

목 차

I. COPD 분야에서 오믹스 연구의 최신동향	49
김우진 (강원대학교 의과대학 내과학교실)	
II. Innovation in Inhaler Devices	53
유정민, 나승원 (울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과)	
III. Impacts of New Inhaler Devices on Clinical Outcomes in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	60
조유지 (경상대학교병원 호흡기내과, 경상대학교 의과대학 내과학교실)	
IV. Optimal Management of Mild Asthma	65
이태훈 (울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과)	
V. Role of Microbiome and Nanovesicles in Asthma and COPD	75
양진호, 김윤근 ((주)MD헬스케어)	
VI. 기도 질환과 영양, 그리고 마이크로바이옴	80
이세원 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
VII. Physical Activity in Patients with COPD	84
김기욱 (부산대학교 의과대학 내과학교실, 부산대학교병원 호흡기알레르기내과)	
VIII. Airway Disease in Elderly; Can We Differentiate Asthma and COPD?	89
정지예 (연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과)	
IX. Treatment of Severe Asthma: Anti-IgE or Anti-Eosinophils?	94
송우정 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 천식-COPD센터 알레르기내과)	
X. Adverse Effect of Current Treatments in Airway Disease	99
박홍우 (서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 알레르기내과)	
XI. Pleuroparenchymal Fibroelastosis의 최신지견	105
Jae Ha Lee ¹ , Jin Woo Song ² (¹ Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, ² Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea)	

I COPD 분야에서 오믹스 연구의 최신동향

김우진

강원대학교 의과대학 내과학교실

Omics study includes genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomics studies. Recent advances in technology of these field enabled omics studies in COPD to understand disease mechanisms, and to identify druggable targets and biomarkers. Here, I describe recent omics studies on COPD. Multi-omics approach is now beginning stage, but will be helpful in subtyping of the heterogeneous disease.

Key Words: COPD, Multi-omics, Genome, Transcriptome, Methylation

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

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kangwon National University, 156, Beakryeong-ro, Chuncheon 24289, Korea

Tel: +82-33-258-9364, Fax: +82-33-255-6567, E-mail: pulmo2@kangwon.ac.kr

1. 서론

오믹스 연구는 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체 연구 등으로 나눌 수 있는데, 오믹스 연구의 방법론이 발전하고 있어, 여러 연구팀에서 이를 이용하여 COPD의 발병 기전을 이해하고 치료 타겟과 바이오마커를 발굴하려는 노력을 하고 있다. 이에 최근 COPD 분야의 오믹스 연구 동향을 살펴보고자 한다.

2. 유전체 최신 연구

최근 여러 인종에서 폐기능에 대한 genome-wide association study (GWAS) 결과를 발표하였는데 이전보다 분석에 포함된 대상자들이 늘어나면서 통계적인 파워가 커졌고, 이전보다 많은 유의한 유전자 부위가 폐기능과 연관이 있는 것으로 밝혀지고 있다^{1,2}. 가장 최근에 발표한 논문에 따르면 3만 5천여명의 COPD 환자와 22만명의 대조군을 이용하여 82개의 genome-wide하게 유의한 부위를 찾았고³, 이는 2017년에 발표된 내용보다 두배 이상의 COPD 환자를 대상으로 분석한 결과로 COPD 질환을 이해하는데 도움이 될 것으로 보인다⁴. 이번 연구 결과에서 기능적으로 COPD 질환의 기전과 연관이 될 것으로 추정되는 유전자와 관련 pathway, CT 천식과의 중복되는 유전자, 영상으로 측정된 폐기종과 기도두께 등의 측정값들과의 연관성을 추가적으로 분석하여 COPD의 기전을 이해하는 발판을 마련하였다. 또한 개별 SNP로는 COPD를 예측하기 어렵지만 연관성있는 유전부위가 많이 늘어남에 따라 여러 SNP들로 COPD를 예측할 수 있는 방법도 앞으로 개발될 것으로 기대한다.

유전자 발굴 이후에 어떤 SNP가 질환의 원인이 되는지 밝히는 과정이 필요한데, 최근 최신 연구기법을 이용하여 FAM13A의 원인 부위를 찾은 논문이 발표되었다⁵. FAM13A는 우리나라 환자들을 대상으로도 폐기능 및 COPD와의 연관성이 있다는 것이 발표된 바 있고⁶, 동물실험에서 폐에서의 FAM13A 발현 증가가 COPD를 일으키는 기전에 대하여 연구된 바 있는데⁷, 이번 연구에서 massively parallel reporter assay 기법을 이용하여 여러

개의 후보 위치 중에서 rs2013701의 위험 allele을 가지면 실제로 기관지 세포주에서 FAM13A 단백질 발현과 세포 성장에 차이를 보이는 것으로 보고되었다.

폐기능은 유전적인 요인 이외에 여러 가지 환경적인 영향을 받으므로 환경과의 상호작용을 고려해야 한다. 최근 음식 섭취와의 interaction을 분석하여 추가적인 유전자를 발굴한 내용이 보고되었는데, 오메가3 불포화 지방산 섭취와의 상호작용을 고려하여 폐기능 GWAS를 수행한 결과 DPP10 유전자가 유의하게 폐기능과 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다⁸.

앞으로는 NGS 기법이 실용화되면서 whole exome sequencing과 whole genome sequencing을 이용한 연구가 활발해질 것으로 기대된다⁹.

3. 후성유전체 최신 연구

후성유전체는 유전자 발현의 조절과 밀접하게 관련되어 있고, 마이크로 RNA, 히스톤 modification, DNA 메틸화가 발현조절에 관여한다. 이 중에서 DNA 메틸화는 마이크로 어레이 방법이 비교적 표준화되어 있어 연구가 가장 많이 되고 있다. 후성유전체 변화는 장기와 세포에 따라 다른 양상을 보이고, 환경 노출과 나이에 따라 변화하기 때문에 연구를 위해서는 이에 대한 고려가 필요하다.

COPD 및 폐기능과 연관성을 보이는 혈액세포에서의 DNA 메틸화 부위에 대한 연구결과가 여러 인종에서 발표된 바 있다^{10,11}. 혈액의 DNA 메틸화는 비교적 장기적인 질병 발생과정과 연관이 있다는 보고가 있어¹² 노출에 대한 바이오마커 뿐만 아니라 질환의 바이오마커로 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

4. 전사체 연구

COPD 전사체 연구의 최신 동향에 대해서는 지난 호에 윤 등에 의해 자세하게 기술이 되었다. COPD에서 폐기종의 동반 여부에 따라 임상적인 양상이나 예후가 달라질 수 있다는 보고가 있고, 심지어 기류제한이 없는 경우도 예후에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있으나, 폐기종의 명확한 발생 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다^{13,14}. 최근 국내 COPD 환자에서 폐기종 동반 여부에 따라 폐조직의 유전자 발현 양상에 대해 RNA-seq을 통하여 분석한 결과, 폐기종 동반 여부에 따라 폐조직에서 유전자 발현 양상의 차이를 보이는 것을 알 수 있었다¹⁵. 분석을 통해서 폐기종이 동반되지 않은 COPD의 경우는 cell adhesion의 기전이 추가로 작용하는 것으로 드러났다.

폐는 수십 가지 이상의 다양한 종류의 세포로 구성되어 있고, 세포 종류에 따라 다양한 유전자의 발현 양상을 보인다. 지금까지의 전사체 분석방법은 전체 폐조직에서 여러 가지 세포종류의 유전체 발현 평균값 분석으로 이루어진 반면에, 최근에는 단일세포 전사체의 분석 방법이 발전함에 따라 단일세포 전사체 분석이 많이 응용되고 있다¹⁶.

5. COPD에서 멀티오믹스 자료를 이용한 통합분석

혈액과 기관지폐포세척액 등에서 전사체, 마이크로 RNA, 단백질체, 메타볼롬 자료를 수집하여 비흡연 정상인, 폐기능 정상인 흡연 대조군과 COPD 환자를 구분할 수 있는지 분석한 논문이 스웨덴 그룹에서 발표하였는데, 복합분석으로 수집한 오믹스 자료가 많을수록, 적은 수의 샘플수에서 COPD를 분류할 수 있었다고 보고하였다¹⁷. GWAS의 경우 매우 많은 수의 샘플수가 필요하다는 것이 큰 제한점인데 다양한 조직에서 여러 오믹스 자료를 통해 비교적 적은 수의 샘플수에서 연구가 가능하다는 내용은 흥미로운 부분이다. 이 논문에서는 분석 방법으로 similarity network fusion을 이용하였으나, 아직 통합분석에서 어떤 방법이 가장 정확한지는 정립되지 않았으며, 여러 기법이 제안되고 있고 머신 러닝이 분석에 이용되기도 한다. 향후 멀티오믹스 통합분석 연구

방법의 표준화가 필요할 것이다.

6. 결론

COPD GWAS 결과 여러 유전자가 연관성이 있음이 밝혀졌고, 향후 기능적인 의미에 대해 밝힐 필요가 있을 것이다. 그 외 전사체, 후성유전체, 단백질, 대사체 등의 여러 가지 오믹스 기법들이 발전하고 자료들이 축적됨에 따라 통합분석이 가능해지고 있으며, 이를 통하여 질환의 발병기전과 아형을 밝히는데 도움이 될 것으로 기대하고 있다.

References

1. Burkart KM, Sofer T, London SJ, Manichaikul A, Hartwig FP, Yan Q, et al. A genome-wide association study in hispanics/latinos identifies novel signals for lung function. The hispanic community health study/study of latinos. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:208-19.
2. Wyss AB, Sofer T, Lee MK, Terzikhan N, Nguyen JN, Lahousse L, et al. Multiethnic meta-analysis identifies ancestry-specific and cross-ancestry loci for pulmonary function. *Nat Commun* 2018;9:2976.
3. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, Reeve NF, Guyatt AL, Jackson VE, et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat Genet* 2019;51:494-505.
4. Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, Bossé Y, Shrine N, Artigas MS, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2017;49:426-32.
5. Castaldi PJ, Guo F, Qiao D, Du F, Naing ZZC, Li Y, et al. Identification of functional variants in the FAM13A chronic obstructive pulmonary disease genome-wide association study locus by massively parallel reporter assays. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:52-61.
6. Kim WJ, Lim MN, Hong Y, Silverman EK, Lee JH, Jung BH, et al. Association of lung function genes with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2014;192:473-80.
7. Jiang Z, Lao T, Qiu W, Polverino F, Gupta K, Guo F, et al. A chronic obstructive pulmonary disease susceptibility gene, FAM13A, regulates protein stability of β -catenin. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:185-97.
8. Xu J, Gaddis NC, Bartz TM, Hou R, Manichaikul AW, Pankratz N, et al. Omega-3 fatty acids and genome-wide interaction analyses reveal DPP10-pulmonary function association. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:631-42.
9. Qiao D, Ameli A, Prokopenko D, Chen H, Kho AT, Parker MM, et al. Whole exome sequencing analysis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet* 2018;27:3801-12.
10. Lee MK, Hong Y, Kim SY, Kim WJ, London SJ. Epigenome-wide association study of chronic obstructive pulmonary disease and lung function in Koreans. *Epigenomics* 2017;9:971-84.
11. Busch R, Qiu W, Lasky-Su J, Morrow J, Criner G, DeMeo D. Differential DNA methylation marks and gene comethylation of COPD in African-Americans with COPD exacerbations. *Respir Res* 2016;17:143.
12. Chen R, Xia L, Tu K, Duan M, Kukurba K, Li-Pook-Than J, et al. Longitudinal personal DNA methylome dynamics in a human with a chronic condition. *Nat Med* 2018;24:1930-9.
13. Bhatt SP, Washko GR, Hoffman EA, Newell JD Jr, Bodduluri S, Diaz AA, et al. Imaging advances in chronic obstructive pulmonary disease. Insights from the genetic epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPDGene) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:286-301.
14. Oelsner EC, Hoffman EA, Folsom AR, Carr JJ, Enright PL, Kawut SM, et al. Association between emphysema-like lung on cardiac computed tomography and mortality in persons without airflow obstruction: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:863-73.
15. Jeong I, Lim JH, Oh DK, Kim WJ, Oh YM. Gene expression profile of human lung in a relatively early stage

- of COPD with emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2643-55.
16. Chambers DC, Carew AM, Lukowski SW, Powell JE. Transcriptomics and single-cell RNA-sequencing. *Respirology* 2019;24:29-36.
 17. Li CX, Wheelock CE, Sköld CM, Wheelock ÅM. Integration of multi-omics datasets enables molecular classification of COPD. *Eur Respir J* 2018;51.



Innovation in Inhaler Devices

유정민, 나승원

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과

The inhalation route for delivering medications to airways is increasingly common due to its quick onset action and fewer systemic side effects. The benefits of inhaled therapy have long been recognized from ancient time. However, most of noticeable innovations have occurred after introduction of the first pressurized metered dose inhaler (pMDI). During the past 60 years, innovation in inhaler technology continued and accelerated with an advance in science. In this review, we describe three main parts of innovation in inhaled therapy and speculate not only how it may improve outcome of respiratory diseases but also how it can enhance patient adherence to inhalers or the process of self-care.

Key Words: Innovation, Inhaler, Device

Corresponding author: Seung Won Ra, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877, Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: docra@uuh.ulsan.kr

1. 서론

혁신 “Innovation”은 새로운 생각이나 아이디어를 디바이스(device)나 방법의 형태로 새로운 요구사항에 부응하는 새로운 해법의 적용을 뜻하는 단어로 발명과는 약간 다른 의미로 사용된다^{1,2}. 흡입기(inhaler device)에 있어서 innovation은 3가지 분야에서 기대할 수 있는데 디바이스 엔지니어링과 디자인, 화학(chemistry)과 조성(formulations), 그리고 디지털 테크놀로지이다³.

흡입약물 치료는 고농도의 약물을 국소적으로 전신적인 부작용 없이 폐에 직접 도달시킬 수 있는 장점이 있어 기도질환을 가진 환자들에게 매우 중요한 1차 치료제이다. 최근에는 폐가 전신적인 약물투여경로로써 경구 또는 정맥 투여보다 효과와 부작용 면에서 우월하다는 가능성이 제시되고 있다. 사실 이러한 흡입치료의 장점은 수천 년 전부터 인지되고 치료에 사용되었으나⁴, 진정한 흡입기의 innovation은 불과 60년전 후대가 가능하고 사용 편의성이 있는 정량식 흡입기(pressurized metered dose inhaler, pMDI)가 개발되면서 시작되었다. 이후 제약회사들의 막대한 투자로 개발이 가속화되었고 현재는 230개 이상의 디바이스와 약물조합이 사용 가능하다. 1987년 몬트리올 협약 후 대기의 오존층을 파괴할 수 있는 물질들의 사용이 금지되면서⁵, pMDI의 추진제였던 chlorofluorocarbons (CFC)이 hydrofluoroalkane (HFA)으로 바뀌면서 에어로졸 특성들이 괄목할 만한 발전을 이루었다⁶. 이러한 HFA-pMDI 제제들은 약제가 완전히 용해되어 있는 용액(solution)과 녹지 않고 단지 섞여 있는 현탁액(suspension)의 형태로 되어 있는데⁷, 대부분의 solution pMDI는 더 작은 에어로졸을 생성할 수 있어 폐 침착은 증가시키면서 구강내 침착을 줄여 소기도까지 전달할 수 있게 한다⁸. 일부 suspension pMDI들도 천천히 분사되는 특성(plume)을 가지고 있어 목과 구강 인두로의 관성충돌을 줄여서 말초 폐까지

도달할 수 있는 것이 보고되었다⁹.

또한, 몬트리올 협약은 더 효율적인 건조분말흡입기(dry powder inhaler, DPI)와 네블라이저의 개발을 촉구하여 흡입기의 다양성을 가져왔고, 이 시기에 새로운 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS), 지속형 기관지확장제(long-acting β -agonist, LABA) 및 향상된 지속형 항콜린제(long-acting anti-muscarinic agent, LAMA)들이 천식과 COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 치료제로 개발되었다¹⁰. 이외에도 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 당뇨, 신경질환들의 치료제로서도 흡입약물이 개발되고 있다¹¹.

흡입약물의 전달 시스템은 주로 pMDI, DPI 및 네블라이저이었지만 최근에 새로운 흡입기인 soft mist inhaler (SMI)가 추가되었고 디바이스와 formulation의 innovation으로 각광을 받고 있다¹². 네블라이저도 지속적인 발전과 향상이 되고 있으며 기존의 제트(jet) 또는 초음파를 사용한 것과 비교할 때 vibrating mesh 디바이스를 사용한 네블라이저가 훨씬 효율적인 약물전달을 가능하게 하였다¹³. 위에서 열거한 것처럼 흡입기의 innovation은 계속 지속되고 있지만 아직도 더 발전할 수 있는 여지와 기회가 있고 이에 본 종설에서 살펴보고자 한다.

2. Innovation in device engineering and design

pMDI는 HFA 추진제가 도입되면서 innovation의 절정이 있는 후 최근 20년 동안에는 크게 발전은 없었으나, 환자의 폐기능이나 흡입능력에 상관없이 일정한 약물이 분출될 수 있는 정량 밸브의 개발이나 dose counter 개선, breath-actuated device, 방출된 약물 입자크기의 분포에 대한 조절 향상 등 더 개선이 필요한 부분이 있다. 또한 소아와 고령 환자들에 특화된 pMDI 개발도 필요해 보인다¹⁴. pMDI formulation의 가장 큰 개선점 중의 하나는 에어로졸 입자를 더 작게 만들어 직경 2 mm 미만의 소기도까지 도달할 수 있게 한 점이다. 소기도는 천식과 COPD에서 만성 염증이 있다고 알려진 중요한 장소로 인식되고 있어^{15,16}, 효과적인 치료를 위해서는 약물이 소기도와 대기도에 모두 골고루 전달되는 것이 중요하다¹⁷.

최근 흡입기 디자인 부분에서의 가장 큰 innovation은 아마도 SMI (soft mist inhaler)의 개발로 생각한다¹⁸. SMI의 약물 전달 시스템은 추진제 없이 압축된 스프링의 물리적 에너지만을 이용하여 약물 용액을 uniblock을 통과시킨 후 정교한 각도로 충돌시켜서 안개와 같은 흡입가능한 에어로졸로 변화시킨다. Multi-dose이고 pMDI의 장점인 휴대성과 사용 편의성이 있으며 환자의 흡입 노력과 무관하게 에어로졸을 만든다. 또한 SMI는 네블라이저의 장점도 일부 가지고 있는데, 1.5초 이상 천천히 움직이는 미세입자(mist)를 생성하여 환자가 쉽게 흡입할 수 있게 해 준다. 만약 환자가 천천히 깊게 들이쉬는 흡입법을 잘 준수하면 상기도에 유의한 침착 없이 약물 입자가 소기도를 포함한 폐 전체에 잘 도달할 수 있을 가능성이 높다. Respimat 디바이스(Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)는 현재 시장에서 유일한 SMI로 향후 효율적인 전달체계의 장점을 무기로 추가로 SMI 기반 흡입제들이 개발될 가능성이 있으며 디지털 버전도 이에 포함된다¹⁸.

현재 “extrafine particle” 에어로졸 사용에 대한 관심이 증가하고 있는데 이는 mass median aerodynamic diameter가 $2.1 \mu\text{m}$ 이하인 약물입자로¹⁹, 천식과 COPD 환자의 소기도까지 도달하여 치료하는 것을 목표로 하고 있다²⁰. 소기도질환은 천식환자의 ~40%에서 관찰되며²¹, COPD 환자의 ~60%에서 관찰된다²². NEXThaler (Chiesi, Parma, Italy)는 처음으로 개발된 extrafine DPI ICS/LABA 복합제이다²³. 흡입하는 동안 cyclone chamber 내에서 extrafine particle인 약물과 보다 큰 carrier particle이 분리되는 원리이다. 약물 방출은 환자의 최소 흡입유량이 35 L/min에 도달해야 작동이 되고 cyclone 내에서 약물이 carrier particle로부터 분리(de-aggregation)된다. Dose protector는 충분하지 않은 흡입에 의해서는 방출되지 않게 보호되고 있어서 약물의 full dose가 적절한 흡입속도가 되었을 때만 방출되어 효율적인 폐 전달을 도와준다. 또한, 흡입기에는 full dose 피드백 시스템이 있어 환자에게 성공적으로 전체 흡입약물이 전달된 것을 알려 준다.

일반적으로 DPI formulation에 따라서 특화된 디바이스를 사용하므로 새로운 DPI 디바이스를 디자인할 때는 약물 formulation과의 상호작용을 반드시 고려해야 하며, DPI formulation과 디바이스의 발전은 동시에 이루어져야 한다. 이상적인 DPI 조건으로 9가지가 있는데²⁴, 아직까지 모든 조건을 충족한 DPI는 없다. 더 개선된

DPI와 폭넓은 활용을 위해서 현재도 많은 연구들이 진행 중이다. 초기 DPI 디바이스는 디자인 부분에 약점이 있어 약물전달 효율이 감소하여 천식과 COPD 환자 치료를 위한 충분한 양의 약물이 목표 부위까지 도달하지 못하였다. 최근에는 DPI 디바이스들의 innovation으로 훨씬 효율적인 약물전달이 가능하게 되었고 미세입자, 나노입자, 바이오고분자물의 투여를 위한 플랫폼으로 점점 변화하고 있다¹¹. DPI는 환자의 흡입력에 의해 투여되는 흡입기이기 때문에 환자가 디바이스의 내부 저항을 극복할 수 있는 충분한 유속을 만들지 못하면 약물 입자의 불충분한 분리(de-agglomeration)와 이에 따른 효과 감소로 이어질 수 있다는 것이 가장 염려되는 DPI의 단점이다. 이러한 우려로 인해서 환자의 흡입 노력을 줄여줄 수 있는 저항이 낮은 디바이스들이 개발되어 사용할 수 있게 되었고²⁵, 배터리로 작동하는 추진기와 vibrating piezo-electric crystals를 이용하여 약물 입자를 분리시키는 3세대 “active” power-assisted DPI 디바이스들이 만들어지고 있다⁶.

네불라이저 역시 innovation이 이루어지고 있는데, 휴대용 vibrating mesh device와 소프트웨어를 통한 정교한 약물투여 조절(dosing reliability)이 가능하게 되면서 기존의 압축공기를 이용한 제트 네불라이저 또는 초음파를 이용한 네불라이저를 대체하고 있다. 실제 이러한 개선된 기능을 가진 네불라이저는 천식환자를 치료하는 임상시험에 사용되고 있으며²⁶, 많은 양의 에어로졸 낭비 없이 폐 깊숙이 투여되고 폐동맥 고혈압 환자 치료를 위한 전신적인 투여 방법으로도 사용되고 있다²⁷.

3. Innovation in device chemistry and formulations

처음으로 DPI가 도입된 지 50년 이상이 되었고, 이제는 multi-dose 디바이스가 가용하지만, 아직까지도 캡슐 형태의 1세대 single-dose 디바이스들이 널리 사용되고 있다. 컴퓨터를 사용한 유체 역학과 입자공학기술은 새로운 DPI 흡입기와 흡입약제 개발을 촉발하는 관심분야이다²⁸.

다른 약물 투여 방법들처럼 호흡기를 통한 약물 투여에 있어서 나노입자의 활용은 점점 가속화되고 있다. 특히 용해성이 좋지 않은 약물을 전신 투여해야 하는 경우, 질량에 비해 넓은 표면적을 가진 나노입자를 흡입 투여하면 폐 내 흡수되는 곳에서 빠른 약물 방출과 짧은 시간 내에 고농도에 도달 가능하고 mucociliary clearance 또는 대식세포의 탐식에 의한 제거가 적은 이점이 있다²⁹.

DPI formulation에 포함되어 있는 작은 약물 입자들은 서로 엉겨 붙는 응집력이 커서 에어로졸화 되는 것이 어려운데, 이를 극복하기 위해서 상대적으로 입자 크기가 큰 약물운반체인 락토스가 첨가제로 섞여 있다³⁰. 파우더 형태의 항생제 등 고용량으로 투여해야 하는 흡입약물을 개발 및 적용하기 위해서는 부피를 많이 차지하는 크기가 큰 약물운반체가 없어도 되는 DPI formulation이 필요하고, 혁신적인 약물분리 기전과 확산 메커니즘이 필요하게 되었다³¹. 고도화된 단일 입자 공학 기술의 도움으로 흡입하는 동안의 파우더 입자 확산과 입자간 상호작용 기전을 이해할 수 있게 되었고, 이를 조절 가능하게 하기 위한 많은 연구들이 수행되고 있다²⁸. 이러한 노력과 발전들로 인해 많은 carrier-free DPI formulation이 개발되었는데, micronized particles의 soft aggregates 형태인 spheroids, spray drying 방법을 이용한 지질 또는 아미노산의 coated particles, technosphere powder 기술(MannKind Corporation, Westlake Village, CA, USA)을 이용한 흡입 인슐린과 porous particle technology가 포함된다.

최근에 Circassia 제약회사에 인수된 Prosonix (Oxford, UK)사에서 개발한 단일 입자 공학 테크놀로지는 UMAX (Ultrasound Mediated Amorphous to Crystalline transition) 프로세스라는 기술로 흡입 LABA, ICS 및 LAMA와 같은 흡입 약제입자들을 생성하기 위한 micronization 공법에 필적한 대체 방법이다³². 제조사 측은 *in vitro* 실험에서 UMAX formulation이 기존의 micronized 약물들과 비교하여 동등하거나 우월하다고 주장하고 있다.

Technosphere 기술(Afrezza; MannKind Corporation)은 폐를 통해서 인슐린을 전신투여하기 위한 혁신적인 방법이다. 주요 구성성분은 새로운 첨가제인 fumaryl diketopiperazine으로 구형의 크리스털 같은 표면적이 넓은 입자가 매트릭스를 형성하고 있다³³. 흡입 파우더 형태인 technosphere 입자들은 표면적이 넓어 인슐린이

잘 부착되어 쉽게 폐에 도달 가능하고 PH가 6 이상에서 용해도가 높아 빠르게 녹는다. 결국 흡입 후 즉시 흡수되면서 수 분 안에 최고 혈중농도에 이른다. 약물 운반체 입자들도 충분히 작아서 흡입이 잘 되고 흡입 전에 약물과 분리될 필요가 없는 장점이 있다.

Porous particle을 이용한 흡입치료는 또 하나의 각광받는 기술인데 향후 더욱 발전할 가능성이 있다. 사실 이러한 large porous particle (LPP) 테크놀로지는 20년 전에 처음 보고되었으나 최근에 다시 주목받고 있다^{34,35}. LPP는 주로 spray drying or spray freeze drying 기술과³⁵ supercritical fluids의 급속 팽창으로 생성되며³⁶, 밀도가 낮은($<0.1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$) 큰 입자($5 \sim 30 \mu\text{m}$)로서 국소 및 전신적 투여에 모두 활용 가능하다. 입자크기는 크지만 가벼워서 실질적인 aerodynamic diameter는 작아($\leq 4.7 \mu\text{m}$) 폐 깊숙이 침투가 가능하고 대식세포에 의한 탐식이 어려워 지속적인 약물 방출이 가능하다. 나노입자를 포함한 “hybrid” LPP 개념이 Tsapis 등에 의해 소개되었으며³⁷, 기도 내에 투여된 얇은 벽을 가진 큰 LPP로부터 나노입자 약물이 장기간 방출되는 유용한 특성을 갖게 된다. 즉, 미세입자들이 LPP 안에 encapsulated됨으로써 작은 약물입자들 사이의 접촉면을 감소시켜서 응집을 줄이고 흐름을 향상시켜서 고용량의 약물 투여가 가능하다.

Spray drying 기법으로 만들어진 PulmoSpheres (Inhale Therapeutic Systems Inc., San Carlos, CA, USA)는 LPP 기술과 비슷한 porous particle 테크놀로지를 사용하나 입자 크기가 더 작으면서 LPP 에어로졸의 장점을 동시에 가지고 있는 특성을 보인다. TOBI Podhaler 디바이스(Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland)에 사용되었으며, 낭포성 섬유증 환자들의 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 감염을 치료하기 위해서 tobramycin을 흡입 투여하기 위한 방법으로 이용되었다. 흡입 항생제 치료는 최근 광범위한 연구와 개발 덕분에 가능하게 되었는데³⁸, 흡입치료에 의한 항생제 투여는 직접 감염부위에 고용량의 항생제가 도달할 수 있게 하여 효과적이면서 전신 부작용을 줄일 수 있는 기회를 제공한다. 흡입 항생제 투여 후 폐내 농도는 정맥투여 시보다 30배 높다고 동물실험에서 보고되었다³⁹. Tobramycin 외에도 colistin, aztreonam 및 levofloxacin formulation으로 낭포성 섬유증 환자들의 폐감염 치료로 승인이 되었고 다른 흡입 항생제들도 현재 개발 중에 있다³⁸.

4. Innovation in digital technology associated with inhalers

디지털 기술은 매우 빠른 속도로 발전하고 있고, 특히 휴대폰을 이용한 기술은 사람들이 자신의 건강 상태를 감시하기 용이하여 각광받고 있다. 천식을 관리하는 도구 47개를 포함하여 천식과 관련한 휴대폰 앱이 100개가 넘는다고 발표되었고⁴⁰, 자가관리를 도와주고 환자의 치료 순응도를 높이는 데 기여할 것으로 기대되고 있다. 흡입기 사용 감시 기기(electronic monitoring devices for inhalers)는 환자 치료 순응도에 관한 구체적이고 객관적인 정보를 제공하는데, 환자들의 주관적인 보고가 정확하지 않다는 점에서 이 앱들은 치료적 결정을 내리는 데 중요하게 여겨지고 있다. 치료 순응도가 떨어지는 것을 객관적인 방법으로 의사가 정확하게 알면 불필요한 약물의 추가를 막고 환자의 병원 방문 횟수를 줄일 수 있다. 이러한 기술을 적용하는 데 있어 가장 문제가 되는 것은 가격이었지만, 최근 건강관리에서 원격감시가 중요 요소로 여겨지면서⁴¹, 이러한 기술이 점차 공공화됨에 따라 가격은 내려가고 있는 추세이다⁴². 1980년대부터 흡입기 사용 감시 장비가 도입되어 지금까지도 약물 순응도를 평가하기 위해 개발 중이다⁴³. Turbuhaler Inhalation Computer, Electronic Diskhaler, Diskus Adherence Logger는 모든 흡입 날짜와 시간을 기록하여 기구 사용을 객관적으로 감시하고자 했고, SmartMist는 흡입의 방법과 순응도를 함께 인식할 수 있어 smart inhaler 디자인에 획기적인 발전의 사례로 소개되고 있다⁴³.

흡입기 내부에 마이크로프로세서를 병합하는 경우가 증가하면서 환자의 호흡 패턴을 분석하여 폐에 전달되는 약물 용량을 더욱 정확하게 조정하는 것이 가능해질 것이라고도 기대되고 있다⁴⁴. 소위 말하는 “intelligent” 네블라이저 역시 그 활용의 한 예로, AKITA 시스템은 전자 SmartCard를 이용하여 환자의 호흡패턴과 연관시켜 기기를 조절할 수 있는데 jet 네블라이저(AKITA JET; Vectura GmbH, Caating, Germany)와 새로운 mesh 네블라이저(AKITA APIXNEB, AKITA2 APIXNEB; PARI Pharma GmbH, Crafelfing, Germany) 모두 이 방식을 적용할 수 있다. 비슷한 구조로 I-neb adaptive aerosol delivery system (Philps Respironics, Murrysville, PA, USA)이

있는데, 이 기기는 vibrating mesh 네블라이저가 들이쉴 때만 aerosol을 전달한다⁴⁵.

MyAirCoach는 유럽연합의 지원 하에 천식 환자들이 자신의 상태를 관리할 수 있는 시스템을 개발 중으로 현재 그 효용성을 평가하기 위한 임상 시험을 진행 중이다. 이 시스템은 “smart” 흡입기와 환자의 휴대폰이나 태블릿PC의 앱을 연동하여 현재 시판중인 자가관리 기구들보다 더 정교하게 만들어질 전망으로, smart 흡입기는 환자가 얼마나 투약을 잘 하고 있는지 기록하는 센서를 보유하고 있어 환자 본인조차도 인지하지 못하는 작은 변화까지 감지하는 것을 목표로 하고 있다. 디지털 기술은 환자와의 소통 및 환자의 자가관리를 향상시키고 치료 순응도 감시를 용이하게 한다는 측면에서 차세대의 흡입기 발전에 큰 역할을 차지할 것으로 보인다⁴³.

References

1. Maranville S. Entrepreneurship in the business curriculum. *J Educ Bus* 1992;68:27-31.
2. Bhasin K. This is the difference between 'Invention' and 'Innovation' [Internet]. Business Insider; 2012 [cited 2019 June 1]. Available from: <https://www.businessinsider.com/this-is-the-difference-between-invention-and-innovation-2012-4>.
3. Biddiscombe MF, Usmani OS. Is there room for further innovation in inhaled therapy for airways disease? *Breathe (Sheff)* 2018;14:216-24.
4. Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:20-41.
5. Secretariat O. The montreal protocol on substances that deplete the ozone layer [Internet]. 1987 [cited 2019 June 1]. Available from: https://ozone.unep.org/sites/default/files/Handbooks/MP_Handbook_2019_W.pdf.
6. Lavorini F, Fontana GA, Usmani OS. New inhaler devices - the good, the bad and the ugly. *Respiration* 2014;88:3-15.
7. Stein SW, Sheth P, Hodson PD, Myrdal PB. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. *AAPS PharmSciTech* 2014;15:326-38.
8. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:55-67.
9. Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume characteristics of two HFA-driven inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist combination pressurized metered-dose inhalers. *Adv Ther* 2015;32:567-79.
10. Gross NJ, Barnes PJ. New therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:159-66.
11. Hickey AJ. Back to the future: inhaled drug products. *J Pharm Sci* 2013;102:1165-72.
12. Dekhuijzen PN, Lavorini F, Usmani OS. Patients' perspectives and preferences in the choice of inhalers: the case for Respimat[®] or HandiHaler[®]. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1561-72.
13. Ehrmann S. Vibrating mesh nebulisers - can greater drug delivery to the airways and lungs improve respiratory outcomes? *Eur Respir Pulmon Dis* 2018;4:33-43.
14. Smith IJ, Bell J, Bowman N, Everard M, Stein S, Weers JG. Inhaler devices: what remains to be done? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23 Suppl 2:S25-37.
15. Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:376-88.
16. Bonini M, Usmani OS. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2015;9:281-93.
17. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration* 2012;84:441-53.
18. Fink JB, Colice GL, Hodder R. Inhaler devices for patients with COPD. *COPD* 2013;10:523-35.
19. Hillyer EV, Price DB, Chrystyn H, Martin RJ, Israel E, van Aalderen WMC, et al. Harmonizing the nomenclature for therapeutic aerosol particle size: a proposal. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018;31:111-3.
20. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Dilemmas, con-

- fusion, and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest* 2017;151:1345-55.
21. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med* 2016;116:19-27.
 22. Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, Vigna M, Tzani P, Torres A, et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration* 2017;93:32-41.
 23. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:1497-506.
 24. Islam N, Gladki E. Dry powder inhalers (DPIs)—a review of device reliability and innovation. *Int J Pharm* 2008;360:1-11.
 25. Colthorpe P, Voshaar T, Kieckbusch T, Cuoghi E, Jauernig J. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J Drug Assess* 2013;2: 11-6.
 26. Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T, Canisius S, Scheuch G, Muellinger B, et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2015;45:1273-82.
 27. Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Inhaled therapies for pulmonary hypertension. *Respir Care* 2015;60:794-802; discussion 802-5.
 28. Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink HW, de Boer AH. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;75:18-31.
 29. Zhang J, Wu L, Chan HK, Watanabe W. Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63:441-55.
 30. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1497-504.
 31. Healy AM, Amaro MI, Paluch KJ, Tajber L. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;75:32-52.
 32. Ruecroft G, Parikh D, Jones C. Delivering improved respiratory medicines with industrial ultrasonic particle engineering. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011;24:A63.
 33. Leone-Bay A, Baughman R, Smutney C, Kocinsky J. Innovation in drug delivery by inhalation [Internet]. ONdrugDELIVERY; 2010 [cited 2019 June 1]. Available from: <https://www.ondrugdelivery.com/wp-content/uploads/2018/11/Nov2010.pdf>
 34. Edwards DA, Hanes J, Caponetti G, Hrkach J, Ben-Jebria A, Eskew ML, et al. Large porous particles for pulmonary drug delivery. *Science* 1997;276:1868-71.
 35. Ogienko AG, Bogdanova EG, Trofimov NA, Myz SA, Ogienko AA, Kolesov BA, et al. Large porous particles for respiratory drug delivery. Glycine-based formulations. *Eur J Pharm Sci* 2017;110:148-56.
 36. Dhanda DS, Tyagi P, Mirvish SS, Kompella UB. Supercritical fluid technology based large porous celecoxib-PLGA microparticles do not induce pulmonary fibrosis and sustain drug delivery and efficacy for several weeks following a single dose. *J Control Release* 2013;168:239-50.
 37. Tsapis N, Bennett D, Jackson B, Weitz DA, Edwards DA. Trojan particles: large porous carriers of nanoparticles for drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12001-5.
 38. Woods A, Rahman KM. Antimicrobial molecules in the lung: formulation challenges and future directions for innovation. *Future Med Chem* 2018;10:575-604.
 39. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 1375-81.
 40. Huckvale K, Car M, Morrison C, Car J. Apps for asthma self-management: a systematic assessment of content and tools. *BMC Med* 2012;10:144.
 41. Simpson AJ, Honkoop PJ, Kennington E, Snoeck-Stroband JB, Smith I, East J, et al. Perspectives of patients

- and healthcare professionals on mHealth for asthma self-management. *Eur Respir J* 2017;49.
42. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM, Fowler SJ. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:335-49.e1-5.
 43. Kikidis D, Konstantinos V, Tzovaras D, Usmani OS. The digital asthma patient: the history and future of inhaler based health monitoring devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:219-32.
 44. Zhou QT, Tang P, Leung SS, Chan JG, Chan HK. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: where are we headed? *Adv Drug Deliv Rev* 2014;75:3-17.
 45. Geller DE, Kesser KC. The I-neb Adaptive Aerosol Delivery System enhances delivery of alpha1-antitrypsin with controlled inhalation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23 Suppl 1:S55-9.



Impacts of New Inhaler Devices on Clinical Outcomes in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

조유지

경상대학교병원 호흡기내과, 경상대학교 의과대학 내과학교실

The delivery of drugs through an inhaler device is a key component of therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Currently, new inhalers have been developed and used in clinical settings, clinicians are interested in whether changes in inhaler devices lead to improved clinical outcomes in patients with asthma and COPD. Clinical results in patients using the new inhaler device were similar in efficacy and safety compared to patients using conventional devices and had some cost-benefits. However, more convenient inhaler devices can increase patient satisfaction and compliance, leading to improved symptom control in a real-world setting. Continuous technological development aimed at ideal inhalers, optimizing the choice of inhalers according to patient preference, and careful inhalation technique training by clinicians can improve the clinical outcome of patients with asthma and COPD.

Key Words: Inhaler devices, Treatment outcome, Asthma, COPD, Patient preference

Corresponding author: Yu Ji Cho, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, 15, Jinju-daero 816 beon-gil, Jinju 52717, Korea
Tel: +82-55-750-8618, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: im-ug@hanmail.net

1. 서론

천식과 만성 폐쇄성 폐질환에서 약물 치료의 목표는 환자의 증상을 경감시키고 급성 악화의 빈도와 중증도를 낮춰 운동능력을 향상시키고 나아가 환자의 건강상태와 삶의 질을 높이는데 있다¹. 흡입기는 이러한 목표를 실현시키기 위한 가장 중요하고도 효과적인 약물 전달 수단이다. 사용하기 편리하고 흡입되는 약물의 용량이 흡기 유량에 의해 크게 좌우되지 않으며 구강내 침착은 적고 폐 조직 침착률이 높을수록 이상적인 흡입기로 평가되고 있다².

따라서 이상적인 흡입기로 평가받기 위해서는 전달되는 약물의 성분뿐만 아니라 흡입기구(inhaler device)의 우수성이 뒷받침되어야 한다. 최근까지 새로운 흡입기구가 꾸준히 개발되어 임상 진료 현장에서 사용되고 있어 이러한 inhaler device의 변화가 천식과 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 임상 결과에 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 관심이 모아지고 있다.

폐쇄성 기도 질환 환자의 임상 결과에 미치는 흡입기구만의 독립된 영향을 알아보려고 한다면 서로 다른 흡입기구에 같은 성분의 약물을 넣어 흡입하게 한 후 장기적인 치료 효과를 비교해 볼 때 가장 명확한 답을 얻을 수 있을 것이다. 하지만 이는 현실적으로 거의 불가능하며 우리는 보고된 임상 연구를 토대로 판단할 수 밖에 없는데 사실 inhaler device만의 임상 결과에 미치는 영향과 장단점을 직접 비교한 연구는 많지가

않다. 그 이유는 첫째, inhaler device는 그 형태와 사용방법 자체가 곧 그 기구의 정체성이 되므로 무작위 맹검 연구를 진행하기가 쉽지 않고 둘째, device의 우수성을 어떤 지표를 통해 검증할 것인지 뚜렷이 합의된 바가 아직 없다. 셋째, 새롭게 출시되는 흡입기에 대해 갖게 되는 막연한 기대감 혹은 거부감을 적절히 통제하는 것이 쉽지 않기 때문일 것이라고 생각된다.

Inhaler device의 변화가 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 임상 결과에 어떠한 영향을 주는 지 유효성, 비용-효과적인 측면, 환자 만족도와 선호도, 안정성 등으로 구분하여 살펴보고자 한다.

2. 본론

새로운 흡입기의 효과를 다룬 연구를 해석할 때 다음의 몇 가지 사항을 고려해야 한다. 먼저, 새로운 흡입기가 항상 새로운 inhaler device를 의미하는 것은 아니라는 점이다. 새로운 흡입기라 함은 기존 약물의 단점을 보완하였거나 장점을 강조한 새로운 성분의 약물이 충전되는 경우가 많아 임상연구에서 우수한 효과를 확인한다고 해도 그것이 약물 성분에 의한 영향인지 device의 발전으로 인한 효과인지 명확히 구분짓기 어렵다. Inhaler device에 초점을 둔 연구라 해도 대부분 위약을 넣은 device를 이용하기 때문에 약물의 전달률, 증상이나 폐 기능 개선 정도 등 실질적인 효과를 평가하기는 어렵다. 그리고 실제 약물이 실린 흡입기구가 사용된 연구에서도 앞서 언급한 실질적 유효성 지표보다는 환자의 선호도나 순응도와 같은 이른바 ‘soft end-point’만을 제시하는 경우가 많아 충분한 정보를 얻기에 부족한 면이 있다.

1) 유효성

Woodcock 등은 806명의 천식환자에서 once daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI, Ellipta[®], Glaxo-SmithKline) 100/25 μ g과 fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL, Diskus[®], GlaxoSmithKline) 250/50 μ g bid를 24주간 투여 후 0- to 24-h weighted mean forced expiratory volume in one second (FEV₁)을 비교한 무작위 이중 맹검 연구를 통해 두 군 간에 폐 기능 개선의 정도에 통계학적으로 유의한 차이가 없었고(FF/VI 341 mL Vs FP/SAL 377 mL, -37 mL; 95% CI, -88 to 15, p=0.162). 천식 조절 정도나 악화의 빈도도 유사하였다고 보고하였다³. 천식 환자 627명을 대상으로 Ellipta[®]와 Diskus[®] inhaler를 이용해 각각 once daily fluticasone furoate 200/400/600/800 μ g과 fluticasone propionate 500 μ g bid로 52주간 치료 후 baseline FEV₁에서의 변화를 평가한 Busse 등에 의한 연구에서도 두 군 모두 위약 대조군에 비해 뚜렷한 폐기능의 개선을 보였으나(p < 0.001) 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(p=0.306)⁴.

2015년에 발표된 연구에서는 754명의 성인 천식 환자에게 beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF)를 pMDI (pressurised meter-dosed inhaler) Foster[®]와 dry power inhaler (DPI) NEXThaler[®] 두가지 devices를 이용해 8주간 치료한 후 pre-dose morning peak inspiratory flow (PEF)를 비교하였을 때 BDP/FF NEXThaler[®]가 BDP/FF pMDI와 비교해 non-inferior한 결과를 보였다(pre-defined margin: -15 L/min mean difference: 1.84; 95% CI: 6.73)⁵.

van Noord 등은 207명의 COPD 환자(pre-bronchodilator FEV₁ ≤ 60% predicted normal and FEV₁/forced vital capacity (FVC) ≤ 70%)를 대상으로 지속형 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)인 tiotropium을 Handihaler[®] (Boehringer Ingelheim)와 Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler (SMI, Boehringer Ingelheim)의 두 가지 inhaler device 형태로 각각 치료한 후 위약대조군과 trough FEV₁ 변화를 비교하였을 때 두 군 모두 대조군에 비해 의미있는 FEV₁의 증가를 보였다고 보고한 바 있다(p < 0.001)⁶. 또한 이 연구에서는 새롭게 등장한 device인 Respimat[®]을 이용해 tiotropium 5 μ g으로 치료하였을 때 기존에 시판 중인 tiotropium 18 μ g Handihaler[®]와 유효성면에서 열등하지 않았다는 결과를 보여주며 폐 침착률을 높인 새로운 inhaler device가 기존의 DPI보다 적은 용량으로 동등한 효과를 나타낼 수 있음을 제시하여 후속연구를 통해 Respimat[®]의 약물

용량을 결정하는 근거가 되었다.

Handihaler[®]에서 Respimat[®]로의 변화는 사용되는 약물의 용량을 줄여주었고⁶ Diskus[®]에서 Ellipta[®] 혹은 Aerolizer[®]에서 Breezhaler[®]로의 변화는 24시간 지속되는 약물의 탑재가 가능하게 했다는 점은 주목할 만한 환자의 폐 기능 개선, 증상의 조절 정도는 기존의 흡입기구와 비교해 크게 차이가 없는 것으로 정리된다^{4,7}.

2) 비용-효과적 측면

Driessen 등은 중등도 COPD 환자에서 LABA/LAMA 복합제인 umeclidinium bromide/vilanterol 62.5/25 μ g (UMEC/VI Anoro Ellipta[®])과 tiotropium/olodaterol 5/5 μ g (TIO/OLO Vahelva Respimat[®])로 치료 후 효과를 비교하였을 때 UMEC/VI군이 TIO/OLO군에 비해 약화의 빈도가 더 낮고($-0.014/\text{yr}$) 삶의 질이 향상되며($+0.029$ quality-adjusted life-year) 3년 동안 393€ 정도의 비용 절감이 있다고 보고하였다⁸. ICS/LABA 복합제와 LAMA를 각각의 개별 흡입기로 처방하고 있는 상황에서 ICS/LABA/LAMA fixed combination 제제가 본격적으로 국내 도입될 경우 비용-효과 면에서 실질적 이득이 있을 것인지는 기다려 보아야 할 것이다.

3) 환자 만족도와 선호도

새롭게 천식이나 COPD로 진단되어 DPI를 사용해본 적이 없는 40세 이상의 환자 130명을 대상으로 최근에 개발되어 사용중인 Genuair[®] (AstraZeneca), Ellipta[®], Breezhaler[®] (Novartis)의 사용설명서를 읽게 한 후 직접 사용해보도록 한 다음, 구두설명이 포함된 시연을 보여주고 다시 흡입기를 사용하게 하여 올바르게 사용하는지와 흡입기에 대한 환자의 만족도와 선호도를 조사하였을 때 흡입기를 사용하는데 있어 critical error를 보인 환자는 Breezhaler[®] 73.8%, Genuair[®] 53.8%, Ellipta[®] 25.4%였다⁹. 전체적인 만족도 점수는 Genuair[®]가 Ellipta[®]나 Breezhaler[®]보다 높게 보고되었다($p \leq 0.05$ for Genuair[®] Vs Ellipta[®], $p \leq 0.01$ for Genuair[®] Vs Breezhaler[®]). Genuair[®]는 약물 준비 상태와 흡입이 완전하게 되었는지를 명확히 알아볼 수 있고 Ellipta[®]는 약물의 준비와 조작이 쉽다는 점, Breezhaler[®]는 휴대하기 편리하다는 점에서 각각 선호하는 것으로 조사되었다. 연령대가 낮은 군에서는 Ellipta[®]를 높은 군에서는 Breezhaler[®]가 사용하기 편리하다고 응답하였다. 사용하기 편리한 것뿐만 아니라 약물을 성공적으로 흡입했다는 feedback을 주는 흡입기에 더 큰 만족감을 느낀다는 점은 임상들이 주목할 만한 점이라고 할 수 있겠다.

최근 흡입기에 부착할 수 있는 센서가 개발되어 이를 블루투스나 스마트폰 앱과 연동시켜 환자의 흡입기 사용 정보를 의사에게 원격으로 정확히 전달하는 것이 가능해졌다. 이로 인해 환자의 치료 순응도를 높이고 전화나 방문으로 환자의 복약 여부를 확인하고 있는 현재의 임상연구 방법에도 긍정적 변화를 가져올 수 있을 것으로 기대된다.

4) 안정성

흡입기구 간의 안정성을 직접 비교한 연구는 희박하고 대부분 약물이 충전된 흡입기의 안정성을 비교한 연구가 대부분이다. IMPACT연구나 FULFIL연구에서 기존에 사용되고 있는 흡입기를 사용하고 있는 환자와 새롭게 출시된 흡입기를 사용한 환자를 비교했을 때 스테로이드가 포함된 약제를 사용한 환자에서 폐렴의 발생이 증가한 것 외에 부작용이나 안정성에서 뚜렷한 차이점이 발견되지 않았다고 보고하였고^{10,11} Aziz 등에 의한 메타분석에서도 폐렴 외에 흡입기 종류에 따른 의미 있는 부작용의 차이는 없었다고 보고하였다¹². 안정성의 문제는 흡입기구가 아니라 흡입기에 탑재된 약물에 의해 좌우된다고 평가하는 것이 적절하겠다.

3. 맺음말

이상의 문헌을 고찰한 결과 새로운 inhaler devices의 도입은 비용-효과 면에서 약간의 이득을 줄 수 있으나

기존에 사용되고 있는 기구에 비해 천식과 COPD 환자의 임상 경과에 괄목할만한 개선을 가져다주지는 못하였다. 하지만 이는 앞서 언급한 새로운 inhaler devices가 사용된 연구 결과를 해석함에 있어 고려해야 될 제한점이 반영된 결과라고 생각된다. 보다 발전된 흡입기구에 이전보다 개선된 약물이 실린 새로운 흡입기가 도입되면서 증상 개선과 악화 예방 측면에서 긍정적인 효과를 얻을 수 있고 약물 병합 요법을 적용하는 것이 보다 용이해졌으며 환자는 모바일 기구를 이용해 약물 사용과 질환 조절 정도를 관리받을 수 있게 되었다는 점 등은 충분히 긍정적으로 평가되어야 한다.

실제 임상 진료 현장에서 사용하기 편리한 흡입기구는 환자의 약물 순응도를 높여 보다 나은 증상 조절을 가져다 줄 수 있다. 이상적인 흡입기의 개발을 목표로 하는 지속적인 기술의 진보와 환자의 만족도와 선호도를 고려한 적절한 흡입기 선택 그리고 임상 의에 의한 세심한 흡입기 교육은 천식과 COPD 환자의 치료 결과를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD 2019 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2019 [cited 2018 November 14]. Available from: <https://goldcopd.org>.
2. Ninane V, Vandevoorde J, Cataldo D, Derom E, Liistro G, Munghen E, et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: a systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respir Med* 2015;109:1430-8.
3. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest* 2013;144:1222-9.
4. Busse WW, Bleecker ER, Bateman ED, Lötvall J, Forth R, Davis AM, et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax* 2012;67:35-41.
5. Kannies F, Scuri M, Vezzoli S, Francisco C, Petruzzelli S. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler[®]) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: a randomised, double-blind trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;30:121-7.
6. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:22-9.
7. LaForce C, Korenblat P, Osborne P, Dong F, Higgins M. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with persistent asthma: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2353-9.
8. Driessen MT, Whalen J, Seewoodharry Buguth B, Vallejo-Aparicio LA, Naya IP, Asukai Y, et al. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium bromide/vilanterol 62.5/25 mcg versus tiotropium/olodaterol 5/5 mcg in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish National Healthcare System perspective. *Respir Res* 2018;19:224.
9. Man KN, Tian Z, Lam DC, Wan JMF, Tan-Un KC. Satisfaction, preference and error occurrence of three dry powder inhalers as assessed by a cohort naïve to inhaler operation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1949-63.
10. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
11. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:438-46.

12. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3203-31.

IV Optimal Management of Mild Asthma

이태훈

울산대학교 의과대학 울산대병원 내과

Mild asthma is defined as asthma controlled by the treatment of GINA steps 1 and 2, but in fact, 80% of mild asthmatics are not controlled and 10% experience exacerbation at least once a year. These uncontrolled/exacerbation in mild asthma could be overcome through anti-inflammatory maintenance treatment, however, many mild asthma patients do not want maintenance therapy. This incompliance has a variety of reasons for each patient, such as a lack of understanding of the disease (asthma is a disease that requires treatment for inflammation), cost or adverse drug reaction issues, it is also taught by doctors (asthma paradox: patients' preference for "as needed treatment"). Recently, the effectiveness of anti-inflammatory reliever (without anti-inflammatory maintenance) has been demonstrated as a new treatment option for mild asthma: asthma exacerbation rate was similar with anti-inflammatory maintenance group, asthma control was also better than as needed SABA group (without anti-inflammatory maintenance). In particular, this method is expected to be a practical solution for patients with poor compliance.

Key Words: Mild asthma, Incompliance, Paradox, Anti-inflammatory reliever

Corresponding author: Taehoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877, Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: tleepulalg@uuh.ulsan.kr

1. Definition of mild asthma

천식 중증도(asthma severity)는 천식의 치료 강도(the level of treatment)를 보고 판단하는데, 일반적으로 수개월 이상의 천식 조절제(controller) 치료를 시행한 후 후향적으로 판단한다(step down 시도를 통해 the minimum effective level of treatment가 확인된 상태이면 가장 바람직함)^{1,2}. Mild asthma는 GINA (global initiative for asthma) step 1 (as needed SABA (short acting beta-2 agonist)) 혹은 step 2 (low dose ICS [inhaled corticosteroid]) or LTRA [leukotriene receptor antagonist]의 치료로 수개월 이상 잘 조절되는 천식을 말한다¹. 대부분의 mild asthma는 mild asthma로 지속된다. 하지만, 10% 정도의 mild asthma는 moderate to severe asthma로 진행되는데, late onset asthma와 SABA overuse (without ICS)가 연관되었다고 알려져 있다³.

2. Current recommendations of mild asthma management

Mild asthma는 크게 3가지 상황 중 하나인데, 가이드라인에 나온 치료와 함께 설명하자면 다음과 같다^{1,4}:

1) 진단 시 비조절(혹은 악화)(주간증상이 매일 있는 경우로 NAEPP [National Asthma Education and Preven-

tion Program] 기준 moderate/severe persistent asthma)이어서 step 3 (regular low dose ICS/LABA [long acting beta-2 agonist] or high dose ICS) 이상의 치료를 받다가 잘 조절되어 step 2 (regular low dose ICS)로 step down한 경우;

2) 진단 시 부분조절(주간증상이 월 2회 이상이거나 야간증상이 월 1회 이상인 경우[GINA 기준, 혹은 주간증상이 주 2회 초과인 경우[NAEPP 기준 mild persistent asthma])이어서 step 2 (regular low dose ICS)로 치료를 시작한 경우;

3) 진단 시 잘 조절되는 천식으로 infrequent asthma symptom (주간증상 월 2회 미만 및 야간증상 없음[GINA 기준, 혹은 주간증상이 주 2회 이하인 경우[NAEPP 기준 intermittent asthma])을 보여서 step 1 (as needed SABA)으로 치료를 시작하거나, 천식악화위험인자가 있어서(infrequent asthma symptom을 보이지만) step 2 (regular low dose ICS)로 치료를 시작한 경우.

이 중 1), 2)와 같이 frequent asthma symptom을 보일 때(NAEPP 기준 persistent asthma)에 step 2 (regular low dose ICS) 이상의 치료를 하는 것은 evidence A이나, 3)과 같이 infrequent asthma symptom을 보이는 경우(NAEPP 기준 intermittent asthma)의 치료(step 1 vs step 2)는 evidence D로 아직 어떻게 치료하는 것이 최선인지 모르는 상태이다¹.

3. Benefits of regular low dose ICS in mild asthma (rather than no ICS [prn SABA])

그렇다면 mild asthma에 대해 regular ICS 치료를 함으로서 얻을 수 있는 이득을 무엇일까? 천식치료의 목표(goals)는 i) current symptom control (for maintain normal life activity); ii) Future risk minimalization (exacerbation, fixed airway obstruction [FAO], adverse drug reaction [ADR])이다¹. 기존 연구들을 통해 mild asthma에 대한 regular ICS치료가 천식치료의 목표달성에 도움이 되는지 확인해보자.

1) Symptom

Mild asthma에 대해 가장 많은 evidence를 제공한 연구는 START 연구이다^{5,6}. START 연구는 7,000여명의 mild asthma 환자를 대상으로 5년간 시행한 연구이다(enroll criteria: asthma symptom at least once per week, but not daily; primary outcome: exacerbation; adherence: unknown). 첫 3년은 regular ICS (budesonide)군과 prn SABA군이 있었고, 뒤 2년은 모든 환자에게 regular ICS 치료를 하였다. 이 연구의 2ndary outcome중 하나인 symptom free days (%)를 비교해보면, regular ICS 치료군이 90% 이상의 symptom free days를 보이는데 비해, prn SABA군은 80% 전후였다. 이후 prn SABA군에서도 regular ICS를 사용하면, symptom free days가 동일하게 개선되었다.

최근의 SYGMA 1 연구는 3,800여명의 mild asthma 환자를 대상으로 1년간 수행되었다(enroll criteria: asthma symptom at least 3 times per week, but not daily; primary outcome: symptom-well controlled asthma week (WCAW); adherence: 80%)⁷. START 연구와 다른 점은 symptom을 primary outcome으로 한 연구이고, 주간증상이 주 2회 초과(NAEPP 기준 mild persistent asthma)인 frequent asthma symptom을 보이는 사람을 대상으로 한 연구라는 것이다. 연구결과를 보면(mean % of WCAW per patient: regular ICS [budesonide], 44%; prn ICS/ LABA [fast acting LABA] [formoterol], 34%; prn SABA [terbutaline], 31%), regular ICS 사용군에서 prn SABA군이나, prn ICS/ LABA군보다 symptom control이 훨씬 우수하였다.

2) Exacerbation

START 연구의 초기 3년간의 악화 데이터를 연단위로 변환해보면(% of all patients), 전신스테로이드가 필요한 악화의 경우 regular ICS군 연 5%, prn SABA군 연 8%였고, 응급실/입원이 필요한 악화(severe asthma related event)는 regular ICS군 연 1%, prn SABA군 연 1%였다⁵. SIGMA 1에서 전신스테로이드가 필요한 악화는(%

of all patients) regular ICS군 연 5.8%, prn SABA군 연 11% (prnICS/FLABA군 연 5.5%)였고, 응급실/입원이 필요한 악화는 regular ICS군 연 0.8%, prn SABA군 연 2.3% (prnICS/FLABA군 연 0.5%)였다⁷.

두 연구를 정리하자면, mild asthma에서 전신스테로이드가 필요한 악화와 응급실/입원이 필요한 악화가 각각 전체 환자의 연 10%, 연 2% 정도 자연적으로 발생하는데, 만약 regular ICS를 사용하면 이것을 절반 정도로 감소시킬 수 있다는 것이다.

3) FAO

Long standing asthma 환자의 일부(성인 16%, 소아 25%)에서는 기도개형(airway remodeling)으로 인해 비가 역적 기도폐쇄가 발생하는데, 이것을 FAO (fixed airway obstruction)라고 한다. FAO의 위험인자로는 긴 천식유 병기간, 흡연, 비염없음 등이 제시되고 있는데⁸, 사실 금연 이외에는 교정가능한 것이 없다. 이 때문에 초기에 regular ICS를 사용하는 것이 FAO의 예방에 도움이 될 수 있는지에 대해서 많은 연구가 있어 왔다.

초기(1990년대) 연구에서는 regular ICS의 조기사용이 FAO의 예방에 도움이 되는 결과가 나왔다^{9,10}. 하지만 적은 숫자와 짧은 추적기간(2년 전후)이라는 한계가 있었다. 2000년대에 10년 전후의 장기추적 연구결과가 발표되었는데, 그 결과는 이전의 단기추적 연구와는 달리 regular ICS의 조기사용이 FAO의 예방에 도움이 되지 않았다^{6,11}. 천식의 유일한 치료제라고도 할 수 있는 ICS의 ‘FAO 예방효과 없음’은 환자들에게 ICS 유지치료 (regular ICS)를 권해야 하는 의사들의 입장에서는 순응도를 개선시킬 수 있는 무기(regular ICS 사용에 대한 환자 설득 근거) 하나를 잃은 셈이었다.

2009년 FAO를 주제로 한 START 연구의 post-hoc analysis가 발표되었는데 매우 흥미로웠다¹². 분석을 통해 첫 3년 동안의 폐기능 궤적이 확인되었다. 연구개시 3년 후 FEV1이 가장 안 좋은 그룹은 prn SABA군에서 악화를 경험한 그룹이었고, 다음은 regular ICS군에서 악화를 경험한 그룹이었다. 놀랍게도 악화를 경험하지 않은 경우에는 regular ICS군 및 prn SABA군 모두 차이가 없는 좋은 폐기능을 유지하고 있었다. 이 연구결과를 보면 ICS 자체는 폐기능 저하에 영향을 주지 않고, 폐기능 저하를 유도하는 것은 악화라는 것을 알 수 있다.

악화를 줄일 수 있는 가장 중요한 치료는 ICS임을 우리는 알고 있다. 결국, ‘ICS 자체는 폐기능저하(FAO)와 무관하지만, ICS의 악화예방효과가 폐기능저하(FAO)를 막는데 도움이 될 수 있다’라는 결론을 도출할 수 있다. 악화를 자주 혹은 심하게 경험하는 천식환자라면(전신스테로이드 필요악화 연 2회 이상, 혹은 심한응급실/입원 악화 연 1회 이상), infrequent asthma symptom을 보이더라도, 악화예방의 목적과 더불어 FAO 예방을 위해 regular ICS 치료를 개시하는 것이 정당화될 수 있겠다.

4) Very mild asthma (mild intermittent asthma)

이제까지 우리가 확인한 mild asthma에 대한 데이터는 mild persistent asthma와 mild intermittent asthma가 합쳐진 결과이다. 결과를 통해 regular ICS가 symptom control과 exacerbation prevention에 있어서 확실한 효과가 있음을 확인하였다. 그렇다면 주간증상 주 2회 이하의 infrequent asthma symptom을 가진 very mild asthma (mild intermittent asthma) 환자에서도 regular ICS가 이득이 될까? 사실, mild intermittent asthma를 대상으로 시행한 연구는 거의 없고, 시행된 연구도 대부분 소규모 연구이므로 이 부분에 대한 확실한 답은 아직 모른다¹³⁻¹⁵. 하지만, 2017년 Reddel 등이 Lancet에 발표한 START 연구의 post-hoc analysis를 보고 간접적으로 추정할 수 있다¹⁵. 그녀는 START 연구 등록시점의 천식증상 횟수가 주 3회 이상, 주 2회, 주 1회 있는 사람별로 subgroup analysis를 시행하였다. 결과는 매우 놀라웠다. Prn SABA군에서 악화 횟수(number of exacerbation/100 patient year)는 주 3회 이상 증상군에서 ‘전신스테로이드 필요악화, 20; 응급실/입원 필요악화, 4’, 주 2회 증상군에서 ‘전신스테로이드 필요악화, 20; 응급실/입원 필요악화, 3’, 주 1회 증상군에서 ‘전신스테로이드 필요악화, 20; 응급실/입원 필요악화, 2’였다. Regular ICS를 사용하면, 악화의 횟수는 모든 subgroup에서 절반 정도로 감소하였다. 즉, mild persistent asthma에 비해 very mild asthma (intermittent asthma)의 악화횟수가 결코 적지 않았고, regular ICS를 사용함으로써 이를 절반 정도로 감소시킬 수 있다는 것이다.

결론적으로, 주간증상 주 2회 이하의 infrequent asthma symptom을 가진 very mild asthma (mild intermittent asthma) 환자에서도 regular ICS는 악화감소의 효과가 있다고 할 수 있다.

4. Current issues about mild asthma

Severe asthma에 비해 상대적으로 관심이 적었던 mild asthma에 대해 여러 연구자들이 관심을 가지게 된 것은 2017년경부터이다. O'Byrne 등은 그들이 연구자로 참여한 SIGMA 1 & 2 연구결과가 발표되기(2018년)에 앞서^{7,16}, 2017년 'The paradoxes of asthma management: time for new approach'라는 논평을 유럽호흡기학회지에 발표하였다¹⁷. 이후, 당시(2017년) 아직 결과가 나오지 않았던 SIGMA 1 & 2 연구결과를 기대하면서 한껏 mild asthma에 대한 관심이 높아지게 되었다. 이번 챕터에서는 위에 소개한 'The paradoxes of asthma management: time for new approach' 논문을 포함하여¹⁷, mild asthma에서 최근에 제기되고 있는 여러 이슈들에 대해 고찰해보고자 한다.

1) What to expect when not treating mild asthma (no ICS, prn SABA rather than regular low dose ICS)

그렇다면 mild asthma 환자들이 regular ICS 치료를 하지 않을 때(no ICS, prn SABA만 사용할 때) 감당해야 할 것들로 무엇이 있을까? i) 우선 증상조절이 덜할 것이다(regular ICS vs prn SABA: Symptom free day [from START study], 90% vs 80%). ii) 악화가 좀 더 발생하고(5% vs 10%), 응급실 방문/입원할 수도 있다(1% vs 2%). iii) 규칙적으로 치료(regular ICS)하는 사람들에 비해 폐기능의 저하(FAO)가 발생할 가능성이 있다. 하지만 mild asthma 환자는 대부분 기간 동안(symptom free day: 80%) 아무런 증상이 없고^{5,6}, 악화 역시 매우 드문 사건이기 때문에 regular ICS에 대한 치료순응도는 매우 낮은 것이 현실이다.

2) Non-compliance, non-adherence (치료 비순응)

천식환자의 치료순응도는 현재의 증상강도와 과거의 악화강도에 의해 결정되는 "치료의지(Treat Will)"와 속박(규칙적인 치료)으로부터 자유롭고 싶은 "자유의지(Free Will)"간의 마음 속 투쟁의 산물이다(Figure 1). 선천적 혹은 후천적으로 형성된 개인의 성향도 영향을 끼친다. 현재의 증상강도가 강하거나 과거의 악화강도가 심할수록 환자의 자유의지는 감소하고 치료의지는 높아질 것이다. 반대로, 현재의 증상강도가 약하거나 과거의 악화강도가 미비했다면 자유의지가 증가하고 치료의지는 감소할 것이다.

Regular ICS가 symptom, exacerbation, FAO 측면에서 prn SABA (no ICS)보다 이득이 많다는 것을 우리는 알고 있다. 의사 입장에서는 주 2회 이하의 infrequent asthma symptom을 보이는 very mild asthma 환자에게조차도 앞서 기술한 regular ICS를 통해 얻을 수 있는 이득 때문에 regular ICS를 일차적으로는 권하는 것이

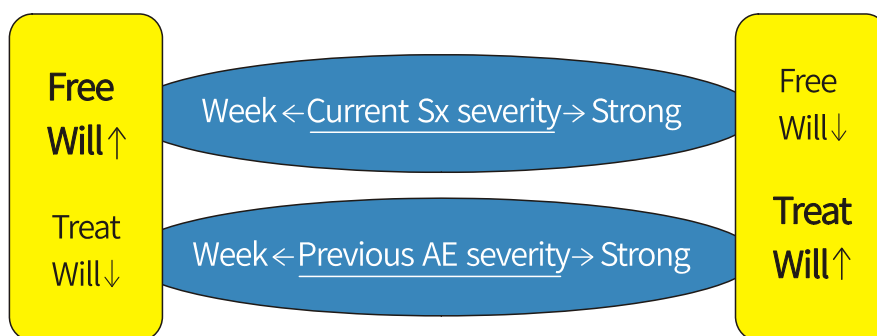


Figure 1. Determination of treatment compliance in asthmatics: "Free Will" vs "Treat Will".

옳다. 하지만 그럼에도 불구하고 regular ICS를 하지 않고(prn SABA만 하면서) 위의 ‘What to expect when not treating mild asthma’를 감당하겠다고 하는 mild asthmatics가 있다면 우리는 어떻게 해야 할까? 사실 이것은 우리가 임상현장에서 매일 만나는 현상이다. 많은 mild asthma 환자들은 본인이 경험하고 있는 현재의 증상 강도와 과거의 악화강도가 강하지 않으므로, regular ICS에 대한 순응도가 낮다.

그렇다면 mild asthma 환자의 순응도를 개선시키기 위해서 어떻게 해야 할까? 정상적인 인지기능을 가지고 있는 사람이 아니라면(예를 들어 아주 어린아이이거나, 뇌질환 등으로 인해 정상적인 사고력을 상실한 어른), 치료를 하지 않아서 발생할 수 있는 문제들을 예측하지 못하여 스스로에게 해를 끼칠 수 있을 것이므로(극단적인 예, 급성천식 악화에 의한 사망), 경우에 따라서는 환자 가족(보호자)의 동의를 얻은 후 강제적인 치료를 해볼 수도 있을 것이다(예, 강제적인 흡입기[nebulizer] 치료). 하지만, 정상적인 인지기능을 가지고 있으면서 치료를 하지 않아서 발생할 수 있는 문제들을 스스로 감당하겠다고 하는 환자들에게 어떻게 순응도의 개선(치료의 유지)을 이루어낼 수 있을까?

영국의 법철학자 존 스튜어트 밀은 그의 저서 ‘자유론’에서 다음과 같이 기술하였다¹⁸. “당사자에게 더 좋은 결과를 가져다주거나 더 행복하게 만든다고, 또는 다른 사람이 볼 때 그렇게 하는 것이 현명하거나 옳은 일이라는 이유에서, 본인의 의사와 관계없이 무슨 일을 시키거나 금지시켜서는 안 된다. 이런 선한 목적에서라면 그 사람에게 충고(교육)하고, 논리적으로 따지며, 설득하면 된다.” 결국, 비순응을 개선하기 위해서는 비순응의 원인을 파악하고, 이에 따라 환자에게 개별화된 교육이 필요하다.

(1) Factors contributing to poor adherence (비순응의 원인): 환자가 약제 사용을 게을리하였다고 고백하면, 의사는 비난하지 않는 태도(non-judgmental manner)로 환자 및 환자 보호자와 이야기하여 비순응의 원인을 찾아내야 한다¹. 대부분의 비순응 환자는 의도적 비순응(intentional poor adherence)을 가지고 있는데, 가장 많은 두가지 의도적 비순응은 ‘치료가 더 이상 필요 없다는 생각’과 ‘부작용에 대한 걱정’이다.

(2) Interventions to improve adherence in asthma (순응도 개선 전략)

① **교육:** 위의 두 가지 의도적 비순응은 환자의 질환(천식) 인식 개선을 위한 교육을 통해서만 극복될 수 있다. 환자 스스로가 질환 및 치료의 효과를 이해하게 되면 치료 순응도는 매우 증가한다. 환자의 질환 인식을 개선시킬 수 있는 교육(설명)의 예는 다음과 같다: “천식은 당뇨병이나 고혈압과 같은 만성질환입니다.”, “지금 사용 중인 흡입제는 예방약(조절제)입니다. ○○○님의 천식 증상이 나타나지 않게 해주고, 감기에 걸리더라도 심하게 나빠지지 않게 예방시켜줍니다. 만약 당신이 약(조절제)을 중단하면, 증상은 반드시 다시 나타납니다.”, “흡입제의 부작용은 매우 드뭅니다. 만약 부작용이 생겨도 해결할 방법(약 변경 or device 변경)이 많으므로, 언제든지 불편한 증상이 있으면 저희에게 알려주세요.”.

② **Shared decision making (의견 공유를 통한 의사결정):** 최근에 대두되고 있는 교육방법 중 하나로 shared decision making이 있다¹. 이것은 의사와 환자 간에 의견 공유를 통해 환자로 하여금 자신의 치료방법 결정의 과정에 참여하게 함으로서 순응도를 개선시키려는 전략이다. Shared decision making은 순응도 개선을 위한 여러 가지 educational interventions 중에 가장 효과가 좋다고 알려져 있고, 또한 비용이 많이 들지 않는 경제적인 교육방법이다¹⁹.

Shared decision making의 방법은 다음과 같다²⁰: 1) 질환(천식)의 자세한 정보(약물의 종류/가격 포함)를 문서로 제공; 2) 환자-의사 협상을 통해 치료방법 선택. 성공적인 shared decision making을 위해서는 다양한 치료방법이 있을수록 유리하다. 환자의 성향(치료의지/자유의지)에 따라 치료방법을 개별화 할 수 있기 때문이다. 그러한 의미에서 최근에 그 효과가 증명된 mild asthma에 대한 prn (as needed) ICS/FLABA 치료는 큰 의미가 있다.

3) Paradoxes of asthma treatment guidelines and the need for ‘anti-inflammatory reliever’

GINA strategy는 대표적인 천식치료지침이다. 전 세계의 천식 진료 의사들은 매년 5월 두 번째 화요일(world asthma day)에 업데이트되는 GINA strategy를 확인하여 천식 환자의 진료에 참고한다¹. 최근, GINA strategy를

위시한 천식치료지침들의 문제점을 논평한 두 편의 논문이 있었다. O'Byrne 등이 2017년에 발표한 "The paradoxes of asthma management: time for new approach?"와 Beasley 등이 2018년에 발표한 "The further paradoxes of asthma management: time for a new approach across the spectrum of asthma severity"이다^{17,21}. 논문 내용을 아래와 같이 요약하였다.

(1) Paradoxes of asthma treatment guidelines suggested by O'Byrne, et al.¹⁷:

Paradox 1. 질환의 병인기전과 무관한 치료(step 1): 천식은 만성 염증성 질환이다. 하지만 대부분의 천식치료 가이드라인의 step 1 treatment에는 항염증치료가 없다(SABA만 있다).

Paradox 2. 치료중단의 학습: 가이드라인 자체가 환자들을 헛갈리게 한다(특히, step 1 치료를 경험한 후 step 2 치료를 시행하는 경우). Step 1에서는 스스로 치료여부를 판단(pm SABA치료)하라고 하고, step 2 (이상)에서는 무조건(obligation)적인 regular controller를 증상이 개선된 후에도 지속하도록 하고 있다.

Paradox 3. 가장 효과적인 약물이 SABA라는 망상(잘못된 믿음)을 유도: 환자들은 step 1에서 SABA as needed를 경험한 후, SABA가 가장 효과적인 약이라고 생각하게 된다(이유: SABA - 즉각적인 증상호전 있음; ICS - 즉각적인 증상호전 없음). 이로 인해 early over-reliance on SABA가 발생하게 된다.

Paradox 4. SABA는 안전하나, LABA는 안전하지 않다는 인식을 줄 수 있다: Step 3부터 LABA가 등장한다. 그런데, LABA의 단독사용이 위험하여 LABA 단독제제 약물은 없다는 정보를 얻은 환자들은 SABA단독제제는 있으므로 SABA 단독사용이 안전하다는 믿음을 가질 수 있다.

Paradox 5. SABA over-reliance 및 ICS underuse는 '조절(control)'에 대해 환자의 잘못된 믿음 때문: 의사가 생각하는 조절과 환자가 생각하는 조절이 다르다. 많은 천식 환자는 증상이 매일 있더라도 약물(pm SABA)로 즉각적인 호전이 있으면 그의 천식이 조절되고 있다고 생각한다.

(2) Further paradoxes of asthma treatment guidelines suggested by Beasley, et al.²¹:

Paradox 1. Beta-2 agonist monotherapy는 위험하다. 그럼에도 가이드라인은 step 1에서 SABA를 고수하고 있다: LABA monotherapy와 마찬가지로 SABA monotherapy는 fatal asthma attack을 유도할 수 있다. 연구에 따르면, 7일 이상의 regular SABA 사용만으로도 기도염증과 기도과민성, beta-receptor 내성 유도가 동시에 일어날 수 있다고 알려져 있다²²⁻²⁴. Step 1 치료(pm SABA) 중인 천식환자가 trigger (eg, URI)에 노출되면 worsening asthma로 인해 SABA만을 매일 사용할 수 있고, 이로 인해 fatal asthma attack의 발생이 가능하다.

Paradox 2. Regular ICS나 pm ICS/SABA가 pm SABA보다 우수함은 과거부터 증명이 되었다. 그럼에도 가이드라인은 step 1에서 pm SABA를 고수하고 있다: Mild asthma에서 regular ICS가 pm SABA보다 우수함(증상조절과 악화감소에 있어서) 2003년 발표된 START 연구에서 이미 밝혀진 상태이다⁵. 또한 mild asthma의 증상조절과 악화감소에 있어서 pm ICS/SABA가 regular ICS와는 동등하고 pm SABA보다는 우수하다는 것이 2007년 발표된 BEST연구에서 이미 확인되었다²⁵.

Paradox 3. pm SABA를 천식치료의 1st step으로 둬으로써(가이드라인에서), ICS의 시작이 늦어진다: 환자에게 병원을 방문하는 것이 쉽지 않은 일임을 우리는 알고 있다. Step 2의 적응증이 되는 많은 천식환자가 사회경제적 제약 때문에 step 1 (pm SABA)에 머무르고 있고, 이들의 적절한 치료(ICS)는 늦어지게 된다.

Paradox 4. pm ICS/LABA가 step 1에서 SABA보다 우수하고, step 2에서는 악화(AE)에 있어서는 regular ICS와 동등하다는 것이 최근 연구에서 밝혀졌다: 최근에 발표된 mild asthma 대상 대규모 연구인 SIGMA 1 & 2 연구에서 pm ICS/LABA는 regular ICS와 동등한 악화감소 효과가 있었다^{7,16}. 하지만 ICS/LABA 그룹에서 사용된 ICS의 총 용량은 regular ICS 그룹의 20%에 불과했다.

Paradox 5. 우리는 SMART 연구를 통해 step 3/4에서 pm drug로 SABA보다 ICS/LABA를 사용하는 것이 악화를 감소하는데 우월하다는 것을 알고 있다^{26,27}: 하지만 가이드라인에서는 reliever therapy로서 ICS/LABA보다 SABA를 먼저 추천하고 있다.

(3) The need for 'anti-inflammatory reliever': Asthma treatment paradox 논문들은 결국 한가지로 귀결되는데, 그것은 바로 pm ICS/SABA 혹은 pm ICS/LABA와 같은 'anti-inflammatory reliever'를 pm SABA 대신 사용하자

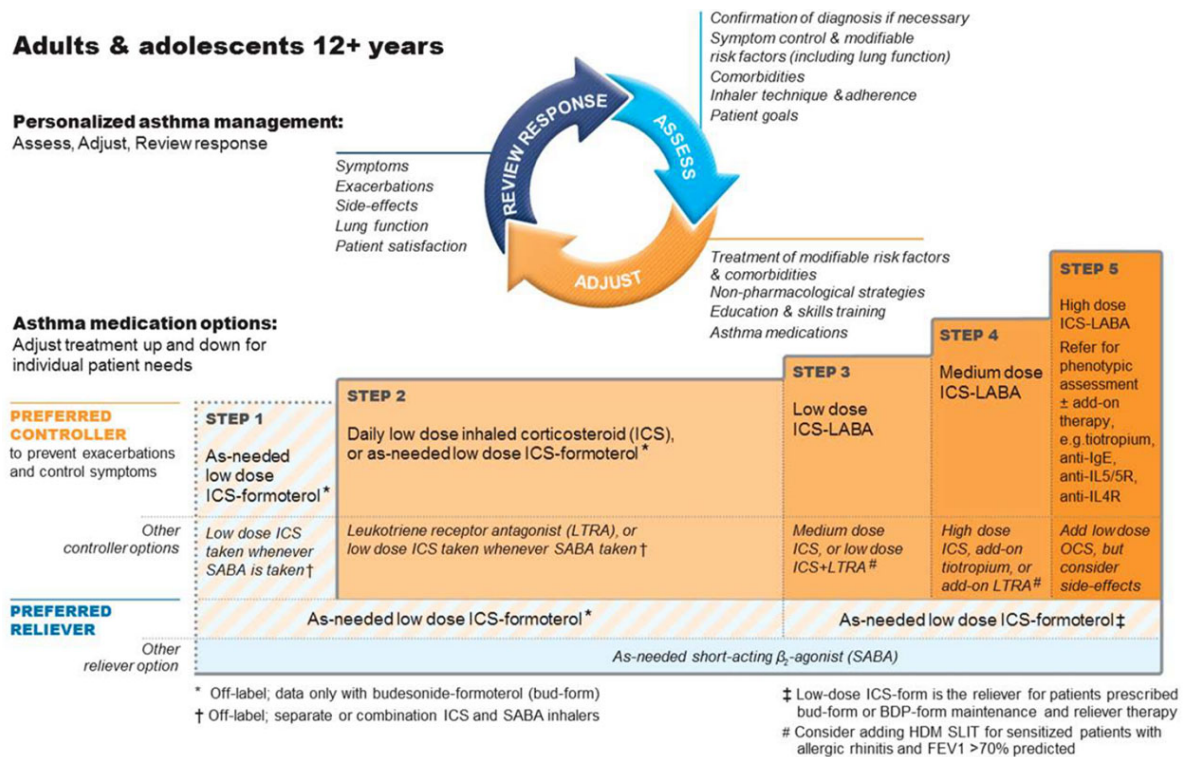


Figure 2. GINA treatment steps (GINA 2019).

는 것이다. BEST 연구와 SYGMA 연구결과를 고려할 때, 자유의지가 강하여 regular ICS에 대한 compliance가 좋지 않은 mild asthmatics나 SABA over-reliant asthmatics에게 prn ICS/SABA 혹은 prn ICS/fLABA는 좋은 대안이 될 수 있기 때문이다. 현재 prn ICS/fLABA에 대한 real-world evidence를 확인하기 위한 연구가 진행 중인 상태로(Novel START study, PRACTICAL study) 아마도 그 결과는 SYGMA 연구결과와 다르지 않을 것으로 예상된다.

GINA 2019 update에서는 SYGMA 1 & 2 연구결과를 받아들여, ‘as needed (=prn) anti-inflammatory reliever’를 step 1/2의 preferred controller로서 두었고, 환자안전을 위해 더 이상 step 1에서 SABA 단독치료를 추천하지 않기로 하였다(Figure 2)²⁸.

5. Summary and (Suggested) optimal management of mild asthma

1) Summary of evidences in mild asthma

지금까지, 논의한 내용을 요약해보면 다음과 같다(효과의 우위를 부등호로 표시함).

Symptom control

- Definitely, regular ICS > prn ICS/fLABA(ICS/SABA) > prn SABA

Exacerbation minimalization

- Definitely, regular ICS = prn ICS/fLABA(ICS/SABA) >> prn SABA

FAO (fixed airway obst.) minimalization

- Possibly, regular ICS > prn ICS/fLABA(ICS/SABA) > prn SABA

ADR (adverse drug reaction)

- ADR of ICS [hoarseness/stomatitis, osteoporosis (adult)/growth(child)]: Regular ICS <

prn ICS/fLABA(ICS/SABA) (ICS: 20% of regular ICS) < No ICS (prn SABA)

• ADR of SABA monoTx [fatal asthma attack]: Regular ICS < prn ICS/fLABA(ICS/SABA) > >
prn SABA > regular SABA

2) (Suggested) optimal management of mild asthma

Mild asthma 환자는 평소 증상이 없다가도 연 10%에서 전신스테로이드 필요악화가, 연 2%에서 응급실/입원 필요악화가 일어난다. 반복적인 악화는 폐기능의 감소 즉, FAO를 유도할 수 있다. Mild asthma의 가장 좋은 치료는 regular ICS이다. 하지만, 환자의 성향(치료의지/자유의지)에 따라 regular ICS에 대한 순응도는 달라질 수 밖에 없다. 우리는 천식을 치료하는 의사로서 환자의 성향을 고려하여 환자에게 가장 적절한 치료방법을 제공해야 한다. 다행히, 최근에 prn ICS/fLABA 혹은 prn ICS/SABA만으로 regular ICS 유지치료만큼 악화의 감소를 이루어냈다는 연구결과는 순응도가 낮은 mild asthma 환자에게 현실적인 대안이 될 수 있으므로 매우 고무적이라고 하겠다.

그렇다면, mild asthma 환자의 치료방법선택은 어떻게 결정해야 할까(regular ICS를 선택할지 혹은 prn ICS/fLABA를 선택할지 혹은 또 다른 치료를 선택할지)? 정답은 shared decision making이라고 여겨진다. 질환(천식)의 자세한 정보(약물의 종류/가격 포함)를 문서로 제공한 후 환자-의사 협상을 통해 치료방법을 선택하는 것은 치료과정에 환자가 참여하게 함으로서 순응도를 개선시킬 수 있다. 성공적인 shared decision making을 위해서는 다양한 선택지(치료방법)가 있을수록 유리할 것이다. Mild asthma 환자의 shared decision making에 의한 management decision의 예와 함께 본 종설을 마무리하고자 한다.

(Suggested) shared decision making-based management of mild asthma

1) 질환(천식)의 자세한 정보(약물의 종류/가격 포함)를 문서로 제공

- 천식정보 및 regular ICS의 중요성 교육(eg, no regular ICS → 천식염증지속 → Sx: QOL ↓, AE: ER/adm ↑)
- 약물 교육 (종류/가격/부작용)

2) 환자-의사 협상을 통해 치료방법을 선택

- 자유의지 < 치료의지: 환자는 regular ICS를 수용할 것임.
- 자유의지 > 치료의지(불편(Sx: QOL ↓, AE: ER/adm ↑)을 감수하겠다는 mild asthmatics): Regular ICS를 분명히 안 할 것이므로 현실적인 다른 대안이 필요.
 - h/o Fatal AE → regular ICS 계속설득 및 최소한 prn ICS/fLABA or ICS/SABA
 - AE risk, not h/o Fatal AE → prn ICS/fLABA or ICS/SABA
 - No AE risk → No Tx (자유의지 존중)... 혹은 prn ICS/fLABA or ICS/SABA > prn SABA
 - ICS 거부자(부작용 혹은 이에 대한 걱정) → LTRA > Theophylline

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018. [cited 2018 December 31]. Available from: www.ginasthma.org.
2. Lee T. Treatment of severe asthma. Korean J Med 2018;93:159-71.
3. Chen W, FitzGerald JM, Lynd LD, Sin DD, Sadatsafavi M. Long-Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:2024-32.e5.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma [Internet]. 2007. [2018 December 31]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>.

5. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
6. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
7. 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.
8. Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kim TB, Kim SO, Cho SH, et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir Res* 2011;12:1.
9. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008;102:1065-72.
10. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
11. Haahtela T, Tamminen K, Kava T, Malmberg LP, Ryttilä P, Nikander K, et al. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1180-5.
12. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
13. Boulet LP, Turcotte H, Prince P, Lemi re C, Olivenstein R, Laprise C, et al. Benefits of low-dose inhaled fluticasone on airway response and inflammation in mild asthma. *Respir Med* 2009;103:1554-63.
14. Reddel HK, Belousova EG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. *Prim Care Respir J* 2008;17:39-45.
15. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
16. 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.
17. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J* 2017;50.
18. Mill JS. On liberty. BH Seo, Trans. Seoul: Chaeksesang; 2018.
19. Axelsson M, Lötvall J. Recent educational interventions for improvement of asthma medication adherence. *Asia Pac Allergy* 2012;2:67-75.
20. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
21. Beasley R, Bird G, Harper J, Weatherall M. The further paradoxes of asthma management: time for a new approach across the spectrum of asthma severity. *Eur Respir J* 2018;52.
22. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995;345:41-4.
23. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140:802-13.
24. Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, Cockcroft DW, O'Byrne PM. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1738-45.
25. 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.
26. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom

- control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96.
27. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
 28. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention: for Adults and Children Older than 5 Years. A Pocket Guide for Health Professionals [Internet]. 2019. [cited 2019 May 31]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.

V

Role of Microbiome and Nanovesicles in Asthma and COPD

양진호, 김윤근

(주)MD헬스케어

Through changes in the residential environment, the indoor environment has become contaminated with biological pollutants in the air that can cause immune dysfunction and lung diseases such as asthma and COPD. Severe inflammatory reactions can continuously occur in some cases of inflammatory responses caused by biological factors such as allergens, viruses, and bacterial components. Ultrafine particles in the air are also very significant as they are closely related to health risks. When ultrafine particles are inhaled, they are absorbed not only by the macrophages in the alveoli, but also by airway epithelial cells leading to higher health risk. Therefore, sensitization caused by exposure to bacterial ultrafine dust present in indoor dust should be considered a critical causative factor in the occurrence of asthma, COPD and lung cancer. In order to prevent COPD and lung cancer, it is important to avoid exposure to indoor bacterial pathogens and EVs.

Key Words: Extracellular vesicle, House dust, COPD, Asthma, Lung cancer

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

MD Healthcare Inc., Rm 1303, World Cup Buk-ro 56-gil, Mapo-gu, Seoul 03923, Korea

Tel: +82-2-2655-0766, Fax: +82-2-2655-0768, E-mail: ykkim@mdhc.kr

1. 만성폐질환의 중요성

최근 몇십년 동안 천식과 만성폐쇄성폐질환 환자수는 급격히 증가하였고, 이는 주거환경의 변화와 큰 연관이 있다. 주거환경의 변화로 실내환경이 오염되고, 실내공기에 존재하는 바이오에어로졸 등의 생물학적 오염요소는 면역기능 장애와 천식(Asthma), 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 등과 같은 폐질환 등을 일으킨다^{1,2}. 천식, 만성폐쇄성폐질환, 폐암 등의 폐질환으로 인한 사망자 수가 전 세계적으로 높은 비율을 차지하는 것으로 알려져 있다^{3,4}. 천식의 경우 도시화되는 생활환경으로 인해 급증하고 있는 질환으로 전 연령층에 걸쳐 약 10%의 유병률을 보이는 흔한 질환이다. COPD의 경우에는 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하는 경향을 보이고, 고령화 사회로 진입할수록 환자 수는 더욱 늘어날 것으로 예상하고 있다. 폐암의 경우 최근 흡연율이 줄어들면서 오히려 비흡연자에서 발생하는 폐암이 문제가 되고 있다⁵. 2017년 통계청 자료에 의하면 호흡기질환으로 인한 연간 사망자 수는 꾸준히 증가하고 있다⁶. 이 중에서 만성폐쇄성폐질환으로 인한 사망은 10대 사망원인 중 유일하게 증가 추세를 보이는 질환으로 알려져 있고, 2013년 WHO의 보고에서는 만성폐쇄성폐질환으로 인한 사망이 전 세계 사망원인의 4위를 차지하고 있다고 보고되었다. 폐암은 기도에 발생하는 악성종양으로 암통계등록 자료에 따르면 2017년 폐암(lung cancer) 발생률이 2017년 국내 10대 암 중에서 남성에서 2위, 여성에서 5위에 해당하고, 폐암으로 인한 사망은 전체 암으로 인한 사망원인의 22.8%로 암으로 인한 사망원인 중 가장 중요한 원인으로 보고되었다⁷.

2. 만성폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성

일반적으로 천식, COPD와 폐암의 발생에 흡연, 대기오염물질 등이 중요하다고 알려져 있다. 천식, COPD는 기도폐색을 특징으로 하며, 폐에 만성적인 염증을 특징으로 하는 질환으로, 폐에 만성염증을 일으키는 원인인자를 크게 세 가지로 예상할 수 있다. 하나는 흡연이나 대기오염물질과 같은 화학물질, 둘째는 집먼지진드기에서 분비되는 알레르겐과 같은 단백질항원, 셋째는 바이러스나 세균 등에서 유래하는 생물학적 인자이다. 화학물질의 고유한 약리 혹은 독성작용으로 위해성이 나타나기 때문에 화학물질로 인해 심한 만성 염증질환으로 진행되는 경우는 매우 드물다. 반면, 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자와 같은 생물학적 인자에 의한 염증반응은 경우에 따라 심한 염증반응이 지속적으로 나타날 수 있다. 대표적인 예가 기도에 알레르겐이나, 바이러스, 세균성 인자에 포함된 단백질항원에 대한 과민반응이 발생하는 경우이다. 이는 우리 몸이 단백질항원에 과민반응을 보이는 경우, 단백질항원에 아주 소량에 노출되어도 우리 몸은 해로운 것으로 인지하여 염증반응이 발생할 수 있기 때문이다.

최근 중국발 황사가 심해지면서 미세먼지와 초미세먼지에 대한 국민적 관심이 고조되고 있다. 미세먼지(particulate matter)는 대기 중에 장기간 떠다니는 대기오염물질로서, 입경 10 μm 이하를 PM_{10} , 2.5 μm 이하를 $\text{PM}_{2.5}$ 라고 한다. 우리나라에서 $\text{PM}_{2.5}$ 를 초미세먼지라고 하고 있으나, 외국에서는 초미세먼지(ultrafine particle)가 입경 100 nm 이하의 먼지인 $\text{PM}_{0.1}$ 을 의미한다⁸. 초미세먼지(ultrafine particle) 입자의 특성상 침강이나 응집이 쉽지 않기 때문에 대기 중에 체류기간이 미세먼지에 비하여 길다. 최근 초미세먼지(ultrafine particle)의 중요성이 부각되는 이유는 건강의 위해성과 관련이 크기 때문이다. 미세먼지가 폐에 침투하였을 때 폐포 내 대식세포에만 흡수되지만, 초미세먼지(ultrafine particle)를 흡입하였을 때는 폐포 내 대식세포 뿐만 아니라 기도 상피세포에도 흡수되어 기도에 염증반응을 유발할 뿐만 아니라, 전신으로 흡수되어 건강에 위해성을 나타내기 때문이다⁹.

3. 생물학적 초미세먼지의 핵심: 세균유래 나노소포

세포외 소포(extracellular vesicle, EV)는 모든 세포가 세포사이의 정보교환을 위하여 분비하는, 진화적으로 보존된 생명현상이다. 세균이 소포를 분비한다는 사실은 1960년대 전자현미경을 통해 처음으로 관찰하였고, 지름이 20~200 nm인 구형의 인지질 이중층으로 되어 있다¹⁰. 최근까지도 세균이 분비하는 나노소포를 단순히 찌꺼기를 세포외로 배설하는 쓰레기로 생각하고, 이 물질의 임상적 중요성에 대해선 많은 관심이 없었다.

실내먼지 유래 나노소포 분석을 위해, 아파트 침대 매트리스에서 진공청소기를 이용하여 실내먼지를 포집하고, 포집한 실내먼지를 PBS (phosphate buffer saline)에 풀어 초미세여과(ultrafiltration) 및 초원심분리(ultracentrifugation)을 이용하여 나노소포를 분리했다¹¹. 아파트 침대에서 수집한 먼지에는 세균이 분비하는 나노소포가 대량으로 존재하고, 주로 *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus* 속 병원성 세균이었다. 또한, 실내 먼지 내 세균유래 나노소포는 기도에 중증 천식과 COPD의 특징인 호중구성 염증을 유발하였다. 특히, 집먼지 내에 존재하는 세균유래 나노소포에 감작된 경우(나노소포 특이 IgG 항체가 증가된 경우)가 천식증상이 있는 소아에서 알레르기증상이 없거나, 비염, 아토피피부염을 갖는 소아에 비해 현저히 증가되어 있었다. 이러한 연구결과는 집먼지 내에 존재하는 세균유래 나노소포에 노출이 되는 경우에 천식 발생의 위험성이 높음을 의미한다.

4. 세균유래 나노소포에 의한 폐질환의 면역학적 병인기전

만성폐질환의 면역학적 병인과 관련해서 호산구성 염증인 경우에는 Th2 면역반응, 비호산구성 염증은 Th1 혹은 Th17 면역반응이 중요하다고 알려져 있다¹². 실내먼지를 마우스에 투입한 후 분석한 결과 폐 안으로 Th1과

Th17의 침투를 일으킴으로써 호중구성 폐 염증(neutrophilic pulmonary inflammation)의 원인이 된다는 사실을 확인하였다¹¹. 먼지 안에는 50~200 nm 크기의 나노소포가 많이 존재하는데, 나노소포에 의한 호중구성 염증의 면역학적 병인을 평가하기 위한 *in vitro* test 결과 먼지에서 분리한 나노소포에서 TNF- α 와 IL-6가 먼지를 녹인 식염수에서 보다 통계적으로 유의하게 많이 증가되는 현상을 보였으며, 나노소포의 농도가 높을수록 크게 증가되었다. 또한, 실내먼지 내 나노소포를 이용한 *in vivo* test에서도 Th1과 Th17 세포에서 분비되는 IFN- γ 와 IL-17 분비가 유도되었다. 이는 실내 먼지에 존재하는 나노소포에 의한 호중구성 염증반응이 Th1과 Th17 면역반응에 의해 유도됨을 보여준다.

실내먼지에는 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)과 같은 병원성 그람양성균이 서식하고 있다. 황색포도상구균 유래 나노소포가 아토피피부염, 만성부비동염뿐만 아니라 기도에 흡입되었을 때에는 호중구성 염증을 유도한다¹³⁻¹⁶. 황색포도상구균 유래소포가 *in vivo*에서 IFN- γ 와 IL-17 수준을 크게 증가시켰으며, *in vitro*에서는 TNF- α , IL-12와 IL-6를 증가시켰다. 또한, IFN- γ 와 IL-17 유전자 적중 마우스에서 나노소포에 의해 유도되는 호중구성 염증이 감소됨을 통해 황색포도상구균 유래소포에 의한 호중구성 염증은 Th1 혹은 Th17 면역반응에 의해 발생함을 알 수 있다¹⁷.

대장균(*Escherichia coli*, *E. coli*)은 대표적인 병원성 그람음성균으로서 대장뿐만 아니라 실내 먼지에도 서식하는 것으로 알려져 있다. 대장균 유래 나노소포 흡입에 의해 발생하는 폐질환의 양상과 면역학적 병인기전을 규명하기 위한 연구 결과, 대장균 유래 나노소포를 마우스에 반복적으로 흡입시켰을 때 호중구성 염증을 동반한 폐기종이 농도의존적으로 발생하였다. 또한, 폐기종은 Th1 및 Th17 세포에서 분비되는 IFN- γ , IL-17에 의해 유도되었다¹⁸. 이러한 연구결과는 실내 먼지에 존재하는 병원성 세균 유래 나노소포를 반복적으로 흡입하였을 때 폐기종을 특징으로 하는 비가역적인 기도폐색이 초래됨을 알 수 있다.

5. 실내먼지 내 세균유래 나노소포 감작과 만성폐질환과의 연관성

실내 먼지에 존재하는 세균성 초미세먼지에 감작과 천식, COPD, 폐암 등 만성폐질환 발생 사이의 연관성을 평가하기 위하여, 정상성인 90명, 천식환자 294명, COPD환자 242명, 폐암환자 325명의 혈청에서 실내먼지 나노소포에 대한 특이 IgG 항체를 측정하였다¹⁹. 실내먼지 나노소포 특이 IgG 항체 양성률(정상인의 평균값 + 2SD 이상인 경우를 양성으로 판단함)은 천식환자의 13.6%, COPD환자의 29.3%, 폐암환자의 54.9%에서 나타났다¹⁴. 통계적으로 위험수준을 평가하기 위하여, 연령, 나이, 흡연력을 보정하여 OR (odds ratio)를 계산하였을 때, 실내먼지 나노소포에 감작이 된 경우, 천식의 경우 3.4배, COPD의 경우 8.0배, 폐암의 경우 38.7배의 위험성을 보였다. 반면 흡연력이 있는 경우에는 천식의 경우 0.3배, COPD의 경우 3.7배, 폐암의 경우 2.7배의 위험성을 보였다¹⁹. 이러한 결과는 천식, COPD, 폐암의 발생에 실내먼지에 존재하는 세균성 초미세먼지의 노출에 의한 감작이 매우 중요한 원인인자로 판단되며, 흡연보다도 만성폐질환을 일으키는 더욱 중요한 원인인자일 가능성도 생각해 볼 수 있다.

6. 결론

인간이 물을 통해 전염성 질환이 전파된다는 사실을 통해 깨끗한 물을 사용하게 되었고, 세균과 바이러스가 감염질환이 원인인자라는 사실이 밝혀지면서 항생제와 백신이 개발되었다. 이로 인해 최근 50년 사이에 인간 수명이 늘어나면서 만성 비전염성 난치성질환이 인간의 수명과 삶의 질을 결정하는 주요 질환으로 자리잡고 있다. 만성 난치성질환 중 중요한 질환으로 천식, COPD, 폐암을 꼽을 수 있으며, 이들 질환은 생활환경의 변화, 고령화와 함께 증가하고 있다²⁰⁻²². 이러한 현상의 기저에는 산업화와 도시화에 따른 원인인자의 노출 증가가 중요한 원인이라 생각한다. 특히, 주목할 점은 실내 환경이 외부와 차단되면서 면역기능 이상을 동반한 염증질환을 일으키는 원인인자가 실내에 다량으로 존재한다는 사실과 생활양식의 변화에 따라 주로 실내에서

생활하게 된다는 사실이다⁵. 실내에 병원성 세균 유래 나노소포가 다량 존재하고, 이것이 천식, COPD, 폐암의 중요한 원인인자라는 사실을 통해 최근 급증하고 있는 COPD와 폐암을 일차적으로 예방하기 위하여 실내에 존재하는 병원성 세균과 이들 세균에서 유래하는 나노소포에의 노출을 피하는 것이 매우 중요하다고 생각한다. 이를 위해선 집먼지진드기가 실내 환경에서 잘 자라지 못하는 환경을 만드는 것이 중요하고, 자연환기, 환기시스템 설치 등과 같은 초미세먼지를 없애기 위한 노력이 중요하다고 판단한다.

References

1. Kim YK, Oh SY, Jeon SG, Park HW, Lee SY, Chun EY, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol* 2007;178:5375-82.
2. Jeon SG, Oh SY, Park HK, Kim YS, Shim EJ, Lee HS, et al. TH2 and TH1 lung inflammation induced by airway allergen sensitization with low and high doses of double-stranded RNA. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:803-12.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
5. Yang JH, Kim YK. 폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성. *Obstr Lung Dis* 2016;4:62-4.
6. Korean Statistical Information Service. Cause of Death Statistics: 2018 Update [Internet]. 2018. [cited 2019 May 08]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1B34E01&conn_path=I2.
7. Korean Statistical Information Service. Cancer statistics: 2018 Update [Internet]. 2018. [cited 2019 May 08]. Available from: http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2770.
8. Oberdörster G, Finkelstein JN, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R, et al. Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. *Res Rep Health Eff Inst* 2000;(96):5-74; disc. 75-86.
9. Lee EY, Bang JY, Park GW, Choi DS, Kang JS, Kim HJ, et al. Global proteomic profiling of native outer membrane vesicles derived from *Escherichia coli*. *Proteomics* 2007;7:3143-53.
10. Totlandsdal AI, Cassee FR, Schwarze P, Refsnes M, Låg M. Diesel exhaust particles induce CYP1A1 and pro-inflammatory responses via differential pathways in human bronchial epithelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:41.
11. Kim YS, Choi EJ, Lee WH, Choi SJ, Roh TY, Park J, et al. Extracellular vesicles, especially derived from Gram-negative bacteria, in indoor dust induce neutrophilic pulmonary inflammation associated with both Th1 and Th17 cell responses. *Clin Exp Allergy* 2013;43:443-54.
12. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:189-96.
13. Hong SW, Kim MR, Lee EY, Kim JH, Kim YS, Jeon SG, et al. Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation. *Allergy* 2011;66:351-9.
14. Hong SW, Choi EB, Min TK, Kim JH, Kim MH, Jeon SG, et al. An important role of α -hemolysin in extracellular vesicles on the development of atopic dermatitis induced by *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2014;9:e100499.
15. Choi EB, Hong SW, Kim DK, Jeon SG, Kim KR, Cho SH, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy* 2014;69:517-26.
16. Kim MR, Hong SW, Choi EB, Lee WH, Kim YS, Jeon SG, et al. *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation via both Th1 and Th17 cell responses. *Allergy* 2012;67:1271-81.

17. Choi SJ, Kim MH, Jeon J, Kim OY, Choi Y, Seo J, et al. Active immunization with extracellular vesicles derived from staphylococcus aureus effectively protects against staphylococcal lung infections, mainly via Th1 cell-mediated immunity. *PLoS One* 2015;10:e0136021.
18. Kim YS, Lee WH, Choi EJ, Choi JP, Heo YJ, Gho YS, et al. Extracellular vesicles derived from Gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli*, induce emphysema mainly via IL-17A-mediated neutrophilic inflammation. *J Immunol* 2015;194:3361-8.
19. Kim YS, Choi JP, Kim MH, Park HK, Yang S, Kim YS, et al. IgG sensitization to extracellular vesicles in indoor dust is closely associated with the prevalence of non-eosinophilic asthma, COPD, and lung cancer. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:198-205.
20. Shendell DG, Mizan SS, Yamamoto N, Peccia J. Associations between quantitative measures of fungi in home floor dust and lung function among older adults with chronic respiratory disease: a pilot study. *J Asthma* 2012;49:502-9.
21. Hansel NN, McCormack MC, Belli AJ, Matsui EC, Peng RD, Aloe C, et al. In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1085-90.
22. Husman T. Health effects of indoor-air microorganisms. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:5-13.

VI 기도 질환과 영양, 그리고 마이크로바이옴

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Diet may be as important or even more important than medication in medicine. However, physicians often neglect its role and do not consider it as the part of treatment. Microbiota is now considered as an important regulator of our health, and it is closely related with food, which act as prebiotics. In this review, we will overview their potential role in the treatment of COPD and asthma. In asthma, the methods which can increase microbiota diversity are known to prevent asthma. For example, breast feeding, vaginal delivery and early exposure to farm milk can decrease asthma incidence. Meanwhile, obesogenic diet such as take out or fizzy drink can increase asthma incidence. Recent study showed that high fiber diet can attenuate asthma in animal model. In COPD, prudent diet and high fiber diet has some beneficial effect in epidemiologic studies.

Key Words: Food, COPD, Asthma, Prebiotics, Microbiome

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

우리는 진료 현장에서 환자에게 무엇을 먹어야 하는지 또 무엇을 먹지 말아야 하는지 항상 질문을 받게 된다. 주된 대답은 ‘다 잘 드세요’, ‘너무 많이 먹거나 적게 들지 마시고 적절히 운동하세요’, ‘음식은 좋지만, 다른 검증되지 않은 약제 등은 하지 마세요’ 등으로 적절히 대답하지만, 한 편으로 이 분야에 대해 어느 정도 과학적으로 검증했고, 이해하고 있는지를 생각해 보면 매우 간과하고 있는 부분임을 알게 된다. 우리는 진료에서 약에 집중을 하고, 그것을 처방하는 것을 주된 진료 과정이라 생각하지만, 약은 먹지 않아도 음식은 먹지 않고 살 수 없으며, 생활 습관은 단순히 약으로 교정할 수 없을 정도로 끊임없이 건강에 영향을 미친다. 이런 점들을 고려할 때 음식과 영양, 그리고 생활 습관에 대해 고민하고 생각하는 것은 약을 처방하는 것을 뛰어넘어 훨씬 중요할 수 있는 부분이다.

본 리뷰에서는 현재까지의 연구 결과와 실제 우리 진료 현장에 활용할 수 있는 부분을 다루어 보고자 한다. 그리고 음식과 장내 미생물과의 관련성에 대해 다루면서 그것을 이용하여 우리 의료에 어떻게 응용될 수 있을지도 고민해보고자 한다.

1. 장내 미생물 호흡기 질환, 그리고 음식과의 연관성

음식 이야기를 하면서 장내 미생물 이야기를 하면 조금 다른 이야기로 들릴지도 모르겠다. 그런데, 미생물은 우리 소화효소로 분해하거나 분해하지 못하는 많은 영양분을 소화하고 그에 따른 대사물들을 내면서 우리 장기 곳곳에 영향을 주고 있다. 그 예로서 neurotransmitter, Branched chain amino acids, Short chain fatty acid,

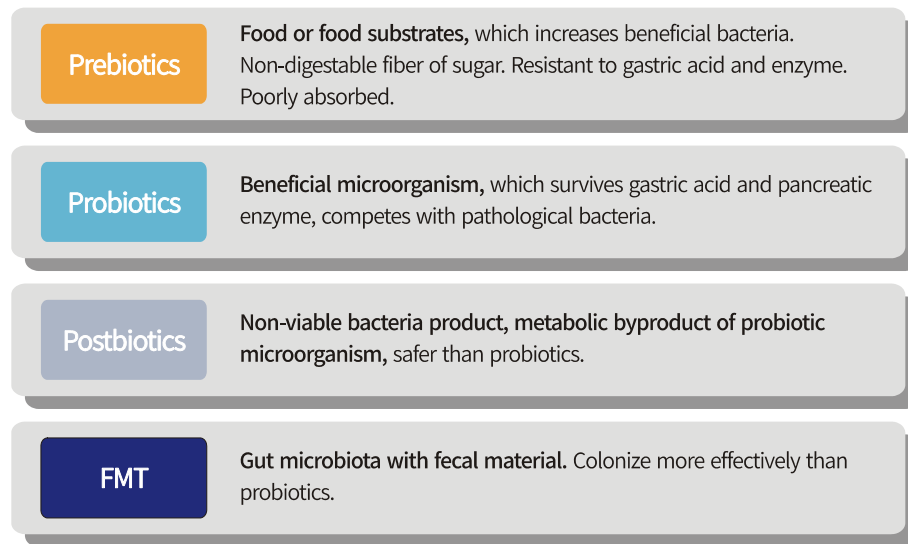


Figure 1. Four methods to manipulate gut microbiota. Food has the important role as prebiotics.

phospholipid metabolism products, TG, fatty acid 외에 vitamin도 미생물에서 나온다¹. 따라서 이런 미생물총 microbiota를 변화시켜 질환을 치료하는 데에 사용하려는 노력들이 있으며, 분변 이식을 통한 위막성 대장염 (pseudomembranous colitis), 죽상경화증, 우울, 암, 비만, 자가면역성 췌장염 등에 활용된다². Microbiome을 변화시키는 4가지 방법이 있는데, 하나는 prebiotics, probiotics, postbiotics, FMT를 들 수 있다. Prebiotics는 음식을 통해서 이득이 되는 미생물을 많이 증식시키는 방법이고, probiotics는 미생물 자체를 주는 방법이며, postbiotics는 미생물의 대사물, FMT는 분변을 직접 이식하는 방법이다(Figure 1). 음식은 prebiotics로 작용을 하며, 장내 미생물은 장내에 100조 마리 이상이 존재하며, 무게로만 2 kg에 달하므로, 음식에 영향을 받아 다양한 작용을 하게 된다.

2. 천식과 영양 그리고 Microbiome

Hygiene hypothesis는 오랫동안 논란이 되어왔던 천식의 병인론이다. 흙이나 위생이 좋지 않은 환경에서 다양한 항원에 노출된 사람들이 면역 관용이 생겨 아토피나 천식이 덜 생기며, 상대적으로 위생적인 환경에서 자란 사람은 이런 노출이 적어 천식이 더 생길 수 있다는 이론이다. 이런 이론이 적용될 수 있는 것은 출생 시부터 적용된다. 유아기의 microbiome 형성은 여러 경로가 관여하는데 모유수유, 질식 분만을 한 경우가 분유를 먹거나, 제왕절개를 한 경우에 비해 다양한 microbiome을 갖게 되는 것으로 알려져 있다^{3,4}. 이 외에도 출생 직후 항생제를 쓰게 되면 microbiome 형성에 지장을 주게 된다⁵. 이런 것은 결국 이후의 천식 등 알러지 질환에 영향을 미쳐 제왕절개를 하게 되는 경우 천식이 증가하는 것으로 알려져 있다⁶. 미생물의 다양성은 아토피 질환에 영향을 미치며, 미생물의 다양성이 부족하면 IgE, Prick test, 호산구 수치 등에 영향을 미치며, 알러지 비염도 증가하게 된다⁷. 유아기에 Gut microbiome의 다양성과 아토피와 관련이 있어 다양성이 감소할수록 아토피 질환도 따라 증가하게 된다⁸.

따라서 이런 다양성을 높일 수 있는 음식 영양이 중요한데 모유 수유는 그런 점에서 중요한 역할을 한다. 전체 수유 중 모유 수유의 비율이 높을수록 천식의 빈도는 감소한다⁹. 또, 농장의 멸균되지 않은 우유에 1세 이전에 노출되면 microbiome이 다양해지며 천식과 아토피의 감소로 이어졌다¹⁰.

비만은 천식의 조절에 영향을 미친다. BMI가 증가하면 천식의 위험이 증가하며 천식의 치료 반응이 떨어지고¹¹, 체중 증가가 일어나면 천식의 위험이 증가한다¹². 따라서 살이 찌는 식단(obesogenic diet)은 천식에 안

Table 1. Classification of dietary fiber according to fermentation

Viscous, highly fermentable	Beta glucan, pectin
Non-viscous readily fermentable	Inulin, maltodextrin, polydextrose, resistant starch, soluble corn fiber
Non fermentable	Cellulose, psyllium

좋은 영향을 미칠 것으로 생각할 수 있다. 실제 햄버거 take out, 탄산음료 등을 많이 먹는 사람이 천명음, 아토피 등이 증가하고¹³, 서양식 음식을 먹게 되면 천식 악화가 증가한다¹⁴.

최근의 천식 동물 모델에서 저섬유식이를 하는 경우 천식 모델이 악화되고, IL5, IL17A, IL13 등의 천식 관여 염증 사이토카인이 증가하며, 반면 고섬유식이를 하게 되면 이런 변화가 호전되었다. 이렇게 섬유소가 항염증 작용을 하는 데에는 발효 가능한 섬유소(fermentable fiber)가 미생물에 의해 분해되어 생기는 Short chain fatty acid (SCFA)에 의해 항염증 작용이 일어나는 것으로 간주되며, 실제 SCFA만 투여하여도 비슷한 효과를 얻을 수 있다¹⁵. Fermentable fiber와 non-fermentable fiber의 종류는 Table 1과 같다.

이렇게 미생물의 분해 물질이 천식을 완화시키는 것이 알려지면서 천식에 대해 probiotics를 투여하는 연구가 많이 이루어졌으나, 아직도 효과에 대해서는 불확실한 상태이다.

3. COPD와 영양, microbiome

COPD는 천식과 달리 과체중이 상대적으로 생존율이 높다¹⁶. 따라서 체중 변화를 목표로 한 영양공급이 영양 결핍된 사람들을 위주로 도움이 되는 것으로 알려져 있다^{17,18}. 분별력 있는 식사(prudent diet, 과일, 야채, 생선 기름, whole meal 시리얼)는 좋은 폐기능과 연관이 있다. COPD 환자에서 vitamin D가 떨어져 있는데, COPD 환자에서 폐기능은 vitamin D와 역의 상관관계가 있다. 실제 vitamin D가 떨어져 있는 COPD 환자에서 보충을 하면 악화를 줄이는 데에 도움이 된다¹⁹. Fiber를 많이 섭취한 군이 COPD가 새롭게 진단되는 경우가 적은 것으로 역학 데이터에서 밝혀졌다.

4. 요약 및 제언

약물치료가 현실적으로 진료의 근간이기는 하지만 영양 및 음식도 결코 간과될 수 없는 부분이다. 천식에서 유아기의 모유수유가 질환의 위험을 줄이는 것으로 알려졌고, obesogenic diet를 피하고, 섬유소 및 과일 섭취 등이 도움이 될 수 있다. COPD에서는 체중 증가를 목표로 한 식단 및 prudent diet (과일, 야채, 생선기름) 등이 도움이 될 수 있으며, vitamin D가 떨어진 환자에게는 보충을 하는 것이 급성 악화 예방에 도움이 될 수 있다.

References

1. Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* 2012;16:559-64.
2. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
3. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
4. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014;63:559-66.
5. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals

- the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5811-20.
6. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
 7. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:646-52.e1-5.
 8. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
 9. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:755-60.
 10. Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:766-73.e4.
 11. Carpaij OA, van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:42-9.
 12. Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2045-50.
 13. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Fast foods - are they a risk factor for asthma? *Allergy* 2005;60:1537-41.
 14. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, Le Moual N, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur Respir J* 2009;33:33-41.
 15. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
 16. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e43892.
 17. Marti S, Muñoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689-96.
 18. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000998.
 19. Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Cooper C, et al. The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD. *Eur Respir J* 2010;36:277-84.

VII Physical Activity in Patients with COPD

김기욱

부산대학교 의과대학 내과학교실, 부산대학교병원 호흡기알레르기내과

Physical activity (PA) is defined as bodily movement produced by skeletal muscles with energy expenditure beyond resting levels. PA has been reported to reduce the incidence of non-communicable diseases (NCDs) such as cardiovascular disease, cancer, diabetes, and COPD. Physical inactivity appears to be more common in patients with COPD than in age-matched healthy individuals and patients with other chronic diseases. Reduction in PA starts early in the disease, even when subjects are not yet diagnosed with COPD. PA is closely related to goals for treatment of stable COPD, including relieving symptoms, improving exercise tolerance and health status, preventing disease progression and exacerbations, and reducing mortality. In patients with COPD, PA is shown to be associated with dyspnea, lung function, exercise performance, exacerbations, and comorbidities. However, most of the studies are cross-sectional. Therefore, it is not possible to draw conclusions regarding the directionality of the established associations. It is important to improve PA in subjects with COPD in terms of morbidity and mortality. PA should be encouraged in all the stages of COPD patients to live longer and healthier.

Key Words: COPD, Exacerbation, Mortality, Physical activity

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

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

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

1. 서론

신체활동(physical activity)은 골격근의 에너지 소비를 통한 신체의 모든 움직임을 말하며, 규칙적 신체활동은 건강을 증진시키고 세계 사망의 주요 원인인 비감염성질환들(noncommunicable disease, NCD)¹, 즉 심혈관 질환^{2,3}, 암⁴, 당뇨병⁵을 비롯하여 COPD⁶의 발생을 줄이는 것으로 알려져 있다. COPD 환자는 건강한 성인 뿐 아니라, 심혈관 질환이나 류마티스 관절염과 같은 만성 질환자에 비해서도 신체활동 부족(physical inactivity)이 더 흔하다⁷. 또한 COPD 환자는 질환의 초기부터 신체활동이 저하되어 있으며⁸, 이는 예후에 좋지 않은 영향을 미치므로, GOLD에서는 모든 COPD 환자에게 신체활동을 권하고 있다.

2. COPD 치료 목표와 신체활동

안정 시 COPD 치료 목표는 증상 완화, 운동능력 향상, 삶의 질 향상과 질병진행 예방, 급성악화 감소 및 사망률 감소에 있다. 이러한 치료 목표를 이루기 위해 다양한 약물 치료와 비약물 치료를 시행하게 되는데

비약물 치료 중 하나인 신체활동은 COPD 치료 목표 달성에 역할을 할 것으로 기대된다.

먼저, Yilmaz와 Aydin은 50명의 COPD 환자에게 16주간 매일 30분 이상 걷기 운동을 시행했을 때 호흡곤란과 삶의 질이 개선됨을 보여주었다⁹. 다른 연구에서 COPD 환자가 신체활동을 증가시켰을 때 운동능력의 지표 중 하나인 6분 보행거리가 향상된 것이 보고된 바 있다¹⁰. 최근 보고된 110여 명의 COPD 환자를 평균 2.6년간 추적한 연구에서는 신체활동이 많았던 환자군이 적었던 환자군에 비해 FEV₁, FVC, DLco 감소가 적은 것을 보여주었다¹¹. 신체활동은 앞서 말한 치료 목표들에 대한 효과를 어느 정도 보여주었지만, 아직은 연구가 많이 부족한 상태이다.

COPD 치료 목표와 관련해서 신체활동이 가장 큰 효과를 거둘 것으로 기대되는 부분은 여러 연구들이 공통적으로 보여주었던 급성악화 감소와 사망률 감소이다. Garcia-Aymerich 등이 2,300명 이상의 비교적 많은 COPD 환자를 대상으로 평균 12년간 추적한 연구에서 신체활동이 아주 낮은 환자군에 비해 낮거나 중등도 혹은 높은 환자군에서 급성악화로 인한 입원이 유의하게 28% 감소하였다¹². 신체활동을 객관적으로 평가했던 또 다른 연구에서도 5년 이상 추적했을 때 역시 신체활동이 많을수록 입원 횟수가 감소함을 보여주었다¹³. 무엇보다 COPD 치료에 있어 신체활동이 가지는 의미는 사망률 감소이다. 앞서 말한 Garcia-Aymerich 등의 연구결과에 의하면, 신체활동을 많이 한 환자군일수록 사망률이 감소하였다¹². 또한 170명의 COPD 환자를 대상으로 시행되었던 연구에서는 사망의 예측인자들 중 가장 강력한 인자는 신체활동 수준인 것으로 드러났다¹⁴.

3. 신체활동과 관련된 요인들

이처럼 신체활동이 COPD 예후에 영향을 줄 수 있다면 어떠한 요인들이 관여하는지 밝히는 것이 중요하나, 아직은 이러한 연구들 대부분이 횡단연구(cross-sectional study)이어서 인과관계를 밝히는 데는 한계가 있다. 지금까지 알려진 요인들은 다양하며 쉽게 추정해 볼 수 있듯이 호흡곤란이 그 중 하나이다. 160명의 노인 COPD 환자를 대상으로 했던 국내 연구에서 mMRC 2 이상인 환자군에서 신체활동이 감소되어 있음을 보여주었다¹⁵. 110명의 COPD 환자에서 객관적으로 측정된 신체활동량은 6분 보행거리와 상관성이 있음을 보여 주어 운동능력이 신체활동량과 연관성이 있음을 보고하였다¹⁶. 폐기능의 신체활동과의 상관성 또한 여러 연구에서 조사되었으며, Watz 등은 FEV₁에 의한 GOLD 분류에 따라, 특히 III기 이상이 되면 매우 비활동적일 가능성이 높다고 하였다¹⁷. Pitta 등의 연구에 따르면 격렬한 활동에 보낸 시간은 FEV₁과 연관성이 없는 반면, 최대 자발 호흡(Maximal voluntary ventilation)과 관련이 있었으며¹⁸, 또 다른 연구에서는 신체활동량과 동적 과다팽창(dynamic hyperinflation)과의 연관성을 보고하였다¹⁶. 급성악화로 인한 신체활동의 저하는 10여 년 전부터 밝혀진 바 있으며, 최근 Demeyer 등에 의한 연구에서도 지난 12개월 간 중등도 이상의 급성악화가 없었던 환자군에 비해 2회 이상 있었던 환자군에서 신체활동이 감소함을 보여 주었다¹⁹. 또 한 가지, 신체활동에 영향을 미치는 중요한 요인으로 동반질환을 들 수 있으며 170명의 COPD 환자를 대상으로 진행된 연구에서 같은 GOLD 단계 내에서도 좌심실 기능이 저하된 환자군에서 신체활동이 감소됨이 보고되었다²⁰. 이 외에 당뇨병도 COPD 환자의 낮은 신체활동의 위험요인이 되며²¹, 우울증도 신체활동 저하와 관련성이 있음이 보고되고 있다^{15,22}.

4. 신체활동 향상을 위한 전략

COPD 환자에서 신체활동을 향상시키기 위한 전략으로는 크게 비약물 치료와 약물 치료로 나눌 수 있다. 비약물 치료에 속하는 호흡재활은 신체활동 개선을 위해 가장 많이 연구된 치료이며, 다양한 연구들을 통해 신체활동 향상에 유의한 영향을 준다는 보고도 많으나, 효과를 입증하지 못한 연구들도 많이 있다. 흥미로운 것은 12주 이상 진행된 호흡재활 연구결과들은 신체활동 향상에 효과가 있었음을 보여주었으므로, 신체활동을 목표로 한다면 호흡재활을 12주 이상 시행하는 것이 좋겠다²³. 호흡재활의 여러 가지 효과는 이미 입증되었으나, 신체활동 증가로 이어지기 위해서는 다양한 요인들이 개입해야 하며, 특히 믿음, 사회적 신뢰, 환경적 요인이

뒷받침되어야 할 것으로 보인다²⁴. 호흡재활에 참여가 쉽지 않은 경우, 상담이나 코칭 등을 통해서 신체활동을 향상시키고자 하는 여러 연구들이 시행되었으며, 최근 Coultas 등에 의한 연구에 따르면 가정에서 전화로 진행되는 신체활동 코칭 프로그램에 참여한 환자군에서 프로그램에 참여하지 않은 환자군에 비해 신체활동이 향상되는 환자수가 증가되었다²⁵. 이와 같은 호흡재활이나 상담, 코칭 등의 비약물적 접근을 통해 신체활동이 향상될 수 있으나, 아직은 많은 환자들에게 적용하기 쉽지 않은 상황에서 가장 쉽게 신체활동 개선에 도움이 될 수 있는 방법은 약물 치료라 할 수 있겠다. 특히 최근 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 병합요법을 통한 신체활동 증가를 입증하고자 한 여러 연구들이 발표되고 있다²⁶⁻²⁸. 작년에 발표된 한 연구에서는 자기관리 행동수정(self-management behavior modification)에 참여한 GOLD 2, 3기 환자에게 tiotropium/olodaterol을 함께 처방했을 때 추가적인 신체활동의 증가는 보여주지 못했지만, 신체활동으로 인한 호흡곤란 개선에는 유의한 효과를 보여 주었다²⁹.

5. 결론

현재 COPD 치료에 있어 가장 중요한 역할을 하는 것은 약물 치료이며, 특히 흡입지속성기관지확장제 및 흡입스테로이드로 인한 증상, 운동능력, 삶의 질 개선과 급성악화 감소 등의 효과에 대해서는 잘 알려져 있으나, 아직 질병 진행(disease progression)이나 사망에 대한 뚜렷한 효과는 입증되지 못한 한계점이 있다. 이에 비해 신체활동은 비용-효과적인 면에서 우수하며³⁰, 아직 많은 연구들이 필요하기는 하나, 급성악화 감소를 비롯해 동반질환 및 사망률 개선의 효과를 기대할 수 있겠다. 최근 발표된 2,300여명의 COPD 환자를 대상으로 평균 8.5년 추적한 연구에서도 보여 주듯이³¹, 중등도 혹은 격렬한 신체활동(moderate-vigorous physical activity)을 일반 성인에게 권고되는 주 150분 이상 시행한 경우 뿐 아니라, 주 75분 미만으로 시행할 때에도 정도는 덜하나 사망률 개선 효과가 있으므로 모든 COPD 환자에게 빨리 걷기 등 쉽게 할 수 있는 신체활동을 우선 권하는 것이 중요하겠다.

References

1. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med* 2013;369:1336-43.
2. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110-8.
3. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017;390:2643-54.
4. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010;46:2593-604.
5. Jefferis BJ, Whincup PH, Lennon L, Wannamethee SG. Longitudinal associations between changes in physical activity and onset of type 2 diabetes in older British men: the influence of adiposity. *Diabetes Care* 2012;35:1876-83.
6. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:458-63.
7. Tudor-Locke C, Washington TL, Hart TL. Expected values for steps/day in special populations. *Prev Med* 2009;49:3-11.
8. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013;68:962-3.
9. Yilmaz FT, Aydin HT. The effect of a regular walking program on dyspnoea severity and quality of life in

- normal weight, overweight, and obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Pract* 2018;24:e12636.
10. Kantorowski A, Wan ES, Homsy D, Kadri R, Richardson CR, Moy ML. Determinants and outcomes of change in physical activity in COPD. *ERJ Open Res* 2018;4.
 11. Demeyer H, Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Ramon MA, DE Battle J, Benet M, et al. Physical activity is associated with attenuated disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:833-40.
 12. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
 13. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012;142:338-46.
 14. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.
 15. Lee SH, Kim KU, Lee H, Kim YS, Lee MK, Park HK. Factors associated with low-level physical activity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med* 2018;33:130-7.
 16. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:506-12.
 17. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33:262-72.
 18. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Sant'anna TJ, Fontana AD, Kovelis D, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med* 2008;102:1203-7.
 19. Demeyer H, Costilla-Frias M, Louvaris Z, Gimeno-Santos E, Tabberer M, Rabinovich RA, et al. Both moderate and severe exacerbations accelerate physical activity decline in COPD patients. *Eur Respir J* 2018;51.
 20. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:743-51.
 21. Garcia-Aymerich J, Félez MA, Escarabill J, Marrades RM, Morera J, Elosua R, et al. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1667-73.
 22. Dueñas-Espín I, Demeyer H, Gimeno-Santos E, Polkey MI, Hopkinson NS, Rabinovich RA, et al. Depression symptoms reduce physical activity in COPD patients: a prospective multicenter study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1287-95.
 23. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;48:69-81.
 24. Robinson H, Williams V, Curtis F, Bridle C, Jones AW. Facilitators and barriers to physical activity following pulmonary rehabilitation in COPD: a systematic review of qualitative studies. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:19.
 25. Coultas DB, Jackson BE, Russo R, Peoples J, Singh KP, Sloan J, et al. Home-based physical activity coaching, physical activity, and health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. Chronic obstructive pulmonary disease self-management activation research trial secondary outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:470-8.
 26. Watz H, Mailänder C, Baier M, Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study). *BMC Pulm Med* 2016;16:95.
 27. Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, et al. ACTIVATE: the effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2545-58.

28. Ichinose M, Nishimura M, Akimoto M, Kurotori Y, Zhao Y, de la Hoz A, et al. Tiotropium/olodaterol versus tiotropium in Japanese patients with COPD: results from the DYNAGITO study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2147-56.
29. Troosters T, Maltais F, Leidy N, Lavoie KL, Seden M, Janssens W, et al. Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1021-32.
30. Ramos M, Lamotte M, Gerlier L, Svargren P, Miquel-Cases A, Haughney J. Cost-effectiveness of physical activity in the management of COPD patients in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:227-39.
31. Cheng SWM, McKeough Z, Alison J, Dennis S, Hamer M, Stamatakis E. Associations of total and type-specific physical activity with mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *BMC Public Health* 2018;18:268.

VIII Airway Disease in Elderly; Can We Differentiate Asthma and COPD?

정지예

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are not rare airway diseases in old ages. These airway diseases show several common characteristics despite important differences in the pathogenesis, course, and prognosis. Moreover, smoking and aging induces overlap in pathogenesis and clinical features between those. Because of underestimation of the severity of significance of their symptoms in elderly patients, differentiation of symptoms between COPD and asthma is not always as straight forward. Pulmonary function test has been generally used to distinguish COPD and asthma according to the presence of bronchodilators response. However, patients with long-term asthma show diminished reversibility of airway obstruction and increased neutrophil in the airway. On the other hand, a subgroup of COPD patients show airway reversibility, and increased exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia similar to asthma. In conclusion, distinguishing between COPD and asthma is often difficult, especially in elderly patients. Combined approaches with pulmonary function test, bronchial hyperresponsiveness, atopy status, and chest computed tomography scans, and newly developed biomarkers are needed for the distinction between the diseases.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Asthma, Elderly

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

고령화 사회로 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 질병 부담이 증가하고 있다¹. 천식을 대부분 소아 질환으로 생각하지만, 노인성 천식의 빈도도 적지 않으며, 비전형적인 임상양상, 노화로 인한 호흡곤란에 대한 인지 저하, 그리고 동반질환에서 비롯된 오진이 종종 발생한다².

노년층에서는 천식과 COPD가 겹쳐서 나타날 수 있는데, 노화 과정이 임상증상, 인지, 치료 과정에 영향을 끼친다². 그리고 오랫동안 천식을 가지고 있었던 노인들은 폐기능 검사에서 기도제한이 지속적으로 관찰되어 COPD와 구분이 어렵게 된다³.

그러나 천식과 COPD는 병인적 그리고 병리학적으로 서로 다른 염증 과정과 다른 예후를 보이는 엄연히 다른 질환이다. 천식은 호산구성 염증이 보통 폐실이 아닌 기도에서 관찰되며, 이는 기도 과민성과 관련이 있다. 천식에서 기도 제한은 자연적으로 혹은 치료를 통해 회복된다. 그러나 COPD는 완벽하게 회복되지 않는 기도 제한으로 중성구에 의한 기도 염증이 소기도에서 관찰되고, 이에 따른 소/대기도의 변형(리모델링)과 폐실

질의 파괴(폐기종)를 일으킨다. 이러한 임상적 차이가 대부분의 기도제한 환자에서 천식과 COPD를 구분해주는 데 도움이 될 수 있지만, 두 질환을 동시에 가지고 있는 노인은 이러한 적용이 간단하지 않다³⁵. 따라서 노년층에서 천식과 COPD를 구분하기 위해서 도움이 될 만한 방법들을 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) 증상

노년층에서 증상의 중요성과 인지는 저평가되기 쉽다. 왜냐하면 노인들은 우울증과 사회적 고립으로 활동의 범위를 의도적으로 제한하기 때문이다. 또한 나타나는 증상을 단순히 노화의 정상적인 과정으로 생각하고 중요한 증후로 인지하지 않는다⁶.

따라서 천명음, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침 등에 대한 증상을 면밀히 살펴봐야 한다. COPD에서 호흡곤란은 중등도 혹은 적은 활동에서도 나타나는데, 천식에서는 주로 급성악화 시에 발생하는 증상이다. 기침도 COPD 환자에서는 계속 발생하는 반면에 천식 환자에서는 급성악화 시에 주로 나타나게 된다. 그러나 이러한 호흡기 증상이 꼭 두 기도 질환만을 의미하지는 않는다. 천명음은 심장질환, 급성기관지염, 기관지확장증, 위식도역류증, 그리고 흡인에서도 발생할 수 있는 증상이다^{7,8}.

2) 폐기능 검사 및 기도 과민성

천식은 폐기능 검사 시 기관지확장제 흡입 후 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 변화가 12% 그리고 200 mL의 호전이 있을 경우 진단한다⁵. 그러나 5,000명의 COPD 환자 중 2/3 이상에서 기관지확장제 흡입 후 폐기능의 호전이 보여, 기관지확장제의 반응만으로 천식과 COPD의 구분은 어렵다⁹.

폐 용적과 관련한 다른 폐기능 지표들인 총폐용량(total lung capacity, TLC), 기능적잔기량(functional residual capacity, FRC), 잔기량(residual volume RV), 혹은 폐확산능력(diffusing capacity)이 도움이 될 수 있다.⁴ 폐확산능이 정상 혹은 감소 유무가 천식과 COPD 감별에 도움이 될 수 있지만, 천식 환자에서도 흡연을 하는 환자에서는 폐확산능이 감소되어 있을 수 있다¹⁰.

기도과민성은 천식의 특징으로 알려져 있지만, 노년층에서는 반드시 그렇지만은 않다. 열여덟 개의 연구 결과를 종합적으로 살펴본바, 나이가 들수록 기도 과민성이 증가하였고, 그 외 기도과민성을 증가시키는 주요 요인은 감소된 폐기능과 흡연력, 아토피, 그리고 여성이었다¹¹. 따라서 노년층에서 기도과민성 검사로 천식을 진단하고자 할 때는 주의가 필요하다. 노년층은 젊은 층보다 기도 단협 현상이 더 잘 발생하기 때문에, 기도과민성 검사에서 좀 더 예민하게 나타날 수 있다. 또한 노인은 메타콜린 유발검사 시에 발생하는 기관지 수축의 인지가 감소되어 있어, 이상소견으로 판단되는 기관지 수축도 정상으로 판단할 수 있다. 그리고 노인들이 함께 지니고 있는 동반질환은 기관지 수축의 인지를 저하시킴으로써, 인지되는 시점에는 이미 기관지가 상당히 좁아져 있는 상태에서 진단이 된다^{12,13}.

이처럼 기도 과민성은 생각보다 노년층에서 흔히 관찰되는 소견으로, Lung Health Study에 따르면 COPD 환자 중, 남성의 63%, 여성의 87%에서 메타콜린에 기도 과민성을 보였다¹⁴. 저자들은 기도과민성을 결정짓는 주요 요인으로 흡연과 기도 내경에 영향을 줄 수 있는 성별이라고 보고하였다. 따라서 기도과민성은 COPD 환자에서도 주요한 소견이 될 수 있다¹⁵.

3) 구조적 변화

대다수의 성인 천식 환자들은 소아기 천식이 이어져 온 형태로, 노화에 따른 공기결림(air trapping)과 흉벽 탄성의 감소가 동반되고, 근육의 퇴행성 변화는 호흡 능력을 떨어뜨려, 호흡에 필요한 일을 증가시킨다.

노인성 천식은 IgE 매개 염증이 덜 연관되어 있고, 비가역성 기도제한 소견을 보인다. 그리고 폐기능의 저하는 만성 염증에 의한 폐실질보다는 소기도의 리모델링으로 인해 나타난다. 일반적으로 천식은 CD4+ Th2 림프구에

의한 염증 반응으로 기저막 비후, 점막내 혈관 증식, 세포외기질 단백질 침착, 점액샘 자극, 평활근 세포와 근섬유모세포 증식, 그리고 비정상적인 상피세포 재생과 위축에 의한 기관지 리모델링이 발생한다^{16,17}. 이러한 변화가 가역성을 보이지만, 시간이 지나면 가역성이 소실되어 기도 제한이 고정된다.

COPD에서 고정된 기도 제한은 말초기도와 폐실질의 구조적 변화의 결과로, 주로 중성구와 CD8+ 림프구가 염증 반응에 관여하여 점액 막개(mucous plug), 평활근 비후, 기도벽의 섬유화, 그리고 기도 리모델링이 발생한다^{16,17}. 기도벽 비후, 술잔세포 증식, 점액샘 비후, 그리고 염증성 삼출물과 점액에 의한 기도내경 감소도 동반된다. 폐포세포의 파괴와 섬유화는 천식에서는 보기 어려운 주로 COPD에서 볼 수 있는 변화이다^{16,18}.

흉부컴퓨터단층 영상은 만성질환인 천식과 COPD의 상기 구조적 변화를 평가하기 위한 방법 중 하나로 제시될 수 있다. 기관지벽 두께의 증가, 폐기종, 기관지확장증 등과 같은 폐의 구조적 변화가 컴퓨터단층 영상에서 확인이 가능하고, 이를 정량화함으로써 천식 혹은 COPD 질환의 중증도와 관련성을 보고한 연구들이 있다^{19,20}. 천식 환자를 대상으로 RB1에서 측정된 기관지벽 총 면적은 객담내 중성구 비율과 FEV₁ 예측치와 관련성을 보인다는 보고가 있었다²¹. COPD 환자에서 중증의 폐기종과 소기도 질환의 비율, 그리고 기관지 기형의 비율이 천식보다 높게 보고되었다. 이러한 차이는 특히 상엽과 중엽에서 두드러지게 나타났다²².

4) 알레르기와 아토피

실내 알레르겐 노출과 감작은 소아 천식에서 중요한 요인이지만, 노년층에서는 상대적으로 아토피 유병률이 높지 않은 것으로 알려져 있다. 그러나 젊은 층에서 보다는 낮지만, 실제 노년층에서 아토피 유병률은 낮지 않다²³. 천식이 없는, 연령이 일치된 대조군보다 천식이 있는 노년층에서 아토피의 유병률이 더 높았다. 천식환자에서는 37%, COPD 환자에서는 8.3%에서 피부단자검사 양성 결과가 나왔고, 천식 환자에서 COPD 환자보다 혈중 IgE 농도도 높게 나왔다¹⁰. 대부분의 기존 연구에서 연령이 올라갈수록 알레르겐 감작 정도가 감소하지만, 호흡기 증상을 가지고 있는 노인에서 알레르겐 감작의 비율이 절대적으로 낮지 않아 천식의 진단과 치료를 결정하는데 중요한 정보가 될 수 있다¹¹.

5) 생물학적 바이오마커

최근 유전체학 혹은 대사체학과 같은 고차원적인 생물학적 바이오마커 발굴을 위한 노력이 이어지고 있다. 이러한 기술은 혈청이나 기관지폐포세척액 뿐만 아니라, 호기 공기 혹은 객담에도 적용시킬 수 있다^{24,25}. 호기 공기에는 체내 대사와 염증 과정에서 발생한 다양한 휘발성 유기화합물이 포함되어 있는데, 천식과 COPD 환자군 간 96%의 정확성을 보이는 다른 호흡 자국(breathprints)을 보였다²⁵.

유도 객담은 폐의 미세환경을 살펴보기 위해 널리 이용되는 비침습적 검사이다. COPD 환자에서 천식환자보다 객담 내 세포에서 체세포 변이인 미소위성(Microsatellite DNA Instability, MI)이 좀 더 많이 관찰되었다²⁶. 또한, surfactant A, Perforin, CD8, Tumor Necrosis Factor와 같이 COPD 병인에 관련된 인자들에 인접한 유전자에서 특히 더 많이 미소위성이 관찰되었다²⁶. COPD 환자의 객담에는 천식이 있는 흡연자보다 중성구, Interleukin-8, 그리고 TNF- α 가 더 높았다²⁷. 그리고 객담 내 중성구는 천식 흡연자에서 FEV₁의 변화량과 역비례의 연관성을 보였지만, 흡연 여부와 상관없이 기도과민성과 염증의 정도와는 관련성이 없었다. 한편, COPD 환자에서는 기도 가역성은 염증의 정도와 관련성이 없었고, AMP (Adenosine MonoPhosphate) 유발검사에서의 반응은 객담 내 중성구와 관련성을 보였다. 따라서 폐기능, 객담 유도 검사, 그리고 기도과민성의 종합적 분석은 천식과 COPD를 구별하는데 도움이 될 수 있다²⁷.

3. 결론

실제 임상에서 특히 노년층에서 천식과 COPD를 구별하는 것은 매우 어렵다. 천식이 오래된 노인은 기도 제한의 가역성이 감소하면서, COPD와 유사성을 보인다. 그리고 흡연과 노화 과정은 기도 과민성을 증가시키고,

중성구의 증가로 COPD 표현형을 보이는 천식 소견을 보인다. 한편 COPD는 완전히 회복되지 않는 만성 기도 제한을 특징으로 하나, COPD 환자의 일부는 기도 가역성을 보이며, 호기산화질소와 유도 객담에서 호산구가 증가되어 있다. 흡연은 기도 과민성을 증가시키고, 금연은 기도 과민성을 호전시키기도 한다.

따라서 폐기능, 기도과민성, 아토피 상태, 흉부 컴퓨터 단층 영상, 그리고 새로 개발된 생물학적 바이오마커들의 통합적인 접근을 통해 두 질환을 감별해야 한다.

References

1. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory disease: a comprehensive approach. Geneva: WHO press; 2007.
2. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
3. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:702-9.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2019 [cited 2019 May 31]. Available from: <https://goldcopd.org/>.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2019 [cited 2019 May 31]. <https://ginasthma.org/>.
6. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective—the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy* 2011;41:471-81.
7. Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. *Clin Chest Med* 2007;28:685-702, v.
8. Urso DL. Asthma in the elderly. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2009;858415.
9. Tashkin D, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD (data from the UPLIFT trial). *Rev Port Pneumol* 2008;14:584-7.
10. Sin BA, Akkoca O, Saryal S, Oner F, Misirligil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:44-50.
11. Scichilone N, Messina M, Battaglia S, Catalano F, Bellia V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J* 2005;25:364-75.
12. Barua P, O'Mahony MS. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights. *Drugs Aging* 2005;22:1029-59.
13. Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med* 2009;122:6-11.
14. Kanner RE, Connett JE, Altose MD, Buist AS, Lee WW, Tashkin DP, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:956-61.
15. Schafroth Török S, Leuppi JD. Bronchial hyper-responsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2007;137:385-91.
16. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S28-38.
17. Sköld CM. Remodeling in asthma and COPD—differences and similarities. *Clin Respir J* 2010;4 Suppl 1:20-7.
18. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27:35-43.
19. Nakano Y, Müller NL, King GG, Niimi A, Kalloger SE, Mishima M, et al. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 2002;122(6 Suppl):271S-5S.
20. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, Scichilone N, Bellia M, Maakel L, et al. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2004;24:910-7.

21. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Entwisle JJ, Mawby D, Wardlaw AJ, et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax* 2010;65:775-81.
22. Choi S, Haghighi B, Choi J, Hoffman EA, Comellas AP, Newell JD, et al. Differentiation of quantitative CT imaging phenotypes in asthma versus COPD. *BMJ Open Respir Res* 2017;4:e000252.
23. Huss K, Naumann PL, Mason PJ, Nanda JP, Huss RW, Smith CM, et al. Asthma severity, atopic status, allergen exposure and quality of life in elderly persons. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:524-30.
24. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004;3:179-96.
25. Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, de Nijs SB, Dijkers E, Roldaan AC, et al. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1076-82.
26. Zervou MI, Tzortzaki EG, Makris D, Gaga M, Zervas E, Economidou E, et al. Differences in microsatellite DNA level between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;28:472-8.
27. Dima E, Rovina N, Gerassimou C, Roussos C, Gratziou C. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:287-96.

IX

Treatment of Severe Asthma: Anti-IgE or Anti-Eosinophils?

송우정

울산대학교 의과대학 서울아산병원 천식-COPD센터 알레르기내과

Severe asthma is a serious medical condition. In addition to its direct impact on daily life, it also poses a substantial burden to future health outcomes. Patients with severe asthma are at a particularly high risk of developing medication side effects due to the high-intensity treatment requirements for controlling asthma activity. Importantly, the increased risks of systemic corticosteroids-induced complications are observed even at very low dose exposures. Newly developed T2 targeted biologics, including anti-IgE or anti-IL-5 therapies, may improve asthma control status and prevent future exacerbation, but also reduce the risk of corticosteroid-induced side effects in severe asthmatic patients with type 2 signatures. However, to date, there has been no direct comparison study to guide further precise indications for each biologic agent.

Key Words: Asthma, Severity, IgE, Eosinophils

Corresponding author: Woo-Jung Song, M.D., Ph.D.

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asthma-COPD Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3288, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

1. 서론

중증 천식은 단지 ‘심한’ 천식이 아니라 환자 삶의 전반에 걸쳐 신체적, 정신적, 사회적 어려움을 야기하는 ‘중증 전신 질환’에 가깝다. 다수의 중증 천식 환자는 천식 악화에 대한 공포 속에 생활하며, 직장을 잃거나 인간관계에 곤란함을 겪는다. 천식을 조절하기 위해 많은 치료약제를 사용하지만 잦은 천식 악화와 폐기능 저하에서 해방되지 못한다. 그리고 천식 악화를 치료하기 위해 불가피하게 반복 투여받게 되는 전신 스테로이드 제 등 고강도 약물 치료로 인해 당뇨, 골다공증, 우울증, 고혈압 등 전신 합병증을 경험하게 되기도 한다. 전신 스테로이드제를 포함한 최대한의 치료가 천식 악화와 폐기능 저하 등을 효과적으로 예방하지 못할 뿐만 아니라 심각한 약물 부작용까지 유발할 수 있다는 점에서 중증 천식 환자를 위한 새로운 치료법은 절실하다(Figure 1)¹.

2. 본론

천식이 기존 약물 치료에 잘 반응하지 않는 경우는 전체 천식의 약 5~10%를 차지하며, 그 원인과 기전은 다양한 것으로 알려져 있다. 천식 진단이 올바르고 순응도와 흡입기 기술이 문제없는 상황에서 천식이 잘 조절 되지 못한다면, 우선 악화요인과 동반질환을 적절히 조절하고 치료하는 것이 중요하다. 하지만 이들 요인을 제어한 다음에도 천식이 잘 조절되지 않는 경우도 비교적 흔하다. 최선의 치료에도 잘 조절되지 않거나, 천식

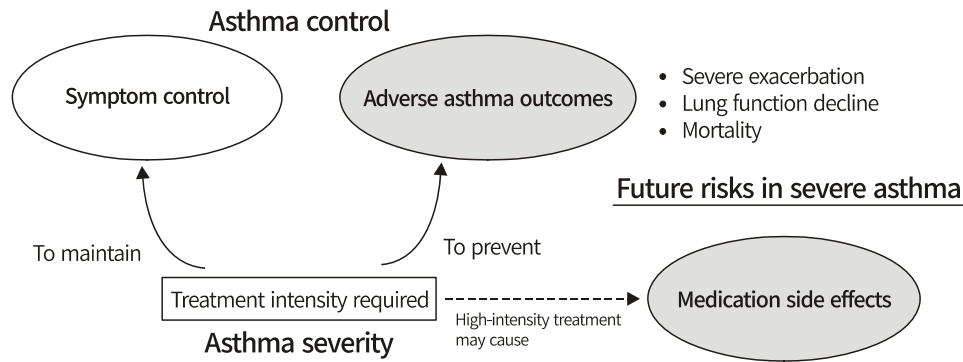
Figure 1. Future risks in severe asthma¹.

Table 1. Biologics approved for type 2 high asthma

Drug	Mechanism of action	Phenotype	Effects
Omalizumab	Blocks IgE interaction with Fc ϵ RI	Moderate to severe allergic asthma	Decrease asthma exacerbations
Mepolizumab	Neutralizes free IL-5; prevents binding to IL-5 α	Severe eosinophilic asthma	Decrease asthma exacerbations and oral corticosteroid maintenance dose and, improve lung functions
Reslizumab	Neutralizes free IL-5; prevents binding to IL-5 α	Severe eosinophilic asthma	Decrease asthma exacerbations and improve lung functions
Benralizumab	Binds to IL-5 α ; interferes with binding of IL-5 and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity	Severe eosinophilic asthma	Decrease asthma exacerbations and oral corticosteroid maintenance dose and, improve lung functions

조절을 유지하기 위해 고강도의 치료가 필요한 경우를 ‘중증 천식’으로 정의한다². 중증 천식 환자는 오랜 기간 반복되는 악화때문에 스테로이드제에 반복적으로 노출되며, 전신 스테로이드제를 포함한 고강도 치료에도 만성적인 폐기능 저하와 사망이 발생할 위험이 있다. 다행히 최근 들어 중증 천식을 조절할 수 있는 새로운 약물들이 개발되고 임상에 도입되기 시작하였다. 그 중에서도 현재 효과가 입증되어 임상에 도입된 약물은 type 2 high 표현형의(알레르기 또는 호산구 염증 지표가 높은) 중증 천식 환자에 대한 표적 치료제인 항 IgE (anti-IgE) 치료와 항 호산구(anti-eosinophils) 치료 약물들이다(Table 1).

1) 항 IgE 치료제

항 IgE 치료제인 omalizumab은 비교적 오래전인 2002년 중증 알레르기 천식의 치료제로 FDA 승인을 받고 널리 사용되기 시작하였다. Omalizumab은 IgE 항체의 Fc 부분에 결합하는 항 IgE 단일클론 항체로, 비만세포와 호염구의 세포 표면 수용체에 IgE가 결합하지 못하도록 막음으로써 천식 악화 예방 효과를 나타낸다. 중증 알레르기 천식 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험에서 omalizumab은 천식 악화 횟수와 흡입 스테로이드제 용량, 응급 구제 약물 사용 횟수 등의 지표에서 유의한 개선 효과를 나타내었다³. 부작용 측면에서는 0.14% 환자에서 아나필락시스 발생 가능 수 있으나(위약군에서는 0.07%)⁴, 전반적으로 안전성에는 큰 문제가 없어 보인다. 최근에는 중증 비알레르기 천식 환자⁵ 또는 코골음을 동반한 중증 천식 환자에서도 효과를 보이며⁶, 알레르기 천식 환자에서 바이러스 감염을 예방할 가능성도 있어⁷ 치료 적응증이 확장될 가능성이 있다. 하지만 현재 omalizumab은 1) 스테로이드제 의존성 중증 천식 환자에서의 전신 스테로이드제 감량 효과가 검증되지 않았고, 2) 치료 효과 예측 인자가 불명확한 제한점이 있다. 전자는 임상 시험을 통해 규명되어야 할 부분이며, 후자는

여러 post hoc 분석에서 IgE 항체, 호기산화질소, 호산구 등이 예측 인자일 가능성을 보였으나 아직 확증적이지 못하다.

2) 항 호산구 치료제

현재 mepolizumab, reslizumab이 임상에 도입되어 있으며, 조만간 benralizumab이 추가로 도입될 예정이다. 이들 항 호산구 치료제에 대한 기대가 큰 이유는 임상 시험을 통해 스테로이드제 의존성 중증 호산구 천식 환자에서 스테로이드 사용과 천식 악화를 줄이는 효과가 입증되었기 때문이다^{8,9}.

Mepolizumab은 호산구 표면의 IL-5 수용체에 IL-5가 결합하는 것을 막으며, 따라서 호산구의 성장과 분화, 이동과 활성화, 생존을 억제한다. 여러 임상시험을 통해 mepolizumab은 중증 호산구 천식 환자에서 입원을 요하는 천식 악화를 포함, 여러 악화 지표를 개선시켰다¹⁰. 스테로이드 의존성 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 mepolizumab 치료군에서는 경구 스테로이드제 유지용량이 50% 감소되었다(위약군 0%)⁸. Reslizumab 역시 호산구 표면의 IL-5 수용체에 IL-5가 결합하는 것을 막는 단일클론 항체로서, 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 천식 악화, 증상 점수, 그리고 폐기능 지표의 유의한 개선 효과를 보였다¹¹. Benralizumab은 IL-5 수용체의 α -subunit에 결합하여 호산구의 증식과 활성화를 억제함과 동시에 항체의존성 세포매개-세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity) 기전으로 호산구의 자멸사를 유도하여 기존 항 호산구 치료제들에 비해 기전적으로 우수한 것으로 생각된다. 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 천식 악화를 효과적으로 감소시켰으며, 중증도가 높고 호산구 수치가 높은 환자에서 더 우수한 효과를 나타내었다¹¹. 또한, 스테로이드 의존성 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 경구 스테로이드제 유지용량을 50% 감소시켰다⁹. 이들 항 호산구 치료제들은 안전성과 내약성이 우수한 것으로 보인다¹¹. 다만, 이들 약제는 장기적으로 천식 악화 위험성은 감소시켜 주지만 폐기능 저하를 예방하지는 못하는 것으로 보인다¹².

3) Type 2 high 중증 천식 환자에서 어떤 표적 치료제를 선택할 것인가?

현재까지 허가된 항 IgE 치료제와 항 호산구 치료제들은 임상시험이 시행되었던 환자 선정 기준에 따라 조금씩 다른 적응증(천식 표현형)으로 허가를 받은 상태이다. Omalizumab은 흡입 알레르겐에 대한 IgE 감작이 동반된 천식(allergic asthma)이 대상이며, 항 호산구 치료제들은 객담 또는 혈액 내 호산구가 증가된 천식(eosinophilic asthma)이 대상이다. 미국, 호주, 유럽 등 6개국에서 시행된 코호트 연구에서 개별 치료제에 적합한 환자군은 일부 겹치지만 상당수에서 구분되는 것으로 나타났다¹³. 하지만 실제 임상에서 의료진이 접하는 중증 환자의 상당수에서 두 표현형이 혼재되어 있거나, 치료 약제 영향 등으로 표현형을 뚜렷이 구분하기 어렵다. 표현형을 정의하는 데 사용되는 지표들은 임상적 의미를 단정할 수 없으며(예, 흡입 알레르겐에 대한 IgE 감작이 항상 원인인 것은 아니다), 혈중 호산구 증가 기준(300/uL 또는 400/uL 이상 등)은 다소 임의적인 기준이며 일중 변동에 영향을 받는다. 또한 표현형 또는 구체적 검사값 등 현재 허가된 적응증 기준은 임상시험이 실시되었던 선정기준에 기반한 것이며, 이들 기준에 해당되지 않는 환자에서도 효과가 있을 가능성을 배제하지 못한다. 실제 omalizumab의 경우, IgE 감작이 없는 천식 환자군에서도 효과가 보고되어 있다¹⁴. 이러한 이유로 진료 현장에서 type 2 특성을 보이는(또는 그러한 것으로 시사되는) 중증 천식 환자에서 맞춤 표적 치료제를 골라내는 것은 아직 쉽지 않은 경우가 많으며, 약제의 가용성, 접근성 등 현실적 기준에 따라 선택하게 되기도 한다.

전반적으로 type 2 high 특징을 보이는 중증 천식 환자군에서 어떤 표적 치료제가 더 효과적일 것인지도 알려져 있지 않다. 약제 간 직접 비교 임상 시험이 시행된 적이 없었기 때문이다. 최근 네트워크 메타분석 기법을 활용하여 약제 간 치료효과의 간접 비교 시도가 있었으나, 대상군 특성과 결과 지표 종류가 상당히 달라 간접 비교의 타당성은 아직 의문스럽다¹⁵. Omalizumab 임상 시험은 환자군의 특성과 중증도의 정의가 항 호산구 항체 임상 시험과 상당히 달랐으며, 결과 지표 역시 대부분 천식 악화와 폐기능 지표에 집중되어 있다. Mepolizumab, reslizumab, benralizumab은 비교적 유사한 환자군과 결과 지표를 대상으로 임상시험이

수행되어 간접 비교 메타분석의 대상이 되기도 하지만¹⁶⁻¹⁸, 직접 비교 자료가 없는 상황에서 간접 비교 결과를 확증적으로 받아들이기 어렵다. 이들 약제의 중요성을 고려할 때 약제 간 직접 비교 임상시험이 필요하다고 생각된다.

3. 결론

중증 천식 환자가 겪는 심한 고통과 기존 치료법의 효과 한계와 합병증을 고려할 때 새로운 치료법이 절실하다. 다행히 type 2 high 표현형의 중증 천식에 대한 표적 치료제들이 성공적으로 개발되어 임상에 도입되기 시작하였다. 항 IgE 및 항 호산구 치료제들은 천식 악화를 감소시키며, 천식 증상과 폐기능을 호전시키고, 또 일부 약제는 경구 스테로이드제 요구량을 상당히 줄여줄 수 있어 고무적이다. 하지만 실제 임상에서 의료진이 접하는 중증 환자의 상당수에서 표현형이 혼재되어 있거나 명확하지 않으며, 적응증을 맞추기 위한 검사 지표의 한계로 인해 개별 환자에서 맞춤 표적 치료제를 선택하는 것은 어려운 경우가 많다. 또한 전반적인 type 2 high 표현형을 보이는 중증 천식 환자군에서도 어떤 표적 치료제가 더 효과적인 것인지 아직 알려져 있지 않다. 약제 간 직접 비교 임상 시험이 시행된 적이 없었기 때문이다. 중증 천식의 높은 질병 부담과 이들 약제의 중요성을 고려할 때, 치료 효과 비교와 실용적 예측 지표 개발을 위한 추가 임상시험이 필요하다고 생각된다.

References

1. Song WJ, Lee JH, Kang Y, Joung WJ, Chung KF. Future risks of "being severe" in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019. [Epub ahead of print]
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
3. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003559.
4. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:913-5.e2.
5. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411-9.
6. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.e1.
7. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985-92.
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
9. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
10. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD010834.
11. Farme HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
12. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-51.e7.
13. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES, et al. Biologic treatment eligibility

- for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma* 2018;55:152-60.
14. Stokes JR, Casale TB. The use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:162-6.
 15. Nachev Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T, Mador MJ. Omalizumab versus mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: a network meta-analysis. *J Asthma* 2018;55:89-100.
 16. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:190-200.e20.
 17. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab compared with benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:122-30.e1.
 18. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative efficacy of anti IL-4, IL-5 and IL-13 drugs for treatment of eosinophilic asthma: a network meta-analysis. *Lung* 2018;196:517-30.

X**Adverse Effect of Current Treatments in Airway Disease**

박흥우

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 알레르기내과

Asthma and chronic obstructive airway disease (COPD) are common airway diseases for which frequently used medications include inhaled corticosteroid, long acting beta2 agonist (LABA), and long acting muscarinic antagonist (LAMA). Inhaled corticosteroid (ICS) is known to be related with hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression, reduction in growth velocity, osteoporosis, diabetes, and respiratory infections. For years, the risks associated with the use of LABAs in patients with asthma have been uncertain and some health care professionals have recommended a conduction of large clinical trials to gather important safety information on these products. In December 2017, the Food and Drug Administration US removed the boxed warning on ICS/LABA combination products on the basis of results from recently completed large safety trials. In this review, evidences of medication-related adverse effects (mainly focused on the ICS) in patients with asthma and COPD is summarized.

Key Words: Adverse drug reaction, Asthma, Long acting beta2 agonist, Steroid

Corresponding author: Heung-Woo Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0699, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: guinea71@snu.ac.kr

1. 스테로이드

스테로이드는 기도 염증을 감소시키는 중요한 치료제이며 특히 기도로 직접 분사되는 흡입용 스테로이드 (inhaled corticosteroid, ICS)는 효과적이고 부작용이 적어 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive airway disease, COPD) 치료의 근간이 되는 약제이다. ICS는 천식 사망률을 감소시키고 기도 염증을 억제하여 증상 감소, 폐 기능 개선, 기관지 과민성 감소 및 급성 악화를 줄이는 효과가 알려져 있다^{1,2}. COPD에서 ICS는 아직 그 효용성에 대해 논란이 있지만 폐기능이 정상 예측치의 60% 미만에서 흡입용 지속성 기관지 확장제(long acting beta2 agonist, LABA)와 병합하여 사용했을 때 증상을 감소시키고, 건강 상태를 향상시키며, 급성 악화 빈도를 줄인다^{3,4}. 최근에는 국소 효과가 크면서 경구 생체 이용률이 적은 우수한 ICS 제품들이 개발되어 비교적 전신 부작용을 줄이며 좋은 치료를 할 수 있게 되었지만 천식이나 COPD는 만성 질환이므로 ICS를 장기간 사용할 수 밖에 없어 빈도가 낮아도 관련된 유해 반응에 관한 고민을 하지 않을 수 없다. ICS의 상대적 강도는 mometasone > fluticasone propionate > ciclesonide > beclomethasone monopropionate (active form of beclomethasone dipropionate) > budesonide 순으로 알려져 있지만⁵ 강도가 높다고 항상 효능이 좋은 것은 아니다. 강도는 주어진 효과를 나타내기 위해 필요한 스테로이드의 양이며 효능은 양과 관계없이 나타낼 수 있는 가장 큰 효과를 의미하기 때문이다. 반면 유해 반응의 가능성은 강도에 따라 달라질 수 있다. 소량이라

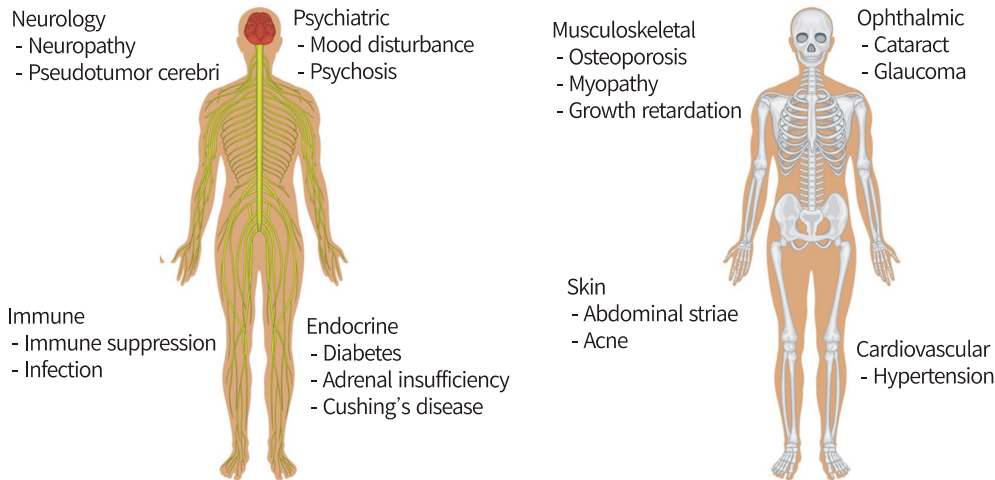


Figure 1. Steroid adverse reaction.

도 높은 강도, 고용량 ICS를 지속적으로 사용하면 전신 흡수를 통한 유해 반응이 나타날 수 있다⁵. 가능한 스테로이드의 유해 반응을 Figure 1에 정리해 두었다.

1) 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제 효과

일반적으로 성인에서 budesonide 제형으로 하루 400 μ g 이하에 해당하는 저용량은 문제되지 않고 고용량을 사용한 경우에만 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 축 기능 점검을 해 볼 필요가 있다고 권고되고 있다^{6,7}. 저용량 ICS 사용 천식 환자 2.4%, 고용량 ICS 사용 천식 환자 21.5%에서 HPA 축 기능 부전이 발견되며 ICS 사용 기간에 따라서는 1달 미만 사용 천식 환자 1.4%, 1년 이상 사용 천식 환자 27.4%에서 HPA 축 기능 부전이 발견되는 것으로 알려져 있다⁸. 메타분석 연구에서 fluticasone이 beclomethasone, budesonide, triamcinolone에 비해 소변 cortisol치와 아침 혈장 cortisol치에 대한 억제 효과가 크다고 보고되었다⁹. 일반적으로 fluticasone의 강도가 다른 ICS에 비해 두 배 정도 큰 것을 감안하면 고용량을 사용하는 천식 환자에서는 HPA축에 대한 억제 가능성을 생각해 보아야 한다.

2) 골밀도 저하

스테로이드는 골 미네랄을 감소시키고 골모세포와 파골세포에 직접 작용하여 골밀도를 저하시켜 골다공증이나 병적 골절을 유발한다. ICS의 경구 생체 이용률이 중요한 인자이지만 여성에서 6개월 이상 ICS를 사용한 경우 저용량의 전신 스테로이드를 사용한 것과 비슷하게 골 건강에 영향을 줄 수 있음이 보고되었다¹⁰. 일반적으로 여성이 골다공증이나 병적 골절에 더 민감하다고 알려져 있으므로 고용량 ICS를 장기간 사용하는 여성 호흡기 질환자에 대한 주의가 요구된다. 다른 만성 질환을 가지고 있거나 경구 스테로이드의 잦은 복용, 좋지 않은 영양 상태 등도 골다공증 발생의 위험 인자이므로 장기간 ICS를 사용하게 되는 환자에서 확인해 보아야 할 사항이다. 최근 유전 소인을 바탕으로 소아 천식 환자에서 스테로이드 사용에 의한 골밀도 저하를 예측하는 연구 결과들이 나오고 있어 향후 임상 적용이 기대되고 있다^{11,12}.

3) 감염

(1) 폐렴: COPD 환자에서 ICS 사용에 따른 폐렴 발생 위험성은 다양한 연구 결과가 발표되면서 논란이 지속되고 있다. 2007년 6,000명 이상 COPD 환자를 대상으로 진행된 전향적 무작위 대조군 연구(Toward a Revolution in COPD Health, TORCH)에서 ICS 사용이 폐렴 발생 위험성(hazard ratio=1.64, 95% confidence interval=1.33

~2.02)을 높인다는 것이 최초로 발표되었고 이후 6,235명을 대상으로 한 메타분석에서도 ICS 사용과 폐렴 발생 증가의 관련성이 보고되었다(odd ratio=1.56, 95% confidence interval=1.30~1.86)^{13,14}. 특히 체계적인 방법과 영상의학 검사를 통해 폐렴을 확인한 최근의 여러 대규모 관찰 연구도 ICS 사용이 폐렴 발생을 증가시킨다(hazard ratio=1.10~2.65)는 기존과 비슷한 결과를 보여주었다¹⁵⁻¹⁷. 현재까지 연구 결과를 종합하면 COPD 환자에서 ICS 사용은 폐렴 발생 위험성을 어느 정도는 증가시키는 것으로 생각된다. 특히 55세 이상, FEV1 50% 미만, 최근 1년 동안 COPD 악화 경험, 호흡곤란 악화, 신체비만지수 25 kg/m² 미만은 더 큰 위험 요소로 알려져 있으므로 주의가 필요하다^{18,19}. 앞에서 언급한 대부분의 기존 연구들은 ICS 단독제제 혹은 ICS/LABA 복합제제로 fluticasone를 사용하였다. 반면 ICS로 budesonide를 사용한 무작위 대조군 연구에서는 위약군 대비 폐렴 발생 위험도가 높아지지 않은 것으로 나타났다(odd ratio=0.67, 95% confidence interval=0.37~1.20)²⁰. 또한 fluticasone/salmeterol과 budesonide/formoterol 사용 COPD 환자의 폐렴과 폐렴 관련 사망률을 비교한 대규모 후향적 관찰 연구에서도 발생률(hazard ratio=1.73, 95% confidence interval=1.57~1.90)과 사망률(hazard ratio=1.76, 95% confidence interval=1.22~2.53)이 fluticasone/salmeterol 군에서 높았다²¹. 강한 지용성으로 인해 fluticasone이 기도 상피 세포 표면에서 천천히 분해되고 장시간 기도 표면에 머물러 국소 면역 체계에 더 큰 영향을 줄 가능성이 제기되고 있으나²² ICS 종류에 따른 폐렴 발생 위험도 차이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 2016년 European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee에서는 ICS 사용 COPD 환자에서 폐렴 위험성이 증가하고(between 1 and 10 COPD patients using 100 ICSs), 이는 ICS 종류에 따른 차이보다는 ICS라는 class effect일 가능성이 크며, COPD 환자를 진료하는 일선 의사는 급성 악화와 구분이 어려운 폐렴의 발생에 주의를 기울이도록 권고하였다²³. 반면 천식에서는 ICS 사용이 폐렴 발생의 위험성을 증가시키지 않는 것으로 생각되고 있다. 국내에서 case-crossover study 디자인으로 시행된 한 연구에서는 ICS/LABA 복합제제는 천식 환자에서 폐렴으로 인한 입원/응급실 방문 위험성을 높이지 않으나 ICS 단독제제는 증가된 위험성(odd ratio=1.73, 95% confidence interval=1.64~1.83)과 연관됨이 보고된 바 있다²⁴.

(2) Hepatitis B virus 재활성화: 스테로이드 사용에 따른 Hepatitis B virus (HBV) 재활성화는 1975년에 처음 보고되었다²⁵. 일반적인 면역 억제 효과와 더불어 HBV genome의 transcriptional enhancer 역할을 하는 glucocorticoid-responsive element를 통해 HBV 재활성화에 기여하는 것으로 알려져 있으며²⁶ 자연적인 재활성화처럼 때로는 치명적일 수도 있음이 보고된 바 있다²⁷. 국내 한 대학병원에서 HBsAg 양성으로 ICS 치료를 받은 198명의 천식 혹은 COPD 환자를 후향적으로 관찰한 연구에서 HBV 재활성화 빈도는 3개월 이상 전신 스테로이드를 ICS와 함께 사용한 환자에서 11.1%로 ICS만 사용한 환자보다 유의하게 높게(odd ratio=3.813, 95% confidence interval=1.11~13.45) 보고되었다²⁸. HBsAg carrier가 많은 우리나라에서 ICS와 전신 스테로이드를 자주 함께 사용하게 되는 환자에서는 HBV 재활성화에 대한 주의가 필요함을 시사하고 있다.

(3) 결핵 재활성화: 잠복 결핵은 여러 가지 이유로 재활성화되는데 ICS 사용도 높지는 않지만 위험 인자가 될 수 있음이 보고되었다²⁹. 잠복 결핵의 유병률이 낮은 서구와 달리 우리나라에서는 그 위험도가 더 높아질 가능성이 있다. 국내에서 건강보험 청구 자료를 바탕으로 흡입용 제제를 새롭게 사용한 853,439명의 성인 환자 대상 연구에서 ICS 사용이 결핵 진단의 위험성을 유의하게 높인다는 것(odd ratio=1.20, 95% confidence interval=1.08~1.34)이 확인되었다³⁰. 특히 위험도는 전신 스테로이드 사용과 무관하게 나타났는데 이는 HBV와 달리 결핵 재활성화 가능성은 ICS 사용만으로도 높아질 수 있음을 시사한다. 특히 최근 발표된 국내 한 연구는 ICS 사용 중단 3년 후까지 결핵 재활성화 위험도가 높아짐을 보여 주어 임상 진료의 주의가 필요하다고 생각된다³¹. 이 연구에서 COPD 환자에서 천식 환자에 비해 ICS 사용에 따른 결핵 재활성화 위험도가 유의하게 높아짐(odd ratio=2.31, 95% confidence interval=1.39~3.38)을 확인한 것 또한 흥미로운 점이다.

Table 1. Rate of serious asthma outcomes in patients taking combination products versus inhaled corticosteroids alone

Study	ICS/LABA	ICS	Hazard ratio (95% CI)
	Number/total number (%)		
Advair (fluticasone and salmeterol)	34/5,834 (0.58)	33/5,845 (0.56)	1.03 (0.64~1.66)
Symbicort (budesonide and formoterol)	43/5,838 (0.74)	40/5,843 (0.68)	1.07 (0.70~1.65)
Dulera (mometasone and formoterol)	39/5,865 (0.66)	32/5,864 (0.55)	1.22 (0.76~1.94)
Combined analysis	116/17,537 (0.66)	105/17,552 (0.60)	1.10 (0.85~1.44)

A serious asthma outcome was defined as hospitalization, intubation, or death

2. 흡입용 지속성 베타2 항진제

흡입용 지속성 베타2 항진제(long acting beta2 agonist, LABA)가 치료에 널리 사용되기 시작한 이후 천식 관련 사망률이 높아진 보고에^{32,33} 따라 천식 환자에서 LABA 단독제제 사용은 더 이상 권고되지 않고 있다. ICS/LABA 복합제제에 대해서 미국 FDA는 보수적 입장을 견지하여 약물 레이블에 warning sign을 유지하며 제약회사에게 대규모 연구를 통해 안전성을 확인하는 연구를 권고하였다. 최근 성인과 소아 천식 환자를 대상으로 한 4개의 대규모 연구 결과가 발표되었으며 ICS/LABA 복합제제가 ICS 단독제제에 비해 천식 관련 입원, 기도 삽관, 사망 등 심각한 유해 반응의 위험성을 높이지 않는 것이 확인되어 2017년 미국 FDA는 약물 레이블에 warning sign을 제거하였다(Table 1).³⁴

3. 결론

천식/COPD는 만성 질환이므로 지속적인 치료가 필요하다. 흡입제제라 전신적인 흡수가 적지만 지속적 사용으로 인한 유해 반응 가능성이 있으므로 임상적 주기적인 평가가 필요할 것으로 생각된다. 특히 고령, 경구용 제제 병합 사용, 폐기능 저하, 동반 전신 질환과 같은 위험 인자를 가진 경우 주의가 필요하다. 결핵이나 B형 간염과 같이 우리나라에서 유병률이 높은 감염 질환 재활성화 가능성 또한 생각해야 할 것으로 보인다.

References

1. de Vreede I, Haarman EG, Sprinkelman AB, van Aalderen WM. From knemometry to final adult height: inhaled corticosteroids and their effect on growth in childhood. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:107-11; quiz 111, 137-8.
2. Neffen H, Baena-Cagnani C, Passalacqua G, Canonica GW, Rocco D. Asthma mortality, inhaled steroids, and changing asthma therapy in Argentina (1990-1999). *Respir Med* 2006;100:1431-5.
3. GOLD. USA: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2019 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
4. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The Korean guideline for management of COPD [Internet]. 2018 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://www.lungkorea.org/bbs/?code=guide>.
5. Allen DB. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years. *J Pediatr* 2015;166:463-9.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2019 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://ginasthma.org/reports/>.
7. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: a practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:13.

8. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
9. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
10. Sasagawa M, Hasegawa T, Kazama JJ, Koya T, Sakagami T, Suzuki K, et al. Assessment of bone status in inhaled corticosteroid user asthmatic patients with an ultrasound measurement method. *Allergol Int* 2011;60:459-65.
11. Park HW, Ge B, Tse S, Grundberg E, Pastinen T, Kelly HW, et al. Genetic risk factors for decreased bone mineral accretion in children with asthma receiving multiple oral corticosteroid bursts. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1240-6.e1-8.
12. Park HW, Tse S, Yang W, Kelly HW, Kaste SC, Pui CH, et al. A genetic factor associated with low final bone mineral density in children after a long-term glucocorticoids treatment. *Pharmacogenomics J* 2017;17:180-5.
13. 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.
14. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD002991.
15. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-6.
16. Cheng SL, Wang HC, Cheng SJ, Yu CJ. Elevated placenta growth factor predicts pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease under inhaled corticosteroids therapy. *BMC Pulm Med* 2011;11:46.
17. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:751-7.
18. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
19. Grim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
20. 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.
21. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
22. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, Löfdahl CG. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:529-38.
23. European Medicines Agency. Inhaled corticosteroids containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2016 [cited 2019 May 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
24. 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.
25. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975;68:105-12.
26. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1627-31.
27. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, Lok AS, Liang RH, Wu PC, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med* 1989;73:911-7.

28. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, Kim KM, Kim SH, Kim W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010;15:1092-7.
29. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
30. 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.
31. Lee CM, Heo J, Han SS, Moon KW, Lee SH, Kim YJ, et al. Inhaled corticosteroid-related tuberculosis in the real world among patients with asthma and COPD: a 10-year nationwide population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1197-206.e3.
32. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034-7.
33. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
34. Seymour SM, Lim R, Xia C, Andraca-Carrera E, Chowdhury BA. Inhaled corticosteroids and LABAs - removal of the FDA's boxed warning. *N Engl J Med* 2018;378:2461-3.

XI

Pleuroparenchymal Fibroelastosis의 최신지견

Jae Ha Lee¹, Jin Woo Song²

¹Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, ²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) is a rare idiopathic interstitial pneumonia (IIP) characterized by predominantly upper lobe involvement with pleural fibrosis and subjacent parenchymal fibrosis. After first report in 2004, it was classified as the group of rare IIP in the international consensus classification of IIP in 2013. Although there was no consensus on diagnostic criteria of PPFE, the radiological and histopathological criteria, suggested by Reddy et al. in 2012, had been generally accepted. The etiology is still unclear but often associated with underlying clinical condition including organ transplantation, chemotherapy, autoimmune disease and respiratory infection. Cough and dyspnea are the frequent presenting symptoms and pneumothorax is the most common complication. Low forced vital capacity and total lung capacity (TLC), and increased ratio of residual volume over TLC are characteristic lung function findings. The clinical course of PPFE was reported to be similar to chronic fibrosing interstitial pneumonias of slow progression, but sometimes shows rapid progression. There are increasing evidences for the coexistence of other interstitial lung disease (ILD) in their lower lobe (43~91.7%) and usual interstitial pneumonia pattern is the most common histopathologic finding. Currently there is no proven pharmacologic treatment and only lung transplantation is considered as definite therapeutic option. Although increased reports and awareness of PPFE, data on clinical characteristics of Korean patients with PPFE is still lacking, and need to be addressed in the future.

Key Words: Idiopathic interstitial pneumonia, Pleuroparenchymal fibroelastosis, Etiology, Pulmonary function test

Corresponding author: Jin Woo Song, 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: +82-2-3010-3993, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: jwsong@amc.seoul.kr

1. 서론

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)는 2004년 Frankel 등¹에 의해 보고된 이후 2013년 미국/유럽/남미/일본 호흡기학회의 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 분류 지침에서 IIP 중 희귀 특발성간질성 폐렴(rare idiopathic interstitial pneumonias)으로 처음 분류되었다². PPFE는 주로 양측 폐상엽에 병변이 분포하고, 흉막 및 흉막하폐실질 부위의 섬유화가 특징적인 소견이다^{3,4}. 아직 합의된 진단 기준은 없으나,

Reddy 등⁵이 제안한 진단 기준이 통상적으로 사용되고 있는데, 흉부컴퓨터단층촬영에서 상엽의 흉막 비후와 흉막하폐실질의 섬유화 소견을 보이고, 병리소견상 흉막 및 주변 폐실질의 섬유화(subjacent parenchymal fibrosis)와 탄력섬유침착(fibroelastosis)을 특징으로 한다^{6,7}. 드문 질환이긴 하나 최근 증례 보고가 늘고 있고 일본에서 많은 연구가 이루어졌다^{8,9}. 국내에서는 case series¹⁰ 보고만 있어 한국인에서의 PPFE에 대한 자료는 아직 부족한 실정이다.

2. 본론

1) 원인

PPFE의 원인 및 발생기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 초기에는 원인이 없는 경우가 많다고 보고되었지만¹, 최근의 연구에서는 환자의 기저질환, 특히 장기 및 조혈모세포이식, 항암치료의 과거력, 석면 등 유해물질과 관련된 직업력, 자가면역질환 및 과거의 감염 등이 PPFE의 발생과 연관성이 높은 것으로 알려지고 있다¹¹⁻¹⁵. 최근 다양한 요인에 의한 발생 가능성과 임상적, 형태학적 다양성으로 PPFE는 독립된 특정 질환이라기보다는 여러 원인에 의한 만성적인 폐손상의 한 형태라는 주장도 제기되고 있다^{6,11}.

2) 임상적 특징

약 120명의 환자를 대상으로 한 문헌 고찰에서 발생 연령은 13세에서 87세로 다양하나 평균 연령은 53세로, 특히 30대와 60대에 호발하였다. 성별 및 흡연력에 따른 PPFE 발생 빈도의 차이는 없었다¹⁶. 주요 증상으로는 운동 시 호흡곤란, 기침, 체중감소 및 늑막성 흉통이 보고되었고, 진단 이후 가장 흔하게 동반되는 합병증은 기흉과 종격동 기종이었다. 다른 간질성 폐질환에서 흔하게 관찰되는 청진상 흡기시 수포음(crackle)과 가락곤 붕증(digital clubbing) 등의 소견은 드물다. 정확한 원인은 알려져 있지 않지만 낮은 체질량지수(body mass index)와 마른 체형(slender habitus)이 특징적이다. 최근 PPFE 환자 중 상엽뿐 아니라 하엽을 동시에 침범하는 PPFE 환자에 대한 보고가 증가하고 있다. Reddy 등이 12명의 PPFE 환자 중 6명에서 HRCT에서 하엽의 침범이 관찰됨을 보고한 이후, 최근의 일본에서 시행된 연구에서는 82.7~91.7%의 빈도로 하엽의 침범이 매우 흔하게 관찰되었다^{5,8,9,17}. 하지만 상엽에 국한된 PPFE 환자와 하엽을 동시에 침범하는 PPFE 환자의 임상적 차이는 아직 잘 알려져 있지 않고, Enomoto 등의 연구에서 사망률 등에서 유의한 차이는 없었다⁹. 하엽을 침범하는 PPFE는 상엽에 국한된 PPFE의 진행된 형태인지 또는 다른 간질성 폐질환이 동반된 질병인지 등에 대한 논란이 있다^{11,17-19}.

3) 생리적 특징

폐기능 검사소견상 PPFE 환자는 다른 간질성 폐질환과 마찬가지로 대부분 제한성 장애를 보이나, 노력성 폐활량(forced vital capacity)이 총폐용적(total lung capacity, TLC)에 비해 더욱 감소하고, 잔기량(residual volume, RV)/총폐용적의 비가 증가하는 것이 특징이다. 이러한 특징은 상엽의 섬유화에 의해 상엽에 국한된 폐포 허탈(alveolar collapse)이 발생하고 이에 대한 하엽의 보상적인 과팽창(hyperinflation)에 의한 것으로 생각된다²⁰. 초기에는 동맥혈가스검사에서 정상적인 소견이 관찰되고, 6분보행검사에서 산소포화도 감소는 드물지만, 질병의 진행에 따라 저산소혈증과 고탄산혈증이 동반된다.

4) 영상 및 병리 소견

고해상도컴퓨터단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT) 소견상 양측상엽에서 흉막과 흉막하 폐실질의 고밀도섬유화(dense fibrosis)가 특징적인 소견이다(Figure 1). 최근 여러 연구에서 상엽에 국한되어 발생한다는 기존의 알려진 사실과 달리, 하엽에서도 간질성 폐질환의 소견이 다수 관찰되었는데, 그 빈도는 43%에서 많게는 91.7%까지 다양하였고, 그 중에서 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)형이 가장

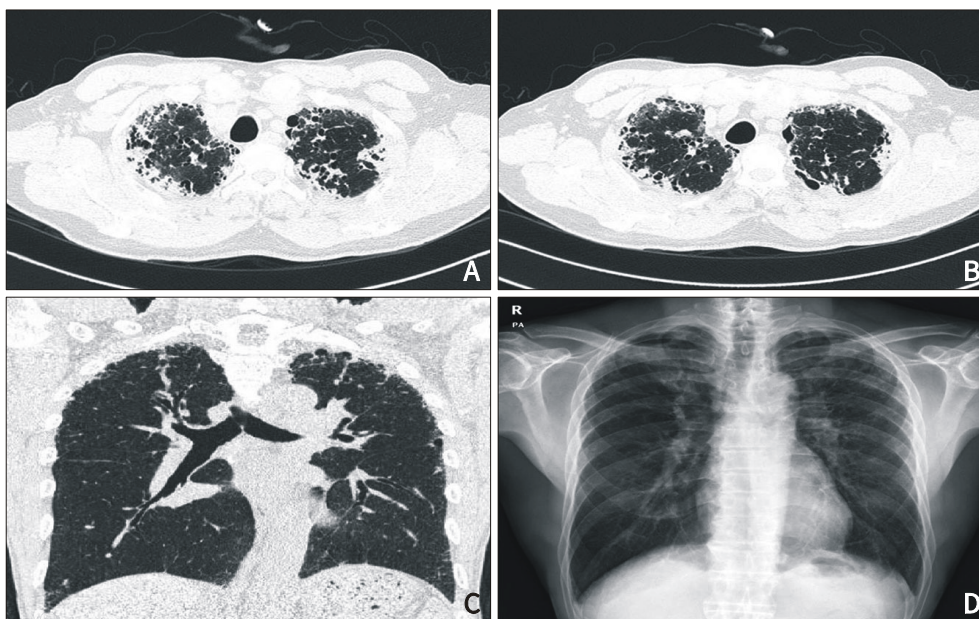


Figure 1. Representative chest computed tomography images and chest radiograph of pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). (A, B) Axial CT images showed bilateral irregular-shaped subpleural nodular lesions, suggestive of dense fibrosis in both upper lobes. (C) Coronal CT images demonstrated patchy involvement of subpleural irregular fibrosis in the upper lobes. (D) Chest radiograph showed bilateral irregular apical pleural thickening, reticular opacity in the bilateral upper lung fields.

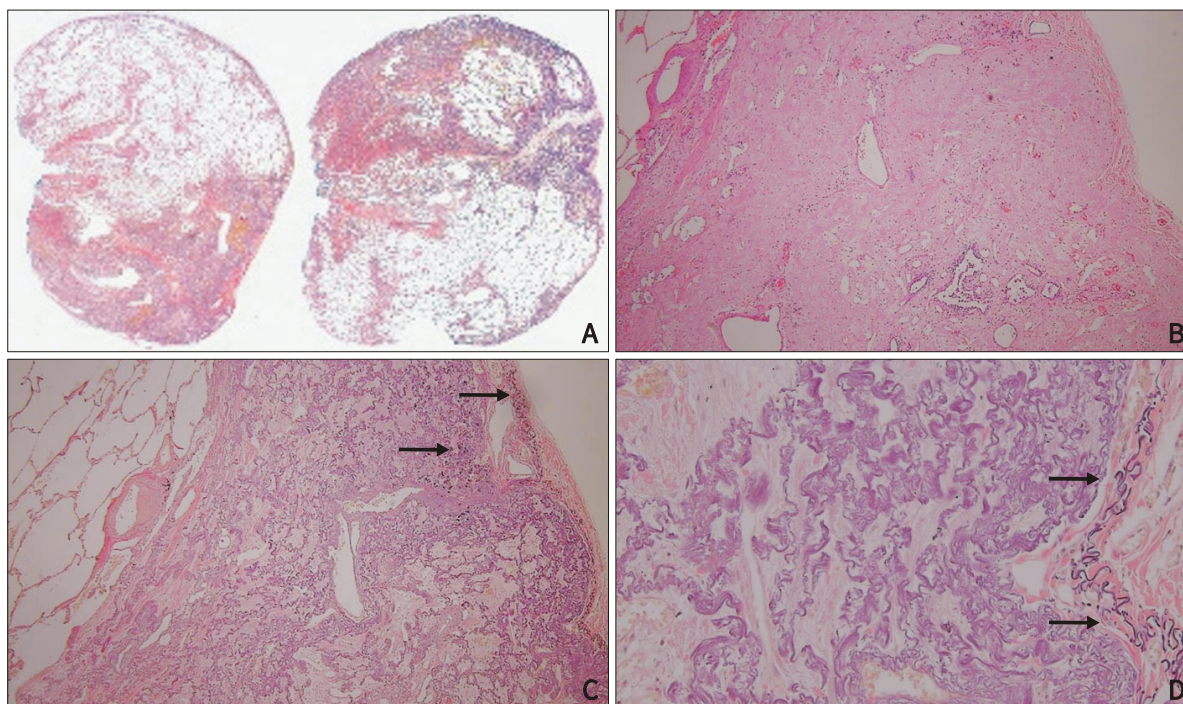


Figure 2. Surgical lung biopsy specimens in apical segment in left upper-lobe. (A) Gross specimen. (B) Low-power view showed cellular interstitial pneumonia with extensive subpleural fibrosis. (C) Low-power view showed elastic fiber deposition in the subpleural area with intervening collagen deposition (marked black arrow). (D) High-power view showed elastic fiber deposition (marked black arrow) (B: H& E stain, C and D: ElaGieson stain).

흔하였다^{8,9,18}. 또한 납작가슴(flat chest, 6번째 흉추 수준에서 측정하는 가로직경[transverse diameter]에 대한 앞뒤직경[anteroposterior diameter]의 비의 감소)과 관상 영상(coronal view)에서 폐문구조의 상방 전위(upward shift of hilar structure)가 특징적이다²¹.

PPFE의 병리 소견은 haematoxylin and eosin 및 elastic van Gieson 염색을 통해서 관찰되는 섬유화와 동반된 상엽의 흉막하탄력섬유화, 폐포내 collagen 침착 및 흉막의 비후가 특징적이다(Figure 2). 중엽 및 하엽의 경우 UIP형이 가장 흔하게 관찰된다.

5) 진단

현재까지 확립된 진단기준은 없지만, 일반적으로 Reddy 등⁵이 제시한 영상 및 병리학적 소견에 따른 진단 기준을 사용하고, 그 소견에 따라 ‘definite’, ‘consistent’ 그리고 ‘inconsistent’로 분류한다. HRCT 소견상 ‘definite’은 상엽에만 국한된 흉막의 비후 및 흉막하 섬유화, ‘consistent’는 반드시 상엽 우세성은 아니면서 다른 간질성 폐질환의 소견이 동반될 경우 그리고 ‘inconsistent’는 흉막의 비후 및 흉막하 섬유화가 없는 경우로 정의되었다. 병리학적 소견에서 ‘definite’은 특징적으로 상엽에서 흉막과 흉막하 주변 폐실질에서 섬유화가 관찰되고 탄력섬유증(fibroelastosis)이 동반되는 경우, ‘consistent’는 흉막 및 흉막하의 섬유화가 명확하지 않은 경우, 그리고 ‘inconsistent’는 위에서 제시된 병리학적 소견이 없는 경우이다. 수술적 폐생검(video-associated thoracoscopic biopsy, VATS)이 정확한 병리학적 진단을 위해 가장 유용한 방법이지만, 환자의 전신상태, 폐기능 및 VATS에 따른 합병증의 위험성 등으로 어려움이 있다. 최근에는 상대적으로 합병증의 위험성이 낮은 경기관지 폐생검(transbronchial lung biopsy) 및 경기관지 냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy)을 통해서도 진단이 가능하다는 보고들이 있었다²². PPFE의 감별진단으로는 상엽 우세성의 섬유화 소견을 보이는 만성 과민성폐렴, 낭종섬유증, 사르코이드증, 규폐증, 결핵, pulmonary apical cap 및 폐포자충폐렴 등이 있다.

6) 치료 및 예후

스테로이드, 면역억제제 및 항섬유화제의 사용에 대한 증례 보고가 있기는 하지만²³, 현재까지 효과가 입증된 치료는 없으며, 진행된 경우에 폐이식이 유일한 치료로 알려져 있다. 초기의 연구에서 생존 기간의 중앙값은 7.3년에서 11년까지 보고되었고, 비교적 천천히 진행하고 특발성폐섬유증에 비해서는 예후가 좋은 것으로 알려졌지만^{17,24}, Watanabe 등은 PPFE 환자에서 연평균 FVC 감소량의 중앙값을 -20.3% (range, -7.7% to -26.5%)로 폐기능 감소가 빠르고, 예후가 불량함을 보고하였다²⁵. PPFE에서 예후 예측인자는 잘 알려져 있지 않으나, 이식 후에 발생한 경우, 남성에서 그리고 육아종이 동반된 경우 예후가 나쁘다는 보고가 있었다²⁶⁻²⁸. 최근에 Hiroshi 등은 IPF의 예후와도 관련된 것으로 알려진 혈액 내 Krebs von den Lungen-6 (KL-6)가 600 U/mL 이상인 경우 생존기간의 중앙값은 24개월인 것에 비해서 KL-6 수치가 낮은 경우 생존기간의 중앙값은 61.5개월로 KL-6 수치가 예후와 관련이 있음을 보고하였다^{8,25,29,30}.

3. 결론

PPFE는 희귀 특발성 간질성폐렴으로 분류된 새로운 질병이다. 상엽에 우세한 흉막 및 흉막하의 폐실질 섬유화의 영상 소견 및 흉막 및 주변 폐실질의 섬유화와 폐포중격 주위의 탄력섬유화의 병리소견이 다른 간질성 폐질환과 구분되는 특징이다. 다른 간질성 폐질환과 유사하게 제한성 폐기능 장애소견을 보이지만, RV/TLC는 상대적으로 증가되어 있으며, 흉부영상에서 flat chest가 특징적인 소견이다. 다수의 환자에서 상엽뿐만 아니라 하엽에서 다른 간질성 폐질환을 동반한다. 다양한 병의 경과 및 예후, 효과적인 치료의 부재 등 아직 해결되지 않은 문제들이 있고, 이를 해결하기 위해 향후 대규모의 연구가 필요하며, 특히 한국인에서의 분석 및 연구가 이루어져야 할 것이다.

Acknowledgement

We would like to thank Joon Sun Song (Department of Pathology in Asan Medical Center) and Eun-Jin Chae (Department of Radiology in Asan Medical Center) for their contribution of providing pathologic and radiologic images.

References

1. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004;126:2007-13.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
3. Kadoch MA, Cham MD, Beasley MB, Ward TJ, Jacobi AH, Eber CD, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: a radiology-pathology correlation based on the revised 2013 American Thoracic Society-European Respiratory Society classification system. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44:15-25.
4. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008;21:784-7.
5. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thüsen J, Rassel D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40:377-85.
6. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J* 2015;45:1183-6.
7. von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9:238-47.
8. Ishii H, Watanabe K, Kushima H, Baba T, Watanabe S, Yamada Y, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Respir Med* 2018;141:190-7.
9. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a retrospective multicenter study. *Respir Med* 2017;133:1-5.
10. Cha YJ, Han J, Chung MP, Kim TJ, Shin S. Pleuroparenchymal fibroelastosis in heterogeneous clinical conditions: clinicopathologic analysis of 7 cases. *Clin Respir J* 2018;12:1495-502.
11. Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, Meyer K, Batra K, Kanne JP, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a pattern of chronic lung injury. *Hum Pathol* 2015;46:137-46.
12. Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G, Pernet D, Camus C, Fanton A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J* 2014;44:523-7.
13. Belchis DA, Shekitka K, Gocke CD. A unique, histopathologic lesion in a subset of patients with spontaneous pneumothorax. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1522-7.
14. Piciocchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011;12:111.
15. Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? *Eur Respir J* 2013;41:243-5.
16. Cheng SK, Chuah KL. Pleuroparenchymal fibroelastosis of the lung: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:849-53.
17. Yoshida Y, Nagata N, Tsuruta N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Yoshimi M, et al. Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2016;54:162-9.

18. Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014;146:1248-55.
19. Portillo K, Guasch Arriaga I, Ruiz-Manzano J. Pleuroparenchymal fibroelastosis: is it also an idiopathic entity? *Arch Bronconeumol* 2015;51:509-14.
20. Watanabe S, Waseda Y, Takato H, Matsunuma R, Johkoh T, Egashira R, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Distinct pulmonary physiological features in nine patients. *Respir Investig* 2015;53:149-55.
21. Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hirota T, et al. The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev* 2014;23:263-6.
22. Kushima H, Hidaka K, Ishii H, Nakao A, On R, Kinoshita Y, et al. Two cases of pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed with transbronchial lung biopsy. *Respir Med Case Rep* 2016;19:71-3.
23. Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, Fukuda Y, Morizumi S, Toyoda Y, et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med* 2016;55:497-501.
24. Bando M, Sugiyama Y, Azuma A, Ebina M, Taniguchi H, Taguchi Y, et al. A prospective survey of idiopathic interstitial pneumonias in a web registry in Japan. *Respir Investig* 2015;53:51-9.
25. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, et al. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig*. 2012;50:88-97.
26. Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol* 2013;26:350-6.
27. von der Thüsen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011;24:1633-9.
28. Khirya R, Macaluso C, Montero MA, Wells AU, Chua F, Kokosi M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathologic features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1683-9.
29. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006;11:164-8.
30. Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1680-4.

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 교육연구소 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

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

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

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

· 학술 언어(Language)

원고는 한글로 작성한다. 의학용어는 대한의사협회에서 발행한 의학용어집(최신개정판)을 표준으로 한다. 번역어가 있는 경우 번역어 사용을 원칙으로 하나 번역이나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 괄호 안에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.

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

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

· 표지(Title page)

원저, 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 7, Number 2 July, 2019

발 행 일: 2019년 7월 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