료적 접근과 임종기 돌봄	22
박소영 (경희대학교병원 호흡기내과)	
VI. 금연 치료의 비약물요법과 약물요법	28
천은미 (이대목동병원 호흡기내과)	
VII. 천식 환자 면역요법의 최신지견	33
김민혜 (이화여자대학교 의과대학 내과학교실 알레르기내과)	
VIII. 권역 호흡기 전문질환센터 소개	39
이관호 (영남대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과, 영남대학교병원 권역 호흡기 전문질환센터)	
IX. 대기오염과 호흡기질환: 단기영향	43
박혜경 (부산대학교 의과대학 내과학교실)	
X. 대기오염과 호흡기질환: 장기영향	48
조용숙 ¹ , 김우진 ²	
(¹ 경희대학교 의과대학 경희대학교병원 호흡기내과, ² 강원대학교병원 호흡기내과)	

I COPD 환자 종합평가에 FEV₁은 꼭 필요한가?

엄수정

동아대학교 의과대학 호흡기내과학교실

In totally revised version of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 document, the degree of airflow limitation was excluded from patient assessment ABCD system. The claimed reasons for this change were because FEV₁ by itself lacks sufficient precision to be used clinically as a predictor and exacerbation history is the most powerful predictor of COPD exacerbation. Though GOLD ABCD classification had been introduced to reflect heterogeneity of COPD, considering air flow obstruction and exacerbations at the same time as a risk predictor made the classification heterogeneous, difficult to apply. The revised GOLD ABCD 2017 is simpler and more accessible to various levels of health care system than FEV₁ based version. However, there are concerns that the new ABCD is expected to shift significant proportion of patients from grades C and D to A and B. Initial treatment choice of Patients with severe air flow limitation and without frequent previous exacerbations will be LAMA or LABA alone instead of LABA/LAMA. Although the new step-up system is expected to complement the reduction, the impact of this change need more research.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Assessment, Stratification, FEV₁

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

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

Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-242-5842, E-mail: sjum@dau.ac.kr

1. 서론

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)는 1998년 설립되었는데 목적은 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 질환에 대한 교육을 활성화하고 전 세계적으로 진단과 치료의 기준을 제시하기 위함이었다. 2001년에 첫 번째 지침서를 발간한 이래 약 5년마다 개정되어 왔으며 그 설립기준에 맞게 전 세계적으로 영향력을 가진 지침으로 발전되었다. 최근 2017년도에 GOLD 지침에 큰 변화가 있었는데, 이는 FEV₁을 환자 평가법에서 제외한 것이다¹. GOLD 기준이 생긴 2001년 이후 10여 년 동안 FEV₁이 유일한 환자 평가 도구였다는 점을 감안하면 이는 파격적 결정이다. GOLD 위원회에서는 FEV₁을 제외하고자 결정한 배경에 대한 근거는 부족하다고 기술하고 있는데 이후 FEV₁을 제외하는 것이 더 좋은가 나쁜가에 대해 수많은 논쟁이 있다. 여러 COPD 코호트 연구자들은 개정 전의 평가법과 개정 후 평가법에 대한 비교 연구를 시행하고 있으며 이미 발표된 자료도 있다. 본 고찰에서는 COPD 환자의 평가에서 FEV₁의 의미와 진료 지침에서의 역할에 대해서 살펴보고자 한다.

2. GOLD 지침과 FEV₁

COPD 환자를 평가하는 목적은 기류제한의 중증도 및 기류제한이 환자에게 미치는 영향, 즉 증상과 삶의 질을 평가하고 악화나 입원, 사망과 같은 중요 위험도를 예측하여 결국 치료방향을 결정하기 위해서이다. GOLD에서 2001년 처음 진료 지침을 발간한 이후 FEV₁으로 환자를 평가하고 치료를 결정하는 체계를 제시하였으며 이는 2011년 개정 전까지 유지되어 왔다(Figure 1)². FEV₁은 그 자체가 COPD라는 질환의 정의 즉 기류제한을 의미하므로 질환을 결정하는 가장 중요한 요소이다. 기류제한의 중증도가 증가할수록 환자의 삶의 질이 떨어질 뿐 아니라 악화와 사망 위험도가 증가한다는 것은 잘 알려져 있으며 치료에 대한 반응을 평가하는 도구로써도 인식되어 왔다^{3,5}. FEV₁으로 기류제한의 중증도를 평가하는 분류 방법은 Table 1과 같다¹.

COPD 환자의 치료 목표는 증상 완화와 위험도 감소라는 두 가지 목표로 나눌 수 있으며 증상완화는 호흡곤란, 기침, 객담을 감소시키고 운동 능력을 증가시키며 삶의 질을 향상시키는 것이다. 위험도 감소는 질환의 진행을 막고 악화를 치료하고 예방하며 사망률을 감소시키는 것이다. 치료 목표와 연관되는 환자의 상태를 나타내는 여러 지표들이 개발되었는데 호흡곤란의 정도를 나타내는 modified medical research council (mMRC), St. George respiratory questionnaire (SGRQ), 6분 보행거리, 악화횟수 등이다. 이들 변수는 각 개인 수준에서 FEV₁과 연관성이 높지 않다는 것이 밝혀졌는데 특히 Agusti 등⁶이 Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) 코호트 환자 2,164명을 대상으로 분석하였을 때 같은 중증도의 기류제한이 있는 환자군 내에서 mMRC, SGRQ, 6분 보행거리, 전년도 악화횟수 및 동반 질환의 분포가 매우 다양하게 나타나 FEV₁ 한 가지로 환자 개인의 상태를 예측하기 어렵다고 보고하였다.

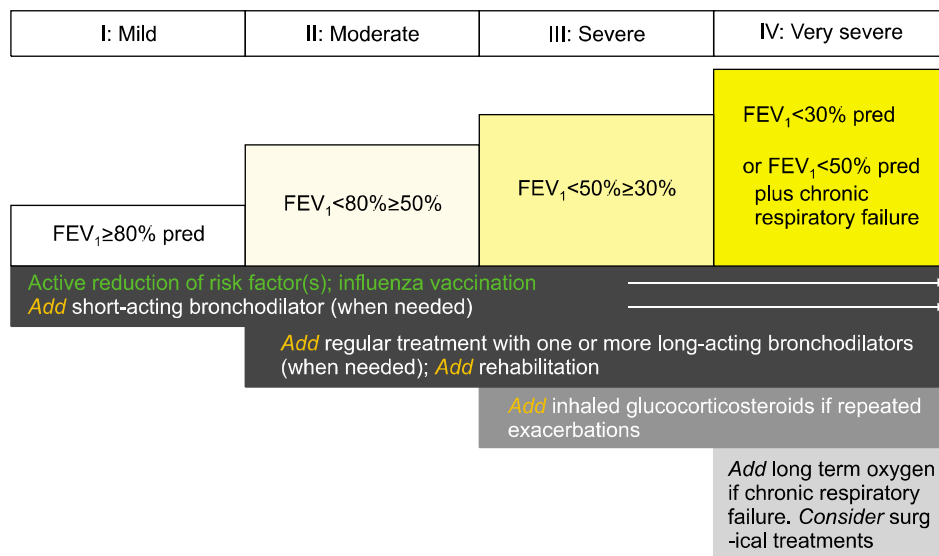


Figure 1. COPD treatment strategy according to FEV₁ (by GOLD 2006).

Table 1. Classification of air-flow limitation severity in COPD (based on post bronchodilator FEV₁)

Mild	FEV ₁ ≥ 80%pred.
Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% pred.
Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% pred.
Very Severe	FEV ₁ < 30% pred.

Reference (1).

COPD는 다양한 임상상이 존재하는 질환군으로 여겨지고 있으며 치료를 결정하는 환자 평가도구도 이러한 다양성을 반영해야 한다. 따라서 GOLD는 2011년 FEV₁뿐만 아니라 악화력, mMRC, CAT를 환자 평가에 포함시키고 ABCD군으로 분류하는 방법으로 대폭 개정하였다(Figure 2A). 이후 2017년 개정에서는 FEV₁을 제외한 평가도구를 제안하였다. 단 이는 환자의 약물치료를 결정하는 평가도구에 한한다고 하였다.

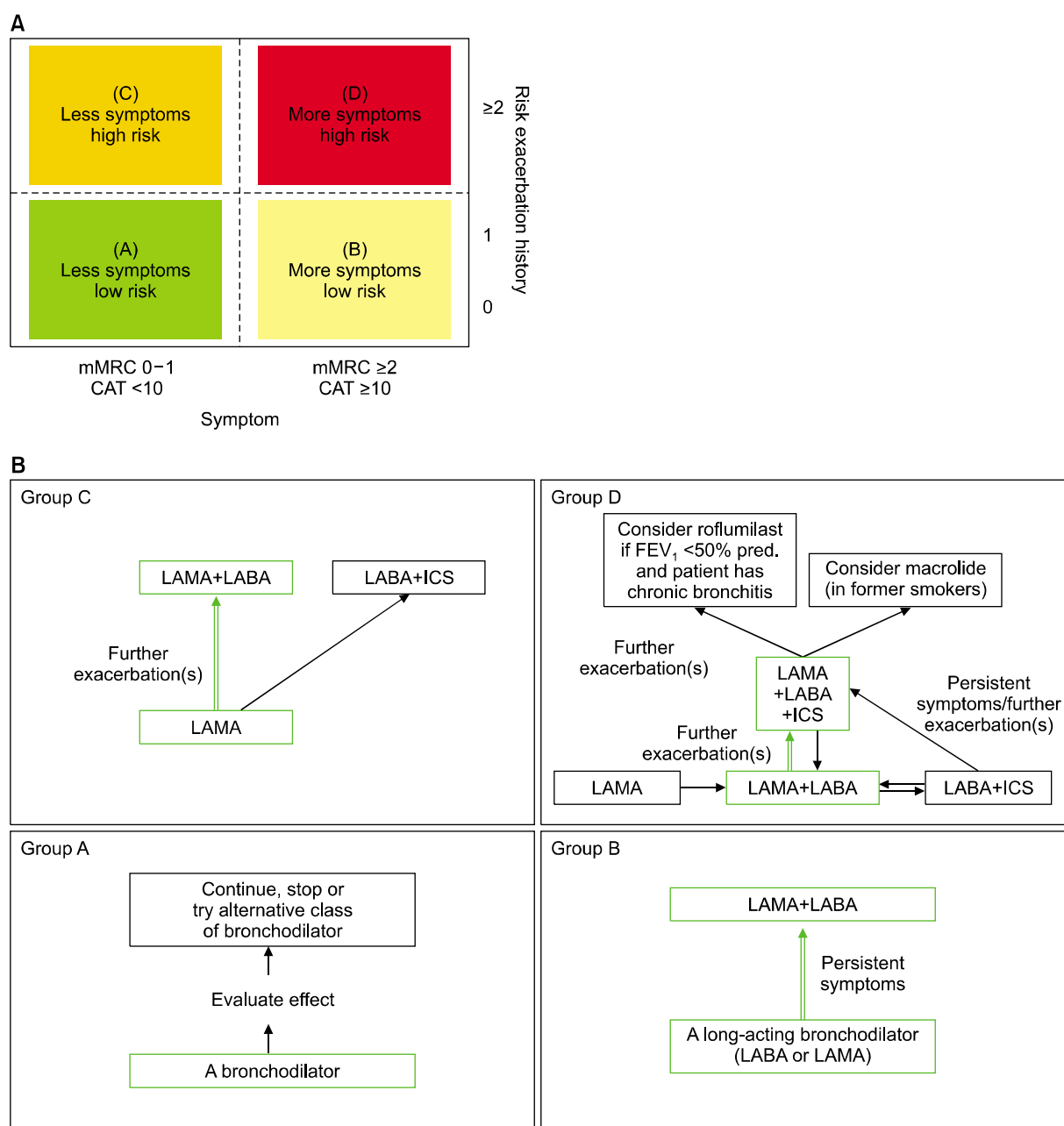


Figure 2. Revised GOLD 2017 COPD assessment method(a) and strategy of pharmacotherapy. (A) COPD assessment method, (B) Initial choice of pharmacotherapy according to revised GOLD2017 ABCD grouping. Green line: preferred treatment

3. COPD의 약물 치료와 FEV₁

1) COPD 약물치료의 목표와 FEV₁

Inhaled corticosteroid/Long acting beta agonist (ICS/LABA) 및 Long acting muscarinic antagonist (LAMA)는 3년 이상 진행된 무작위 대조군 연구(TORCH, UPLIFT)에서 증상을 호전시키고 악화를 예방하였으며 폐기능을 호전시켰으나 COPD 질병의 진행 즉 FEV₁ 감소 속도에는 영향을 미치지 못하였다^{7,8}. 두 연구는 약물 치료로 질환의 진행을 억제할 수 있는지 보고자 하였으나 실패하였다. 폐기능의 증가 혹은 감소 즉 질환의 진행 여부와 진행 정도는 환자마다 다양한데 치료 시점의 폐기능 즉 FEV₁이 질환 진행을 예측하는지에 대해서는 의문이 있다. 전향적 무작위 대조군 연구 자료들과 코호트 연구 자료들을 모아서 분석한 결과에 의하면 폐기능이 나쁜 환자보다 오히려 폐기능 상태가 좋은 환자(GOLD stage 2 이상)의 FEV₁ 감소속도가 더 빠를 수 있다는 보고가 있으며 이는 폐기능보다는 증상이나 악화 병력과 같은 다른 요인이 질환의 진행에 더욱 관여할 수 있다는 것을 보여준다⁹. COPD 치료 목표 중 위험도 감소 측면에서 볼 때, 약물 치료의 목표는 사망감소나 질환의 진행 억제 측면에는 근거가 거의 없으므로 악화 예방에 집중될 수 밖에 없고 잦은 악화 병력은 그 자체로 가장 강력한 악화 예측 인자로 알려져 있다⁵.

2) FEV₁ 제외한 환자 평가법과 환자 구성의 변화

2017년 GOLD 개정 후 새로운 지침의 영향을 알아보기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근 출판된 연구에서는 BODE 코호트 환자 중 819명의 자료를 2015년 GOLD와 2017년 GOLD로 재 분류해서 그 변화를 보고하였다¹⁰. FEV₁을 제거한 영향은 C와 D군에서 가장 뚜렷하였고 두 군의 환자가 반 수 정도 A와 B군으로 이동하였다. 즉 전체 환자군에서 A군과 B군의 비중이 예전에 비해 훨씬 증가하게 되었다. 또한 B, D군이 A, C보다 BODE 점수 및 사망률이 높았으며 사망률 예측은 예전의 지침, 즉 FEV₁을 고려한 분류 방법이 더 좋다고 보고하였다¹⁰. 유사한 결과가 계속 보고 되고 있으므로 경향은 크게 달라지지 않을 것으로 판단된다.

3) 지침으로서의 유용성과 FEV₁

GOLD는 2011년 개정 시 COPD의 다양한 임상상을 반영하여 맞춤 치료를 제공하기 위하여 환자를 ABCD군으로 나누고 위험도가 낮은 A, B군은 기관지 확장제만으로 치료하도록 권고하였고 C, D군은 ICS/LABA, 혹은 LAMA를 첫 번째 치료 선택으로 권고하였다. 하지만 여러 연구에서 A, B 군에서도 ICS를 포함한 처방 비율이 높게 나타났으며 국내 자료에 의하면 저위험군 환자의 약 50%가 ICS를 사용하고 있었다¹⁰. 진료 지침이 실제 진료 현장에서는 제대로 활용되지 못하고 있는 것이다. 특히 ICS는 폐렴 위험도를 증가시키므로 반응 군에서만 처방하기 위한 연구가 활발한 이 때에 지침서가 작동하지 않는다는 것은 심각한 문제이다.

가능한 이유로는 지침서의 복잡성이다. 특히 일차 의료 현장에서는 네 가지 요소를 고려한 환자 평가는 적용하기 힘들다. 또한 지역이나 기관에 따라서 폐기능 검사를 시행하기 힘든 경우도 많다. 실제 국내에서 시행된 COPD 적정성 평가 결과에 의하면 일반 병원이나 의원 급의 폐기능 검사 시행률은 30%에서 50% 정도이다. 이런 점을 고려하여 스페인의 2014년도 지침서에 의하면 환자를 4개의 임상상으로 나누고 임상상에 따라서 치료를 결정하는 형태로 제시하였는데 FEV₁은 포함되어 있지 않았다¹¹. 스페인에서 시행된 한 연구에 의하면 COPD를 진단한 후에 같은 환자를 호흡곤란의 정도(mMRC)와 악화 병력만으로 치료를 결정하였을 때와 2011 GOLD (FEV₁이 포함된 지침)로 치료를 결정하였을 때, 약물치료 선택의 일치도를 평가하였는데 7% 정도의 환자에서만 일치하지 않았고 나머지는 거의 일치하는 결과를 보였다¹². 환자를 평가하는 목적이 치료를 결정하는 것이므로, COPD를 진단 후 약물 치료를 결정하는 단계에서는 FEV₁을 제외하고 결정하여도 치료 선택은 크게 차이 나지 않을 것으로 보고하였다.

새로운 분류법에서 환자들이 대개 낮은 단계로 이동하여 치료 정도가 낮아지는 것에 대한 우려가 있다. 하지만 B군으로 분류된 환자라도 기관지 확장제 단독으로 치료하다가 호흡곤란이 호전되지 않거나 악화가 발생하면 치료 단계를 높이는 치료 단계 올림이라는 새로운 장치를 만들었으므로(Figure 2B) 환자에 미치는 영향에 대해서는 쉽게

예측할 수 없다. 한편, 예후 예측이라는 측면에서 GOLD에서 FEV₁을 제외한 지침을 제시한 배경이 사망률 예측을 높이려고 한 것은 아니다. 진료 지침을 의료 상황이 다양한 모든 지역과 시설의 의사들이 접근 가능하도록 하고 치료를 표준화하고자 하는 목적이 크다. 또한 COPD라는 질환의 다양성을 감안하여 치료적 접근을 세분화하고자 하는 의도로 시작하였으므로 지침에 대한 접근성은 높이면서 질환의 복잡한 면을 반영하여 치료를 세분화하는 복잡성을 모두 충족시키는 최적의 방법으로 FEV₁을 제외한 것으로 생각된다.

새로운 분류법에 대한 반론이 많은 이유는 대부분의 약물치료 연구가 FEV₁을 기준으로 시행되었기 때문이다. 특히 새로운 치료제인 LABA/LAMA의 경우 악화 병력은 1회 이하이면서 FEV₁이 50% 이하인 환자들을 대상으로 한 연구가 많고 이들 환자의 악화예방, 폐기능 증가, 증상 완화 효과가 LABA 혹은 LAMA 단독 치료보다 우수하다는 것을 입증하였기 때문이다¹¹⁻¹³. 이들 연구 대상자들은 GOLD 2017에 의하면 대부분 B group이 되는데 새로운 지침에 의하면 LABA 혹은 LAMA 단독으로 치료를 시작하게 되어있다. 하지만 새 지침에서 이들 중 증상이 심하면 LABA/LAMA로 바로 시작할 수 있다고 되어있으므로 결과는 크게 차이 나지 않을 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 여전히 FEV₁은 중요한 예후 예측 인자이므로 치료 계획을 세우고 환자를 평가할 때 배제해서는 안될 것이다.

4. 결론

COPD는 다양한 임상상이 존재하는 복잡한 질환이며 임상상에 따른 차별화된 접근 방법과 치료 선택이 중요해지고 있다. ABCD 분류법은 과거 FEV₁만으로 평가하던 방법에 비해 환자에 대한 접근을 개인 맞춤형에 가깝게 할 수 있으나 적용이 어렵고 위험도 예측면에서 더 나은 점이 없었다. FEV₁을 제외하는 개정된 지침은 환자에 대한 다양한 접근을 보다 쉽게 할 수 있도록 진료적 편의성을 증가시키면서 치료 약제 선택에 있어서는 과거와 큰 차이가 없을 가능성이 높다. 실제 환자 진료에 미치는 영향에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

References

1. Gold 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Copd [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 18]. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2006 [cited 2017 Oct 18]. Available from: www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf.
3. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.
4. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-71.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
6. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
8. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
9. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
10. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, de-Torres JP, Sicilia Torres R, González JM, et al. Comparison of 2017 and 2015 Global Initiative for Obstructive Lung Disease: impact on grouping and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. doi: 10.1164/rccm.201707-1363OC. [Epub ahead of print]
11. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149

- versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
12. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015;16:92.
 13. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.

II COPD 종합평가에 FEV₁ 역할 필요하다

김기욱

부산대학교 의과대학 내과학교실, 부산대학교병원 호흡기알레르기내과

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) has recently published its updated report on diagnosis and management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Compared to the previous version, this documents has been an extensively revised including the role of spirometry. Spirometry is still required for the diagnosis, and it is described as fundamental tool for evaluating prognosis, disease progression, and non-pharmacologic treatment. However, differently from the previous version, spirometry is no longer included in the ABCD tool, which is now centered exclusively on respiratory symptoms and history of exacerbation. This is a brief review of the potential pitfalls of the revised assessment of COPD without the forced expiratory volume in the first second (FEV₁).

Key Words: COPD, Spirometry, Exacerbation

Corresponding author: Ki Uk Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7806, Fax: +82-51-254-3127, E-mail: uk303@hanmail.net

1. 서론

최근 GOLD 2017 보고가 발표되었으며, 중요한 변화들을 포함하고 있다. 특히 폐활량 검사의 역할에 대해 기존과 같이 진단, 예후 및 질병 진행을 평가하고, 비약물적 치료 접근에 있어 중요한 역할을 하지만, GOLD 2017의 가장 큰 변화 중 하나로, COPD 환자를 ABCD 군으로 나누는 종합평가에 있어 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)이 제외되었다. 즉, 향후 급성악화에 대한 위험 인자에서 FEV₁을 제외한 것으로, 중증 급성악화의 5년 생존율이 50% 이하라는 불량한 예후를 고려하였을 때 과연 이러한 변화가 COPD 환자의 평가 및 치료에 있어 문제점은 없는지 재고해 볼 필요가 있다¹.

2. FEV₁의 급성악화 위험인자로서의 역할

낮은 FEV₁이 급성악화의 위험인자인 것은 잘 알려져 있다². Hoogendoorn 등³의 보고에 의하면 FEV₁ 예측치가 50% 미만인 COPD 환자들이 FEV₁ 예측치가 50% 이상 환자들보다 급성악화의 빈도가 유의하게 많았다. 또한 입원을 요하는 중증 급성악화도 FEV₁ 감소와 역의 상관관계를 보여 주었다⁴. 20,000명 이상의 COPD 환자를 대상으로 10년간 추적한 연구에서도, FEV₁이 낮을수록 입원의 위험이 높아졌으며, 이러한 입원의 유무는 사망에도 영향을 미침을 보여주었다⁵.

한편, COPD 급성악화의 원인과 관련해서, 대표적인 trigger로 기도의 microbiome의 변화를 들 수 있으며, 이러한

microbiome의 구성이 폐활량과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 최근 보고에 의하면 진행된 COPD 환자에서 기관지 microbiome의 다양성(diversity)이 감소되어 있었으며, 급성악화를 일으키는 주요 원인균들이 더 많이 포함되어 있었다⁶.

또한 낮은 폐활량이 급성악화의 위험인자가 된다는 사실과 함께 염두에 두어야 할 것은, 중증 급성악화로 입원한 350여 명의 COPD 환자가 퇴원한 후 5년 추적 시 사망하거나 재입원할 위험도를 예측할 때, 기저 폐활량이 가장 중요한 인자라는 연구결과이다⁷.

그렇다면, 이처럼 급성악화의 위험 인자 및 예측 인자로서 의미를 가지는 FEV₁이 새롭게 개정된 GOLD 2017 종합평가에서 제외된 것은 무슨 이유 때문일까? 그 이유는 바로 FEV₁이 그 자체로는 충분한 정확도(precision)가 떨어진다는 사실이다⁸.

3. FEV₁을 포함한 종합평가

물론, FEV₁이 정확도(precision)에 있어 약점을 가진다는 사실은 부인할 수 없는 사실이다. 하지만 과연 COPD 치료를 위한 종합평가 시 FEV₁이 정확도가 부족하다는 이유로 제외되는 것이 반드시 필요한지는 최근 이슈 중 하나인 precision medicine이라는 것이 COPD라는 질환에 있어 지니는 의미를 살펴본 이후에 재론하는 것도 늦지 않을 듯하다.

최근 personalized 혹은 individualized medicine이라는 용어와 함께 쓰이고 있는 precision medicine의 목표를 보면, 환자 개개인의 임상 결과(clinical outcome)를 향상시키고, 특정한 치료에 반응이 없을 것 같은 환자에게는 투여하지 않음으로써 불필요한 부작용을 최소화하는 것이다⁹. 그렇다면 GOLD 2017 종합평가의 변화를 반영하지 않고, FEV₁을 남겨두게 되었을 때, 치료에 있어 어떤 변화가 있는지, 부작용 등의 부정적인 문제가 발생하는지 살펴볼 도록 하자.

우선, 종합평가에 있어 고위험군 기준으로 FEV₁을 남겨두게 된다면, GOLD 2017 기준으로 그룹 A 중에서 FEV₁ 예측치가 50% 미만인 환자라면 그룹 C가 된다. 치료와 관련해서 생각해 보면, 그룹 A일 때는 GOLD 2017에 따르면, 하나의 기관지확장제를 흡입하게 되는데, 그룹 C로 분류되면 GOLD 2017에서 권장하는대로라면 LAMA를 흡입하게 된다. 즉 단시간작용 기관지확장제를 흡입할 수도 있는 환자가 LAMA를 흡입하게 되는 셈인데, 그런 경우 어떤 차이가 있을지를 분석해 본 연구가 있다¹⁰. 즉, COPD 환자를 대상으로 12주 이상 진행된 연구들을 분석해 보았을 때 ipratropium군에 비해 tiotropium군이 FEV₁ 개선, 입원 횟수, 삶의 질, 1회 이상 급성악화가 있었던 환자수, 심각한 부작용에 이르기까지 모든 부분에서 tiotropium군의 결과가 더 좋았다. 뿐만 아니라, 상대적으로 치료비용이 많이 드는 tiotropium이 ipratropium에 비해 과연 비용 효율성(cost effectiveness)이 있을지 보았을 때, 500여 명의 COPD 환자를 대상으로 1년간 진행된 연구에서 삶의 질이나 급성악화 감소 측면에서 tiotropium이 비용 효율성이 우수하다는 것을 보여주었다¹¹.

또 한 가지 경우, GOLD 2017 기준으로 그룹 C에 속한 환자들 중 FEV₁ 예측치가 50% 미만인 환자인 경우 그룹 D로 변경되며, 이로 인해 LAMA 혹은 LABA를 흡입할 환자가 LAMA/LABA 이중기관지확장제를 흡입하게 되는데, 이러한 약제선택의 변화가 어떠한 차이를 낳는지 분석한 연구들이 있다. 그 중 최근 Calzetta 등¹²의 발표한 2만 명 이상의 COPD 환자를 포함한 메타 분석에 의하면 LAMA나 LABA 단독 치료군에 비해 LAMA/LABA 치료군이 폐활량, 증상 및 삶의 질 개선 모두에서 의미있게 좋은 결과를 보여주었으며, 심장관련 부작용은 두 그룹 간에 차이가 없었다. 또한 Wedzicha 등¹³은 LAMA/LABA (glycopyrronium/indacaterol) 복합제가 LAMA (glycopyrronium, tiotropium) 단독치료보다 급성악화를 예방하는데 효과적임을 보여 주었다. 특히, 치료비용에 있어 국내에서는 LAMA나 LABA 단독제와 비교했을 때 LAMA/LABA 복합제가 거의 비슷하거나 오히려 낮은 경우도 있어 결국, LAMA 단독치료보다 LAMA/LABA 복합치료 시 환자에게 여러 측면에서 더 많은 유익을 줄 수 있다.

4. FEV₁을 제외한 종합평가

GOLD 2017년 개정과 같이, 종합평가에 있어 FEV₁을 제외시켰을 때 발생하는 문제로 크게 두 가지를 들 수 있다.

첫 번째, 급성악화 고위험군 기준에서 FEV₁을 제외시키면 결국 단 한가지, 급성악화력만이 남게 되는데 이는 종합평가의 X축에 해당하는 증상과 마찬가지로, 환자의 기억에만 의존하게 된다. 이렇게 환자의 기억력에 의존한 과거 급성악화력이 얼마나 신뢰성을 가지는지 Frei 등¹⁴이 409명의 COPD 환자를 대상으로 진행한 연구에서 급성악화를 정확하게 보고한 사람은 절반이 되지 않았고(48%), 1회라도 급성악화가 있었던 경우에는 24%에 해당하는 환자만이 정확하게 보고한 것으로 나타나 환자의 기억력이 부정확한 것으로 나타났다.

두 번째, 과거의 급성악화력이 향후 발생할 수 있는 급성악화에 대한 가장 강력한 위험인자임을 보여주었던 ECLIPSE 연구 결과 등을 근거로, GOLD 2017 개정 종합평가에서 급성악화 고위험군 기준에 유일하게 남게 된 급성악화력이 과연 그렇게 안정적인 지표인가에 대한 의문이다. 즉, 이전에 급성악화가 잦은 환자는 그 이후에도 급성악화가 계속 잦으며, 그렇지 않았던 환자는 계속 급성악화 위험도가 낮을 것인지에 대해 덴마크에서 1회 이상 급성악화로 치료를 받았던 약 2만 명의 COPD 환자를 대상으로 10년간 추적조사하였을 때 첫 해에 급성악화가 2회 이상이었던 환자가 다음 해에도 2회 이상 있었던 경우는 절반이었고, 나머지 절반은 급성악화가 1회이거나 없었으며, 시간이 갈수록 급성악화가 없는 군의 비율이 증가하였다¹⁵. 또한 1만 명 가량을 5년간 추적조사하였을 때 첫 해에 2회 이상 급성악화를 보인 사람이 5년 연속 연 2회 이상의 잦은 급성악화를 경험하는 경우는 5.6%에 불과했다. 즉, 일반 인구에서 COPD 환자의 대부분은 시간이 경과하면서 급성악화 횟수는 상당한 변동을 있음을 보여 주었다.

5. 결론

GOLD 2017 보고의 큰 변화로 종합평가에 있어 FEV₁이 제외된 사실은, 상당히 나쁜 예후와 관련된 급성악화의 고위험군에 대해 최대한의 예방을 위한 약물적 치료에 있어 긍정적인 측면보다는 부정적인 측면이 많을 것으로 보인다. 특히 COPD 급성악화가 발생하게 되면, 심부전, 급성심근경색, 부정맥 등 심질환의 위험도를 증가시키게 되며¹⁶, 최근 연구에서 밝혀졌듯이 인지장애와도 연관이 있는 등¹⁷ 단순히 폐에만 영향을 미치는 것이 아니라 전신적인 문제를 낳게 되며, 더 넓게는 신체적인 면만 아니라 심리적인 면, 사회적인 면까지 영향을 주므로¹⁸ 더욱 적극적인 예방이 필요하며, 이에 대해 종합평가에 있어 FEV₁의 역할이 더욱 중요하다.

References

1. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011;37:508-15.
2. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
3. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Mölken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:435-44.
4. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999-1007.
5. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011;66:585-90.
6. Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocá V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:4217-23.
7. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:467-75.

8. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015;3:443-50.
9. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015;372:2229-34.
10. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD009552.
11. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:241-9.
12. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-96.
13. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
14. Frei A, Siebeling L, Wolters C, Held L, Muggensturm P, Strassmann A, et al. The inaccuracy of patient recall for COPD exacerbation rate estimation and its implications: results from central adjudication. *Chest* 2016;150:860-8.
15. Reilev M, Lykkegaard J, Halling A, Vestbo J, Søndergaard J, Pottegård A. Stability of the frequent COPD exacerbator in the general population: a Danish nationwide register-based study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:25.
16. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung* 2011;189:261-8.
17. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013;144:119-27.
18. Spruit MA, Franssen FM, Rutten EP, Wopereis S, Wouters EF, Vanfleteren LE. A new perspective on COPD exacerbations: monitoring impact by measuring physical, psychological and social resilience. *Eur Respir J* 2016;47:1024-7.

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Bronchiectasis commonly coexists with COPD. COPD patients with bronchiectasis have more symptom. Bacterial colonization was observed and overall prognosis is poor. Physiotherapy and antibiotics are key treatments.

Key Words: COPD, Bronchiectasis

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 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

1. Prevalence

COPD 환자에서 기관지확장증은 흔히 동반되는 질환 중 하나이다. 캐나다에서 40세 이상 1,361명이 참여한 연구 결과에 따르면, 기관지확장증이 흔하게 CT에서 발견되었고, 폐기능이 나쁠수록 빈도가 증가되었다(Table 1)¹.

2. 특징

Ni 등²은 기관지확장증이 동반된 COPD와 동반되지 않은 COPD를 비교하여 meta분석한 결과를 발표하였다. 기관지확장증이 동반된 COPD 환자들은 나이가 많았으며, 남자의 비율이 높았고, 흡연력이 길었으며, 가래 배출이 더 많았고, FEV₁/FVC 값이 낮았으며, FEV₁ (%)가 낮았고, CRP가 높았고, albumin level이 낮았다. Jin 등³이 시행한 연구에서는 IgE와 bronchiectasis와의 유의한 상관관계가 보고되었다. 다변량 분석 결과 남성, 과거 결핵 병력, 높은 IgE level이 기관지확장증과 연관된 유의한 인자들이었다.

Yang 등⁴은 COPD 환자들에게 PNS CT 촬영과 설문을 통해 chronic rhinosinusitis (CRS) 여부를 조사하였다. 연구 결과 CRS가 동반된 COPD 환자에서 동반되지 않은 환자에 비해 유의하게 기관지확장증이 동반된 경우가 많았고, 기관지확장증의 정도도 더 심하였다. 또한 연구자들은 기관지확장증이 동반된 COPD 환자를 CRS 동반 여부에 따라 비교하였다. CRS가 동반된 COPD-bronchiectasis 환자에서 유의하게 혈중 호산구(%), IL-6, IL-8, MMP-9가 높았다.

Table 1. Prevalence of bronchiectasis in CT

	Normal	At risk	LLN mild	LLN moderate	LLN severe/very severe
Total number	408	502	198	216	37
Bronchiectasis, N (%)	81 (19.9%)	100 (19.9%)	28 (14.1%)	48 (22.2%)	13 (35.1%)

LLN: lower limit of normal.

Whitters와 Stockley⁵은 COPD 환자를 기관지확장증 동반 여부에 따라 양군으로 나눈 후 객담의 purulence를 조사하였다. 기관지확장증 동반한 COPD 환자에서 유의하게 객담이 purulent한 환자 비율이 높았다. 이와 같은 사실은 기관지확장증 동반한 COPD 환자에게 chronic한 bacterial colonization이 있을 가능성이 높다는 점을 시사한다. COPD 환자 중 pseudomonas가 isolation 되는 경우 기관지확장이 유의하게 risk factor로 작용하였다(odd ratio: 9.8, 95% confidence interval [CI]: 1.7~54.8, p=0.009)⁶. Du 등⁷은 COPD 환자에서 potentially pathogenic micro-organism (PPM)과 pseudomonas 검출에 대해 meta 분석을 시행하였다. 기관지확장증이 동반된 COPD 환자의 경우 그렇지 않은 경우에 비해 PPM이 검출될 risk는 3.76배(95% CI: 2.37~5.96), pseudomonas가 검출될 risk는 4.75배(95% CI: 1.25~18.04)였다.

3. Prognosis

Martínez-García 등⁸은 스페인의 COPD cohort를 이용하여 기관지확장증이 예후에 미치는 영향에 대해 조사하였다. Moderate, severe COPD 환자를 multicenter, prospective observation 연구를 통해 추적 관찰을 하였다. HRCT를 촬영하여 기관지확장증 유무를 확인하였다. 100개월 추적관찰 연구 결과 기관지확장증이 동반되지 않은 86명의 환자 중 8명이 사망하였고, 기관지확장증이 동반된 115명 환자 중 43명이 사망하였다. 다변량분석을 통해 나이, 폐기능, Charlson index 등을 보정한 후에도 기관지확장증은 사망 위험을 2.54배(95% CI: 1.16~5.56) 증가시켰다.

Meta 분석 결과에서도 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 급성악화 위험이 1.97배(95% CI: 1.29~3.00) 높았고 사망 위험이 1.96배(1.04~3.70) 높았다⁷.

중국에서 시행된 726명의 COPD 환자 분석에서도 유사한 결과가 보고되었다⁹. 전체 환자 중 257명(35.4%)이 기관지확장증이 동반되어 있었다. 이들 환자에서 유의하게 높은 비율로 객담에서 세균이 검출되었고, 특히 pseudomonas가 유의하게 높게 검출되었다. 60개월 추적관찰 결과 기관지확장증이 동반된 COPD 환자가 유의하게 사망 위험이 높았다. 다변량분석 결과 나이, PPM이 isolation 된 경우, 기관지확장증이 사망에 연관된 유의한 인자들이었다. 기관지확장증이 없는 경우에 비해 기관지확장증이 동반된 경우 사망 위험이 1.77배(95% CI: 1.02~3.08, p=0.043) 높았다.

4. Management

현재까지 기관지확장증이 동반된 COPD 환자만을 대상으로 시행한 약물치료에 대한 임상연구는 거의 없다. 따라서 약물치료 효과에 대한 evidence는 매우 부족한 실정이다. 하지만 기관지확장증 환자를 대상으로 시행한 임상연구와 COPD 환자를 대상으로 시행한 임상연구를 종합하여 간접적으로 macrolide 항생제가 효과가 있음을 유추해 볼 수 있다.

1999년 기관지확장증 환자를 대상으로 시행한 임상 연구 결과에 따르면 8주간의 erythromycin 500 mg bid 치료가 placebo에 비해 폐기능을 향상시켰고, 객담 양을 감소시켰다(Figure 1)¹⁰. 기관지확장증 환자를 대상으로 시행한 또 다른 연구에서 500 mg azithromycin을 주2회 6개월간 투약한 결과 급성 악화가 감소되었고, 객담 양이 줄었으며, 삶의 질이 호전되었다¹¹.

COPD 환자를 대상으로 한 macrolide 연구도 positive한 결과를 보였다. Albert 등¹²이 시행한 임상연구에서 azithromycin 250 mg 매일 1년간 투여는 위약에 비해 유의하게 COPD 급성악화를 감소시켰다. Uzun 등¹³이 시행한 임상연구에서도 azithromycin 500 mg 주 3회 1년간 투여는 위약에 비해 급성악화를 유의하게 감소시켰다.

약물치료 이외에도 active cycle of breathing technique, percussion, postural drainage 등과 같은 physiotherapy (airway clearance)가 기관지확장증 환자에게 도움이 될 수 있다.

장기간의 예방적 항생제 사용은 악화를 줄일 수는 있으나, 내성균을 유발할 수 있어 주의를 요한다. 또한 ototoxicity나 부정맥 같은 부작용 발생에도 주의를 기울여야 한다. 이런 부작용을 피할 수 있는 대안으로 흡입 항생제에 대한 연구가 진행되고 있다. 기관지확장증 환자 대상으로 시행한 2상 연구에서 흡입 ciprofloxacin은 유의한 효과를

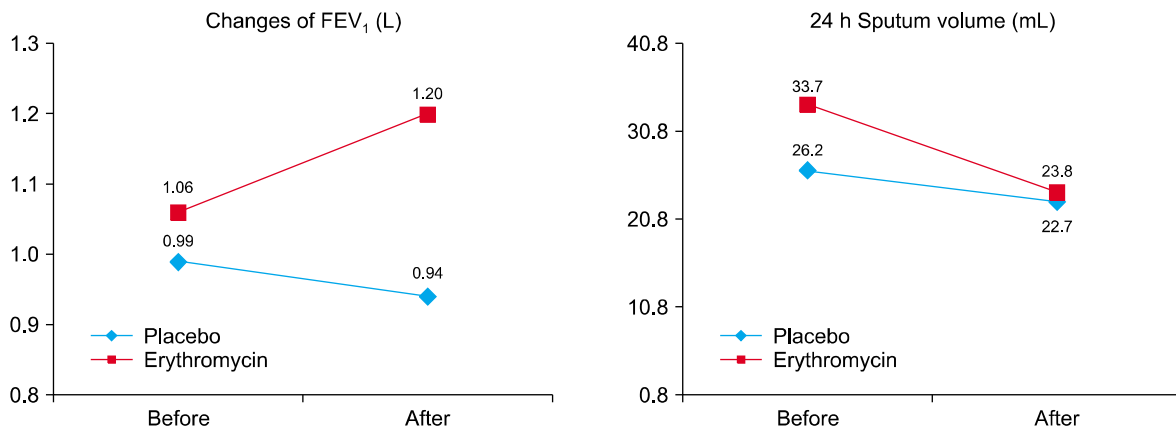


Figure 1. Effect of erythromycin on patients with bronchiectasis.

보였고 큰 부작용을 일으키지 않았다¹⁴. Ciprofloxacin DPI 제제를 일반인, COPD, 기관지확장증 환자에게 각각 흡입한 결과에서도 세 군에서 모두 양호한 폐 침착을 보였고 부작용면에서 큰 차이가 없었다¹⁵.

기관지확장증이 동반된 COPD 환자에게 ICS를 사용 할 경우 폐렴 및 NTM의 위험성이 증가될 가능성이 있어 주의를 요한다. 대만에서 발표된 연구에 따르면 기관지확장증이 있는 경우 그렇지 않은 COPD 환자에 비해 폐렴 발생이 유의하게 많았고, ICS를 사용한 경우 발생이 증가되었다¹⁶. 덴마크에서 시행한 연구에서 ICS 사용 시 NTM 발생 위험이 COPD가 있는 경우 15.7배, 기관지확장증이 있는 경우 18.7배 증가되었다¹⁷. 특히 NTM 발생은 현재 ICS를 사용하고 있는 경우와 ICS 용량이 높은 경우 매우 증가되었다. 하지만 ICS+LABA나 ICS+LABA+LAMA 치료가 기관지확장증이 있는 Tb destroyed lung 환자에게 폐기능을 높일 수 있다는 보고도 있어¹⁸ 기관지확장증이 동반된 COPD 환자에게 ICS 역할에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

5. Conclusion

기관지확장증은 COPD에서 흔히 동반되어 있는 질환이다. 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 증상이 심하고 bacterial colonization된 경우가 많으며 악화를 많이 하고 사망위험이 높다. 예방적 항생제 치료 및 physiotherapy가 악화 예방에 도움이 될 수 있다.

References

1. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Bourbeau J, Zheng L, Li PZ, et al. Findings on thoracic computed tomography scans and respiratory outcomes in persons with and without chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0166745.
2. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1465-75.
3. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4219.
4. Yang X, Xu Y, Jin J, Li R, Liu X, Sun Y. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:655-62.
5. Whitters D, Stockley RA. Bronchiectasis in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, diagnosis and therapeutic management. *Drugs Aging* 2013;30:215-25.
6. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe

- chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med* 2014;14:103.
7. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0150532.
 8. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:823-31.
 9. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep* 2015;5:10961.
 10. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999;13:361-4.
 11. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005;4:117-22.
 12. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 13. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.
 14. Wilson R, Welte T, Polverino E, De Soyza A, Greville H, O'Donnell A, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J* 2013;41:1107-15.
 15. Stass H, Nagelschmitz J, Kappeler D, Sommerer K, Kietzig C, Weimann B. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis or chronic obstructive pulmonary disease, and in healthy volunteers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:53-63.
 16. Lin SH, Ji BC, Shih YM, Chen CH, Chan PC, Chang YJ, et al. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1638-44.
 17. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.
 18. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75.

김유일

전남대학교 의과대학 내과학교실

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can have many concomitant cardiovascular diseases (CVD) because COPD and CVD share tobacco abuse as a risk factor. The common cardiovascular comorbidities include heart failure, coronary artery disease, arrhythmias, peripheral vascular disease and hypertension. Among them, coronary artery disease and heart failure were reviewed mainly in this article. CVD are very common in patient with COPD. Patients with COPD and cardiovascular comorbidities usually have greater morbidity and mortality. A high index of suspicion for coexisting CVD should be maintained in all patients with COPD. CVD should be treated according to usual guidelines.

Key Words: COPD, Cardiovascular disease, Heart failure, Coronary artery disease

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

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

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

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 다양한 질환을 동반할 수 있다. 동반질환 중에서 특히, 심혈관계질환(cardiovascular disease, CVD)은 COPD의 주요 사망원인 및 예후의 중요한 인자로서 허혈성 심질환, 심부전증, 심부정맥, 폐혈관질환, 말초동맥질환을 포함한다^{1,2}. 이러한 심혈관계질환은 COPD 환자에서 흔하게 동반되는데, 이는 두 질환 모두 흡연이라는 공통된 위험인자를 가지고 있기 때문으로 알려져 있다. 여기에서는 주로 관상동맥질환과 심부전증에 대한 내용 위주로 기술하였다.

1. COPD와 심혈관계질환의 연관성

만성폐쇄성폐질환과 심혈관질환은 자주 동반되어 나타난다^{3,5}. 영국의 대규모 연구에서 3만 명 COPD 환자들은 COPD가 없는 환자들보다 5배 정도 심혈관질환을 가질 가능성이 높다고 보고하였다³. 다른 351명의 진행된 COPD 환자에 대한 연구에서는 60% 환자에서 혈관촬영 검사에서 관상동맥질환이 발견되었다⁵. 메타분석에서는 COPD 환자에서 심혈관계질환을 가질 위험이 2.5배 정도(OR 2.46; 95% CI 2.02~3.00) 더 높다고 보고하였다⁶. 동반 심혈관질환이 COPD 환자의 임상경과 및 사망률 등 예후와도 관련이 있다. 특히 COPD 급성악화 시에는 허혈성 심질환 발생 위험도가 상승할 수 있다⁷. Donaldson 등⁸의 연구에서도 25,857명의 COPD 환자를 대상으로 분석한 결과, 급성악화 발생후 수주 이내에 심근경색증의 위험도는 2.3배, 뇌졸중은 1.3배 증가하였다. 다른 보고에서는 중등도 이상의 COPD (FEV₁ < 60% predicted)에서 심혈관질환에 의한 사망원인은 27% 정도를 보였다⁹. 그리고 매 10% FEV₁ 감소마다 심혈관계 사망률은 28% 증가하고, 관상동맥질환은 20% 정도 더 발생하는 것으로 알려졌다¹⁰. 반대로, 심혈관계 질환을 가진 환자에서 COPD의 영향(질환발생률 및 사망률에 미치는 영향)에 대한 연구도 있다. 급성 STEMI (acute ST-elevation myocardial infarction) 3,249명 환자에 관한 연구에서, COPD는 사망률 및 심인성 쇼크에 영향을 미치는

중요하고 강력한 요인 중의 하나였다¹¹. PCI를 시행받은 14,346명을 대상으로 한 연구에서는 COPD는 전체 사망률, 심장관련 사망률, 심근경색증의 의미있는 위험인자로 작용하였다¹². PCI를 시행받은 환자들을 각각 달리 조사한 연구에 의하면, COPD 환자가 더 낮은 ejection fraction을 나타내었고, 관상동맥의 병변 장소(수)가 더 많았다. 또한 COPD 환자가 더 높은 사망률과 관상동맥 시술을 시행 다음해에 재차 시행한 경우도 더 많았다¹³. 안정된 COPD 98명 환자에 대한 전향적인 연구에서는, 55명에서 악화가 발생하였는데, 이러한 악화가 있는 환자들은 동맥강직도가 상승되어 있었다. 동맥경화도 정도는 COPD의 염증지표자로 생각된다¹⁴.

2. COPD 환자에서 관상동맥질환과 심부전증의 평가 및 진단

1) 관상동맥질환

COPD와 관상동맥질환자에서 호흡곤란과 가슴 답답함 증상은 흔하게 나타난다. 두 질환의 증상도 같은 경우가 있어서, 이런 경우 어느 질환에 증상 발현에 어느 정도 관여했는지 평가하고 치료해야 되는지 판단하기 어려운 경우가 있다¹⁴. 이러한 증상은 COPD가 조절되는 않은 상태이거나 관상동맥질환이 동반되어 있어서 나타날 수 있다. 그러므로 관상동맥질환이 동반되어 있는지 추가적인 검사를 고려해야 된다. 만성폐쇄성폐질환과 관상동맥질환 등 호흡기 및 심혈관계질환의 악화는 모두 호흡곤란 증상으로 나타날 수 있으므로¹⁵, 어떤 질환의 악화를 우선 의심하고 먼저 어떤 치료를 하여야 될지 찾는 것이 중요하다. 전형적인 COPD 악화의 증상(호흡곤란, 기침, 천명음 및 가래 변화)은 폐질환 가능성을, 심전도상 새로운 허혈증 관련 소견이 나타날 경우에는 심질환을 생각할 수 있다. 그렇지만, 두 기관의 질환이 동시에 있을 경우에는 구분하기 어렵다¹⁵. COPD에서 심근허혈증 증상을 시사하는 증상이 있는 경우에는 EKG, 도부타민 스트레 영상 촬영을 한다. 이는 일부에서 충분한 운동부하 검사를 하기 힘들고(폐기능 저하 등으로), 혈관 확장제를 이용한 핵의학 심관류 스캔을 기관지 수축 때문에 하기 어려운 경우가 있기 때문이다^{16,17}. 호흡곤란과 흉부불쾌감(답답함, 조이는 듯 함)이 있는 환자에서, 종종 혈액내 cardiac troponin이 상승되어 있다. 그러나 이것은 항상 관상동맥질환이 있음을 시사하는 것은 아니다. COPD 악화로 입원한 242명 환자에서, 24명에서 트로포닌이 상승되어 있었다¹⁸. 20명은 흉통 또는/그리고 심전도 추적검사에서 변화가 관찰되었다. 그러나 흉통이나 심전도 변화는 트로포닌 상승과 관련이 없었다. 이는 COPD 악화 시 트로포닌 상승은 심근손상의 지표를 의미하지는 않는다고 볼 수 있다. 다른 연구에서는¹⁹, highly sensitive cardiac troponin (hs-cTnT)를 COPD 악화 환자 50명에서 측정하였고, 안정시 환자 124명에서 측정하였다. 악화군에서 5.6배 정도 hs-cTnT 상승을 보였지만, 이러한 상승은 심혈관질환이나 저산소증에 의한 혈관수축과 관련성은 관찰되지 않았다.

2) 심부전증(Heart failure)

발견하지 못한 심부전증은 문제가 될 수 있다. 244명의 만성폐쇄성폐질환자를 대상으로 한 연구에서²⁰, 21%에서 심부전증이 발견되었고, 심근허혈증이 가장 많은 심부전증의 원인이었다. COPD 악화와 심부전증 악화의 증상은 서로 비슷하게 나타날 수 있다. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT pro-BNP)과 troponin T 측정으로 심부전증과 COPD 악화를 구별하기 위한 연구에서²¹, 31% (46명/148명 중)에서 COPD 악화와 심부전증을 함께 갖고 있었다. 그러므로 COPD 악화자에서 심장 초음파나 NT pro-BNP나 BNP 측정을 함께 시행을 추천하는 연구자도 있다. 그러나 BNP나 NT pro-BNP는 폐동맥고혈압에 의해서도 상승될 수 있다는 점, 흉부 단순사진에서 폐기종이 심한 경우에는 심부전증이 심한 폐기종으로 인한 폐팽창 소견에 가려서 비전형적인 양상을 보일 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하겠다.

3. 비약물적 치료

만성폐쇄성폐질환과 심혈관계질환을 동시에 가지고 있는자에서 심폐 재활, 금연, 산소치료 등의 비약물적 치료로 증상과 삶의 질 개선 효과를 볼 수 있다. 이러한 비약물적 치료에 대한 연구는 각각 질환에 대해서는 많이 있지만,

두 질환을 모두 동반한자에 대한 연구는 많지 않다.

1) 심폐 재활(Cardiopulmonary rehabilitation)

COPD나 심혈관질환자에서 운동재활의 유익성에 대한 결과는 많다. 그러나 두 질환이 동반되었을 때에 대한 연구는 많지 않다²². 호흡재활 시 동반 심혈관질환에 대한 효과는 일부 상반된 결과의 보고들이 있다. 그렇기 때문에 운동검사에서 호흡곤란이나 심근허혈성 흉통등이 발생하지 않는 일부 환자에게만 재활치료 적용을 추천하는 연구자들도 있다.

2) 금연

금연 약물 치료 및 행동요법은 금연 성공률을 향상시키고, 만성폐쇄성폐질환자 및 심혈관질환자에서 예후 개선에 중요하게 작용한다. 단, 급성 심근경색증 당시 초기 입원 기간동안에 니코틴 대체제를 사용해서 금연 성공률을 올릴 수 있다는 일부 보고가 있다(2017. 금연진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회). 그러나 급성기 심혈관질환자에 대한 금연약물치료에 대한 연구는 아직까지는 많지 않으므로 주의가 필요하다.

3) 저산소증의 심장에 대한 영향 및 산소치료

심장 허혈증을 초래하는 저산소증 정도와 기간은 명확하지 않다. 보통 산소포화도 85% 정도에 3분 정도 노출될지라도 심장에 대한 영향은 별로 중요하지 않아 보인다²³. 심근허혈증은 저산소증이 5분 이상 지속되거나, 저산소증 정도가 심한 경우(산소포화도가 85% 이하인 경우)에는 심근허혈증이 악화될 가능성이 있다²⁴. 저산소증은 또한 심부정맥의 위험인자이다. 심실 또는 심실상성 부정맥 발생이 만성폐쇄성폐질환자에서 흔하다. 이는 안정 시 악화 시 모두에서 관련성이 제시되어지고 있다^{25,26}. 산소투여로 저산소증을 개선하면, 심박출량을 낮추어서 좌심실 부담을 줄여줄 수 있다. 이러한 효과는 장기 산소치료 시 생존을 향상에 기여하는 이유가 될 수 있다^{27,28}. 다만, 일부 고탄산혈증이 있는 만성폐쇄성폐질환자에서 산소투여는 고탄산혈증을 악화시킬 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 그러나 산소투여는 약간의 이산화탄소분압 상승을 약간 더 초래할 수 있지만, 대부분 허용 가능한 수준인 경우가 많다. 오히려 산소치료를 중단하였을 때 발생할 수 있는 여러 합병증 위험도가 고탄산혈증에 의한 위험도보다 훨씬 중요하다²⁷⁻²⁹.

이외에도 비약물치료로 적용되고 있는 폐렴이나 독감 백신접종 등으로 감염증 예방 등이 있다.

4. 약물치료

1) 흡입 항콜린제(Inhaled anticholinergic medications)

장시간 작용 항콜린제(eg, aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, umeclidinium)는 기저 심혈관계질환 유무와 상관없이 사용이 추천되고 있다¹. 과거 몇 연구에서 항콜린제의 심혈관 위험성에 대한 보고가 있었지만, 최근에는 별 문제없다는 보고가 되고 있다. 특히 항콜린제 사용으로 급성악화를 낮추고, 입원 횟수 감소, 호흡곤란 개선 등의 효과는 이러한 약제로 인한 심혈관계 위험도를 상쇄하는것으로 알려지고 있다. 대표적인 연구로, 티오토로피움 레스피맷에 대한 심혈관계 질환 사망률 증가 가능성에 대한 이전 보고가 있었다^{30,31}. 그러나 최근 메타분석 등 연구(TIOtropium Safety and Performance In RespiMat, TIOSPIR trial)에 의하면 사망률과 안정성에 있어서 타약제와 비교 시 문제되지는 않았다³².

2) 흡입 베타2 항진제(Beta-2 agonists)

흡입용 베타항진제는 비교적 베타2 선택적 항진제(eg, albuterol, terbutaline, formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol)로 대부분 심혈관질환 여부와 상관없이 사용할수 있다. 속효성 흡입 베타2항진제를 사용한 12,090명을 대상으로 한 연구에서도, 심근경색증 등의 위험도 상승은 관찰되지 않았다³³. 일부 약간의 베타1 항진효과로 심장 부정맥 등의 원인이 될 수는 있다.

3) 장시간 작용 베타항진제(Long-acting beta agonists, LABA)

심혈관질환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 최근 연구에 의하면, 살메테롤 50 μ g 또는 100 μ g 2차례 흡입시 용량과 상관없이 모두 비교적 안전하게 -심장박동수 증가, 조기 수축, 심근허혈증 소견 없이-사용할 수 있다고 보고하였다^{34,35}. TORCH연구에서도, 살메테롤 단독군이나 살메테롤+플루티카손 병합제 사용군 모두에서 심장관련 부작용 증가는 없었다³⁶. 일부 과거연구에서 베타2항진제가 좌심실 기능장애 부작용을 초래할 수 있다는 보고가 있었다³⁷. 좌심실 기능장애를 가진 1,529명을 분석한 결과, 흡입용 베타항진제 사용량에 따라서 심부전증으로 인한 입원 위험도가 일부 상승하였다. 그러나 최근 1,294명의 심부전증 환자 분석연구에서는 베타2항진제 사용과 사망률과의 관련성은 발견되지 않았다³⁸. 베타2 항진제가 일부 비선택적 베타항진 작용으로 심장박동수와 심부정맥을 초래할 수 있을것으로 추정할 수 있지만, 많은 연구에서 이러한 부작용 위험도는 상승하지 않는것으로 보고되고 있다.

4) 복합제(기관지확장제 + 흡입스테로이드)

다음과 같은 연구에서 LABA/ICS 복합제의 심혈관질환에 대한 안정성이 보고되었다. 1) SUMMIT 연구에서 fluticasone furoate-vilanterol (100 mcg~25 mcg)를 각각의 단일 약제 및 위약군과 비교 시, 전체 사망률이나 심혈관계 부작용 위험도의 차이는 없었다³⁹. 2) 메타분석(10 studies, 10,680 participants)에서도, 복합제제와 단일제제와 비교 시 사망률의 차이는 보이지 않았다(OR 0.92, 95% CI 0.76~1.11)⁴⁰. 723명 만성폐쇄성폐질환자를 대상으로 한 무작위 연구에서도 복합제제와 단일제제와의 심전도 이상정도의 차이는 관찰되지 않았다. ORCH 연구에서도 복합제제의 심혈관 부작용은 위약군과 비교 시 증가하지 않았다^{36,41}.

5) Roflumilast

심혈관계 질환 관련 사망률이나 심근경색증의 위험은 증가시키지 않았다⁴². 일부 심방세동의 빈도는 올릴 수 있음을 보고가 있지만⁴³, LABA 제제와 함께 사용하더라도 추가적인 심혈관계 부작용을 초래하지는 않는 것으로 주로 보고된다⁴⁴.

6) Theophylline

일반적으로 치료농도 범위가 좁고, 빈맥증과 부정맥이 농도 의존성으로 발생할수 있으므로 사용을 가능한 피하거나 자제할 필요가 있다^{45,46}.

5. COPD를 가지고 있는 심혈관질환자의 약물치료

COPD가 없는 환자의 치료와 다르지 않고 일반적인 치료지침에 따라서 치료가 권고되고 있다. 다만, 비선택적 베타 차단제 사용은 기관지 수축을 초래할 가능성이 있으므로, 가능한 베타차단제 사용은 베타1선택적 차단제 (atenolol or metoprolol etc.) 사용을 하는 것이 좋겠다⁴⁷. 베타차단제 사용 시에는 COPD 환자의 새로운 증상(호흡곤란, 기침, 운동능력 저하 등)이나 베타2흡입제 사용량 증가 여부 등을 관찰할 필요가 있다.

1) 베타차단제(Beta-blockers)

일반적으로 베타차단제는 COPD를 가지고 있는 심혈관계질환자들의 사망률과 COPD 악화 위험도를 낮출 수 있다고 보고되고 있다^{48,49}. 심혈관계 선택적 베타차단제는 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

2) 스타틴(Statins) 계열 약물

심혈관계 질환을 가진자들은 거의 모든 환자에서 스타틴제제를 사용하고 있다. 스타틴 제제는 COPD 악화를 줄일 수 있는 추가적인 효과가 있을 수 있다. 그러나 COPD 악화를 줄일 수 있는 것에 대한 연구결과는 아직 상반된

결과를 보이는 경우도 있어서 여기에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다^{50,51}.

6. 요약

COPD와 심혈관계질환은 흡연이라는 공통된 위험인자로, 비교적 흔하게 두 질환이 동반되어 나타나고, COPD환자의 주요 사망원인 및 예후의 중요한 인자로서 허혈성 심질환, 심부전증, 심부정맥, 폐혈관질환, 말초동맥질환 등의 심혈관계질환이 작용하므로 이에 대한 평가와 검사가 중요하다. 심혈관질환 동반자의 치료는 COPD가 없는 환자의 치료와 크게 다르지 않고 일반적인 치료지침에 따라서 치료가 권고되고 있다. 다만, 심혈관질환 치료제로 사용되는 일부 약제, 비선택적 베타 차단제 사용은 기관지 수축을 초래할 가능성이 있으므로 가능한 베타차단제 사용은 베타1 선택적 차단제 사용을 하는 것이 좋겠다. COPD 치료약제로 사용되어지는 약제도 대부분 심혈관질환자에서도 안전하게 사용할 수 있으나 일부 단시간 작용 기관지확장제, 테오필린 제제 등은 빈맥증과 같은 심혈관계 부작용 위험도를 일부 높일 수 있으므로 주의가 필요하겠다.

References

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:557-82.
2. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
3. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62.
4. Enriquez JR, de Lemos JA, Parikh SV, Peng SA, Spertus JA, Holper EM, et al. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013;165:43-9.
5. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, Hashmi S, Iacono A, Jones S, et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *Am J Med* 2012;125:1228.e13-1228.e22.
6. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631-9.
7. Høise AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omrand T, Brekke PH, Søyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;66:775-81.
8. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:1091-7.
9. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411-5.
10. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8-11.
11. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhay C, Ben-Dor I, Maluenda G, Collins SD, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:305-9.
12. Konecny T, Somers K, Orban M, Koshino Y, Lennon RJ, Scanlon PD, et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010;138:621-7.
13. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S, et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest* 2011;140:604-10.
14. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1091-9.

15. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, Becquemin MH, Beigelman C, Isnard R, et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006;10:R82.
16. Pratter MR, Abouzgheib W, Akers S, Kass J, Bartter T. An algorithmic approach to chronic dyspnea. *Respir Med* 2011;105:1014-21.
17. Oelsner EC, Lima JA, Kawut SM, Burkart KM, Enright PL, Ahmed FS, et al. Noninvasive tests for the diagnostic evaluation of dyspnea among outpatients: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis lung study. *Am J Med* 2015;128:171-80.e5.
18. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012;39:1097-103.
19. Søyseth V, Bhatnagar R, Holmedahl NH, Neukamm A, Høiseth AD, Hagve TA, et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart* 2013;99:122-6.
20. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
21. Abroug F, Ouane-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Hamda KB, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:990-6.
22. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, Chung F, Hunt MA, Marciniuk DD, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:297-320.
23. Entwistle MD, Sommerville D, Tandon AP, Jones JG. Effect of hypoxaemia on the resting electrocardiogram (ECG) in patients with cardiac ischaemia. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:460-4.
24. Gill NP, Wright B, Reilly CS. Relationship between hypoxaemic and cardiac ischaemic events in the perioperative period. *Br J Anaesth* 1992;68:471-3.
25. Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988;94:44-8.
26. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
27. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
28. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest* 1998;113(4 Suppl):256S-62S.
29. 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.
30. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD009285.
31. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
32. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
33. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003;58:43-6.
34. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003;123:1817-24.
35. Tranfa CM, Pelaia G, Grembiale RD, Naty S, Durante S, Borrello G. Short-term cardiovascular effects of salmeterol. *Chest* 1998;113:1272-6.
36. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
37. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest*

2003;123:1964-9.

38. Bermingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, Miwa S, Samsudin S, McDonald K, et al. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011;13:885-91.
39. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
40. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD006829.
41. 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.
42. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PMA, Bredenbröker D, Goehring UM, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013;144:758-65.
43. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:13-24.
44. de Mey C, Nassr N, Lahu G. No relevant cardiac, pharmacokinetic or safety interactions between roflumilast and inhaled formoterol in healthy subjects: an open-label, randomised, actively controlled study. *BMC Clin Pharmacol* 2011;11:7.
45. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 1991;99:1415-20.
46. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1598-602.
47. Foresi A, Caviglioli G, Signorelli G, Pozzoni MB, Olivieri D. Is the use of beta-blockers in COPD still an unresolved dilemma? *Respiration* 2010;80:177-87.
48. Puente-Maestu L, Calle M, Ortega-González A, Fuster A, González C, Márquez-Martín E, et al. Multicentric study on the beta-blocker use and relation with exacerbations in COPD. *Respir Med* 2014;108:737-44.
49. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-7.
50. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014;370:2201-10.
51. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;70:33-40.

박소영

경희대학교병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of major cause of death. Similar to patients with end-stage cancer, patients with COPD also suffer from serious symptoms- pain, dyspnea, fatigue and anxiety. However, COPD is not as clear as it is for cancer, especially, predicting prognosis has been difficult in COPD due to the variable illness trajectory. Given such uncertainty, the National Health Care System (NHS) in England promotes medical and welfare professionals to identify potential patients at risk of death in an aggressive manner and to initiate communications to help those patients use the Advance Care Plan (ACP) services. Recently, “Hospice, Palliative Care (HPC), and Life-sustaining Treatment Decision-making Act” has enacted in Korea. This legislation addresses application of hospice, palliative care to patients with end stage COPD. However, HPC utilization for patients with COPD is extremely difficult in Korea. Discussion on the final stage of life with non-cancer patients would be particularly difficult in the Korean society. One reason is the public perception that HPC is considered termination of treatment. Also, in Korean society which has Confucian cultural background, there is a wide reluctance to talk about death. In addition, a lack of attention among medical professionals is another key factor that makes implementing HPC difficult for patients with end-stage COPD. To help these patients and families relieve their depression and anxiety and decide on the best option for them as part of the preparation for death, medical professionals are required to play more active roles beyond their current focus on dyspnea management. The changes in public perception is also required to enable sufficient discussion among patients, physicians, and patients’ families regarding the disease status, prognosis, treatment, and even death.

Key Words: End stage COPD, Hospice and palliative care, Advance care planning

Corresponding author: So Young Park, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Kyung Hee University Medical Center, 23 Kyungheedaero-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea

Tel: +82-2-958-8223, E-mail: sy.park12@gmail.com

지난 2016년 2월 3일 ‘호스피스·완화의료 및 임종과정에 있는 환자의 연명의료결정에 관한 법률’이 제정되었고, 이 법률 안에는 연명의료 중단에 관련된 내용 이외에도 비암성 만성질환-후천성 면역결핍증, 만성폐쇄성폐질환, 만성 간질환에 대한 호스피스·완화의료 적용이 포함되어 있다¹. 역사적으로 호스피스 완화의료는 말기암 환자를 대상으로 발전해왔으나 근래에는 세계적으로, 빠른 고령화와 질병 양상의 변화에 따라 비암성 만성질환을 대상으로 그 관심이 새롭게 확대되고 있다^{2,3}. 말기암 환자와 마찬가지로 비암성 말기 질환자 역시 다양하고 심각한 증상으로 인한 고통을 경험하지만 대부분의 비암성 말기질환은 암과 달리 질병의 시작과 진행 경과에 있어, 말기로의 이환이 상대적으로 더욱 불분명하여 생의 마지막 시기에 대한 예측이 더욱 어렵다^{4,6}. 영국의 경우 국가보건 서비스(National Health Care System, NHS)에서는 비암성 만성질환자의 말기에 대한 예측이 불분명한 특성을 고려하여 의료 및 복지 분야의 전문가들이 죽음에 이를 위험이 있는 환자를 적극적으로 발견하고 사전돌봄계획(Advance care pan, ACP)를

위한 의사 소통을 시작할 수 있도록 하고 있으며, 환자와 가족들이 조기에 호스피스, 완화의료의 혜택을 볼 수 있는 기회를 제공하는데 도움을 주고 있다^{7,8}.

호스피스 완화의료에 필요한 말기 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 많은 논의 끝에

- 매우 심한 만성 호흡기 질환으로 인하여 숨이 차서 의자에 앉아 있는 것도 어려운 경우
- 장기간의 산소 치료를 필요로 하는 경우로 담당의사의 판단으로 수개월 내에 사망이 예상되는 경우
- 호흡부전으로 장기간의 인공호흡기가 필요한 경우 혹은 폐 이식이 필요하지만 금기 기준에 해당하거나 이식을 할 수 없는 경우

로 정의되었다⁹. 이와 더불어 국내에서도 말기 만성폐쇄성폐질환의 호스피스 및 완화의료에 대한 내용도 발표되고 있다^{10,11}. 그러나 아직까지 위의 정의에 맞는 환자들을 대상으로 호스피스 완화의료에 폭넓은 이용은 요원한 실정이다. 따라서 본론에서는 사례를 통해 만성폐쇄성폐질환에서 호스피스 완화의료에 대한 현재 상황에 대해 확인해 보고, 말기 만성폐쇄성폐질환 환자의 삶의 질 뿐 아니라 환자의 인간으로서 존엄과 가치를 보장하기 위한 방안을 찾아보고자 한다.

〈사례 1〉

69세 남자 환자, 만성폐쇄성폐질환, 폐성심, 우심실부전으로 가정 산소 5년째 사용중인 환자로 1년 전에도 고탄산혈증에 의한 호흡부전으로 인공호흡기 치료 후 호전되어 퇴원.

내원 일주일 전부터 호흡곤란 악화되어 입원. 한달 전 외래에서 얼마 안남았다는 이야기 들은 적 있다고 함

입원 당일

환자: 선생님. 저 고생하고 싶지 않아요. 그냥 편하게 보내주세요. 삽관이니 뭐니 작년처럼 안할래요. 잘 치료해주세요.

보호자: 환자가 너무 힘들어 해서요. 편하게만 해주세요.

입원 3일 후

환자: 어제까지는 참을만 했었는데 선생님 오늘은 너무 숨이 차서 힘듭니다.

작년처럼 인공삽관 그냥 할래요.

보호자: 그냥 보내줄 수 있을 것 같았는데 본인이 원하니 인공삽관 해주세요.

일단 시작했으니 최선을 다해주세요.

입원 14일 후

환자: (필답) 선생님 저 기관절개술도 하고 싶어요 좀 더 편하게요. 기관절개술 하면 예전처럼 좋아질 수도 있잖아요.

보호자: 선생님.. 저 좀 잠시만... 따로 뵈 수 있을까요. 선생님 치료비가 너무 많아 경제적으로 너무 어려워요. 살 사람은 살아야 하지 않겠어요? 어차피 오래 살지도, 사람답게 살지도 못할 거잖아요. 그냥 .. 요양 병원 가게 해주세요. 네?

의사: 혹시 환자분과 이런 점에 대해서 이야기 해야 하지 않아도 될까요?

보호자: 환자가 이 사실을 알면 너무 힘들어 할 거예요. 환자한테 이야기하지 말고 선생님이 알아서 해주세요.

〈사례 2〉

74세 남자 환자, 만성폐쇄성 폐질환으로 가정산소 치료 2년 반 시행

집에서만 생활하였고, 최근 숨차서 세수하고 머리 감기 힘들었다고 보호자가 이야기함.

갑자기 수면 중 호흡곤란 악화 호소 후 의식 저하되었고, CPR 30분 후 중환자실 입실

보호자: 왜 멀쩡했던 사람이 이렇게 되었나요? 담당의사선생님은 지난 외래 왔을 때 아무 말도 없었는데... 너무
경황이 없네요.

의사: 머리도 못 감고, 세수도 못 하실 정도였는데 특별한 말씀이 없으셨나요?

보호자: 뭐 맨날 그러려니 한거지요. 더 나빠지지 않으니...

의사: 환자분과 많이 힘들어지시면 어떻게 치료하고 싶든가. 이를 떼면 심장 마사지를 한다든가. 인공호흡기를
한다든가 하는 이야기를 해보신 적이...

보호자: 없어요. 우리도 그렇고, 저 양반도 이렇게 될 거라고는 꿈에도 생각 못 하였지요.. 사람 앞에 두고 어떻게
죽는다는 이야기를 해요...

사례1을 현장에서 일어나는 실용적 관점에서 보면, 환자와 보호자의 의견은 환자의 상태에 따라 지속적으로 변화하며 고정되어 있지 않아, 실제 치료 이행 시 차이로 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 환자나 보호자의 생각이 지속적으로 변할 가능성이 있기 때문에 어느 한 시점에서 환자의 의견을 가지고 치료 결정을 시행하는 것은 무리가 있을 수 있다. 그렇기 때문에 지속적인 상담이 필요하고 이 때 반드시 논의해야 할 치료적 접근 방법 중 하나가 호스피스 완화의료적 접근일 수 있다. 인공삽관에 앞서서, 미리 이 환자에게 말기 만성폐쇄성폐질환에 대한 호스피스 완화의료적 접근이 이루어졌다면, 어떻게 되었을까 하는 점을 생각해 볼 수 있다. 의료진이 좀 더 빨리 환자나 보호자에게 환자의 상태를 충분히 설명하고, 호스피스 완화의료에 대한 중재가 시작되었다면¹²⁻¹⁶ 환자나 보호자는 중환자실을 택하는 대신, 호흡곤란을 완화하는 경구 및 주사 아편 유사제를 투여하거나¹⁷⁻²¹, 산소를 투여하고²² 우울과 불안을 조절하면서 병동에서 치료를 선택했을 수도 있다^{23,24}. 환자나 보호자가 어떤 치료 방법을 선택할 지는 명확치 않지만, 호스피스 완화의료 측면에서의 접근은 환자나 중환자실에서 기관 내 삽관 후 기관절개술을 하고, 이 후 발생하는 심리적, 정서적 육체적으로 매우 고통스러운 경험일 수 밖에 없는 죽음의 과정과, 경제적 문제에 대한 부담감을 줄일 수 있을 가능성이 있다.

사례 2에서는 단지 몇 문장의 질문과 답변으로도, 말기 만성폐쇄성폐질환을 가진 환자에 대한 치료가 “호흡곤란”이라는 증상에만 국한되어 시행되고 있음을 알 수가 있다. 가정 산소를 하고, 숨이 차서 세수도 못하고 집에서만 지내는 환자가 느꼈을 불안과 우울에 대해서는 가장 가까운 보호자도 인지하지 못했고, 늘상 같은 생활을 하는 것으로 믿었기 때문에 죽음에 대해서도 준비할 기회를 갖지 못했다. 가정산소를 사용하고 있는 말기 환자임에도 불구하고 환자와 보호자들은 서로 죽음에 대해, 호스피스, 완화의료 치료적용에 대해 혹은 연명의료에 대해 논의해 본적이 전혀 없으며, 보호자나 의료진은 환자가 평소에 어떤 가치관을 가지고 생활하는지, 연명의료에 대해 어떤 관점을 가지고 있는지 알지 못하는 경우가 많다. 이는 가족일지라도 환자의 가치관을 충분하고 세밀하게 반영하는 것에 한계가 있다는 것을 반영하고, 이는 죽음에 대해 논의하기를 터부시하는 우리의 문화와도 일치하는 것을 알 수가 있다. 또한 자칫하면, 환자가 환자 자신의 치료-호스피스 완화의료 측면을 포함해서-의 정보로부터 사각지대에 놓일 수 있을 가능성도 있음을 시사한다. 이 사례처럼 환자나 보호자가 죽음에 대한 준비를 하지 못하고, 충분한 치료에 대한 정보를 얻지 못하는 데는 의료진의 무관심도 영향을 미칠 수 있다. 이는 다음의 연구에서도 확인할 수 있다. 중환자실 입실 가능성이 높은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 기관 내 삽관에 대해 조사한 결과 다양한 대답을 보였다. 증상이 심할수록 기관 내 삽관에 부정적인 입장을 보였으며 기관 내 삽관을 받겠다는 환자 비율은 27~64%였고,

만성폐쇄성폐질환 환자의 99%가 마지막 순간 기관 내 삽관 및 기계 환기에 대해 의료진과 상담하기를 원했다. 그러나 이들 중 실제 상담을 받은 사람은 19%에 불과하였고 15%의 환자만이 삶의 지지 요법에 대해 상의하였다²⁵.

전통적으로 죽음은 지극히 개인적인 사건이며 당사자를 둘러싼 다분히 제한적인 관련자들이 마무리해야 하는 과업이었다. 그러나 사회 복지에 대한 관심의 증가, 병원에서의 사망 비율의 증가, 삶의 질에 대한 관심 등을 통한 인간 본질에 대한 성찰은 개인의 죽음을 당사자와 가족이 감당해야 하는 사건에서 의료인이나 사회가 관심을 가져야 하는 공동체 이슈로의 전환을 가져왔다. 따라서 의료인에게는 환자의 삶의 질과 최선의 이익을 위해 고민해야 할 책임 있다.

고탄산혈증을 동반한 만성폐쇄성폐질환 급성 악화의 경우 병원내 사망률은 11%, 90일 사망률은 33%, 1년 사망률은 43%에 다다른다는 사실은 잘 알려져 있다²⁶. 그러나 안타깝게도, 실제로 고탄산 혈증을 동반한 만성폐쇄성폐질환 급성악화로 입원한 환자나 보호자에게 이 사실을 알리고, 호스피스 완화의료에 대한 접근을 설명하는 의료진은 많지 않다.

또한 말기 만성폐쇄성폐질환 환자가 느끼는 호흡곤란, 불안, 우울이 폐암 환자와 이가 없음에도 불구하고^{27,28}, 말기 만성폐쇄성폐질환 환자에게 호스피스 완화의료의 적용은 국내에서는 어려운 실정이다. 이는 호스피스 완화의료의 곧 치료의 포기를 뜻하는 것으로 인식되고 있을 뿐 아니라 죽음에 대해 터부시하는 유교 문화의 영향이 강한 우리나라에서는 죽음에 대한 논의, 특히 암이 아닌 환자에게 직접 말기임을 이야기하는 것 자체가 어려울 수 있다는 사회적 인식 때문일 수 있다. 그러나 환자에게 제대로 된 정보를 제공하지 않는다면, 환자가 자신의 치료에 최선을 선택할 수 있는 기회를 박탈하는 것이나 다름없다. 의료현장에서 말기 만성폐쇄성폐질환 환자들을 대상으로 담당의사들이 제공해야 할 호스피스, 완화의료 서비스에 대한 의료인들의 인식은 매우 중요하다. 단순히 호흡곤란의 치료에만 초점이 맞춰져 왔던 현재의 말기 만성폐쇄성폐질환 환자와 보호자들에게 우울과 불안함에서 벗어나고, 죽음에 대한 준비를 하면서 최선의 치료가 무엇인지 생각해 볼 수 있는 기회를 주기 위해서는 의료인들의 주도적인 역할 제고가 반드시 필요하다.

말기 만성폐쇄성폐질환 환자들도 암환자와 마찬가지로 비가역적인 만성적, 진행적 경과를 겪으며 신체적 증상 이외에도 평균 7가지 이상의 신체적, 사회적, 정신적, 기능적 문제를 가지고 있으며, 이런 문제들로 인한 삶의 질이 저하되는 경우가 많다. 따라서 호스피스·완화의료가 필요한 질환임에는 의심의 여지가 없다²⁹. 다만 암과는 달리 질환이 진행되는 상황에서도 호흡곤란을 조절하는 치료가 주된 치료이므로 조기이든 말기이든 치료의 내용이 크게 바뀌지는 않으며 악화와 호전을 반복하므로 이러한 증상 조절을 위한 진료만 반복되기 때문에 호흡기 증상 이외의 다른 피로, 불안, 삶의 질 저하 등에 대한 문제들에 대한 관리는 소홀해지기 쉽다. 따라서 증상 조절을 위한 치료와 사회적, 영적, 정신적 문제들을 동시에 돌보아줄 수 있는 호스피스 완화의료의 접근이 조기에 시행되어야 한다^{16,30}. 우리나라에서 말기 만성폐쇄성폐질환에서의 호스피스·완화의료 적용은 이제 막 첫 걸음을 뗀 상태이다. 의료진들의 관심과 더불어, 말기 만성폐쇄성폐질환 환자에서 특수한 상황- 증상 조절을 위해 비침습적 혹은 가정용 인공호흡기 사용은 어떻게 적용할 것인지, 혹은 호흡재활 같은 서비스들을 어떻게 적용할 것인지에 대한 충분한 고려가 필요하다³¹⁻³³. 나아가, 환자의 상태를 본인에게 알리고 환자의 예후, 치료법, 죽음에 대해 환자와 의료진, 가족이 충분히 논의할 수 있는 사회 전반적인 인식의 변화가 반드시 요구된다.

References

1. Ministry of Health and Welfare. Hospice, Palliative Care, and Life-sustaining Treatment Decision-making Act. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2016.
2. The National Council for Palliative Care. National Survey of Patient Activity Data for Specialist Palliative Care Services, MDS full report for the year 2011-2012. London: The National Council for Palliative Care; 2012.
3. National Hospice and Palliative Care Organization. NHPCO's Facts and Figures: hospice care in America. Alexandria, VA: National Hospice and Palliative Care Organization; 2015.
4. Glare P. Predicting and communicating prognosis in palliative care. BMJ 2011;343:d5171.

5. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005;330:1007-11.
6. Coventry PA, Grande GE, Richards DA, Todd CJ. Prediction of appropriate timing of palliative care for older adults with non-malignant life-threatening disease: a systematic review. *Age Ageing* 2005;34:218-27.
7. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:979-87.
8. Boyd K, Murray SA. Recognising and managing key transitions in end of life care. *BMJ* 2010;341:c4863.
9. Korean Academy of Medical Sciences. 말기 및 임종 과정 판단의 임상적 기준 및 진단지침 개발연구. Seoul: Korean Academy of Medical Sciences; 2016.
10. Lee SW. Palliative care in severe COPD. *Obstr Lung Dis* 2015;3:37-40.
11. Shin J, Park HY, Lee J. Hospice and palliative care in chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Hosp Palliat Care* 2017;20:81-92.
12. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012;17:72-8.
13. Janssen DJ, Engelberg RA, Wouters EF, Curtis JR. Advance care planning for patients with COPD: past, present and future. *Patient Educ Couns* 2012;86:19-24.
14. Kreuter M, Herth FJ. Supportive and palliative care of advanced nonmalignant lung disease. *Respiration* 2011;82:307-16.
15. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:912-27.
16. Seamark DA, Seamark CJ, Halpin DM. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease: a review for clinicians. *J R Soc Med* 2007;100:225-33.
17. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD007354.
18. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MH, Franssen FM, Dirksen CD, Schols JM, Wouters EF, et al. A randomized controlled trial on the benefits and respiratory adverse effects of morphine for refractory dyspnea in patients with COPD: protocol of the MORDYC study. *Contemp Clin Trials* 2016;47:228-34.
19. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD011008.
20. Smallwood N, Le B, Currow D, Irving L, Philip J. Management of refractory breathlessness with morphine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2015;45:898-904.
21. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young BHSc, Horton R, Sinuff T, Demmons J; Margaret Donahue MDiv MAHSR, Hernandez P, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013;1:E27-36.
22. Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD006429.
23. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014;23:345-9.
24. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, Bower P, Kontopantelis E, Afzal C, et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:501-12.
25. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Attitudes regarding advance directives among patients in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1735-40.
26. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
27. Moens K, Higginson IJ, Harding R; EURO IMPACT. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:660-77.

28. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:326-31.
29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD Global initiative for chronic obstructive lung disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2017. p. 62-4.
30. Zhou HX, Ou XM, Tang YJ, Wang L, Feng YL. Advanced chronic obstructive pulmonary disease: innovative and integrated management approaches. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:2952-9.
31. Mas A, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:837-52.
32. Janssen DJ, McCormick JR. Palliative care and pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 2014;35:411-21.
33. Reticker AL, Nici L, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation and palliative care in COPD: two sides of the same coin? *Chron Respir Dis* 2012;9:107-16.

VI 금연 치료의 비약물요법과 약물요법

천은미

이대목동병원 호흡기내과

Smoking cessation is the leading preventable cause of morbidity and mortality. All smokers must be encouraged and assisted to quit smoking by health care participants. The combination of behavioral non-pharmacologic therapy and pharmacotherapy is the most beneficial method in supporting smokers to quit. The use of nicotine replacement therapy, bupropion and varenicline is the recommended strategy of smoking cessation for smokers except adolescent and pregnant women. The smoking rate of Individuals with mental illness is more than two times than smokers without mental illness. However, combination therapy increases smoking abstinence rates in smokers with mental illness. E-cigarette is not recommended for the purpose of smoking cessation because the long-term safety and effectiveness is not proven.

Key Words: Smoking cessation, Threapeutics

Corresponding author: Eun Mi Chun, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: +82-2-2650-2869, Fax: +82-2-2650-2787, E-mail: cem@ewha.ac.k

1. 서론

금연은 흡연으로 인해 발생할 수 있는 질병과 조기 사망을 예방할 수 있는 중요한 방법이다. 흡연자들 중 절반은 흡연 관련 질환으로 조기 사망하며 평균적으로는 흡연을 하지 않을 경우 보다 10년 이상 생존기간이 짧아진다¹. 금연은 건강을 지키는 비용 대비 가장 효과적인 방법이다². 50세 이전에 금연하면 다음 15년간 사망할 위험이 50%가 감소 하며 25세~34세의 젊은 나이에 금연할 경우 비 흡연자와 같은 생존기간을 가지므로 가능한 조기에 금연하는 것이 중요하다³.

국내 성인 남성 흡연율은 점차적으로 감소하여 2015년 담배가격 상승 이후 40% 이하로 떨어졌으나 최근 다시 증가하는 추세이며 정부는 2020년까지 성인 남성 흡연율을 29%까지 낮추기 위해 다양한 금연정책을 시행 중이다. 2005년부터 전국 보건소에서 흡연자 대상으로 무료 금연상담과 니코틴대체요법이 제공되고 있으며 담배가격을 2,500원에서 4,500원으로 인상하였고 이로 인해 증가된 재원으로 2015년부터 건강보험공단에서 지원하는 금연 치료 사업이 시작되었다. 금연 치료 프로그램은 전문 의료진에 의한 금연 상담과 약물치료를 국가에서 제공하며 2015년 1년에 1회 제공에서 2017년부터는 1년에 세 차례(12주씩 3회로 36주)까지 지원하고 있다. 금연 치료 지원사업에 참여하고자 하는 의료진은 온라인으로 교육(교육 사이트: <http://stop-smoking.ksaedu.or.kr>) 후 금연 치료를 시행할 수 있다. 또한 금연 공익광고의 제작을 비롯하여 2016년 12월 23일 담뱃갑 표지에 흡연과 연관된 질병을 나타내는 경고그림을 100분의 50 이상에 해당하는 크기로 경고문구와 같이 표시하고 있으며 방송을 통하여 흡연의 위험을 경고하는 금연 광고를 진행하고 있다.

흡연자의 3분의 2 이상은 금연을 원하며 50% 이상의 흡연자가 1년 이내에 금연을 시도하지만 대부분 금연에 실패하며 6% 미만에서만 1년 경과 후 금연 상태를 유지한다⁴. 금연을 시도하는 경우 절반 이상이 첫 주 이내에 포기하며 니코틴 중독이 조기 금연 실패의 가장 중요한 원인이다⁵. 니코틴은 흡연 시 중독을 유발하는 물질로서 뇌로 수초 이내 전달되어 도파민과 다른 신경전달물질의 분비를 자극하여 흡연을 강화시키는 작용을 유도한다. 그러므로 금연에 성공하기 위해서는 약물학적으로 니코틴 중독을 치료하는 것이 중요하다⁶.

2. 본론

1) 비약물요법(Non-pharmacologic treatment)

(1) 금연 상담

금연상담은 짧은 조연에 비해 금연 전문가에 의한 10분 이상의 면담상담(face to face)이나 개별적 특화 상담(individual counselling)의 경우 6개월 이상 금연율이 1.57배(RR 95% CI, 1.40 to 1.77) 높았다⁷. 단체상담(group therapy)은 금연상담이 없는 경우에 비해 1.88배(RR 95% CI 1.52 to 2.33)가 높았으며 짧은 금연조연에 비해서는 1.22배(RR 95% CI 1.03 to 1.43)가 높았다. 반면 개인적 특화상담에 비해서는 0.99배(RR 95% CI 0.76 to 1.28)로 개인상담과 단체상담간의 금연 성공률의 차이는 없었다⁸. 10분 이상의 집중적인 금연 상담이 효과적이지만 3분 이내의 짧은 상담도 효과적이다. 금연 상담은 투여한 시간에 비례하여 성공률이 증가하며, 상담횟수는 최소한 4회 이상이 권고되고 90분 이상 상담 시간 이후는 금연 성공률이 상담시간이 증가하여도 유사한 결과를 보인다². 전화상담은 최소한 3회 이상이 필요하며 개별적으로 특화된 금연 책자도 금연에 효과적인 방법이다.

약물치료와 함께 금연상담을 시행하였을 때에는 약물치료만 시행한 경우와 비교하여 성공률이 약 1.4배 높았고(95% CI, 1.2 to 1.6), 상담횟수에 비례하여 금연 성공률이 높아졌다. 또한 상담만 시행한 경우와 비교하더라도 약물치료-상담 병행요법에서 금연 성공률이 약 1.7배(95% CI, 1.3 to 2.1) 높았다⁹. 약물치료를 하는 경우에 금연상담을 병행하면 환자의 금연약물에 대한 순응도를 높일 수 있으며 전문의료진들이 전달하는 금연권고는 동기부여와 금연유지에 효과적이다.

(2) 운동요법과 식이요법

금연 시 운동을 병용할 경우 금연 성공률이 증가하며 동반되는 체중조절에도 도움이 된다. 중등도 이상의 강도로 주 3회 이상 30분 이상 3개월 이상 운동을 하는 것이 효과적이다¹⁰. 체중 증가는 중요한 금연 실패의 요인이므로 금연초기부터 운동요법과 함께 식이 조절이 필요하다. 남성에 비해 여성이, 나이가 젊을수록 체중이 증가하는 경향이 있다. 금연 후 체중 변화는 금연 전 니코틴에 의해 낮게 유지되던 기초 대사율이 정상으로 돌아오고, 금연으로 인한 미각 회복에 의한 식사량 증가, 금연 과정 중 흡연 대신 과자 사탕 등의 탄수화물의 섭취 증가가 원인이며 금연 동안은 과일과 야채의 섭취를 자주 할수록 금연 성공률이 높아진다¹¹.

2) 약물요법(Pharmacologic treatment)

(1) 1차 금연약제

흡연자들의 뇌 속에는 비흡연자보다 더 많은 니코틴 수용체가 존재하며 흡연자들은 흡연 욕구를 만족시키기 위해 지속적으로 니코틴을 요구하게 된다. 니코틴 의존성을 치료하는 것이 가장 효과적인 금연 치료방법이며 1차 권고 약제로는 FDA에서 승인된 니코틴대체제(nicotine replacement therapy)와 부프로피온 서방정(bupropion), 바레니클린(varenicline)의 3가지 약물이 있다¹².

니코틴대체제는 금연 의사가 없는 흡연자에게도 흡연량을 줄이는 데 사용할 수 있으며 금연 의지가 있는 사람에게도 니코틴 의존성을 줄이기 위해 금연 치료 약물로 사용된다. 사용 기간은 3개월 이상 사용을 권고하며 6개월 이상 처방 가능하며 6개월 이상 사용 시 금연 효과가 더 이상 증가하지는 않는다.

부프로피온 서방정은 경구치료제로 최초로 승인된 금연약제로, 금연일 1주 전부터 150 mg 하루 한 번 아침에 복용하며, 3일간 투여 후 4일째부터 150 mg 하루 두 번으로 복용하고, 3개월에서 금연 후 최대 6개월까지 복용할

수 있다. 흔한 부작용은 불면증과 입마름이며 간질 병력이 있는 경우는 금기이다.

바레니클린은 금연일 1주일 전부터 복용하고, 첫 3일은 매일 0.5 mg, 다음 4일은 0.5 mg 두 번, 이후 11주 동안 1 mg 두 번 복용하며 6개월까지 유지할 수 있다. 부작용으로 오심이 가장 흔하며(30%) 대부분 시간이 경과하면 호전되며, 수면장애, 비정상적인 꿈 등의 부작용 등이 발생할 수 있으며 크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만의 중증 신장 질환이 있는 환자에서는 감량이 필요하다. 금단 증상이 심하여 단시간에 금연이 어려워 점진적으로 금연하고자 하는 흡연자의 경우는 흡연량을 점차 줄여 3개월째까지 완전 금연을 완료하고 그 이후 3개월을 금연하게 하는 연구에서 24주 동안 바레니클린을 복용하는 것이 위약에 비해 금연율이 유의하게 높음을 확인하였다(점진적 금연법)¹³. 전향적 연구에서 바레니클린이 니코틴대체제, 부프로피온, 위약군에 비해 신경정신병적 부작용의 위험성을 높이지 않아 신경정신과 질환이 있는 경우에도 안전하게 사용할 수 있다¹⁴.

(2) 2차 금연약제

2차 금연약제는 1차 약제에 비하여 부작용 발생 위험이 높으며 FDA에서 승인되지 않은 약제이다. 2차 금연약제는 1차 약제가 금기인 경우나 부작용이 심한 경우 사용을 고려할 수 있다. 사용가능 약제로는 클로니딘(clonidine)과 노르트립틸린(nortriptyline)을 사용해 볼 수 있다^{15,16}. 동유럽에서 개발하여 사용되어 온 시티신(cytisine)은 약물 기전이 바레니클린과 유사하며 약제 가격이 저렴한 금연 약물이지만 국내에서는 아직은 시판되지 않고 있다¹⁷.

(3) 약제병용 치료

금단 증상이 심한 흡연자인 경우 단시간 작용하는 니코틴 껌이나 로렌즈 등과 장시간 작용하는 니코틴 패치를 병용 사용하면 한 가지 제제로 사용하는 것보다 금연 성공률이 높아진다. 또한 부프로피온이나 바레니클린도 니코틴 패치와 병용하여 사용할 수도 있다¹⁸. 니코틴대체제와 바레니클린의 병용 치료가 바레니클린 단독 치료에 비해 금연 성공률이 높지만, 니코틴 의존도가 낮은 흡연자에서는 유의한 우월성을 보이지 않아 금단증상이 심한 경우 병용치료를 고려할 수 있다¹⁹. 부프로피온과 바레니클린은 약물의 작용 기전이 다르기 때문에, 둘을 병용하는 것은 각각을 단독으로 사용하는 것 보다 효과적이며 현재까지 보고된 연구들에서도 유의하게 호전된 금연 성공률을 보였다. 부프로피온과 바레니클린을 병용할 경우 초기에는 우울증 증상이 일시적으로 증가하는 경향을 보였지만, 이후는 지속되지는 않았으며 필요 시 두 약제를 병용할 수 있다²⁰.

3) 특수상황의 금연 치료

(1) 여성과 임신 수유부의 금연

우리나라의 여성 흡연율은 서구에 비해서는 낮지만 증가 추세이며 특히 20대가 가장 높은 흡연율을 보인다. 흡연 여성을 대상으로 한 연구에서 흡연하는 친구가 있는 경우가 93.4%, 가족이 흡연하는 경우가 74.4%로 대부분 여성 흡연자는 주변의 영향으로 흡연을 하게 된다²¹.

금연은 임신 전이나 임신 초기에 시행하여야 하고 이후에도 금연이 계속 권고되어야 한다. 임신부나 수유부에서는 우선적으로 금연 상담과 지지요법이 권고되고 금연 약물은 임신부를 대상으로 한 임상 연구결과가 거의 없어 약물치료 효과와 안정성 문제로 금연 치료제로 권고되지 않는다²².

(2) 청소년 금연

18세 미만의 청소년들은 금연을 위해서는 심리사회적 상담치료가 가장 효과적이고 청소년에게 니코틴대체제가 필요한 경우 조심스럽게 사용할 수는 있으나 효과는 미미하며 바레니클린과 같은 경구 약물 치료를 시행하는 것은 연구결과가 부족하여 권고되지 않는다²³.

(3) 동반질환 있는 흡연자

심근경색 발생 위험은 3년 이상 금연시 비흡연자와 유사하며 심혈관질환 발생 급성기인 48시간 내에는 니코틴대체제의 사용은 주의가 필요하다²⁴. 만성폐쇄성폐질환 환자는 장기간 흡연으로 인해 니코틴 의존성이 높아서 행동치료와 약물치료가 반드시 병행되어야 한다²⁵. 만성폐쇄성폐질환이 동반된 흡연자에서 니코틴대체제, 부프로피온 및 바레니클린의 24주 금연율은 각각 38.2%, 55.6%, 58.3%로, Varenicline이 가장 금연율이 높으며 니코틴 패치에 비해 1.98배 효과적이었다(OR: 1.98; 95% CI: 1.25~3.12)²⁶.

(4) 정신질환이 동반된 흡연자

정신질환이 있는 경우 흡연율은 일반 인구에 비해 2배 정도 높은 유병률을 보이며 금연율도 낮다. 15~54세 사이의 4,411명의 인구를 대상으로 흡연자 비율은 정신질환이 평생 없는 경우, 한 번이라도 정신질환을 있었던 경우, 지난 1달 동안 정신질환이 동반된 경우의 흡연자 비율은 각각 39.1%, 55.3%, 59.0%로 정신질환자군에서 유의하게 흡연율이 높았으며 금연율도 37.1%, 30.5%, 42.5%로 정신질환이 동반되지 않은 흡연자 군에서 높았다²⁷. 2004에서 2011년 사이 흡연을 조사에서 정신질환이 동반되지 않은 흡연자의 경우는 흡연율이 19.2%에서 16.5%로($p < 0.001$) 감소된 반면 정신질환이 동반된 경우 흡연율은 25.3%에서 24.9%로($p=0.50$) 거의 감소되지 않아 정신질환이 동반된 경우는 비흡연자에 비해 금연이 어려움을 알 수 있다²⁸.

(5) 전자담배(Electronic cigarette)와 궤련형 전자담배(Heat-not-burn, HnB)

전자담배의 금연 효과에 대한 연구들은 제한적이며 결과에 대해서도 정립되지 않았으며 금연효과와 유해성에 대한 연구가 부족하여 현재까지 금연 방법으로는 권고되지 않는다. 2014년에 필립 모리스사에서 아이코스(I Quit Ordinary Smoking, IQOS)라는 이름으로 처음 시판된 궤련형 전자담배는 직접 태우지 않기 때문에 일반담배에 비해 유해물질이 적다고 주장하고 있으나, 검증된 연구결과는 아직 거의 없는 상태이다. 궤련형 전자담배는 가열시 330도로 일반 담배의 684에 비해 낮은 온도에서 가열되므로 일반담배보다 유해물질이 적게 배출된다고 주장하고 있으나 연구에 의하면 니코틴은 일반담배의 84%를 포함하고 있다고 보고하였으며 일산화탄소(CO)는 일반담배에 비해 배출량이 적으나 일부 유해물질은 일반담배와 유사하거나 매우 높게 검출되기도 하여 전자담배와 마찬가지로 금연효과와 유해성에 대해서는 장기 연구가 필요하다²⁹.

3. 결론

흡연은 가장 중요한 질병의 예방 인자이며 모든 흡연자는 의료진으로부터 금연을 권고 받아야 한다. 1차 금연 권고약물인 니코틴 대체제, 부프로피온, 바레니클린은 18세 미만과 임산부를 제외한 모든 흡연자에게 사용가능하며 6개월 이상의 약물 치료가 장기 금연에 효과적이다. 전자담배와 궤련형 전자담배의 금연효과에 대해서는 권고되지 않으며 장기 연구가 필요하다.

References

1. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
2. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2008.
3. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-50.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quitting smoking among adults—United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1513-9.
5. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004;99:29-38.
6. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295-303.
7. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD001292.
8. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD001007.
9. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008286.

10. Ussher MH, Taylor AH, Faulkner GE. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD002295.
11. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991;324:739-45.
12. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. *JAMA* 2012;308:1573-80.
13. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:687-94.
14. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20.
15. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J, et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:670-9.
16. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD000031.
17. Walker N, Howe C, Bullen C, McRobbie H, Glover M, Parag V, et al. Study protocol for a non-inferiority trial of cytisine versus nicotine replacement therapy in people motivated to stop smoking. *BMC Public Health* 2011;11:880.
18. Hsia SL, Myers MG, Chen TC. Combination nicotine replacement therapy: strategies for initiation and tapering. *Prev Med* 2017;97:45-9.
19. Loh WY, Piper ME, Schlam TR, Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, et al. Should all smokers use combination smoking cessation pharmacotherapy? Using novel analytic methods to detect differential treatment effects over 8 weeks of pharmacotherapy. *Nicotine Tob Res* 2012;14:131-41.
20. Windle SB, Filion KB, Mancini JG, Adye-White L, Joseph L, Gore GC, et al. Combination therapies for smoking cessation: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Am J Prev Med* 2016;51:1060-71.
21. Kim OS, Kim AJ, Kim SW, Baik SH. The effects of anxiety, depression and self-esteem on smoking and nicotine dependency among unmarried woman smokers. *J Korean Acad Adult Nurs* 2001;13:509-16.
22. Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J, Coleman T, Perlen SM, Thomas J, et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD001055.
23. ENSP guidelines for treating tobacco dependence. Brussels: European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP); 2016.
24. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990;322:213-7.
25. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-40.
26. Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Cristobal Fernández M, Lopez Gonzalez G. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res* 2012;14:1035-9.
27. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284:2606-10.
28. Cook BL, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C, Flores M. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA* 2014;311:172-82.
29. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med* 2017;177:1050-2.

VII 천식 환자 면역요법의 최신지견

김민혜

이화여자대학교 의과대학 내과학교실 알레르기내과

Allergen-specific immunotherapy is the only treatment that can change the disease course of allergic asthma. Recent meta-analysis studies have reported that immunotherapy is effective in reducing asthma symptoms and medication scores. In addition, severe reactions were extremely rare and most of reactions were mild or moderate which were self-limited or easily managed in terms of side effects, especially with the sublingual immunotherapy. As a result, sublingual immunotherapy is also recommended as a choice of additional therapy in the updated Global Initiative for Asthma guideline 2017. Although there is still a need for more studies using common indicators of asthma control and disease-specific quality of life, the results until now suggest that immunotherapy has already proved its efficacy and the potential to immune tolerance. Therefore, we can consider immunotherapy more actively in the treatment of asthma.

Key Words: Asthma, Allergy and immunology, Immunotherapy, Allergens, Sublingual immunotherapy

Corresponding author: Min-Hye Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: +82-2-2650-6018, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: mineyang81@ewha.ac.kr

1. 서론

천식은 전 세계적으로 3억 명 이상의 환자가 보고되고 있으며 국내에서도 그 유병률이 증가하고 있는 중요한 질환이다¹. 병태생리학적으로는 만성적인 기도염증으로 인해 기관지과민성과 가역적인 기도 폐쇄가 있어 호흡곤란, 기침, 쌉쌉거림 등의 증상을 특징으로 하는 질환이다². 천식은 현재로서는 완치는 어렵지만, 증상을 조절하기 위해 다양한 약물 치료를 선택한다². 하지만 질병의 경과를 바꿀 수 있는 가능성이 있는 치료는 알레르기항원 면역요법이 유일하다³. 면역요법은 알레르기항원 특이적 면역 반응을 일으키는 면역학적 기전을 기초로 한다¹. 따라서 천식의 다양한 표현형 중 알레르기성 천식 환자의 치료 방법으로 고려해 볼 수 있다. 알레르겐 특이 면역치료는 이미 한 세기 전부터 사용되어 왔고 그 동안 많은 체계적 고찰과 메타분석에서 천식에 있어 면역치료가 효과적이며 부작용이 거의 없음을 보고해왔지만 아직도 천식에서는 그 사용이 저조한 편이다^{1,3-8}. 저자는 천식의 면역치료의 최신 지견에 대해 정리해봄으로써 천식 치료의 한 방법으로 면역치료를 재고하고자 한다.

2. 본론

면역치료는 105년 전부터 시작되어, 역사적으로는 피하 면역요법을 사용해 오다가 약 20여 년전부터 설하 면역요법이 도입되었다³. 알레르겐 추출물을 알레르기 질환이 있는 환자들에게 주입함으로써 알레르겐에 노출되어 생기는

증상들을 감소시키거나 없애기 위해 하는 치료이다⁹. 그 전에 정확한 진단과 유발 알레르겐의 확인이 선행되어야 함은 물론이다⁹. 일반적인 면역치료의 기간은 3~5년이며, 최소 3년의 치료가 있어야 치료 중단 후에도 관해 상태를 연장시킬 수 있는 것으로 나타났다¹⁰⁻¹³. 면역요법은 알레르겐에 대한 반응에 있어 Th2 반응을 감소시키고 조절 T세포를 유도하여 interleukin-10과 transforming growth factor (TGF)- β 를 생성하는 기전으로 면역학적 변화를 일으킨다⁹. 따라서 천식의 다른 약물치료로 바꿀 수 없는 질병 경과를 바꾸는 효과가 있고 이러한 면역학적 변화가 지속되어 근치적 치료가 가능한 치료방법으로도 알려져 있다⁹.

하지만 2014년까지만 해도 Global Initiative for Asthma (GINA) report에서는 천식 환자에 있어서의 알레르겐 면역요법의 효능이 제한적이며, 약물치료와 회피요법과 비교했을 때, 부작용, 불편, 비용 등의 고려가 필요하다고 보고했었다. 하지만 증거가 충분치 않고 연구들마다 일관성 있는 지표를 이용하지 못했다는 점이 있어, 이후의 여러 연구들과 메타분석들, 미국 Food and Drug Administration, Cochrane 리뷰 등이 천식 환자에서 있어 피하 또는 설하 면역요법이 증상과 약물, 특히 스테로이드를 줄이는데 효과적이며 안전함을 증명하였다^{5,14-18}. 이후 2017년 개정된 GINA에서는 집먼지진드기에 감작된 천식과 알레르기비염이 있는 환자에서는 설하면역요법이 천식 악화를 감소시키고 흡입스테로이드 용량을 줄이는 것을 확인하여 3~4단계 치료에도 불구하고 천식 악화가 있는 환자에서 설하요법이 추가요법으로써 고려할 수 있다고 제시하였다^{2,19,20}.

알레르겐 특이 면역치료의 적응증은 알레르기비염, 천식, 벌독 알레르기이며, 아토피피부염과 음식알레르기에서도 시도되고 있고 증상이나 약물점수가 감소하고 해당 음식물 섭취량이 증가하며 면역관용이 일부에서 유지되는 효과가 있으나 아직은 논란이 있어 조금 더 연구가 필요한 분야이다^{3,21}. 반면, 중증 또는 조절되지 않는 천식이 중증 이상 반응의 위험요인이기 때문에 이러한 환자들은 면역요법의 금기가 된다. 면역치료를 받는 모든 환자들은 주사 후 최소 30분은 경과 관찰을 해야 하며 전신 반응이 생겼을 때 적절히 치료받아야 한다³. 면역요법 후 생길 수 있는 부작용으로는 국소반응과 전신반응이 있는데, 국소반응으로는 피하요법의 경우 주사 부위의 홍반, 가려움증, 부종이 있을 수 있고 설하요법의 경우 구인두의 가려움증, 부종 등이 생길 수 있으며, 설하요법을 받는 환자에서는 위장관 증상도 발생할 수 있다³. 피하요법의 전신반응에는 경증부터 치명적인 아나필락시스까지 이상반응의 중증도가 다양하게 나타날 수 있는데, 연구들에서 보통 주사 건당 0.1~0.2%, 환자당 2~5% 정도에서 발생한다고 하지만 이러한 전신반응의 97%가 경증에서 중등증으로 분류되는 반응들이었다²²⁻²⁴. 결국 중증반응은 주사 백만 건당 1건²⁵, 치명적인 사망의 위험은 2,500,000건당 1건 정도의 빈도로 볼 수 있다²⁶. 피하요법 관련 전신반응의 위험인자는 증상이 있는 천식, 이전의 피하요법 관련 전신반응 과거력, 피부 시험 반응성이 높은 경우가 알려져 있다²⁷. 반면, 설하요법의 경우에는 전신반응 발생가능성이 투여당 0.056%로 매우 낮으며 중증 반응 또한 100,000투여건 중 1.4건으로 매우 드물었다²⁸. 지금까지 확인된 설하요법 관련 사망건 또한 보고가 없었다³.

물론 면역치료의 장기적 효과에 대해 연구하기에는 오랜 시간이 소요되어 많은 연구가 되어 있지는 않지만, 일부 연구들이 면역치료 중단 후 7~12년 후에도 면역 관용 효과와 대조군에 비해 천식 증상이나 약물 사용이 훨씬 감소되어 있고, 새로운 알레르겐 감작과 알레르기비염에서 천식으로의 발생에 대한 예방 효과도 있음을 보고하였다²¹. 또한 면역 치료가 끝난 후 약물치료 대비, 비용을 80% 정도 절감하는 것으로도 나타났다²¹.

1) 피하 면역요법 (Subcutaneous immunotherapy, SCIT)

(1) 천식 증상

Abramson 등¹⁵이 88개의 무작위대조시험을 메타분석한 결과를 보면, 위약 대비 면역요법의 경우, 천식 증상 호전에 효과를 보였으며(-0.59 , 95% 신뢰구간 $-0.83 \sim -0.35$), 그 외의 여러 메타분석 논문들에서 피하 면역요법이 증상 개선에 효과를 보인 것으로 나타났다^{5,29-31}. 다만 이러한 효과들은 단일 알레르겐 항원을 이용했을 때에만 유의하게 나타났고 이 외의 항원 조합에 대해서는 아직 연구가 더 필요하다^{1,31}.

(2) 천식 약물

천식 약물 점수에서도 비슷한 결과를 보였다. Abramson 등과 여러 그룹에서 시행한 메타분석 결과에서 피하 면역요법을 시행한 그룹의 천식 약물 점수가 호전을 보였다(-0.53 , 95% 신뢰구간 $-0.80 \sim -0.27$)^{5,15,30,31}. 하지만

Polzehl 등²⁹의 분석을 보면 10개 중 5개의 연구에서는 호전을 증명하는데 실패했고, 그 중 4개 연구는 중등증-중증 천식 환자를 포함하고 있었다.

(3) 천식 조절, 악화, 삶의 질

이 부분에서는 결론을 내릴 수 없었다.

(4) 기관지 유발시험 및 폐기능

기관지과민성에서는 면역요법군이 위약대조군보다 비특이적 기관지과민성과 알레르겐 특이적 기관지과민성이 감소하는 것을 관찰하였다^{5,15,29}. 하지만 폐기능에 대해서는 결론을 내릴 수 없었다. 위약 대비 면역요법의 PEF에 대한 standardized mean difference는 0.14 (95% 신뢰구간 -0.33~0.61), FEV1 -0.32 (95% 신뢰구간 -0.96~0.31)였고¹⁵, 그 외의 다른 분석들에서도 통계적으로 유의성을 밝힐 수 없었다^{5,31}.

(5) 안전성

면역요법으로 인한 국소적인 반응은 1~30%의 환자에서 발생할 수 있고, 아나필락시스, 천식, 비염, 두드러기 등의 전신적인 반응도 1~34%의 환자에서 발생할 수 있다^{5,15,29}.

2) 설하 면역요법 (Sublingual immunotherapy, SLIT)

(1) 천식 증상

집먼지진드기 알레르겐만을 대상으로 한 Compalati 등³²과 Tao 등²⁰이 시행한 체계적 고찰에서는 모두 설하 면역요법군이 천식 증상 점수의 유의한 감소를 보였다(-0.95, 95% 신뢰구간 -1.74~-0.15, -0.74, 95% 신뢰구간 -1.26~-0.22). Kim 등³⁰이 소아를 대상으로 분석한 연구에서도 설하 면역요법군이 위약 대비 증상을 개선시키는 것으로 나타났다. Normansell 등¹⁹이 찾은 42개 연구 중 17개 연구에서만 증상 점수를 기록하였는데 그 중 12개 연구에서는 설하 면역요법군에서 증상을 감소시키는 것으로 나타났고, 5개 연구는 유의한 차이가 없었다. 다만 25개 무작위대조 시험들을 포함한 Calamita 등⁶이 시행한 메타분석에서는 천식 증상의 감소가 유의하지는 않았다(-0.38, 95% 신뢰구간 -0.79~0.03).

(2) 천식 약물

Compalati 등³²이 발표한 메타분석연구에서는 응급 구제약물 사용의 유의한 감소를 확인하였다(-1.48, 95% 신뢰구간 -2.70~-0.26). Tao 등²⁰도 역시 천식 약물 점수가 설하 면역요법 군에서 유의하게 감소함을 확인하였고(-0.78, 95% 신뢰구간 -1.45~-0.11), Normansell 등¹⁹은 12개 연구 중 5개 연구 결과는 설하 면역요법이 유리한 것으로 나타났지만, 7개 연구는 통계적 유의성이 없었다고 보고하였고, Kim 등³⁰은 9개 연구 중 집먼지진드기로 설하면역요법을 한 7개 연구에서 약물 점수가 유의하게 호전됨을 보고하였다. 하지만, Compalati 등³²의 연구와 Tao 등²⁰의 연구 모두 하위그룹 분석을 하였을 때에는 소아에서만 약물 점수 감소가 유의하였고 성인에서는 통계적 유의성이 사라져서 해석에 유의해야한다. 또한 Calamita 등⁶이 시행한 분석에서는 약물 점수가 감소하는 경향은 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다(-0.91, 95% 신뢰구간 -1.94~0.12).

(3) 천식 조절, 악화, 질병 특이적 삶의 질

Calamita 등⁶은 7개 연구에서 천식 조절이 설하 면역요법군에서 유의하게 개선된다고 보고하였지만(위험도 차이 -0.27, 95% 신뢰구간 -0.33~-0.21, 비교위험도 0.48, 95% 신뢰구간 0.4~0.57), Tao 등²⁰과 Kim 등³⁰의 연구에서는 통계적 유의성을 증명할 수 없었다.

(4) 기관지 유발시험 및 폐기능

Normansell 등¹⁹의 분석에서는 메타콜린 기관지 유발시험에서 통계적으로 유익하다는 것을 증명할 수는 없었고, Calamita 등⁶과 Tao 등²⁰의 분석에서 유의한 폐기능(FEV1) 개선 효과 역시 증명할 수 없었다.

(5) 안전성

Calamita 등⁶, Normansell 등¹⁹, Tao 등²⁰의 분석에서 설하면역요법의 부작용은 대부분 입과 목의 가려움증, 발적, 부종 등 경증의 국소반응 이었고 전신반응도 대부분 생명을 위협하지 않는 수준이었다. 중증 이상 반응은 매우 드물어서 100명당 1명에서만 발생하였다¹⁹.

3) 피하 면역요법(SCIT)과 설하 면역요법(SLIT)의 비교

천식 증상 점수와 약물 점수 면에서는 피하 면역요법이 우수하다는 보고와 설하 면역요법이 우수하다는 보고가 혼재되어 있어 결론을 내릴 수 없었다^{30,33}. 천식 증상과 삶의 질 면에서 두 가지 요법이 어떤 것이 더 낫다고 증명할 수는 없었지만^{34,35}, 부작용 면에서는 설하 면역요법에서 국소반응이 더 많았고, 피하 면역요법에서 아나필락시스가 2개의 메타분석에서 각각 1건씩 관찰되었다^{30,33}. 피하 면역요법의 경우 주사 백만 건당 1건의 치명적인 반응이 있고, 2,500,000건당 1건의 사망의 위험이 있을 수 있으므로 주의가 필요하다³⁶. 이런 점에서 설하 요법이 안전성 면에서는 더 우월하다고 할 수 있으나²⁸, 피하 요법의 경우에도 중증 이상 반응의 대부분이 사람의 실수 혹은 조절되지 않는 천식이 있는 경우였고³⁶, 특히 미국에서는 면역요법 주사를 의사가 직접 혼합하고 고농도로 많이 사용하기 때문에 이러한 점은 해석할 때 염두에 두어야겠다³⁷. 치료순응도는 아직도 논란이 있지만 두 가지 방법에 차이가 없는 것으로 알려졌으며³⁸, 둘 다 순응도가 약물치료 만큼이나 좋지 않기 때문에, 의료진의 교육이 필수적이라 하겠다⁴. 이에 두 가지 요법의 장점을 이용하여 둘을 혼합하는 시도도 이루어지고 있으며³⁹, 설하 면역요법의 경우 알약 형태도 사용이 가능하며 그 효과 또한 증명된 바 있다^{14,17}.

4) 금기

알레르겐 면역요법의 절대적, 상대적 금기는 주로 이상반응 발생 시 환자의 안전성과 관련이 있으며, Table 1과 같다⁴⁰. 하지만 이러한 금기 사항은 절대적이지 않고, 환자 개개인의 상태에 대한 평가가 기반이 되어야 하며, 면역요법을 처방하는 의사가 면역요법의 위험과 이익에 대해 고려해서 선택해야 한다.

3. 결론

지금까지의 체계적 고찰들을 살펴보면, 천식 증상과 약물을 줄일 수 있다는 점에서는 면역요법이 효과가 있었다. 또한 아직까지는 피하 면역요법과 설하 면역요법 중 어떤 것이 더 우수하다고 결론 내리기 어려웠다. 물론 하위그룹을 분석했을 때, 나이와 알레르겐 종류, 몇 개의 알레르겐을 포함시키는 지에 따라 효과의 차이는 보였지만, 안전성 면에서 두 가지 면역치료 모두 치명적인 부작용은 거의 없었고, 다만 전신 부작용이 더 적다는 점에서 설하 면역요법이 조금 더 안전성은 우월한 것으로 생각된다. 비록 폐기능이나 삶의 질 등 다른 지표에서는 만족할 만한 효과는 도출하지 못했지만, 이는 연구마다 다른 지표를 사용하고 있어 결론을 내리기 어려운 부분이 있었다. 따라서 향후 면역치료의 효과에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각되며, 각 연구들의 결과 지표를 비교할 수 있도록 공통 지표를 사용하는 연구 설계를 하는 것도 필요하겠다. 최근 개인 맞춤 의료가 주요한 화두로 떠오른 지금, 알레르겐 면역치료야 말로 대표적인 개인 맞춤 의료라고 할 수 있으며⁴, 환자들에게 적용할 만한 근거도 충분하므로, 현재보다는 조금

Table 1. Absolute/relative contraindications for allergen-specific immunotherapy (AIT)

Absolute contraindications	Relative contraindications
Uncontrolled asthma	Partially controlled asthma
Autoimmune disorders in active form	Autoimmune disorders in remission
Malignant neoplasias	β -Blockers
Pregnancy (initiation of AIT)	Cardiovascular diseases
Children (<2 years of age)	Children (2~5 years of age)
Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)	Human immunodeficiency virus (HIV) infection
	Psychiatric and/or mental disorders
	Chronic infections
	Immunodeficiencies
	Use of immunosuppressive drugs

더 적극적으로 치료를 시도해 볼 수 있겠다.

References

1. Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017;7:25.
2. GINA report. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 19]. Available from: <http://ginasthma.org>.
3. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
4. Canonica GW, Bagnasco D, Ferrantino G, Ferrando M, Passalacqua G. Update on immunotherapy for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:18-24.
5. Ereksomima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616-27.
6. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
7. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
8. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
9. Compalati E, Braidó F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:109-17.
10. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
11. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
12. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:969-75.
13. Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, Smejda K, Jerzyńska J, Stelmach W. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:274-8.
14. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.e7.
15. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186.
16. Lin SY, Ereksomima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
17. de Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma—post hoc results from a randomised trial. *Respir Med* 2014;108:1430-7.
18. Marogna M, Braidó C, Bruno ME, Colombo C, Colombo F, Massolo A, et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:216-24.
19. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD011293.
20. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2014;8:192-205.
21. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL con-

- sensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.e3.
22. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74, 574.e1-4.e7.
 23. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7.
 24. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:530-5.
 25. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
 26. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:82-6.
 27. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
 28. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
 29. Polzehl D, Keck T, Riechelmann H. Analysis of the efficacy of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma. *Laryngorhinootologie* 2003;82:272-80.
 30. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155-67.
 31. Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, Cao L. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2015;60:269-78.
 32. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-9.
 33. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:361-9.
 34. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361-6.
 35. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40:922-32.
 36. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:274-8, 278.e1.
 37. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:451-59; quiz 459-61, 495.
 38. Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:156-60.
 39. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:808-15.e7.
 40. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897-909.

VIII 권역 호흡기 전문질환센터 소개

이관호

영남대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과, 영남대학교병원 권역 호흡기 전문질환센터

The government implemented a regional center for respiratory diseases since 2008 with the objectives for controlling the regional respiratory diseases. Now 5 university hospitals are operating regional center for respiratory diseases in Korea. Each center is carrying the best care of patients, research, education and preventive medical services. To accomplish the aim of the establishment of regional center for respiratory diseases, it is necessary for the each center to cooperate with their hospital, regional administration and government. We expect our efforts will successfully manage the regional patients with respiratory diseases.

Key Words: Respiratory disease, Regional center, Government

Corresponding author: Kwan Ho Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyunchoong-ro, Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu 42415, Korea

Tel: +82-53-640-6601, Fax: +82-53-623-8201, E-mail: ghlee@med.yu.ac.kr

1. 서론

권역 호흡기 전문질환센터는 권역별로 호흡기 질환에 대한 진료, 연구, 교육, 및 공공보건의료에 대한 중추적 역할을 수행하게 하기 위한 보건복지부 사업이다¹. 이 사업을 호남권에서는 전북대병원, 충청권에서는 충북대병원, 대구-경북권에서는 영남대병원, 부산-경남권에서는 부산대병원, 그리고 강원-제주권에서는 강원대병원이 수행하고 있다. 사업관리와 평가는 행정적으로는 보건복지부의 공공의료과에서, 구체적 사업은 질병관리본부의 만성질환관리과에서 하고 있다. 각 센터에서는 호흡기 질환에 대한 최상의 진료, 연구, 교육과 공공보건의료를 실천하고 있다. 앞으로 권역 호흡기 전문질환센터 사업을 성공적으로 수행하기 위해서는 호흡기 질환 관련 학회와 유관기관과의 공유가 필요하기에 센터 사업을 소개하고자 한다.

2. 본론

1) 배경 및 필요성

이 사업은 수도권 중심의 의료 인프라 투자로 인한 지역간 의료의 불균형이 심화되고, 수도권 소재병원으로 환자 집중현상이 심화되며, 지방의료의 질적 수준 향상을 통한 수도권과의 격차를 해소하고, 권역 호흡기 전문질환센터를 통하여 지방의료 질 향상을 유도하며, 지방 환자의 서울 쏠림현상 완화 및 지역 경제 활성화에 기여하기 위하여 계획되었다¹.

정부에서는 지난 수년 동안의 의료보험공단 자료를 검토하여 앞으로 어떤 질환이 이에 합당한 지를 조사한 결과 호흡기 질환과 류마티스 질환인 것으로 판단하고 이 두 가지 질환을 대상으로 사업을 시작하였다.

2) 추진목적

설립 목적은 지방 대학병원의 지역 의료 수준을 향상시켜 수도권 과밀 현상을 해소하고, 호흡기 질환에 대한 체계적 진료, 연구, 교육과 공공보건의료를 실천함으로써 우리나라 의료의 선도적 역할을 수행할 수 있는 기반을 제공하여 지방 대학병원의 경쟁력 강화와 경제 활성화에 이바지하기 위함이었다¹.

3) 추진내용

호흡기 질환에 대한 환자 중심 통합전문진료를 제공하고, 해당 질환에 대한 의학연구를 선도하며, 공공보건의료 사업의 중추적 역할 수행을 함에 있다.

4) 선정 경과

2005년 정부에서는 ‘공공보건의료 확충 종합대책’을 수립하였다. 2007년에 균형발전정책으로 ‘보건의료분야 균형발전정책’ 과제로 선정되어 2008년에 처음으로 전북대병원이 권역 호흡기 전문질환센터로 선정되었다. 이어서 2009년에 충북대병원과 영남대병원이, 2010년에는 부산대병원과 강원대병원이 선정되었다.

5) 사업내용

총 사업비는 독립된 건물을 신축한 4개 센터는 250억 원이 지원되었고, 증축한 센터에는 150억 원이 지원되었다. 국고 예산은 단지 시설과 장비 부분의 투자에만 제한되어 있다. 이 예산 외에도 사업운영비 등은 각 병원에서 대응자금으로 추가 투자를 하였다.

조직과 사업추진은 통합진료센터와 예방관리센터로 구성되어 있으며 사업의 주요 사항 결정은 ‘운영위원회’에서 심의·결정하고 있으며, 지역의 호흡기 관련 전문가들로 ‘호흡기질환 관리협의회’를 구성하여 자문을 받고 있다.

본 센터의 사업 총괄 지원 부서인 ‘교육운영지원팀’에는 팀장 포함, 5명의 교육전문간호사가 근무하고 있다.

센터의 필수 참여과는 호흡기내과, 흉부외과, 예방의학과로 정해져 있다. 본 센터는 이외에도 독립된 센터 건물에 이비인후과, 재활의학과, 영상의학과, 진단검사의학과, 해부병리과가 공동으로 참여하고 있다.

(1) 진료

기존 병원 건물과는 독립된 건물을 건립하여 환자들의 쾌적한 진료공간을 최대한 확보하였다. 의료장비 구입은 각 병원에 따라 차이는 있으나 수십억 원을 투자하여 진단에 필요한 최대한의 최신 장비를 도입하였다.

진료는 필요한 질환에 대한 다학제진료를 실시하는 것이 원칙이다. 그러나 실제로 다학제진료가 이루어지는 질환은 많지는 않으며, 앞으로 해당 질환에 대한 관련과의 다학제진료가 요구된다.

외래진료에는 교육전문간호사와 코디네이트 간호사를 별도로 두고 있다. 교육전문간호사는 질환교육과 흡입제 교육을 1:1로 실시하여 환자들의 진료 만족도를 높여 주고 있다. 입원 과정은 원 스톱 체계로 운영되고 있으며, 코디네이트 간호사는 입원환자의 검사 예약 및 입원 수속 편의를 도와주고 있다. 금연 담당 교육전문간호사는 외래환자를 대상으로 금연 교육 및 상담을 선별적으로 하고 있다.

동일한 외래 공간에서 호흡기내과, 흉부외과, 이비인후과 진료와 호흡재활클리닉이 동시에 진료하며 협진을 하고 있다. 또한 외래 진료실 옆에는 만성기도관리실, 다학제진료실, 호흡재활 치료실, 금연 클리닉, 결핵 클리닉과 임상연구실을 두고 있다. 본 센터에서는 호흡기 체험관을 두어 환자, 보호자, 일반인들이 호흡기 질환에 대한 자가 평가와 체험을 할 수 있도록 하고 있다.

만성폐쇄성폐질환 환자들의 자조모임도 3년째 실시하고 있으며 환자들의 만족도가 매우 높으며, 환자들의 수기 발표회도 개최하여 질환 극복에 도움을 주고 있다.

(2) 연구

센터 연구 사업은 임상환자에 대한 연구와 질환 예방 차원으로 환자 등록 시스템을 통한 연구 기반을 구축하여 의료정책 수립을 지원하고 있다¹.

연구 수행을 위한 인프라 구축은 각 센터마다 차이는 있으나, 본 센터에서는 기초-임상 연구실을 별도로 확보하여 호흡기관련 연구를 수행하고 있으며, 호흡기내과와 이비인후과 중심으로 연구를 수행하고 있다. 연구실의 여유 공간은 타 과에도 개방하고 있으며, 앞으로 이 연구실은 병원에서 계획하는 연구중심병원으로써의 기능을 수행할 것으로도 예상된다.

(3) 교육

센터에서는 환자, 보호자, 권역 내 의료인(전공의, 간호사, 임상병리사 등 의료기사)에 대한 전문 교육을 지속적으로 실시하고 있다.

교육은 매월 만성폐쇄성폐질환, 폐결핵, 폐암, 금연, 천식에 대한 질환교육 및 올바른 흡입제 사용법에 관한 건강강좌를 호흡기 센터 외래 옆 세미나실에서 개최하고 있다.

지역 임상병리사 및 임상병리과 학생을 대상으로 폐기능검사에 대한 강좌와 실습도 연 1회 이상 실시하고 있으며, 보건소와 중-고등학교 보건 교사를 대상으로 잠복결핵, 호흡기 질환 교육 및 흡입제 사용법 교육을 실시하고 있다.

전문의 및 전임의를 대상으로는 매달 다양한 호흡기 관련 질환과 연구에 대한 세미나를 내-외부 강사를 초빙하여 개최하고 있다.

(4) 공공보건의료

각 센터의 예방관리센터에서는 공공보건의료를 수행하고 있으며, 본 센터는 예방의학과 교수 2명과 연구원 3명이 근무하고 있다. 공공보건의료 사업은 주로 지역의 호흡기 관련 환경오염이 심한 지역에 대한 역학조사와 코호트 사업을 하고 있다.

센터에서는 대구지역 안심 연료단지(석탄 저장소) 인근 주민들에 대한 역학조사를 실시하여, 진폐증, 만성폐쇄성폐질환과 폐암 환자를 진단하여 진료하고 있다. 환경오염이 우려되는 경산시를 대상으로 만성폐쇄성폐질환과 천식에 대한 코호트 사업도 계획 중이다.

대구시와는 ‘소집단 결핵 관리 사업’으로 중-고등학교 보건교사, 지역 보건소와 병원의 의료인들을 대상으로 교육과 예방사업을 수행하고 있다.

6) 협의체 활동

5개 센터가 결정된 후 ‘권역 호흡기 전문질환센터 협의체’를 구성하여 활동하였으나, 그동안의 협의체 활동은 다소 저조한 편이었다. 2016년에는 부산대병원 호흡기 센터와 영남대병원 호흡기 센터가 공동 심포지엄을 개최하였으며, 2017년 6월에는 5개 지역 센터가 영남대병원에서 공동 심포지엄을 개최하여 사업을 공유하였고, 앞으로의 사업방향에 대한 논의를 하였다.

7) 호흡기 공공전문진료센터 선정과 사업의 연속성

권역 호흡기 전문질환센터는 2009년 보건복지부로부터 대구-경북 권역 호흡기 전문질환센터 사업 수행기관으로 선정되었으며, 사업 기간은 2009년부터 2016년까지였다. 센터별 선정 시기가 다르며 또한 개원 시기도 차이가 있어서, 2015년에 시설과 장비 사업이 완료되었다. 따라서 본격적으로 5개 센터가 사업을 동시에 시작한 것은 2015년도부터였다고 볼 수 있다. 2017년부터는 시간적으로는 사업 기간이 종료되었다 볼 수 있으나, 보건복지부와 질병관리본부에서는 계속 사업을 관리하고 있다. 이에 대한 보건복지부의 노력으로 2016년 2월 1일 ‘공공전문진료센터’ 지정기준을 ‘공공보건의료에 관한 법률’로 제정·발령하였다.

제정·발령된 공공전문진료센터는 총 4개 센터로 어린이, 류마티스 및 퇴행성 관절염, 호흡기 그리고 노인 공공전문진료센터다. 보건복지부에서는 2016년 3월 이 사업의 지정기준에 합당한 시설, 장비, 인력을 갖춘 병원을 대상으로 공고·신청을 받아서 선정하였다. 호흡기 공공전문진료센터에는 기존의 5개 권역 호흡기 전문질환센터 외에 인하대병원이 참여하게 되었다. 지정기간은 3년으로 2016년 7월부터 2019년 7월까지며 이후에는 평가를 통하여 재지정 혹은 취소할 수 있도록 하였다.

8) 평가

평가는 보건복지부의 공공의료과와 질병관리본부의 만성질환관리과에서 매년 구조적 평가로 시설과 장비에 대한 현장평가와 함께 서류 평가를 실시하고 있으며, 미션 및 비전, 진료, 연구, 교육과 공공보건의료에 대한 서류 기능평가를 실시하고 있다².

9) 현황, 문제점 및 제언

첫째, 권역 호흡기 전문질환센터 사업의 추진배경, 필요성과 진행 경과에 대한 평가를 통하여 초기 사업 추진 시의 목적대로 진행되었는지를 평가하는 것이 필요하겠다. 이 평가를 바탕으로 보건복지부에서 연속 사업으로 진행될 수 있도록 사업운영비가 지원되어야 이 사업의 본래의 목적을 달성할 수 있겠다.

둘째, 보건복지부에서 실시하고 있는 전국의 심-뇌혈관센터 사업이나 권역외상센터 사업 등은 사업 수행 정도를 평가할 수 있는 지표를 산정하기가 비교적 용이하나, 만성 호흡기 질환은 그 특성상 지표를 산정하기가 어렵다. 따라서 사업의 수행 정도를 판단할 수 있는 평가 도구를 개발하는 것이 요구된다. 이에 대한 대책은 여러 가지 호흡기 질환 중에서 우선 만성폐쇄성폐질환과 천식에 대한 개선 지표를 만들어 평가하는 것이 바람직하겠다.

셋째, 권역에서 보건소, 의료기관을 대상으로 전문질환센터 사업의 홍보 강화로 지역 의료기관의 접근성이 용이하도록 하여야겠다. 이를 위해서는 지역사회와 협력할 수 있는 네트워크 구축 및 강화가 필요하겠다.

넷째, 대한 결핵 및 호흡기학회, 폐쇄성폐질환 연구원과 같은 유관 기관과 지역의 타 전문질환센터와 연계하여 사업에 대한 공감대를 형성하고, 연계할 사업을 확대하려는 노력이 필요하겠다.

다섯째, 보건복지부에서 지원한 지원금은 시설과 장비에 대한 지원이었으며, 사업수행비는 처음부터 각 병원의 자체 예산으로 지원되었다. 사업수행 기간이 일단 종료된 2017년에도 각 병원에서 예산을 책정하여 사업을 수행할 수 있게 하면 바람직하겠으나, 각 병원에서는 이에 대한 더 이상의 예산을 지원하지 않고 있는 실정이다. 앞으로 사업운영비는 평가에 따라 보건복지부에서 지속적으로 지원하는 것이 바람직하겠다.

3. 결론

권역 호흡기 전문질환센터 사업은 지역 호흡기 질환에 대한 진료, 연구, 교육과 공공보건의료를 지역에서 책임을 맡아서 실천하는 것이다. 지정된 5개 센터에서는 그동안 지역의 호흡기 질환의 관리를 성공적으로 수행하기 위해 최선의 노력을 하고 있다. 앞으로 이 사업을 성공적, 지속적으로 수행하기 위해서는 각 센터의 초기 계획에 따른 수행의지, 해당 병원의 지원과 정부의 재정 지원이 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

References

1. Ministry of Health and Welfare, Guide for establishment and operation for regional center for respiratory & rheumatoid and degenerative arthritis, Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2012.
2. Korean Center for Diseases Control, A study on regional respiratory & rheumatoid and degenerative arthritis center's operational performance assessment and development plan, Osong: Korean Center for Diseases Control; 2013.

박혜경

부산대학교 의과대학 내과학교실

Many epidemiological studies have shown an association between air pollution and increased morbidity and mortality, both daily and over time. This review considers acute effects of air pollution on respiratory diseases mainly on asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Short-term exposure to air pollution worsens symptoms and can reduce lung function in patients with asthma and COPD. In addition, air pollution are also associated with the increased risk of emergency room visits, hospitalization and death for patients with respiratory diseases.

Key Words: Air pollution, Asthma, Chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Hye-Kyung Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7802, Fax: +82-51-253-3217, E-mail: parkhk@pusan.ac.kr

1. 서론

대기오염은 모든 원인에 의한 사망률을 증가시키고 특히 호흡기계 및 심혈관계 질환의 악화와 사망률을 증가시킬 수 있다¹. 호흡기질환의 악화와 관련된 대표적인 대기오염물질로는 미세먼지, 이산화질소, 오존 등이 있다. 미세먼지는 직경이 10 μm 이하의 고체 또는 액체 성상의 물질로 구성된 부유 입자성 분진으로 발생원에 따라 다양한 화학적 특징을 지닌다. 입자의 크기에 따라 미세먼지, 초미세먼지와 극초미세먼지로 구분한다. 미세먼지(particulate matter less than 10 μm in diameter, PM10)는 지름이 10 μm 보다 작은 크기의 먼지로 입자가 크기 때문에 상기도나 큰 기관지에 주로 침착한다. 초미세먼지(PM2.5)는 지름이 2.5 μm 이하인 먼지로 자동차 배기가스, 발전소와 산업공정 등을 포함한 연소과정을 통해 발생한다. 큰 입자에 비해 상대적으로 입자의 크기가 작아 소기도와 폐포에 침착하여, 호흡기에 미치는 건강영향이 PM10에 비해 더 크다고 알려져 있다. 지름이 0.1 μm 보다 작은 극초미세먼지(PM0.1)는 폐포와 혈관을 통해 흡수되어 심혈관 질환과 사망률 증가에 영향을 준다². 이산화질소는 고온에서 질소와 산소가 반응하여 생성되는 광화학 스모그의 전구 물질로 태양 광선 및 탄화수소와 결합하여 오존을 생성한다. 대기 중 이산화질소의 대부분은 화석원료의 연소에 의해 발생하여 자동차 배기가스가 가장 중요한 배출원이고, 실내 이산화질소는 가스 스토브나 등유를 이용하는 실내 난방기에서 주로 배출된다. 오존은 자동차 배기가스에서 발생하는 질소산화물과 탄화수소가 태양 광선과 광화학산화반응을 일으킴으로써 생성되며, 기온이 높아질수록 오존의 농도가 증가하여 특히 여름철에 더 문제가 된다³.

대기오염이 호흡기질환에 미치는 영향은 노출 기간에 따라 다양하게 나타날 수 있으며, 본 글에서는 단기간의 대기오염물질 노출이 호흡기질환에 미치는 영향을 특히 천식 및 만성폐쇄성폐질환에 대한 연구결과들을 중심으로 정리하였다.

2. 대기오염의 단기 노출 영향

1) 급성악화

여러 역학 연구에서 단기간 높은 농도의 대기오염물질 노출은 천식 증상의 악화를 유발한다고 알려져 있다. 천식 환자에서 단기간 미세먼지 노출 증가는 증상 악화로 인한 응급실 방문을 증가시키며⁴⁶, 입원을 증가시킨다고 보고되고 있다^{7,9}. 그러나 일부 연구에서는 미세먼지 노출과 천식 악화의 연관성이 관찰되지 않았다^{10,11}. Kwon 등¹¹의 연구에서 대기오염은 천식 급성 악화로 인한 응급실 방문과 유의한 연관성이 없었으나, 낮은 상대습도와 강한 바람 등 기상 인자가 천식 악화로 인한 응급실 방문과 유의한 연관성이 있었다. 이러한 결과는 천식 악화에 미치는 미세먼지에 의한 영향이 크지 않거나 연구를 시행한 지역, 기상요소나 연구대상의 인구학적 요인 등 다양한 요인이 결과에 영향을 줄 수 있음을 시사한다.

단기간 미세먼지 노출은 만성폐쇄성폐질환과 호흡기감염의 경과에도 영향을 준다. 1999년에서 2002년에 65세 이상의 메디케어 등록 환자를 대상으로 한 연구에서 단기간 고농도의 PM_{2.5} 노출은 만성폐쇄성폐질환과 호흡기 감염으로 인한 입원을 유의하게 증가시켰다¹². 최근 보고된 메타분석에서도 PM₁₀ 농도는 만성폐쇄성폐질환으로 인한 입원과 유의한 연관성이 있었으며, 일일 PM₁₀이 10 $\mu\text{m}/\text{m}^3$ 증가할 때 입원이 2.7% 증가되는 결과를 보였다¹³.

단기간의 오존 노출은 특히 고온 환경에서 천식 환자의 증상 악화를 유발하며¹⁴, 천식 악화로 인한 응급실 방문 및 입원의 증가와 연관성이 보고되고 있다^{15,16}. 또한 만성기관지염과 급성기관지염으로 인한 응급실 방문과 입원도 유의하게 증가시켰다¹⁷. 최근 메타분석에서 호흡기질환 입원에 대한 단기간 오존노출의 영향을 평가하였을 때, 24시간 평균 오존 농도 10 ppb 증가시 호흡기질환으로 인한 응급 입원은 1.9% 증가하고, 만성폐쇄성폐질환 환자의 응급 입원은 5.06% 증가된다고 보고된 바 있다¹⁸.

(1) 급성 악화에 영향을 주는 인자

미세먼지가 호흡기질환에 미치는 영향은 입자의 크기나 노출 시간, 노출 대상의 연령이나 성별 등 인구학적 요인에 따라 다르게 작용할 수 있다. 작은 입자의 미세먼지는 폐포까지 침착하므로 호흡기와 심혈관계에 미치는 영향은 PM₁₀보다는 PM_{2.5}가 더 큰 것으로 알려져 있다. 1999년에서 2005년까지 메디케어 환자의 입원자료를 이용한 연구에서 PM 증가에 따른 입원을 분석하였을 때, PM_{2.5} 농도 증가는 심혈관 질환과 호흡기질환의 입원에 유의한 영향을 보였으나, PM_{2.5}의 영향을 보정한 후 PM₁₀~2.5 노출은 입원 증가와 유의한 연관성이 없었다¹⁹.

미세먼지의 건강 영향은 노출대상의 연령에 따라서도 다양하게 나타날 수 있다. 천식 환자를 대상으로 한 국내 보고에서는 65세 이상과 15세 이하 연령군에서 호흡기질환에 대한 악영향이 유의하게 관찰되었다⁷. 미국 3개 도시에서 대기오염과 천식 악화로 인한 응급실 방문과의 연관성을 평가한 연구에서는 5~18세의 소아청소년군에서 대기오염 노출 시 천식 악화의 위험도가 가장 높게 관찰되었다²⁰. 최근 보고된 메타분석 결과에서 단기간 대기오염 노출은 만성폐쇄성폐질환과 천식으로 인한 입원과 응급실 방문을 증가시키는 결과를 보였는데, 특히 15~64세 연령군에 비해 소아와 노인에서 영향이 큰 것으로 나타났다²¹. 이 연구에서 대기오염물질에 의한 악화위험은 유럽이나 미국에 비해 동아시아지역에서 낮은 위험도를 보여, 호흡기질환에 대한 대기오염의 영향은 연구대상이나 지역에 따라 다양함을 보여주었다. 대기오염이 호흡기질환의 악화에 미치는 영향에 대한 여러 연구들에서 공통적으로 대기오염에 단기간 노출 시 젊은 연령군보다는 소아와 노령의 천식이나 만성폐쇄성폐질환 환자의 악화 위험이 더 높은 경향을 보이는 것을 인지하고 관심을 가질 필요가 있겠다.

(2) 급성 악화에 관여하는 기전

대기오염물질은 기도 염증, 산화스트레스의 증가와 직접적인 기도 수축 등 다양한 기전을 통해 천식과 만성폐쇄성폐질환의 악화에 관여한다. 미세먼지, 이산화질소, 오존 등은 interleukin (IL)-8^{22,23}, IL-17²⁴, IL-33²⁵ 등 사이토카인의 분비를 증가시켜 기도염증을 유발하며, 활성산소 생성 증가를 통해 기도 염증과 손상을 일으킨다²⁶.

2) 폐기능 저하

단기간의 대기오염물질 노출은 건강 성인에서도 폐기능을 감소시킬 수 있다²⁷. 건강 성인을 대상으로 시행한 연구에서 미세먼지, 이산화질소와 이산화황 등의 대기오염물질의 단기간 노출 시 최대 노출 6일 후까지 폐기능 감소가 관찰되었고, 특히 이산화황에 의한 폐기능 감소가 가장 크게 관찰되었다²⁸.

천식 환자에서도 단기간의 대기오염물질 노출은 폐기능 감소를 유발한다. Liu 등²⁶의 연구에서 이산화황, 이산화질소, PM_{2.5}의 단기간 고농도 노출은 유의한 폐기능(FEF_{25~75%}) 감소를 일으켰고, 특히 흡입스테로이드를 사용하지 않는 군에서 폐기능 저하가 더 크게 관찰되었다. 이 연구에서 단기간의 오존 농도 증가는 폐기능 감소와 유의한 연관성은 없었으나, 다른 연구에서 대기 중 높은 오존 농도가 천식 환자의 증상 악화 뿐 아니라 폐기능 감소와 기도과민성 증가를 유발한다는 결과가 보고된 바 있다²⁹.

만성폐쇄성폐질환 환자에서 시행한 연구에서도 PM₁₀ 증가 시 호흡곤란 증상의 악화와 함께 폐기능의 감소가 보고된 바 있다^{30,31}. Trenga 등³¹의 연구에서 단기간 PM_{2.5} 노출에 의한 폐기능 감소는 만성폐쇄성폐질환이 있는 성인과 천식 치료 약물을 사용하지 않는 소아에서 크게 관찰되어, 지속적인 약물 치료가 미세먼지에 의한 천식이나 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화 예방에 중요함을 시사한다. 천식이나 만성폐쇄성폐질환 환자에서 단기간 대기오염 노출시 증상의 악화는 유발하지만 폐기능 저하가 관찰되지 않은 결과들도 보고되고 있는데^{32,33}, 여러 연구들에서 상이한 결과는 보이는 것은 질환의 중증도, 규칙적인 약물 치료를 받고 있는 환자의 비율 등 연구대상의 인구학적 요인과 함께 대기오염물질 농도 측정 지점 등의 연구 디자인의 차이에 의한 것으로 생각된다.

3) 사망

단기간의 미세먼지 농도 증가는 모든 원인에 의한 사망을 증가시키며, 특히 심혈관계와 호흡기계 원인에 의한 사망을 증가시킨다¹. Chen 등³⁴의 연구에서 PM_{2.5} 증가는 다양한 심혈관 및 호흡기질환자의 사망률 증가에 영향을 주었으며, 특히 노인에서 더 큰 영향이 관찰되었다. 최근 발표된 메타분석에서는 일일 PM₁₀ 10 $\mu\text{m}/\text{m}^3$ 증가 시 만성폐쇄성폐질환 사망률이 1.1% 증가하는 결과를 보였다¹³.

대기 오존 농도의 단기간 노출도 전체 사망과 호흡기계 사망에 영향을 준다. Bell 등³⁵의 연구에서 오존 농도가 10 ppb 증가할 때 전체 사망률은 0.52%, 호흡기 및 심혈관계 사망률은 0.64% 증가하였다. 오존이 사망률에 미치는 영향은 기온이나 계절에 따라 다양하게 나타나며, 주로 여름철보다는 겨울철에 영향에 적다는 보고가 있다³⁶.

대기오염 노출이 호흡기계 사망에 미치는 영향은 기저 질환이나 연령 등 노출 대상의 특성에 따라 다양하지만, 일반인에 비해 특히 만성폐쇄성폐질환 환자에서 대기오염이 사망에 미치는 영향은 더 크다고 알려져 있다³⁷⁻³⁹. Faustini 등³⁹은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 미세먼지, 이산화질소와 오존 단기간 노출이 사망률에 주는 영향을 분석한 연구에서 남성, 심혈관 질환이 동반된 경우, 고령이 특히 사망률 증가에 영향을 주며, 미세먼지와 이산화질소 농도가 만성폐쇄성폐질환의 사망에 더 큰 영향을 미친다고 보고하여, 만성폐쇄성폐질환 환자가 일반인에 비해 대기오염에 특히 더 취약한 것을 알 수 있다.

3. 결론

단기간 높은 농도의 대기오염물질 노출은 천식과 만성폐쇄성폐질환의 증상 악화, 응급실 방문과 입원 증가를 유발하며, 사망 위험을 증가시킨다. 대기오염이 호흡기계에 미치는 악영향은 건강한 일반인에 비해 천식이나 만성폐쇄성폐질환 환자에서 취약하므로 주의가 필요하겠다.

References

1. Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S.

- cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000;343:1742-9.
2. Utell MJ, Frampton MW. Acute health effects of ambient air pollution: the ultrafine particle hypothesis. *J Aerosol Med* 2000;13:355-9.
 3. Sacks JD, Rappold AG, Davis JA Jr, Richardson DB, Waller AE, Luben TJ. Influence of urbanicity and county characteristics on the association between ozone and asthma emergency department visits in North Carolina. *Environ Health Perspect* 2014;122:506-12.
 4. Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de Leon A. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J* 1999;13:257-65.
 5. Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:367-73.e5.
 6. Malig BJ, Green S, Basu R, Broadwin R. Coarse particles and respiratory emergency department visits in California. *Am J Epidemiol* 2013;178:58-69.
 7. Jo EJ, Lee WS, Jo HY, Kim CH, Eom JS, Mok JH, et al. Effects of particulate matter on respiratory disease and the impact of meteorological factors in Busan, Korea. *Respir Med* 2017;124:79-87.
 8. Park M, Luo S, Kwon J, Stock TH, Delclos G, Kim H, et al. Effects of air pollution on asthma hospitalization rates in different age groups in metropolitan cities of Korea. *Air Qual Atmos Health* 2013;6:543-51.
 9. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860-6.
 10. Kim SH, Son JY, Lee JT, Kim TB, Park HW, Lee JH, et al. Effect of air pollution on acute exacerbation of adult asthma in Seoul, Korea: a case-crossover study. *Korean J Med* 2010;78:450-6.
 11. Kwon JW, Han YJ, Oh MK, Lee CY, Kim JY, Kim EJ, et al. Emergency department visits for asthma exacerbation due to weather conditions and air pollution in Chuncheon, Korea: a case-crossover analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:512-21.
 12. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006;295:1127-34.
 13. Zhu R, Chen Y, Wu S, Deng F, Liu Y, Yao W. The relationship between particulate matter (PM10) and hospitalizations and mortality of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *COPD* 2013;10:307-15.
 14. Lam HC, Li AM, Chan EY, Goggins WB 3rd. The short-term association between asthma hospitalisations, ambient temperature, other meteorological factors and air pollutants in Hong Kong: a time-series study. *Thorax* 2016;71:1097-109.
 15. Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Samat JA, Waller LA, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:307-16.
 16. Mar TF, Koenig JQ. Relationship between visits to emergency departments for asthma and ozone exposure in greater Seattle, Washington. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:474-9.
 17. Kousha T, Rowe BH. Ambient ozone and emergency department visits due to lower respiratory condition. *Int J Occup Med Environ Health* 2014;27:50-9.
 18. Ji M, Cohan DS, Bell ML. Meta-analysis of the association between short-term exposure to ambient ozone and respiratory hospital admissions. *Environ Res Lett* 2011;6:024006.
 19. Peng RD, Chang HH, Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, et al. Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. *JAMA* 2008;299:2172-9.
 20. Alhanti BA, Chang HH, Winquist A, Mulholland JA, Darrow LA, Samat SE. Ambient air pollution and emergency department visits for asthma: a multi-city assessment of effect modification by age. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016;26:180-8.
 21. Zhang S, Li G, Tian L, Guo Q, Pan X. Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2016;148:15-23.
 22. Jaspers I, Flescher E, Chen LC. Respiratory epithelial cells display polarity in their release of the chemokine IL-8 after exposure to ozone. *Inflamm Res* 1997;46 Suppl 2:S173-4.

23. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:233-43.
24. Saunders V, Breyse P, Clark J, Sproles A, Davila M, Wills-Karp M. Particulate matter-induced airway hyper-responsiveness is lymphocyte dependent. *Environ Health Perspect* 2010;118:640-6.
25. Shadie AM, Herbert C, Kumar RK. Ambient particulate matter induces an exacerbation of airway inflammation in experimental asthma: role of interleukin-33. *Clin Exp Immunol* 2014;177:491-9.
26. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattini G, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 2009;117:668-74.
27. Huang J, Deng F, Wu S, Zhao Y, Shima M, Guo B, et al. Acute effects on pulmonary function in young healthy adults exposed to traffic-related air pollution in semi-closed transport hub in Beijing. *MEnviron Health Prev Med* 2016;21:312-20.
28. Steinvil A, Fireman E, Kordova-Biezuner L, Cohen M, Shapira I, Berliner S, et al. Environmental air pollution has decremental effects on pulmonary function test parameters up to one week after exposure. *Am J Med Sci* 2009;338:273-9.
29. Holz O, Mücke M, Paasch K, Böhme S, Timm P, Richter K, et al. Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:681-9.
30. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, Marston L, Seemungal TA, Strachan DP, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-6.
31. Trenga CA, Sullivan JH, Schildcrout JS, Shepherd KP, Shapiro GG, Liu LJ, et al. Effect of particulate air pollution on lung function in adult and pediatric subjects in a Seattle panel study. *Chest* 2006;129:1614-22.
32. de Hartog JJ, Ayres JG, Karakatsani A, Analitis A, Brink HT, Hameri K, et al. Lung function and indicators of exposure to indoor and outdoor particulate matter among asthma and COPD patients. *Occup Environ Med* 2010;67:2-10.
33. Harré ES, Price PD, Ayrey RB, Toop LJ, Martin IR, Town GI. Respiratory effects of air pollution in chronic obstructive pulmonary disease: a three month prospective study. *Thorax* 1997;52:1040-4.
34. Chen R, Yin P, Meng X, Liu C, Wang L, Xu X, et al. Fine particulate air pollution and daily mortality. A nationwide analysis in 272 Chinese cities. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:73-81.
35. Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *JAMA* 2004;292:2372-8.
36. Chen R, Cai J, Meng X, Kim H, Honda Y, Guo YL, et al. Ozone and daily mortality rate in 21 cities of East Asia: how does season modify the association? *Am J Epidemiol* 2014;180:729-36.
37. Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst* 2012;171:5-86.
38. Sunyer J, Schwartz J, Tobías A, Macfarlane D, Garcia J, Antó JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000;151:50-6.
39. Faustini A, Stafoggia M, Cappai G, Forastiere F. Short-term effects of air pollution in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiology* 2012;23:861-79.

조용숙¹, 김우진²

¹경희대학교 의과대학 경희대학교병원 호흡기내과, ²강원대학교병원 호흡기내과

The effects of exposure to air pollution over a long period of time on the health including the respiratory system are well known in various reports. However, these influences are mainly reported in epidemiologic studies, and the precise mechanism is unknown. In this review, we would like to summarize the effects of exposure to long-term air pollution on the respiratory system.

Key Words: Air pollution, Long-term exposure, Effect, Respiratory system

Corresponding author: Woo Jin Kim, M.D.

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

Tel: +82-32-258-9364, Fax: +82-32-258-2404, E-mail: pulmo2@kangwon.ac.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)는 비가역적인 기류 제한과 이에 동반된 지속되는 만성 호흡기계 증상을 특징으로 하는 폐질환이다. 흡연은 COPD의 가장 잘 알려진 위험 인자이나, COPD의 20~30%는 흡연과 관련 없는 경우로 흡연 이외의 환경적인 요인이 중요하다고 생각되고 있다. 실내외 대기오염, biomass에 대한 노출, 결핵 병력 등이 흡연 이외의 환경적인 요인으로 여겨지고 있으며, 실내외 대기오염이 만성폐쇄성폐질환 뿐만 아니라 다양한 폐질환에 미치는 영향에 대한 여러 역학 연구들이 보고되면서 대기오염이 폐질환의 중요한 위험 요인 및 원인으로 주목을 받고 있다.

여러 연구들을 통해 단기간 대기오염에 대한 노출이 호흡기계 증상의 악화에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있으나, 장기간 노출에 따른 자료는 드물다. 최근까지 보고된 장기간의 대기오염 노출이 호흡기계에 미치는 영향에 대해 정리해 보고자 한다.

2. 본론

1) 이론적 연관성

호흡기계는 대기오염이 인체 내로 유입되는 주요한 통로로, 질병의 경과뿐만 아니라, 질병 발생 그 자체에도 기여할 수 있음이 보고되었다. Andersen 등¹이 보고한 57,053명을 35년간 추적 관찰한 longitudinal cohort study에서 NO₂ 5.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가할수록 COPD 발생이 1.08배 증가함을 보고한 바 있다. NO₂나 다른 대기오염 particles가 airway irritant로 작용하여 기도에 침착되면 국소적인 염증 반응뿐만 아니라 전신적인 염증 반응을 유발할 수 있는 것은 잘 알려져 있다^{2,3}. 하지만, 아직까지 장기간의 대기오염 노출이 COPD를 포함한 호흡기계 질환의 발생, 악화 등에 미치는 영향의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다.

2) 소아에서 폐발달에 미치는 영향

1990년대 도시 지역 대기오염이 아동기 폐기능 저하와 연관됨을 보고한 전향적 코호트 연구가 있었고^{4,6}, 이후 아동, 전학령기 아이들에게 대기오염 노출이 폐기능 발달에 영향을 주는 여러 cross-sectional, longitudinal 연구들이 보고되어 왔다⁷⁻⁹.

최근에는 자궁내 태아 시기에 폐형성이 이뤄지는 2분기 이후 교통 관련 대기오염 물질의 노출이 출생 이후 유아기 폐기능 저하와 관련있다는 전향적인 연구 결과가 보고되면서 대기오염의 태아 시기부터 학령기까지 이어지는 폐기능 발달의 부정적인 영향이 확인되기도 하였다(FEV₁ estimated for an IQR increase in benzene and NO₂, -18.4 mL and -28 mL)¹⁰. 또한 임신 기간 중 산모가 높은 농도의 PM_{2.5} (>52.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)에 노출된 경우 전학령기 때 폐기능 저하(FVC, -91 mL, FEV₁, -87 mL)와 연관있다는 보고도 있었다¹¹. 아마도 기관지 형성이 이루어지는 시기가 임신 2분기부터 출생 후 3년까지인 것을 고려하면, 정확한 태아 시기 대기오염 노출의 영향에 대한 기전은 아직 정확히 밝혀진 것은 아니나, 이 시기의 대기오염 노출이 기관지 및 폐 발달 저하와 관련이 있고, 이 과정이 학령기까지 장기적으로 이어짐을 미루어 짐작해 볼 수 있겠다.

더욱이 2,120명의 평균 11세 어린이들을 4년 동안 추적 관찰하였을 때, NO₂, PM_{2.5} 그리고 PM₁₀ 농도가 감소함에 따라 유의하게 폐기능이 개선됨을 보고한 연구 결과 또한 어린 시절 폐 기능 발달에 대기오염 정도가 상당한 영향을 끼침을 확인할 수 있다¹².

3) 성인에서의 폐기능에 미치는 영향

대규모 코호트 연구들을 통해 성인에서 교통 관련 대기오염 노출과 낮은 폐기능과의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있었다¹³⁻¹⁶. 더욱이 최근에는 교통 관련 대기오염 노출이 장기간에 걸쳐 폐기능 저하와도 관련이 있다는 것이 longitudinal 연구를 통해 보고되기도 하였는데, Rice 등¹⁷은 큰 도로에서 100 m 이내에 거주할 때 400 m 밖에 사는 사람들에 비해 FEV₁이 연간 5 mL 빠르게 감소하며, PM_{2.5} 농도가 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가할수록 FEV₁ 감소 속도가 2.1 mL/yr 만큼 더 빨라짐을 보고하였다.

유럽에서 대기오염을 측정하고 장기간에 걸친 health effect를 표준화하기 위한 ESCAPE project (European Studies on Cohorts Air Pollution Effects)를 구축하였는데, 그 중 스위스 코호트에서 11년간 추적 관찰한 바에 따르면 PM₁₀ 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 감소할수록 매년 FEV₁ 감소속도를 9%, FEF 25~75 감소속도를 16% 감소됨을 보고하여¹⁸, 대기질 개선의 폐기능에 대한 효과를 보고하였다.

4) Mortality에 미치는 영향

여러 역학 연구들을 통해 측정에 따른 지역적인 차이는 있겠으나, 대기오염 노출이 전체 사망률 증가와도 영향이 있다는 것은 잘 알려져 있다¹⁹⁻²¹. 한 메타 분석에서는 PM_{2.5}가 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가할수록 전체 사망률이 6% 증가하며, Elemental carbon과 NO₂가 각각 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가할수록 전체 사망률이 6%, 5% 증가함을 보고하였다²¹.

이와 마찬가지로 대기오염에 대한 장기간의 노출과 호흡기계 관련 사망률 증가 간의 연관성에 대한 연구 또한 많이 보고되었다²¹⁻²³. 대기오염 노출과 사망률 증가와의 관련성은 원인이 명확하게 밝혀져 있지는 않으나, 이를 밝히기 위한 몇몇 연구들을 통해 가능한 biological pathway가 몇몇 보고되었다.

대기오염 물질 중 특히 미세 먼지(particulate matter)가 사망에 미치는 영향이 유의하게 보고되고 있는데, 소기도까지 침범가능한 작은 입자에 의해 촉발되는 전신 염증 반응과 염증 매개 인자들의 증가가 보고되기도 하였다²⁴. 또한 cellular/tissue level에서의 oxidative stress response의 관여 가능성 또한 보고되기도 하였는데 교통 관련 대기오염에 의해 노출된 미세 먼지가 단백질이나 지방, DNA 산화와 관련된 biomarker의 증가와 관련있었고^{25,26}, oxidative stress의 한 mediator인 homocysteine의 증가가 보고되기도 하였다. 이외에도 black carbon이 leukocyte telomere length에도 영향을 주는 것을 통해 대기오염에 의한 세포 노화도 사망 위험 증가와 연관성이 있을 것으로 보인다²⁷.

하지만, 미세 먼지의 노출이 인체에 미치는 영향을 직접적으로 보고한 연구가 거의 없어 이들의 연관성에 대한

정확한 이해를 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

5) Lung cancer 발병과의 관련성

앞서 소개한 ESCAPE 데이터에 의하면 평균 12.8년을 추적 관찰하여 lung cancer 발생을 분석하였을 때, PM_{10} 이 $10 \mu g/m^3$ 증가할 때, lung cancer 발생에 대한 hazard ratio (HR)가 1.22만큼 증가하며, $PM_{2.5}$ 는 $5 \mu g/m^3$ 증가할 때 HR가 1.18만큼 증가하는 것으로 확인된 바 있다. Lung cancer를 adenocarcinoma에 국한하여 분석하였을때에도 PM_{10} 과 $PM_{2.5}$ 에 의한 HR는 1.51, 1.55로 유의한 연관성이 보고되었다. 또한 큰 도로에서 100 m 이내에서 하루 교통량이 4000 vehicle-km 증가할수록 lung cancer 발생의 HR이 1.09로 증가한다고 보고하였다²⁸.

대기오염의 노출이 somatic뿐만 아니라 germ-cell mutation과 cytogenetic, 그리고 DNA damage까지도 영향을 끼친다는 보고들은 있지만²⁹, carcinogenesis에 대하여 정확히 어떠한 기전을 통해 영향을 미치는 지에 대해서는 아직 알려지지 않았다.

3. 맺음말

장기간의 대기오염 노출이 태아 시기부터 폐발달을 저해하고, 성인에서 폐기능 저하 및 사망률 증가뿐만 아니라 폐암 증가와 유의한 연관성이 있는 내용을 정리하였다. 대기오염이 호흡기계를 포함하여 인체에 미치는 영향에 대한 충분한 이해를 통해 이를 조절하고 규제하려는 사회적인 기준이 세워져야 할 것이다. 하지만 아직까지는 주로 연관성에 대한 결과 위주로 보고되고 있어 이러한 연관성을 뒷받침하는 기전에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

References

1. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:455-61.
2. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:233-43.
3. Hogg JC, van Eeden S. Pulmonary and systemic response to atmospheric pollution. *Respirology* 2009;14:336-46.
4. Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horak F, Veiter A, et al. Lung function growth and ambient ozone: a three-year population study in school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:390-6.
5. Kopp MV, Bohnet W, Frischer T, Ulmer C, Studnicka M, Ihorst G, et al. Effects of ambient ozone on lung function in children over a two-summer period. *Eur Respir J* 2000;16:893-900.
6. Jedrychowski W, Flak E, Mróz E. The adverse effect of low levels of ambient air pollutants on lung function growth in preadolescent children. *Environ Health Perspect* 1999;107:669-74.
7. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
8. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Thomas D, et al. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet* 2007;369:571-7.
9. Gehring U, Gruzdeva O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrys J, et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2013;121:1357-64.
10. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MD, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015;70:64-73.
11. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, et al. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:492-501.
12. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905-13.

13. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:122-9.
14. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005;6:152.
15. Schindler C, Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Monn C, Rapp R, Bolognini G, et al. Associations between lung function and estimated average exposure to NO₂ in eight areas of Switzerland. The SAPALDIA Team. Swiss Study of Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Epidemiology* 1998;9:405-11.
16. Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, Sheppard L, Kaufman JD. Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:816-21.
17. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR, Schwartz J, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:656-64.
18. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM₁₀ and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
19. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 2014;383:785-95.
20. Hart JE, Garshick E, Dockery DW, Smith TJ, Ryan L, Laden F. Long-term ambient multipollutant exposures and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:73-8.
21. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environ Health* 2013;12:43.
22. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-41.
23. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331-78.
24. Chen JC, Schwartz J. Metabolic syndrome and inflammatory responses to long-term particulate air pollutants. *Environ Health Perspect* 2008;116:612-7.
25. Bräuner EV, Forchhammer L, Møller P, Simonsen J, Glasius M, Wählin P, et al. Exposure to ultrafine particles from ambient air and oxidative stress-induced DNA damage. *Environ Health Perspect* 2007;115:1177-82.
26. Vinzents PS, Møller P, Sørensen M, Knudsen LE, Hertel O, Jensen FP, et al. Personal exposure to ultrafine particles and oxidative DNA damage. *Environ Health Perspect* 2005;113:1485-90.
27. Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Spiro A 3rd, Tucker KL, et al. Traffic-related particles are associated with elevated homocysteine: the VA normative aging study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:283-9.
28. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;14:813-22.
29. Somers CM. Ambient air pollution exposure and damage to male gametes: human studies and in situ 'sentinel' animal experiments. *Syst Biol Reprod Med* 2011;57:63-71.

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.gov.kr>, <http://clinicaltrials.gov> 또는 다른 online 임상시험등록 사이트에 등록하도록 권고된다. 등록된 경우 등록사이트 이름과 등록번호를 초록과 Key words 사이에 다음 예제와 같이 기재한다. ex) Clinical trial registered with cris.cdc.gov.kr (- registration number -). 동물실험연구는 실험 과정이 연구기관의 윤리위원회의 규정이나 NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals의 기준에 합당해야 한다. 간행위원회는 필요시 환자동의서 및 윤리위원회 승인서의 제출을 요구할 수 있다.

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

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

원칙적으로 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 6, Number 1 January, 2018

발 행 일: 2018년 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

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

Volume 06 | Number 01
JANUARY 2018

- I. COPD 환자 종합평가에 FEV₁은 꼭 필요한가?
- II. COPD 종합평가에 FEV₁ 역할 필요하다
- III. COPD와 동반된 기관지확장증
- IV. 만성폐쇄성폐질환에서 심부전증과 관상동맥질환
- V. 말기 COPD 환자를 위한 완화의료적 접근과 임종기 돌봄
- VI. 금연 치료의 비약물요법과 약물요법
- VII. 천식 환자 면역요법의 최신지견
- VIII. 권역 호흡기 전문질환센터 소개
- IX. 대기오염과 호흡기질환: 단기영향
- X. 대기오염과 호흡기질환: 장기영향



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)