



OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

Volume 08 | Number 01

JANUARY 2020



- I. Who Are at Risk for COPD?
- II. 조기 COPD 진단과 평가
- III. Does Earlier Intervention Have Better Outcomes in COPD?
- IV. Review on Non-inhaled Medications in COPD
- V. How Can the Lung Cancer Screening Program Be Applied in COPD?
- VI. Air Pollution and Asthma
- VII. Predictor of Severe Exacerbation in Asthma
- VIII. 천식 환자는 ICS를 끊으면 안 된다 - Pro
- IX. Should ICS Be Maintained for Whole Life in Mild Asthma?
- X. 위생 가설(Hygiene Hypothesis)과 천식



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

I. Who Are at Risk for COPD?	1
정지예 (연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과)	
II. 조기 COPD 진단과 평가	7
엄수정 (동아대학교 의과대학 내과학교실)	
III. Does Earlier Intervention Have Better Outcomes in COPD?	12
장지은, 이재승 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
IV. Review on Non-inhaled Medications in COPD	17
이진국 (가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과)	
V. How Can the Lung Cancer Screening Program Be Applied in COPD?	21
장승훈 (한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과)	
VI. Air Pollution and Asthma	27
김정현 (국립중앙의료원 호흡기내과)	
VII. Predictor of Severe Exacerbation in Asthma	32
조용숙 (한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기내과)	
VIII. 천식 환자는 ICS를 끊으면 안 된다 - Pro	37
이창훈 (서울대학교병원 내과)	
IX. Should ICS Be Maintained for Whole Life in Mild Asthma?	42
이세원 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
X. 위생 가설(Hygiene Hypothesis)과 천식	47
강성윤 ¹ , 박소영 ²	
(1)가천대학교 의과대학 가천대학교길병원 호흡기알레르기내과,	
² 건국대학교 의과대학 건국대학교병원 호흡기알레르기내과)	

I

Who Are at Risk for COPD?

정지예

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory lung disease that causes obstructed airflow from the lungs. COPD is the result of complex interplay between clinical and molecular (ie, genetic) risk factors. It is caused by long-term exposure to irritating gases or particulate matter, most often from cigarette smoke. People with COPD are at increased risk of developing heart disease, lung cancer and a variety of other conditions. Besides cigarette smoke, genetic factors, age and sex, reduced growth and development of lung, exposure to particles, asthma and airway hyper-reactivity, chronic bronchitis, and infections are important risk factors for COPD. Identifying risk factors for COPD and better understanding their interactions may lead to strategies that reduce the prevalence of COPD.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Risk factor

Corresponding author: Ji Ye Jung, M.D., Ph.D.

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

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

1. 서론

흡연이 만성폐쇄성폐질환(COPD) 발생의 주요 원인 인자이지만, COPD 발병에는 다른 다양한 원인이 있다. 여러 역학 연구에 따르면 비흡연자의 상당수에서도 만성적인 기류 제한 소견이 관찰된다¹. 많은 단면 연구를 통해서 살펴보았던 COPD 위험 인자들에 대한 분석은 인과관계가 아닌 상관관계에 대한 접근이다. 기류 제한이 있는 비흡연자는 COPD가 있는 흡연자에 비해서 증상의 정도가 덜 하고, 전신 염증반응 상태와 질환의 중증도가 낮다. 흥미롭게도 기류 제한이 있는 비흡연자는 기류 제한이 없는 비흡연자에 비해서 폐암과 심혈관계 동반 질환의 발병 위험이 높지 않다. 그러나 폐렴 발생 그리고 호흡부전으로 인한 사망 위험은 높다².

COPD 발병의 다양한 원인들의 상호 작용에 대한 이해는 COPD 발생을 줄이기 위한 전략을 만드는 데 도움이 될 것이다. 따라서 저자는 COPD 발생의 다양한 위험 인자에 대해 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) 유전적 요인

가장 잘 입증된 유전적 위험 인자로는 serine protease의 억제제인 alpha-1 antitrypsin 유전적 결핍이다³. Alpha-1 antitrypsin 결핍은 소수에서만 관련이 있지만 COPD가 발생하기까지 유전자와 환경 노출 간의 상호작용을 잘 보여주는 질환이다.

흡연자이면서 형제 중 중증의 COPD가 있는 경우 가족성으로 기류 제한이 발생할 위험이 높다고 보고되었고, 이는 유전적 요인과 환경적 요인의 조합이 COPD 발생의 민감성을 형성한 것이다⁴. 단일 유전자로 matrix metalloproteinase-12 (MMP-12)와 glutathione S-transferase는 폐기능 감소와 COPD 발병의 위험 인자로 알려져 있다^{5,6}.

2) 나이와 성별

노화는 COPD의 위험 요인 중 하나로, 기도와 폐실질의 노화는 COPD와 관련된 여러 구조적인 변화들과 유사함을 보인다⁷. 과거 대부분의 연구는 여성보다 남성들에서 COPD의 유병률과 사망률이 높게 보고되었지만 최근 더 많은 데이터에서 특히 선진국들에서는 COPD 유병률이 남성과 여성에서 거의 동일하다고 보고하였는데 이러한 변화는 담배 흡연 패턴의 변화와 연관되어 있을 것이다⁸. 논란이 있기는 하지만 일부 연구들은 여성들이 남성들보다 담배연기의 영향에 더 민감하게 반응하여 동일한 양의 흡연에 노출이 되었을 때 중증도가 더 높은 질병 발생으로 이어질 수 있다고 하였다⁹⁻¹¹. 이는 동물실험과 COPD 환자들의 검체 병리학적 소견에서도 흡연이 남성에게 비해 여성의 소기도 질환의 더 큰 변화에 영향을 미쳤다^{12,13}.

3) 폐 성장과 발달

폐기능은 20~30대의 성인 초기에 최대 성장에 이르고, 이후 서서히 감소하기 시작한다. 그러나 이 시기에 최대 성장의 정상적인 폐기능을 보여주는 경우도 있지만, 감소된 폐기능으로 최대 성장이 이루어지는 경우도 있다. Lange 등이 제시한 FEV₁의 변화 궤적(trjectory)을 보면 COPD 환자의 반은 정상 폐기능의 최대 성장을 보인 이들에게서, 나머지 반은 감소된 폐기능의 최대 성장을 보인 이들에게서 발생한다¹⁴. 이를 다시 보면, 정상 폐기능으로 최대 성장한 이들에게서 7% 그리고 감소된 폐기능의 최대 성장을 보인 이들 중 26%에서 COPD가 발생한다. 따라서 감소된 폐기능의 최대 성장을 보이는 이들은 향후 COPD 발생의 고위험군에 해당된다.

감소된 폐기능의 최대 성장이 발생하는 원인은 산전과 산후 요인으로 나뉘볼 수 있다. 산전 요인으로 산모의 흡연, 저체중아, 조산 등이 있으며, 산후 요인으로 호흡기 감염, 흡연, 대기 오염, 소아 천식 등이 있다.

유아기와 청소년기에 임신, 출생 및 노출 중에 발생하는 모든 요인들은 폐 성장에 영향을 미친다^{15,16}. 성인 초기에 최대 도달 폐 기능이 감소되어 있을 경우 COPD 발생의 위험인자를 갖게 된다. 따라서 임신과 유년기 동안 폐 성장에 영향을 미치는 모든 요인은 COPD의 발병 위험을 증가시킬 수 있다¹⁷. 대규모 연구와 메타 분석에서 출생 시 체중과 성인기에 FEV₁ 사이의 양의 상관 관계를 확인하였고, 유아기 폐 감염 또한 영향을 미치는 것으로 보고되었다.

성인기에 폐기능을 예측하는 데 흡연만큼이나 중요한 요소가 유아기 시절의 “위험요소”라고 불리는 요인들이 다. 가정 내 과밀 인원과 유아 호흡기 감염은 흡연과 더불어 폐기능 저하에 시너지 상호작용을 보여주었다¹⁸.

4) 대기 오염 노출

흡연은 COPD의 가장 흔한 위험 인자이며, 다른 종류의 담배들(파이프 담배, 시가, 물담배)과 마리주아 또한 COPD의 위험 요인이다¹⁹⁻²¹. 간접 흡연을 포함한 환경 담배 연기(environmental tobacco smoke, ETS)는 폐 내 흡인되는 입자와 가스 양이 증가되면서 호흡기 증상을 증가시키고 COPD 발생에 영향을 미친다²². 임신 중 흡연은 태아에게 폐의 성장과 발달, 그리고 면역 체계 형성에 영향을 준다²³.

유기 및 무기 분진, 화학 물질 및 가스를 포함한 직업상 노출 또한 COPD의 주요 위험 요인이다²⁴. 단면적 관찰 연구에서는 작업장 먼지와 매연에 노출이 기도 기류 제한과 호흡기 증상과 관련이 있었고, 흉부컴퓨터단층 촬영 상 폐기종과 공기 걸림(air trapping) 소견이 더 많이 관찰되었다²⁵. 미국 국민건강영양조사 결과 COPD 발생의 작업장 노출은 기여분율이 19.2%였고, 비흡연자에서는 31.1%로 보고되었다²⁶.

연료나 난로에서 연소되는 나무, 동물의 배설물, 농작물 잔류물, 석탄은 매우 높은 실내 공기 오염을 야기할 수 있다²⁷. 요리하는 동안에 발생하는 실내 바이오매스에 노출되는 여성들은 COPD 발생에 취약해질 수 있다^{28,29}.

높은 수준의 도시 대기 오염은 기저질환으로 심장질환이나 폐질환을 가진 사람들에게 더 큰 해가 될 수 있다. COPD의 위험요인으로서의 대기 오염의 역할은 분명하지 않지만 흡연에 비해 성인의 경우 상대적으로 적은 것으로 보인다³⁰. 최근 중국에서 단면 연구 분석 결과, 미세먼지(PM_{2.5}/10)와 COPD 유병과의 연관성을 보고하였다³¹. 또한 대기 오염이 폐의 성숙과 발달에 큰 영향을 미친다는 증거가 있다. 어린이들을 대상으로 한 연구에 따르면 대기 이산화질소(NO₂)와 PM_{2.5}가 가장 높은 지역 사회의 어린이들은 NO₂와 PM_{2.5}가 가장 낮은 지역사회의 어린이들에 비해 폐 기능이 5배 이상 감소되어 있었다³². 또한, 대기 NO₂와 PM_{2.5} 농도의 감소는 폐 성장 저하의 위험을 줄여주었다³³. 그러나 단기간의 고농도 노출과 장기간의 저농도 노출의 상대적 영향은 아직 명확히 알려져 있지 않다.

5) 천식과 기도 과반응

천식은 만성 기류 제한과 COPD의 발달을 위한 위험인자일 수 있다. 기류 제한 질환에 대한 Tucson 역학 연구에서 천식이 있는 성인은 천식이 없는 성인에 비해 COPD 발생의 12배의 위험이 있다³⁴. 다른 종방향 코호트에 따르면 천식이 있는 환자들의 20%에서 비가역적인 기류 제한이 발생하였다³⁵. 천식이 있는 소아들의 폐 성장 및 폐기능 감소 추이를 살펴보면 성인 초기에 11%에서 COPD에 합당한 기류 제한을 보인다³⁶. 천식 비흡연자와 비천식 흡연자들의 만성 기류 제한의 병리학적 소견을 살펴보면 비록 감소된 폐기능이라는 공통점이 있지만 두 질환은 독립적 질환의 소견은 보이는데 임상에서 두 질환은 구별하는 것은 어렵다^{34,37,38}.

기도 과민반응은 천식의 임상적 진단 없이 존재할 수 있으며 COPD의 독립적 예측인자이며 일반인들에서 호흡계 사망을 증가시키고, 경미한 COPD를 가진 환자의 급속한 폐기능 감소의 위험 요인이기도 하다^{39,40}.

6) 만성 기관지염

Fletcher와 Peto는 만성 기관지염이 폐기능의 급속한 감소와 관련성이 없다고 보고하였지만, 이후 연구에서는 점액의 과다 분비는 FEV₁의 감소와의 연관성이 관찰되었고, 담배를 피우는 젊은 성인에서 만성 기관지염이 있으면 COPD 발생 가능성이 더 증가되었다. 만성 기관지염은 급성악화의 중증도와 빈도를 높이기도 한다⁴¹⁻⁴³.

7) 감염

소아기에 중증 호흡기 감염은 성인기에 감소된 폐기능과 호흡기 증상 발생과의 관련이 있다⁴⁴. 감염의 취약함은 COPD 급성악화 발생의 주요 요인이지만 COPD 발병 자체를 증가시킨다는 연관성은 명확하지 않다. 그러나 HIV 감염 환자는 HIV 비감염 환자에 비해 COPD 발병의 위험성이 높다고 보고되었다(11개의 연구에서 폴드 오즈비=1.14)⁴⁵. 결핵 감염은 COPD 발병의 위험요인이다⁴⁶.

3. 결론

COPD는 임상 및 분자(즉, 유전적) 위험인자 사이의 복잡한 상호작용에서 비롯된다. COPD에 대한 주요 위험 요인으로는 흡입 노출(예: 흡연), 기도 반응성 증가, 아토피 등이 있다. COPD에 대한 분자 위험요인에는 다양한 유전자 다형성, 항산화 관련 효소 기능장애, 급속단백질효소 이질조절장애, 과도한 엘라스타제를 일으키는 이상 등이 포함된다.

COPD 발생과 연관된 일부 임상적 위험 요인들은 개선을 통해 폐 기능 감소를 예방할 수 있다. 금연은 흡연자 중에서 폐기능 저하와 COPD 발생 위험을 줄이는 데 가장 중요하다. 미세먼지, 먼지, 가스, 증기 및 매연에 대한 환경적 노출을 방지하거나 줄이는 것도 COPD 예방에 도움이 될 것이다. 신체적 활동이 폐 기능 저하를 완화시킬 수 있지만 추가 연구가 필요하다.

References

1. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
2. 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.
3. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
4. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
5. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
6. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis. *Clin Genet* 2019;95:53-62.
7. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015;70:482-9.
8. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:597-611.
9. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
10. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muñio A, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010;36:1034-41.
11. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
12. Martinez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:243-52.
13. Tam A, Churg A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:825-34.
14. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
15. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
16. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.
17. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
18. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1021-30.
19. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
20. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
21. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung

- disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
22. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751-7.
 23. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
 24. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:557-65.
 25. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:756-62.
 26. 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.
 27. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
 28. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
 29. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001621.
 30. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
 31. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017;72:788-95.
 32. 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.
 33. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905-13.
 34. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
 35. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
 36. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.
 37. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
 38. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:429-38.
 39. Hespers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-7.
 40. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.

41. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
42. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
43. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011;140:626-33.
44. 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.
45. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6:e193-e202.
46. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.

II 조기 COPD 진단과 평가

엄수정

동아대학교 의과대학 내과학교실

Chronic obstructive pulmonary disease is frequently undiagnosed. The U.S. Preventive Services Task Force recommends against routine screening of asymptomatic individuals with spirometry. However, case finding strategy is encouraged instead. Questionnaires to identify at risk individuals are feasible and mostly available method. In addition to questionnaire, simple instruments reflecting lung function such as peak flow or COPD-6 are commonly used. There is an attempt to identify a group of individuals who could progress to COPD so that better understand mechanisms of disease development and where disease-modifying interventions are most likely to be successful. An operational definition of the group, early COPD, has recently been proposed. Assessment methods of early COPD are developing area. The symptom of chronic bronchitis in the absence of air flow limitation can be a marker of early disease. New parameters of spirometry and Forced Oscillation Technique / Impulse Oscillometry System are promising tool for early recognition of small airway disease in the absence of conventional air flow limitation. Computed tomography is good assessment tool for detecting early changes of emphysema and small airway disease.

Key Words: Early COPD, Case finding, Airflow limitation, Spirometry, Chest computed tomography

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

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

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

1. 서론

COPD는 치료가 되지 않는 질병으로 알려져 왔으나 최근에는 치료 가능하고 예방 가능한 질환으로 개념이 변화하였다. 특히 경증 질환자 즉 GOLD 1, 2 단계(GOLD stage 1, 2) 환자들에 대한 대규모 무작위 대조군 연구결과 폐기능 향상 효과와 악화 예방 효과를 입증함으로써 COPD를 조기에 진단하고 치료하면 기류제한의 진행을 막을 수 있을 것이라고 생각된다¹. 따라서 조기 COPD 라는 개념에 대한 관심이 증가하고 있다. 최근 연구 결과를 통해 조기 COPD의 정의 및 진단, 평가에 대해서 고찰하고자 한다.

2. 조기 COPD의 정의

COPD는 진행성 질환 즉 폐기능이 지속적으로 감소하는 질환으로 여겨져 왔고 질환이 진행할수록 경과가 나빠진다고 알려져 왔다². 따라서 약물 치료에 대한 연구 등은 중등도 이상의 환자에 집중되어 있었다. 그러나 대규모 코호트 연구들이 진행되면서 COPD 경과에 대한 개념 변화가 생겼다. ECLIPSE 코호트 연구에서 COPD

Table 1. Components of operational definition of early COPD

Required	One or more of the following:
<50 yr of age	FEV ₁ /FVC less than lower limit of normal
≥10 pack-years smoking history	Compatible computed tomography abnormalities (visual emphysema, air trapping or bronchial thickening graded mild or worse)
	Evidence of accelerated FEV ₁ decline (≥60 ml/yr)

Exclusion criteria include other known chronic lung diseases, including interstitial lung diseases, but not asthma (This table is cited from reference 5).

경과를 보고하였는데 폐기능이 감소하는 환자도 있지만 폐기능이 감소하지 않거나 오히려 좋아지는 환자도 약 40%에 이른다고 하였고 BODE 등 다른 COPD 코호트 연구에서도 유사한 결과를 보고하였다³. Tantucci와 Modina가 보고한 메타 분석에 의하면 COPD는 초기단계인 1, 2단계에서 감소 속도가 가장 빠르다고 하여 특히 조기 발견과 조기 치료가 중요하다⁴.

조기 COPD에는 크게 두 가지 개념이 있다. 첫번째는 경증 COPD (GOLD stage 1, 2) 환자들로 질환은 있으나 증상이 경미하거나 진단의 기회가 없었던 환자들이다. 두 번째, 현재 COPD 진단기준인 기류제한(FEV₁/FVC < 0.7)은 없지만 만성 기관지염 증상이 있거나, 영상, 폐기능 등의 이상이 동반된 경우, 혹은 폐기능 감소 속도가 빨라서 COPD로 진행할 위험성이 있는 COPD 전단계 환자군이다. COPD의 예방과 치료에 대한 근본적이고 획기적인 패러다임의 변화는 이런 환자들을 대상으로 접근해야 가능할 것으로 기대되고 있다. 그러나 이 분야의 정의에 대해서 연구자들 간의 의견이 서로 다른 상황이며 조기 COPD라는 용어 내에 여러 가지 개념이 혼재하고 있다. Martinez 등은 이런 문제를 인식하고 COPD 위험군인 조기 COPD에 대한 통일된 개념을 제안하였다 (Table 1)⁵.

3. COPD 조기 진단

COPD는 진단되지 않고 간과되기 쉬운 질환이다. 대부분 고령의 흡연 환자이므로 COPD 증상을 흡연의 결과로 당연하게 받아들이기 때문이다. 또한 나이가 들고 질환이 진행함에 따라 활동 능력이 감소하므로 호흡곤란 증상을 인지하지 못하는 경우도 많다. 결과적으로 대부분의 환자가 진단되지 않고 있다. 가장 효과적인 방법은 선별검사일 것이지만 모든 인구에 대한 선별검사는 비용 효과 면에서 유용성을 입증하기 힘들고 연구도 거의 없는 상태이므로 권고하지 않는다. 하지만 위험군을 적극적으로 조기 발견하여 치료하는 것은 권고하고 있다.

위험군을 조기 발견하기 위해서는 일차 진료의의 역할이 매우 크지만 이들은 대개 COPD 질환에 대한 관심이 적고 전문성이 부족하여 진단에 어려움을 겪게 된다. Di Marco 등은 COPD 조기 발견 확대를 위한 방법에 대하여 호흡기 전문의를 대상으로 설문 조사하여 보고하였는데 호흡기 전문의들은 COPD 조기 발견이 중요하다고 인식하고 있었고 조기 발견을 위한 일차 진료의의 역할로는 선별 설문조사 혹은 간단한 폐기능 검사도구를 이용하여 COPD 의심 환자를 진단하고 이를 전문의에게 의뢰하는 방법이 가장 적절할 것으로 제시하였다⁶. 한편, 우선적으로 치료를 요하며 치료의 효과가 가장 클 것으로 예상되는 악화 위험군을 일차 의료기관에서 간단하게 선별할 수 있는 설문 지표를 개발한 연구도 있다. Martinez 등이 제시한 설문표는 기존의 여러 연구에서 제시한 호흡기 증상 외에 지난 일 년간의 악화 병력을 설문에 포함하고 악화에 가중 점수를 부과하였다 (Table 2). 연구에서 정의한 악화 위험군은 FEV₁ 60% 이하 혹은 전년도 1회 이상의 악화가 있는 COPD 환자이고 대조군은 악화가 없으며 FEV₁이 60% 초과하는 그룹이다. 최고 호기 기류(peak expiratory flow)와 설문을 병합한 경우 악화 위험군 진단의 민감도는 89%, 특이도는 78.1%에 이른다고 보고하였다⁷.

일차 진료의에 의한 조기 발견을 격려하는 방법 외에 다른 질환으로 진료받는 환자들에게 폐기능 검사를

Table 2. CAPTURE (chronic obstructive pulmonary disease assessment in primary care to identify undiagnosed respiratory disease and exacerbation risk) questionnaire (This table is cited from reference 7)

Please answer each question	No	Yes
1. Have you ever lived or worked in a place with dirty or polluted air, smoke, second-hand smoke, or dust?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Does your breathing change with seasons, weather, or air quality?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Does your breathing make it difficult to do things such as carry heavy loads, shovel dirt or snow, jog, play tennis, or swim?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Compared to others your age, do you tire easily?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	1
5. In the past 12 months, how many times did you miss work, school, or other activities due to a cold, bronchitis, or pneumonia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		2 or more

적극적으로 시행하여 조기 진단율을 높이하고자 하는 방법도 있다. 대표적인 것이 수술 전 평가이며, Choi 등이 발표한 국내 연구에 의하면 전체 술 전 평가 환자 중 15.6%가 COPD 환자였으나 이들 중 이미 진단받은 이들은 5.5%에 불과하였다⁸.

4. 조기 COPD 평가

현재의 COPD 진단 기준에 속하지 않지만 COPD 전단계인 환자를 조기 진단하기 위한 다양한 검사법이 연구되고 있다. 크게 세가지 분야인데 증상, 폐기능 그리고 영상이다. 가장 오래 전부터 연구된 것은 만성 기관지염으로 증상은 있으나 기류제한이 없는($FEV_1/FVC \geq 0.7$) 그룹이다. 이들이 모두 COPD로 진행하지는 않는다는 것과 진단된 COPD 환자 중 기관지염이 없었던 환자도 상당 부분이라는 것이 이미 알려져 있으며 따라서 이들이 COPD 위험군인지에 대해서는 논란이 있어 왔다. 최근 통계적 선택 오차를 최소화하기 위해서 영국 일정 지역에 거주하는 동일 연령의 인구를 대상으로 한 장기간의 코호트 연구결과가 발표되었다. 이 연구에서 만성 기관지염 증상은 흡연 여부에 크게 영향을 받는다는 것이 다시 한번 입증되었다. 하지만 만성 기관지염이 흡연자 중에서도 특히 중년에 나타나는 경우, 비흡연자에게 나타나는 경우, 여러 번 보고되어 장기간 지속되었을 것으로 예상되는 환자에서 COPD 진행 위험성이 높은 것으로 나타나 기관지염 증상이 있으나 폐기능이 정상인 그룹에 대한 관심이 증가하고 있다⁹.

폐기능 검사에 대한 연구도 활발하다. 기류제한은 없으나 FEV_1 이 80% 미만인 환자들이 있는데 이들을 PRISm (preserved ratio impaired spirometry)으로 명명하였으며 이들이 조기 COPD인지에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 한편 현재의 폐활량 검사법을 개선시켜서 기류제한은 없어도($FEV_1/FVC \geq 0.7$) 이미 진행되고 있는 소기도 질환을 진단하고자 하는 시도가 있다. Bhatt 등은 폐활량 검사의 용적 시간 곡선에서 시간에 따른 용적 증가 속도를 측정한 “PARAMETER D”라는 지표를 개발하였는데 Parameter D는 기류제한이 없지만 영상에서 이미 기능적 소기도 질환이 진행된 환자의 결과와 높은 일치도를 나타내 COPD 조기 발견 가능성을 보여주었다¹⁰. 같은 그룹에서 용적 기류곡선을 이용한 peak index라는 지표도 개발되었는데 parameter D와 마찬가지로 기류제한이 없는 환자에서 소기도 질환을 조기에 발견할 수 있다고 보고하였다¹¹.

Harvey 등은 폐활량 검사 결과가 정상인 1,500여명의 흡연자를 대상으로 폐확산능이 감소된 군과 정상인 군으로 나누어서 4년간 관찰한 결과를 발표하였다. 양 군 간에 호흡기 증상이나 흉부 CT의 폐기종 소견 등은 유의한 차이가 없었으나 폐 확산능이 감소되어 있던 군에서 4년 후 COPD로 진단된 환자가 많았다(22% vs 3%)¹².

음파 진동을 이용하여 소기도 저항을 측정할 수 있는 forced oscillation technique/impulse oscillometry sys-

tem은 폐활량 검사보다 조기에 소기도 이상을 발견할 수 있고 검사 방법이 까다롭지 않아서 노인에게도 쉽게 적용 가능한 유용한 검사법이다. 아직 표준화되어 있지 않고 해석이 까다롭다는 점이 단점이지만 이를 극복하면 폐활량 검사법을 대신하여 조기 COPD 진단에 유용할 것으로 기대된다.

흉부 CT 촬영 기법 및 분석 기법이 발달하면서 기류제한 소견이 없는 흡연자 중에서 폐기종의 유무 및 중증도를 계산할 수 있고 소기도 벽의 두께 측정을 통한 소기도 질환 진단이 가능해졌다. 또한 흡기와 호기 시에 얻은 폐영상을 분석하여 폐기종과 기류 저류 소견(air trapping)을 구분할 수 있고 이를 통해 기능적 소기도 질환의 정도를 파악할 수 있다. 이렇게 계산된 기능적 소기도 질환은 폐기능 감소 속도와 연관이 있다고 보고되기도 하였다¹³. 최근 COPD Gene 코호트 연구에서는 분석기법 없이 정성적 방법 즉 visual estimation으로 평가한 폐기종 소견이 사망률과 연관있다고 보고한 바 있어 흉부 CT는 유용한 검사법으로 주목받고 있다¹⁴.

5. 요약 및 결론

조기 COPD 진단과 평가는 COPD 질환의 예후를 바꾸기 위한 중요한 과제이다. 진단되지 않고 있는 경증 환자들을 조기 발견하여 금연을 비롯한 약물 치료를 제공하는 것은 환자의 증상을 완화시킬 뿐만 아니라 예후를 향상시킬 수 있다. 또한 기류제한이 없는 흡연자 혹은 비흡연자들을 대상으로 COPD 진행가능성이 높은 지표를 찾고자 하는 노력이 지속되고 있다. 이들에 대한 진단과 평가는 만성 기관지염 증상, 폐기능 검사의 새로운 지표들 및 음파 진동법, 흉부 CT를 이용한 폐기종 및 소기도 질환 진단 등을 통해 이루어지고 있으며 향후 임상 적용 가능성이 높을 것으로 기대된다.

References

1. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.
2. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
3. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
4. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
5. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1540-51.
6. Di Marco F, Balbo P, de Blasio F, Cardaci V, Crimi N, Girbino G, et al. Early management of COPD: where are we now and where do we go from here? A Delphi consensus project. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:353-60.
7. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, Malley KG, Bacci ED, Barr RG, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:748-56.
8. Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Prevalence and global initiative for chronic obstructive lung disease group distribution of chronic obstructive pulmonary disease detected by preoperative pulmonary function test. *PLoS One* 2015;10:e0115787.
9. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:662-72.
10. Bhatt SP, Bhakta NR, Wilson CG, Cooper CB, Barjaktarevic I, Bodduluri S, et al. New spirometry indices for detecting mild airflow obstruction. *Sci Rep* 2018;8:17484.
11. Bhatt SP, Bodduluri S, Raghav V, Bhakta NR, Wilson CG, Kim YI, et al. The peak index: spirometry metric for airflow obstruction severity and heterogeneity. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:982-9.

12. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015;46:1589-97.
13. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:178-84.
14. 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.



Does Earlier Intervention Have Better Outcomes in COPD?

강지은, 이재승

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the major health problems worldwide and a treatment strategy to prevent or slow down disease progression is highly needed. This review discusses the current evidence for early intervention in COPD. Smoking cessation is the most effective intervention for altering the natural course of COPD. It has been shown to reduce the lung function decline rate as well as mortality. On the contrary, no studies have confirmed the same effect with pharmacotherapy. Few post-hoc and subgroup analyses showed potential benefits of bronchodilator treatment, but only limited evidence exists. Further studies are required to advocate early pharmacotherapy in COPD.

Key Words: COPD, Early intervention, Smoking cessation, Bronchodilator

Corresponding author: Jae Seung Lee, M.D., Ph.D.

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

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

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 사망의 주된 원인 중 하나이며¹ 인구 고령화로 인해 유병률 또한 계속 증가할 것으로 생각된다². 대개의 만성 질환은 조기에 진단하고 적절한 조치를 취해 질병의 악화와 합병증을 예방하는 것이 치료의 핵심이다. 그렇지만 COPD는 여전히 진단과 치료를 받고 있는 환자의 비율이 낮은 질환으로^{3,5} 기침, 객담과 같은 호흡기 증상이 발생해도 흡연에 의한 변화로 간과하고 적절한 진단과 치료를 받지 않는 환자가 많다^{6,7}. COPD는 진단 수년 전부터 서서히 진행하여 질병 초기부터 생리학적 변화를 동반한다⁸⁻¹¹. 질병의 발생 전 혹은 초기에 적극적인 치료를 통해 질병으로의 이환과 진행을 예방할 수 있다면 COPD로 인한 사회 경제적 부담을 줄일 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 하지만 현재 COPD의 치료는 질병의 자연 경과를 고려하는 접근법보다는 증상과 악화를 바탕으로 결정되고 있다¹. 본 중설에서는 초기에 적극적인 치료가 실제로 환자의 예후를 개선시키는지 COPD의 조기 중재에 대한 현재까지의 근거들에 대해 다루고자 한다.

2. 조기 중재의 필요성

비록 개인차가 있기는 하지만 COPD 환자는 정상인에 비해 폐기능이 빨리 감소한다는 특징을 가지고 있다¹². Fletcher와 Peto가 제시한 COPD 자연 경과 모델에 따르면 폐기능은 시간이 지남에 따라 감소 속도가 더 빨라지는 것으로 나타나지만¹³, 최근 연구들에 의하면 오히려 질병 초기에 폐기능이 더 빨리 감소하는 것으로 밝혀졌

다^{14,16}. Tantucci와 Modina의 보고에 의하면¹⁵ 연간 1초간 노력성 폐활량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 감소 속도는 중등증(moderate) COPD에서 47~79 mL/year로, 중증(56~59 mL/year)이나 고도중증(<35 mL/year) 환자의 감소 속도에 비해 더 컸다. 이러한 폐기능 감소 속도를 고려하면 중증 COPD로 진행하기 전 초기에 적극적인 중재를 통해 폐기능 감소를 예방하는 것이 중요할 것이다.

한편 경증 기류 제한을 보이는 초기 COPD 환자에서도 호흡기 증상으로 삶의 질 저하와^{17,18} 운동 능력 저하가 동반될 수 있다는 것이 알려져 있다^{19,20}. 기류 제한이 경증-중등증으로 심하지 않은 환자에서도 호흡기 증상이 동반되는 경우에는 사망률이 증가함이 보고되었다^{21,22}. 뿐만 아니라 유의한 기류 제한이 없음에도 불구하고 (FEV₁/forced vital capacity > 0.7) COPD와 비슷한 호흡기 증상과 악화가 발생할 수 있다는 것 역시 알려져 있다. Woodruff 등은 흡연력이 있으나 폐기능 검사에서 COPD의 진단기준에는 해당하지 않는 현 흡연자와 과거 흡연자 중 약 50%가 만성 호흡기 증상을 동반하는 것을 보여주었다²³. 호흡기 증상이 있는 경우에는 악화의 위험이 더 높고 운동 능력 역시 감소하는 것으로 나타났다. 고해상도 CT에서는 기관지벽 두께가 증가되어 있어 COPD로 진단되지 않았음에도 불구하고 이미 병리학적 변화가 발생하고 있다는 것을 간접적으로 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 명백한 COPD 진단으로 진행하기 전, 그리고 심각한 병태생리학적 변화가 진행하기 전에 경과를 바꾸기 위한 조기 중재가 필요함을 시사한다.

3. COPD 치료와 조기 중재 관련 현재까지의 근거

1) 금연

흡연은 COPD 발생의 가장 주된 원인일 뿐 아니라 지속적인 폐기능 감소를 유발하여 COPD의 중증도를 악화시키는 위험인자이다¹. 금연은 COPD 질병 경과를 바꿀 수 있는 유일한 방법이다^{1,24}. Lung Health Study²⁵에서는 금연을 하게 되면 흡연을 지속하는 환자에 비해 폐기능 감소 속도가 절반으로 감소하는 것을 보여주었고, 특히 금연의 시기가 빠를수록 폐기능 감소 속도를 빨리 역전시킬 수 있는 것이 알려져 있다²⁶. 따라서 금연은 COPD 예방을 위해서 뿐만 아니라 이미 COPD가 진단된 환자에서도 강조되어야 하는 핵심 치료이다.

2) 약물 치료

금연과 달리 약물 치료를 통해 COPD의 진행을 막거나 진행 속도를 늦추는 것에 대한 확실한 근거는 아직까지 미약하다. COPD 진행을 대변하는 지표로서 FEV₁ 감소 속도에 대한 흡입제의 효과는 COPD 연구의 오랜 관심사였다. 초기 연구들은 흡입 스테로이드제가 COPD 예후 개선에 도움이 되는지 알아보려고 하였지만 유의한 결과를 얻지는 못하였다^{27,29}. EUROSCOP study²⁷와 Copenhagen City Heart study²⁸는 inhaled budesonide가 폐기능 감소 속도를 줄일 수 있는지 분석하였지만 위약과 비교하여 유의한 차이를 밝히지 못하였다. 이후에도 여러 임상 시험에서 폐기능 감소에 대한 약제의 효과를 알아보았는데, TORCH study는 COPD 환자에서 salmeterol/fluticasone의 효과를 분석한 대규모 장기 임상 시험이었다³⁰. 이 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 salmeterol/fluticasone 치료가 위약 대비 사망이 감소하는 경향을 보여주었다. 더불어 사후분석으로 salmeterol, fluticasone, salmeterol/fluticasone 치료에 따른 FEV₁ 감소 속도에 관련한 내용이 발표되었고, 세 가지 약제 모두 위약 대비 FEV₁ 감소 속도를 줄여주었으며 그 중에서도 복합제의 FEV₁ 감소 속도가 가장 낮은 것으로 나타났다³¹. 또 다른 대규모 연구인 UPLIFT는 tiotropium이 COPD 환자에게 미치는 영향을 알아보려고 한 임상 시험이었다³². 연구 결과 tiotropium이 위약과 비교하여 FEV₁ 감소를 유의하게 줄여주는 못하는 것으로 나타났다지만, 하위그룹 분석으로 중등증 COPD 환자만을 대상으로 분석한 결과에서는 tiotropium을 투여한 환자에서 연간 FEV₁ 감소 속도가 대조군에 비해 유의하게 낮았다(43 vs. 49 mL/year)³³. SUMMIT study에서도 이차 평가 항목으로 FEV₁ 감소 속도를 분석하였다. 중등증 COPD 환자를 대상으로 했던 이 연구에서는 fluticasone/vilanterol과 fluticasone 흡입제가 위약과 비교하여 연간 FEV₁ 감소 속도를 유의하게 줄여주는 것으로 보고하였다³⁴. 이러한 결과는 흡입제 치료가 폐기능 감소 속도를 늦추어 COPD 진행을 지연시킬 수 있다는 근거로 간주할

수 있기는 하지만, 이 결과들은 COPD 환자에서 조기에 약물 치료를 시작하는 것이 질병의 진행을 늦추는지 알아보기 위해 설계된 연구의 직접적인 결과가 아니라는 점을 고려해서 해석해야 한다. FEV₁ 감소 속도에 대한 영향은 사후분석, 하위그룹분석, 이차 평가 항목 등으로만 확인되었고, 또한 폐기능 감소가 개선된 정도 역시 통계적으로 유의하기는 하였지만 위약과 비교하여 임상적으로 큰 의미가 있을 정도의 수치는 아니었다는 점이 한계로 남아있다³⁵. 따라서 아직까지는 폐기능 감소를 역전시키거나 유의하게 지연시키는 약물 치료에 대한 확실한 근거는 부족하다고 생각된다.

초기 COPD 환자에서 적극적인 약물 치료를 통해 장기적인 질병의 경과를 바꿀 수 있는지, 즉 약물 치료를 조기에 시행하는 것이 늦게 시작하는 것보다 환자 예후를 개선시키는지에 대해서도 근거가 분명하지 않다. 많은 임상 시험이 중등증 이상의 COPD 환자를 대상으로 진행되었기 때문에, 특히 기류 제한이 심하지 않은 경증 환자에서 약물 치료의 효과에 대한 연구는 그 수가 많지 않다. 최근 초기 COPD 환자에서 tiotropium 투여를 위약과 비교한 결과가 발표되었다³⁶. 이 연구는 경증-중등증 COPD 환자를 대상으로 하였는데, tiotropium을 투여 받은 환자는 위약 대비 기관지확장제 투여 후 FEV₁의 연간 감소 속도가 유의하게 감소하였고 (29 vs. 51 mL/year) 급성 악화의 발생도 유의하게 낮았다. 이러한 결과는 약물 치료를 통한 조기 중재가 질병의 경과를 호전시킬 수 있다는 가능성을 제시한다. 하지만 이 효과가 tiotropium 외 다른 약물에도 적용되는지에 대해서는 연구가 부족하다. 최근 널리 사용되고 있는 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제에 비해 폐기능과 증상, 삶의 질 개선에 있어 대체로 우월한 결과를 보여주었는데³⁷⁻³⁹, 이러한 약제를 초기 COPD 환자에게 적극적으로 사용하는 것이 장기 예후 개선에 도움이 되는지에 대해서도 추가적인 연구가 필요하겠다.

현재 Global Initiative for COPD에서는 폐기능과 무관하게 환자의 증상과 악화를 바탕으로 한 치료 가이드라인을 제시하고 있어 약물 치료를 통해 COPD 발병을 예방하고 진행을 늦추는 데에는 한계가 있다. 또한 COPD 진단 기준에 맞지 않지만 호흡기 증상이 있는 환자들의 치료 가이드라인 역시 분명하지 않다는 점도 앞으로 해결해야 할 숙제이다.

4. 결론

COPD 환자에서 조기 중재를 통해 질병의 진행 속도를 늦추고 자연 경과를 바꿀 수 있다면 가장 이상적인 치료일 것이다. 금연은 COPD 발생과 진행을 예방할 수 있는 가장 효과적인 치료로, 금연을 빨리 할수록 폐기능 감소를 막을 수 있다. 반면 여러 대규모 임상 시험에서 흡입제의 효과를 분석하였으나 약물 치료는 아직까지 폐기능의 악화 속도를 뚜렷하게 감소시킨다는 근거가 부족하고, 조기에 치료를 시작하는 것이 예후를 개선시킨다는 근거도 분명하지 않다. 그렇지만 일부 연구에서는 흡입제 투여가 FEV₁ 감소 속도를 완화시켰다는 결과를 보여주었고, 또한 경증 COPD에서 tiotropium을 투여하였을 때 폐기능 감소 속도가 줄어들었다는 보고도 있어 약물 치료를 통한 조기 중재가 질병의 경과를 호전시킬 수 있다는 가능성을 제시하였다. 조기 중재를 통한 예후 개선의 근거 마련을 위해서는 추가적인 연구가 더 필요하겠다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 7]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
2. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
4. Damarla M, Celli BR, Mullerova HX, Pinto-Plata VM. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients

- hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Respir Care* 2006;51:1120-4.
5. Make B, Dutro MP, Paulose-Ram R, Marton JP, Mapel DW. Undertreatment of COPD: a retrospective analysis of US managed care and Medicare patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:1-9.
 6. Barnett M. Chronic obstructive pulmonary disease: a phenomenological study of patients' experiences. *J Clin Nurs* 2005;14:805-12.
 7. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799-805.
 8. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
 9. Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD* 2010;7:428-37.
 10. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
 11. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
 12. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
 13. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
 14. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
 15. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
 16. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
 17. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:372-7.
 18. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
 19. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622-9.
 20. O'Donnell DE, Maltais F, Porszasz J, Webb KA, Albers FC, Deng Q, et al. The continuum of physiological impairment during treadmill walking in patients with mild-to-moderate COPD: patient characterization phase of a randomized clinical trial. *PLoS One* 2014;9:e96574.
 21. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003;58:388-93.
 22. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Löfdahl CG. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005;6:98.
 23. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016;374:1811-21.
 24. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
 25. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.

26. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
27. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
28. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
29. Lung Health Study Research Group, Wise R, Connett J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
30. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
31. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
32. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
33. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
34. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:47-55.
35. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 2015;385:1778-88.
36. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.
37. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
38. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
39. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.

IV

Review on Non-inhaled Medications in COPD

이진국

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과

Inhaled medication is most important medication in COPD. However, some non-inhaled medications are also effective on COPD. Roflumilast is effective on decreasing exacerbation in patients with history of hospitalization. Recent studies suggest biomarker for effect of roflumilast is blood eosinophil. Azithromycin is also effective on decreasing exacerbation. In post hoc analysis, azithromycin is effective in former smokers. Erdosteine and N-acetylcysteine (NAC) decreased exacerbation in randomized clinical trial. However, erdosteine predominantly decreased mild exacerbation and NAC decreased exacerbation in only moderate COPD patients. Mepolizumab decreased exacerbation only in patients with high blood eosinophil.

Key Words: Roflumilast, Azithromycin, Erdosteine, N-acetylcysteine, Mepolizumab

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

흡입제는 COPD 치료에 매우 중요한 약제이다. 하지만 비흡입제 중에도 COPD 치료에 도움이 되는 약제들이 있다. 따라서 COPD에서 비흡입제의 역할을 review해 보고자 한다.

2. Roflumilast

Roflumilast는 현재 GOLD document에서 폐기능이 50% 미만이고 만성기관지염 형의 잦은 악화를 경험한 환자에게 권고되고 있다. 최근 발표된 두 논문에서^{1,2} roflumilast는 과거에 급성악화로 입원한 환자에게 악화를 줄이는 효과가 좋은 것으로 보고되었다.

Roflumilast를 임상에서 사용할 때 가장 큰 장애는 부작용이다. 흔한 부작용으로 설사, 체중감소, nausea, 두통, insomnia 등이 있다. 특히 roflumilast의 부작용은 BMI가 정상이거나 낮은 환자에서 많은 빈도로 보고되고 있다³. BMI가 23 미만인 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 부작용으로 약을 중단할 위험이 2.96배 높았다. 따라서 이런 부작용의 빈도를 줄이기 위해 500 microgram 대신 250 microgram을 사용해 볼 수 있다. 국내에서 시행한 후향적 분석에 따르면 250을 처방받은 군에서 500군에 비해 roflumilast를 중단할 확률이 유의하게 낮았다⁴. 또한 국제적으로 시행된 randomized controlled trial (RCT)에서도 250을 처방받은 군에서 500군에 비해 유의하게 부작용 발생 비율이 낮았다.

Roflumilast의 치료 효과를 예측해 볼 수 있는 biomarker에 대해 최근 연구 결과가 발표되었다. 이전에 시행된 REACT와 RESPOND 연구의 후향적 분석 결과 혈중 호산구 수가 roflumilast의 치료 반응을 유의하게 예측할 수 있는 것으로 분석되었다⁵. 호산구가 150개 이상인 군에서 그렇지 않은 군에 비해 roflumilast가 악화를 19% 더 낮추었고, 300 이상인 군에서는 23% 더 낮추었다. Roflumilast 사용 전후로 기관지내시경을 시행하여 변화를 비교한 연구에서도 호산구의 유의한 감소가 보고되었다⁶.

3. Azithromycin

Azithromycin은 RCT에서 COPD 환자의 급성악화를 유의하게 감소시켰다^{7,8}. 사후 분석 연구에 따르면 GOLD stage 2, ex-smoker, 65세 이상 환자에서 더 효과가 좋았다⁹. 또 다른 사후 분석 연구에서 azithromycin은 *Helicobacter pylori*에 감염된 환자에서 더 좋은 효과를 보였다¹⁰.

Azithromycin의 RCT 연구 기간은 1년이였다. 현재까지 장기간 azithromycin의 효과를 본 RCT는 없다. 한 후향적 연구 분석에 따르면 azithromycin을 3년까지 사용하였을 때 악화를 감소시키는 효과가 3년째까지 지속될 수 있음이 보고되었다¹¹.

Azithromycin을 COPD 급성악화를 예방하는 목적으로 처방할 때 용량과 복용 횟수에 대해 여러가지 논란이 있다. 2011년에 시행된 MACRO trial에서는 250 mg을 매일 투여하였다⁷. 이 연구에서는 azithromycin군에서 control에 비해 유의하게 내성균 발현이 많았고 hearing loss의 빈도도 높았다. 2014년에 시행된 연구에서는 azithromycin을 500 mg 주 3회 투여하였다⁸. 이 연구에서는 대조군이 비해 azithromycin군에서 유의한 내성균 발현 증가나 hearing loss는 없었다. 최근 시행된 RCT에서는 250 mg을 주 2회 투여하였음에도 placebo에 비해 유의하게 악화를 감소시켜주는 효과가 있었다¹².

4. Erdosteine / N-acetylcysteine

Erdosteine과 N-acetylcysteine (NAC)은 mucolytics로 널리 사용되어 왔다. 하지만 최근에는 이 두 약제들이 COPD 환자의 급성악화를 줄여줄 수 있음이 보고되었다. 유럽에서 시행된 다국적 RCT에서 erdosteine은 placebo에 비해 전체 악화를 유의하게 감소시켜 주었다¹³. 하지만 악화를 감소시키는 효과는 주로 mild 악화에서 보였고, moderate to severe 악화의 경우 위약에 비해 통계적으로 의미있는 감소효과를 보여주지 못하였다. NAC의 경우 중국에서 시행한 RCT에서 NAC 600 mg 일 2회 치료는 placebo에 비해 유의하게 악화를 감소시켰다¹⁴. 하지만 단일 국가에서 시행된 연구이고 국내에서는 아직 600 mg 제형 NAC가 없다. 또한 세부 분석 결과에서 GOLD stage 3 환자에서는 악화를 줄여주지 못하였고, GOLD stage 2 환자에서만 통계적으로 유의한 악화 감소가 있었다.

5. Mepolizumab

Mepolizumab의 COPD 환자를 대상으로 한 RCT 결과에서 서로 다른 결과가 발표되었다¹⁵. 호산구 수와 상관 없이 환자를 모집한 METREX 연구에서 호산구 수가 높았던 환자만을 대상으로 분석해 보았을 때 mepolizumab은 placebo군에 비해 악화를 18% 감소시켰고, 통계적으로 의미가 있었다. 하지만 혈중 호산구 수가 높은 환자만을 등록하여 시행한 METREO 연구에서는 양 군 간 통계적으로 의미있는 차이는 보이지 않았다. 호산구 수에 따른 악화 감소를 비교했을 때 혈중 호산구 수가 높은 환자일수록 mepolizumab에 의해 악화가 더 많이 감소되는 경향을 보였다.

Benralizumab의 경우 대규모 RCT에서 COPD 환자의 급성악화를 유의하게 줄이지 못하였다¹⁶. 최근 발표된 사후 분석에서는 호산구 수가 높고 악화가 3회 이상 있었으며 기관지확장제 반응검사 결과가 15% 이상인 환자

군에서 benralizumab이 효과가 좋을 수 있음이 제시되었다¹⁷.

6. 결론

COPD 치료에 있어 비흡입제 중에서도 효과가 있는 약이 있다. Roflumilast, azithromycin, erdosteine, NAC 약제를 환자의 특성에 맞게 잘 선택하여 사용하는 것이 중요하다. Mepolizumab과 benralizumab은 후속 임상연구 결과가 나와봐야 COPD 치료에 사용이 가능할지를 알 수 있다.

References

1. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
2. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-67.
3. Kim KH, Kang HS, Kim JS, Yoon HK, Kim SK, Rhee CK. Risk factors for the discontinuation of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3449-56.
4. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of adverse effects and discontinuation rate between patients receiving 250 micrograms and 500 micrograms of roflumilast: a comparative study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:299-304.
5. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1268-78.
6. Rabe KF, Watz H, Baraldo S, Pedersen F, Biondini D, Bagul N, et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:827-36.
7. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Griner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
8. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.
9. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1503-8.
10. Ra SW, Sze MA, Lee EC, Tam S, Oh Y, Fishbane N, et al. Azithromycin and risk of COPD exacerbations in patients with and without *Helicobacter pylori*. *Respir Res* 2017;18:109.
11. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and safety outcomes of long-term azithromycin therapy in severe COPD beyond the first year of treatment. *Chest* 2018;153:1125-33.
12. Vermeersch K, Gabrowska M, Aumann J, Demedts IK, Corhay JL, Marchand E, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:857-68.
13. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017;50.
14. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-con-

- trolled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:187-94.
15. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.
 16. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:1023-34.
 17. Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2019 [Epub ahead of print].

V

How Can the Lung Cancer Screening Program Be Applied in COPD?

장승훈

한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

The Korean National Lung Cancer Screening Program taking LDCT every two years was launched for populations having high risk of lung cancer development (54~74 years old and more than 30 pack-year current smokers). Appropriate selection of screening target is the most important for successful screening outcomes. To date, the objective criteria to select screening subjects are not available other than age and smoking history. But, in the future, if a Korean lung cancer risk model incorporating all risk factors (such as sex, body mass index, education level, physical activity, COPD, interstitial lung disease, pneumoconiosis, diabetes mellitus, family history of lung cancer, environmental and occupational risk) for lung cancer will be successfully developed, and if the risk factors database recorded in the newly revised medical examination questionnaire will be successfully established, screening subjects will be selected based on the model, which will result in improvement of screening efficiency, and adequate adjustment of screening interval.

Key Words: Lung cancer, Screening, COPD

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

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

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

1. 서론

폐암은 세계적으로 가장 많이 발생하고 사망자도 가장 많은 암종으로 2013년 통계상 전 세계에서 180만 명의 폐암 환자가 발생하고, 160만 명이 폐암으로 사망한 것으로 추정된다¹. 한국 중앙암등록본부의 2016년 통계에 의하면 우리나라에서 폐암은 위암, 대장암, 갑상선암에 이어 인구 10만 명당 50.4명이 발생하여 4번째로 흔하게 발생하는 암이고, 5년 폐암 상대생존율은 28.2%로 10대 암 중에서 11.4%인 췌장암 다음으로 나쁜 예후를 보였다. 한국에서 흡연율은 지속적으로 감소하는 추세이지만 발암물질의 잠복기, 인구 고령화, 산업화에 의한 환경오염의 증가로 인하여 폐암 발생률은 향후 20여 년 동안 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

우리나라를 포함하여 전 세계적으로 폐암 조직형의 분포는 편평상피암이 감소하고 선암이 지속적으로 증가하는 공통적인 변화 양상을 보인다²⁻⁵. 객담 세포진 검사와 흉부 X선을 이용한 폐암 선별검사가 검진군의 폐암 사망률을 감소시키지 못하고 있던 차에 저선량 흉부 CT (low dose chest tomography, LDCT)로 선별검사를 하여 조기 폐암 진단율을 향상시킬 수 있다는 관찰 연구와 함께 기관지 내 병소보다는 폐 실질에서 주로 발생하는 선암의 특징 때문에 폐 실질을 자세히 관찰할 수 있는 LDCT가 폐암의 선별검사 방법으로 주목받기 시작하였다⁶.

미국 33개 의료기관에서 53,454명을 대상으로 시행된 LDCT와 흉부 X선의 폐암 조기검진 효과를 비교한

무작위 대조임상 시험(national lung screening trial, NLST)에서 LDCT 시행군의 폐암 사망률과 전체 사망률이 의미 있게 감소되는 것이 입증된 이후 LDCT를 이용한 폐암검진 논의가 탄력을 받게 되었다. NLST는 30갑년 이상의 흡연력을 가지는 현재 또는 과거 흡연자 중에서 금연 기간이 15년을 경과하지 않은 55~74세의 미국인을 LDCT 또는 흉부 X선을 2년간 매년 시행하는 양 군으로 무작위 배정하고 폐암 사망률과 전체 사망률을 비교한 임상연구였는데, LDCT 시행군에서 흉부 X선 시행군과 비교하여 의미 있게 폐암 발생률 증가(4.0% vs. 3.6%; HR 1.13; 95% 신뢰구간 1.03~1.23), 20.0%의 폐암 사망률 감소(1.3% vs. 1.6%; $p=0.004$), 6.7%의 전체 사망률 감소(7.1% vs. 7.6%; $p=0.02$)를 보여주었다⁷. 이를 계기로 우리나라에서는 폐암검진권고안 제정위원회를 조직하고 여러 문헌들을 분석하여 폐암검진권고안을 만들었다.

2. 국가폐암검진

우리나라에서 2013년 다학제적으로 조직된 폐암검진권고안 제정위원회는 고위험군을 대상으로 매년 시행하는 LDCT를 이용한 선별검사는 폐암사망률과 전체사망률을 감소시킬 수 있다는 높은 수준의 근거가 있고, 검진으로 인한 손해보다는 이득이 중등도로 높다고 평가하고, 30갑년 이상의 흡연력이 있는(금연 후 15년 이상 경과한 과거 흡연자는 제외) 55~74세인 고위험군을 대상으로 LDCT를 이용한 폐암선별검사를 매년 시행할 것을 권고하였다(권고등급 B)⁸.

이 무렵 갑상선 결절이 없다면 정기적인 갑상선암 검진을 하지 말라는 권고안과 함께 폐암검진 권고안은 기존 5대 암인 위암, 대장암, 간암, 유방암, 자궁경부암에 대한 검진권고안과 함께 7대 암 검진권고안이 되었고, 국가폐암검진 도입 전 타당성을 검증하기 위하여 폐암검진 시범사업이 2017~2018년 2년 동안 이루어졌다. 폐암검진 시범사업은 전국적으로 13,692명을 대상으로 LDCT를 최초 1회만 시행하였는데 시범사업에 참여한 대상군의 평균 연령, 흡연량, 현재 흡연 비율이 NLST 대상자들과 유사하였다; 평균 연령: 63세 대 66세, 흡연량: 42갑년 대 48갑년, 현재 흡연자 비율: 54% 대 48%. 폐암검진 시범사업에서는 LDCT에서 발견된 폐 결절을 미국영상의학회에서 제안한 Lung-RADS version 1.0 체계를 도입하여 판정하였다⁹. NLST에서 폐 결절을 분류하는 방법은 Lung-RADS 체계와 다른데, NLST 연구 결과를 Lung-RADS 시스템을 적용하여 재분류하면 우리나라 시범사업의 결과와 놀랍도록 유사하였다; 시범사업 검진 양성률 대 NLST 검진 양성률: 15.3% 대 13.6%, 위양성률: 14.8% 대 12.8%, 폐암 발견율: 0.6% 대 1.0%, 1~2기 조기 폐암 비율: 68.4% 대 67.5% (2018년 12월 31일 기준). 폐암이 강하게 의심되는 결절이어도 조직검사로 암세포가 확인되기 전까지는 폐암으로 분류하지 않으므로 위 시범사업 결과를 장기간 추적하여 발견된 일부 결절이 병리학적으로 폐암으로 확인된다면 시범사업 결과는 NLST 결과에 더 근사해질 것으로 예상된다. 속단하기는 어려우나 폐암검진과 관련한 시범사업의 주요 지표들이 NLST 연구 결과와 유사하여 우리나라에서 LDCT로 국가폐암검진을 시행하였을 때에도 폐암사망률과 전체 사망률이 의미있게 감소할 수 있을 것으로 조심스럽게 예측해 본다. NLST는 임상연구이고 국가폐암검진은 실생활 의료 행위이다. 국가폐암검진이 NLST와 다른 것은 폐 결절의 분류 체계뿐만이 아니고 여러 번 LDCT를 촬영하고 장기간 추적 관찰한다는 점이다. 이 점이 폐암 사망률 감소에 미치는 영향이 지대할 것으로 예상된다. 이탈리아에서 시행된 MILD 연구는 LDCT를 여러 번 촬영하고 10년간 장기간 추적하였을 때 폐암 사망률 감소 효과가 크게 향상된다는 것을 입증한 바 있기 때문이다^{10,11}.

이를 바탕으로 2018년 11월 국가 암 관리위원회는 폐암검진을 국가검진으로 도입하기로 확정하였다. 그 이후 암 관리법 시행령, 건강검진법 시행규칙, 암 검진 실시기준의 개정 작업이 이루어지고 국민건강보험공단, 국립암센터, 폐암관련 전문학회의 공조로 2019년 8월 1일부터 만 54~74세, 30갑년 이상의 현재 흡연자를 대상으로 2년마다 LDCT를 촬영하는 국가폐암검진이 시작되었다. 폐암검진이 실효를 거두려면 철저한 영상의학적, 임상 의학적 질 관리가 필요하다. 영상의학적 질 관리를 위하여 LDCT는 16열 이상의 CT검사 장비를 이용하여 3.0 mGy 이하의 방사선량으로 1.5 mm 미만 절편 두께로 검사를 시행하여야 하고, LDCT 검사 결과는 반드시 검진기관에 상근하는 영상의학과 전문의가 판독하여야 하며, 해당 전문의는 관련 교육을 이수하여야 한다.

사후 결과 상담 임상 의사 역시 폐암검진에 대한 관련 교육을 이수하고 검진 결과 상담 및 금연 상담을 제공해야 한다. 폐암검진권고안과 달리 폐암검진을 시작하는 나이가 만 54세부터, LDCT 촬영 주기가 2년마다, 흡연량 30갑년 이상의 과거 흡연자는 제외되고 현재 흡연자만 대상으로 한다는 점이 국가폐암검진에서의 차이점이다. 국가폐암검진에서 2년마다 LDCT 촬영을 하도록 정해지면서 짝수 해에 짝수 년 출생자, 홀수 해에 홀수 년 출생자가 검진 대상으로 선별되는데 행정적인 절차에 소요되는 시간을 감안하면 실제 검사가 시행되는 연령은 만 55세부터가 된다. 흡연량으로 검진 대상자를 선별하는 과정은 해당 연도 전 2년 내 일반건강검진(생애전환기 건강검진 포함) 또는 건강보험 금연치료 참여자의 흡연력 문진표로 흡연력을 확인하여 선정한다. 2018년까지 일반건강검진을 시행할 때 사용된 문진표에서는 흡연량만 조사되고, 과거 흡연자의 금연 경과 시간은 조사되지 않아서 현실적으로 금연 후 15년 이내의 과거 흡연자를 선별할 수 없다. 이런 문제점때문에 2019년 1월 1일부터 시행되는 건강검진 문진표에는 금연 기간을 조사하는 항목이 신설되어 작성되는 바, 이를 바탕으로 2021년부터는 금연 후 15년이 경과하지 않은 과거 흡연자들도 국가폐암검진 대상자로 선정될 예정이다.

국가폐암검진의 검진주기가 2년마다라는 점은 논란의 여지가 가장 큰 부분이다. 아직까지 2년마다 검진하였을 때의 LDCT의 효용성에 대한 연구가 많지 않기 때문이다. 이 점에 대해서는 두 가지 연구 결과를 참고해 볼 수 있는데 하나는 이탈리아에서 시행된 MILD 연구결과에서 1년마다 LDCT를 시행한 검진군과 2년마다 LDCT를 시행한 검진군의 차이가 별로 없다는 점이며, 네덜란드-벨기에에서 시행한 NELSON 연구는 첫 LDCT 이후 1년 후, 2년 후, 2.5년 후 LDCT를 촬영한 연구였는데 2년 후 촬영한 LDCT 폐암 병기분포 결과는 1년 후 촬영한 LDCT 결과와 큰 차이가 없지만, 2.5년 후 촬영한 LDCT에서는 진행성 폐암이 많이 발견되어 고위험군을 대상으로 한 LDCT 선별검사의 주기가 2년 이하로 설정되어야 한다고 제안하였다^{11,12}. 폐암보다 먼저 시작된 다른 암종에서의 검진 권고안과 폐암검진에 대한 연구 추세를 근거로 하였을 때는 개인별 폐암 발생위험도에 따라서 검진 주기를 다르게 설정하는 것이 타당하다는 것이 중론이다.

전 세계적으로 국가폐암검진을 시행하는 나라가 존재하는지는 국가폐암검진의 기준을 어디에 두는지에 따라서 해석이 분분하다. 미국에서는 2013년 이후 US Preventive Services Task Force (USPSTF)가 폐암검진을 권하였고 이를 근거로 질병관리본부(Center for Disease Control, CDC)에서도 국민들에게 폐암검진을 소개하고 있으며, 미국의 공공의료보험에 해당하는 메디케어, 메디케이드에서 LDCT 폐암검진 비용을 지불하고 있다. 중국에서는 복지비용문제로 국가가 LDCT 비용을 부담하지는 않지만 2015년부터 중국 국가폐암검진 권고안을 발표하고 있다¹³. 유럽에는 다양한 국가가 있고, 정치 경제적으로 통합적인 부분과 다른 부분들이 공존하는데 국가폐암검진에 대한 입장은 지금 바로 과학적, 정치적, 대중 계몽적 조치를 통하여 유럽에 도입되어야 한다는 인식이 확대되고 있다¹⁴. 폐암검진에 대한 학문적 근거나 비용문제 등을 고려하여 각 국가마다 각자의 위치에서 폐암국가검진에 대처하는 상황이다.

3. 성공적인 폐암 조기 검진 정착을 위한 조건들

폐암 조기 검진의 성공을 위하여 중요한 것은 1) 폐암 발생 고위험군의 선정 기준 설정, 2) 검진 참여자와 의료진을 대상으로 폐암검진의 이득, 위해, 검진 시스템, 금연에 대한 교육, 3) LDCT 영상 자료의 품질, 저장 관리, 4) LDCT 영상의 정확한 판독, 5) 의료진 상호간, 환자-의료진간 명확한 의사 소통, 6) 폐 결절 발견 시 진단, 치료를 위한 의료 전달 체계의 수립, 7) 의료 비용의 사회적 부담 문제 해결, 8) 폐암검진의 효율성 제고를 위한 연구 사업들 예를 들면 폐암 발생 고위험군 선별을 위한 생체표지자 개발, 적절한 LDCT 시행 주기, 최소 침습적 진단, 치료법 개발에 대한 연구 등이다¹⁵. 검진 참여자들에게는 금연 교육이 필수적이고, LDCT의 유용성과 함께 잠재적 위해에 대해서도 정보를 제공해야 하며 의료진과 검진 참여자의 합의가 이루어진 상태에서 검진이 시행되어야 한다. 어느 것 하나 폐암검진의 성공을 위하여 중요하지 않은 것이 없지만 암 검진의 큰 전제조건은 암 발생 확률이 높은 집단을 대상으로 검진을 시행해야 한다는 것이다.

폐암선별검사로써 LDCT를 도입하여 폐암 사망률을 줄일 수 있다는 무작위 대조임상 시험 근거들은 차근차근

축적되어가고 있는데, 임상시험들에서 공통적으로 지적되는 사항은 LDCT의 효율성이다. 미국에서 시행된 NLST에서는 폐암 사망자 1명을 줄이기 위해서는 폐암발생 고위험자 320명을 검진해야 하고, 전체 사망자 1명을 줄이기 위해서는 960명을 검진해야 한다는 결과가 나왔고, 이탈리아에서 시행된 MILD 연구에서는 폐암 사망자 1명을 줄이기 위하여 167명을 검진해야 하고, 이들에게 시행된 LDCT는 무려 733회에 달한다고 보고하였다^{7,11}. 폐암 사망자를 줄이기 위하여 다수의 검진 대상자가 필요하다면 과도한 의료비용과 불필요한 방사선 노출로 인한 위해가 발생하게 된다. 우리나라 폐암검진 시범사업 중에 조사된 점증적 비용효과비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 분석은 현재 우리나라 물가 수준과 국민소득, 의료 수가 수준에서 시행 가능한 것으로 평가되기는 하였으나 그 기준을 간신히 넘기는 정도였고, LDCT가 폐암 사망률을 낮출 수 있다는 것이 정설이 된 현 상황에서 폐암검진 연구의 화두는 폐암 발생 고위험군을 정밀하게 추려내는 작업과 폐암 발생 위험도에 따른 검진 주기 재설정에 초점을 맞출 만큼 검진 효율성을 높이기 위하여 총력을 다하고 있다.

4. 폐암검진 대상군의 설정

폐암검진이 성공하기 위한 대 전제조건인 폐암 발생 확률이 높은 대상군을 찾아내는 방법에 대한 연구는 검진의 역사가 시작된 이후 지속적으로 수행되었다. 현재까지 알려진 폐암 발생 위험요인 중에서 가장 중요한 것은 연령과 흡연력이다. 흡연량이 많을수록 금연 기간이 짧을수록 폐암 발생 위험이 증가한다는 것은 주지의 사실이다. 그러나 연령과 흡연 외에도 폐암 발생에 영향을 미치는 여러 가지 요소들이 연구 결과로 제시되고 있으며, 이들 요소들을 이용하여 연구자마다 다양한 폐암 발생 위험모델을 개발하고 있다(Table 1).

알려진 모든 위험인자를 통합하여 폐암 발생 고위험군을 설정하기는 현실적으로 어려울 것이다. 대상자 선별 과정의 용이함 때문에 과거에 시행되었던 NLST, NELSON, DANTE, ITALUNG, DLCST, MILD, LUSI 같은 다수의 폐암검진 임상연구들은 연령과 흡연력만으로 폐암검진 대상자를 선정하였으며, 폐암 발생 위험 모델을 근거로 검진 대상자를 선정한 연구로는 PanCan, UKLS 연구가 있다^{16,17}. 폐암 발생 위험 모델을 적용하면 연령과 흡연력 같은 특정 인자에만 기반하여 대상자를 선별한 경우보다 LDCT를 이용한 폐암검진 효율이 향상된다^{18,19}. NLST 연구결과를 재분석한 것을 살펴보면 폐암 발생 위험도에 따라 연구 대상자를 서열화하였을 때 고위험 상위 60%에서 NLST에서 달성한 폐암 사망 감소 효과의 88%를 달성하였으며, 하위 20%에서는 고작 1%에 해당하는 기여도 밖에 얻지 못하여 최대한 폐암 발생 위험도가 높은 대상자를 찾아내는 것이 중요함을 다시 한번 주지시켰다²⁰. 폐암 발생 위험확률에 따라서 미국민을 대상으로 NLST에 참여했던 대상자 숫자만큼 검진 대상자를 다시 선정하면 상대적으로 폐암 발생 위험이 낮은 약 36%의 NLST 참여자들이 보다 고위험군으로 대치되는데, 이때 새로운 대상으로 포함되는 사람들은 흡연량이 조금 적더라도 과거 흡연자보다는 현재 흡연자, 65~80세로 약간 더 고령자가 다수 포함되며, 아프리카계 미국인, 교육 수준이 낮은 사람들, 낮은 체질량지수, 폐기종, 폐암의 가족력이 위험 인자로 작동하게 되는 것으로 조사되었다¹⁹.

Table 1. Clinical variables used in lung cancer risk modeling

Field	Item
Personal parameters	Age, sex, race, body mass index, education level, physical activity
Smoking history	Total smoking amount, daily smoking dose, no smoking period, smoking duration, start smoking age, second hand smoking
Drinking history	Drinking frequency
Past medical history	Cancer, emphysema, COPD, interstitial lung disease, pneumoconiosis, asthma, diabetes mellitus
Family history of cancer	Lung cancer, all cancers
Occupational, environmental exposure	Asbestos, dust exposure

5. 폐 질환력과 폐암 발생 위험성

만성 염증이 있는 조직에 암 발생 위험이 높다는 것은 폐 이외에도 여러 인체 조직에서 공통적으로 관찰되는 사실이다. 폐렴과 폐결핵의 병력이 있는 경우 흡연 유무에 상관없이 폐암 발생의 상대 위험도가 높아진다는 연구가 있으며, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive lung disease, COPD)이 있는 경우에도 폐암 발생 확률이 상대 위험비 2.0 내외로 상승하는데 만성 기관지염보다 폐기종에서 그 위험이 더 크게 조사된다^{21,22}. 일초간 강제 호기량(FEV₁)으로 정의한 COPD의 중증도가 심할수록 폐암 발생률과 폐암 사망률이 높아진다^{22,23}. NLST 연구에 참여한 사람 중에서 폐기능 검사 자료가 있는 10,054명의 대상자들을 분석한 결과 폐암 발생 위험 확률이 높은 집단일수록 실제 폐암 발생률, COPD 유병률, 폐암 사망률이 동시에 증가하였다²³.

COPD 발생은 흡연력과 유의한 상관 관계를 가지지만 유소년기의 감염, 선천적 폐 발달 장애, 환경 공해와 같은 비흡연적 요소에 의한 경우도 존재하는데, 비흡연자 COPD의 경우에도 폐암 발생률이 증가하는 것으로 거론되고 있다. 현재 시행되는 국가폐암검진에서는 연령과 흡연력 위험인자에 근거하여 검진 대상자를 선별하고 있으나, 이번에 개정된 암 관리법 시행령에 폐암 발생 고위험군을 폐암검진의 필요성이 높아 보건복지부장관이 고시로 정하는 사람으로 정의하고 있으므로 COPD같이 연령, 흡연력 이외에도 폐암 발생 위험을 높이는 요소들을 반영한 한국형 폐암 발생 위험 모델을 개발하고 여러 코호트에서 모델의 타당성이 입증된다면 향후에는 위험 모델에 기반한 국가폐암검진 대상자를 선별할 시기가 도래할 것이다.

6. 결론

54~74세, 30갑년 이상의 흡연력이 있는 폐암 발생 고위험군을 대상으로 LDCT를 2년마다 촬영하는 국가폐암검진이 시행되었는데 성공적인 검진 성과를 얻기 위해서는 적절한 검진 대상자를 선정하는 것이 가장 중요하다. 현재까지는 검진 대상자를 선별하는 객관적인 기준이 연령과 흡연력 외에 가용할 정보가 없으나 성별, 체질량지수, 교육 수준, 신체 활동량, COPD, 간질성 폐질환, 진폐증, 당뇨와 같은 병력, 가족력 및 직업 환경적 노출력 등 폐암 발생에 관여하는 모든 요소를 종합적으로 반영한 한국형 폐암 발생 위험 모델이 성공적으로 개발되고 새로 개정된 건강검진 문진표에 기록되는 다양한 위험 인자들에 대한 정보가 성공적으로 구축된다면 미래에는 폐암 발생 위험 모델에 기반하여 검진 대상자를 선정하여 검진 효율을 올리고, 검진 주기를 위험도에 맞게 다르게 설정하여 불필요한 검사를 줄일 수 있는 시기가 도래할 것이다.

References

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505-27.
2. Park JY, Jang SH. Epidemiology of lung cancer in Korea: recent trends. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016; 79:58-69.
3. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014;84:13-22.
4. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:534-9.
5. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:270-9.
6. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality

- with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
8. Jang SH, Sheen S, Kim HY, Yim HW, Park BY, Kim JW, et al. The Korean guideline for lung cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015;58:291-301.
 9. Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung-RADS) [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>.
 10. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
 11. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30:1162-9.
 12. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48-56.
 13. Zhou QH, Fan YG, Bu H, Wang Y, Wu N, Huang YC, et al. China national lung cancer screening guideline with low-dose computed tomography (2015 version). *Thorac Cancer* 2015;6:812-8.
 14. Field JK, deKoning H, Oudkerk M, Anwar S, Mulshine J, Pastorino U, et al. Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open* 2019;4:e000577.
 15. Pedersen JH, Ashraf H. Implementation and organization of lung cancer screening. *Ann Transl Med* 2016;4:152.
 16. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, McWilliams A, Goffin JR, Johnston MR, et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2017;18:1523-31.
 17. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess* 2016;20:1-146.
 18. Gray EP, Teare MD, Stevens J, Archer R. Risk prediction models for lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016;17:95-106.
 19. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. *JAMA* 2016;315:2300-11.
 20. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54.
 21. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e17479.
 22. Zhang X, Jiang N, Wang L, Liu H, He R. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017;8:78044-56.
 23. Young RP, Hopkins RJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7:347-60.

VI Air Pollution and Asthma

김정현

국립중앙의료원 호흡기내과

The importance of air pollution on public health has been emerged since the increase of air pollution was notable. From the early studies of sulfur-dioxide (SO₂), nitric oxide (NO_x) and ozone (O₃), the effect of particulate matter (PM₁₀, and PM_{2.5}) also have been considered as important indicators emitted by traditionally industrial pollutants or traffic related-emission. Asthma is a well-known pulmonary and allergic disease which is affected by various environmental causes as stimulants. The health impact of air pollutant on asthma has been emerged as a short-term stimulant on asthma exacerbation or a long-term stimulant on asthma control. In this short review, I described the studies of air pollutant related asthma and the future perspectives for air pollutants and asthma control with recent evidences.

Key Words: Air pollution, Asthma

Corresponding author: Junghyun Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, National Medical Center, 245, Eulji-ro, Jung-gu, Seoul 04564, Korea

Tel: +82-2-2276-2140, Fax: +82-2-2267-8685, E-mail: junghyun.kim@nmc.or.kr

1. 서론

천식은 만성기도질환으로 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기침과 같은 증상이 가역적인 호기기류 제한과 함께 나타나는 것을 특징으로 한다. 도시화로 인한 대기오염으로 인하여 이미 천식을 진단받은 환자에서 증상을 악화시킨다는 것이 보고된 바가 있으며¹ 소아 천식환자의 약 14%와 이들에게서 발생하는 천식 급성악화의 15%가 배기가스 연소 시 발생하는 물질들과 연관이 있다는 결과가 보고되었다². 이러한 증상 악화를 대상으로 한 연구 외에 인과적 연관성을 살펴본 연구에서는 결과에 차이를 보이고 있어 아직까지 명확한 결론을 내리기 힘든 상황이다. 지금까지의 연구결과들을 바탕으로 대기오염이 천식에 미치는 영향에 대해 그 기전과 각각의 오염물질의 특성에 대하여 살펴보고자 한다³.

2. 본론

1) 기전

대기오염물질이 천식에서 작용하는 기전을 살펴보면 기존에 알려진 천식의 발생 기전 대부분에 관여한다고 알려져 있다. 산화 스트레스와 손상(oxidative stress and damage), 기도 리모델링(airway remodeling), 염증 및 면역체계(inflammatory pathway and immunological response), 감작(sensitization) 등 천식 발생의 대부분의 기전에 작용한다. 항산화 작용(anti-oxidant effect)의 경우 오존(O₃), 이산화질소(NO₂), 디젤연소물질(Diesel

exhaust particulates, DEP) 등을 흡입하게 되면 비효소적 항산화제(non-enzymatic antioxidant)와 GSH (glutathione) 비타민C, 비타민E, 요산(uric acid), extracellular superoxide dismutase (ecSOD), extracellular glutathione peroxidase (ecGSHpx) 같은 효소적 항산화제(enzymatic antioxidant)를 감소시켜 방어기전을 강화함으로써, 반응성 산화물질(reactive oxygen species, ROS)을 증가시키고, 유기 분자화합물(protein, lipid)과 반응하면서 상피세포를 변형시켜 염증 반응물질(neutrophil, inflammatory cytokines)을 증가시킨다^{4,5}. 실험연구에서 멕시코에서 6명의 천식 환자와 11명의 건강인의 혈액 내 중성구를 얻어 PM_{2.5} (particulate matter 2.5)와 함께 배양했을 때, 천식 환자에서 혈장 내 항산화 효소 활성이 낮게 관찰되었고, 반응성 산소 및 질소 생산이 증가하였다. 또한 반응성 산화물질로서 산화스트레스의 표지자 중 하나인 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)가 천식환자에서 더 많이 생성되었다⁶. 영국에서 209명의 천식으로 인한 입원 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 내 비타민C 또는 비타민E 농도가 낮을 경우 PM₁₀으로 인한 만성폐쇄성폐질환(COPD) 및 천식의 급성악화가 증가하는 경향을 보였다⁷. 남아프리카 소아를 대상으로 3주 간격으로 5일 연속 1초간 노력 호기량(FEV₁)을 측정된 연구에서 항산화 작용과 관련된 글루타티온 효소인 GSTM1 (glutathione-S-transferase M1 gene) 양성인 대상자의 경우 5일 평균 유의하게 FEV₁의 감소가 관찰되었고, GSTP1 (glutathione-S-transferase P1 gene) genotype 중에서 AA allele이 존재하는 경우 PM₁₀에 노출 시 2~3일 뒤에 뚜렷한 FEV₁ 감소가 관찰되었으나, 5일 평균치에는 유의한 차이가 없었다⁸. 이는 대기오염 물질 노출에 따른 천식의 경과에서 유전적 감수성이 미치는 영향에 대한 가능성을 제시한 결과라고 할 수 있다.

대기오염물질이 면역반응기전에 미치는 영향을 살펴보면 운송수단 관련 대기오염(traffic-related air pollution, TRAP)의 경우 후성적 메커니즘(epigenetic mechanism)을 통하여 regulatory T-cell에 영향을 미치고, effector T-cell의 인터페론-감마(interferon-gamma)에 과메틸화(hypermethylation)를 유발하여 Th2 response로의 shifting에 관여한다. 또한 PM과 관련한 동물 실험연구에서 Th2, Th17의 phenotypic differentiation을 통한 알레르기 염증기전(allergic inflammation)을 제시하고 있다. 이러한 염증기전은 기도상피에서 interleukin (IL)-6, IL-8, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) 등 사이토카인을 증가시키고, 후천면역으로 IL-4, IL-5, IL-13, IL-8, IL-17A, IL-33 등을 증가시키며, CXC 케모카인 발현을 증가시켜 중성구와 호산구 등 염증세포의 기도 유입을 증가시켜 천식환자의 기도염증을 유발한다^{5,9}. 유럽의 출생코호트를 대상으로 미세먼지와 천식에 대한 메타분석에서 PM_{2.5} 증가 시 알레르겐 감작위험이 증가함을 관찰하였으며¹⁰, 기도 과민성과 관련하여 우리나라에서 시행한 연구에서 도로와 가까운 곳에 살수록 기도과민성이 증가한다는 역학 연구가 보고된 바 있다¹¹.

2) 오염물질에 따른 분류

대기 오염을 야기하는 오염물질은 각각의 특성을 가지고 있다. PM은 고체 또는 액체 성상의 부유 입자성 분진으로 지름이 10 μm 보다 큰 경우 코나 목에 걸려 기도에 침착하지 않기 때문에 건강에 영향을 주는 미세먼지는 지름 10 μm 이하의 PM₁₀, 지름 2.5 μm 이하의 PM_{2.5} (fine particle, 초미세먼지)로 분류할 수 있다. 지름 0.1 μm 이하를 PM_{0.1} (ultrafine particle, 극초미세먼지)로 분류하기도 한다. PM₁₀은 상기도나 큰 기관지에 침착하고 PM_{2.5}는 소기도와 폐포에 침착할 수 있으며, 대기 중에 머무르는 기간도 더 길어 호흡기와 심혈관계에 미치는 영향이 PM₁₀에 비해 더 크다고 할 수 있다. PM_{0.1}은 폐포를 지나 혈관까지 침투할 수 있다. PM의 구조나 크기는 오염물질의 종류나 연소와 관련이 있고 PM과 결합하는 금속이나 다원성 방향성 수소화탄소(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) 그리고 지속적으로 높게 유지되는 free radical과 관련이 있다. 이러한 물질과의 결합은 산화 스트레스(oxidative stress) 및 천식과 연관된 표현형의 변화에 있어 중요한 부분이다. PM의 증가는 천식환자의 의료기관 방문 횟수를 증가시키며, 이는 알레르기 유발인자에 대한 감작의 증가에 기인하는 것으로 생각된다⁵. 단기간 PM에 노출되어도 천식에 악영향을 미치는데 캘리포니아에서 6~11세 소아 천식 환자 315명을 대상으로 한 코호트 연구에서 24시간 평균 PM농도와 천식환자의 악화 위험을 살펴본 결과 PM에 노출 후 수일 내에 천명발생 위험이 증가하였고(PM_{10-2.5} OR 1.11, 95% CI 1.01~1.22; PM_{2.5} OR 1.09, 95% CI 0.93~

1.27), 알레르겐에 대한 피부 반응검사가 증가하였으며 아토피가 동반된 경우 그 영향이 더 크게 나타났다¹². 지름 $10 \sim 2.5 \mu\text{m}$ 의 coarse PM의 경우에도 $\text{PM}_{2.5}$, 오존, 이산화질소, 일산화탄소, 이산화황 등 다른 동반물질들의 영향을 배제하더라도 천식 급성악화로 인한 응급실 방문을 증가시켰다(2-day lag, $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 당 초과위험 $=3.3\%$, 95% CI 2.0~4.6)¹³. 캘리포니아에서 1,502명의 천식 환자를 대상으로 매년 미세먼지의 평균농도와 천식과의 관계를 평가한 연구에서도 오존, PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ 의 평균 농도가 증가할 때 천식 증상의 악화가 관찰되었으며, 응급실 방문횟수와 입원의 증가도 관찰되었다. 연령에 따라 나누어보면 성인 천식환자의 증상악화에서 유의한 결과를 보였으며 소아 및 청소년 연령에서는 유의하지 않은 결과가 관찰되었다¹⁴. 우리나라 연구에서는 서울지역의 15세 이하 소아를 대상으로 한 연구에서 대기오염 물질이 증가할수록 천식으로 인한 입원이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다¹⁵.

대표적인 가스(gas) 형태의 오염물질에는 오존, 질소산화물, 이산화황을 들 수 있다. 오존은 특히 따뜻한 환경에서 여름에 광화학 작용으로 발생하며 질소산화물은 화석연료 연소에서 이산화황은 에너지 생성과정에서 주로 발생한다. 이는 천식환자에서 단기효과로 기도 반응의 증가, 기도 염증 및 감각의 증가 등에 영향을 미치며 산화 작용(oxidative reaction)의 주된 기전으로 알려져 있다. 질소산화물과 관련된 실험연구에서는 일관되지 않는 결과를 보였으나, 멕시코에서 시행한 소아를 대상으로 한 연구에서 속효성 기관지확장제 사용 후 기관지 확장 반응의 감소를 보였고 폐기능의 감소를 보이는 결과가 보고되었다^{16,17}. 마찬가지로 질소산화물 노출 시기에 따라 천식을 진단받은 소아에서 급성악화로 인한 입원이 통계적으로 유의하진 않으나 증가하는 양상을 보였고, 천식의 발생률 및 유병률과 관련하여 초기에 질소산화물에 노출된 소아에서 인종에 따른 차이를 보였지만 전체 소아에서 천식과 연관이 있음을 관찰할 수 있다^{18,19}. 소아 591,386명을 대상으로 한 다기관 연구에서 오존에 단기간 노출된 경우 천식 급성악화 빈도가 증가하며 장기적으로 노출된 경우 천식 발생과도 연관이 있다는 보고는 있으나, 성별에 따라 성인에서는 남자에서만 유의한 결과가 관찰되어 제한적인 결과를 보였다. 소아에서는 오존에 고농도로 노출된 경우 천식 발생 위험이 증가하였으며 알레르기 감작이 증가한다는 보고가 있었다^{20,21}. 이산화황은 선진국에서는 지속적으로 감소 중인 상태이나 개발도상국에서는 여전히 공중보건 문제로 여겨지며 중국의 경우 여성에서 유의하게 천식 진단이 증가되는 결과를 확인할 수 있다²².

운송수단 관련 대기오염(TRAP) 물질의 특성은 연소 과정에서 배출되는 PM 뿐만 아니라, 연소와는 관계없이 배출되는 물질(타이어, 브레이크 등)과 질소산화물이 혼합되어 있다는 점이다. 일반적으로 도로에서부터 300~500 m 거리가 건강에 영향을 미치는 거리로 알려져 있고, 자동차 배기가스 물질 단독으로는 일관된 결과를 보이지 않았으나 다른 오염물질들이 섞여 있어 알레르기 감작을 활성화시킨다. 해당 오염물질이 높은 날이 오래 유지될수록 천식으로 인한 병원 사망률이 높아지는데, TRAP과 관련된 물질을 모두 포함하여 분석하면 TRAP이 median 이상인 경우 뚜렷한 병원 사망률의 증가가 관찰되었다²³. 5개 대륙의 500,000명의 14세 이하 소아를 대상으로 한 연구에서 천명음, 습진성 피부질환 등 천식 증상에 대해 TRAP 노출 정도에 따라 위험도가 증가하는 용량 반응(dose-response)관계를 확인할 수 있었다²⁴.

3. 맺음말

이전 연구들에서 제기되었던 교란요인(risk modifier)으로서 대기오염물질과 천식의 연관성에서 고려해야 하는 점은 소아 대상 연구에서 남자아이에서 더 영향이 크게 관찰되었고, 인종과 사회경제적 수준에 따라 차이가 있었으며, 흡연 외에도 간접흡연과 같은 추가적인 요인도 영향을 미칠 수 있으므로 함께 고려되어야 한다는 점이다. 또한 주변 환경에 녹지가 얼마나 있는지, 개인의 스트레스, 식이 조절 및 체중 조절과 같은 요인이 천식의 발병이나 경과에 영향을 미칠 수 있다는 점도 염두에 두어야 한다. 현재 우리나라는 오존 정보, 미세먼지 정보를 운영하고, 해당 등급에 따라 외출 자제 등 어떻게 행동해야 할지를 권고하고 있으나, 실외 오염물질에 대해 어느 정도의 이격거리를 두어야 하는지, 실내 오염물질은 어느 정도 영향을 미치는지, 천식 치료 중인 환자에서 해당 오염물질이 높은 날에 치료 변경이 있어야 할지, 임상 의사가 천식환자에 대해 어떤 행동변화를

권고해야 할지는 아직 정해진 바가 없고, 외출 자제 외에는 마땅한 권고사항이 없는 것이 현실이다. 환경과 인체에 여러 영향을 미치는 대기오염물질에 대하여 노출 지속기간 및 기 누적된 노출된 양에 대한 추정을 위한 명확한 추산 방법 역시 추후 연구를 위해 반드시 고려되어야 하겠다. 앞으로의 연구 결과를 바탕으로 소아, 성인, 그리고 인종에 따른 치료 전략에 어떤 변화를 가지고 올 것인지 추후 연구를 통해 기대되는 부분이라 하겠다.

References

1. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F. Short-term effects of PM10 and NO2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010;118:449-57.
2. Perez L, Declercq C, Iñiguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J* 2013;42:594-605.
3. Künzli N, Bridevaux PO, Liu IJ, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax* 2009;64:664-70.
4. Edwards MR, Saglani S, Schwarze J, Skevaki C, Smith JA, Ainsworth B, et al. Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms: From the European Asthma Research and Innovation Partnership (EARIP) Work Package (WP)2 collaborators. *Eur Respir J* 2017;49.
5. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-92.
6. Sierra-Vargas MP, Guzman-Grenfell AM, Blanco-Jimenez S, Sepulveda-Sanchez JD, Bernabe-Cabanillas RM, Cardenas-Gonzalez B, et al. Airborne particulate matter PM2.5 from Mexico City affects the generation of reactive oxygen species by blood neutrophils from asthmatics: an in vitro approach. *J Occup Med Toxicol* 2009;4:17.
7. Canova C, Dunster C, Kelly FJ, Minelli C, Shah PL, Caneja C, et al. PM10-induced hospital admissions for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: the modifying effect of individual characteristics. *Epidemiology* 2012;23:607-15.
8. Reddy P, Naidoo RN, Robins TG, Mentz G, Li H, London SJ, et al. GSTM1 and GSTP1 gene variants and the effect of air pollutants on lung function measures in South African children. *Am J Ind Med* 2012;55:1078-86.
9. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016;47:304-19.
10. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;70:245-56.
11. Kim BJ, Lee SY, Kwon JW, Jung YH, Lee E, Yang SI, et al. Traffic-related air pollution is associated with airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1763-5.e2.
12. Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, Mortimer KM, Margolis HG, Pratt B, et al. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect* 2010;118:1497-502.
13. Malig BJ, Green S, Basu R, Broadwin R. Coarse particles and respiratory emergency department visits in California. *Am J Epidemiol* 2013;178:58-69.
14. Meng YY, Rull RP, Wilhelm M, Lombardi C, Balmes J, Ritz B. Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:142-7.
15. Lee JT, Kim H, Song H, Hong YC, Cho YS, Shin SY, et al. Air pollution and asthma among children in Seoul, Korea. *Epidemiology* 2002;13:481-4.
16. Hernández-Cadena L, Holguin F, Barraza-Villarreal A, Del Río-Navarro BE, Sienra-Monge JJ, Romieu I. Increased levels of outdoor air pollutants are associated with reduced bronchodilation in children with asthma. *Chest* 2009;136:1529-36.

17. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattoni G, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 2009; 117:668-74.
18. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res* 2011;111:418-24.
19. Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, Oh SS, Thakur N, Nguyen EA, et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children. The GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:309-18.
20. Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Sarnat JA, Waller LA, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:307-16.
21. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.
22. Dong GH, Chen T, Liu MM, Wang D, Ma YN, Ren WH, et al. Gender differences and effect of air pollution on asthma in children with and without allergic predisposition: northeast Chinese children health study. *PLoS One* 2011;6:e22470.
23. Delfino RJ, Wu J, Tjoa T, Gullesterian SK, Nickerson B, Gillen DL. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution. *Epidemiology* 2014;25:48-57.
24. Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CK, Strachan DP, Pearce N; ISAAC Phase 3 Study Group. Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: a global relationship in ISAAC phase 3. *Environ Health Perspect* 2009;117:1791-8.

VII Predictor of Severe Exacerbation in Asthma

조용숙

한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기내과

Recognition of patients who are at a greater risk for asthma exacerbation is important for asthma management. There are several well-known risk factors related to asthma exacerbation and possible predictive biomarkers. In this review, I would like to summarize the effect of risk factors and biomarkers for asthma exacerbation.

Key Words: Asthma, Exacerbation, Risk factor, Biomarker

Corresponding author: Yong Suk Jo, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, 150, Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2225-2754, Fax: +82-2-478-6925, E-mail: lucidyonge@gmail.com

1. 서론

천식의 치료 목표는 질병과 관련된 증상을 조절하여 정상적인 생활을 영위하는 것과 급성 악화, 비가역적 기류 폐쇄, 약제 관련 부작용을 최소한으로 하는 데 있다. 천식 관련 증상의 악화로 병원 입원 또는 응급실 방문을 하게 되거나, 경구 스테로이드 투여가 필요한 경우를 중증 급성 악화로 정의하는데 이는 의료비 증가를 포함한 사회 경제적인 영향뿐만 아니라, 질병 자체의 진행 및 향후 악화 위험을 증가시키는 등의 부정적인 결과를 초래할 수 있다^{1,2}. 따라서 급성 악화를 예방하는 것이 중요한데, 고위험군의 환자에게 악화에 대한 개념 및 관련 증상, 개개인에게 적절한 행동 지침을 교육하고 천식 관련 동반 질환을 조절하는 것이 필요하다. 천식의 악화와 관련된 고위험군의 환자를 선별하는데 도움이 되는 요인 및 biomarker를 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) 위험 요인

GINA guideline에서는 조절되지 않는 천식 증상과 이전 악화력을 주요 위험 요인으로, 이외에 잠재적으로 교정이 가능한 위험 요인으로 천식 악화와 관련된 위험 요소들을 제시하고 있다.

(1) Major risk factors: Uncontrolled asthma symptom and previous exacerbation history

3년간의 전향적인 추적 관찰을 통해 천식 증상 조절이 지속적으로 불량했던 환자는 잘 조절되거나, 호전된 환자에 비해 천식 악화로 인한 입원, 응급실 방문 및 전신 스테로이드의 사용이 3배 이상 유의하게 증가했다³. 특히 소아에서 그 위험은 6배 이상으로 더 높았다. 즉, 천식 조절 정도가 악화 위험에 중요한 영향을 주는 위험 요소로 평소 환자의 조절 정도를 평가하고 관리하는 것이 필요하겠다.

같은 전향적 코호트에서 이전의 악화력이 향후 악화 발생을 5배 이상 증가시킴을 보고하기도 하였고⁴, 특히

중환자실 입실이 필요할 정도로 중한 악화력이 있었던 환자에서는 그 위험도가 19배에 달하는 것으로 보고되기도 하였다⁵. 따라서 초기 환자 평가에서 이전 악화력에 대한 문진이 필요하며, 과거 악화를 경험했던 환자에서는 좀 더 주의가 필요하겠다.

(2) Additional potentially modifiable risk factors

① **Medication:** 천식 치료의 근간은 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)인데 ICS를 꾸준히 사용할 경우 악화 위험이 감소하나, 반대로 사용하지 않거나 적절치 못하게 사용하게 될 경우 악화 위험이 증가한다⁶. 따라서 천식 환자에게 ICS를 처방하고 방문할 때마다 치료 순응도를 평가하고 꾸준한 사용을 교육하는 것이 향후 악화 발생 위험을 줄이는데 중요하다.

천식의 전 조절 단계에서 필요시 short-acting beta2 agonist (SABA)를 reliever로 사용하도록 권장되는데 SABA인 salbutamol을 자주 사용하는 것이 악화 위험 증가와 연관이 있으며 심지어 매달 200번 이상 사용할 경우 천식 관련 사망 위험도 증가한다고 보고된 바 있다^{7,8}. 평소 천식 조절 정도에 대한 평가뿐만 아니라, 필요시 사용한 SABA의 빈도, 양에 대한 평가 및 유지 치료에 반영하는 중재가 악화 위험을 줄이는데 필요하겠다.

② Comorbidities:

(i) **Chronic rhinosinusitis:** 13,884명의 천식 환자를 후향적으로 분석한 결과, 천식환자의 50%에서 비염, 축농증, 중이염과 같은 상기도 질환이 동반된다고 보고하였다. 이 연구에서 nasal steroid를 사용한 경우에는 천식 악화로 인한 응급실 방문을 감소시켰으나 항히스타민제는 유의한 감소 영향을 보이지는 못하였다⁹.

(ii) **Gastroesophageal reflux disease (GERD):** 천식 환자에서 증상 또는 내시경 또는 pH 측정에 따른 GERD의 발병이 높게 보고되었는데, 이는 gastric content의 microaspiration을 통한 기관지 손상으로 염증이 유발되는 직접적인 영향과 vagus nerve 자극을 통해 기관지 수축을 유발하는 간접적인 영향이 기여하는 것으로 생각된다¹⁰.

이전 1년간 1번 이상의 중증 천식 악화를 겪었거나, 경구 스테로이드를 유지중인 difficult to treat 환자를 대상으로 1년에 3번 이상의 빈번한 중증 악화가 발생하는데 GERD가 5배 정도 위험을 증가시킨다고 보고되기도 하였다¹¹.

(iii) **Psychiatric disorder:** 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 anxiety나 depression이 유의한 영향을 주며 이는 더 나아가 악화뿐만 아니라 삶의 질 감소, 불량한 천식 조절 등으로 이어짐이 알려져 있고, 잦은 천식 악화에도 10배 이상 위험을 증가시킨다고 보고되었다^{11,12}. 따라서 조절되지 않는 천식 환자에서 anxiety나 depression에 대한 평가 및 mental health에 대한 중재가 필요하겠다.

(iv) **Pregnancy:** 임신에 따른 천식의 반응은 다양하게 나타나며 약 20%에서 악화를 경험한다고 알려져 있다. 이 경우 임신 2분기에 발생하는 경우가 많고 바이러스 감염이나 치료에 대한 불량한 순응도, 흡연 등이 위험인자로 여겨지고 있다¹³. 임신 중 천식의 악화는 저체중아, 조산, 전자간증 등 주산기 산모와 태아에게 위험한 영향을 주게 되고, 따라서 임신 중 천식 치료단계를 낮추는 것은 피하도록 권고된다¹⁴.

(v) **Obesity:** 비만할 경우 adipose tissue와 관련된 여러 mediator를 통해 전신 염증 반응 및 인슐린 저항성이 증가하게 되어 천식 발생 및 여러 동반 질환의 발생이 증가한다고 보고되었다¹⁵. 또한 비만할수록 천식의 단계가 증가하고 전신 스테로이드가 필요한 악화 및 ICS 사용이 증가하였다. 반대로 식이조절이나 운동을 통해 체중 감량을 할 경우 천식 조절 정도 및 삶의 질을 향상시켰다^{16,17}. 따라서 천식 환자가 비만하다면 적극적인 체중감소를 권고하는 것이 필요하겠다.

③ **Exposures:** 각종 유발 인자의 노출이 천식 악화를 일으킬 수 있는데 감작된 allergen이나 흡연, 대기 오염, 차고 건조한 공기 등의 비알러지성 자극 물질 이외에도 격렬한 운동, 날씨 변화, 감기 등 바이러스 감염, 폐렴, 직업성 노출 및 아스피린이나 NSAID, 베타 차단제나 angiotensin converting enzyme inhibitor와 같은 약제가 알려졌다¹⁸. 특히 흡연의 경우 직접 흡연뿐만 아니라 어린 아이들에서의 간접흡연 또한 천식 악화로 인한 입원 위험이 2배 가량 증가된다고 알려져 있어 흡연하는 천식 환자에서는 여러 중재를 통해 금연하도록 하는 것이 필요하다¹⁹. 음식 알러지에 의한 천식악화는 흔하지는 않으나 경구 유발 시험이나 확실한 병력으로 확인된 음식

알리지는 중증 악화위험을 6배까지 증가시키기 때문에 회피가 필요하겠다²⁰. 최근 대기 오염에 대한 관심이 증가하고 있는데 이는 기관지 과민성, oxidative stress, immune response modulation 등의 과정을 통해 천식의 발생 뿐만 아니라 악화에도 영향을 준다고 알려져 있으며 악화와 관련된 인자로는 ozone, carbon monoxide, nitric oxide, PM₁₀, PM_{2.5} 등이 보고되었다^{21,22}.

④ **Lung function:** 성인 천식 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 젊은 나이 및 양호한 폐기능이 급성 악화의 저위험 요소로 확인되었고, 특히 FEV₁ 60% 미만인 경우 급성 악화의 위험이 80% 이상에 비해 4배 이상 증가함이 보고되었다²³. 또한 증상 조절에 필요한 흡입 스테로이드의 용량 또는 사망을 평가 지표로 하였을 때 bronchodilator response (BDR)이 클수록 위험이 증가하였다²⁴.

2) 위험 요인 예측에 관한 biomarker

(1) **혈액 호산구:** 지속성 천식 환자 2,000명 이상에서 의료 이용, 급성 악화를 분석했을 때 혈액 내 호산구 수치가 높을수록 위험이 증가한다고 알려졌으며, 잘 조절되지 않는 천식 환자를 대상으로 한 연구에서도 혈액 내 호산구 수치가 높을수록 급성 악화가 증가하였다. 두 연구에서 모두 특히 혈액 내 호산구 수치가 400 cells/mm 이상에서 악화 예측 위험이 뚜렷하게 증가하였다^{25,26}.

(2) **호기 시 산화 질소(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO):** FeNO가 높은 천식 환자에서 증상 조절 및 악화에 대한 SABA 및 전신 스테로이드 사용이 유의하게 증가하였다²⁷. 특히, 혈액 호산구와 호기 시 산화 질소가 동시에 높은 경우 악화 위험이 증가하였고, 둘 다 낮거나 어느 한쪽만 높은 경우 위험 증가는 낮거나 뚜렷하지 않았다. 악화 관련하여 biomarker로서 사용이 가능한 Th2 inflammation의 지표인 혈액 내 호산구와 FeNO는 서로 상호 보완적인 평가가 필요할 것으로 생각된다²⁸.

3. 맺음말

천식 조절정도는 간단한 평가 도구가 널리 사용되고 있으나 천식의 향후 악화 발생 위험에 대한 예측은 단순히 한두 가지 평가 요소로 판단하기는 어렵다. 최근 개인의 악화 관련 병력, 폐기능 및 biomarker를 통합하여 개인의 악화 위험 정도를 평가하는 평가 도구가 제시되기도 하였다^{29,30}. 앞서 살펴본 다양한 위험 요인들에 대한 포괄적인 평가를 통해 천식 환자 각각에 대해 위험도를 효과적으로 평가하여 악화 고위험 환자에 대해 action plan에 대한 교육 등의 대처가 향후 악화를 줄이는데 기여할 것으로 생각된다.

References

1. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1165-74.
2. Graham LM, Eid N. The impact of asthma exacerbations and preventive strategies. *Curr Med Res Opin* 2015;31:825-35.
3. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szefer SJ, Miller DP, Chipps BE, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:895-902.e1-4.
4. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481-9.
5. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.
6. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common

- in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
7. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Pritchard A, Corin A, Helm C, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1144-51.
 8. 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.
 9. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
 10. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:176-91.
 11. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8.
 12. Denton E, Bondarenko J, Tay T, Lee J, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Factors associated with dysfunctional breathing in patients with difficult to treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1471-6.
 13. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25:731-50.
 14. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.
 15. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:325-35.
 16. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JL. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747-59.
 17. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
 18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 update [Internet]. 2018 [cited 2019 May 20]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
 19. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:396-401.e2.
 20. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168-74.
 21. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-92.
 22. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.
 23. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
 24. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1030-41.
 25. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Chen W, Sadikova E, Suruki RY, et al. Blood eosinophil count and outcomes in severe uncontrolled asthma: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:144-53.e8.
 26. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatri DB, Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:741-50.
 27. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy*

- Clin Immunol 2011;128:412-4.
28. Soma T, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Nakagome K, et al. Implication of fraction of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in severe asthma. *Allergol Int* 2018;67S:S3-S11.
 29. Boer S, Sont JK, Loijmans RJB, Snoeck-Stroband JB, Ter Riet G, Schermer TRJ, et al. Development and validation of personalized prediction to estimate future risk of severe exacerbations and uncontrolled asthma in patients with asthma, using clinical parameters and early treatment response. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:175-182.e5.
 30. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Assendelft WJ, Schermer TR, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax* 2016;71:838-46.

VIII 천식 환자는 ICS를 끊으면 안 된다 - Pro

이창훈

서울대학교병원 내과

During decades, inhaled corticosteroid (ICS) has been the principal controller treatment for patients with asthma. However, many asthma patients do not keep using ICS regularly since symptoms improve, and there are concerns about the adverse effects of long-term use of ICS. This article is aimed to elucidate if stopping ICS is possible without poorer treatment outcome. To date, there are actually no studies showing that treatment results do not deteriorate when ICS is stopped. In addition, it was also found that the administration of ICS with formoterol, a rapid-onset beta-agonist as needed, was not sufficient in terms of 'control', which is the most important treatment target for asthma. The adverse effects of ICS, including pneumonia, tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial diseases, may be not worrisome, while ICS is also superior in terms of death, which may reflect both treatment effects and adverse effects. In conclusion, stopping ICS in asthma patients is contrary to scientific evidences.

Key Words: Inhaled corticosteroid (ICS), Asthma, Control, As-needed, Adverse effects, Mortality

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

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

0. 들어가기 전

이 글은 Pro-Con debate 중 Pro의 입장에서 기술된 글임을 다시 밝힌다.

1. 서론

‘끊다’의 사전적 의미는 ‘하던 일을 하지 않거나 멈추게 하다’이다. 이 글에서는 우선 ICS를 쓰던 천식 환자가 ICS를 중단할 경우에 중단하지 않은 경우보다 치료 성적이 좋지 않음을 밝히고자 한다. 그 다음에는 완전히 끊었다고는 할 수 없으나 계속적으로 쓰지는 않고 필요한 경우(as-needed)에만 ICS를 투여하는 치료법 역시 ICS를 중단하지 않는 경우보다 치료 성적이 좋지 않음을 보여주하고자 한다. 그리고 ICS로 인해 발생할 수 있는 부작용이 효과를 넘어설 정도가 아님도 설명할 것이고 치료의 최종 목표라 할 수 있는 사망 감소에 있어서 ICS는 유익하며 ICS를 중단할 경우 사망 위험이 증가한다는 연구 결과를 소개하려 한다.

2. 천식 환자에서 ICS를 쓰다가 중단하면, ICS를 계속 투여한 경우와 비교해서 치료 성적이 나쁘다.

1) ICS를 끊었을 때

Haahtela 등이 1994년 N Engl J Med에 발표한 임상시험은 처음 천식으로 진단된 경증 천식 환자에게 2년 동안 budesonide 600 μ g bid로 투여하고 나서 무작위 배정을 통해 한 군(n=19)은 budesonide 200 μ g bid (ICS 계속군)로, 다른 한 군(n=18)은 위약(ICS 중단군)을 1년 동안 추가로 투약한 연구이다. 연구결과 ICS 계속군은 ICS 중단군에 비해 FEV1, PC15값에서 유의미한 우위를 보여주었다¹. Papi 등이 2007년 N Engl J Med에 발표한 BEST 연구는 4주 동안의 run-in 기간에 beclomethasone dipropionate (BDP) 500 μ g bid를 투여하여 조절상태가 유지된 경증 천식 환자를 4군으로 무작위 배정하여 6개월 morning PEF를 primary outcome으로서 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 BDP 250 μ g bid와 as-needed albuterol을 투여한 군(ICS 계속군)은 BDP 대신 위약을 투여하면서 as-needed albuterol을 투여한 군(ICS 중단군)과 비교하여 morning PEF가 11.96 L/min (95% CI, 2.96~20.97) 더 높았다. 또한 ICS 계속군은 ICS 중단군과 비교하여 첫번째 급성악화까지 시간이 유의하게 길었다($p < 0.01$)². Lazarus 등이 2001년 JAMA에 발표한 SOCS 연구는 6주 run-in 기간 triamcinolone acetate 400 μ g bid로 잘 조절되던 경증 천식 환자들 164명을 세 군으로 무작위 배정하여 16주 동안 관찰하여 폐기능 등 여러 치료성적을 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 triamcinolone acetate 400 μ g bid를 유지한 군(ICS 계속군)은 triamcinolone을 끊은 위약군(ICS 중단군)과 비교하여 치료 실패($p < 0.001$), 급성 악화($p < 0.003$)의 위험이 유의하게 낮았다³.

2) ICS를 끊고 대신 다른 약제를 투여했을 때

American Lung Association Asthma Clinical Research Centers에서 2007년 N Engl J Med에 발표한 연구는 fluticasone propionate 100 μ g bid로 잘 조절되던 천식 환자 500명을 세 군으로 무작위 배정하여 16주 뒤 치료 실패까지 시간을 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 fluticasone propionate 100 μ g bid를 계속 투여한 군(ICS 계속군)에 비해 fluticasone propionate를 끊고 leukotriene receptor antagonist인 montelukast 5~10 mg qd로 변경한 군(ICS 중단군)은 치료 실패 위험이 60% 높았다(HR, 1.6; 95% CI, 1.1~2.6)⁴. 상술한 SOCS 연구에서도 triamcinolone acetate 400 μ g bid를 유지한 군(ICS 계속군)은 triamcinolone을 끊고 지속형 베타2-agonist인 salmeterol을 투여한 군(ICS 중단군)에 비해 치료 실패($p = 0.004$), 급성 악화($p = 0.04$)의 위험이 유의하게 낮았다³.

3) 체계적 문헌고찰 및 메타분석

Rank 등이 2013년 J Allergy Clin Immunol에 발표한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서도 ICS 중단군은 ICS 계속군에 비하여 급성악화, 폐기능, PEF, 증상 지표 모두 유의하게 나쁜 성적을 보여주었다⁵.

4) 최신 연구 결과

SYGMA-1 연구는 GINA step 2에 해당하는 천식환자 3,849명을 3군으로 무작위 배정하여 52주 동안 치료하고 천식 조절을 primary outcome으로서 비교한 임상시험이다. 이 연구에서도 budesonide 200 μ g bid로 투여한 군이 terbutaline을 as-needed로 투여한 군에 비해 유의하게 천식이 조절된 주(week)의 비율이 더 높았다(47.7% vs 33.4%)⁶.

3. 천식 환자에서 ICS maintenance 대신 as-needed로 쓰면 치료 성적이 더 나쁘다.

Boushey 등이 2005년 N Engl J Med에 발표한 IMPACT 연구는 225명의 경증 지속형 천식(mild persistent asthma) 환자를 run-in 기간 동안 우선 5일간 budesonide 800 μ g bid, zafirlukast 20 mg bid, prednisolone

0.5 mg/kg 및 as-needed albuterol을 투여하게 하여 최대한 안정상태로 유지한 뒤 3군으로 무작위 배정하여 1년 뒤 primary outcome으로서 morning PEF 변화를 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 budesonide 200 μ g bid군(ICS 유지군)에 비해 as-needed로 5일동안 budesonide 800 μ g와 prednisolone 0.5 mg/kg를 투여한 군(as-needed ICS군)은 비록 primary outcome은 유의한 차이가 없었으나 FEV₁, FeNO, asthma control score, 증상 없는 날 모두 유의하게 나쁜 치료 성적을 보여주었다⁷. SYGMA-1 연구에서도 budesonide 200 μ g bid군(ICS 유지군)은 as-needed budesonide + formoterol 6 μ g 투여군(as-needed ICS군)과 비교하여 유의하게 primary outcome인 천식이 조절된 주가 더 많았다(47.7% vs 37.5%; OR, 0.65; 95% CI, 0.55~0.77)⁶. Bateman 등이 2018년 N Engl J Med에 보고한 SYGMA-2 연구는 GINA step 2에 해당하는 4,176명의 환자를 budesonide 200 μ g bid군(ICS 유지군)과 as-needed budesonide + formoterol 6 μ g 투여군(as-needed ICS군)으로 무작위 배정하여 52주 동안 중증 급성악화를 primary outcome으로서 비열등성으로 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 as-needed ICS군은 primary outcome의 비열등성은 만족하였다. 하지만 폐기능이 32.6 mL (95% CI, 11.4~53.7) 더 낮았고 천식조절점수인 ACQ-5도 유의하게 낮았다⁸. 특히 as needed군이 ‘쓰다가 끊은 경우’에 해당하는 step 2 subgroup에서 ACQ-5의 차이는 보다 크게 벌어지는 것을 확인할 수 있었다(0.156; 95% CI, 0.101~0.211). 0.156의 차이는 이 연구의 대상환자들의 baseline ACQ값이 평균 1.41에 불과하다⁹는 점을 감안하면 작지 않은 차이라고 필자는 생각한다. Loymans 등이 Thorax에 2016년 발표한 611명을 대상으로 한 pragmatic trial은 ACQ-5가 0.5점 상승할 경우 급성악화의 위험이 50% 이상 높아질 수 있음을 보고한 바도 참고할 수 있을 것이다¹⁰. Beasley 등이 2019년 N Engl J Med에 발표한 Novel START 연구는 속효성 베타촉진제를 하루 2회 이하, 1개월 2회 이상으로 쓰는 경증 천식 환자 675명(평균 ACQ 1.1점)을 3군으로 무작위 배정하여 52주 동안 급성악화를 primary outcome으로 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 budesonide 200 μ g bid군(ICS 유지군)과 as-needed budesonide + formoterol 6 μ g 투여군(as-needed ICS군)은 primary outcome은 유의한 차이가 없었으나 ACQ-5는 0.19점으로 ICS 유지군에서 더 좋았다¹¹. 천식 환자에서 가장 중요한 치료성적 지표는 천식 조절이라는 것을 독자들은 잘 알고 있을 것이며 이런 점에서 as-needed ICS군은 ICS 유지군보다 inferior하다 정리할 수 있겠다.

4. 천식 환자에서 ICS로 인한 부작용의 임상적 의미는 크지 않거나 아직 뚜렷하지 않다.

지난 10여 년 동안 ICS로 인한 부작용에서 가장 관심사는 폐렴 위험 증가일 것이다. ICS가 폐렴의 위험을 높인다는 것은 COPD 환자에서는 상당히 일관적으로 알려져 왔다¹²⁻¹⁴. 그러나 천식에서는 그렇지 않다. Bansal 등이 2015년 Acta Med Acad에 발표한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 보면 관찰 연구들을 분석했을 때는 천식 환자에서도 ICS가 폐렴 위험을 높이는 쪽으로 나타났으나 여러 상황이 잘 통제된 무작위 임상시험들만을 분석하였을 때는 거꾸로 ICS군에서 폐렴이 유의하게 적게 생긴 것으로 나타났다(risk ratio, 0.74; 95% CI, 0.57~0.95)¹⁵. ICS는 결핵 발병 위험도 높이는 것으로 알려져 있고 천식에서도 마찬가지인 것은 맞다. 그러나 NNH (number needed to harm)를 추정해보면 400 정도로 상당히 높다¹⁶. COPD 환자들을 대상으로 ICS 치료가 결핵 발병의 위험을 높인다고 Kim 등이 보고한 연구 결과에서도 10년 이상 추적관찰 기간 동안 단 3% 정도에서만 결핵이 발생한 것으로 나타나¹⁷ 절대적인 위험은 높다고 할 수가 없다고 봐야 할 것이다. ICS가 비결핵항산균 폐질환 위험을 높인다는 보고도 많이 있으나, 잘 살펴보면 NNH가 상당히 높음을 볼 수 있고 대부분 nested case-control study이기 때문에 ICS를 써서 비결핵항산균 폐질환이 증가한 것인지, 비결핵항산균 폐질환이 동반 되어 상태가 더 나빠졌기 때문에 ICS까지 쓰게 된 것인지는 판단하기 어렵다. 이 중 후자일 가능성이 상당히 높다고 판단되는데 Liu 등의 연구를 살펴보면 비결핵항산균 폐질환에서 ICS도 더 많이 투약된 것이 사실이지만 short-acting beta-agonist, long-acting beta-agonist, anti-cholinergics, leukotriene receptor antagonist, oral steroid 모두 다 비결핵항산균 폐질환에서 훨씬 높은 분율로 더 많이 투여되었음을 확인할 수 있다¹⁸. 폐렴 및 결핵과 같은 급성 및 아급성 경과가 아닌 훨씬 만성적인 경과를 밟는 비결핵항산균 폐질환은 이런 연구설계

로서는 protopathic bias를 피하기가 어렵다¹⁹. 그 밖에 ICS가 골밀도를 감소시키고 골절 위험을 증가시키며²⁰ 당뇨병²¹, 임신성 당뇨병, 임신성 고혈압²² 위험을 높인다는 우려도 있으나 모두 그렇지 않다는 결과도 많아 아직 입증된 수준이 아니거나 크게 우려할 상황이 아닌 상태이다. ICS가 어린이에서 성장속도를 늦춘다는 보고도 있으나 역시 논란도 있으며^{23,24} 내과 의사들이 관심을 가지고 있는 대상인 어른에서 문제 또한 아니다.

5. 천식 환자에서 ICS는 사망 위험을 낮추어준다.

어떤 질병이 있는 환자에서 약제 치료는 치료 성적을 향상시켜주는 이득이 있는 반면 부작용이라는 손해도 존재하게 된다. 그렇다면 이 두가지 측면이 모두 반영된 궁극적인 치료목표라 할 수 있는 사망은 어떻게 Sin과 Tu는 2001년 6,254명의 입원한 천식환자를 분석하여 ICS 치료가 재입원 및 사망 위험을 유의하게 감소시켰음을 보여준 바 있다²⁵. Suissa 등이 2000년 N Engl J Med에 보고한 30,569명의 천식 환자들을 대상으로 한 연구에서도 ICS 치료는 사망 위험을 유의하게 낮추는 효과가 있었다. 반면 ICS를 중단할 경우 사망 위험은 유의하게 증가하였다²⁶.

6. 결론

현재까지 ICS를 쓰다가 ‘끊’을 경우 치료 성적이 나빠지지 않는다는 연구결과는 사실상 없다. 이로써 주제에 대한 결론은 쉽게 도출된다. 좀 더 주제를 넓혀 보더라도 ICS를 지속적으로 투여하는 것에 비해 필요할 경우만 속효성 베타2-agonist인 formoterol과 같이 투여하는 것 역시 천식의 가장 중요한 치료목표인 ‘조절’의 측면에서 못하다는 것도 확인 가능하였다. ICS의 여러 부작용들은 우려하는 것보다 임상적인 의미가 떨어지거나 떨어질 수 있는 반면 치료효과와 부작용을 모두 반영했다 할 수 있는 사망의 측면은 역시 ICS가 더 우월함을 보여주고 있다. 결론적으로 천식 환자에서 ICS를 끊는 것은 과학적인 근거에 반하는 일이다.

References

1. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med 1994;331:700-5.
2. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52.
3. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2583-93.
4. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. N Engl J Med 2007;356:2027-39.
5. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;131:724-9.
6. 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.
7. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519-28.
8. 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.

9. Bateman E, O'Byrne PM, FitzGerald JM, Barnes PJ, Zhong N, Alagappan V, et al. Influence of prior treatment upon the efficacy of as-needed budesonide/formoterol in Mild asthma in the SYGMA 1 and 2 studies. *Am Thorac Soc* 2019.
10. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Assendelft WJ, Schermer TR, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax* 2016;71:838-46.
11. 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.
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
13. Lee CH, Jang EJ, Hyun MK, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: a case-crossover study. *Respirology* 2013;18:1116-27.
14. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002958.
15. Bansal V, Mangi MA, Johnson MM, Festic E. Inhaled corticosteroids and incident pneumonia in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. *Acta Med Acad* 2015;44:135-58.
16. 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.
17. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
18. 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.
19. Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of "protopathic bias" in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8.
20. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e008554.
21. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2012;106:1487-93.
22. Lee CH, Kim J, Jang EJ, Lee JH, Kim YJ, Choi S, et al. Inhaled corticosteroids use is not associated with an increased risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus: two nested case-control studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3627.
23. Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001;17:287-94.
24. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0133428.
25. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroid therapy reduces the risk of rehospitalization and all-cause mortality in elderly asthmatics. *Eur Respir J* 2001;17:380-5.
26. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.

IX

Should ICS Be Maintained for Whole Life in Mild Asthma?

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Maintenance of inhaled corticosteroid (ICS) has been supported by many studies. The new guideline mentioned that ICS should not be withdrawn in adult asthmatics. Meanwhile, asthma is variable disease in symptom and severity, so it is not easy in real practice to maintain ICS, especially asthma is well controlled for long time. In this review, we will cover the characteristics of asthma, what happen when ICS is stopped in asthma, and the safety of ICS. Although ICS is the most important pharmacotherapy in asthma, we should consider its careful withdrawal in well-controlled and well-informed asthmatics.

Key Words: Inhaled corticosteroid, Asthma, Acute exacerbation

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2014년 지침부터 성인 천식에서 Inhaled Corticosteroid (ICS)를 끊지 말라는 다음의 문구가 삽입되었다¹.

‘Do not completely withdraw ICS unless this is needed temporarily to confirm the diagnosis of asthma’ 이와 함께,

‘Consider step down once good asthma control has been achieved and maintained for about 3 months, to find patient’s lowest treatment that controls both symptoms and exacerbations’

즉 조절하기 위해 효과적인 가장 낮은 ICS의 용량으로 step down을 하되 끊지는 말라는 것을 이야기한다. 이전 GINA 2011 지침 내용을 보면²,

Controller treatment may be stopped

- if the patient’s asthma remains controlled on the lowest dose of controller and no recurrence of symptoms occurs for one year

즉, 환자가 안정적이고 상당 기간 동안 증상이 없을 경우 ICS를 끊는 것을 시도해볼 수 있음을 언급했다. 천식 치료의 핵심적인 치료, ICS는 과연 평생 끊을 수 없는 약인가?

1. 천식 질환의 특성

천식의 몇 가지 중요한 특징을 요약하면, 가역적인 기도의 염증질환이다. 가역성 변동성(vary overtime in intensity)은 COPD와 구분되는 중요한 특징 중 하나이다. 천식 환자는 증상이 심할 때가 있지만, 때로는 약을 줄이거나 거의 안 써도 편안하게 지내기도 한다. 실제 연구에서 환자는 증상이 심할 때 약을 더 찾는 경향이

있으며, 반면 증상이 별로 없을 때는 임의로 약을 줄이고 안 쓰기도 한다³. 이런 천식의 특징을 활용한 치료 방법으로 ICS/formoterol을 구제약으로 사용하며 용량을 늘리는 SMART 혹은 MART (Single maintenance and reliever therapy)가 있다. 이는 formoterol의 속효성 특성을 활용하고, ICS의 염증을 줄이는 성질까지 활용한 것으로, 여러 연구를 통해 SMART 요법은 적은 ICS 용량으로도 고정 용량(fixed dose)에 비해 기관지 염증을 줄이고, 삶의 질을 개선하며 급성악화 및 의료 비용을 줄이는 데에 효과가 있음이 입증되었다^{4,5}. 이 근거들을 바탕으로 GINA 2019에서는 기존의 필요시 Short active beta2 agonist (SABA) 대신 필요 시 ICS/formoterol을 쓰는 것을 step 1 천식의 1차 치료로 인정하였다⁶.

천식의 가역성 및 변동성은 자연 경과로도 이어진다. RHINE 연구는 1945년에서 1975년에 태어난 21,802명의 피험자를 입적한 관찰 연구로 2년 이상 투약 없이 천식의 증상이 없는 경우를 관해(remission)로 정의하였다⁷. 이 연구에 따르면, 출생 연도에 따라 17.9~22.5%에서 천식 관해를 보였으며, 금연을 하고 지난 12개월 동안 천식의 증상이 없었던 사람들이 보다 관해가 잘 일어났다. 맬버튼 천식 코호트는 천명음이 있는 7세 아동을 입적하여 50세까지 매 7년마다 추적하였다. 매 7년마다 20% 정도의 환자들이 관해가 일어나는 것을 확인하였으며, 특히 21세부터 관해가 증가함을 보였다⁸. 이렇듯 천식은 악화될 수도 있지만, 일부 환자는 ICS 등의 천식약이 없이도 상당 기간 어찌면 평생동안 특별한 증상의 재발없이 잘 지낼 수 있는 ‘변동성’ 있는 질환임을 알 수 있다.

2. ICS 유지의 근거: 끊으면 어떻게 되는가?

ICS를 끊을 수 있을지 확인하기 위해서는 유지의 근거들을 확인해야 한다. ICS의 용량을 줄였을 때의 경과를

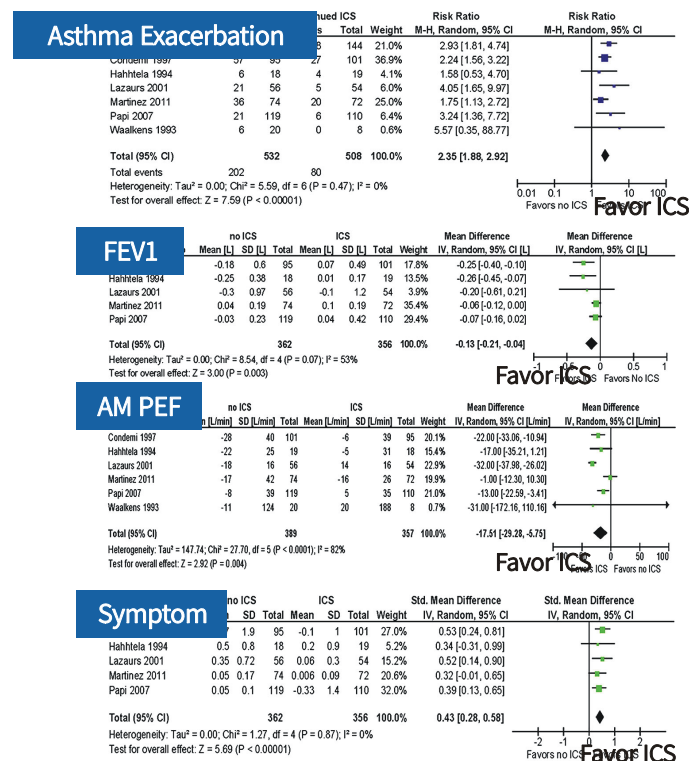


Figure 1. Meta-analysis about the impact of inhaled corticosteroid (ICS) withdrawal. Maintenance of ICS is better than withdrawal in acute exacerbation, lung function and symptom. Meanwhile, these studies were performed for whole asthmatics without consideration of phenotypes. Modified from J Allergy Clin Immunol 2013;131:724-9¹⁰.

본 메타 분석에서 ICS는 50~85% 정도 감량하였고, 급성악화, 폐기능(forced expiratory volume in one second, FEV₁), 오전 최대 기류 속도(AM PEF), 증상 등에서 AM PEF를 제외하고는 유의한 차이를 보이지 않았다⁹. 반면, ICS를 끊었을 때의 경과를 본 메타분석에서 급성악화, 폐기능(FEV₁), 오전 최대 기류 속도, 증상 등 모든 면에서 통계적으로 악화됨을 확인하였다(Figure 1)¹⁰. 이 메타분석의 대표 연구를 보면 Haahtela 등이 수행한 연구에서 budesonide가 terbutaline에 비해 기관지 과민성이 적었으나, budesonide를 끊으면 기관지과민성은 증가하고, 이는 terbutaline을 쓰다가 budesonide로 바꾼 집단에 비해 더욱 떨어짐을 보였다¹¹. Lazarus 등이 수행한 연구에서 6주간 ICS 혹은 ICS/LABA로 run-in 기간을 가진 후에 세 그룹으로 나누어 placebo / salmeterol (LABA) / triamcinolone (ICS)을 투여하였다. 이 연구에서 ICS군은 LABA나 Placebo군에 비해서 FEV₁, PC20, reliever의 사용 등에서 더 좋은 결과를 보였으며, 오전 PEF에서는 LABA와 비슷한 결과를 보였다¹². Martinez 등이 연구한 TREXA 연구에서 continuous ICS가 rescue ICS에 비해 첫 급성악화까지의 시간을 늘였다. 이렇듯 장기간 천식을 관찰한 연구에서 일관되게 ICS를 지속한 것이 그것을 끊거나 reliever로 사용한 것에 비해 악화, 기관지과민성, 폐기능 등에서 좋은 결과를 보인다¹³. 단, 이 연구의 한계는 run-in period가 4~6주로 비교적 짧아 충분한 천식의 조절 기간을 가졌다고하기에는 짧으며, 집단을 나누지 않고 전체적인 risk를 비교하여 이전의 연구들에서 보듯, ICS없이 상당 기간 동안 안정적으로 있을 것으로 기대되는 집단에 대해 별도의 분석은 이루어지지 않았다.

3. ICS 평생 안전한가?

ICS는 흡입을 하게 되면 폐에 8~30% 정도 축적되고, 나머지는 소화기관을 통해 흡수되어 간에서 분해가 되면서 전신 혈류를 돌게 된다. 따라서 양은 적지만 스테로이드가 가지고 있는 일반적인 부작용은 다 가지게 되며, 단기 부작용으로 기침, 변성, 구강 백태, 코티솔 분비 장애 등이 있으며, 중기 부작용으로 Hypothala-

Table 1. Side effect of inhaled corticosteroid

Short-term effects	Cough
	Dysphonia
	Thrush
	Suppression of basal cortisol secretion
	Suppression of ACTH and CRH secretion
	Suppression of lower leg growth
	Suppression of bone formation
	Sex hormone suppression
	HPA axis suppression
	Linear growth velocity reduction
Intermediate effects	BMD reduction
	Weight gain
	Cushing syndrome
	Mood swings, psychosis
	Hypokalemia
	Hyperglycemia
	Dermal thinning and skin bruising
	Glaucoma
	Adrenal insufficiency and crisis
	Growth suppression
Long-term effects	Failure to attain expected adult height
	Osteoporosis and fractures
	Cataracts

mus-Pituitary-Adrenal 축(HPA axis) 억제, 성장 장애, 골밀도 감소, 저칼륨혈증, 당뇨, 명, 백내장 등이 있고, 장기적으로는 부신기능 억제, 성장 저하, 골다공증, 백내장 등이 있다(Table 1)^{14,21}. HPA axis의 억제는 ICS를 투여한 직후부터 나타나 4~6시간 후부터 가장 떨어지게 되며, 현재 시판되고 있는 용량에서도 일어난다. 이런 HPA axis의 억제는 지용성인 fluticasone에서 가장 크게 나타나며, 골밀도 감소는 36개월 썼을 때 통계적으로 유의하게 나타났다. 골절도 통계적으로 메타분석에서 유의하게 증가하는 것으로 나왔다. ICS의 용량이 증가할수록 백내장이 증가하고 성장도 둔화됨이 나왔다. 결핵은 우리나라 건보 데이터 분석에서 ICS가 발병을 증가시키는 것이 확인되었고, 피부가 얇아지고 멍드는 현상도 나타나게 된다.

4. ICS withdrawal: 그 이후의 대안에 대해

2018년 New England Journal of Medicine (NEJM)에는 2개의 SYGMA 연구가 게재되었다^{22,23}. 내용을 요약하면, mild asthma에서 ICS를 유지하는 것이 천식 조절에는 가장 좋지만 급성악화의 발생에서는 ICS 유지와 필요 시 ICS/LABA (formoterol)을 쓰는 집단 간에 차이가 없었다. 이는 step 2에서 조절이 잘 되는 환자에게서 ICS를 유지하는 대신 pm ICS/LABA를 사용해 볼 수 있는 하나의 근거가 된다. 또 다른 연구에서 지난 4주간 SABA를 reliever로 하루에 2회 이하로 사용한 천식 환자를 대상으로 연구하였을 때, 필요 시 ICS/LABA를 사용하는 것이 first severe exacerbation에서 더 좋은 결과를 보였다²⁴. 이상의 결과를 볼 때 조절이 잘 되는 천식 환자를 step down을 하면서 필요 시 ICS/LABA 치료는 ICS 유지의 좋은 대안으로 자리잡게 된다.

5. 요약 및 제언

ICS는 천식에서 사망률을 줄여준 유일한 치료로서 그 유지는 중요하다. 그러나 천식은 변이성이 있으며, 관해가 일어나기도 한다. ICS는 장기간 사용할 경우 그에 따른 부작용 및 경제적 비용도 무시할 수 없다. 또, 최근의 여러 연구들에서 필요 시에만 ICS/LABA를 사용하는 치료가 ICS를 유지하는 치료에 상응하는 결과들을 보여주었다. 이상의 결과들을 볼 때 천식이 최소한의 ICS 유지 요법으로 상당기간 잘 조절될 때, 필요 시 ICS/LABA를 사용하는 치료를 대안으로 끊는 것을 고려해볼 수 있다.

References

1. Global Initiative for Asthma. 2014 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014.
2. Global Initiative for Asthma. 2011 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2011.
3. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 2006;6:13.
4. 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.
5. Hozawa S, Terada M, Haruta Y, Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. Pulm Pharmacol Ther 2016;37:15-23.
6. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019.
7. Holm M, Omenaas E, Gíslason T, Svanes C, Jøgi R, Norrman E, et al. Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). Eur Respir J 2007;30:62-5.
8. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1572-8.e3.
9. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after

- reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510-6.
10. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
 11. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
 12. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
 13. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.
 14. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78; quiz 479.
 15. Brown PH, Matusiewicz SP, Shearing C, Tibi L, Greening AP, Crompton GK. Systemic effects of high dose inhaled steroids: comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993;48:967-73.
 16. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
 17. Wilson AM, Dempsey OJ, Coutie WJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Importance of drug-device interaction in determining systemic effects of inhaled corticosteroids. *Lancet* 1999;353:2128.
 18. Lung Health Study Research Group, Wise R, Connett J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
 19. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1451-8.
 20. Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27:1168-74.
 21. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
 22. 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.
 23. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N1, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
 24. 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.

X 위생 가설(Hygiene Hypothesis)과 천식강성윤¹, 박소영²¹가천대학교 의과대학 가천대학교길병원 호흡기알레르기내과, ²건국대학교 의과대학 건국대학교병원 호흡기알레르기내과

The hygiene hypothesis was first proposed in 1989 by David Strachan, who observed an inverse correlation between hay fever and the number of older siblings. Reduced family size and subsequent decreased microbial exposure lead to allergic diseases by the defects in the establishment of immune tolerance. Although the hygiene hypothesis in asthma and allergic diseases is supported by epidemiological and immunological evidence, some evidence does not provide unequivocal support for the hygiene hypothesis. In this review, we summarize the recent evidence for and against the ‘hygiene hypothesis’ and identify causal association across studies, along with discussing future research.

Key Words: Hygiene hypothesis, Asthma, Atopy, Infections

Corresponding author: So-Young Park, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-5066, Fax: +82-2-2030-5009, E-mail: raina821563@gmail.com

1. 서론

천식은 소아 및 성인 모두에서 흔한 만성 기도 염증 질환으로 전세계적으로 유병률과 사회경제적 부담이 증가되는 대표적인 알레르기 질환이다¹. 천식은 환경과 유전적 소인의 복합적 상호 관계에 의하여 나타나는데, 최근 공해, 흡연, 알레르겐에 대한 노출, 음식, 생활 패턴의 변화 및 특정 미생물의 감염 등 환경적 요인이 천식 발생과 관련하여 주목을 받고 있다². 오늘날까지 여러 역학 연구를 통해 천식 유병률 증가를 설명하는 여러 가설들이 제시되고 있지만, 특정 한가지 가설로 설명하기에는 부족한 실정이다. 본 저자들은 천식 유병률 증가를 설명하는 이론으로 오래전부터 논란이 되어오고 있는 위생 가설에 대하여 지금까지 진행되었던 연구들을 중심으로 정리해 보고자 한다.

2. 위생 가설의 이해와 역사

위생 가설(hygiene hypothesis)이란 현대 사회가 점차 핵가족화 도시화되고 일명 “서구화”로 진행하면서, 상수도 위생 개선, 항생제 사용 증가, 백신 접종 등과 함께 감염성 질환이 감소함에 따라 반대로 알레르기 질환이 증가하는 현상이 관찰되어 등장하게 된 가설이다(Figure 1)³. 위생 가설은 오랜 역사를 가진 이론인데, 1989년 Strachan은 영국에서 1958년 3월에 태어난 17,414명을 대상으로 총 16가지의 주산기, 사회적, 환경적 요인과 알레르기 질환 발생의 연관성을 분석하였다. 분석 결과 알레르기 질환의 발생과 알레르기 질환의 증상은 가족의 수 및 형제의 수와 밀접한 관련성이 있었는데, 형제의 수가 많으면 알레르기 질환이 낮은 것을 확인하였

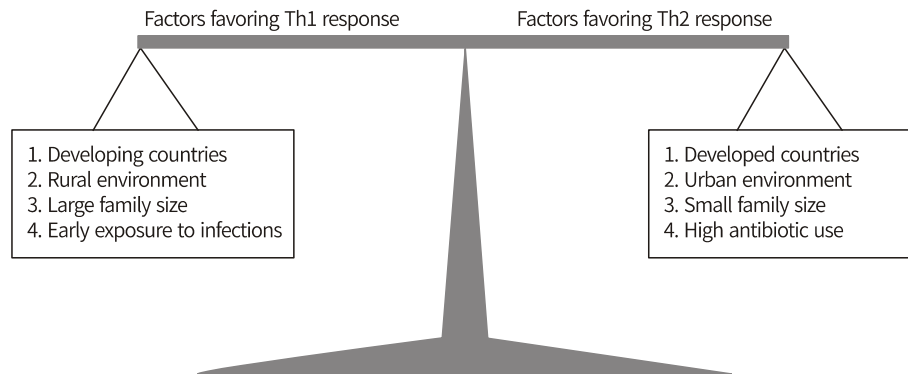


Figure 1. Hygiene hypothesis in asthma and allergic diseases.

다. 그리고 이러한 원인으로 형제가 많으면 획득 감염이 증가하고, 위생적이지 못한 접촉이 증가하게 되어 알레르기 질환이 예방되는 것이라고 추측하였다⁴. 뿐만 아니라, 이후에 시행된 몇몇 연구 결과들도 이러한 가설을 지지하는 것처럼 보였다. 1993년에 홍역과 아토피 피부염과의 연관성을 보인 연구 결과가 있었는데, 총 5명의 아토피 피부염 환자가 홍역에 감염된 이후 4주 내에 80%가 아토피 피부염이 모두 좋아졌으며, 혈청 IgE가 감소하고 면역 세포가 알레르기 자극에 반응이 감소한 것을 보고한 바 있다⁵. 이후 2002년에는 실내 내독소(endotoxin) 농도와 알레르기 질환이 의미 있는 역의 상관관계를 보이는 것을 증명하였다. 이를 통해 실내 내독소의 노출이 알레르기 질환의 발생을 조절해주는 주요한 반응일 것이라고 추정하였다⁶. 그리고 같은 해에 1950년부터 2000년도까지의 감염성 질환의 발생률과 면역 관련 질환들의 연관성을 분석한 대규모의 역학 연구 결과가 소개되었는데, A형 간염, 결핵, 홍역 등의 감염성 질환이 감소함에 따라 천식을 포함한 면역 질환들의 유병률이 역으로 크게 증가하는 것을 확인할 수 있었다⁷.

위생 가설을 뒷받침하는 기전으로는 T-cell의 불균형으로 설명할 수 있다. Th1 반응과 Th2 반응은 서로 길항 작용을 하면서 균형을 유지하고 있는데, Th1/Th2 반응의 불균형이 발생하여 Th2 방향으로 치우치게 되면 알레르기가 발생한다는 가설이다. 태아는 임신기간에 모체의 면역을 피하기 위해 Th2 면역 반응을 유도하게 되며 이러한 방향성은 출생 후 환경에 노출되면서 서서히 Th1 반응을 키워 균형을 맞춰가게 된다. 특히 자연분만을 통한 모체의 세균 노출, 모유 수유로 인한 피부 세균 노출 등으로 Th1 반응이 키워지게 되고 이를 통해 점차 Th1과 Th2가 균형을 이루게 되는데, 이러한 미생물 자극의 감소가 발생하면 면역억제 기능을 하는 조절(regulatory) T 세포(Treg cells)의 기능도 감소하게 되고 이로 인해 무해한 호흡기 항원에 대해 면역관용 대신 Th2 면역반응이 나타난다는 것이다(reduced immune suppression). 항원특이 Th2 반응은 Th1 사이토카인(IFN, IL-12)뿐만 아니라 면역억제 사이토카인(IL-10, TGF- β)에 의해서도 이중으로 억제받는 것으로 알려져 있으며, 이러한 사이토카인들은 면역체계의 만성적이고 반복된 자극에 의해 유도되기 때문에 미생물에 대한 노출의 감소가 이러한 사이토카인들의 분비를 감소시켜 알레르기를 유발하는 것으로 생각할 수 있다. 아울러 미생물 노출의 감소에 따른 내독소 노출(Lipopolysaccharide, LPS) 및 조절 T 세포(Treg cells)의 기능 감소가 Th1/Th2 반응의 불균형을 초래하여 알레르기 질환이 발생한다는 이론도 있다⁸.

3. 위생 가설을 뒷받침하는 다양한 근거

1) A형간염과 알레르기 질환

1950년대에 비해 현대에서 많이 감소한 질환 중 대표적으로 A형 간염(Hepatitis A, HAV)이 있다. 이 A형 간염은 대표적인 fecal to oral 감염 질환으로 비위생적인 환경과 단체생활 등과 밀접한 관련이 있다. Matricardi 등이 33,944명을 대상으로 1988~1994년에 미국에서 실시한 국민건강영양조사(NHANES III) 자료를 바탕으로

알레르기 비염과 천식의 유병률을 분석하였는데, HAV 혈청 항체와 의미 있는 상관관계가 있는 것을 밝혔다. HAV seropositive, 즉 HAV 감염을 통해 면역성을 획득한 그룹이 HAV seronegative에 비해 알레르기 비염 및 천식의 유병률이 의미 있게 낮았다⁹.

2) 소아 항생제 사용과 천식의 발생

어린 시절에 항생제에 노출된 경우 알레르기 질환이 증가한다는 것은 많은 연구에서 보고된 바 있다. 국내에서도 2006~2015년의 심평원 자료를 분석하였을 때, 총 5,626,328명의 대상자를 분석한 결과, 7세 이전에 항생제에 노출된 경우 천식의 발생이 증가하고, 특히 항생제를 사용한 기간에 따라 더욱 발생 위험도가 의미 있게 증가하는 것을 확인하였다¹⁰. 다른 연구 그룹에서도 유사한 결과를 보여주었는데, Hirsch 등이 30,060명의 미국 소아를 대상으로 한 연구에서 출생 1,000일 미만(3세 내외)의 어린아이에서 항생제 사용에 따른 천식 발생 위험도가 매우 높았고, 항생제의 종류도 광범위 항생제를 사용한 경우에서 더욱 높은 것으로 확인되었다¹¹.

3) 다양한 면역 기전

위생 가설은 감염성 질환과 역의 상관관계로 천식이 발생하는 것을 밝히는 이론이다. 이를 면역학적인 기전에서 설명하고자 한 연구들이 있다. 이러한 이론들은 면역이 형성되는 초기의 감염으로 인한 기억 세포의 역할로 대부분 설명되고 있다. 감염이 발생하면 방어기전으로 골수에서 단핵구가 폐로 유입되는데, 이 때 resident alveolar macrophage로 변환되고, 이는 기억(memory)으로 인해 Th2 염증을 유발하지 않는다는 연구 결과가 있다¹². 또한 NKT cell이 면역 조절과 관련성이 높다는 것은 잘 알려져 있는데, 영아기에 폐감염이 발생한 경우 NKT cell이 suppressive NKT cell로 치우치면서 stimulatory NKT cell의 분율이 감소하게 되고 이를 통해 Th2 염증을 줄여 천식이 예방된다는 이론도 있다¹³.

4. 위생과 감염을 넘어, 위생 가설의 도전

앞서 보인 위생 가설의 근간이라 할 수 있는 감염 질환과 천식질환 발생의 상관성이 항상 성립하는 것은 아니며, 이러한 이론에 의문을 제기하는 연구들도 있다.

1) 경제 수준 및 거주 지역 간의 천식 발생 차이

경제 발전의 정도에 따라 선진국에서는 알레르기 질환의 유병률이 현저하게 증가한 반면, 개발도상국에서는 알레르기 질환이 적게 발병하는 역학적 특징이 관찰되었다. 같은 국가 내에서 도시와 농촌 지역간 천식 및 알레르기 질환 유병률도 선진국과 개발도상국의 모습이 유사한 형태로 보고되었다. 그러나 Lai 등과 Asher 등이 국제 소아천식 및 알레르기 질환의 역학조사(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC phase I, III) 결과를 분석하였을 때 선진국에서는 천식 유병률 증가가 보이지 않거나 줄어드는 반면에 개발도상국인 경우 오히려 증가되는 추세로 나타났으며, 중증 천식 비율도 선진국에 비해 높게 보고되었다^{14,15}. 이러한 선진국과 개발도상국 간의 천식 발생률 차이는 도시화, 산업화에 따른 양상이기보다는 천식 질환에 대한 낮은 인지도 및 진단/치료의 부재로 인한 결과로 해석되고 있다. 선진국에서도 천식 발생이 국가별로 다양하게 나타나 천식 발생과 관련이 없거나 유병률이 낮게 보고되기도 하며 같은 국가에서도 거주지 형태(도시와 농촌)나 농촌 환경 노출 시기(최근 접촉과 소아 시기 접촉)에 따라 서로 상이한 결과가 존재했다¹⁶. Cooper 등이 개발도상국인 남미 에콰도르에서 학동기 소아들을 대상으로 시행한 단면 연구에서 도시지역과 농촌 지역간 천식 증상 유병률은 농촌지역이 높았으며 천식 증상과 관련된 위험 인자 분석에서 순위 형제자매가 없거나 위생 상태가 좋을수록 천식 증상 발생의 위험성이 더 높았다¹⁷.

2) 형제자매 유무와 천식 발생의 관련성

위생 가설은 전체 형제자매 수가 많을수록 Th2 반응이 조절되면서 알레르기 질환 발생이 감소하는 것으로 설명하고 있으며 감염질환의 노출과 횟수의 증가가 이러한 반응을 조절하는 주된 요인으로 제시되고 있다. 하지만 ISAAC phase III 결과를 다른 변수(성별, 경제력, 형제자매 수 등)를 보정하여 후향적으로 분석한 결과 형제자매 수나 순위 형제자매에 따라 최근 발생된 천식 증상이나 천식 진단율에 있어 유의한 상관관계를 보이지 않았다¹⁸. Gurka 등이 천식 발생 예측 모델을 통해 미국의 소아 939명을 대상으로 장기적으로 추적관찰 했을 때 육아 시설에서 여러 소아들과 함께 지내는 경우, 같은 또래의 소아들과 접촉 기회가 많을수록 천식 발생은 줄어드는 모습을 보였으나 어느 정도 접촉 이후에는 오히려 증가되는 U자 형태를 이루고 있었다¹⁹. 이처럼 형제자매의 수와 서열 관계에 따라 결과는 다양하게 도출될 수 있음이 확인되었고 위생 가설이 가지고 있는 형제자매의 관련성에 대한 제한점을 보여주는 대표적인 예라 할 수 있겠다.

3) 미생물 노출과 천식 발생의 관련성

미생물의 종류, 동반 노출에 따라 위생 가설을 뒷받침하거나 오히려 다른 결과를 나타내기도 한다. Bisgaard 등이 321명을 대상으로 진행했던 덴마크 출생 코호트 연구에서 생후 1개월 때 하인두에서 채취한 체액을 분석한 결과 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 중 하나라도 동정이 되는 경우 생애 첫 천식 증상 발생, 증상 지속 및 급성 악화 그리고 천식 입원은 유의한 상관관계를 보였으며, 상기 균에 집락화(colonization)된 경우 5세때 천식으로 진단되는 비율은 집락화되지 않은 군에 비해 5배 증가되는 것으로 분석되었다²⁰. Olenec 등이 6~8세 미국의 소아 환자 58명을 대상으로 진행했던 연구에서 감기 유행 시기에 비좁은 침상을 통해 바이러스를 동정하였을 때 환자의 절반정도가 호흡기 바이러스가 검출되었으며 그 중에 Rhinovirus는 70% 이상 확인되었다²¹. 호흡기 바이러스에 노출된 환아는 그렇지 않는 환아에 비해 감기증상 및 천식증상이 더욱 악화되는 특징을 보였고 특히 아토피 성향을 가지고 있는 천식 환아인 경우에 증상의 중증도가 높아지는 경향이 있었다. Jackson 등이 259명을 대상으로 진행했던 미국 출생 코호트 연구에서 출생 이후 3세 사이에 천식 증상을 동반하면서 Respiratory syncytial virus, Rhinovirus에 노출된 경우에 6세에 천식 발생 위험도는 각각 3배, 10배 높은 것으로 보고되었고 특히 rhinovirus 노출에 따른 영향력은 흡입 항원의 감작에 따른 영향력 보다 3배 이상 천식 발생에 기여하는 것으로 나타났다²². 최근 Kloefer 등이 미국에서 시행한 바이러스와 병원균의 동반 감염에 따른 천식 증상 발생 및 악화 관련 연구에서 4~12세 천식 환아 166명, 정상군 142명 대상으로 Rhinovirus 유행 시기에 비좁은 침상을 통한 바이러스 및 병원균의 동정 결과를 비교해 봤을 때 Rhinovirus와 같이 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 중 하나라도 노출된 경우 천식 증상 발생 및 악화 위험도가 유의하게 높았다²³. 기생충 감염에 따른 천식 발생에 있어 Palmer 등이 8~18세 소아 2,164명을 대상으로 중국에서 시행한 연구에서 장내기생충인 회충(*Ascaris lumbricoides*) 감염과 천식 발생은 양의 상관관계를 보였고²⁴, Ferreira 등이 6~59개월 606명 소아를 대상으로 아마존 지역에서의 시행한 연구에서도 장내 기생충 감염 및 개회충(*Toxocara*) 혈청검사 양성 반응인 경우 천식 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다²⁵. 메타 분석에서 장내 기생충감염에 따른 천식 발생 위험도는 유의하지 않은 것으로 나타났으며 개회충 감염(개회충 혈청 검사 양성)군에서는 오히려 천식 발생의 위험이 증가되는 것으로 보고하였다^{26,27}. 특정 진균에 노출되는 경우(*Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus*) 소아 천식 발생을 높이는 것으로 메타 분석을 통해 확인되기도 했다²⁸. 미생물 노출을 비롯하여 미생물 무리로부터 생성되는 대사산물이나 구성 요소도 천식 발생 과정에 있어 영향력을 미치는데 그람 음성세균에서 유래되는 lipopolysaccharide (LPS)가 대표적이다. LPS는 그람 음성세균에서 유래되는 내독소로 인체에 고농도로 노출되었을 때 인체의 면역반응을 Th1으로 유도해서 알레르기 질환을 예방한다고 보고 있다²⁹. 이를 뒷받침하는 역학 연구도 보고된 바 있으나 고농도의 내독소 노출이 영유아 시기에 반복적인 천식증상과 악화에 관여한다는 연구 결과도 있다. Bolte 등이 1,942명을 대상으로 진행했던 독일 출생 코호트 연구를 통해 생후 3개월에 측정한 내독소의 양과 이후 2세까지 천식 증상 및 아토피 피부 증상의 발생 여부를 확인한 바 있다. 이 연구에서

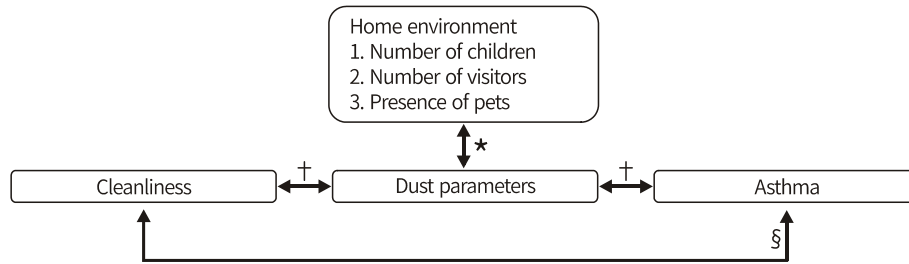


Figure 2. Associations of dust parameters with asthma. *positive association; †Inverse association; § No association.

소아 부모가 아토피를 가지고 있을 때 내독소에 고농도로 노출될 경우 천식 증상의 악화 및 흡입 항원의 감작률이 유의하게 높았다³⁰. Celedón 등이 440명을 대상으로 진행했던 미국 출생 코호트에서 생후 2~3개월에 측정된 내독소 양과 7세에 진단된 천식과의 상관관계를 확인하였을 때 내독소 노출도가 높을수록 7세때 천식진단 및 후기 천식의 위험도를 각각 3배, 5배 높였으며 1~7세 사이 아토피 및 알레르기 질환 발생 위험도도 높게 나타났다³¹.

4) 위생의 차이와 발생의 관련성

위생 가설이라는 용어가 가지고 있는 의미대로 청결하고 깨끗한 생활환경이 알레르기 질환을 발생하게 하는 것일까? 이에 대한 답을 얻을 수 있는 연구로는 Weber 등이 399명을 대상으로 진행했던 독일 출생 코호트 연구가 있다³². 1999년~2001년 출생 소아를 포함하여 553가구를 모집하여 8~11세까지 추적관찰을 진행하였으며, 집안 청결정도(개인 및 가정의 위생관리 정도), 먼지 및 미생물의 대사산물(Endotoxin, Muramic acid) 농도 그리고 천식발생과의 관련성에 대하여 각각의 상관관계를 파악하고자 하였다. 그 결과 내독소의 양은 자녀의 수와 외부인의 출입 및 반려 동물의 소유에 따라 증가되었다. 거실 바닥이나 침구에서 확인된 먼지 지표 중 생후 3개월째 침구에서 측정된 내독소 및 거실에서 측정된 Muramic acid 양이 늘어남에 따라 천식 발생은 줄어들었다. 아울러 개인의 청결도가 높을수록 거실 바닥이나 침구에서 확인된 먼지 및 내독소의 양은 줄어드는 것으로 나타났다. 흥미롭게도 개인의 청결도는 먼지나 내독소의 양과 상관관계를 보이며 먼지나 내독소의 노출은 천식 발생에 영향을 미치지만 개인 및 가정의 청결 정도는 천식 발생과 아무런 연관성이 없었다. 즉 개인이나 주변 환경의 위생상태가 천식의 발생과 직접적인 관련성은 없다는 사실을 보여주는 연구였다 (Figure 2). 따라서 위생 가설은 청결함과 불결함이라는 위생의 관점에서 천식 발생을 해석할 것이 아니라 청결함과 불결함 사이에 나타나는 여러 유전적 요인, 환경적 요인 그리고 면역학적 요인들의 끊임없는 상호작용으로 나타나는 결과로 이해해야 할 것이며 천식 발생에 있어 지나치게 깨끗함과 불결함에 대하여 해석에 주의가 필요하겠다.

5. 결론

지난 30여년간 천식을 비롯한 알레르기 질환의 증가 현상을 Th1/Th2 반응의 불균형으로 나타나는 위생 가설을 통해 적절히 설명할 수 있었다. 특히 위생 가설은 면역체계가 갖춰져 가는 소아 시기에 자연적으로 발생하는 감염과 미생물의 노출로 인하여 천식을 포함한 알레르기 질환과 관련된 면역체계에 영향을 준다는 내용으로 현재까지 많은 연구들이 이루어졌고, 알레르기 질환 발생의 청사진을 제시하였다는 점에서 의미있는 가설이라 할 수 있겠다. 하지만 천식 발생 병인을 위생가설로만 설명할 수는 없으며, 앞에서 언급한 연구결과를 통해 천식 발생이 위생 가설에 의해 설명되지 않는 점도 있으므로 앞으로 철저한 검증이 필요하겠다. 최근에는 Microbiome 연구를 통해 미생물 군집의 불균형 및 다양성이란 관점에서 위생 가설을 수정, 보완하려는 노력들이 있으며³³, 미생물 총의 다양성 감소와 미생물 구성의 변화 및 새로운 면역학적 기능의 발견으로 천식 발생

기전을 밝히는데 새로운 지식을 제공할 수 있을 것이다.

References

1. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130(1 Suppl):4S-12S.
2. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15025.
3. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001;1:69-75.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
5. Kondo N, Fukutomi O, Ozawa T, Agata H, Kameyama T, Kuwabara N, et al. Improvement of food-sensitive atopic dermatitis accompanied by reduced lymphocyte responses to food antigen following natural measles virus infection. *Clin Exp Allergy* 1993;23:44-50.
6. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.
7. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
8. Haspeslagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol* 2018;54:102-8.
9. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
10. Kim DH, Han K, Kim SW. Effects of antibiotics on the development of asthma and other allergic diseases in children and adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:457-65.
11. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2017;47:236-44.
12. de Laval B, Sieweke MH. Trained macrophages support hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017;18:1279-80.
13. Chuang YT, Leung K, Chang YJ, DeKruyff RH, Savage PB, Cruse R, et al. A natural killer T-cell subset that protects against airway hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:565-76.e7.
14. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83.
15. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
16. von Mutius E, Radon K. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:631-47, ix-x.
17. Cooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, Chico ME, Santos DN, Rodrigues LC, et al. Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;69:232-9.
18. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45:126-36.
19. Gurka MJ, Blackman JA, Heymann PW. Risk of childhood asthma in relation to the timing of early child care exposures. *J Pediatr* 2009;155:781-7.e1.
20. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
21. Olenec JP, Kim WK, Lee WM, Vang F, Pappas TE, Salazar LE, et al. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1001-6.e1.

22. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
23. Kloefer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1301-7.e1-3.
24. Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1489-93.
25. Ferreira MU, Rubinsky-Elefant G, de Castro TG, Hoffmann EH, da Silva-Nunes M, Cardoso MA, et al. Bottle feeding and exposure to *Toxocara* as risk factors for wheezing illness among under-five Amazonian children: a population-based cross-sectional study. *J Trop Pediatr* 2007;53:119-24.
26. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514-23.
27. Li L, Gao W, Yang X, Wu D, Bi H, Zhang S, et al. Asthma and toxocariasis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:187-92.
28. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R; mould ANSES working group. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev* 2018;27.
29. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:189-96.
30. Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:770-6.
31. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TA, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-9.
32. Weber J, Illi S, Nowak D, Schierl R, Holst O, von Mutius E, et al. Asthma and the hygiene hypothesis. Does cleanliness matter? *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:522-9.
33. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *Immunotargets Ther* 2015;4:143-57.

투 고 규 정

1. 일반적 사항

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

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

2. 연구 및 출판윤리규정

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

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

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

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

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

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

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 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, 증설, 증례, Image of the Month, 독자편지 등으로 논문의 유형을 표기한다.

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

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

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

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

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

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

· 초록(Abstract)

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

· 중심 단어(Key words)

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

· 서론(Introduction)

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

· 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

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

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

· 결과(Results)

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

· 고찰(Discussion)

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

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

· 감사의 글(Acknowledgements)

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

· 참고 문헌(References)

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

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

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) Lee¹는-. --이다^{2,3,5}. --하며^{1,2},

· 학술지 기재 양식

1) 학술지

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

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

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

2) 단행본

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

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

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

· 단행본 중의 장

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

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

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

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

· 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.05$.

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

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

• 그림(Figure)

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

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

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

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

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

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

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

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

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

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

E-mail: oldrf@oldrf.org

저자 Check List

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

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

1. 원고형식

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

2. 표지

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

3. 영문초록

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

4. 본문

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

5. 참고문헌

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

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

☐

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

☐

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

☐

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

☐

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

순서대로 사용하여 작성하였습니까?

☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

☐

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

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

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

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

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

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 _____

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 8, Number 1 January, 2020

발 행 일: 2020년 1월 21일

편 집 장: 오연목

편집위원: 김덕겸, 김우진, 나승원, 박용범, 박혜윤, 이성순, 이세원
이수민, 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

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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



폐쇄성폐질환 연구원

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)