

# 목 차

<b>I. Smoking and Non-smoking COPD: What Is Common and Different?</b> .....	55
이보영 (순천향대학교 서울병원 호흡기알레르기내과)	
<b>II. Beyond Pulmonary Function: The Importance of Sarcopenia and Frailty in Elderly Airway Diseases</b> .....	59
장일영(서울아산병원 노년내과)	
<b>III. When Bronchiectasis Meets Airway Diseases: What Should Physician Consider?</b> .....	64
양범희 <sup>1</sup> , 최하영 <sup>2</sup> , 이 현 <sup>3</sup> ( <sup>1</sup> 충북대학교 의과대학 충북대학교병원 호흡기내과, <sup>2</sup> 한림대학교 의과대학 강남성심병원 호흡기알레르기내과, <sup>3</sup> 한양대학교 의과대학 한양대병원 호흡기알레르기내과)	
<b>IV. Not Just Daytime: The Impact of Sleep Quality on the COPD Management</b> .....	69
강현희 (울산대학교병원 호흡기내과)	
<b>V. Anti-inflammatory Reliever in Asthma Management</b> .....	75
김수정 (경북대학교 의과대학 경북대학교병원 알레르기내과)	
<b>VI. Triple Therapy in Asthma</b> .....	80
이창훈 (서울대학교병원 내과)	
<b>VII. Triple Therapy in COPD</b> .....	83
이채영, 신선혜, 박혜윤 (성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과)	
<b>VIII. 기관지 천식의 영상의학적 소견 및 최신 지견</b> .....	86
최용준, 박혜정 (연세대학교 강남세브란스병원 호흡기내과)	
<b>IX. Pulmonary Imaging in COPD</b> .....	96
박진경 (동국대학교 일산병원 호흡기내과)	
<b>X. Current Research Status of Asthma COPD Overlap in Korea</b> .....	99
이진국 (가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과)	



# I Smoking and Non-smoking COPD: What Is Common and Different?

이보영

순천향대학교 서울병원 호흡기알레르기내과

Smoking is an established risk factor for COPD, however, up to 45% of the COPD patients are known to be non-smokers. There are some studies on the risk factors for non-smoking COPD, and they found biomass fuels, air pollution, occupational exposures, tuberculosis, asthma, and low socioeconomic status as possible causes. However, very few studies have compared the difference between COPD in smokers and non-smokers. COPD in non-smokers had less emphysema on CT scans, showing more airway predominant phenotype. Future research on prognosis, therapeutic options, and treatment response may improve our understanding and control of the disease.

Key Words: Non-smoking COPD, Phenotype

Corresponding author: Bo Young Lee, Ph.D.

Division of Allergy and Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 59, Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-4235, Fax: +82-2-709-9554, E-mail: etboss2@schmc.ac.kr

## 1. 서론

만성폐쇄성폐질환(COPD)은 전 세계적으로 사망의 주된 원인 중 하나로, 흡연은 발생의 주요 원인 인자로 잘 알려져 있으며 COPD의 임상적, 영상학적 특성 및 치료 등 여러 연구는 대부분 흡연자 COPD에서 이루어져 왔다<sup>1</sup>. 하지만 흡연자에서도 약 50% 이하에서만 COPD가 발병하는 것으로 알려져 있어 유전적, 환경적, 직업적 요인 등 다른 여러 요인이 영향을 미치는 것으로 생각하고 있다. 뿐만 아니라 여러 연구에서 비흡연자에서도 만성적인 기류제한이 발생할 수 있음이 알려져 있어 비흡연자 COPD의 발생과 위험인자, 그리고 임상적 특징과 흡연자 COPD와의 차이에 대한 연구 결과들을 소개하고자 한다.

## 2. 본론

### 1) 비흡연자 COPD의 발생과 위험인자

연구들마다 차이가 있지만 COPD 환자 중 비흡연자의 비율은 15~45% 정도로 알려져 있다<sup>2</sup>. 미국에서 시행되었던 보고에 따르면 약 26.1% 정도가 비흡연 COPD로 알려졌으며<sup>3</sup> 스웨덴에서는 20%, 중국에서는 38.6%, 국내에서는 30.7% 등으로 보고된 바 있다<sup>4,6</sup>.

흡연 외 COPD의 다른 여러 위험인자에 대해서는 1958년 Fairbairn과 Reid<sup>7</sup>, 1963년 Phillips<sup>8</sup>가 발표한 이후 실외의 대기오염, 실내의 공기오염, 직업성 노출, 결핵 등의 감염성 질환, 천식, 사회 경제적 요인 등이 그 원인으로 꼽히고 있다<sup>1,2</sup>. 전 세계적으로 약 50%의 가정에서 바이오매스 연료(나무, 숯, 식물성 물질, 동물의

배설물 등)를 주로 사용하고 있는데<sup>9</sup>, 이는 개발도상국 뿐만 아니라 캐나다, 호주, 미국 등의 국가에서도 에너지 비용의 상승으로 나무나 다른 바이오매스 연료를 난방에 사용하고 있어 상당한 부분의 COPD에서 바이오매스 연료 사용으로 인한 연기가 영향을 미칠 것이라고 생각할 수 있다<sup>10</sup>. 메타연구에 따르면 여성에서 바이오매스 연기에 노출될 경우 COPD 발생 위험도가 2.4배 높다고 한다. 실외 대기오염의 경우에는 흡연에 비해 비교적 성인에서는 COPD 발병 원인으로서의 역할은 불분명하지만 폐의 성숙과 발달에는 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>11</sup>. 미국의 국민건강영양 조사 III에서는 약 19.2% 가량의 COPD가 직업성 노출과 관련이 있으며 비흡연자에서는 약 31.1%가 관련이 있다고 보고하였다<sup>12</sup>. 소아에서의 심한 호흡기 감염은 추후 성인이 되었을 때 폐기능 감소와 호흡기 증상 증가로 이어진다고 알려져 있으며<sup>13</sup>, 특히 결핵의 경우 COPD의 위험도를 높이는 데, 국내에서 시행된 비흡연자 COPD 환자에서의 연구에서는 결핵의 과거력이 있는 경우 COPD 발병의 위험도가 4.5배라고 보고하였다<sup>14</sup>. 천식은 만성적인 기류 제한과 COPD 발생의 위험인자로 흡연 여부를 보정한 후에도 천식이 있는 경우 COPD 발병의 위험이 12.5배로 증가한다고 한 연구에서는 보고한 바 있다<sup>15</sup>. 사회 경제적인 경우 기류제한과 관련이 있으며 이는 아마도 바이오매스 연기 노출, 실외 대기오염, 영양불량, 자궁 내 발육 지연, 유아기 호흡기 감염, 직업적 노출 등과 관련된 것으로 생각된다<sup>2,16</sup>.

## 2) 비흡연 COPD 환자의 특징 및 국내 연구 결과

비흡연 COPD 환자의 표현형과 흡연 COPD와의 비교연구는 많지 않으나 그 특징을 파악하고자 몇 가지 해외 연구들과 국내 연구들을 소개하고자 한다. Rivera 등<sup>17</sup>은 바이오매스 연기로 인한 COPD 여성에서는 폐 섬유화와 색소 침착이 증가되어 있고 폐동맥 내막도 더 두꺼워져 있는 반면 흡연자 COPD 여성에서는 폐기종과 상피세포의 손상이 더 심한 것으로 보고하였다. Thomsen 등<sup>18</sup>은 덴마크의 Copenhagen General Population Study 코호트를 이용, 비흡연 COPD와 흡연 COPD, 비COPD 환자를 비교하였는데 비흡연 COPD는 흡연 COPD에 비하여 경증에 증상이 적었고 CRP와 백혈구 수, fibrinogen 등의 염증표지자가 낮은 것을 확인하였다. 비COPD 환자에 비하여 비흡연 COPD와 과거 흡연, 현재 흡연 COPD 환자에서는 COPD로 인한 입원 위험도가 각각 8.6배, 30배, 43배로 증가하였고 폐렴으로 인한 입원도 동일한 양상을 보였다. 하지만 심혈관동반질환의 위험도와 사망률은 비흡연 COPD에서는 증가되지 않았다. Camp 등<sup>19</sup>은 여성에서 바이오매스 연기에 노출된 적 있는 COPD 환자군과 과거 흡연자 COPD 환자군의 컴퓨터단층촬영 소견을 비교하였으며 흡연자군에서는 폐기종이 더 심했고 바이오매스 군에서는 소기도 폐쇄 소견이 유의하게 증가된 것으로 나타났다. 그리고 바이오매스 군에서 흡연자군보다 삶의 질이 저하되고 저산소증도 더 심했다. Tan 등<sup>20</sup>은 캐나다의 COPD 코호트(Canadian Cohort of Obstructive Lung disease study, CanCOLD)를 이용, 흡연자와 비흡연자 내에서 각각 COPD 환자와 비COPD 환자를 비교하였다. 흡연자와 비흡연자 모두 고령, 천식의 과거력, 낮은 교육 수준에서 COPD의 발생이 증가하였고, 비흡연자에서는 유년기 호흡기 질환으로 인한 입원력이 중요한 것으로 나타났다. 여성에서는 간접흡연과 난방을 위한 바이오매스 연료 사용이 중요한 것으로 나타났다. 흡연 및 비흡연 COPD에서 모두 비COPD 환자에 비하여 호흡기 증상, 악화, RV/TLC의 증가 소견이 보였으나 폐 확산능(DLCO/Va)은 흡연자 COPD에서만 감소하고 흉부 컴퓨터단층촬영상 폐기종이 관찰되었다. 중국에서 보고한 한 후향적 연구에서는 앞서 언급한 Tan 등<sup>20</sup>의 연구와 Camp 등<sup>19</sup>의 연구와 같이 동일하게 비흡연 COPD에서 폐기종이 적은 양상을 보였으나 Camp 등<sup>19</sup>의 연구와는 달리 기침, 객담 등의 증상은 비흡연 COPD에서 적고 호흡곤란 정도, 저산소증에 차이는 없는 것으로 나타났다. 올해 Salvi 등<sup>21</sup>이 발표한 연구에 의하면 비흡연 COPD 환자와 흡연 COPD 환자 비교 시 여성이 약 47% 정도를 차지하며 3.2세 젊었다. 1년 동안의 폐기능 감소가 흡연군에 비해 유의하게 적었으며(80 cc/mL vs. 130 cc/mL) 이전의 다른 연구들과 같이 흡연군에 비해 폐기종이 적고 소기도 폐쇄가 특징적으로 보고하였다. 유도 객담에서는 흡연군에 비해 호중구가 적고 호산구가 높은 양상을 보였다. 하지만 증상과 삶의 질은 유의한 차이가 없었다.

비흡연 COPD 관련 국내에서는 몇 개의 연구가 발표된 바 있는데 2007년에서 2011년 4차 및 5차 국민건강

영양조사를 이용한 분석에 따르면<sup>6</sup>, 전체 COPD의 유병률은 13.8%였으며 이 중 비흡연 COPD는 30.7%로 확인되었다. 비흡연 COPD 발생에 대한 위험요인으로서는 65세 이상(2.93배), 남성(2.98배), 농촌지역 거주(1.26배), 낮은 교육수준(중졸 이하, 1.74배), 낮은 BMI ( $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ , 3배), 천식의 과거력(2.72배), 결핵 과거력(4.73배)이 관련된 것으로 나타났다. 비흡연 COPD군에는 여성이 더 많았고(73.9% vs 6.9%), 운동능력, 통증/불편감, 불안감/우울증과 관련된 문제가 있는 경우가 많았고 EuroQol Five-Dimension Questionnaire (EQ5D) 점수도 낮았다(0.87 vs 0.91). 그 외 류마티스 관절염, 골다공증과 우울증이 동반된 경우가 많았다. 시멘트 공장 근처에 거주하는 COPD in Dusty Areas (CODA) 코호트 중 45세 이상의 남성을 대상으로 한 국내 연구에서도 비흡연군에서 젊고 BMI가 흡연군에 비해 높았으며 폐기종이 적은 것으로 나타났다(Emphysema Index, 6.5 vs. 10.0). 바이오매스 연기에 노출된 적이 있는 환자 중에서는 흡연군에서 비흡연군에 비해 흉부 컴퓨터단층촬영 영상 MWA% (mean wall area percentage; 69.1 vs. 65.3)가 증가되어 있었다<sup>22</sup>. 동일한 코호트를 이용한 다른 연구에서는 비흡연자 중 COPD 환자와 대조군을 비교한 결과 COPD군에서 유의하게 요산수치(24 vs. 6)가 높음을 확인하였다<sup>23</sup>.

### 3. 결론

비흡연 COPD는 그 유병률은 높은 편이나 대부분의 COPD 연구가 흡연 COPD를 대상으로 이루어졌고 비흡연 COPD 환자들에 대한 많은 연구들은 일부 집단의 분석 결과를 바탕으로 이루어져 정보가 제한적이다. 현재까지의 연구들에 의하면 일관되게 흡연 COPD에서는 폐기종이 심한 반면 비흡연 COPD의 경우 소기도 질환의 양상을 보이는 것으로 생각된다. 하지만 비흡연 COPD 환자가 흡연 COPD 환자와 비슷한 임상 증상 정도, 삶의 질, 예후, 동반질환 등을 보이는지에 대해서는 추가적으로 연구가 필요하다. 그리고 많은 COPD 치료에 대한 연구가 흡연자를 대상으로 이루어졌기 때문에 비흡연 COPD 환자에게서도 동일하게 적용할 수 있을지에 대해 연구가 필요하겠다.

### References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [cited 2020 May 26]. Available from: <https://goldcopd.org/>.
2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
3. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005; 128:1239-44.
4. Hagstad S, Ekerljung L, Lindberg A, Backman H, Rönmark E, Lundbäck B. COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in Northern Sweden (OLIN) studies. *Respir Med* 2012;106:980-8.
5. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:753-60.
6. Lee SH, Hwang ED, Lim JE, Moon S, Kang YA, Jung JY, et al. The risk factors and characteristics of COPD among nonsmokers in Korea: an analysis of KNHANES IV and V. *Lung* 2016;194:353-61.
7. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* 1958; 12:94-103.
8. Phillips AM. The influence of environmental factors in chronic bronchitis. *J Occup Med* 1963;5:468-75.
9. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington DC: World Bank; 2006.
10. Barnes DF, Openshaw K, Smith KR, van der Plas R. What makes people cook with improved biomass stoves?: a comparative international review of stove programs. Washington DC: World Bank; 1994.
11. 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.
12. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
  13. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
  14. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:497-506.
  15. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
  16. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-41.
  17. Rivera RM, Cosío MG, Ghezzi H, Salazar M, Pérez-Padilla R. Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:972-7.
  18. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013;1:543-50.
  19. Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD, et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J* 2014;43:725-34.
  20. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822-9.
  21. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, Pyasi K, Vincent V, Kajale SS, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020;21:50.
  22. Ji W, Lim MN, Bak SH, Hong SH, Han SS, Lee SJ, et al. Differences in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes between non-smokers and smokers. *Clin Respir J* 2018;12:666-73.
  23. Lee H, Hong Y, Lim MN, Bak SH, Kim MJ, Kim K, et al. Inflammatory biomarkers and radiologic measurements in never-smokers with COPD: A cross-sectional study from the CODA cohort. *Chron Respir Dis* 2018;15:138-45.

## II

**Beyond Pulmonary Function: The Importance of Sarcopenia and Frailty in Elderly Airway Diseases**

장일영

서울아산병원 노년내과

Characteristic physiological changes in older adults often show a different clinical course of known disease than younger patients in similar situation. In particular, it is difficult to not only interpret between the symptoms and test-results in elderly airway disease, but predict the prognosis due to complicated comorbidities. In older patients, physiologic changes of muscle tissue and recruitment rate are different from younger population, and sarcopenia state in which muscle mass and muscle strength decreases is common, often resulting in a vicious cycle in elderly airway disease. Defined as a decrease in physiological reserve capacity, frailty, which represents the overall health status of older patients, may determine not only the vulnerability to harmful external stress, but also the long-term prognosis of airway disease. This article is intended to summarize the results of studies applied with sarcopenia and frailty, which are representative elderly-specific concepts in airway disease.

Key Words: Airway disease, Elderly, Frailty, Sarcopenia

Corresponding author: Il-Young Jang, M.D.

Division of Geriatrics, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-1658, Fax: +82-504-476-9099, E-mail: onezero2@gmail.com

## 1. Clinical consideration of airway obstructive disease in older adults

호흡곤란은 노인에서 매우 흔한 증상이며, 만성 호흡기질환 역시 매우 흔한 질병이다<sup>1</sup>. 그러나 기도질환에서의 병태생리적 변화는 노화(aging)로 인한 호흡기의 생리적 변화와 흔히 중첩되어 임상에서는 진단에 있어 이러한 여러 교란변수까지 고려해야할 경우가 많다. 정상적으로 사람은 나이가 들수록 폐와 흉곽의 탄성이 감소하고 흉곽의 경직도가 증가하며, 호흡근이 약화되고 호흡사강이 증가되는 변화를 보인다. 특히 노인은 생리학적 예비능(physiologic reserve) 저하로 호흡기의 구조적 변화나 감염, 심부전과 같은 상황에서 호흡곤란 증상을 심하게 느낄 수 있고, 저산소혈증이나 과탄산혈증에서 호흡중추의 반응이 감소함으로 인해 급성질환에서 환기반응이 부족하여 쉽게 호흡 부전에 빠지게 된다. 동시에 연령 증가에 따라 심혈관 질환, 근감소증, 노쇠의 유병률도 함께 증가하며 흡연, 분진 등 환경 노출의 시간적 영향도 배제하기 어렵다. 허약하고 인지기능이 저하된 노인에서는 폐기능 검사를 시행하기 어려운 경우도 있으며 검사 결과를 신뢰하기 어려운 경우도 있다. 이에 노인에서 발생한 운동 시 호흡곤란을 단순히 노화 과정의 일환으로 간주하기도 하고, 반대로 심폐기능은 정상인 호흡곤란 노인을 심인성 또는 운동부족 호흡곤란으로 간주하는 경우도 드물지 않게 발생한다. 본 지에서는 노인의 기능적 건강상태를 대변하는 대표적인 두 요소 근감소증(sarcopenia)과 노쇠(frailty)를 중심으로 기도

질환에서의 연구결과를 정리해보고자 한다.

## 2. Skeletal muscle, sarcopenia and airway disease

근감소증은 나이가 증가함에 따라 근육의 양(muscle mass)과 근력(strength) 또는 근 기능(muscle function)이 모두 감소하는 것으로 정의하며 그 결과로 다양한 동반질환 및 치료에 대한 합병증, 장애율, 사망률을 현저히 증가시키는 질환이다. 정상적으로도 30세 이상에서는 연간 0.5~1%의 근 소실이 발생하며 65세 이상에서는 속도가 더욱 가속화되는 것으로 알려져 있다<sup>2</sup>. 근감소증의 진단은 골다공증처럼 진단기준은 인종과 성별에 따라 다르며 수년마다 진단 기준이 업데이트되고 있는데 국내는 아직 아시아 근감소증 기준을 더 널리 받아들이고 있다. 원인을 한가지로 특정할 수는 없지만 크게 노화와 관련된 일차적 근감소증과 각종 급·만성 질환, 영양불량, 활동량 부족 등으로 인한 이차적 근감소증으로 구분하기도 한다.

호흡근, 특히 흡기 시 골격근(skeletal muscle)의 기능은 동일한 기도 질환의 병태적 상태에서 폐기능의 유지와 증상 발현에 매우 중요한 영향을 미친다. 특히 횡격막은 흡기의 70% 이상을 담당한다고 알려져 있는데 근감소증은 diaphragmatic strength를 25%까지 감소시킬 수 있으며 intercostal muscle atrophy를 유발한다는 보고가 있다<sup>3</sup>. 특히 나이가 들면 조직학적으로 빠른연축근섬유(2형 근섬유)가 느린연축근섬유(1형 근섬유)보다 현저하게 빠른 속도로 감소하는 경향이 있으며, 근섬유 운동 단위의 근수축 동원(motor unit recruitment)과 근육의 운동단위(motor unit)를 조절하는 운동단위 크기(alpha-motor neuron)의 frequency coding의 변화가 동반되어 근육의 효율이 변하며 산소 소모량 및 심폐능력에서 젊은 사람과 차이를 보일 수 있다<sup>2</sup>. 특히 COPD 환자에서는 질병의 병태생리 자체가 호흡 골격근의 기능적, 대사적, 근조직학적 변화를 유발하여 흉벽의 리모델링을 유발하는데 이 메커니즘은 결국 COPD 급성 악화와 악순환 고리를 형성하여 나쁜 예후에 기여하게 된다<sup>4</sup>.

이런 근감소증의 기전과 개념이 일부 기도질환 임상연구에 적용되어 알려져 있다. 지역사회 코호트 연구에서 노인 근감소증 환자는 그렇지 않은 환자보다 maximal inspiratory pressure (MIP)와 maximal expiratory pressure (MEP)가 유의하게 낮았으며, 호흡근의 근력은 신체 근육량 뿐만 아니라 근력(악력), 보행 속도와 역상관관계를 가진다는 연구가 있다<sup>5</sup>. 국내에서는 stable COPD 환자에서 약 25%가 근감소증이라는 여러 보고가 있으며 근감소증 환자에서는 6분 도보검사에서도 유의하게 낮은 보행 거리를 보였다<sup>6</sup>. 특히 근감소증의 병태조직학적 변화, 즉 2형 근섬유가 줄어드는 호흡 근섬유의 패턴 변화는 순간적 큰 힘을 생성하는 능력을 감퇴시킴으로써 peak expiratory flow rate (PEFR)의 변화를 유발할 수 있는데 최근에는 이 개념을 적용하여 PEFR을 적용한 respiratory sarcopenia를 정의하려는 연구가 활발히 진행되고 있다<sup>7</sup>.

한편 진료실에서 근감소증 진단을 위한 검사가 다소 번거로울 수 있어 개별 요소로 폐기능을 간접적으로 평가하려는 시도도 보고되고 있다. 악력(handgrip strength)은 가장 간단하게 근력을 측정할 수 있는 대표적 스크리닝 검사로 COPD 뿐만 아니라 asthma, IPF 등을 포함하는 다양한 만성폐질환에서 폐질환의 중증도와 악력과의 상관성이 보고되었다<sup>8</sup>. 특히 근감소성 비만(sarcopenic obesity)은 근감소증과 대사증후군의 속성을 동시에 가져 만성 염증과 심혈관계 합병증이 현저하게 증가하는 근감소증 아형으로, 근감소성 비만과 만성 폐질환 모두에 의한 염증성 과정이 시너지를 일으켜 근손실을 촉진하고 결과적으로 폐기능이 감소되는 악순환의 고리를 형성한다<sup>8</sup>. COPD에서 FEV1은 신체기능(6분 도보검사)처럼 여전히 강력한 중증도 지표이지만 근육량과 근감소증 역시 COPD 환자에서 신체기능에 영향을 미치는 중요한 인자로 알려져 있다<sup>9</sup>. 그러나 이를 어떻게 해석해야 할지는 아직 정립되어 있지 않은 것 같다.

## 3. Frailty and airway disease in older adults

노인에서는 비슷한 체형과 질병 부담을 가지고 있더라도 질병에 대한 감수성과 예후가 개인마다 크게 다르다.



마르고 기저질환이 많던 어떤 노인은 중증 폐렴이나 메이저 수술 후에도 잘 회복되는 반면, 특별한 문제가 없어 보였던 노인에서 예상 밖으로 임상경과가 악화되는 경우가 그것이다. 여러 복합적인 이유가 있겠지만 노인의학에서는 이를 생리적 예비능의 저하(decreased in physiologic reserve), 즉 노쇠(frailty)로 인한 차이 때문으로 정의한다<sup>10</sup>. 이 개념은 정상 노화(aging)와는 반대되는 병태적 노화과정으로서 내·외부 자극에 대한 저항력이 감퇴되어 질병에 대해 취약해지고 항상성 유지가 어려워진 상태를 정량화한 것이다. 노쇠할수록 당연히 예후가 불량하며 치료 후 장애 및 재입원, 사망률의 빈도가 크게 증가된다. 이런 노쇠의 개념은 노인이 젊은이와 다른 신체 생리학적 특성의 차이에 기인한 것인데, 1) 노인에서는 만성질환 증가(질병부담)에 따른 예후 악화 요인보다 신체기능 저하에 의한 예후 악화 기여도가 훨씬 크며<sup>11</sup>, 2) 무증상 및 비특이적 증상이 발현되어 복합 문제의 병발로 인한 증상은 많은 반면 진단은 어렵다는 점, 3) 병원 검사 결과보다 증상의 변화가 선행하며 기복도 상대적으로 커서, 명백한 증상이 있어도 검사결과가 정상으로 나오거나 검사결과가 미묘한 정도의 변화로만 나타나 진단이 늦어질 가능성이 크다는 점<sup>12</sup>, 4) 약물 대사의 변화로 다약제 복용 및 약물 부작용이 증가하여 다시 취약하게 만든다는 점 등이 있다<sup>13</sup>. 즉 이런 현상을 기존의 만성질환뿐만 아니라 신체적, 정신적, 영양학적 기능을 포함하여 종합적으로 해석하고 정량화한 것이 노쇠이며, 이는 노인에서 신체기능을 설명하는 근감소증이나 급만성 질환보다 다소 상위개념인 바, 노인 환자에서 현상에 대한 설명력과 예측력이 더 높다.

노쇠한 노인에서 호흡기 질환에 대한 취약함은 미세먼지 연구에서 먼저 발표된 바가 있다. 대표적 노인 코호트 연구인 Cardiovascular Health Study에서는 3,578명의 노인을 단면적 및 시계열적으로 각각 분석하여 FEV1과 FVC가 노쇠 정도에 따라 차이가 있으며, PM<sub>10</sub> 및 O<sub>3</sub>에 노출시간이 증가함에 따라 노쇠할수록 폐기능의 저하가 크다는 것을 보고하였다<sup>14</sup>. 동 코호트에서는 미세먼지 영향을 배제하더라도 노쇠와 호흡 기능의 관계를 분석하여 노쇠한 노인은 airflow limitation과 restrictive pattern의 adjusted odds ratio (aOR)가 각각 1.88배, 3.05배 유의하게 증가했으며, 3년 뒤 respiratory impairment 및 mortality 발생에 대한 aOR이 각각 1.58배, 3.91배로 유의하게 증가함을 보고하였다<sup>15</sup>. 노쇠는 critical care medicine에서도 여러 차례 적용되어 all-cause hospitalization, declines in functional status, all-cause mortality에 독립적인 예후 인자이며 이후 chronic lung disease 발병도 높다는 것이 여러 연구에서 발표되었다<sup>16</sup>. 한편 National Emphysema Treatment Trial (NETT) 902명을 추적 관찰한 연구에서 노쇠한 COPD 노인은 입원율, 재원일수, 삶의 질에서 유의하게 증가한다는 것을 확인하였으며<sup>17</sup>, stable COPD 119명을 2년간 추적 관찰한 연구에서는 3분의 1의 환자가 노쇠 상태의 변화가 있으면서 노쇠가 악화된 군에서 신체 기능과 급성 악화가 증가함을 보고하였다<sup>18</sup>. 그러나 노쇠는 측정하는 방법이 다소 어렵거나 시간이 많이 소요될 수 있고 노쇠의 정의도 상황에 따라 몇 가지로 구분되어 있어<sup>10,19</sup> 최근에는 이를 비교적 호흡기 특이적인 몇몇 평가 도구들과 증상들로 재조합하여 만성 폐질환, 진행성 폐질환 및 critical illness 생존자에 대해 주로 신체활동에 기반하여 노쇠를 재정의하고 쉽게 평가하려는 시도가 발표되고 있다<sup>20-22</sup>.

#### 4. Conclusion

폐질환, 특히 airway disease에서 노인 환자는 절대 다수를 차지하며 앞으로 노인 환자의 호흡증상 및 삶의 질 유지를 위한 질병 관리가 더욱 중요해질 것으로 예상된다. 그러나 노인환자들은 개인마다 건강상태의 편차가 매우 다르고 위의 설명처럼 독특한 병태생리들이 있어 젊은 환자와 같은 방식의 접근으로는 설명과 관리가 어려운 경우가 많다. 특히 근감소증과 노쇠의 개념은 노인 환자에서 기존 의학이 설명하지 못하던 부분을 설명하기 위해 정립된 개념이고 해리스 내과학 교과서 포함, 이미 수 만회 이상 인용될 정도로 널리 받아들여지고 있는 학계 정설이다. 이런 노인 특이적 속성과 개념들을 질환에 맞게 적용한다면 노인 특이적 가이드라인으로 연결될 가능성이 높다. 국내 연구자들도 많은 관심을 보이길 기대하는 바이다.

## References

1. Jang IY, Lee HY, Lee E. Geriatrics fact sheet in Korea 2018 from National Statistics. *Ann Geriatr Med Res* 2019;23:50-3.
2. Elliott JE, Greising SM, Mantilla CB, Sieck GC. Functional impact of sarcopenia in respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2016;226:137-46.
3. Greising SM, Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC. Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2012;4:457-73.
4. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What we know and can do for our patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:175-86.
5. Ohara DG, Pegorari MS, Oliveira Dos Santos NL, de Fátima Ribeiro Silva C, Monteiro RL, Matos AP, et al. Respiratory muscle strength as a discriminator of sarcopenia in community-dwelling elderly: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging* 2018;22:952-8.
6. Kim SH, Shin MJ, Shin YB, Kim KU. Sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Metab* 2019;26:65-74.
7. Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Watanabe Y, Motokawa K, et al. Definition of respiratory sarcopenia with peak expiratory flow rate. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1021-5.
8. Lima TRL, Almeida VP, Ferreira AS, Guimarães FS, Lopes AJ. Handgrip strength and pulmonary disease in the elderly: what is the link? *Aging Dis* 2019;10:1109-29.
9. Cesari M, Pedone C, Chiurco D, Cortese L, Conte ME, Scarlata S, et al. Physical performance, sarcopenia and respiratory function in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2012;41:237-41.
10. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and comprehensive geriatric assessment. *J Korean Med Sci* 2020;35:e16.
11. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Bernabei R, Onder G, et al. Impact of physical function impairment and multimorbidity on mortality among community-living older persons with sarcopaenia: results from the ilSIRENTE prospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e008281.
12. Farrell SG, Mitnitski AB, Rockwood K, Rutenber AD. Network model of human aging: Frailty limits and information measures. *Phys Rev E* 2016;94:052409.
13. Bonaga B, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Ariza G, Rodríguez-Mañas L, Gnjdic D, et al. Frailty, polypharmacy, and health outcomes in older adults: the frailty and dependence in albacete study. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:46-52.
14. Eckel SP, Louis TA, Chaves PH, Fried LP, Margolis AH. Modification of the association between ambient air pollution and lung function by frailty status among older adults in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2012;176:214-23.
15. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am J Med* 2012;125:79-86.
16. Singer JP, Lederer DJ, Baldwin MR. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1394-404.
17. Kennedy CC, Novotny PJ, LeBrasseur NK, Wise RA, Scirba FC, Benzo RP. Frailty and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:217-24.
18. Bernabeu-Mora R, Oliveira-Sousa SL, Sánchez-Martínez MP, García-Vidal JA, Gacto-Sánchez M, Medina-Mirapeix F. Frailty transitions and associated clinical outcomes in patients with stable COPD: A longitudinal study. *PLoS One* 2020;15:e0230116.
19. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
20. Baldwin MR, Singer JP, Huang D, Sell J, Gonzalez WC, Pollack LR, et al. Refining low physical activity measurement improves frailty assessment in advanced lung disease and survivors of critical illness. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1270-9.

21. Luckhardt T, Thannickal VJ. Measures of frailty in chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1266-7.
22. Lee H, Lee E, Jang IY. Air pollutants and frailty in older adults: a geriatrician's perspective. *Ann Geriatr Med Res* 2019;23:212-3.

## III

## When Bronchiectasis Meets Airway Diseases: What Should Physician Consider?

양범희<sup>1\*</sup>, 최하영<sup>2\*</sup>, 이 현<sup>3</sup>

<sup>1</sup>충북대학교 의과대학 충북대학교병원 호흡기내과, <sup>2</sup>한림대학교 의과대학 강남성심병원 호흡기알레르기내과,

<sup>3</sup>한양대학교 의과대학 한양대병원 호흡기알레르기내과

Non-cystic fibrosis bronchiectasis often coexists with other airway diseases, including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Compared to asthmatic patients without bronchiectasis, those with bronchiectasis are more likely to be older and have more non-allergic asthma. Asthmatic patients with bronchiectasis also suffer from more severe symptoms and frequent exacerbations and consume more healthcare utilization compared to those without bronchiectasis. Likewise, COPD patients with bronchiectasis often have more vulnerable clinical characteristics, such as older age, lower body mass index, and more reduced lung function and experience more frequent exacerbations compared to those without bronchiectasis. The current guidelines recommend that bronchiectasis should be suspected when patients with asthma or COPD have severe symptoms, disease severity, or frequent exacerbations. In addition, when *P. aeruginosa* is isolated from COPD patients, the presence of bronchiectasis is needed to be evaluated. For patients who have airway diseases and coexisting bronchiectasis, appropriate bronchiectasis treatment such as airway clearance technique should be added to the treatment of airway diseases to improve treatment outcomes.

Key Words: Bronchiectasis, Asthma, Chronic obstructive pulmonary disease

\*These authors contributed equally to this work.

Corresponding author: Hyun Lee, M.D.

Division of Pulmonary Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222-1, Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea

Tel: +82-2-2290-8350, Fax: +82-2-2292-1477, E-mail: namuhanayeyo@hanyang.ac.kr

### 1. 서론

비낭포성섬유화기관지확장증(non-cystic fibrosis bronchiectasis, 이하 기관지확장증)은 기침, 객담, 호흡곤란, 반복적인 호흡기 감염을 동반하는 만성호흡기질환으로 흉부전산화단층촬영(computed tomography)과 같은 영상 검사에서 기관지확장이 관찰될 때 진단할 수 있다<sup>1</sup>. 우리나라 기관지확장증의 유병률은 약 0.5% 내외로 알려졌다<sup>2</sup> 실제 유병률은 그보다 더 높을 것으로 생각되는데, 그 이유 중 하나는 다른 기도 질환(airway diseases)과 기관지확장증이 동반될 때 기관지확장증의 존재가 종종 무시되기 때문이다.

기관지확장증은 천식(asthma)과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease)과 같은 기도 질환과 자주 동반된다<sup>1,2</sup>. Choi 등이 시행한 국내 기관지확장증 유병률 연구에 의하면 기관지확장증 환자의 약 20%가 만성폐쇄성폐질환을 가지고 있었고, 17%의 환자가 천식을 가지고 있었다<sup>2</sup>. 하지만 기관지확장증이 기도

질환의 흔한 동반 질환임에도 불구하고 기관지확장증의 동반이 기도 질환에 어떤 영향을 미치는지는 잘 알려진 바가 없었다. 다행히 최근 기관지확장증에 대한 관심이 높아지면서 기관지확장증의 동반이 기도 질환에 미치는 영향에 대한 여러 연구가 수행되었다. 이 종설에서는 가장 대표적인 기도 질환인 천식과 만성폐쇄성폐질환에서 기관지확장증 동반의 임상적 의의와 기도 질환 환자를 진료하는 임상 의사는 어떤 점을 고려해야 하는지 논하고자 한다.

## 2. 천식과 기관지확장증

천식 환자에서 기관지확장증의 동반 비율은 0.8~67%로 매우 다양하게 보고되는데<sup>3,6</sup>, 이는 인종, 국가별 천식 코호트의 특성이 다르기 때문으로 추정된다. 일반적으로 기관지확장증은 천식의 중등도가 높을수록 많이 관찰된다. 2018년에 보고된 스페인의 한 연구에 따르면 중등도의 천식 환자의 기관지확장증 동반 비율은 20.6%에 반해 중증 천식 환자의 기관지확장증 동반 비율은 33.6%로 중등도 천식 환자의 동반 비율보다 더 높았다<sup>5</sup>.

기관지확장증은 천식의 임상 양상에도 큰 영향을 미친다. 기관지확장증이 동반된 천식 환자는 기관지확장증이 없는 환자에 비해 나이가 많고 비아토피성 천식의 비율이 높으며<sup>7</sup>, 일반적인 천식 치료에 잘 반응하지 않고 잦은 악화와 높은 입원 비율을 보인다<sup>3,7</sup>. 따라서 기관지확장증을 동반한 천식 환자는 그렇지 않은 천식 환자보다 의료비를 더 지출하며 높은 사망률을 보인다<sup>3,6</sup>. 기관지확장증이 천식 환자에서 악화를 증가시키는 기전은 아직 명확하게 규명되지는 않았지만 기관지확장증에 의한 객담양의 증가와 객담 배출의 지연이 기도 폐색과 함께 천식 악화에 이바지할 것으로 생각된다<sup>4</sup>. 또한 잦은 악화로 인한 스테로이드의 장기 복용은 호흡기 감염 발생을 증가시키고 이는 다시 천식과 기관지확장증의 악화라는 악순환을 초래할 것으로 생각된다<sup>8-10</sup>.

천식이 동반되지 않은 기관지확장증에서 흡입 스테로이드의 사용이 권고되지는 않지만, 천식이 동반되는 경우에는 천식의 중등도에 따라 흡입 스테로이드를 반드시 사용해야 한다. 기관지확장증은 중증 천식에서 흔히 발견되기 때문에 생물학적 제제(biologics)의 투여가 필요한 중증 천식 환자 중 상당수는 기관지확장증을 가지고 있다<sup>11</sup>. 기관지확장증을 동반한 중증 천식 환자에서 생물학적 제제의 효과가 떨어질 수도 있다는 우려가 있었으나 최근 연구 결과는 mepolizumab과 같은 생물학적 제제가 기관지확장증을 동반한 천식 환자에도 효과적일 수 있음을 보고하고 있다<sup>12</sup>. 하지만 그 효과가 기관지확장증의 동반 여부에 따라 차이가 날 수 있다는 보고도 있다. 한 연구는 기관지확장증이 동반된 중증 호산구성 천식 환자를 mepolizumab을 이용하여 치료했을 때 6개월 이후에는 그 효과가 감소하였다고 보고하였다<sup>13</sup>. 아직 mepolizumab 이외의 다른 생물학적 제제가 기관지확장증을 동반한 중증 천식 환자에 효과적이지에 대한 연구가 거의 없으므로 이 분야에 대해서는 조속한 연구가 필요하다.

## 3. 만성폐쇄성폐질환과 기관지확장증

만성폐쇄성폐질환 환자에서 기관지확장증의 동반 비율은 4~72%로 다양하게 보고되는데<sup>7,14-18</sup>, 천식과 마찬가지로 만성폐쇄성폐질환을 가진 연구 집단의 인종, 국가별 만성폐쇄성폐질환의 코호트 차이에 의해 발생했을 것으로 생각된다. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 기관지확장증 동반과 관련된 요소에는 남자, 노인, 흡연, 객담에서 녹농균 검출, 그리고 이전 만성폐쇄성폐질환의 급성악화 병력 등이 있다<sup>16,19-23</sup>.

기관지확장증 유무에 따라 만성폐쇄성폐질환 환자의 임상적 특징을 살펴보면 기관지확장증을 동반한 만성폐쇄성폐질환 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 나이가 더 많으며 체질량지수가 낮고, 더 많은 객담 관련 증상을 호소하며 잦은 급성악화를 경험한다<sup>14,15,17,20,24</sup>. 기관지확장증이 동반된 만성폐쇄성폐질환 환자는 기관지확장증이 없는 환자보다 폐기능 검사에서 더 낮은 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second [FEV<sub>1</sub>])과 노력성 폐활량(forced vital capacity [FVC]) 비를 가지며, 이 비율은 기관지확장제 흡입 후 FEV<sub>1</sub> %predicted가

더 낮을수록 더 심하였다<sup>14,15,20,24</sup>. 병원성 미생물의 군집(pathogenic microorganism colonization) 역시 기관지 확장증을 동반한 만성폐쇄성폐질환 환자에서 그렇지 않은 환자보다 녹농균(*P. aeruginosa*)이 더 많이 동정되었다<sup>22</sup>. 일부 연구자들은 이러한 임상적 특징을 고려하여 만성폐쇄성폐질환 환자에서 기관지확장증 동반이 해부학적 기관지 이상을 동반한 만성폐쇄성폐질환의 하나의 표현형(phenotype)으로 보고 관리가 필요하다고 설명하였다<sup>25</sup>.

#### 4. 기도 질환 환자에서 기관지확장의 동반을 의심해야 하는 경우

최근 기관지확장증에 관한 연구가 늘어나면서 기관지확장증에 대한 다각적인 치료 방법이 보고되고 있으며 이를 반영한 국제 진료지침도 발간되고 있다<sup>1,26</sup>. 유럽호흡기학회(European Respiratory Society) 및 영국흉부학회(British Thoracic Society) 성인 기관지확장증 진료지침에서는 천식이나 만성폐쇄성폐질환의 중등도가 높거나 증상이 심할 경우, 그리고 악화가 빈번할 경우 기관지확장증의 동반 여부에 대한 검사를 고려해 볼 것을 권고하고 있다<sup>1,26</sup>. 또한 천식 환자의 경우 기관지확장증이 동반되어 있으면 알레르기성 기관지폐 아스페질러스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis)에 대한 검사를 고려해야 하며, 만성폐쇄성폐질환 환자에서 녹농균이 객담에서 검출된 경우에는 기관지확장증이 있는지 조사가 필요하다<sup>1,26</sup>.

#### 5. 기관지확장증을 동반한 기도 질환 환자 치료 시 고려사항

기관지확장증이 천식 또는 만성폐쇄성폐질환과 동반될 경우 환자는 두 질환에 대해 모두 잘 치료를 받아야 한다. 통상적으로 기관지확장증 환자에게 흡입 스테로이드나 기관지확장제를 사용하는 것은 권고되지 않지만, 천식과 만성폐쇄성폐질환의 조절을 위해 흡입 스테로이드나 기관지확장제의 사용이 필요할 때는 기관지확장증이 동반되었다고 흡입 스테로이드나 기관지확장제를 중단해서는 안되며 반드시 사용해야 한다<sup>1,26</sup>.

기관지확장증의 가장 중요한 치료 중 한 가지는 기도 청결법(airway clearance)을 포함한 물리치료(physiotherapy)이다. 영국흉부학회 진료지침은 기관지확장증으로 처음 진단된 환자는 호흡 물리치료사에게 상태 평가를 받고 기도 청결법에 대해 적절히 교육을 받도록 권고하고 있다<sup>1</sup>. 따라서 기관지확장증을 동반한 천식 또는 만성폐쇄성폐질환 환자 역시 기도 청결법에 대한 교육을 받고 기도 청결법을 잘 수행하도록 교육을 해야 한다. 기관지확장제, 점액 작용제, 기도 청결법 등의 여러 가지 치료가 복합적으로 필요한 환자는 기관지확장제 → 점액 작용제(흡입 생리식염수 또는 고장성 식염수) → 기도 청결법 → 흡입성 항생제 또는 흡입성 스테로이드 순으로 사용하도록 교육하는 것이 좋다<sup>1</sup>.

#### 6. 결론

천식과 만성폐쇄성폐질환과 같은 기도 질환은 특히 그 중증도가 심하거나 증상이 심할 경우, 기관지확장증을 동반하는 경우가 많다. 천식과 만성폐쇄성폐질환의 중증도가 높거나 악화가 빈번할 때는 반드시 기관지확장이 동반되어 있는지 조사를 해야 하며, 기관지확장증이 동반된 경우에는 기도 청결법을 포함한 기관지확장증 치료를 병행해야 한다.

#### References

1. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British thoracic society guideline for bronchiectasis in adults. Thorax 2019;74(Suppl 1):1-69.
2. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung DS, Sim YS, Park HY, et al. Population-based prevalence of bronchiectasis

- and associated comorbidities in South Korea. *Eur Respir J* 2019;54:1900194.
3. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P, Vila-Nadal G, Dominguez-Ortega J, Romero D, et al. Bronchiectasis in severe asthma: Clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:409-13.
  4. Dimakou K, Gousiou A, Toubis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J* 2018;12:1212-8.
  5. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res* 2018;19:43.
  6. Crimi C, Ferri S, Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:46-52.
  7. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2018;52:1800328.
  8. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
  9. Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, Sharifi H, Nasiri HU, Ruoss SJ. Association between Inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1169-76.
  10. Polverino E, Cilloniz C, Menendez R, Gabarrus A, Rosales-Mayor E, Alcaraz V, et al. Microbiology and outcomes of community acquired pneumonia in non cystic-fibrosis bronchiectasis patients. *J Infect* 2015;71:28-36.
  11. García-Clemente M, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escobar-Mallada B, Arias-Guillén M, López-González FJ, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma* 2020;57:505-9.
  12. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Curradi G, Foschino Barbaro MP. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy* 2019;12:83-90.
  13. Crimi C, Campisi R, Cacopardo G, Doria G, Intravaia R, Morena P, et al. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma and bronchiectasis. *Eur Clin J* 2019;54(suppl 63):PA2528.
  14. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, Raj JV, Vara DD, Entwistle JJ, et al. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest* 2011;140:634-42.
  15. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011;140:1130-7.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Agustí 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.
  20. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD* 2014;11:605-14.
  21. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;55:635-42.
  22. 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.
  23. Roche N, Kouassi B, Rabbat A, Mounedji A, Lorut C, Huchon G. Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum.

- Respiration 2007;74:19-25.
24. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 2006;11:731-40.
  25. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A; BRONCH-UK Consortium. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015;45:310-3.
  26. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629.



## IV

## Not Just Daytime: The Impact of Sleep Quality on the COPD Management

강현희

울산대학교병원 호흡기내과

Sleep disturbance in COPD is common. Despite the importance of sleep in patients with COPD, this is under-assessed by physicians. Sleep symptoms may relate directly to COPD and be associated with sleep-disordered breathing. Impaired sleep quality is associated with more severe COPD and may contribute to worse outcomes. Patients with COPD and sleep symptoms should have an assessment with focus on treatable sleep disturbance.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Sleep-disordered breathing, Obstructive sleep apnea

Corresponding author: Hyeon Hui Kang, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877, Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: +82-52-250-8660, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: khkh3822@naver.com

### 1. 서론

수면장애는 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)에서 흔하지만 임상에서 자주 과소평가된다. COPD 환자에서 수면장애가 동반될 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으나 COPD에서 수면 중 증상에 관한 전향적인 연구는 아직 부족한 실정이다. 본 논문에서는 COPD 환자에서 관찰되는 수면 구조(sleep architecture)의 변화에 관해 알아보고 COPD의 조절 정도가 수면의 질(sleep quality)에 미치는 영향과 아울러 수면의 질이 COPD의 임상경과에 미치는 영향에 대해 살펴보고자 한다. 또한 COPD 환자에서 수면의 질을 향상시킬 수 있는 치료법에 대해서 소개하고자 한다.

### 2. COPD와 수면 구조의 변화

COPD 환자에서 수면 중 관찰되는 가장 중요한 이상소견은 수면 중 산소포화도 저하이다. 낮 동안 산소포화도가 90에서 95% 사이를 보이는 환자의 70%에서 심한 야간 산소포화도 저하를 보이는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 이러한 현상의 가능한 원인으로는 낮은 기저 산소 수치와 동반하여 기능적 잔기 용량(functional residual capacity, FRC) 감소로 인한 환기-관류 부조화(ventilation-perfusion mismatching)<sup>2</sup>, 수면 중 폐포 저환기(alveolar hypoventilation)의 증가, 호기 말 폐용적(end-expiratory lung volume)의 감소가 있다<sup>3</sup>.

COPD 환자에서 관찰되는 수면 구조의 변화 유형은 수면 잠복기(sleep latency) 증가, 총수면시간(total sleep time) 감소, 수면 효율(sleep efficiency) 감소, 수면 중 각성(arousal) 증가, 서파수면(slow-wave sleep) 감소, 램(rapid eye movement, REM) 수면 감소 등이 있다<sup>4,5</sup>. 이러한 변화는 심한 COPD 환자일수록 더 심하게 관찰된

다<sup>5</sup>. COPD에 수면호흡장애가 동반된 경우는 수면 효율이 매우 감소하는 것으로 보고되었다. Kwon 등<sup>6</sup>의 COPD-폐쇄성수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA) 중복증후군(overlap syndrome) 환자의 코호트 연구에서 30명의 환자를 대상으로 후향적으로 관찰하였을 때 과다팽창(hyperinflation)과 수면효율 사이에서 유의한 연관성( $\beta=1.13$ ,  $p=0.02$ )이 있는 것으로 나타났다. COPD 환자에서 수면 구조의 이상을 유발하는 원인으로는 저산소증이 수면을 관장하는 신경전달물질(neurotransmitter)에 영향을 미치기 때문으로 설명된다. Ray 등<sup>7</sup>은 동물 실험을 통해 저산소증이 수면 개시(initiation)와 조절에 영향을 미치는 신경전달물질의 합성을 촉진하는 효소(enzyme)의 변화를 초래하는 것으로 보고하였다. 가능한 다른 원인으로 고이산화탄소혈증(hypercapnia)이 있으며, 고이산화탄소혈증을 보인 COPD 환자는 정상 이산화탄소 수치를 보인 환자와 비교하여 수면 중 각성이 증가하는 것으로 보고되었다<sup>5</sup>.

### 3. COPD에서 수면장애의 유병률

외국의 경우 1차, 2차 의료기관에서 수면장애와 야간 증상을 호소하는 COPD 환자의 빈도가 매우 높은 것으로 알려져 있다<sup>8</sup>. 가장 흔하게 호소하는 증상으로는 수면시작이 어려운 불면증(sleep initiation insomnia), 야간 각성(night-time awakening), 적절한 수면 시간에도 불구하고 상쾌하지 않은 수면(unrefreshing sleep)이 있다<sup>8,9</sup>. 이러한 증상의 빈도는 남녀 간에도 차이가 있으며, 여성보다는 주로 남성 COPD 환자에서 객관적으로 측정된 수면 잠복기가 더 긴 것으로 보고된다<sup>10</sup>. COPD 증상의 일중 변동(diurnal variation)도 수면 관련 증상 빈도에 영향을 미치는 것으로 여겨진다<sup>11</sup>.

수면호흡장애의 유병률은 전체 인구와 비교 시 COPD 환자에서 더 높다. 일반 인구에서 수면호흡장애 유병률은 10~30%로 예측되나<sup>12</sup>, 안정적인 COPD 환자에서는 수면호흡장애 분류의 정의에 따라 50~60%로 보고된다<sup>13</sup>.

수면호흡장애 중 가능 흔한 양상은 OSA로, COPD와 같이 이환된 경우는 COPD-OSA 중복증후군으로 명명하며, 1% 정도의 유병률을 보이는 것으로 알려져 있다<sup>14</sup>. COPD-OSA 중복증후군이 있을 경우 두 질환이 단독으로 있는 경우와 비교하여 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)이 증가하고, 호흡기능의 악화 및 수면의 질 저하와 관련성이 높은 것으로 보고된다<sup>15</sup>. 또한 COPD 단독으로 악화된 경우와 비교하여 입원율(hospitalization), 호흡 부전, 사망의 위험도가 높은 것으로 알려져 있다<sup>16</sup>.

비만은 OSA의 위험도를 증가시키고 수면 중 산소 포화도 저하와 저환기를 악화시키는 폐 역학(pulmonary mechanics)의 변화를 초래한다<sup>17</sup>. 비만인구의 증가 추세는 점차 COPD 환자에서 수면호흡장애의 빈도를 증가시킬 것으로 예상된다. 또한 COPD와 OSA 모두 실제보다 임상에서 진단되는 비율이 낮으므로 정확한 유병률은 일부 연구에서 제시한 것보다 더 높을 것으로 예상되며<sup>15</sup>, COPD 환자에서 특정 수면 질환을 더하면 불면증과 수면장애의 비율은 더 증가할 것이다<sup>18</sup>.

COPD 환자에서 수면장애의 유병률이 높음에도 불구하고 야간 증상 평가는 일상적인 COPD 평가에 포함되지 않고, 드물게 COPD 진료지침에 포함된다<sup>19</sup>. COPD 치료와 수면 사이의 관계는 COPD의 조절이 수면의 질에 영향을 미치고, 동반된 수면 질환을 치료하는 것이 COPD의 예후를 향상시키는 양방향(bi-directional)으로 나타난다.

### 4. COPD의 조절 정도가 수면의 질에 미치는 영향

조절되지 않는 COPD와 나쁜 수면의 질 사이의 직접적인 인과관계를 증명하는 것은 어렵지만 몇몇의 연구에서 COPD가 잘 조절되지 않는 경우 수면의 질도 나쁘다는 연관성을 보고하였다. 피츠버그 수면의 질 지수(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)는 주관적인 수면의 질을 평가하기 위해 흔히 사용되는 설문지이다. 환자대조군 연구에서 COPD 환자의 경우 COPD가 없는 환자와 비교하여 높은 PSQI 즉, 수면의 질이 더 낮은

것으로 나타났으며<sup>20</sup> COPD의 중증도가 심할수록 수면의 질도 떨어지는 것으로 나타났다<sup>21</sup>. ASSESS 연구<sup>22</sup>에서는 낮 동안에 최소 한 가지의 COPD 증상이 있는 경우에도 유의미하게 수면의 질이 떨어지는 것으로 보고되었다.

## 5. 수면장애가 COPD의 임상경과에 미치는 영향

COPD 환자에서 수면의 질 저하는 COPD와 관련된 불리한 임상결과와 관련이 있다. 대규모 COPD 환자 코호트 연구에서 PSQI로 조사한 수면의 질 저하는 흡연상태, 질환의 중증도, 혹은 OSA의 유무와 더불어 삶의 질 저하와 강한 연관성을 나타냈다<sup>23</sup>. 추적연구에서는 다변량 회귀 분석상 수면의 질 저하가 COPD 악화의 빈도 및 사망률을 예측하는 인자로 보고되었으며<sup>24</sup>, 대규모 코호트 연구의 이차 분석에서는 PSQI가 높을 경우 악화 빈도가 높을 것으로 예측하였다<sup>25</sup>.

수면의 질 저하는 일반인을 대상으로 한 연구에서도 인지기능 저하(cognitive impairment)와 연관이 있다고 보고되며<sup>26</sup>, 이는 COPD 환자에도 같은 양상으로 나타난다<sup>27</sup>. Villeneuve 등<sup>27</sup>은 COPD 환자 대상 코호트 연구에서 경미한 낮 졸림증을 호소하는 환자와 비교하여 Epworth 졸림증 점수가 높은 환자는 경한 인지장애를 보이기 쉬운 것으로 보고하였다.

## 6. COPD에서 수면장애의 치료방법

COPD 환자에서 수면의 질에 관한 영향을 평가하기 위해 약물요법과 행동 중재 방법(behavioural intervention)이 연구되고 있다. 콜린성 활동(cholinergic activity)은 밤에 증가하고, 이는 기도질환을 가진 환자에서 기류 폐쇄를 악화시키므로 수면의 질을 향상시키기 위해 지속적 무스카린 대항제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)를 이용한 연구가 간헐적으로 시행되어 왔다. 장기간의 LAMA 치료는 환자가 호소하는 수면 증상과 수면 구조, 야간 저산소증을 향상시키는 것으로 보고되었다<sup>28,29</sup>. COPD와 OSA에서 수면 중 테오필린(theophylline)은 가스교환(gas exchange)은 향상시켰으나 수면의 질은 감소시켰다<sup>30,31</sup>. 수면제는 호흡을 억제시킨다는 잠재적인 위험성에도 불구하고 COPD 환자에서 흔히 사용된다. COPD 환자에서 수면을 위해 사용하는 약제에 관한 연구에서 벤조디아제핀(benzodiazepine)과 졸피뎀(zopidem), 조피클론(zopiclone)과 같은 비벤조디아제핀 벤조디아제핀 수용체 작용제(nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonist)는 수면의 구조 및 수면의 질을 효과적으로 향상시키는 것으로 나타났으나 항히스타민제와 같은 대체 수면제(alternative hypnotics)는 효과가 없었다<sup>32</sup>.

일부 다른 결과가 있긴 하지만 전반적으로 호흡 재활은 주관적인 수면의 질 향상에 있어서 효과가 있는 것으로 보고된다<sup>33</sup>. 점진적인 이완 운동(progressive relaxation exercise) 또한 PSQI<sup>34</sup>, COPD and Asthma Sleep Impact Scale<sup>35</sup>상에서 수면의 질을 향상시키는 것으로 나타났다.

소규모 연구에서 불면증이 있는 COPD 환자에게 인지행동치료(cognitive behavioural therapy, CBT)를 시행했을 때 수면의 구조 및 수면의 질이 향상되는 것으로 보고되었다<sup>36</sup>. CBT를 이용하여 COPD 환자로 하여금 호흡곤란에 대한 불안감을 줄여주는 것은 수면의 질 향상에 도움이 되며, 인터넷 등을 이용하여 CBT를 전달하는 새로운 시도는 일반 불면증 환자뿐 아니라, COPD 환자와 같은 multimorbid한 양상을 보이는 환자에서도 넓게 활용될 수 있을 것이다.

OSA나 야간 저환기와 같은 수면호흡장애를 동반한 COPD 환자에서는 기도양압치료(positive airway pressure therapy, PAP therapy)가 효과적이다. COPD와 OSA가 동반된 환자에서 PAP 치료는 수면의 질을 향상시키고<sup>37</sup>, 악화 빈도<sup>38</sup> 및 사망률<sup>39</sup>을 줄이는 것으로 나타났다. 최근에는 고이산화탄소혈증을 보이는 COPD-OSA 중증증후군 환자에서 이상기도양압기(bi-level positive airway pressure)를 이용한 비침습적 환기(noninvasive ven-

tilation, NIV)도 효과가 있는 것으로 보고되었다<sup>40</sup>.

## 7. 결론

COPD 환자에서 수면장애는 흔하지만 환자와 의사 모두 이에 대해서 잘 인지하지 못하고 있는 것이 현실이다. 수면 관련 증상은 직접적으로 COPD와 관련이 있을 뿐 아니라, COPD와 연관된 동반 질환 및 수면호흡장애와도 연관이 있다. 수면의 질 저하는 그 자체로 임상적으로 더 심한 COPD 환자와 관련이 있으며 이는 불리한 임상경과에도 영향을 미친다. COPD와 수면 증상을 가진 환자는 불면증이라면 CBT를 통해서 COPD-OSA 중복지후군 환자라면 PAP치료와 같은 치료 전략을 가지고 교정가능한 수면 질환에 초점을 맞춘 포괄적인 평가가 우선시되어야 할 것이다.

## References

1. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009;64:133-8.
2. Phillipson EA, Goldstein RS. Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. State of the art. *Chest* 1984;85(6 Suppl):24S-30S.
3. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.
4. Spina G, Spruit MA, Alison J, Benzo RP, Calverley PMA, Clarenbach CF, et al. Analysis of nocturnal actigraphic sleep measures in patients with COPD and their association with daytime physical activity. *Thorax* 2017;72:694-701.
5. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-33.
6. Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD* 2009;6:441-5.
7. Ray K, Dutta A, Panjwani U, Thakur L, Anand JP, Kumar S. Hypobaric hypoxia modulates brain biogenic amines and disturbs sleep architecture. *Neurochem Int* 2011;58:112-8.
8. Ding B, Small M, Bergström G, Holmgren U. A cross-sectional survey of night-time symptoms and impact of sleep disturbance on symptoms and health status in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:589-99.
9. Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P, Habib MP, Wendel C, Quan SF. Insomnia in patients with COPD. *Sleep* 2012;35:369-75.
10. Theorell-Haglöw J, Ólafsdóttir IS, Benediktsdóttir B, Gíslason T, Lindberg E, Janson C. Sex differences in reported and objectively measured sleep in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:151-60.
11. Miravittles M, Izquierdo JL, Esquinas C, Pérez M, Calle M, López-Campos JL, et al. The variability of respiratory symptoms and associated factors in COPD. *Respir Med* 2017;129:165-72.
12. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-8.
13. Silva JLR Júnior, Conde MB, Corrêa KS, Rabahi H, Rocha AA, Rabahi MF. Sleep-disordered breathing in patients with COPD and mild hypoxemia: prevalence and predictive variables. *J Bras Pneumol* 2017;43:176-82.
14. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. *J Thorac Dis* 2016;8:236-42.
15. McNicholas WT. COPD-OSA overlap syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest* 2017;152:1318-26.
16. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary

- disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
17. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015;7:920-9.
  18. Mindus S, Malinovschi A, Ekerljung L, Forsberg B, Gíslason T, Jögi R, et al. Asthma and COPD overlap (ACO) is related to a high burden of sleep disturbance and respiratory symptoms: Results from the RHINE and Swedish GA2LEN surveys. *PLoS One* 2018;13:e0195055.
  19. Lewthwaite H, Effing TW, Olds T, Williams MT. Physical activity, sedentary behaviour and sleep in COPD guidelines: A systematic review. *Chron Respir Dis* 2017;14:231-44.
  20. Ali Zohal M, Yazdi Z, Kazemifar AM. Daytime sleepiness and quality of sleep in patients with COPD compared to control group. *Glob J Health Sci* 2013;5:150-5.
  21. Vukoja M, Kopitovic I, Milicic D, Maksimovic O, Pavlovic-Popovic Z, Ilic M. Sleep quality and daytime sleepiness in patients with COPD and asthma. *Clin Respir J* 2018;12:398-403.
  22. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014;15:122.
  23. Zeidler MR, Martin JL, Kleerup EC, Schneider H, Mitchell MN, Hansel NN, et al. Sleep disruption as a predictor of quality of life among patients in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS). *Sleep* 2018;41:zsy044.
  24. Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, Chen H, Yelin EH, Julian L, et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med* 2012;13:476-83.
  25. Geiger-Brown J, Lindberg S, Krachman S, McEvoy CE, Criner GJ, Connett JE, et al. Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:389-97.
  26. Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Kawano N, Okuda M, Ozaki N. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *J Sleep Res* 2013;22:535-41.
  27. Villeneuve S, Pepin V, Rahayel S, Bertrand JA, de Lorimier M, Rizk A, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. *Chest* 2012;142:1516-23.
  28. Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, Hudgel DW, Lewis D, Pohl G, et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999;115:1338-45.
  29. Magnussen H, Arzt M, Andreas S, Plate T, Ribera A, Seoane B, et al. Acclidinium bromide improves symptoms and sleep quality in COPD: a pilot study. *Eur Respir J* 2017;49:1700485.
  30. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1030-6.
  31. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest* 1992;101:753-7.
  32. Stege G, Vos PJ, van den Elshout FJ, Richard Dekhuijzen PN, van de Ven MJ, Heijdra YF. Sleep, hypnotics and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008;102:801-14.
  33. Lan CC, Huang HC, Yang MC, Lee CH, Huang CY, Wu YK. Pulmonary rehabilitation improves subjective sleep quality in COPD. *Respir Care* 2014;59:1569-76.
  34. Akgün Şahin Z, Dayapoğlu N. Effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in patients with chronic obstructive lung disease (COPD). *Complement Ther Clin Pract* 2015;21:277-81.
  35. Yilmaz CK, Kapucu S. The effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in individuals with COPD. *Holist Nurs Pract* 2017;31:369-77.
  36. Kapella MC, Herdegen JJ, Perlis ML, Shaver JL, Larson JL, Law JA, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with COPD is feasible with preliminary evidence of positive sleep and fatigue effects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:625-35.
  37. Wang TY, Lo YL, Lee KY, Liu WT, Lin SM, Lin TY, et al. Nocturnal CPAP improves walking capacity in COPD

- patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Res* 2013;14:66.
38. Konikkara J, Tavella R, Willes L, Kavuru M, Sharma S. Early recognition of obstructive sleep apnea in patients hospitalized with COPD exacerbation is associated with reduced readmission. *Hosp Pract (1995)* 2016;44:41-7.
  39. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med* 2013;9:767-72.
  40. Murphy PB, Arbane G, Ramsay M, Suh ES, Mandal S, Jayaram D, et al. Safety and efficacy of auto-titrating noninvasive ventilation in COPD and obstructive sleep apnoea overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015;46:548-51.

## V

## Anti-inflammatory Reliever in Asthma Management

김수정

경북대학교 의과대학 경북대학교병원 알레르기내과

Asthma is a chronic airway inflammatory disease, characterized by variable respiratory symptoms and airflow limitation. Patients with asthma can experience episodic flare-ups and all patients with asthma are at risk of exacerbations, even if they have few symptoms. Medications used in asthma treatment are categorized as reliever medications act to rapidly reduce airflow obstruction, and controller medications regulate airway inflammation. Short-acting beta2-agonists (SABAs) are highly effective reliever of asthma symptoms but, SABA-only treatment increases the risk of severe exacerbations and asthma-related death. The updated Global Initiative for Asthma (GINA) no longer recommends treatment with SABA alone but highlights the use of anti-inflammatory reliever with combination inhaled corticosteroid (ICS)-formoterol in adults and adolescents to control their underlying inflammation and also for symptom relief. ICS-formoterol as an anti-inflammatory reliever reduces severe exacerbations across all severities of asthma. In adults and adolescents with mild asthma, treatment with as-needed low dose ICS-formoterol reduced the risk of severe exacerbations by about two-third compared with SABA-only treatment, and is non-inferior to daily low dose ICS. For adults and adolescents with moderate to severe asthma, the ICS-formoterol maintenance and reliever regimen significantly reduced exacerbations and provided similar levels of asthma control at relatively low doses of ICS, compared with a fixed dose of ICS-LABA as maintenance treatment or a higher dose of ICS, both with as-needed SABA. In conclusion, ICS-formoterol as an anti-inflammatory reliever enables fast improvement of breakthrough symptoms, and reducing inflammation which is central to control symptoms and reduce future risks such as exacerbations.

Key Words: Asthma; Drug therapy, Combination; Administration, Inhalation; Bronchodilator agents; Glucocorticoids

Corresponding author: Sujeong Kim, M.D.

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Hospital, 130, Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea

Tel: +82-53-200-6570, Fax: +82-53-426-2046, E-mail: sjk@knu.ac.kr

## 1. 서론

천식은 기도의 만성 염증에 의해 가역적인 호기 기류 제한과 기도과민성을 나타내는 질환으로 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기침과 같은 증상이 환경, 알레르겐 노출 및 호흡기 바이러스 감염 등의 악화인자에 의해 다양한 정도로 변화하는 것을 특징으로 한다. 천식의 치료 목표는 천식관련 증상을 잘 조절하여 일상적인 활동

에 제약이 없도록 하고, 천식에 의한 악화나 사망, 비가역적인 기류제한 및 약제의 부작용과 같은 위험 발생을 최소화하는 것이다. 이를 위한 약물 치료제는 크게 기도 염증 조절을 위해 규칙적으로 사용하는 질병조절제와 천식 증상의 악화가 발생하거나 예상될 때 즉각적인 증상 경감을 위해 사용하는 증상완화제로 구분된다.

속효성 흡입 베타2 항진제(short acting beta2 agonist, SABA)는 대표적인 증상완화제로 지난 수십 년간 천식의 모든 치료 단계에서 필요에 따른 사용이 권장되고 실제 사용되어왔다. 그러나 2019년 Global Initiative For Asthma (GINA) report에서 성인 및 청소년기 천식에서 SABA의 단독치료를 더 이상 권장하지 않는다고 밝혔다<sup>1</sup>. 대신 저용량 흡입스테로이드제(inhaled corticosteroids, ICS) 및 formoterol의 복합치료제를 필요 시 사용하는 것을 “preferred reliever”로 권장하였는데, 이는 SABA가 천식 증상완화제의 대명사로 각인되어 왔던 기존의 틀을 깨는 매우 큰 변화로 볼 수 있다. 그렇다면 천식 치료에 있어 이토록 중대한 변화를 가져오게 된 배경과 근거가 무엇인지 하나씩 살펴보고자 한다.

## 2. 본론

### 1) SABA 기반 증상완화요법의 위험

SABA의 주 작용은 베타2 수용체를 자극하여 adenylyl cyclase에 의해 ATP가 cAMP로 전환되면서 세포 내 칼슘의 유출을 감소시켜 기도평활근을 이완시키는 것으로 빠른 작용시간에 의해 급성 호흡곤란 등을 효과적으로 완화시키고, 운동과 같은 자극으로부터 단기간에 예방 효과를 나타내어 천식의 증상완화제로 널리 사용되어 왔다<sup>2</sup>.

계절 또는 악화인자에 따라 증상이 악화되고 에피소드 사이에는 특별한 증상이 없는 천식의 특성과 함께 증상의 즉각적인 호전을 추구하는 환자들의 자연스러운 행위에 부합한 치료라는 측면에서 과도한 SABA 사용에 대한 우려가 지속적으로 있어 왔다. 특히 규칙적인 질병조절제 사용없이 SABA 사용에만 의존적인 경우 증상 발생의 원인이 되는 기도 염증은 해소되지 않은 상태에서 단기간의 증상완화만 가져오므로 부적절한 치료라고 할 수 있다.

질병조절제인 ICS를 사용하지 않고, SABA를 남용하는 환자들의 나쁜 예후는 과거부터 최근까지의 연구들에서 일관되게 보여진다<sup>3,4</sup>. 1970~80년대에 뉴질랜드에서 천식으로 인한 사망률이 급격하게 증가하였는데 이것이 fenoterol 흡입제의 과다사용과 연관되었음이 밝혀졌다<sup>5</sup>. 최근 스웨덴에서 발표된 연구에서도 1년간 2통 이상의 SABA를 처방받은 36만 여명의 천식환자를 이후 최대 약 7년간 추적한 결과 전체 대상자의 대략 30%에서 1년에 3통 이상의 SABA 과다 사용을 보였고, 연간 SABA의 사용 개수가 증가할수록 천식악화의 발생과 천식으로 인한 사망률이 증가하였다<sup>6</sup>. 항염증 작용이 없는 SABA는 천식의 주요병인인 기도염증을 조절할 수 없으므로 결국 천식악화와 사망률 증가를 가져올 수 있지만, 잦은 SABA의 사용은 그 자체로 기도과민성을 증가시키고 객담 호산구의 증가를 보여 천식의 기도염증을 더욱 유발시켜 천식악화의 발생에 기여하는 것으로 보고된 바 있다<sup>7,8</sup>. 이러한 근거들을 바탕으로 ICS를 포함한 질병조절제의 규칙적인 사용과 함께 SABA는 필요 시에만 사용하도록 하고, 증상의 잦은 악화로 SABA의 사용횟수가 증가하는 경우 질병조절제의 유지치료단계를 상향 조절하도록 권장되어 왔다.

### 2) 천식의 치료에서 ICS 기반의 질병조절제 외에 증상완화제가 반드시 필요한가?

ICS 기반의 질병조절제는 천식의 주요 병인인 만성 기도염증을 조절할 수 있는 가장 중요한 천식치료제로 여겨지고 있다. 그러나 ICS의 유지치료만으로 천식을 완벽히 조절할 수 있을까? 기본적으로 모든 천식환자들은 천식악화의 위험을 지니고 있다. 영국의 영아부터 노인에 이르는 천식환자들의 인구기반 코호트 연구에서 각 치료단계에 따라 구분한 환자들의 천식악화의 발생률을 살펴보았을 때, 천식의 중증도가 증가할수록 천식악화의 위험이 증가하였으나 전체의 약 60%에 해당되는 경증의 천식환자들에서도 역시 천식악화가 발생함을 확인할



수 있었다<sup>9</sup>. 또 다른 연구에서 경증의 천식환자에서 ICS의 규칙적 사용은 전신 스테로이드제 사용을 요하는 중증 천식악화의 빈도를 낮추었지만 이를 통해 천식악화를 완전히 예방할 수 없음을 확인하였다<sup>10</sup>. 천식의 조절도에 따른 분석에서도 천식이 잘 조절되는 환자들이 부분 조절 혹은 조절되지 않는 환자들에 비해 연간 천식악화의 발생률이 낮지만 여전히 천식악화의 발생 위험이 남아 있었다<sup>11</sup>.

천식악화가 발생하면 환자들은 급작스러운 증상의 악화를 해소하기 위해 자연스럽게 증상완화제를 빈번하게 사용하게 된다. 천식악화 기간에 환자들의 약제사용패턴을 조사한 연구에 따르면 ICS와 formoterol을 규칙적으로 유지하면서 SABA를 증상완화제로 사용한 환자들은 천식의 급성악화로 병원을 방문하기 약 2주 이내에 SABA의 사용 빈도가 급격하게 증가하는 반면 ICS가 포함된 질병조절제의 사용 횟수는 변화가 없거나 약 1/3의 환자에서는 전혀 사용하지 않고 SABA만 반복적으로 사용하는 양상을 보였다<sup>12</sup>. 천식악화로 인한 증상이 발현하기 약 열흘 전부터 호기산화질소 측정치와 같은 기도 염증을 나타내는 지표의 증가가 관찰되었으며, 이는 결국 천식악화 발생 전 기도 염증의 악화가 수반됨을 알 수 있다<sup>13</sup>.

따라서 조절되고 있는 천식이나 경증의 천식을 포함한 모든 천식환자에서는 천식악화 발생 위험이 존재하고, 이때 질병조절제를 유지하더라도 발생할 수 있는 기도염증의 악화를 적절히 조절하는 것이 심한 천식악화를 예방하는 데 중요하다고 할 수 있다. 이때 SABA를 이용한 증상완화요법은 항염증 작용을 기대하기 어렵고, 오히려 악화발생 전의 과도한 사용은 기도염증을 더욱 악화시킬 위험이 있으므로 새로운 개념의 증상완화 치료의 필요성이 대두되었다.

### 3) 천식치료의 새 국면: 항염증 증상완화요법

ICS와 formoterol을 이용한 항염증 증상완화요법은 ICS의 항염증 조절작용과 formoterol을 통한 빠른 기도수축의 해소를 통해 천식의 증상을 효과적으로 조절하고 심한 급성악화를 예방할 수 있다. 이러한 ICS와 formoterol 기반의 증상완화요법은 SABA에 비해 감기 증상 발생 후 2주 내에 천식악화의 발생위험을 약 69%까지 낮추는 결과를 보였다<sup>14</sup>. 천식 증상 악화 시 증상완화제를 빈번하게 사용하는 환자들의 자연스러운 행태를 고려할 때 항염증 증상완화요법은 분명히 천식의 질환 특성에 맞게 병인을 조절할 수 있는 효과적인 치료방법으로 보인다.

이러한 항염증 증상완화제의 효과는 이미 10여 년 전에 시행된 여러 연구를 통해서도 증명되었다<sup>15-20</sup>. 중등도 이상의 천식환자에서 budesonide와 formoterol을 이용한 유지치료 및 항염증 증상완화요법은 더 높은 농도의 ICS, 혹은 같거나 높은 농도의 ICS/LABA의 유지 및 SABA 기반 증상완화치료와 비교하여 천식악화 발생을 유의하게 낮추었다.

이후에 중등도 이상의 천식뿐만 아니라 경증의 환자에서도 budesonide와 formoterol을 이용한 항염증 증상완화요법이 천식악화의 위험을 낮추는데 효과가 있을지에 대해 대규모의 연구들이 수행되었다<sup>21-24</sup>. 경증 천식을 가진 청소년 및 성인 환자들을 대상으로 저용량 budesonide/formoterol의 필요에 따른 사용은 SABA 제제인 terbutaline 대비 연간 중증 천식 악화의 빈도를 64% 낮춘 것으로 나타나 우월성을 입증했으며, budesonide 유지요법(1일 2회) 대비 비열등성을 입증하면서도 흡입 스테로이드 노출량을 약 75~80% 감소시켰다.

이를 통해 모든 치료단계의 청소년 및 성인 천식환자에서 ICS/formoterol의 항염증 증상완화요법이 기존의 SABA 증상완화치료에 비해 효과적인 치료전략으로 증명되면서 GINA의 최신 치료지침에서 ICS/formoterol 항염증 증상완화요법을 “preferred reliever”로 권장하기에 이르렀다.

## 3. 결론

항염증 증상완화요법의 등장으로 지난 수 십 년간의 천식 치료에 새로운 국면을 맞았다. 그러나 이러한 개념은 전혀 새로운 것이 아니고 기도염증이라는 천식병인의 중심을 조절하면서도 증상에 기반해서 흡입제를 사용

하는 정상적이고 자연스러운 인간의 행동에 따라 SABA 과다사용 위험에 대한 오래된 우려도 낮출 수 있는 현명한 치료전략으로 보인다. 또한 경증 천식의 치료에서 ICS/formoterol의 필요에 따른 사용이 질병조절제의 유지치료와 SABA의 필요시 사용에 비해 천식악화의 발생률에 큰 차이를 보이지 않으면서 전체적인 ICS 사용량을 줄일 수 있었던 것은 그 동안 질병치료제의 유지요법을 강조해 온 치료기조에서의 커다란 변화이다.

결국, 천식의 치료에 있어 항염증 증상완화요법은 “The right drugs, at the right time, in the right dose”라고 할 수 있으며, 이를 통해 만성적인 천식의 경과에서 효과적으로 천식의 염증을 조절하고 심한 악화를 예방할 수 있는 치료 방식으로 향후의 장기적인 치료결과가 더욱 기대된다.

## References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2020. [cited 2020 May 18]. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:18-24; quiz 25.
3. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Apter AJ, Stibolt TB, et al. Validation of a beta-agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:995-1000.
4. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
5. Pearce N, Crane J, Burgess C, Beasley R, Jackson R. Fenoterol and asthma mortality. *Lancet* 1989;1:1196-7.
6. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872.
7. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, Swystun VA, Rutherford BC. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993;342:833-7.
8. Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D, Cowan JO, Winn MC, Frampton CM, et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1459-64.
9. Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, Cullinan P, Quint JK. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73:313-20.
10. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
11. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:57-63.e2.
12. Patel M, Pilcher J, Hancox RJ, Sheahan D, Pritchard A, Braithwaite I, et al. The use of  $\beta_2$ -agonist therapy before hospital attendance for severe asthma exacerbations: a post-hoc analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:14099.
13. van der Valk RJ, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy* 2012;67:265-71.
14. Reddel HK, Jenkins C, Quirce S, Sears MR, Bateman ED, O'Byrne PM, et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur Respir J* 2011;38:584-93.
15. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
16. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single

- inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
17. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
  18. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
  19. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
  20. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
  21. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
  22. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
  23. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
  24. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28.

## VI Triple Therapy in Asthma

이창훈

서울대학교병원 내과

Inhaled corticosteroids (ICSs) and long-acting beta2-agonists (LABAs) have been used, respectively, as the cornerstone therapy and the primary choice of add-on therapy for patients with asthma. Recently the treatment with long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) in asthmatics also has been highlighted. In this paper, I first reviewed studies showing the role of muscarinic nervous system in asthma. Then I demonstrated the beneficial effects of LAMA in asthma from several randomized controlled trials. (RCTs) Finally, I reviewed the results of RCTs comparing clinical outcomes such as lung function and acute exacerbation risk between triple therapy and ICS/LABA in those with uncontrolled asthma. Triple therapy including LAMA is a promising therapeutic option in patients with asthma who are not controlled and at risk of exacerbation.

Key Words: Asthma, Long-acting muscarinic antagonist

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

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2228, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@empal.com

### 1. 서론

천식은 질병 조절치료(controller therapy)로서 흡입용 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)가 치료의 근간을 이루어 왔으며 저용량 ICS로 조절이 잘 되지 않는 경우는 long-acting beta2-agonist (LABA)를 추가하는 것이 대표적으로 확립된 치료법이다. 그러나 지난 십여 년 동안 여러 연구에서 long-acting muscarinic antagonist (LAMA)의 효과가 확인되어 왔고 근래에는 이를 바탕으로 ICS, LABA, LAMA의 삼제치료에 대한 관심도 증가하고 있다. 이 글에서는 주로 임상적인 연구들을 바탕으로 이에 대해 정리해 본다.

### 2. 본론

#### 1) 기도 평활근에서 콜린성 신경계의 역할

기도 평활근은 자율 신경계의 영향을 받는다. 직접적으로 기도 평활근에 작용하여 이른바 ‘airway tone’을 유지하는 것은 사실 부교감계 신경이다<sup>1</sup>. 제일 핵심적인 역할을 담당하는 M3 수용체는 segmental bronchus와 subsegmental bronchus에 널리 분포하고 있으며<sup>2</sup> acetylcholine은 기도 염증 반응, goblet cell metaplasia, 점액 분비 증가, 기도 수축, 기도 과민반응 증가, 기도 평활근 비후 등에 중요한 역할을 한다<sup>3</sup>. 따라서 이를 억제하는 항콜린제(대표적으로 LAMA)가 천식에서도 역할을 할 것임을 예상할 수 있다. 또한 LAMA는 LABA<sup>4</sup> 및 ICS<sup>5</sup>와 상승작용이 있음이 보고된 바도 있어서 병합치료로도 효과적일 수 있음을 알 수 있다.

## 2) 천식에서 LAMA의 효과

몇몇 무작위 임상시험에서 LAMA가 천식환자에서 효과 있음을 보인 바 있다. Peters 등은 double-blind crossover 임상시험(TALC)을 통해 4주 run-in 기간 동안 beclomethasone dipropionate (BDP) 80  $\mu$ g로 잘 조절되지 않는 18세 이상 천식 환자 210명을 무작위로 ICS를 두 배로 증량 vs LABA (salmeterol) 추가 vs LAMA (tiotropium)로 비교하였다. 이 결과 일차 결과변수인 아침 PEF에서 LAMA군은 ICS 두 배 증량군보다 유의하게 우월한 결과를 보여주었고 LABA군과는 차이를 보이지 않았다<sup>6</sup>. Kerstjens 등의 2개 double blind parallel 임상시험(MezzoTinA-asthma-1/2)에서는 중등도 용량의 ICS/LABA를 치료함에도 불구하고 ACQ-7  $\geq 1.5$ 로 충분히 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 2,103명을 ICS를 유지한 채 기관지확장제를 무작위로 LAMA (tiotropium 5  $\mu$ g, tiotropium 10  $\mu$ g), LABA, 위약으로 배정하여 24주 peak/trough FEV1 및 치료반응(ACQ-7 0.5점 이상 감소하는 것으로 정의)을 비교하였다. 이 결과 LAMA군은 위약군보다 유의하게 FEV1과 치료반응이 우월하였고 LABA군과는 유의한 차이를 보이지 않았다<sup>7</sup>. 최근에 발표된 Lazarus 등의 double-blind crossover 임상시험(SIENA)은 최소 3개월 동안 ICS나 leukotriene receptor antagonist (LTRA)를 사용하지 않은 12세 이상 천식환자로 유도가 래검사서 호산구 < 2%인 221명을 무작위 배정하여 치료 반응(치료 실패, 천식 조절 일수, FEV1)을 평가하였다. 이 결과 LAMA군은 위약군에 비해 유의하게 치료 반응이 좋았으나 ICS군은 위약 대비 효과가 확인되지 않았다<sup>8</sup>. 이러한 결과들은 LAMA가 천식에서 효과적인 약제임을 시사하는 결과이다. 다만 SIENA 연구에서 LAMA가 위약군보다 치료 반응이 좋은 것은 대부분 FEV1 때문으로 기관지확장제 효과가 많이 반영된 영향이 있긴 하다.

## 3) 천식에서 LAMA를 포함한 삼제 치료의 효과

천식 환자에서 LAMA가 효과적일 수 있음이 알려지면서 삼제 치료에 대한 관심도 증가하였다. Kerstjens 등은 8주 간의 double blind-crossover 임상시험을 통해 고용량의 ICS/LABA를 치료함에도 불구하고 ACQ-7  $\geq 1.5$ 로 충분히 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 107명을 ICS/LABA를 유지한 채 무작위로 LAMA (tiotropium 5  $\mu$ g, tiotropium 10  $\mu$ g) 또는 위약을 추가하여 8주 뒤 peak FEV1을 비교하였다. 이 결과 LAMA를 사용한 두 군 모두 유의하게 FEV1 개선효과가 있었다<sup>9</sup>. Kerstjens 등은 2개 double blind parallel 임상시험(PrimoTinA-asthma-1/2)에서는 고용량의 ICS/LABA를 치료함에도 불구하고 ACQ-7  $\geq 1.5$ 로 충분히 조절되지 않고 FEV1 < 80%로 낮은 18~75세 천식 환자 912명을 ICS/LABA를 유지한 채 무작위로 LAMA (tiotropium 5  $\mu$ g) 또는 위약으로 배정하여 24주 peak/trough FEV1 및 첫번째 중증 악화(전신 스테로이드를 시작하거나 기존 용량을 2배 증량하는 것으로 정의)까지 시간을 비교하였다. 이 결과 LAMA군은 모든 1차 결과에서 위약군보다 우월하였으며 다양한 subgroup 분석에서도 유사한 결과를 보여주었으며<sup>10</sup> T2 형질형과 무관하게 효과를 나타내는 것으로 확인되었다<sup>11</sup>. Virchow 등이 2019년에 발표한 2개의 double blind parallel 임상시험(TRIMARAN, TRIGGER)은 ICS/LABA로 치료 중이면서 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이상 있었고 잘 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 총 2,592명을 무작위로 배정하여 삼제 치료(BDP/formoterol/glycopyrronium)의 효과를 26주 FEV1과 52주 중등도(다음 중 1가지 만족 시로 정의: 2일 연속 잠을 깨는 천식 증상으로 속효성 기관지확장제(SABA, short-acting beta2-agonist)를 사용한 경우, 2일 연속 초기보다 ACQ-7 0.75점 이상 상승, 초기보다 하루 최소 4회 이상 2일 연속 SABA 사용량 증가, 초기보다 PEF 20% 이상 감소, 초기보다 FEV1 20% 이상 감소, 응급실 방문 - 단, 전신 스테로이드가 필요하지 않았던 경우만) 및 중증(3일 이상 전신 스테로이드 치료가 필요한 증상 악화) 급성 악화 발생률로써 평가하였다. TRIGGER 연구에서는 삼제치료(BDP/formoterol/glycopyrronium 200/6/10  $\mu$ g)와 ICS/LABA (BDP/formoterol)을 비교하였으며 또한 open label로 BDP/formoterol/tiotropium을 비교하였다. TRIMARAN 연구에서는 삼제치료(BDP/formoterol/glycopyrronium 100/6/10  $\mu$ g)와 ICS/LABA (BDP/formoterol)을 비교하였다. 두 연구 모두에서 삼제치료군은 ICS/LABA군에 비해 유의하게 predose FEV1이 더 향상되었다(TRIGGER: 229 mL vs 157 mL; TRIMARAN: 185 mL vs 127 mL). 급성 악화율도 삼제치료군이 더 낮았으

나 TRIGGER 연구에서는 통계적 유의성은 확인되지 못했다(TRIGGER: adjusted rate ratio, 0.88; 95% CI, 0.75~1.03; TRIMARAN: 0.85; 95% CI, 0.73~0.99)<sup>12</sup>.

### 3. 결론

LAMA는 병태생리학적 및 임상적으로 천식환자에서 도움이 되는 약제로 부각되고 있다. LAMA를 포함한 삼제 치료가 ICS/LABA로 잘 조절되지 않고 급성 악화가 발생하는 환자에서 폐기능을 향상시키고 급성 악화 위험을 줄인다는 것도 대규모 연구에서 확인되었다. 천식 환자에서 삼제 치료는 유망한 것으로 생각된다.

### References

1. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504.
2. Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and  $\beta$ -adrenoceptors in human airways. *Br J Pharmacol* 2012;166:1804-14.
3. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J* 2018;52:1701247.
4. Yamada M, Ichinose M. The cholinergic pathways in inflammation: a potential pharmacotherapeutic target for COPD. *Front Pharmacol* 2018;9:1426.
5. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Puxeddu E, Facciolo F, Matera MG. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;36:1-9.
6. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
7. Kerstjens HA, Casale TB, Bleeker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:367-76.
8. Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, Lang JE, Blake KV, Covar R, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med* 2019;380:2009-19.
9. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
10. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
11. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium respimat add-on is efficacious in symptomatic asthma, independent of T2 phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:923-35.e9.
12. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-49.

## VII Triple Therapy in COPD

이채영, 신선훈, 박혜윤

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

Recent clinical trials of COPD patients showed the efficacy of triple therapy (ICS/LABA/LAMA) over LAMA/LABA dual bronchodilator therapy on exacerbation prevention at the expense of the increased risk of pneumonia related to ICS. According to several studies, patients with one or more exacerbations in the previous year, blood eosinophil counts  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L, or history of asthma, could benefit more from triple therapy than LAMA/LABA combination therapy. However, clinicians should be aware of the potential risk of pneumonia on triple therapy.

Key Words: COPD, Triple therapy, Dual bronchodilator

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: hyeyunpark@skku.edu

### 1. 서론

만성폐쇄성폐질환의 약물치료 중 3제 요법(triple therapy)은 지속성 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA), 지속성 베타-2 작용제(long-acting beta-2 antagonist, LABA), 그리고 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)로 이루어진다. 최근 단일 흡입기를 이용한 3제 요법의 효과에 대한 대규모 임상 연구들이 발표되면서 이러한 3제 요법의 임상 적용에 대한 관심이 높아지고 있다<sup>1-3</sup>. 특히 우리나라 만성폐쇄성폐질환 진료지침의 나군, 다군에서 LAMA/LABA 이중 기관지확장제의 사용을 일차 치료로 권장하는 것을 고려하여, 본 중설에서는 LAMA/LABA 이중 기관지확장제와 비교한 3제 요법에 대한 최근의 임상 시험 및 메타 분석의 결과를 고찰하고자 한다.

### 2. LAMA/LABA 이중 기관지확장제와 비교한 3제 요법의 치료 효과 및 부작용

2018년도에 단일 흡입기를 이용한 3제 요법에 대한 여러 임상 시험들이 발표되었다. TRIBUTE 연구는 기류 제한이 심하면서( $FEV_1 < 50\%$  pred), 지난해에 중등도 혹은 중증 악화가 1회 이상 있는 COPD 환자 1,532명을 단일 흡입기를 이용한 3제 요법(BDP/FF/GLY)과 LAMA/LABA 이중 기관지확장제(IND/GLY) 치료로 무작위 배정하여 52주간 COPD 악화 발생률을 비교하였다. 연구 결과, 3제 요법은 이중 기관지확장제 치료와 비교하여 중등도 혹은 중증 악화 발생을 15% 정도 유의하게 감소시켰으며(rate ratio, 0.85; 95% CI 0.72–0.99;  $p=0.043$ ), 폐렴 발생률은 양 군에서 4%로 유의한 차이가 없었다<sup>1</sup>. IMPACT 연구는 중등도의 기류 제한 환자( $FEV_1$  50–80% pred)인 경우 지난해에 2회 이상의 중등도 또는 1회 이상의 중증 악화가 있었거나, 심한 기류 제한( $FEV_1$

<50% pred)인 경우 지난해에 1회 이상의 중등도 또는 중증 악화가 1회 이상 있었던 증상이 있는 환자 10,355명을 대상으로 하였고 이 중 4,151명과 2,070명이 각각 3제요법(FF/UMEC/VI)과 이중 기관지확장제 치료(UMEC/VI)에 배정되었다. 연구 결과, 3제 요법은 이중 기관지확장제 치료에 비해 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 25% 정도 유의하게 감소시켰고(rate ratio, 0.75; 95% CI, 0.70–0.81;  $p < 0.001$ ), 입원을 요할 정도의 중증 악화의 발생 또한 34% 정도 유의하게 감소시켰다(rate ratio, 0.66; 95% CI, 0.56–0.78;  $p < 0.001$ ). 그러나 폐렴 발생률은 3제 요법 군에서 8%로 이중 기관지확장제 치료군의 5%에 비해 유의하게 높았다<sup>2</sup>. 한편, KRONOS 연구에서는 중등도 이상의 기류 제한( $FEV_1 < 80\%$  pred)이 있으면서 두개 이상의 흡입기 유지 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 환자 1,902명 중 639명과 625명이 각각 3제요법(BUD/GLY/FF)과 이중 기관지확장제 치료(GLY/FF)에 배정되었다. 앞서 언급한 두 연구와의 큰 차이점은 지난 해의 악화 병력이 없는 환자도 모집하여 기저 악화 발생률이 환자 당 연간 0.35회에 불과하였다는 것과 급성 악화가 2차 평가 변수(secondary outcome)로 6개월간 진행되었다는 것이다. 연구 결과, 3제 요법은 이중 기관지확장제 치료에 비해 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 52% 정도 유의하게 감소시켰다(rate ratio, 0.48; 95% CI, 0.37–0.64;  $p < 0.001$ )<sup>3</sup>.

상기 연구들과 과거의 다른 연구들(예, 단일 흡입기를 사용하지 않은 연구 및 ICS 중단 효과를 비교한 연구)을 포함하여 메타 분석한 연구 결과 또한 3제 요법이 이중 기관지확장제 치료에 비하여 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 보고하였다<sup>4,5</sup>. 더불어 급성 악화 예방뿐 아니라 폐기능( $FEV_1$ ), 호흡곤란(transition dyspnea index), 삶의 질(St George's respiratory questionnaire score) 또한 3제 요법 군에서 유의하게 호전됨을 보였으나, 이는 임상적으로 유의한 정도의 차이(meaningful clinically important difference, MCID)를 보이지는 않았다<sup>4,6</sup>. 또한 최장 52주 이하의 추적을 하였던 연구들이라는 것을 감안하더라도 3제 요법이 이중 기관지확장제 치료에 비하여 전체 사망률 감소 효과는 없음(risk ratio, 0.77; 95% CI, 0.58–1.03;  $p = 0.07$ )을 유념하여야 한다. 반면 폐렴 발생의 위험은 일관되게 3제 요법에서 증가함을 보였는데 분석된 연구에 따라 비교 위험도가 1.31에서 1.53까지 보고되었으며<sup>4,6</sup>, 과거부터 이미 잘 알려진 바와 같다<sup>7,8</sup>.

### 3. 어떤 환자에게 3제 요법을 사용해야 하는가?

메타 분석 연구에 따르면 300 cells/ $\mu$ L 이상의 말초 혈액 호산구 증가가 있는 환자에서 3제 요법의 효과가 LAMA/LABA 이중 기관지확장제보다 두드러진 것으로 나타났다<sup>5</sup>. 또한 2020년 미국흉부학회의 지침에서는 이전 1년간 1회 이상의 항생제 또는 스테로이드 사용이 필요한 악화 병력이 있는 환자에서 LAMA/LABA 이중 기관지확장제에 비해 3제요법의 악화 예방효과가 폐렴 위험을 상회(1,000명당 230회의 악화를 줄이면서 15회의 폐렴을 증가시킴)하는 것으로 판단하고 3제 요법의 사용을 권고하였다<sup>6</sup>.

이를 바탕으로 LAMA/LABA 이중 기관지확장제 사용에도 호흡곤란이나 운동능력이 제한이 있는 환자에서 1) 이전 1년간 1회 이상의 항생제 또는 스테로이드 사용이 필요한 악화 병력이 있고, 2) 300 cells/ $\mu$ L 이상의 말초 혈액 호산구 증가가 있다면 3제 요법의 사용을 통한 악화 예방 효과를 더 기대할 수 있겠다.

또한 천식 병력이 있는 환자들은 ICS를 포함한 약제로 치료하였을 때 다른 COPD 환자군에 비해 입원을 또는 사망률이 감소하고<sup>9</sup>, 급성 악화율도 감소하였다<sup>10</sup>. 또한 3제 요법에서 ICS를 중단하고 LAMA/LABA 이중 기관지확장제로 낮추었을 때 천식이 있었던 환자들이 급성 악화가 더 많이 발생했던 점을 고려하여<sup>11</sup> 천식 병력이 동반되었을 때는 ICS를 포함한 3제 용법이 사용될 수 있으나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

### 4. 결론

3제 요법의 임상적인 이득과 ICS로 인한 폐렴의 발생 위험을 고려할 때 ICS 사용의 효과가 클 것으로 예상되는 환자들을 선택하는 것이 중요하다. 악화 병력, 말초 혈액 호산구 증가(300 cells/ $\mu$ L 이상), 천식 병력과 같이



ICS 사용의 좋은 반응을 예측할 수 있는 인자가 있고, LAMA/LABA 이중 기관지확장제로 호흡곤란이나 운동능력이 제한이 지속되는 환자에 대해 3제 요법이 권고될 수 있겠다. 하지만 ICS의 사용으로 인한 폐렴의 발생이 증가될 수 있다는 것을 인지해야 한다. 특히 반복적인 폐렴이 발생된다면 ICS를 통한 임상적 이득을 다시 한번 고려하고, 악화 예방을 위한 PDE-4 억제제 또는 장기간의 macrolides 치료를 고려할 수 있겠다.

## References

1. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
2. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
3. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
4. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4388.
5. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;52:1801586.
6. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-e69.
7. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
8. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012066.
9. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting  $\beta$ -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
10. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625-33.e6.
11. Lee SH, Lee JH, Yoon HI, Park HY, Kim TH, Yoo KH, et al. Change in inhaled corticosteroid treatment and COPD exacerbations: an analysis of real-world data from the KOLD/KOCOSS cohorts. *Respir Res* 2019;20:62.

## VIII 기관지 천식의 영상의학적 소견 및 최신 지견

최용준, 박혜정

연세대학교 강남세브란스병원 호흡기내과

Recently, despite the spectacular development of imaging technology, the value of radiologic imaging in the asthma is still relatively underestimated compared to the other diseases. Because there are no specific imaging findings of asthma, the use of high-resolution compounded tomography (HRCT) in asthma is mainly implemented to assess complications and distinguish from other diseases. Common findings of HRCT in asthma patients include bronchial wall thickening, expiratory air trapping, cyclical bronchial dilation, airway narrowing, and mucoid impaction. Conversely, conventional magnetic resonance imaging (MRI) has many limitations in diagnosis of lung, so methods of MRI scan with inhaling special gases are being used for asthma, typically hyperpolarized MRI and oxygen-enhanced MRI. Although there is no proven imaging technology for diagnosis and monitoring of asthma to date, attempts to increase objectivity, reproducibility and accuracy continue to achieve them, there is a possibility of replacing traditional pulmonary function test in the future.

Key Words: Asthma, Imaging, Chest X-ray, High-resolution compounded tomography, Magnetic resonance imaging

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

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211, Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3302, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: craft7820@yuhs.ac

### 1. 서론

기관지 천식은 만성적인 기도염증의 특징을 가지며, 시간에 따라 호전과 악화가 반복되는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침 등의 증상이 가변적인 기류제한과 함께 있는 경우로 정의된다. 천식을 진단하기 위해서는 임상 소견 문진, 천명을 청진을 포함한 신체검진 및 가변적인 기류제한 평가 검사가 진행되어야 한다. 기류제한을 평가하기 위하여 임상에서는 주로 폐기능검사를 통하여 기관지확장제 반응 평가, 운동유발검사, 기관지유발검사 등을 시행하고 있다.

한편, 흉부 영상검사 기술은 급속도로 발전하고 있고, 다양한 폐질환의 진단에 활용되고 있으며, 활용 영역 또한 넓어지고 있는 상태이다. 하지만 천식에서의 흉부 영상검사의 진단적 가치는 상대적으로 작은 편인데, 천식은 흉부 영상소견보다는 주로 증상, 청진 소견 및 기류제한 검사 등의 전통적인 진단법이 큰 역할을 하기 때문이다. 실제로 대부분의 천식환자들은 흉부 영상검사에서 정상 소견을 보인다. 천식은 기도질환이기 때문에 폐 실질에 미치는 영향은 미미하지만, 오래된 기도염증으로 인해 기관지에 변형(airway remodeling)을 일으킬 수 있고, 기류 제한으로 인해 공기 저류를 일으킬 수 있어 일부 환자에서는 흉부 영상검사를 통해 천식 소견을

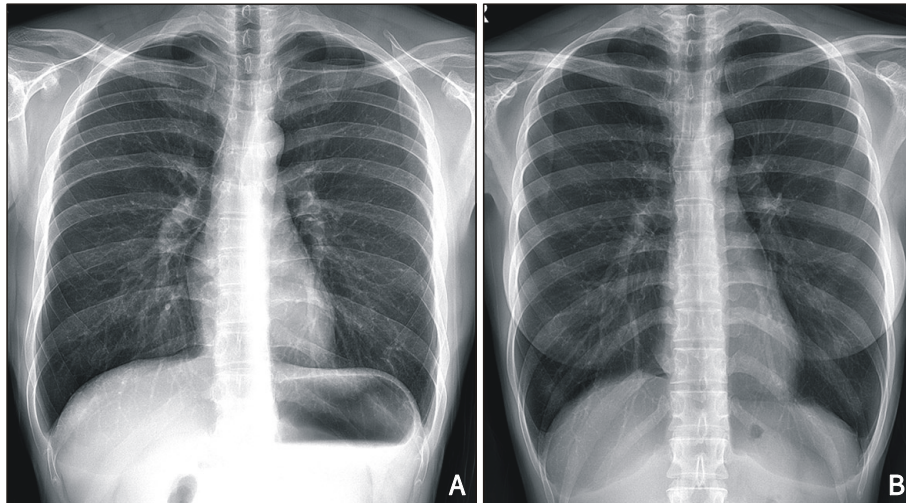


Figure 1. Plain chest radiography findings of asthma patients. (A) Normal, (B) Hyperinflated lung.

관찰할 수 있다.

본 종설에서는 천식에 있어 각 영상검사의 특징적인 소견과 진단적 가치에 대하여 최신 문헌을 고찰하고자 한다.

## 2. 기관지 천식의 X-선 단순흉부영상 소견

대부분의 기관지 천식환자의 X-선 단순흉부영상 소견은 정상이므로(Figure 1A) 진단을 위해 정례적으로 시행하지는 않는다. 다만 천식과 감별해야 하는 질병을 검사하는 목적으로 시행하는 경우가 많다. 천식환자의 단순흉부영상에서 종종 관찰되는 소견은 만성적인 기도 염증으로 인한 기관지 주변부 비후(peribronchial thickening)이며, 문헌에 따르면 48~71%에서 관찰된다고 하나 단순흉부영상보다는 CT를 촬영하였을 때 잘 관찰된다<sup>1,2</sup>. 이외에도 기류 제한으로 인해 공기가 저류되어 발생하는 폐의 과팽창(hyperinflation)도 종종 관찰되는 소견 중 하나이며 횡격막 위로 관찰되는 갈비뼈의 개수가 많아지고, 횡격막이 편평해지기도 한다(Figure 1B). 주로 급성 천식 발작 시나 소아 천식환자에서 또는 중증 천식환자에서 더 흔한 것으로 알려져 있다<sup>2</sup>. 하지만 이러한 소견들은 비특이적이며 동반질환, 천식의 중증도 등에 의하여 다양하게 나타날 수 있다<sup>1</sup>.

기관지 천식의 진단 및 추적관찰에 있어서 단순흉부촬영의 진단적 가치에 관하여는 현재까지 여러 논의들이 있었고, 몇몇 소규모 연구들이 보고되고 있지만 아직까지 그 실효성이 증명된 바는 없다<sup>3</sup>. 하지만 기도, 폐, 종격동 등을 평가할 수 있는 가장 기본적인 영상검사이며 경제성, 적은 방사선 노출 등의 장점이 있어 천식 자체의 진단적 목적보다는 다른 질환의 감별 목적 또는 합병증 발생을 평가하는 목적으로 시행하는 것이 적절하겠다<sup>3,4</sup>.

## 3. 기관지 천식의 전산화단층촬영(chest computed tomography, chest CT) 소견

현재 천식에서 임상적으로 이용되는 흉부 CT는 단순흉부촬영과 마찬가지로 천식 자체의 진단보다는 주로 질환 감별 및 기흉 등의 합병증을 평가하기 위하여 사용된다. 또한 알레르기성 아스페르질루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis), 호산구성 폐렴(eosinophilic pneumonia), 다발혈관염을 동반한 호산구 육아종증(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) 등 천식과 연관된 폐질환 등을 진단하는데도 유용하게 사용되고 있다. 고해상도 흉부 CT (high resolution CT, HRCT)는 단순 흉부 CT보다 해부학적 구조를 좀 더

명확하게 볼 수 있는 장점이 있어 흉부 검사에 있어 널리 사용되고 있으며 기도, 폐실질, 폐 밀도(lung density) 등의 정량적 CT (quantitative CT) 분석을 사용하여 천식의 중등도 등을 평가하는데 활용할 수 있다<sup>5,6</sup>. 이외에도 CT 영상 등에서 전산유체역학 모형을 이용하여 공기흐름과 기도저항 등의 기도의 기능적인 평가를 할 수 있는데 이를 천식의 진단 및 추적관찰에 사용하는 연구들도 보고되고 있다<sup>7</sup>.

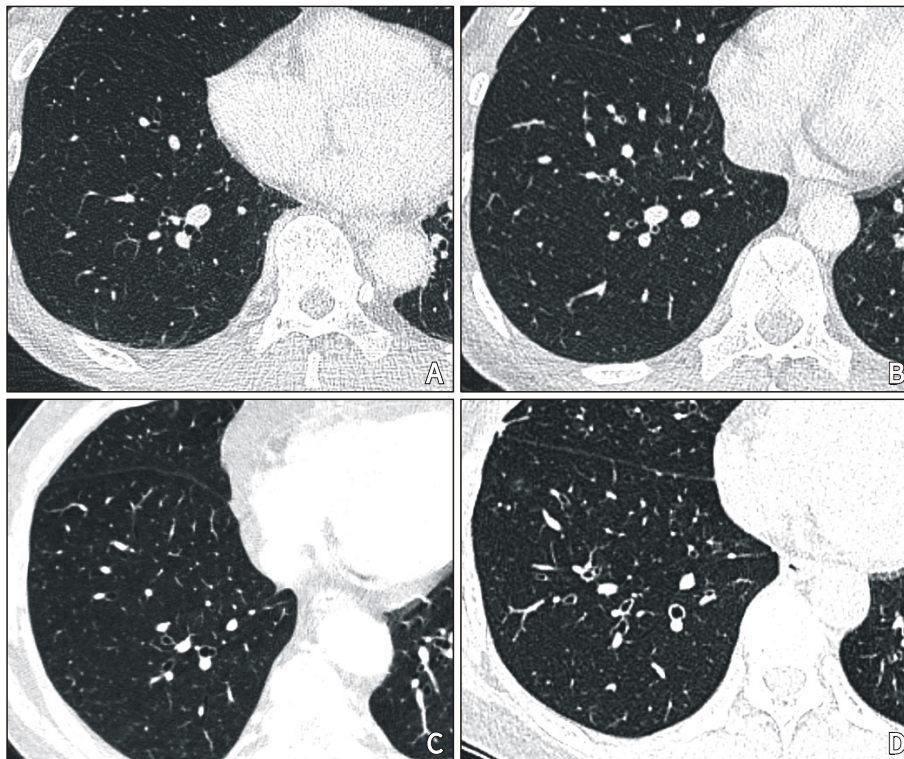
### 1) HRCT

천식환자들에서의 HRCT 역시 정상 소견인 경우가 흔하다(Figure 2A). 흔한 이상 소견들로는 기관지벽의 비후(bronchial wall thickening), 호기시 공기포획(expiratory air trapping), 원통형 기관지 확장(cylindrical bronchial dilation) 등이 있다<sup>3</sup>.

**(1) 기관지벽의 비후:** 천식환자 흉부 CT에서 발견되는 가장 흔한 이상 소견으로 기관지벽 비후(Figure 2B)의 발생률은 16~96%로 각 연구별로 상이하며, 한 연구에서는 정상인의 19%에서도 이러한 기관지벽의 비후 소견이 나타나는 것으로 보고하였다<sup>8,9</sup>.

몇몇의 연구에서 기관지벽의 비후 정도와 천식의 중등도의 연관성을 보고하고 있지만 각 연구별로 다른 빈도와 측정법 등으로 인하여 상이한 결과를 보였다. 때문에 재현 가능한 기관지 비후 정도 측정법에 관한 연구들이 진행되었는데, Niimi 등은 McNamara 등이 연구한 기존의 측정방법을 개선한 측정법을 연구하였다<sup>10,11</sup>. 이 연구에서 기관지의 외경에 대한 단면적과 내경에 대한 단면적은 우상엽의 첨부 기관지(apical bronchus)에서 측정하였고, 외경에 대한 단면적에서 내경에 대한 단면적 차이를 기관지벽의 면적(wall area, Wa)으로 정의하였다. 결과에서 기관지벽 면적(Wa)과 기관지벽 면적을 체표면적(body surface area, BSA)으로 나눈 값(Wa/BSA)이 유의미하게 천식의 중등도와 기도폐쇄 정도와 연관이 있는 것으로 보고하였다.

이후에 측정법의 효율성, 재현성, 객관성을 높이기 위하여 자동화된 측정법들이 고안되었고, Aysola 등은



**Figure 2.** HRCT findings of asthma patients. (A) Normal, (B) Bronchial wall thickening, (C) Bronchial dilatation, (D) Bronchial dilatation with bronchial wall thickening.



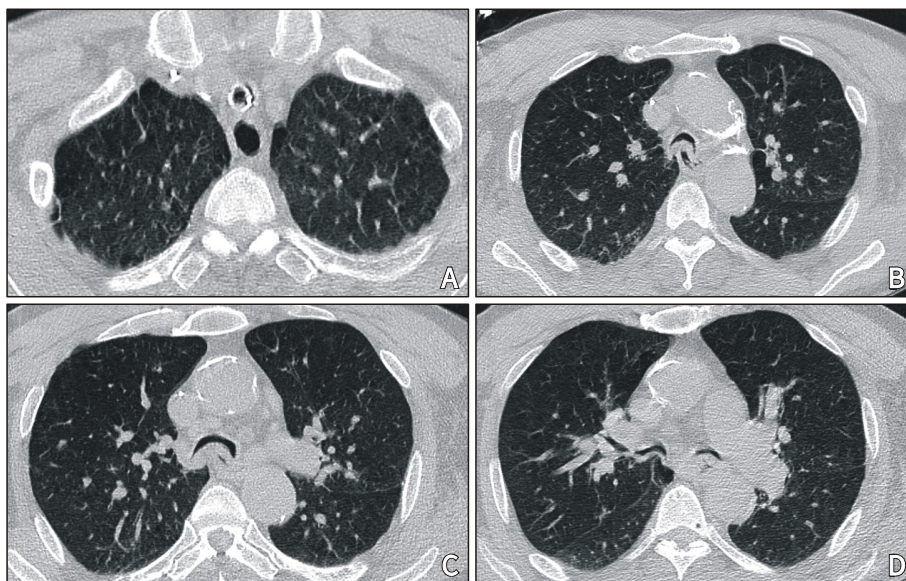
정량적 CT 분석을 이용하여 기관지벽의 비후 정도와 천식의 중등도가 양의 상관관계를 보임을 보고하였고, 또한 기도 변형과 기도폐쇄 정도와도 연관이 있는 것으로 보고하였다<sup>12</sup>. 하지만 아직까지 기관지벽의 비후 정도를 천식의 진단 및 중증도 판별에 널리 사용하지는 않는다.

(2) **공기 포획**: 공기 포획은 호기 시에도 흡입하였던 공기가 저류하는 것을 시사하며, 한 연구에서는 천식환자의 50%에서 이러한 공기 포획이 나타나는 것으로 보고하였다<sup>13</sup>. CT로 이러한 공기 포획을 평가하기 위해서는 흡기 시와 호기 시의 CT를 비교하는데 최근에는 주로 정량적 CT 분석을 이용하여 기준치 이하의 CT 음영 ( $-850 \sim -950$  Hounsfield units [HUs])을 가지는 폐의 영역과 전체 폐 영역의 비율로 평가한다<sup>14,15</sup>. Busacker 등의 연구에 의하면 호기 흉부 CT에서  $-850$  HUs를 기준으로 팽창된 폐를 정의하고, 호기 시에도 팽창된 폐가 9.66% 이상인 환자를 공기 포획 유형의 천식환자(air-trapping asthma phenotype)로 정의하였을 때, 이러한 유형의 천식환자들은 천식연관 입원기간, 중환자실 입원횟수, 기계환기 횟수가 유의미하게 더 높은 결과를 보고하였다<sup>15</sup>. 또한 이러한 공기 포획 유형의 천식환자와 연관된 위험요소로 폐렴의 과거력, 천식의 유병기간, 높은 기도 호중구 수 등을 보고하였다.

(3) **기관지 확장**: 기관지 확장은 천식환자에서 종종 나타나는 소견이며, 연구에 따라 천식환자의 최대 77%까지 다양하게 보고되고 있다<sup>8,13</sup>. 흉부 CT에서 기관지 확장의 평가는 인접한 폐동맥의 내경보다 기관지의 직경이 큰 경우로 정의한다(Figure 2C, 2D). 천식환자에서 기관지 확장이 나타나는 원인으로 반복적인 염증에 의한 손상, 알레르기성 아스페르질루스증, 심한 기관지 감염성 질환의 과거력 등이 있다<sup>2</sup>.

천식환자에서 기관지 확장이 동반된 경우 단순 천식환자보다 연간 천식악화 횟수 및 천식악화로 인한 응급실 방문횟수가 유의미하게 많은 것으로 보고되었다<sup>16</sup>. 또한 반대로 기관지확장증 환자에서 천식이 동반된 경우도 기관지 확장증의 급성악화의 위험요인으로 보고되었다<sup>17</sup>. 그러므로 천식환자에서 기관지확장증의 동반여부를 평가하는 것은 중요하다고 할 수 있겠다.

(4) **기도 협착**: 천식환자에서의 기도협착은 만성염증에 의하여 기도의 상피층, 근육층, 점막층의 면적이 증가하여 기도벽의 비후가 발생하고, 평활근이 단축되면서 발생하게 된다. 이로 인하여 기도협착이 발생하게 되고, 기도반응성 또한 가속화된다. 기도협착은 무작위 혹은 특정 기관지에서 기도전체의 면적과 내경면적을 측정한 뒤 그 비를 구하여 평가한다<sup>18,19</sup>. 천식환자들은 일반인에 비하여 기도 외경-내경비가 의미있게 낮은 수치를



**Figure 3.** HRCT findings of airway stenosis in asthma patients. (A) Endotracheal tube barely intubated into the airway, (B) Airway stenosis as U-shape, (C) Both main bronchial stenosis in the carina region, (D) Bronchial stenosis on both sides.

보이며 천식이 증증일수록 W<sub>a</sub>%도 낮아지는 것으로 보고되고 있다<sup>18,19</sup>. 하지만 천식은 매우 이질적인 질환이기 때문에 여러 위치의 기도의 상태를 종합적으로 고려해야 하는데, 때문에 최근에는 정량적 CT 분석을 이용하여 기도협착의 정도를 평가하는 연구들이 진행되고 있다<sup>20,21</sup>.

또한 드물지만 중증의 천식환자에서 천식 발작 시 갑작스러운 기도 폐쇄가 일어나기도 한다. 이로 인해 급성 호흡곤란이 발생하여 기관 내 삽관 등의 응급 처치가 필요하기도 한다(Figure 3).

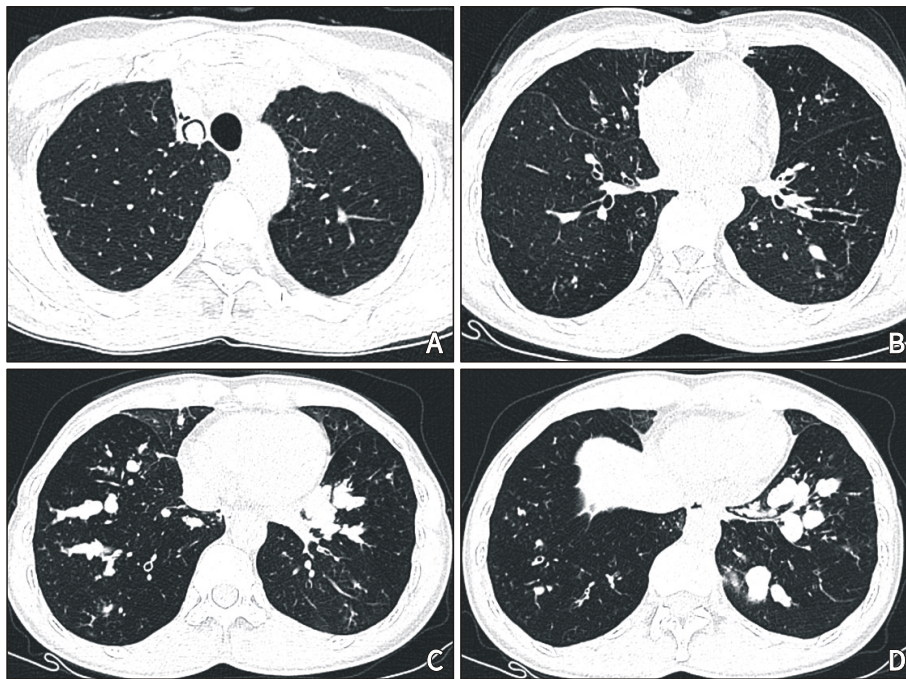
(5) **점액 저류**: 천식에서는 과도한 기관내 분비물 등의 증가로 인하여 비폐쇄성 점액저류가 발생할 수 있는데 천식환자의 21~58%에서 이러한 소견이 동반되는 것으로 보고되고 있다<sup>2,22,23</sup>.

#### (6) 천식과 연관된 다른 질환들의 CT 소견

① **아스페르질루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)**: 아스페르질루스증은 *Aspergillus fumigatus*의 기관지내 증식에 대한 과민반응으로 발생하는 임상증후군으로 천식환자의 1~2%에서 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>24</sup>. 주요 HRCT에서 ABPA를 강하게 시사하는 소견으로는 중심소엽성 소결절(centrilobular nodules)과 점액 감입(mucus impaction)을 동반한 중심성 기관지확장증이다(Figure 4)<sup>25</sup>. Ward 등은 천식환자에서 발생한 ABPA의 경우와 일반 천식환자의 HRCT를 비교하였는데 기관지 확장증(95%), 중심소엽성 소결절(93%), 점액 저류(67%)가 일반 천식환자에 비해 유의하게 많은 결과를 보였다<sup>26</sup>.

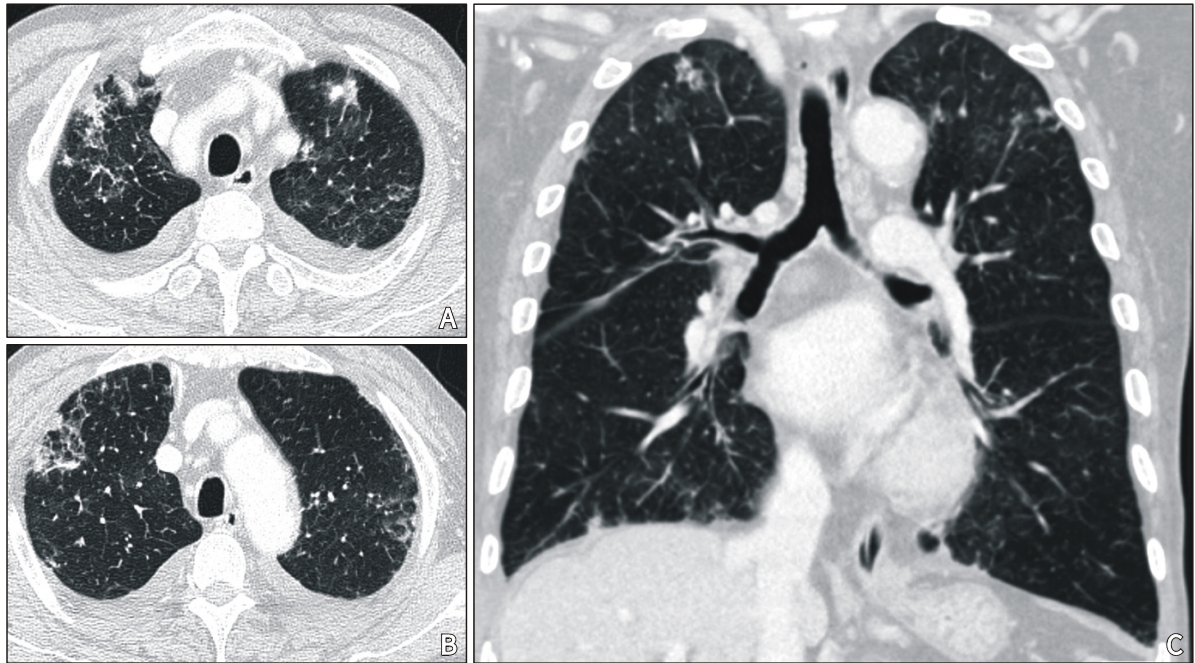
② **만성 호산구성 폐렴(chronic eosinophilic pneumonia)**: 호산구성 폐렴은 폐 실질 내 호산구의 침윤이 저명한 침윤성 폐 질환을 의미하며, 약 50%에서 천식과 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다<sup>27,28</sup>. HRCT에서 만성 호산구성 폐렴은 간유리 음영에서 경화까지 다양하게 나타나고, “폐 부종의 반전 음영”으로 불리는 상업에 주로 관찰되는 비특이적인 말초성경결이 약 50% 미만에서 관찰된다(Figure 5)<sup>27,28</sup>.

③ **Churg-Strauss syndrome - 다발혈관염을 동반한 호산구 육아종증(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)**: EGPA는 천식과 함께 말초혈액의 호산구 증가, 전신혈관염 등을 특징으로 하는 질환으로 Harrold 등은 천식 약물을 복용중인 인구집단에서 1,000,000인 년당 34.6 증례가 발생하는 것으로 보고하였다<sup>29</sup>. HRCT 주요 소견으로는 기강 경화(airspace consolidation), 간유리음영, 중격선(septal line), 기관지벽 비후가 있다<sup>30</sup>.



**Figure 4.** HRCT findings of other diseases associated with asthma: aspergillosis. (A) Aspergillus fungal ball, (B) Central bronchiectasis, (C) Secretion stasis in bronchus, (D) Accumulation of impacted mucus in bronchi and alveoli.





**Figure 5.** HRCT findings of other diseases associated with asthma: chronic eosinophilic pneumonia, (A) Multiple nodular lesion, ground glass opacity, and consolidations, (B) Peripheral consolidations, (C) Multiple lung lesions predominantly present in the upper lung.

## 2) CT를 이용한 새로운 시도들

폐실질을 평가하는데 폐 밀도(lung density)를 측정하는 것 외에도 폐 질감(lung texture)을 분석하는 방법도 시도되고 있다. 이는 천식을 좀 더 정밀하게 분류 가능하게 하는데, 특히 폐실질의 섬유화 및 기관지 확장의 평가에 적용가능할 것으로 기대되고 있다<sup>31</sup>. 이외에도 4차원 CT와 같은 호흡 주기 전반 동안 CT를 시행하여 환기 기능을 평가할 수 있는 CT도 연구되고 있다<sup>32</sup>. 또한 최근에는 CT를 이용하여 해부학적인 평가 외에도 기능적인 평가를 할 수 있게 되었는데 전산유체역학 모형을 이용하여 기류와 기도 저항 등을 평가할 수 있다<sup>33</sup>. 하지만 이러한 검사는 특별한 소프트웨어가 필요하여 아직 널리 사용되고 있지는 않으며, 몇몇의 제한된 기관에서만 사용하고 있다.

## 4. 기관지 천식의 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 소견

폐영역 이외의 분야에서 MRI 활용의 비약적인 발전과는 달리 폐영역에서 MRI 활용은 비교적 그 활용도는 적은 편인데, 이는 전통적인 MRI 방식에서 정상 폐의 경우 검출 가능한 신호가 거의 없기 때문이다. 그 이유로 첫째, 흡기 시의 폐에서는 단위 용적당 검출 가능한 세포핵(nucleus)이 적어 저조직 음영(low tissue density)을 보이기 때문이고, 둘째, 공기와 조직 간의 상호작용으로 신호가 빠르게 사라지기 때문이다<sup>7</sup>. 하지만 폐렴 또는 연조직을 침윤하는 질환의 경우에는 MRI가 도움이 될 수 있다<sup>34</sup>. 최근에는 이러한 전통적인 MRI의 단점을 극복하기 위한 시도들이 계속되고 있는데 과분극 MRI (hyperpolarized MRI), 산소증강 MRI (oxygen-enhanced MRI) 등이 있다<sup>7</sup>.

### 1) 과분극 자기공명영상(hyperpolarized MRI, HP MRI)

MRI 중 가장 연구가 많이 되어 있는 기술로 과분극된  $^3\text{He}$  또는  $^{129}\text{Xe}$ 를 환자에게 흡입시킨 뒤 MRI를 시행하는

방법이다<sup>7</sup>. 이러한 기체를 흡입하게 되면 기존의 HP MRI 시행 시의 세포핵들의 분극상태보다 100,000배 정도 더 강한 자성을 가지게 되어 결과적으로 폐조직보다 과분극된 기체를 검출하게 된다<sup>35</sup>. 이것을 이용하여 폐의 환기능력을 평가할 수 있고, 나아가 폐조직의 미세구조를 확인할 수 있다<sup>36</sup>.

천식에서는 최근 환기 결손(ventilation defect) 정도를 이용하여 메타콜린 유발 검사를 이용한 기관지 과반응성의 확인, 천식의 중증도 평가, 특정부위의 기도 저항을 평가, 이외에도 천식의 조절, 삶의 질 등과의 연관성에 관한 연구들이 보고되고 있다<sup>37,38</sup>. 단순히 정량으로 얻어지는 폐기능 검사와 비교 시에 HP MRI 검사는 실제 기도 저항이 일어나는 해부학적 위치 및 분포를 평가할 수 있는 장점이 있기 때문에 추후 활용 영역이 더 넓어질 것으로 기대된다.

## 2) 산소증강 자기공명영상(oxygen-enhanced MRI, OE-MRI)

상자성(paramagnetic)의  $^{16}\text{O}_2$ 를 영상화하는 MRI 기법으로  $\text{O}_2$ 는 다른 기체에 비교 시 조직 내로 흡수되는 성질이 있기 때문에 환기능 외에도 확산능까지 같이 평가할 수 있다. 이를 이용하여 해부학적인 위치에 따른  $\text{PO}_2$ 를 측정할 수 있는 장점도 갖추고 있다<sup>7</sup>. 이를 천식 분야에 활용하기 위한 연구들이 진행되었는데 몇몇 연구들에서 천식의 진단, 중증도 분류, 추적 관찰에 적합한 것으로 보고하고 있다<sup>39</sup>.

## 5. 기관지 내시경을 이용한 천식의 영상 검사

기관지 내시경은 현재 다양한 폐질환의 진단 및 치료목적으로 사용되고 있는 검사로 천식의 진단에 있어서는 아직 실효성은 증명된 바 없다. 하지만 주로 천명음을 동반하여 천식으로 오인되기 쉬운 기관지내 이물질, 성대 마비 등의 타질환과의 감별목적으로 진행되는 경우가 있다. 최근에는 굴곡형 기관지 내시경에 광간섭단층촬영장치(optical coherence tomography, OCT), 기관지내초음파(endobronchial ultrasonography, EBUS) 등을 결합시켜 천식 분야에 활용하는 연구들이 진행되고 있다.

### 1) 광간섭단층촬영장치(optical coherence tomography, OCT)

OCT는 기관지 내시경 카테터로 근적외선을 이용한 기관지벽의 2차원적인 영상을 얻는 기법이다. 정상인과 비교 시 천식환자 OCT 소견은 같은 압력에서 기도 자체는 더 팽창되지만, 기도 내경은 일반인들보다 감소된 양상을 보이게 된다. 이러한 점을 이용하여 천식환자에서 기관지내시경적 기관지열성형술(endobronchial thermoplasty)과 같은 치료 후 연속적인 기도 변화를 추적관찰하는데 이용될 수 있으며, 최근에는 그 활용 영역이 증가하고 있는 추세이다<sup>40,41</sup>. 특히 OCT의 제한점으로 거론되었던 재현성 및 신뢰도 극복을 위한 시도들로 인하여, 향후 그 활용도가 더욱 증가할 것으로 예측된다<sup>42,43</sup>.

### 2) 기관지내초음파(endobronchial ultrasonography, EBUS)

EBUS는 현재 폐암, 림프종 등 종괴를 동반한 다양한 폐질환의 진단에 활용되고 있다. 그중 방사형 EBUS(radial EBUS)를 통한 기관지벽의 비후, 기관지 평활근 측정을 천식에 활용하는 연구들이 진행되고 있지만 대부분 소규모의 연구들에 국한되어 있어 효용성을 입증하기 위한 추가적인 연구가 필요하다<sup>7</sup>.

## 6. 흉부전기임피던스영상법(chest electrical impedance tomography)

최근 임피던스를 이용한 의료기술들이 다양한 분야에서 활용되고 있다. 흉곽의 둘레에 전압을 측정하는 전극을 부착한 뒤 일정한 전류를 보내어 측정하는 방법으로 전극으로 형성된 단면의 전도도를 픽셀단위로 계산하여 연속적인 환기와 관류를 시각화하여 평가한다. 비침습적이며 다른 검사에 비해 환자의 협조가 적게 필요하고,



방사선 노출이 없으며 연속적인 결과를 얻을 수 있는 장점이 있어 최근 천식에서의 활용이 연구되고 있지만 아직까지 그 효용성은 입증되지 않았다<sup>44</sup>.

## 7. 결론

천식의 진단에 있어 현재까지의 영상의학적 검사의 활용은 비특이적인 영상소견과 다양성으로 인하여 주로 타질환과의 감별, 합병증의 평가 등에 국한되어 있다.

최근 의학의 추세는 정밀의학(precision medicine)으로 가고 있다. 천식 내에서도 각기 다른 병인, 아형(sub-type) 등이 존재하고 이를 찾아내려는 시도가 계속되고 있다. 영상의학적인 분석을 통하여도 아형을 분류하려는 시도가 진행되고 있고, 또한 이 과정에서 새로운 영상의학적 촬영, 분석 기법들이 연구되고 있다. 비록 현재까지는 임상 증상, 신체 검진 및 폐기능검사를 통한 기류 제한 평가가 천식의 주된 진단 검사이지만 새로운 영상검사들의 재현성 및 정확성이 개선되고, 검사의 해석에 있어서도 전산화를 통하여 객관성 및 재현성이 확보된다면 가까운 미래에는 천식환자의 진단 및 평가에서 영상의학적 검사의 역할이 더 커질 것으로 기대된다.

## References

1. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:637-47.
2. Park JS, Paik SH. Radiologic findings of bronchial asthma. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:591-9.
3. Richards JC, Lynch D, Koelsch T, Dyer D. Imaging of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:529-45.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
5. Choi S, Haghighi B, Choi J, Hoffman EA, Comellas AP, Newell JD, et al. Differentiation of quantitative CT imaging phenotypes in asthma versus COPD. *BMJ Open Respir Res* 2017;4:e000252.
6. Berair R, Hartley R, Mistry V, Sheshadri A, Gupta S, Singapuri A, et al. Associations in asthma between quantitative computed tomography and bronchial biopsy-derived airway remodelling. *Eur Respir J* 2017;49:1601507.
7. DeBoer EM, Spielberg DR, Brody AS. Clinical potential for imaging in patients with asthma and other lung disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:21-8.
8. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993;188:829-33.
9. Khadadah M, Jayakrishnan B, Muquim A, Roberts O, Sinan T, Maradny N, et al. High resolution computed tomography in asthma. *Oman Med J* 2012;27:145-50.
10. McNamara AE, Müller NL, Okazawa M, Arntorp J, Wiggs BR, Paré PD. Airway narrowing in excised canine lungs measured by high-resolution computed tomography. *J Appl Physiol* (1985) 1992;73:307-16.
11. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1518-23.
12. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, Wenzel S, Cook-Granroth J, Tarsi J, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest* 2008;134:1183-91.
13. Park CS, Müller NL, Worthy SA, Kim JS, Awadh N, Fitzgerald M. Airway obstruction in asthmatic and healthy individuals: inspiratory and expiratory thin-section CT findings. *Radiology* 1997;203:361-7.
14. Lee KY, Park SJ, Kim SR, Min KH, Choe YH, Jin GY, et al. Low attenuation area is associated with airflow limitation and airway hyperresponsiveness. *J Asthma* 2008;45:774-9.
15. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009;135:48-56.
16. Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;77:209-14.

17. Mao B, Yang JW, Lu HW, Xu JF. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J* 2016;47:1680-6.
18. Asker S, Asker M, Ozbay B. Evaluation of airway wall thickness via high-resolution computed tomography in mild intermittent asthma. *Respir Care* 2014;59:550-6.
19. Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 2003;22:965-71.
20. Grenier PA, Fetita CI, Brillet PY. Quantitative computed tomography imaging of airway remodeling in severe asthma. *Quant Imaging Med Surg* 2016;6:76-83.
21. de Jong PA, Müller NL, Paré PD, Coxson HO. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur Respir J* 2005;26:140-52.
22. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1084-7.
23. Dunican EM, Watchorn DC, Fahy JV. Autopsy and imaging studies of mucus in asthma. Lessons learned about disease mechanisms and the role of mucus in airflow obstruction. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(Suppl 3): S184-91.
24. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:843763.
25. Kaur M, Sudan DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)-the high resolution computed tomography (HRCT) chest imaging scenario. *J Clin Diagn Res* 2014;8:RC05-7.
26. Ward S, Heyneman L, Lee MJ, Leung AN, Hansell DM, Müller NL. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:937-42.
27. Lee SY. Acute and chronic eosinophilic pneumonias. *Korean J Med* 2013;84:502-8.
28. Son C. Eosinophilic pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:177-86.
29. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32:1076-80.
30. Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2005;20:74-80.
31. Depeursinge A, Chin AS, Leung AN, Terrone D, Bristow M, Rosen G, et al. Automated classification of usual interstitial pneumonia using regional volumetric texture analysis in high-resolution computed tomography. *Invest Radiol* 2015;50:261-7.
32. Jahani N, Choi S, Choi J, Haghighi B, Hoffman EA, Comellas AP, et al. A four-dimensional computed tomography comparison of healthy and asthmatic human lungs. *J Biomech* 2017;56:102-10.
33. Wofford MR, Kimbell JS, Frank-Ito DO, Dhandha V, McKinney KA, Fleischman GM, et al. A computational study of functional endoscopic sinus surgery and maxillary sinus drug delivery. *Rhinology* 2015;53:41-8.
34. Biederer J. General requirements of MRI of the lung and suggested standard protocol. In: Kauczor HU, editor. *MRI of the lung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 3-16.
35. Leawoods JC, Yablonskiy DA, Saam B, Gierada DS, Conradi MS. Hyperpolarized <sup>3</sup>He gas production and MR imaging of the lung. *Concepts Magn Reson* 2001;13:277-93.
36. Thomen RP, Sheshadri A, Quirk JD, Kozłowski J, Ellison HD, Szczesniak RD, et al. Regional ventilation changes in severe asthma after bronchial thermoplasty with (<sup>3</sup>He) MR imaging and CT. *Radiology* 2015;274:250-9.
37. Costella S, Kirby M, Maksym GN, McCormack DG, Paterson NA, Parraga G. Regional pulmonary response to a methacholine challenge using hyperpolarized (<sup>3</sup>He) magnetic resonance imaging. *Respirology* 2012;17: 1237-46.
38. Hahn AD, Cadman RV, Sorkness RL, Jarjour NN, Nagle SK, Fain SB. Redistribution of inhaled hyperpolarized <sup>3</sup>He gas during breath-hold differs by asthma severity. *J Appl Physiol (1985)* 2016;120:526-36.
39. Zhang WJ, Niven RM, Young SS, Liu YZ, Parker GJ, Naish JH. Dynamic oxygen-enhanced magnetic resonance imaging of the lung in asthma – initial experience. *Eur J Radiol* 2015;84:318-26.
40. Trivedi A, Hall C, Hoffman EA, Woods JC, Gierada DS, Castro M. Using imaging as a biomarker for asthma.

- J Allergy Clin Immunol 2017;139:1-10.
41. Kirby M, Ohtani K, Lopez Lisbona RM, Lee AM, Zhang W, Lane P, et al. Bronchial thermoplasty in asthma: 2-year follow-up using optical coherence tomography. *Eur Respir J* 2015;46:859-62.
  42. Kirby M, Ohtani K, Nickens T, Lisbona RM, Lee AM, Shaipanich T, et al. Reproducibility of optical coherence tomography airway imaging. *Biomed Opt Express* 2015;6:4365-77.
  43. Pagnozzi AM, Kirk RW, Kennedy BF, Sampson DD, McLaughlin RA. Automated quantification of lung structures from optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express* 2013;4:2383-95.
  44. Appendini L, Folino A, Minero C, Ferreyra G, Botto C, De Pieri C, et al. Electric impedance tomography discriminates asthmatics during methacholine challenge test. *Eur Respir J* 2019;54(suppl 63):PA5424.

## IX

## Pulmonary Imaging in COPD

박진경

동국대학교 일산병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has significant heterogeneity in its clinical presentation and rate of disease progression among affected individuals, owing at least in part to differing pulmonary morphologic abnormalities. Chest computed tomography (CT) is a noninvasive imaging modality that provides additional insight into structural and pathophysiologic pulmonary parameters, leading to a better understanding of disease variability and further characterization of COPD phenotypes. we review chest CT quantification methods and clinical implications of several pulmonary parameters (emphysema, airway disease, air trapping, and pulmonary vasculature) to provide better comprehensive care for patients with COPD.

Key Words: COPD, CT, Subtype, Emphysema

Corresponding author: Jinkyong Park, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, 27, Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: +82-31-961-7154, Fax: +82-31-961-7156, E-mail: pj3318@gmail.com

만성폐쇄성 폐질환은 호기 시 기류가 제한되는 질병들을 통칭한다. 만성폐쇄성 폐질환의 환자들은 다양한 임상 표현형을 보이고, 병리학적인 소견과 영상 소견이 다양하다. 만성 폐쇄성 폐질환 환자들은 기류 제한을 호전시키는 약물에 대해서 다양한 정도의 반응도를 보인다. 이와 관련된 질병의 경과 역시 다양한 유형으로 관찰되어 생존율 역시 다양하게 관찰된다. 일반적으로 만성폐쇄성 폐질환은 폐기능 검사를 통해 진단한다. 환자가 호소하는 증상과 폐기능 검사 결과 및 호흡기 증상의 악화 빈도를 통해 중증도를 결정하고 이에 대한 치료를 결정하고 있다. 하지만 폐기능 검사는 초기단계의 만성폐쇄성 폐질환을 발견하기 어려울 뿐 아니라, 다양한 중증도에서 다양한 폐기능 저하 속도를 설명하기 어렵고, 소기도 손상, 기도 염증, 폐기종 등의 다른 병태생리학적 요인들을 구별하기 어렵다는 단점이 있다<sup>1</sup>.

비침습적 영상학적인 방법인 CT영상은 형태학적, 병태생리학적인 호흡 지표들에 대한 추가적인 정보를 제공하고, 만성폐쇄성 폐질환 표현형의 추가적인 특성 및 질병의 다양성을 이해하는데 도움을 준다. 일반적으로 만성폐쇄성 폐질환 환자의 진료지침에서 흉부 CT는 폐암 선별검사 및 단순 흉부 방사선사진상 폐결절이 보이는 경우 추가적인 검사를 위하거나, 만성폐쇄성 폐질환 이외의 다른 폐질환과의 감별이 필요한 경우, 폐용적 축소술이나 폐이식과 같은 수술적인 치료를 계획하는 경우에 필요하다고 권고하고 있다<sup>2</sup>. 이와 더불어 갑자기 심해진 호흡곤란 혹은 갑작스런 흉통이 발생했을 때 폐색전증 혹은 심장질환이나 다른 감염을 배제하기 위한 목적으로도 흉부 CT가 사용되고 있다<sup>3</sup>. 임상적으로 많은 상황에서 흉부 CT가 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 광범위하게 사용되고 있음에도 불구하고 임상적으로 만성폐쇄성 폐질환을 진단하거나 예후를 예측하거나 치료의 적용에 대해서 진료지침에 아직 반영되지 않았다.

흉부 CT 영상은 기종이 없이 기류 폐쇄를 보이는 소기도 질환, 대기도의 염증성 병변, 다양한 유형의 기종병변 등의 다양한 형태를 보여준다. 게다가 흉부 CT 영상을 통해서 만성폐쇄성 폐질환의 병변의 분포 정도를

알 수 있으며 중증도를 예측할 수 있다. 흉부 CT 영상에서 만성폐쇄성 폐질환은 크게 폐기종과 기도질환으로 나누어 평가하게 된다.

CT상에서 폐기종이 있는 경우 공기가 차지하는 비중이 증가되어 상대적으로 낮은 음영으로(low attenuation, Hounsfield units [HU]) 보인다<sup>4</sup>. 특정 HU보다 낮은 Voxel (low attenuation area, LAA)을 density mask 방법을 통해 폐기종을 정량화한다<sup>4</sup>. CT 음영으로 평가하는 폐기종은 많은 선행연구들에서 -950 HU를 기준으로 하였을 때 병리학적으로 폐기종을 보이는 경우와 가장 일치된다고 보고하였다. 흉부 CT 시행 시 emphysema component의 예측 지표는 전체 폐의 음영 중 -950 HU 이하 면적의 퍼센트(percentage area of lung less than -950 HU)인 emphysema index (%LAA<sub>-950</sub>)로 사용한다<sup>5</sup>. 특히 alpha1-antitrypsin deficiency가 있는 환자인 경우 CT 소견과 임상적인 지표 간의 상관성이 잘 알려져 있다<sup>6</sup>. 이 환자들의 흉부 CT를 통해 측정된 폐기종 지표들은 호흡기 관련 사망 및 심장관련 사망을 예측하는데 GOLD staging보다 더 우수하며 폐기종 악화 속도와 질병 경과를 매우 정확하게 예측한다고 알려져 있다. 흉부 CT에서 폐기종을 평가하는 또다른 방법은 histogram을 이용하는 방법인 percentile index 방법이 있다. 이 방법은 전체 폐에 대한 emphysema의 분율을 보는 방법(15th percentile threshold, Perc15)으로 폐용적 변화에 덜 예민하고 좀 더 정확하다고 알려져 있으나 폐기종의 분포 정도와 크기를 알기 어렵다는 단점이 있다.

소기도 병변은 소기도라는 정의 자체가 내경이 2 mm 이하인 기도로 정의되기 때문에 이미지의 해상도가 낮은 경우가 많아 현실적으로 직접 측정하기 어려운 경우가 많다. 실제로 소기도 변화는 대기도 변화로 추정이 가능하다는 선행연구를 기반으로 CT 상의 대기도 변화를 측정하여 소기도 변화를 미루어 추정한다. CT상에서 기도벽의 두께는 10 mm 내경을 가진 가상의 기도벽 면적의 제곱근으로 환산한 Pi10 (10 mm lumen perimeter)값을 계산하여 표준화된 기도벽의 두께의 측정값으로 사용한다. 일반적으로 만성폐쇄성 폐질환에서의 소기도 변화는 비정상적인 세포의 증식과 기관지 주변의 섬유화에 의해 발생된다. 기능적인 소기도 질환은 직접 측정하기보다는 air trapping 정도를 측정하여 평가한다<sup>7</sup>. 이를 위해서는 흡기와 호기 시 각각의 CT 영상이 필요하다. 정상 폐에서 완전히 팽창하게 되면 -850 HU 정도의 음영을 보이고, 호기 능력이 적절하다면 평균적으로 150 HU 가량 증가된다. Air trapping 정도는 호기/흡기의 평균 밀도의 비율과 호기상태에서 -860 HU 이하인 voxel의 퍼센트를 사용하여 평가한다. 이러한 방법으로 폐기종성 폐 내부의 trapped air와 폐쇄된 소기도 내부의 trapped air를 분리해서 측정할 수 없다는 단점이 있다. 하지만 이와 같은 방법으로 만성폐쇄성 폐질환 환자들에서 흉부 CT에서 air trapping 정도를 측정한 지표들은 FEV1 변화량과 관련이 높거나 만성폐쇄성 폐질환 악화와 연관성이 높다고 알려져 있다<sup>8</sup>.

만성폐쇄성 폐질환 자체가 갖고 있는 질병의 다양성을 설명하기 어려운 폐기능 검사와는 다르게, CT 영상은 병리학적인 변화와 관련된 형태학적 특성을 잘 반영한다<sup>9</sup>. 다양성을 갖는 질병에서 CT 영상 소견은 각 아형을 세분화하여 잘 설명할 수 있고 그 아형에 따른 임상적인 예후 및 결과와 유의한 관련성을 보여준다<sup>10</sup>. CT 영상을 기반으로 한 아형을 분류하는데 있어 Fleischner Society에서는 크게 5종류의 아형으로 분류하는 방법을 제시하였다. 이와 같은 분류법을 사용하였을 때 centrilobular emphysema인 경우 CT 영상에 기반하여 centrilobular emphysema의 정도에 따라 만성폐쇄성 폐질환 환자들의 사망률이 유의하게 증가한다는 결과를 보고했다. 연구 결과에 따르면 기류제한 정도와 무관하게 폐기종 환자에서 CT 영상에서 폐기종이 연간 5% 증가하면 환자들의 임상적인 급성 악화의 빈도가 1.8배까지 증가한다고 보고하였다<sup>11</sup>.

Fleischner Society<sup>12</sup>를 비롯한 대부분의 흉부 CT 관련 연구들은 육안적으로 흉부 CT 영상을 평가하여 분류하였다. 하지만 이와 같은 육안적 CT 영상 평가 방법은 근원적으로 관찰자 간 혹은 관찰자 내의 판독 일치도의 문제를 내포하고 있어 평가가 다소 주관적일 수 있다. 이런 단점을 보완하기 위해 정량적인 CT 평가 방법을 상보적으로 사용하는 경우가 많다. 하지만 두 평가 방법을 상호 보완적으로 사용했을 때 두 평가 방법 간의 결과가 일치하지 않는 경우가 발생하기도 한다<sup>13</sup>. 즉 육안 상 폐기종이 있다고 평가되었으나 정량적 CT 평가를 시행하게 되면 폐기종이 없다고 평가되기도 하고, 육안 상으로는 CT에서 폐기종이 보이지 않았으나 정량적

CT로 평가하게 되면 폐기종이 있다고 평가되기도 하는 경우가 발생한다. 육안적으로 폐기종이 관찰되나 정량적인 방법으로 관찰되지 않는 이유는 폐기종의 정도가 심하지 않아 유의하게 폐의 밀도를 저하시키지 않는 상태이거나, 흡연과 관련된 염증에 의해 전반적인 폐의 밀도가 증가하게 되어 정량적인 방법으로 발견이 안되는 경우일 가능성이 있다. 그 반대의 경우는 육안으로는 관찰할 수 없는 크기의 폐 실질의 변화로 인해 폐의 밀도 감소는 있으나 hole의 형태를 이루지 못하는 경우이거나 흡기에 많은 용적이 유입된 상태에서 영상이 획득되었거나 탄성이 감소하면서 폐가 부분적으로 과팽창되는 경우에 발생할 수 있을 것으로 여겨진다.

흉부 CT 검사는 아직 만성폐쇄성 폐질환을 진단하고 경증 및 중증도의 환자에서 치료를 위한 표준은 아니나 여러 이유로 만성폐쇄성 폐질환 환자들에서 시행되어 이 환자들에서 발견되는 CT 검사 소견에 대한 이해가 지속적으로 요구되고 있다. 특히 흉부 CT 영상은 정밀 맞춤형 의학 시대에서 만성폐쇄성폐질환이 갖고 있는 다양성에 대해 설명이 가능하며 그에 대한 개별적 치료가 가능하게 하는데 도움을 주는 도구로 활용될 수 있으므로 임상자들은 만성폐쇄성폐질환에서 보이는 흉부 CT 영상에서 발견되는 정보 및 평가의 의미를 이해하고 설명할 수 있어야 하겠다.

## References

1. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kuznetsova O, Degryse JM. Spirometry is not enough to diagnose COPD in epidemiological studies: a follow-up study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:62.
2. Ostridge K, Wilkinson TM. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 2016;48:216-28.
3. Labaki WW, Martinez CH, Martinez FJ, Galbán CJ, Ross BD, Washko GR, et al. The role of chest computed tomography in the evaluation and management of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1372-9.
4. Cho YH, Seo JB, Lee SM, Lee SM, Choe J, Lee D, et al. Quantitative CT imaging in chronic obstructive pulmonary disease: review of current status and future challenges. *J Korean Soc Radiol* 2018;78:1-12.
5. Lee YK, Oh YM, Lee JH, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. *Lung* 2008;186:157-65.
6. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha 1$  antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:360-8.
7. Mohamed Hoessein FA, de Jong PA. Air trapping on computed tomography: regional versus diffuse. *Eur Respir J* 2017;49:1601791.
8. Boueiz A, Chang Y, Cho MH, Washko GR, San José Estépar R, Bowler RP, et al. Lobar emphysema distribution is associated with 5-year radiological disease progression. *Chest* 2018;153:65-76.
9. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT-comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006;238:1036-43.
10. Lynch DA, Moore CM, Wilson C, Nevrekar D, Jennermann T, Humphries SM, et al. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPDGene study. *Radiology* 2018;288:859-66.
11. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82.
12. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the fleischner society. *Radiology* 2015;277:192-205.
13. Park J, Hobbs BD, Crapo JD, Make BJ, Regan EA, Humphries S, et al. Subtyping COPD by using visual and quantitative CT imaging features. *Chest* 2020;157:47-60.



## Current Research Status of Asthma COPD Overlap in Korea

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Asthma COPD overlap (ACO) is defined when a patient has both features of two diseases. According to the analysis of claim data, more than 100 thousand patients were compatible with ACO in 2009. Club cell secretory protein can be a biomarker for ACO. There are several diagnostic criteria for ACO and prevalence was different according to different criteria. Triple therapy was effective in ACO and blood eosinophil count can predict ICS response. There was heterogeneity in ACO.

Key Words: Asthma, COPD, Club cell secretory protein, Eosinophil

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

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul St Mary's Hospital, 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. Introduction

Asthma COPD overlap (ACO)은 한 환자가 천식과 COPD의 특징을 동시에 가지고 있는 경우로 정의된다. ACO는 chronic airway disease 분야에서 hot topic으로 근래 많은 연구가 행해지고 있다. 국내에서는 외국보다 일찍 ACO 연구가 시작되었고, 현재까지 많은 좋은 연구들이 publish 되었다. 본 review에서는 국내 ACO 연구 현황에 대해 주제별로 정리를 해 보았다.

### 2. Epidemiology

건강보험심사평가원 자료는 국내 질환의 epidemiology 연구에 매우 좋은 자원이다. Rhee 등<sup>1</sup>은 건강보험심사평가원 자료를 이용하여 국내 ACO 현황을 보고하였다. 2009년 청구자료 분석 결과 총 185,147명의 COPD 환자가 국내에서 진료를 받았고 그중 101,004명이 ACO에 합당한 소견을 보였다. ACO 환자는 COPD only 환자에 비해 응급실 내원, 입원, 중환자실 입원율이 약 2배 이상 높았고 1인당 의료비용도 많았다(790 USD vs 413 USD). 다변량분석 결과 ACO는 의료 이용과 비용을 증가시키는 유의한 인자였다.

ACO의 현황에 대해 early COPD 환자를 대상으로 보고한 연구도 있다. Lee 등<sup>2</sup>은 2007~2012년 국민건강영양조사를 시행받은 COPD 환자를 대상으로 악화 인자를 보고하였다. 등록된 환자의 평균 forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)이 78.6%였고 EQ-5D 평균값이 0.9인 조기 경증 환자들 역시 악화를 경험하였고, ACO는 악화와 연관된 중요한 인자였다. 다변량분석 결과 COPD only에 비해 ACO가 악화 위험도가 1.67배 높았다.

### 3. Biomarker

Oh 등<sup>3</sup>은 고려대학교 구로병원, 전북대학교병원, 서울성모병원 3개 대학에서 모집된 환자를 대상으로 ACO 환자의 biomarker를 찾는 연구를 시행하였다. Serum에서 측정된 club cell secretory protein (CC-16) level이 asthma only나 COPD only 군에 비해 ACO 군에서 유의하게 낮게 측정되었다. 환자의 나이, 성별, 흡연력 등을 보정하고도 CC-16은 유의한 차이를 보였다. 또한 CC-16은 만성기도질환 환자에서 폐기능의 여러 지표와 correlation을 보였고, frequent exacerbator에서 유의하게 감소되어 있었다.

### 4. 진단기준

현재까지 ACO의 확립된 진단 기준은 없다. 다만 여러 전문가 group에서 제시한 몇 가지 기준이 혼용되어 사용되고 있다. 각 진단 기준에 따른 ACO prevalence가 차이가 날 수 밖에 없는데 국내에서도 이에 대한 몇 편의 보고가 있었다. Seoul National University Airway Registry를 이용한 연구 분석에서 modified Spanish, ATS Roundtable, PLATINO, GINA/GOLD 기준에 따른 ACO의 유병률은 각각 31.3%, 11.9%, 48.3%, 46.15%였다<sup>4</sup>. KOCOSS cohort를 이용한 분석에서는 ATS roundtable, GINA/GOLD, modified Spanish, updated Spanish 기준에 의한 ACO 유병률은 3.6%, 15.6%, 15.1%, 31.0%였다<sup>5</sup>.

### 5. 약제 치료 반응

ACO 환자에게 inhaled corticosteroid (ICS)가 포함된 약제가 도움이 될 것이라는 expert opinion이 다수 있으나, 현재까지 이를 증명할 만한 연구는 매우 부족하다. 거의 모든 clinical trial에서 ACO 환자는 exclusion 되기 때문이다. 이런 면에서 ACO 환자를 대상으로 약물 치료 효과를 본 연구는 매우 귀중하다고 하겠다. 2009년 외국에서 ACO에 대한 개념이 채 정립되어 있지 않았던 시절에 전북대학교병원 연구진은 ACO 환자만을 등록하여 triple therapy의 효과를 규명하였다<sup>6</sup>. Tiotropium, Salmeterol/fluticasone, Tiotropium/salmeterol/fluticasone의 치료 효과를 비교해 본 결과 Tiotropium/salmeterol/fluticasone이 가장 우수하였다. Triple군에서 삶의 질이 가장 좋았고 악화 및 입원이 가장 적게 발생하였다. Lee 등<sup>7</sup>은 KOLD cohort를 이용하여 ACO 환자에서 inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist (ICS/LABA)의 효과를 규명하였다. COPD only 환자에 비해 ACO 환자의 경우 ICS/LABA 치료 전후 폐기능이 훨씬 큰 폭으로 상승하였다. Responder analysis에서도 ACO는 COPD only에 비해 ICS/LABA에 좋은 효과를 보일 확률이 3배 정도 높았었다. Jo 등<sup>8</sup>은 KOCOSS cohort를 이용하여 ACO에서 ICS가 악화를 줄이는지에 대해 연구를 시행하였다. 전문가 진단에 의한 ACO군과 GINA/GOLD 기준에 합당한 ACO군에서 ICS 사용은 악화를 유의하게 45% 및 31% 감소시켰다. COPD 전체 환자에서 ICS의 악화 감소를 예측할 수 있는 인자로는 혈중 호산구 수 300개/uL 이상이었다.

### 6. Heterogeneity

COPD와 asthma 모두 heterogeneous한 질환이다. 따라서 두 질환의 공통된 특징을 가지고 있는 ACO 역시 heterogeneity한 특징을 보이게 된다. Rhee<sup>9</sup>는 review article에서 ACO 환자를 여러 특징에 의해 phenotype을 나눠 구분하고 치료해야 한다고 제시하였다. Joo 등<sup>10</sup>은 서울성모병원의 ACO 환자 정보를 수집하여 흡연력과 혈중 호산구 수를 이용하여 환자를 4군으로 분류하였다. 각 군 별로 나이, 성별, 폐기능, 약제 사용에 유의한 차이가 있었고, prevalence에서도 차이를 보였다. 특히 장기간 추적관찰 결과 각 군별로 급성악화를 경험하는 비율이 큰 차이가 있음을 보고하였다.



Kim 등<sup>11</sup>은 국민건강영양조사를 받은 환자를 대상으로 ACO의 heterogeneity를 조사하여 발표하였다. 2007~2012년 국민건강영양조사를 받은 환자 중 FEV<sub>1</sub>이 50% 이상인 2,269명의 COPD 환자를 분석한 결과, 전체 환자 중 18%가 ACO로 분류되었다. 연구진은 asthma predominant ACO 환자와 COPD predominant ACO 환자를 추가로 분류하여 예후와의 연관성을 분석하였다. COPD predominant한 ACO가 모든 군 중 악화를 가장 많이 경험하였고 의료 비용도 가장 높았다.

## 7. 결론

ACO 분야에서 대한민국 호흡기내과는 오래전부터 적극적인 연구를 해 왔고 현재 해당 분야의 선두를 달리고 있다. 대한민국에서 발표된 많은 ACO 연구들이 세계적으로 인정받고 있고 많은 논문에 인용되고 있다. 현재 국내에는 건강보험심사평가원 자료, 국민건강영양조사 자료, KOCOSS cohort, KOLD cohort, Seoul National University Airway Registry, 고려대학교 구로병원/전북대학교병원/서울성모병원 cohort 등의 좋은 연구자원이 있다. 이들 자료를 이용하여 앞으로도 ACO 분야에서 많은 좋은 연구가 발표될 것으로 기대된다.

## References

1. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.
2. Lee H, Rhee CK, Lee BJ, Choi DC, Kim JA, Kim SH, et al. Impacts of coexisting bronchial asthma on severe exacerbations in mild-to-moderate COPD: results from a national database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:775-83.
3. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Decreased serum club cell secretory protein in asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3411-7.
4. Jo YS, Lee J, Yoon HI, Kim DK, Yoo CG, Lee CH. Different prevalence and clinical characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome according to accepted criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:696-703.e1.
5. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Comparing the different diagnostic criteria of Asthma-COPD overlap. *Allergy* 2019;74:186-9.
6. Sohn JY, Kim SR, Park SJ, Lee HB, Lee YC, Rhee YK. Comparison for the effects of triple therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in patients of severe COPD combined with bronchial hyperresponsiveness. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:536-44.
7. Lee SY, Park HY, Kim EK, Lim SY, Rhee CK, Hwang YI, et al. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2797-803.
8. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625-33.e6.
9. Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med* 2015;30:443-9.
10. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Heterogeneity of asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:697-703.
11. Kim MH, Rhee CK, Kim K, Kim SH, Lee JY, Kim YH, et al. Heterogeneity of asthma and COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1251-60.

## 투 고 규 정

### 1. 일반적 사항

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

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

### 2. 연구 및 출판윤리규정

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

본 학술지에 투고하는 원고의 연구 대상이 사람인 경우는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki([www.wma.net/](http://www.wma.net/)))의 윤리기준에 일치해야 하며, 기관의 윤리위원회 또는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고, 필요한 경우에 연구대상자의 동의서를 받았음을 명시해야 한다. 인간을 대상으로 한 전향적 임상실험 및 임상연구에 대하여는 <http://cris.cdc.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](http://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](http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html))’을 따른다.

### 3. 원고의 제출

모든 원고와 저자 check list, cover letter는 [oldrf@oldrf.org](mailto:oldrf@oldrf.org)로 접수한다. 논문 투고는 제1저자가 하는 것을 원칙으로 하되 공동저자들도 할 수 있다.

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기폐쇄성질환 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) Lee<sup>1</sup>는-. --이다<sup>2,3,5</sup>. --하며<sup>1,2</sup>,

· 학술지 기재 양식

##### 1) 학술지

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

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

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

##### 2) 단행본

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

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

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

· 단행본 중의 장

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

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

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

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

#### · 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

\* $p < 0.001$ , <sup>†</sup> $p < 0.05$ .

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

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

#### • 그림(Figure)

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

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

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

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

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

#### 5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

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

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

#### 연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

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

E-mail: oldrf@oldrf.org

## 저자 Check List

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

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

### 1. 원고형식

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

### 2. 표지

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

### 3. 영문초록

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

### 4. 본문

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

### 5. 참고문헌

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

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

☐

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

☐

## 6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

☐

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

☐

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

순서대로 사용하여 작성하였습니까?

☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

☐

년      월      일

저자 : \_\_\_\_\_ (서명)

소속 : \_\_\_\_\_

# 논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

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

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

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

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

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 \_\_\_\_\_



## 폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 8, Number 2 July, 2020

발 행 일: 2020년 7월 21일

편 집 장: 오연목

편집위원: 김덕검, 김우진, 나승원, 박용범, 박혜윤, 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: 카즈

(04083) 서울시 마포구 성지5길 5-15

Tel) 02-6956-1225, 1226

E-mail) jedit2017@gmail.com, kajconvention@gmail.com