

목 차

| | |
|---|----|
| I. COVID-19 상황에서 COPD 및 천식 환자의 치료 | 1 |
| 김현정 (계명대학교 의과대학 동산병원 호흡기내과) | |
| II. COVID-19 상황에서 네블라이저의 사용 | 6 |
| 나승원 (울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과) | |
| III. COVID-19 치료제 | 11 |
| 이예진, 박용범 (한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기알레르기내과, 한림대학교 의과대학 폐연구소) | |
| IV. Characteristics of Korean COPD Patients | 16 |
| 이진국 (가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과) | |
| V. Korean COPD Guideline | 21 |
| 정지예 (연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과) | |
| VI. ICS Usage in Real Practice and Appropriate Treatment | 25 |
| 조민주, 문지용 (한양대학교 의과대학 구리병원 호흡기내과) | |
| VII. Stable Clinical Course of COPD with LAMA/LABA | 33 |
| 강노을, 신선혜, 박혜윤 (성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과) | |
| VIII. When Is Dual Bronchodilator Therapy Indicated as Initial Treatment? | 37 |
| 장지은 (인제대학교 의과대학 일산백병원 호흡기내과) | |
| IX. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer in Never Smokers | 42 |
| 최하영 ¹ , 이 현 ² , 박혜윤 ³ (¹ 한림대학교 의과대학 내과학교실, ² 한양대학교 의과대학 내과학교실, ³ 성균관대학교 의과대학 내과학교실) | |
| X. Lung Organoids: Current Approaches and Future Promise | 44 |
| 김정현, 홍석호 (강원대학교 의과대학 호흡기내과학교실) | |

I

COVID-19 상황에서 COPD 및 천식 환자의 치료

김현정

계명대학교 의과대학 동산병원 호흡기내과

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or uncontrolled asthma have an increased risk of a more severe course of COVID-19 (coronavirus disease). These vulnerable patients should follow public health recommendations more carefully including hand washing and wearing masks. Although data is limited, the usual recommendations for the management of asthma and COPD remain valid. To maintain optimal control and prevent acute exacerbations, the best method is the maintenance of a proper pharmacological treatment. Therefore, patients should continue their usual medications including inhaled corticosteroids for asthma and eosinophilic COPD according to the prescription. It remains unclear whether systemic steroids are helpful or harmful in the treatment of COVID-19, however, using systemic steroids to treat acute exacerbations whether they are triggered by SARS-CoV-2 or not takes priority. During the COVID-19 pandemic, patients should take care of themselves and remain physically active and manage their anxiety and depression.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Asthma, COVID-19, Inhaled corticosteroid, Acute exacerbation

Corresponding author: Hyun Jung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: +82-53-258-4988, Fax: +82-53-258-4990, E-mail: khj82827@gmail.com

1. 서론

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)의 감염에 의해 발생하는 COVID-19 (coronavirus disease)의 세계적인 유행이 지속되면서 만성기도질환과 기도질환에 사용되는 약물이 COVID-19에 미치는 영향과 COVID-19가 만성기도질환에 미치는 영향 및 COVID-19 대유행 시기에 만성기도질환의 관리 방향에 대하여 여러가지 의문이 제기되어 왔다. 만성기도질환이 COVID-19에 미치는 영향에 대해서는 여러가지 상반된 연구 결과가 있지만, 일반적으로 COPD 환자는 고령으로 기저 폐기능이 나빠기 때문에 SARS-CoV-2 감염 시 중증 질환으로 진행할 가능성이 높고, 조절되지 않는 천식 또한 COVID-19의 좋지 않은 예후 인자로 알려져 있다. 따라서 만성기도질환 환자들은 COVID-19 대유행 시기에 각별한 주의가 필요함에도 불구하고, 아직까지 만성기도질환 환자들이 기저 질환에 대해 어떻게 관리해야 할지 근거가 부족한 실정이다. 이러한 상황에서 지금까지의 연구 결과와 외국의 권고 사항 등을 요약해보고자 한다.

2. 본론

1) 만성기도질환이 SARS-CoV-2 감염에 어떤 영향을 미치는가?

중증 COVID-19 환자들은 주로 인공호흡기를 필요로 하는 호흡 부전으로 진행하게 되고, 중증 또는 사망 COVID-19 환자들은 주로 나이가 많고 기저 질환을 가지고 있으므로 만성기도질환 환자들은 SARS-CoV-2 감염이 취약할 것으로 예상하였다¹. 뿐만 아니라 SARS-CoV-2가 세포 안으로 침투할 때 관여하는 것으로 알려진 안지오텐신 전환 효소 2 (angiotensin converting enzyme II, ACE-2) 수용체가 흡연자와 COPD 환자들의 소기도 상피 세포에 발현이 증가되어 있어 흡연자나 COPD 환자에서 COVID-19 발생 가능성이 높을 것으로 보인다². 그러나 예상과는 다르게 COVID-19 유행의 비교적 초기에 우리나라와 중국, 이탈리아 등에서 보고된 바에 따르면 COVID-19 입원 환자 중에서 만성기도질환 유병률이 1.4~4.6% 정도로 일반 인구에 비해 높지 않았다^{3,5}. 반면 최근 영국이나 미국 등의 자료에서는 천식의 유병률이 9~14%, COPD는 5.4~14% 유병률을 보여주어 일반 인구 집단보다 COVID-19 환자에서 만성기도질환의 유병률이 높게 나타나 만성기도질환이 COVID-19의 위험 인자로 가능성을 나타냈다^{6,7}. 또한 ICU 입원 환자를 대상으로 한 연구는 표본의 크기가 작다는 한계가 있지만 COPD 유병률을 38%까지 보고하기도 했다^{8,9}. 그러나 반대로 천식 질환 또는 ICS 사용이 오히려 SARS-CoV-2 감염에 보호하는 효과가 있다는 상반되는 연구 결과도 있어 아직까지 만성기도질환 환자들이 SARS-CoV-2 감염이 취약하다고 결론짓기는 어렵다^{10,11}.

이와 같이 COVID-19와 기저 폐질환의 상관 관계에 대해서 여러가지 상반된 연구 결과가 있지만 COPD 환자는 고령으로 기저 폐기능이 나빠기 때문에 일반적으로는 COPD 환자는 COVID-19로 인한 합병증 발생 가능성 및 치사율이 높다². 기저 심장질환, 65세 이상의 연령, COPD 병력과 현재 흡연이 COVID-19로 인한 병원 내 사망 위험을 높인다는 연구 결과를 바탕으로 COPD와 흡연은 COVID-19로 인한 사망률에 관여한다고 볼 수 있다^{12,13}. 메타분석을 통해 COPD 환자들은 중증 COVID-19로 발전할 가능성이 약 4배 높은 것으로 나타났다¹⁴.

따라서 만성기도질환 자체가 SARS-CoV-2 감염에 취약하다고 보기는 어렵지만 COPD 또는 조절되지 않는 천식 환자에서 COVID-19 발생 시 중환자실 입실이나 사망 등과 관련된 중증 질환으로 진행할 위험도가 높다고 보는 것이 타당하겠다.

2) 일반적인 권고사항

COVID-19 대유행 시기에 만성기도질환 환자들은 가능한 집에 머물 것을 권고한다¹⁵. 외출이 반드시 필요한 경우에는 물리적 거리두기와 격리에 대한 지침을 따르고, 마스크 또는 face covering을 사용한다. 만성기도질환이 있는 환자에서 일반적인 마스크 사용 시 호흡곤란이 있다면 스카프나 천조각 등으로 코와 입을 가릴 수 있도록 자신만의 마스크를 만드는 것도 도움이 된다¹⁶. 만성기도질환 환자들은 증상의 변동없이 안정된 상태로 유지되더라도 흡입기를 포함한 처방받은 약제를 꾸준히 복용하도록 한다. 약 60~90일(최소 30일) 정도의 약을 지참할 수 있도록 미리 처방을 받아두거나, 유행 기간에는 가능하다면 가족이나 간병사 등을 통해 약물을 처방 받아 올 수 있도록 한다. 바이러스 감염과 급성 악화를 구별할 수 있는 확실한 방법은 없지만 발열, 식욕부진, 근육통 및 소화기계 증상 등은 바이러스 감염을 시사하는 증후이므로 이러한 증상의 발현 또는 호흡기계 증상의 급성 악화 발생 시 대처 방법을 환자에게 미리 제공하고 따르도록 한다.

흡연은 COVID-19에 노출되었을 때 더 심각한 경과를 나타낼 수 있으므로 반드시 금연하도록 한다¹². 바이러스 감염 예방을 위해 올바른 손위생의 방법으로 20초 이상 비누로 손을 씻거나, 비누를 사용할 수 없는 경우에는 최소한 60% 이상의 알코올이 함유된 손세정제를 사용하고, 가급적 손으로 얼굴을 만지지 않도록 한다.

COVID-19 대유행은 모두에게 힘든 상황이지만 기저 폐질환을 가진 환자들에게는 더욱더 스트레스와 불안이

있을 수 있으므로 사회적 거리두기를 유지하면서 정서적 지지가 필요하다. 환자들은 활동성을 유지하고, 우울감, 공포심 등을 조절하기 위해 방역 지침의 허가 범위 내에서 신체적인 활동(걷기, 운동, 스트레칭 등)을 지속하는 것을 권고한다¹⁷.

가정용 산소를 사용하는 중증의 기도질환 환자들은 산소 요법을 지속하고, 중증의 COPD 환자 또는 이미 진행된 전신 질환이 있는 환자에서 COVID-19 발생 시 중환자실 치료에 대한 치료 계획을 미리 상의해 두는 것이 필요하다. COVID-19 유행 시기에 폐기능 검사는 바이러스 전파의 잠재적 위험을 가지고 있으므로 시행에 주의가 필요하다.

3) 흡입 약제의 사용

천식과 COPD 환자들은 COVID-19 상황에서도 기존의 흡입제를 처방대로 유지하는 것이 권고된다. 다만 COVID-19 유행 상황에서는 연무기 사용보다는 이를 대신하여 정량식 흡입기에 스페이서를 결합하여 사용하는 것을 추천한다¹⁸. 그러나 평소에도 연무기를 이용해 흡입 치료를 했던 환자에서 다른 흡입기로 변경이 어렵다면 처방대로 사용을 지속하도록 한다¹⁶. COVID-19 또는 호흡기 감염이 있을 때에는 연무기 사용은 바이러스 전파의 위험이 높아진다¹⁹. 이런 문제를 피하기 위해 가족들과 분리된 다른 방에서 연무기를 사용하는 것이 좋고 특수 필터를 장착하는 것도 대안이 될 수 있겠다.

4) 흡입 스테로이드제의 사용

흡입 스테로이드제 사용이 SARS-CoV-2 감염이나 감염으로 인한 합병증 발생 위험을 증가시킨다는 명백한 근거는 아직 없고^{20,21}, 오히려 ciclesonide나 mometasone furoate와 같은 흡입 스테로이드는 SARS-CoV-2 증식을 억제한다는 연구결과도 있다¹⁰. 따라서 흡입 스테로이드를 포함한 조절제를 사용하던 천식 환자 및 호산구성 COPD 환자는 기도질환의 적절한 조절 상태 유지 및 악화 예방을 위하여 흡입 스테로이드의 지속 사용이 필요하다^{22,23}. 그러나 최근 연구에서 만성기도질환 환자들 중 기존에 흡입 스테로이드를 포함하는 제제를 사용하던 환자에서 COVID-19 관련 사망이 증가한 것으로 보고하였으나 흡입 스테로이드가 필요한 기저 질환의 차이 및 교란 변수 영향을 감안해서 해석할 필요가 있다²⁴.

5) 급성 악화의 관리 및 전신 스테로이드제 사용

천식과 COPD 급성 악화에서 치료 목적으로 사용하는 전신 스테로이드와 COVID-19의 치료에서 사용되는 전신 스테로이드를 분리해서 생각할 필요가 있다. SARS-CoV-2 감염과 관련된 호흡 부전에서 전신 스테로이드의 역할에 대해서 아직 명확한 결론은 없다^{25,26}. 이에 비해서 COPD 급성 악화 또는 천식의 급성 악화에서 전신 스테로이드 치료는 많은 근거를 가지고 있고 전신 스테로이드가 바이러스 증식을 연장시킬 수도 있다는 우려가 있으나 만성기도질환의 급성 악화에서 전신 스테로이드 사용이 임상적으로 여러가지 이점이 있다는 연구가 뒷받침하고 있다²⁷. 그러므로 COVID-19 유행기간에도 천식과 COPD 급성 악화에서 전신 스테로이드 사용은 타당하다.

3. 결론

만성기도질환 환자에서 COVID-19 발생 시 중증으로 진행할 위험이 높으므로 만성기도질환자들은 일반적으로 권고되고 있는 방역 지침을 보다 더 충실하게 지킬 필요가 있다. COVID-19 대유행 상황에서 만성기도질환 환자에게 중요한 것은 안정 상태의 약제를 유지하면서 증상의 변화가 있을 때 신속하게 병원에 방문하는 것이다. 만성기도질환 환자들은 사회적 격리 지침 및 손위생 등 방역 수칙을 준수하면서 스트레스와 불안을 이겨내고 육체적 활동(걷기, 스트레칭 등)을 지속하는 등의 자기관리가 필요하다. 기저 폐질환의 조절 상태를

유지하고, 급성 악화를 효과적으로 예방하기 위해서는 무엇보다도 흡입제를 포함한 기존 치료를 지속하는 것이 중요하다.

References

1. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547.
2. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2000688.
3. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1380-8.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.
5. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci* 2020;35:e112.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020;323:2052-9.
7. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region - case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22.
8. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:553-61.
9. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612-4.
10. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *BioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.11.987016.
11. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020;56:2002108.
12. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e102.
13. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020;167:105941.
14. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:1915-21.
15. Sockrider M, Tal-Singer R. Managing your chronic lung disease during the COVID-19 pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:P5-6.
16. Bhutani M, Hernandez P, Bourbeau J, Dechman G, Penz E, Acheron R, et al. Key highlights of the Canadian thoracic society's position statement on the optimization of COPD management during the Coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest* 2020;158:869-72.
17. Yohannes AM. COPD patients in a COVID-19 society: depression and anxiety. *Expert Rev Respir Med* 2020;1-3.
18. Attaway A, Hatipoğlu U. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleve Clin J Med* 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc007. [Epub ahead of print]
19. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.

20. Bhutani M, Hernandez P, Bourbeau J, Dechman G, Penz E, Acheron R, et al. Addressing therapeutic questions to help Canadian health care professionals optimize COPD management for their patients during the COVID-19 pandemic. *Can J Respir Ther Crit Care Sleep Med* 2020;4:77-80.
21. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:436-8.
22. Lipworth B, Kuo CR, Lipworth S, Chan R. Inhaled corticosteroids and COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:899-900.
23. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020;55:2001009.
24. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med* 2020;8:1106-20.
25. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5.
26. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature* 2020;582:469.
27. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol* 2013;4:293.

II COVID-19 상황에서 네블라이저의 사용

나승원

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과

The global outbreak of COVID-19 has brought into focus the need for clear guidance on the use of aerosol-generating procedures, such as nebulization, for the treatment of patients with respiratory diseases with or without COVID-19. Despite a scarcity of evidence, there is heightened concern about the potential risk of transmission of SARS-CoV-2 in the form of aerosolized respiratory droplets during the nebulized treatment of patients with COVID-19. In this review, we describe the risk of transmission by nebulizer use in the era of COVID-19 pandemic.

Key Words: COVID-19, Nebulizer, Aerosol

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

COVID-19 감염증은 SARS-CoV-2 감염(Coronaviridae에 속하는 RNA 바이러스)에 의한 호흡기 증후군으로 주로 감염된 환자의 비말(침방울) 또는 접촉을 통해 전파된다고 알려져 있고^{1,2}, 일부 작은 비말핵은 공기전파를 일으킬 수도 있어^{3,4} 호흡기 바이러스 감염 환자에게 에어로졸을 생성하는 네블라이저 사용에 대한 우려가 있다. COVID-19 pandemic 상황에서 불필요한 네블라이저 사용은 자체가 필요하나 네블라이저에서 발생한 에어로졸에 의한 SARS-CoV-2 전파위험의 근거는 약하다. 대부분의 미국 기관과 캐나다 소아학회 및 GINA (Global Initiative for Asthma)에서 가능한 nebulizer 사용을 자제할 것을 권고하고 있어^{5,6}, 미국에서는 정량식분무기 (pressurized metered dose inhaler, pMDI)의 부족현상이 발생하기도 하였다⁷. 한편 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)와 CDC (Centers of Disease Control and Prevention)에서는 아직 근거가 불명확하므로 적응증이 되는 환자에게는 네블라이저 사용을 유지할 것을 권고하였다^{8,9}. COVID-19 pandemic 상황에서 각 기관마다 네블라이저를 전면 사용금지 또는 COVID-19 환자에서만 사용금지하거나 COVID-19 감염 환자라도 적응증이 되면 의료진에 대한 감염예방 수칙을 준수하면서 사용하고 있는 등 명확한 근거가 부족한 상태에서 각 기관마다 사용 지침이 달라서 본 종설에서는 관련된 연구결과들과 가장 적절한 환자별 올바른 네블라이저 치료법에 대해서 살펴보고 한다.

2. Nebulization and risk of COVID-19 transmission

약물전달 device에 의해 발생하는 액체약물을 기화시켜서 발생한 의료용 에어로졸(medical aerosol)은 바이

리스 입자가 없는 상태로 감염 환자의 폐에 흡입된 후 바이러스에 오염된다는 증거는 없는데 그 이유로는 약물 에어로졸이 바이러스로 오염된 기도점막에 침착되더라도 더이상 공기전파가 가능한 에어로졸 상태로 공기에 남지 못하기 때문으로 사료된다¹⁰. 오히려 한 연구에 의하면 생리식염수 에어로졸의 흡입 투여는 기도의 유체 특성을 변화시켜서 환자의 기침 등에 의해 만들어지는 바이오에어로졸(bioaerosol)을 72%까지 감소시켰다는 보고도 있다¹¹. 또한 3개의 코호트 연구에서 의료진들에게 네블라이저 치료에 의한 감염전파 위험이 증가하지 않은 것으로 보고되었다(pooled estimate, 0.9 [95% CI, 0.1~13.6])¹².

한편 네블라이저 치료를 여러 번 시행한 COVID-19 환자와 접촉한 의료진 43명 중 3명에서 SARS-CoV-2 검사 양성으로 진단되었는데, 이들은 개인보호장비 없이 환자와 접촉한 것으로 보고되었다¹³. 제트 네블라이저와 안면 마스크를 사용할 경우 바이러스를 포함한 분비물이 네블라이저의 reservoir에 들어갈 수 있어 전파위험을 높이지만¹⁴⁻¹⁶ 마우스피스와 필터, one-way valve 또는 진동 메쉬 네블라이저(vibrating mesh nebulizer, VMN)를 사용하면 에어로졸 치료 동안 감염 전파를 줄일 수 있다고 보고되었다^{17,18}.

이외 네블라이저 치료와 SARS 및 MERS 감염 전파의 연관성을 확인한 선행 연구들에서 일관되지 않은 결과가 보고되고 있어 아직까지 직접적인 인과관계가 있다는 증거가 없는 상태로 네블라이저 치료의 SARS-CoV-2 전파 가능성을 명백하게 규명하기 위해서는 추가 연구가 필요하다.

3. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19

흡입력이 부족하거나 인지장애 및 흡입기 coordination이 어려워 이미 네블라이저를 사용하고 있는 환자들에 게 갑자기 DPI (dry powder inhaler), pMDI 및 SMI (soft mist inhaler) 흡입기로 바꾸는 것은 예상치 못한 문제를 야기할 수 있다. 또한 COVID-19 환자에서 지속적인 흡입 항생제나 흡입 프로스타글란딘 제제 등의 투여가 필요한 동반질환이 있을 경우 네블라이저를 사용해서 투여할 수 밖에 없으므로 의료인들은 네블라이저 사용 시 유의사항과 감염전파 예방 전략에 대해 잘 숙지하고 있어야 한다. Tables 1~3에서 COVID-19 환자의 중증도에 따라서 안전하고 효율적으로 에어로졸 약물을 투여하기 위한 실용적인 전략을 요약하였다¹⁷.

Table 1. Practical strategies for aerosol drug delivery to mild-patients with COVID-19

| |
|--|
| 1. Avoid unnecessary aerosol drug delivery to patients with COVID-19. |
| 2. Use prescribed inhaled corticosteroids to prevent the worsening of asthma and the serious consequences of asthma attacks. |
| 3. Use pMDIs or DPIs for aerosol drug delivery instead of nebulizers, if your patient is awake and can perform specific breathing patterns. |
| 4. Consider using nebulizers with a mouthpiece or high flow nasal cannula, if the inhaler increases cough or if the patient has acute respiratory failure. |
| 5. Attach filters to nebulizers before delivering aerosolized medications to patients. Use HEPA filters if possible. |
| 6. Do not use a face mask with nebulizers. |
| 7. Prefer using a mouthpiece with jet and mesh nebulizers. |
| 8. Attach filters or one-way valves to the large bore tubing of the jet nebulizer to prevent fugitive emissions during aerosol therapy. |
| 9. Add a filter to the other end of the mouthpiece to eliminate the release of aerosols to the environment, when a mesh nebulizer is used. |
| 10. Administer aerosol therapy in negative pressure rooms. |
| 11. Wear personal protective equipment, including an N95 respirator, goggles/face shield, double gloves, gown or apron if the gown is not fluid resistant. |
| 12. Consider using telehealth to evaluate coronavirus infected patients staying at home and minimize their utilization of healthcare facilities. |

Table 2. Practical strategies for aerosol drug delivery to sub-intensive patients with COVID-19

1. Due to a limited number of ventilators available at hospitals, consider using HFNC for aerosol drug delivery to patients with asthma and COPD before they develop severe hypoxemic respiratory failure.
2. Place surgical masks on the face of infected patients during aerosol drug delivery through HFNC.
3. Administer aerosol therapy in negative pressure rooms.
4. Wear personal protective equipment, including an N95 respirator, goggles/face shield, double gloves, gown or apron if the gown is not fluid resistant.

Table 3. Practical strategies for aerosol drug delivery to intensive-care patients with COVID-19

1. Do not use a jet nebulizer or pMDIs for aerosol delivery to ventilator-dependent patients with COVID-19 due to the breakage of the circuits for the placement of the device before aerosol therapy.
2. Use mesh nebulizers in critically ill patients with COVID-19 receiving ventilator support as they can stay in-line for up to 28 days, and reservoir design allows adding medication without requiring the ventilator circuit to be broken for aerosol drug delivery. Unlike jet nebulizer, the medication reservoir of mesh nebulizers is isolated from the breathing circuit that eliminates the nebulization of contaminated fluids.
3. Placing the mesh nebulizer prior to the humidifier can improve the efficiency of the treatment and further reduce retrograde contamination from the patient.
4. Attach a HEPA filter to the expiratory limb of the ventilator to reduce secondhand aerosol exposure and prevent the transmission of infectious droplet nuclei through the ventilators.
5. Do not combine aerosol therapy with pulmonary clearance techniques such as chest physical therapy and suctioning.
6. Use in-line, or closed system suction catheters if the patient with COVID-19 is intubated and needs endotracheal suctioning during mechanical ventilation because they can be utilized up to 7 days without having to break the ventilator circuit.
7. Wear personal protective equipment, including an N95 respirator, goggles/face shield, double gloves, gown or apron if the gown is not fluid resistant.

4. The right tool for the right patient

COVID-19 pandemic 상황에서 AAAI (American College of Allergy, Asthma, and Immunology)와 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)에서는 각각 천식 환자와 만성폐쇄성폐질환 환자는 흡입치료 시 네블라이저 치료가 필요한 환자에게는 네블라이저 사용을, MDI가 적합한 환자에게는 MDI 사용을 유지하라고 권고하고 있다^{7,19}. 그러므로 네블라이저 치료를 하고 있는 만성기도질환 환자가 COVID-19 증상이 없으면 계속 집에서 네블라이저 치료를 유지하고, 만약 의심증상이 발생하면 자가 격리하면서 추가 문제가 생기지 않으면 역시 집에서 네블라이저 치료를 유지할 수 있다. 입원한 만성기도질환 환자에 대해서도 네블라이저 치료가 SARS-CoV-2 전파를 증가시킨다는 결론이 나지 않은 상태에서 의료진은 기관지 확장제 투여를 위해 휴대용 흡입기 또는 네블라이저 처방을 환자에 맞게 개별화된 치료를 고려해야 한다. 따라서 COVID-19 감염과 무관한 이유로 입원한 환자에서 심한 급성 악화로 호흡수가 너무 증가하여 휴대용 흡입기를 제대로 사용하지 못할 때 네블라이저 사용을 고려해야 한다.

한편 만성기도질환이 없는 COVID-19 환자가 입원하였을 때는 호흡곤란이 있다고 하더라도 기관지 확장제 사용을 신중하게 평가하여 결정해야 한다. COVID-19 감염 자체가 기관지 수축을 유발한다는 보고가 없으므로 기관지 확장제 사용의 이득은 없을 가능성이 높으나, 만약 기관지 수축 증거가 있으면 먼저 pMDI와 spacer를 사용해서 기관지 확장제를 투여하고 효과가 없으면 개인보호장비를 갖춘 의료진에 의해 네블라이저 치료를 고려해볼 수 있다.

결론적으로 COVID-19 감염자에서 불필요한 네블라이저 사용은 자제하여야 하며, 사용이 꼭 필요한 환자에서는 에어로졸 발생 시술에 준한 개인보호장비 착용과 예방전략을 준수하고 안면 마스크보다는 마우스피스

사용하고 제트 네블라이저보다는 메쉬 네블라이저 및 HEPA (high efficiency particulate air) 필터를 사용하여 감염 전파를 최소화할 수 있다.

References

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
2. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 2020;323:1610-2.
3. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1191-210.
4. Dhand R, Li J. Coughs and sneezes: their role in transmission of respiratory viral infections, including SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:651-9.
5. Canadian Paediatric Society. Paediatric asthma and COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and-covid-19>.
6. Global Initiative for Asthma. COVID-19: GINA answers to frequently asked questions on asthma management [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-onasthma-management>.
7. American College of Allergy Asthma and Immunology. A message to asthma sufferers about a shortage of albuterol metered dose inhalers [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://acaai.org/news/message-asthasufferers-about-shortage-albuterol-metered-dose-inhalers>.
8. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng168/resources/covid19-rapid-guideline-communitybased-careof-patients-with-chronic-obstructive-pulmonarydisease-copd-pdf-66141907467973>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare infection prevention and control FAQs for COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-faq.html>.
10. Rotherham Doncaster and South Humber NHS Trust. Aerosol generating procedures, Appendix 46, Infection Prevention Control Manual [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.rdash.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/08/Appendix-46-Aerosol-Generating-Procedures.pdf>.
11. Edwards DA, Man JC, Brand P, Katstra JP, Sommerer K, Stone HA, et al. Inhaling to mitigate exhaled bio-aerosols. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:17383-8.
12. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e35797.
13. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to health care personnel during exposures to a hospitalized patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:472-6.
14. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004;49:174-9.
15. McGrath JA, O'Toole C, Bennett G, Joyce M, Byrne MA, MacLoughlin R. Investigation of fugitive aerosols released into the environment during high-flow therapy. *Pharmaceutics* 2019;11:254.
16. Tang JW, Kalliomaki P, Varila TM, Waris M, Koskela H. Nebulisers as a potential source of airborne virus. *J Infect* 2020;81:647-79.

17. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med* 2020;167:105987.
18. McGrath JA, O'Sullivan A, Bennett G, O'Toole C, Joyce M, Byrne MA, et al. Investigation of the quantity of exhaled aerosols released into the environment during nebulisation. *Pharmaceutics* 2019;11:75.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD COVID-19 guidance [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance>.

**COVID-19 치료제**

이예진, 박용범

한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기알레르기내과, 한림대학교 의과대학 폐연구소

A novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first identified in December 2019 Wuhan, China. Today, COVID 19 has officially become a pandemic and the number of newly confirmed COVID 19 patients has exceeded 1,000 every day, the highest ever in Korea. Many randomized control trials have been evaluated for the treatment of COVID 19, only dexamethasone and remdesivir have proven effective in severe COVID 19 patients who require oxygen supplementation, whereas, hydroxychloroquine was failed to show efficacy. In addition, several antibodies from convalescent plasma for COVID 19 is still under clinical trial and is not approved. Currently, considerable efforts have been put into developing effective and safe vaccines against SARS-CoV-2. Global pharmaceuticals e.g, Astrazeneca, Moderna, and Pfizer are developing RNA or non-replicating vector vaccines and we hope that these vaccines provide acquired immunity against COVID-19 with safety.

Key Words: SARS-CoV-2, COVID-19, Hydroxychloroquine, Dexamethasone, Remdesivir, Antibodies, Vaccine against COVID-19

Corresponding author: Ye Jin Lee, M.D., Yong Bum Park, M.D.

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

Tel: +82-2-2224-2211, Fax: +82-2-448-0114, E-mail: pulmoyjlee@daum.net, bfspark2@gmail.com

1. 서론

COVID-19 (coronavirus disease 2019)는 심각한 급성 호흡기 증후군을 유발하는 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) 바이러스에 의한 새로운 감염으로 2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 시작되어 전 세계로 빠르게 확산되어 대유행하고 있는 상태이다. 전체 COVID-19 확진 환자 중 약 15%가 입원이 필요한 중증 질환자로 분류되며 현재 효과적인 치료법이 없는 실정이다. 하지만 여러 국제학회에서 치료 지침이 소개되었고 동시에 효과적인 치료 약제 개발에 필요성을 강조하고, 가능한 한 빨리 COVID-19에 치료 가능성이 있는 약제를 찾고자 수많은 임상 시험이 시작되었다. 본 논고에서는 COVID-19 치료제 중 무작위 대조연구 (randomized control trial, RCT) 결과가 있는 hydroxychloroquine, dexamethasone, remdesivir, 그리고 회복기 혈장치료와 백신에 대해 고찰해보고자 한다.

2. 본론

1) Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine은 항말라리아 약제로서 COVID-19 바이러스의 spike glycoprotein의 인체 내 세포로 침투할 때 결합하는 angiotensin-converting-enzyme2 receptor의 glycosylation의 기능을 방해하고 또한 바이러스의 endolysosome 역시 저하시키는 기전이 in vitro 연구에서 밝혀져 항SARS-COV 효과가 나타날 것으로 기대되었으며 그 효과는 chloroquine보다 크다고 발표되었다^{1,2}. 이러한 연구 결과를 기반으로 소규모 연구에서 COVID-19 치료에 효과가 있다는 결과가 발표되었고^{3,4}, 이에 hydroxychloroquine의 COVID-19 치료제로서의 효용성에 대해서 대규모, RCT 연구가 진행되었다.

첫 번째는 영국에서 주도하는 RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) trial 팀에서 발표한 내용으로 이들은 현재 COVID-19 치료제에 대한 대규모, 다기관 연구를 주도하고 발표하고 있다. 이들은 COVID-19로 입원한 환자를 대상으로 1,542명의 환자에게 hydroxychloroquine을 투여, 3,132명에게는 대증치료를 하였고 28일째의 COVID-19로 인한 사망률의 차이를 비교하였다. 투약군에서는 사망률이 25.7%, 대증치료군에서는 23.5%로 두 군간 차이는 유의미하지 않았다(Hazard ratio, 1.1; 95% confidence interval [CI], 0.98~1.26)⁵.

두번째 연구는 미국과 캐나다 주도로 진행된 연구로 hydroxychloroquine의 예방적 효과에 대한 연구이다. 821명의 COVID-19에 접촉한 무증상자를 대상으로 414명에게는 hydroxychloroquine을 투여하였고, 407명에게는 위약을 투여하였다. COVID-19 발생률은 투약군에서 11.8%, 위약군에서 14.3%로 유의미한 차이는 없었다($p=0.35$). 한편 기존 연구와 같이 hydroxychloroquine 투약군에서 부작용(두통, 이명, 피부 발진 등)이 40.1%로 위약군의 16.8%에 비해서 유의미하게 높게 보고되었다⁶. 이러한 근거들을 바탕으로 hydroxychloroquine의 COVID-19에서의 사용은 치료 및 예방 효과 모두 없는 것으로 나타났다. 이를 근거로 FDA에서는 COVID-19의 치료에 있어서 hydroxychloroquine의 사용을 권고하지 않는다고 발표했다.

2) Dexamethasone

COVID-19는 무증상이거나 가볍게 지나가는 경우가 대다수이나 고령의 환자 중 일부는 기계 환기가 필요할 정도의 중증의 호흡부전을 일으킨다. 다른 호흡기 바이러스, 인플루엔자, SARS 등에 의한 중증 폐 손상의 스테로이드의 항염증 작용으로 그 효과가 밝혀진 바 있어 COVID-19에 의한 폐손상에도 도움이 될 것이라라는 가설 하에 초기에 여러 연구가 발표되었으나 모두 후향적 관찰 연구였으며 연구마다 결과가 상이했다^{7,8}. 이에 앞서 언급했던 RECOVERY trial 팀에서 덱사메타손의 COVID-19 치료 효용성을 알아보기 위해 개방형 대조연구를 진행하였다⁹. COVID-19로 입원한 환자 중 2,104명에게는 덱사메타손(하루에 한 번 6 mg씩, 10일까지 경구 혹은 정맥 주사)를 투여하였고, 4,321명의 환자는 대증치료를 받게 하였으며 28일째의 사망률의 차이를 primary outcome으로 설정했다. 덱사메타손 투약군에서는 482명(22.9%), 대증적 치료를 받은 그룹에서는 1,111명(25.7%)이 사망하여(95% 신뢰구간, 0.75~0.93) 덱사메타손을 투여한 그룹에서 유의미한 생존율 향상을 보였다. 또한 덱사메타손 투약군의 환자에서 침습적 기계 환기를 받는 비율이 약 36% 적게 나타났다. 더불어 산소 치료를 받는 환자들 중 두 군 간의 사망률 역시 유의미한 차이를 보였으나 산소 혹은 기계 환기를 받지 않은 환자들에서는 차이가 없었다. 덱사메타손이 효과가 나타나는 것은 증상 발현 7일째부터였고, 이는 덱사메타손이 항염증제 및 면역억제제로서 역할을 하기 때문에 바이러스 복제시기인 질병 초기 시기보다는 면역 및 염증 반응에 의해 질병이 어느 정도 진행된 환자에서 가장 큰 치료 효과를 가지는 것으로 해석할 수 있다. 이를 토대로 FDA에서는 2020년 7월 14일 COVID-19에 의한 공중 보건 비상사태 때 쓸 수 있는 임시 약물 목록에 덱사메타손을 추가하였다.

3) Remdesivir

Remdesivir는 바이러스 RNA 중합효소를 억제하는 뉴글레오티드 유사체 전구 약물로 바이러스 RNA 시슬에 삽입되어 RNA 복제의 조기 종결을 유도한다. Remdesivir는 SARS-CoV-1 및 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS)-CoV 감염의 동물 모델에서 항바이러스 및 임상 효과를 보였으며, 체외 시험관 연구와 동물 모델에서 SARS-CoV-2에 대한 억제효과가 있어 COVID-19 환자에서의 치료 효과를 기대하며 임상 연구들이 시행되었다. 임상 연구에서 효과가 있음을 발표한 것은 2020년 4월 길리어드사에 의해 진행된 연구로서 COVID-19 확진 환자 중 산소 요법을 하거나 저산소혈증(실내공기 흡입에서 산소 포화도가 94% 이하)인 환자 53명에게 remdesivir (총 10일 투여, 1일째 200 mg, 나머지 9일동안 100 mg 정맥 주사)를 투여하였으며 remdesivir 투여 4일이 지나면서 임상적 호전이 시작되어 28일째까지 지속적인 호전이 있었으며 68%의 환자에서 임상적 호전을 보였다¹⁰. 이를 토대로 무작위 위약 대조군 연구가 필요함이 대두되었고 이에 3개의 연구가 발표되었다. 첫번째 연구는 중국에서 이뤄진 무작위, 이중 맹검, 위약 대조군 다기관 연구로 COVID-19 감염 환자 중 증상발현 후 12일 이내, 실내공기 흡입에서 산소 포화도가 94% 이하, 흡기산소대비 동맥혈 산소분압이 300 mmHg 이하이면서 방사선학적 폐렴이 확인된 237명 환자를 대상으로 remdesivir군과 위약군 2:1 무작위 배정을 하여 28일까지의 임상 개선 기간을 비교하였다. 이 결과 임상적 호전까지의 기간은 remdesivir군 21일, 대조군 23일로 차이가 없었다. 하지만 연구를 진행하는 시기에 중국 내의 COVID-19 확진 환자가 급격히 감소하여 연구가 조기 종료되어 통계적 검증력이 58%밖에 되지 않아 해석에 있어 어려움이 있다¹¹. 두번째 연구는 미국 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 주도의 3상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조군 다국적 임상시험으로 우리나라의 2개 기관이 참여하였다. 이들은 COVID-19 감염이 확인된 총 1,062명의 환자를 무작위로 배정하여 541명은 remdesivir 10일 투여(1일째 200 mg, 이후 100 mg을 10일까지 투약하거나 퇴원할 때까지 투약)된 투약군, 521명은 위약 대조군(생리식염수)으로 나누어 연구 등록 이후 28일 안에 회복되는 날짜의 시간 차이가 있는지를 비교하였고 2020년 10월 최종 보고하였다¹². COVID-19 회복의 정의는 카테고리 1, 2, 3에 해당하는 환자를 회복된 환자로 정의하였는데 이는 활동 제한에 상관없이 퇴원한 환자 또는 특별한 치료 없이 감염관리를 위해 입원하고 있는 환자를 의미한다. 이 결과 remdesivir를 사용한 환자에서 유의하게 회복까지 시간이 짧았다(remdesivir 10일 vs 위약군 15일). 또한 15일째 임상적으로 회복된 군이 투약군에서 1.5배 많았으며(OR, 1.5; 95% CI, 1.2~1.9) 비록 통계적 유의미성은 없으나 29일째의 사망률 역시 투약군에서 11.4%로 위약군의 15.2%에 비해서 낮은 모습을 보여주었다. Remdesivir군과 위약 대조군에서 부작용의 차이는 없었으며 가장 흔한 부작용은 빈혈이었다. 마지막 연구는 전세계의 55개 기관에서 진행된 3상, 공개, 무작위 임상시험으로 COVID-19로 인해 폐렴과 저산소혈증이 생긴 환자 397명을 대상으로 무작위로 remdesivir 5일 사용군(200명)과 10일 사용군(197명)으로 나누어 치료 14일째의 2단계 이상 회복된 환자의 비율을 비교하였다. 이 결과 5일 치료군에서 다소 회복된 비율이 높은 것처럼 보였으나 여러 임상인자들을 보정하였을 때 두 그룹 사이에 유의미한 차이는 없었고, 기계 호흡 또는 ECMO로 치료받고 있는 환자에서는 14일째 사망률이 5일 치료군에서 더 높았다. 이 연구는 무작위로 배정하였으나 5일 치료군보다 10일 치료군이 등록 시점에서의 임상 상태가 더 나았으며 위약 대조군이 부재하다는 단점이 있었다¹³. 위의 임상 무작위 대조 연구 결과들을 토대로 2020년 5월 1일 미국 FDA는 성인과 소아에서 COVID-19이 의심되거나 검사실 소견으로 진단이 되고, 실내공기 흡입에서 산소 포화도가 94% 이하, 산소가 필요한 경우, 기계환기를 필요로 하는 경우, 또는 ECMO가 필요한 경우에서 remdesivir의 긴급사용을 승인하였다¹⁴. 국내에서도 remdesivir의 수입과 약제 허가를 진행하고 있는 상황이며, 현재 remdesivir의 임상적 효과에 대한 많은 연구가 진행되고 있어 COVID-19의 다양한 임상 양상에 따른 치료 권고가 이루어질 것으로 기대한다.

4) 기타

(1) Antibody (convalescent plasma for COVID-19): 2020년 10월 미국 대통령 도널드 트럼프가 코로나 확진이

되면서 그가 받은 혈장 치료제 관심이 집중되었고 임상시험 중인 항체 치료였다. 처음 중국에서 첫 무작위 대조시험이 이루어졌고 200명을 모집할 것을 계획하고 진행하였으나 중국의 코로나 확진자가 줄어들면서 새로운 환자를 등록할 수 없어 최종 103명의 환자를 등록하고 연구는 종료되었다. 결과적으로 underpower study가 되었으나 결과를 보면 52명의 환자는 항체를, 그리고 51명의 환자는 대조군에 배정되어 등록 후 28일 이내의 임상적 회복기까지 걸리는 시간을 비교하였다. 항체 투여군에서는 대조군에 비해서 2.15일 정도 빠른 것을 보여주었으나 통계학적 유의미성은 없었다($p=0.26$). 다만, 중증의 환자에서는 4.94일 정도 회복이 더 빠르게 나타났다($p=0.03$)¹⁵. 그 외 네덜란드에서도 같은 연구를 하였지만 등록된 환자의 대다수에서 이미 중화 항체를 가지고 있었다는 것이 확인되어 빠르게 종료되었다. 이에 아직 항체 치료는 임상시험 중이며 승인된 치료는 아니다.

(2) Vaccine: 백신에 대해서는 현재 아스트라제네카와 모더나 사의 백신에 대한 연구가 진행되고 있다. 아스트라제네카의 ChAdOx1 nCoV-19 백신은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 포함하는 복제불능 원숭이 아데노바이러스 벡터로 구성되었다. 1/2상, 참가자 눈가림법, 다기관, 무작위 대조 시험을 1,090명 대상으로 진행되고 있는데 이 중 1,077명에 대한 중간 발표된 데이터에 따르면 적절한 안전성을 나타냈으며, 단일 접종 후 미세중화 항체 분석법에 따르면 SARS-CoV-2에 대한 중화 항체반응은 91%로 확인되었다. 현재 연령층을 확대하여 2상 시험 및 3상 시험을 진행 중이다¹⁶. 두번째로 모더나 사의 mRNA vaccine의 경우 지질 나노입자로 캡슐화된 뉴클레오사이드 변형 메신저 RNA기반 백신으로 Mrna-1273이라고 불리며, 이는 숙주 세포 부착과 세포로의 바이러스 유입을 매개하는 스파이크 당단백질을 코딩한다. 위의 백신 연구와 같이 아직 1상 연구에 대한 중간 데이터 분석 결과가 발표되었고 건강한 성인 45명을 대상으로 28일 간격으로 25 μ g, 100 μ g 또는 250 μ g의 용량으로 두 번 접종하였다. 역시 안정성이 관찰되었고 2회 백신 접종 후 결합 및 중화 항체 역가는 회복기 혈청에서 발견되는 것과 유사했다¹⁷. 이에 600명의 참가자를 목표로 한 2a상/3상 연구를 계획 중에 있다.

3. 결론

COVID-19의 대유행으로 치료제에 대한 여러 임상결과가 나오고 있으나, 현재까지는 dexamethasone과 remdesivir가 중증의 환자에서 회복기간을 줄이고, 사망률을 줄인다는 것이 대규모 연구에서 확인되었다. 이와는 반대로 hydroxychloroquine은 효과가 없는 것으로 나타났다. 그 외 항체치료는 아직 임상 시험 중에 있고 백신 역시 대규모 3상 시험을 진행 중에 있고 최종 결과는 보고되지 않았다. 추후 백신에 대한 연구 결과에 귀추가 주목되고 있다.

References

1. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
2. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
5. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.07.15.20151852.

6. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
7. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683-4.
8. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5.
9. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. [Epub ahead of print]
10. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327-36.
11. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
13. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-37.
14. FDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA issues emergency use authorization for potential COVID-19 treatment. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2020.
15. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A randomized trial of convalescent plasma for COVID-19-potentially hopeful signals. *JAMA* 2020;324:455-7.
16. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467-78.
17. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.

IV

Characteristics of Korean COPD Patients

이진국

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과

The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Korea is high. Tuberculosis destroyed lung (TDL) and biomass smoke exposure are major causes of COPD in Korea. TDL is characterized by high symptom burden and frequent exacerbation. Inhaled bronchodilator is effective on TDL. Biomass COPD is characterized by less emphysema and more small airway disease compared with cigarette COPD. The decline of lung function is slower in biomass COPD. Body mass index (BMI) in Korean COPD patients is significantly lower than Western.

Key Words: COPD, Tuberculosis destroyed lung, Biomass, Body mass index

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

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul St Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)의 국내 유병률은 40세 이상 성인에서 13.4%에 달한다¹. 국내 COPD 유병률이 다른 국가에 비해 상대적으로 높은 이유는 다음과 같다². 첫째로 국내 남성 흡연율이 매우 높다. 1995년 성인 남성의 흡연율이 66.7%였다. 비록 그간 흡연율이 많이 감소되었으나, 여전히 OECD 국가 중 남성 흡연율은 한국이 최상위권에 속하고 있다. 둘째로 한국의 결핵 유병률이 매우 높다³. 과거 결핵 병력은 obstructive lung disease의 주요 원인이다. 셋째로 과거에 많은 한국 여성들은 biomass fuel smoke에 노출이 되었다. 이로 인해 비흡연 여성에서도 COPD가 발생할 수 있다. 본 review에서는 한국인 COPD 환자의 특징들을 살펴보고자 한다.

2. Tuberculosis destroyed lung

서양에 비해 동양에서 결핵의 발생률이 매우 높다(Table 1)³. 한국은 10만명당 결핵 incidence가 70명으로 다른 아시아 국가에 비해서는 낮은 편이나 서양 국가에 비해서는 매우 높은 편이다. 따라서 국내에는 서양에 비해 결핵을 앓았던 병력을 가지고 있는 환자의 수가 매우 많다. Tuberculosis destroyed lung (TDL)은 결핵에 의해 폐가 파괴되는 병이다. 국내 여러 연구에 의하면 TDL 환자들이 국내 COPD 환자의 상당 부분을 차지하고 있음을 알 수 있다. 국내 21개 병원에서 595명의 환자를 분석한 결과 TDL 환자 중 76.8%에서 FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second)/FVC (forced vital capacity) < 0.7 소견을 보였다⁴. 국민건강영양조사를 이용한

Table 1. Comparison of incidence of tuberculosis between Western and Asian countries³

| Asian country | | Western country | |
|-------------------|-----|-----------------|------|
| Japan | 15 | USA | 3.1 |
| Singapore | 47 | Netherlands | 5.2 |
| China | 63 | Canada | 5.5 |
| Sri Lanka | 64 | Sweden | 5.7 |
| Republic of Korea | 70 | Swiss | 7.2 |
| Malaysia | 93 | Ireland | 7.3 |
| Vietnam | 129 | Italy | 7.4 |
| Thailand | 156 | Germany | 7.5 |
| Bangladesh | 221 | England | 8.9 |
| Indonesia | 319 | France | 9.0 |
| Philippines | 554 | Spain | 11.0 |

Table 2. Effect of inhaled long acting bronchodilator on patients with tuberculosis destroyed lung^{4,9}

| Medication | FEV ₁ improvement (median [IQR] or mean (95% CI), L) |
|---------------|---|
| LAMA | 0.14 [0.07~0.24] |
| ICS+LABA | 0.28 [0.20~0.45] |
| ICS+LABA+LAMA | 0.30 [0.21~0.37] |
| Indacaterol | 0.14 (0.09, 0.19) |

FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; IQR: interquartile range; CI: confidence interval; LAMA: long acting muscarinic antagonist; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long acting beta2 agonist.

연구에서도 과거 결핵 병력은 FEV₁/FVC < 0.7의 주요 위험 인자였다⁵. 심평원 자료 분석에 의하면 2011년부터 2015년까지 TDL로 진료를 본 환자 수는 645,031명이었⁶. 평균 나이는 59.6세였고 남자의 비율은 55.8%였다. 해당 기간동안 한번이라도 응급실을 방문하거나 입원한 환자의 비율은 73.8%에 달했고, 연간 인당 평균 severe exacerbation 횟수는 0.62회였다. 5년간 1인당 평균 의료 비용은 7,777,872원에 달했다.

TDL 환자의 평균 1년간 폐기능 저하는 38 mL로 매우 심했고, 환자들은 빈번한 악화를 경험하였다. 이는 TDL이 단순한 과거 결핵의 후유증이 아닌 계속 진행되는 active한 질환임을 시사한다⁴. 국내 COPD 코호트를 이용한 연구에서도 결핵의 과거력이 있는 COPD 환자는 그렇지 않은 COPD 환자에 비해 유의하게 삶의 질이 낮았고 급성악화 횟수가 높았다⁷. TDL 환자들이 갖은 악화를 경험하는 이유는 systemic inflammation이 항진되어 있기 때문이다. 국내 3개 대학병원에서 시행한 연구 결과에 따르면 흡연에 의한 COPD 환자에 비해 결핵을 앓고 나서 발생한 COPD 환자가 혈중 CRP, ESR, IL-6 수치가 유의하게 높았다⁸. 또한 다변량 분석에서 혈중 IL-6은 급성악화와 연관된 인자였다.

TDL 환자 치료에 대해서는 아직까지 evidence가 부족한 상황이나, 국내 연구진들이 몇 가지 임상진료에 도움이 될 만한 연구 결과를 발표하였다. 후향적 분석 연구에서 흡입제를 사용한 TDL 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 유의한 폐기능 개선 효과를 보였다⁴. Multicenter, double-blind, parallel-group clinical trial에서 indacaterol은 FEV₁을 향상시켰고, 호흡곤란을 개선시켰으며 삶의 질을 향상시켰다⁹. TDL 환자의 폐기능 개선 효과를 Table 2에 정리하였다. 단일병원 10년 추적관찰 자료를 심평원 자료와 연계하여 분석한 후향적 연구에서 tiotropium을 처방받은 TDL 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 유의하게 사망률이 낮았다¹⁰. 심평원 자료를 이용하여 중증 TDL 환자를 분석한 연구에서 흡입제의 순응도가 좋은 경우 유의하게 healthcare used day가 감소되었다¹¹. 이상의 결과를 종합해 보면 TDL 환자에게 흡입기관지확장제가 여러가지로 도움이 됨을 알 수 있다.

3. Biomass COPD

국내 여성 흡연율이 매우 낮기 때문에 흡연에 의한 여성 COPD 환자는 매우 적다. International multicenter prospective cohort study 분석결과에 따르면 전체 환자 중 여성 COPD 환자 비율이 서양은 37%인 반면 동양은 5%였다¹². 하지만 국내 심평원 자료 분석에 따르면 여성 COPD 환자의 비율은 36.9%에 달한다^{13,14}. 이는 국내 여성 COPD 환자 중 많은 사람이 비흡연자임을 시사한다. 현재 대한민국은 경제적으로 매우 부강한 나라이지만 불과 수십년 전에는 전세계 최빈국에 속했었다. 현재 대한민국 고령 여성의 경우 젊은 시절에 biomass fuel smoke에 exposure가 빈번히 있었고, 이는 국내 많은 여성 비흡연 COPD의 주요 원인이다¹⁵. 84명의 국내 여성 biomass COPD 환자와 40명의 cigarette COPD 환자를 비교한 연구에서 biomass 군에서 유의하게 DLCO가 높은 소견을 보였다¹⁶. 이는 cigarette COPD에 비해 biomass COPD가 emphysema를 덜 유발한다는 외국 보고와 일치하는 결과이다¹⁷.

국내에서는 흡연력이 없는 airway disease를 흔히 천식으로 진단하게 되는데, 비흡연 여성(특히 고령의 경우)은 obstructive lung disease 소견을 보일 때 biomass smoke exposure 여부를 반드시 물어보아야 한다. 그렇지 않으면 자칫 biomass COPD를 천식으로 잘못 진단하는 경우가 발생한다. 특히 emphysema 소견이 없고 small airway disease 소견을 보이는 경우 biomass COPD를 의심해 보아야 한다¹⁸. 이들 환자 중 일부는 기관지내시경 검사에서 anthracofibrosis 소견이 관찰된다¹⁹.

Biomass COPD와 cigarette COPD의 예후를 비교한 국내 연구에서 급성악화의 빈도는 양 군간 유의한 차이는 보이지 않았다²⁰. 멕시코에서 15년간 추적관찰한 코호트 연구에서는 biomass COPD군의 연간 FEV₁ 감소가 cigarette COPD보다 유의하게 적었다(23 vs. 42 mL/yr)²¹.

4. Body mass index

Kim 등이 발표한 결과에 의하면 동양인 COPD 환자의 경우 body mass index (BMI) 평균값이 23.5였고 서양인의 경우 27.1이었다¹². Lim 등은 국내 1,462명의 COPD 환자 BMI를 분석하여 발표하였다²². 평균 BMI는 22.8이었고, 대부분의 환자들이 20.4에서 25.0 범위 안에 속하고 있었다(Figure 1). 실제 서양에서 사용하고 있는 WHO BMI 기준(obese: BMI ≥ 30)을 국내 COPD 환자에게 적용하게 되면 obese 환자의 비율이 2%에 불과한 반면 Asia-Pacific 기준(obese: BMI ≥ 25)을 적용하게 되면 26%로 증가하였다. 따라서 국내 환자의 낮은 BMI를 고려하면 Asia-Pacific 기준의 BMI를 실제 임상에서도 적용하는 것이 훨씬 합리적이라 하겠다.

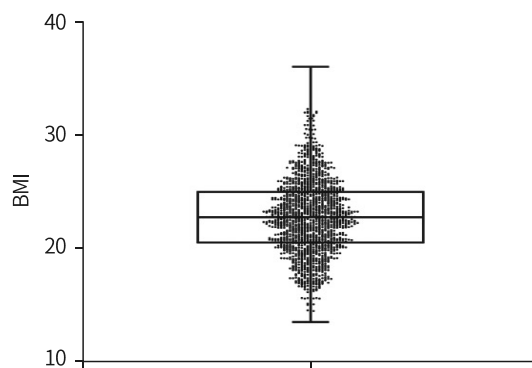


Figure 1. Distribution of body mass index in Korean COPD patients²². BMI: body mass index.

5. 결론

국내 COPD 환자는 서양에 비해 TDL이나 biomass smoke exposure에 의해 생긴 경우가 많다. TDL 환자는 일반 COPD에 비해 증상이 심하고 악화를 자주 경험하였다. 국내 TDL의 burden은 상당히 크다. 흡입기관지확장제는 TDL 환자의 폐기능을 향상시키고 호흡곤란을 감소시켰다. Biomass COPD의 경우 emphysema의 빈도는 낮고 small airway disease가 우세한 소견을 보인다. Cigarette COPD에 비해 biomass COPD 환자는 폐기능이 천천히 감소하는 특징을 보인다. 국내 COPD 환자의 BMI는 서양에 비해 유의하게 낮다. 국내 환자들에게는 Asia-Pacific BMI 기준을 적용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

References

1. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
2. Rhee CK. High prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Korean J Intern Med* 2016;31:651-2.
3. Rhee CK, Chau NQ, Yunus F, Matsunaga K, Perng DW; on behalf the COPD Assembly of the APSR. Management of COPD in Asia: a position statement of the Asian Pacific Society of Respirology. *Respirology* 2019;24:1018-25.
4. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75.
5. Myong JP, Yoon HK, Rhee CK, Kim HR, Koo JW. Risk factors for lung function impairment among the general non-smoking Korean population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:1019-26, i-iii.
6. Lee HY, Han DJ, Kim KJ, Kim TH, Oh YM, Rhee CK. Clinical characteristics and economic burden of tuberculosis-destroyed lung in Korea: a National Health Insurance Service-National Sample Cohort-based study. *J Thorac Dis* 2019;11:2324-31.
7. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, Kim DK, Kim YI, et al. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcomes of COPD. *Respirology* 2018;23:100-6.
8. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Difference in systemic inflammation and predictors of acute exacerbation between smoking-associated COPD and tuberculosis-associated COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3381-7.
9. Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, Yoo KH, Jung KS, Park JW, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1589-96.
10. Kim HC, Kim TH, Kim YJ, Rhee CK, Oh YM. Effect of tiotropium inhaler use on mortality in patients with tuberculous destroyed lung: based on linkage between hospital and nationwide health insurance claims data in South Korea. *Respir Res* 2019;20:85.
11. Han D, Lee HY, Kim K, Kim T, Oh YM, Rhee CK. Burden and clinical characteristics of high grade tuberculosis destroyed lung: a nationwide study. *J Thorac Dis* 2019;11:4224-33.
12. Kim KY, Miravittles M, Sliwinski P, Costello R, Carter V, Tan J, et al. Comparison of clinical baseline characteristics between Asian and Western COPD patients in a prospective, international, multicenter study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1595-601.
13. Kim C, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Lee SW, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:737-43.
14. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.

15. Furlow B. Past exposures leave a legacy of pulmonary disease in South Korea. *Lancet Respir Med* 2018;6:585-6.
16. Joo H, Yeo CD, Yoo KH, Jung KS, Yoon HK, Rhee CK. Comparison of characteristics of COPD patients caused by biomass smoke exposure and cigarette smoke exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;201:A1712.
17. Fernandes L, Gulati N, Fernandes Y, Mesquita AM, Sardessai M, Lammers JJ, et al. Small airway imaging phenotypes in biomass- and tobacco smoke-exposed patients with COPD. *ERJ Open Res* 2017;3:00124-2016.
18. Ramírez-Venegas A, Torres-Duque CA, Guzmán-Bouilloud NE, González-García M, Sansores RH. Small airway disease in COPD associated to biomass exposure. *Rev Invest Clin* 2019;71:70-8.
19. Zhao D, Zhou Y, Jiang C, Zhao Z, He F, Ran P. Small airway disease: a different phenotype of early stage COPD associated with biomass smoke exposure. *Respirology* 2018;23:198-205.
20. Cho J, Lee CH, Hwang SS, Kim KU, Lee SH, Park HY, et al. Risk of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass smoke compared with tobacco smoke. *BMC Pulm Med* 2019;19:68.
21. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Quintana-Carrillo RH, Velázquez-Uncal M, Hernandez-Zenteno RJ, Sánchez-Romero C, et al. FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:996-1002.
22. Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12: 2465-75.

V

Korean COPD Guideline

정지에

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases (KATRD) first published Korean chronic obstructive pulmonary disease (COPD) guideline in 2005, and revised it in 2012, 2014, and 2018. KATRD, the Health Insurance Review and Assessment Service, the Korean Physician's Association, and the Korea Respiration Trouble Association have participated in the revision and publication based on various domestic research reports and in consideration of Korean medical environment and system. Korean COPD guideline (revised in 2018) is composed of 5 chapters as followings: chapter 1 (definition, epidemiology, causes, pathogenesis), chapter 2 (diagnosis and assessment), chapter 3 (stable COPD treatment), chapter 4 (acute exacerbation of COPD), and chapter 5 (COPD and comorbidities). Here, Korean COPD guideline is to be summarized.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Korea, Guideline

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

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

Tel: +82-2-2228-1931, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac

1. 서론

대한결핵 및 호흡기학회는 2005년 COPD 진료지침을 처음 발간하였고, 2012년, 2014년, 그리고 2018년에 새로운 연구 결과들을 바탕으로 개정된 국내 COPD 진료지침을 발간하였다. 대한결핵 및 호흡기학회, 건강보험 심사평가원, 대한개원내과의사협회, 한국호흡기장애인협회 등이 참여하여 국내의 의료 환경에 맞춰 그리고 많은 국내 연구 결과들을 토대로 개정 및 발간을 해왔다. 저자는 국내 COPD 진료 지침에 대한 내용을 요약하고자 한다^{1,2}.

2. 본론

1) 정의, 원인, 기전

COPD는 완전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 기도와 폐 실질 손상으로 인해 발생하며 예방과 치료가 가능하다. COPD는 흡연, 실내외 대기오염, 사회 경제적 상태, 호흡기 감염 등 외부인자와 유전자, 연령, 성별, 기도과민 반응, 폐성장 등 숙주인자가 상호 작용하여 발생한다. 폐염증으로 폐실질 파괴(폐 기종)와 소기도질환이 발생하며 이로 인해 기류제한이 진행됨으로써 호흡곤란과 COPD의 특징적인 증상이 나타난다.

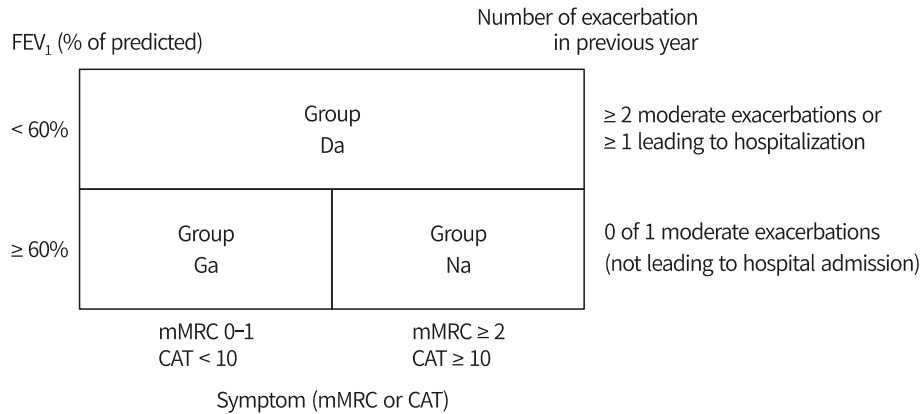


Figure 1. Assessment of COPD (symptom, FEV₁, exacerbation). Group Ga: low risk, less symptom, FEV₁ ≥ 60%, 0 or 1 exacerbation, and mMRC 0 to 1 (or CAT score < 10). Group Na: low risk, more symptom, FEV₁ ≥ 60%, 0 or 1 exacerbation, and mMRC ≥ 2 (or CAT score ≥ 10). Group Da: high risk, regardless of symptom, FEV₁ < 60%, ≥ 2 moderate exacerbations or ≥ 1 leading to hospitalization. Note: Exacerbation includes deterioration of respiratory symptoms needing for addition of medications.

2) 역학

COPD는 전 세계적으로 유병률과 사망률이 매우 높은 질환으로서 심각한 사회 경제적 부담을 준다. 위험인자에 대한 노출이 줄지 않고 있으며 인구 고령화로 인해 계속 증가할 것으로 예상된다. 한국의 COPD 유병률은 2008년 국민건강영양 조사에 따르면 40세 이상 인구의 13.4%가 GOLD 기준(FEV₁/FVC < 0.7)에 따른 COPD 환자이며 남성 19.4%, 여성 7.9%의 유병률을 보이고 있다³. 이 중 94%가 GOLD 병기 1기와 2기의 비교적 경증인 COPD였다⁴. 2015년 국민건강영양조사에 의하면 40세 이상 성인에서 폐활량측정법에서 기관지 확장제 사용 전 FEV₁/FVC < 0.7 이하 기준으로 기도 폐쇄가 있는 사람의 비율은 2015년 13.4%로서 2008년과 비교하여 큰 변화가 없었으며 남성 21.6%, 여성 5.8%, 70세 이상에서는 남성 51.7%, 여성 13.6%로서 남성, 고령에서 COPD 유병률이 높았다⁵.

3) 진단 및 평가

COPD를 의심하는 경우는 40세 이상의 성인에서 흡연 등 위험인자에 노출된 적이 있으면서 호흡곤란, 기침, 가래를 만성적으로 동반하는 경우이다. COPD를 진단하기 위해서는 폐활량 측정이 필요하다. COPD 치료를 위해 폐기능, 호흡곤란 정도 및 악화력을 평가한다. 이 평가에 따라 COPD 환자를 가, 나, 다군으로 분류한다 (Figure 1). COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암 등의 동반질환이 있는 경우에 불량한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.

4) 안정시 COPD 치료

(1) 약물 요법

가, 나, 다군에 따라 권장하는 일차치료는 아래와 같다(Figure 2).

① **가군:** 증상 조절을 위해 흡입속효성기관지확장제(SABA) 처방을 권고한다. SABA 처방 중 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우에는 흡입 지속성항콜린제(LAMA) 또는 흡입지속성베타-2작용제(LABA) 처방을 권고한다.

② **나군:** 흡입지속성항콜린제, 흡입지속성베타-2작용제 또는 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합 요법을 권고한다. 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제를 처방하는 중에 급성악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입지속성 항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법

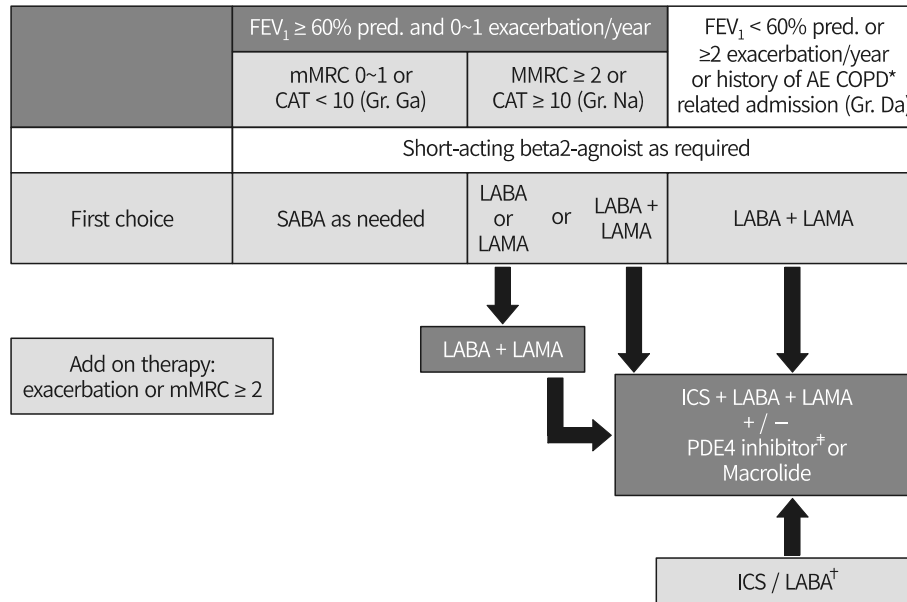


Figure 2. Pharmacological management of stable COPD. *AE COPD: Acute exacerbation of COPD. †Asthma overlap or high blood eosinophil, ‡With history of acute exacerbation and chronic bronchitis symptom: FEV₁ < 50% predicted or at least 2 exacerbation in previous year with either LABA or LAMA. SABA: short-acting beta2-agonists, LABA: long-acting beta2-agonists, LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

을 권고한다.

③ **다균:** 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 권고한다. 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 처방하는 중에 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 3제 병합요법을 권고한다.

④ 기타:

- 천식이 중복되거나 혈중 호산구가 높은 군에서 흡입 스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 권고한다.
- 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD (FEV₁값이 정상 예측치의 50% 미만의 경우 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우)인 경우에는 PDE4 억제제 처방을 권고한다.
- COPD 환자에서 흡입 및 경구 스테로이드의 장기간 단독 사용을 권고하지 않는다.
- 인플루엔자와 폐렴구균 예방접종을 권고한다.

(2) 비약물 요법

① **금연:** 흡연을 지속하는 모든 COPD 환자에게 매 방문시마다 금연을 권고하고, 금연을 계획하는 COPD 환자에게 금기증이 되지 않는다면 약물치료와 행동요법을 권고한다.

② **호흡재활치료:** 안정 시 COPD 환자에서 호흡재활은 호흡곤란, 건강 상태, 운동 능력, 삶의 질 및 불안, 우울증, 인지기능을 향상시키므로 권고한다.

급성악화를 경험한 COPD 환자에서 호흡재활은 생존율을 향상시키고 입원 횟수를 줄이므로 권고한다.

5) COPD의 급성악화

COPD의 급성악화는 COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동 범위를 넘어서 치료약제의 추가

가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태를 의미하며 경증, 중등증, 중증 악화로 분류할 수 있다. 급성악화의 가장 흔한 원인은 기도감염이다. 급성악화의 약물치료는 기관지확장제, 스테로이드, 항생제가 사용되며 악화로 인한 증상을 호전시키고 악화기간과 향후 재발을 줄일 수 있다. 급성악화 예방을 위하여 호흡재활치료, 금연, 예방접종과 규칙적인 약제 투약이 권장된다. 경한 급성악화는 명확한 지침을 적용하여 환자를 교육하였을 경우 집에서 치료할 수 있다.

6) COPD와 동반질환

COPD 환자는 질병 경과에 영향을 줄 수 있는 다른 질환을 동반하는 경우가 많다. COPD 환자에게 동반질환이 있다고 해서 COPD 치료방법을 변경해서는 안되며, 동반질환에 대한 치료도 COPD가 없는 환자와 동일하게 하여야 한다. 폐암은 COPD 환자에게 빈번히 발생하고 COPD 환자의 흔한 사망원인이다. 심혈관질환은 COPD 환자에게 흔하고 중요한 동반질환이다. 골다공증과 우울증/불안은 흔하고 중요한 동반질환이지만 종종 과소평가되어 건강상태와 예후에 악영향을 미친다. 위식도 역류는 악화 위험을 증가시키고 삶의 질을 떨어뜨린다. COPD 환자가 여러 동반질환을 가지고 있을 때는 치료를 단순화하고 약제를 줄이기 위해 노력해야 한다.

3. 결론

2018년 개정된 COPD진료 지침은 국내외에서 발표된 COPD 임상 연구 결과들에 대해서 체계적 문헌고찰을 통해 권고안을 만들고 이에 대한 근거 수준과 권고 강도를 제시하였다. 이를 통해 객관적이고 표준화된 진단 및 치료적 접근을 제시하여 COPD 환자를 진료하는 임상 의들에게 과학적 근거를 통해 진료를 할 수 있도록 하였다.

국내 COPD 진료 지침에서 COPD 평가 항목으로 FEV₁이 포함되어 있다. FEV₁이 COPD 환자들의 증상, 삶의 질, 급성 악화, 그리고 사망과의 연관성은 그 정도가 낮지만 유의한 상관관계들이 보고되었다. 향후 국내 COPD 진료 지침 개정에서 FEV₁이 평가 지표로서의 역할에 대해서는 국내 의료 환경과 국내 많은 임상연구 결과를 토대로 논의가 되어야할 사항이다.

References

1. Korean Academy of Medical Sciences. Summary of evidence-based guideline for COPD in primary care. Seoul: Korean Academy of Medical Sciences; 2019.
2. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Chronic obstructive pulmonary disease. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2018.
3. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
4. Kim C, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Lee SW, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:737-43.
5. Hwang YI, Park YB, Yoo KH. Recent trends in the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017;80:226-9.

VI

ICS Usage in Real Practice and Appropriate Treatment

조민주, 문지용

한양대학교 의과대학 구리병원 호흡기내과

Recently, limited use of Inhaled corticosteroid (ICS) in COPD patients is recommended. In the treatment of COPD, ICS was shown to be effective in improving pulmonary function and reducing frequency of acute exacerbation but increased the risk of pneumonia. Several studies presented that ICS is effective in preventing acute exacerbation, but the effectiveness was depending on the level of the patient's blood eosinophil count and history of asthma. In the Korean COPD guideline, it was recommended to add ICS to the bronchodilator when patients develop acute exacerbation despite LAMA/LABA treatment, have a history of asthma, or have high blood eosinophil counts. To conclude, patients with a history of asthma and currently using ICS to treat COPD are not recommended to withdrawal ICS. Withdrawal of ICS is recommended if the patient has no history of asthma and no previous exacerbation in one year.

Key Words: COPD, Inhaled corticosteroid, Acute exacerbation

Corresponding author: Ji-Yong Moon, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea

Tel: +82-31-560-2244, Fax: +82-31-557-2758, E-mail: respiro@gmail.com, moonji@hanyang.ac.kr

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)는 비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로 기도와 폐 실질의 이상에 의해 발생한다. COPD 치료의 목표는 증상을 완화시키고 삶의 질을 향상시키며 질병 진행을 예방하고 급성악화를 감소시키며 사망률을 줄이는 것이다. 이러한 COPD 치료에 있어서 inhaled corticosteroid (ICS)는 급성악화의 빈도를 줄이고 폐기능을 개선시키는 효과를 보였지만 폐렴의 발생 위험성을 증가시켰다^{1,2}. 이에 COPD 치료에 있어 ICS의 사용에 대한 국내외 실태와 실제 진료현장에서 어떻게 적용할지에 대해 정리해 보았다.

2. ICS recommendation based on the GOLD document and the Korean COPD guideline

2020년 Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)에서는 ICS가 COPD와 연관된 염증 감소에 제한적인 역할을 한다고 하였다. ICS 단독치료는 COPD에서 사망률 감소나 폐기능 향상에 도움이 되지 않으며 폐렴 발생 빈도가 증가하기에 권유하지 않았으나 Long-acting beta-agonist (LABA)와 ICS의 복합 치료는 폐 기능과 건강상태를 향상시키며 중등도 이상의 COPD 환자에서 급성 악화의 빈도를 감소시키는 효과가 있었다^{3,5}. 또한 혈중 호산구 수가 향후의 급성 악화를 예방하는 ICS의 효과를 예측하여 300 cells/ μ L 이상일 경우

ICS의 효과가 높다고 하였다^{6,7}. 이 결과에 따라 GOLD에서는 혈중 호산구 수가 300 cells/ μ L 이상일 때, 천식이 동반되어 있을 때, 1년에 2회 이상 급성 악화가 있을 때 적절한 long-acting bronchodilator 유지요법에도 급성 악화로 인한 입원 과거력이 있을 때에 ICS를 long-acting bronchodilator와 병합요법 치료를 할 것을 권유하였다.

2018년 국내 진료지침에서도 ICS는 COPD에서 폐렴의 발생을 증가시키며 구인두 진균증, 목소리 변성, 부신 억제, 골밀도 감소 등의 부작용이 있어 특수한 임상 상황에 한정되어야 한다고 하였다⁸. 이에 GOLD와 마찬가지로 천식이 중복되거나, 혈중 호산구 수치가 높은 군에서 long-acting bronchodilator와 병합요법을 고려할 것을 권유하였다. 또한 long-acting muscarinic antagonist (LAMA)와 long-acting bronchodilator 병합요법을 시행하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 호흡곤란이 지속될 경우에는 ICS를 포함하여 3제 요법을 시행할 것을 권유하였다.

3. Misuse of ICS for the treatment of stable COPD

COPD 환자가 실제 현실에서 ICS를 어떻게 처방을 받았는지 조사한 연구들을 살펴보면 2013년 영국에서 41개의 기관을 통해 조사한 연구에서 ICS를 급성악화가 없었음에도 과다 처방한 경우가 GOLD I 또는 II에서는 38%, GOLD III 또는 IV에서는 33.6%로 비교적 높음이 확인되었다⁹. 2016년 미국 재향군인회 중 COPD를 진단 받은 26,536명의 환자를 토대로 발표한 연구에서는 23.9%의 환자가 적응증이 되지 않음에도 ICS를 처방받았다. 또한 ICS의 부적절한 처방은 고령, 백인 및 1차 진료 방문과 연관이 있었다¹⁰.

국내의 건강보험심사평가원 자료에 의하면 2009년 COPD 환자의 50% 정도가 ICS 또는 ICS/LABA 복합제를 처방받았다¹¹. 하지만 같은 자료에서 2008년부터 2013년까지 LAMA의 처방빈도와 비용이 증가하였다. 비슷한 시기에 발표된 국민건강보험 자료에서는 2012년부터 2013년까지 COPD 환자에게 ICS가 포함된 흡입기 처방이 감소하였다¹². 2019년 Korean Obstructive Lung Disease Cohort Study (KOLD)와 Korea Chronic Obstructive Pulmonary Disorders Subgroup Study Team (KOCOSS)의 코호트를 이용한 실제 현실에서의 COPD 급성 악화와 ICS 처방의 변화에 대해 발표된 연구에서 LAMA-LABA의 처방은 급증한 반면 ICS가 포함된 흡입기 처방은 감소하였다¹³. 또한 2017년에서 ICS가 포함된 흡입기를 처방받은 환자의 반은 GOLD 기준에서 ICS 처방의 적응증이 되지 않았다¹³. ICS가 포함된 흡입기를 처방받은 군과 ICS가 포함되지 않은 흡입기를 처방받은 두 군 간 연간 악화의 비율은 유의한 차이가 없었다¹³. 그러나 중증 악화의 비율은 ICS를 처방받지 않은 군이 유의미하게 높아¹³ 현실에서는 ICS를 포함하지 않을 경우 중증 악화의 위험이 증가할 수 있다는 것을 알 수 있다.

4. What is the appropriate usage of ICS in patients with COPD?

그렇다면 COPD 환자에게 어떤 상황에서 ICS를 사용하는 것이 적절할까? 표현형(phenotype)인 악화력과 천식, 생체지표(바이오마커, biomarker)인 혈중 호산구, 호기산화질소, 폐기능, 기도과민성(airway hyper-responsiveness, AHR)을 기준으로 알아보자.

1) History of acute exacerbation

2010년 Hurst 등이 발표한 ECLIPSE study는 과거의 악화력이 향후 악화력을 예측하는 기준임을 보여주었다. 또한 여성에서의 천식 과거력과 남성에서의 만성 천명음이 중증도의 급성악화 빈도와 연관이 있었다¹⁴. 이는 천식 또는 천식과 유사한 표현형인 천명이 악화 발생과 관련이 있음을 시사한다.

2018년 IMPACT 연구에서는 ICS가 포함되지 않은 흡입제 치료를 한 군과 비교하였을 때 ICS를 포함하여 3제 복합요법을 시행한 군이 급성악화 빈도와 사망률의 감소를 보였다. 이 연구에서는 약 70%의 환자가 GOLD group D였고, 천식의 과거력이 있는 환자가 COPD 진단을 받은 경우 또한 포함하였다. ICS가 포함되지 않은

흡입기로 치료를 한 환자 군에서는 혈중 호산구 수가 150 cells/ μ L일 때 급성악화 횟수가 증가하였다¹⁵. 금년 New England Journal of Medicine에 게재된 ETHOS 연구는 3제 복합요법이 2제 요법에 비해 중증 악화를 줄일 수 있다는 것을 입증하기 위해 디자인되었다. IMPACT 연구와 같이 천식의 과거력이 있던 경우도 포함하였다. 환자들의 절반 이상이 잦은 급성악화의 과거력이 있었고 혈중 호산구 수가 150 cells/ μ L 이상이었다. 연구 결과는 ICS가 포함된 3제 복합요법을 시행하였을 때 중등도 이상의 COPD 급성 악화의 비율이 감소하였을 뿐 아니라 320- μ g-Budesonide 삼제요법군은 LAMA-LABA군 대비 사망률도 낮추었다¹⁶.

2) Blood eosinophil

현재의 GOLD와 국내지침은 악화력이 있으면 혈중 호산구가 높은 경우 ICS로 치료할 것을 권하고 있다. COPD 환자에게 1개 또는 2개의 long-acting bronchodilator는 기본적으로 처방하면서 심한 악화나 잦은 악화의 과거력과 높은 혈중 호산구 수가 동반된 경우에 ICS 치료를 고려해야 한다¹⁷. 치료 전의 높은 혈중 호산구 뿐 아니라 치료 후 혈중 호산구 수의 변화도 폐기능 감소 예방과 악화 예방 효과를 예측할 수 있다. ISOLDE 연구의 사후 분석에서 ICS 투여 후 호산구가 감소한 군에서는 폐기능 감소가 줄고 악화 빈도가 감소하였지만 호산구가 증가한 군에서는 폐기능 감소가 가속화되고 악화 빈도가 오히려 늘었다¹⁸. ICS를 투여함에도 혈중 호산구가 증가한 COPD 환자들에게는 혈중 호산구가 증가하는 다른 원인이 있는지 감별하고, ICS 뿐 아니라 다른 치료법도 적극적으로 고려해야 함을 시사한다.

천식을 완전히 배제한 COPD 환자에서는 혈중 호산구 수의 임상적인 중요도가 그렇지 않은 경우에 비해 떨어진다. KOCOSS 코호트 환자 중에 non-ACO COPD 환자들만 분석한 결과 혈중 호산구 수는 폐기능 감소, 삶의 질, 악화 빈도와 유의한 연관성이 없었다¹⁹. 또한 천식을 배제한 11개의 III상과 IV상 비교대조군 임상연구(randomized controlled trial, RCT)의 자료를 모아서 사후 분석한 결과 혈중 호산구 수는 향후 악화와 관련이 없었다²⁰.

3) Asthma-COPD overlap

천식-COPD 중첩(Asthma-COPD overlap, ACO)은 천식과 COPD의 특징을 모두 가지고 있는 질병군이다. 이러한 ACO를 정의하는 기준은 다양하게 제시되었으나 ICS의 효과를 예측하는데 어떤 기준이 유용한지는 명확하지 않다. 2020년 Jo 등은 KOCOSS 코호트 자료를 이용하여 ACO의 정의들을 ICS의 급성악화 예방효과를 기준으로 비교하였다. 전문가의 천식 진단만이 COPD 단독 대비 악화의 증가를 보였고, ICS의 악화예방 효과를 보이는 기준은 전문과 천식 진단과 GINA/GOLD 기준이었다²¹. ACO의 기준들이 각기 다르고 복잡하며 천식 자체가 임상적으로 진단하는 질환임을 감안하면 전문가 진단 천식이야말로 가장 명확한 ACO의 기준이며 ICS의 효과를 예측할 수 있다고 할 수 있다.

4) Fractional exhaled nitric oxide (FeNO)

KOCOSS 코호트 중 호기산화질소(FeNO)를 측정한 환자들의 자료를 분석한 결과를 보면 천명 유무와 상관없이 FeNO가 25 이상인 경우 천식의 과거력과 관련이 있었다²². 이는 증상과 무관하게 FeNO 수치가 높을 경우 ICS 처방이 악화 예방에 도움이 될 수 있음을 암시한다.

5) Rapid decline of FEV₁

폐기능 특히 FEV₁이 빠르게 감소하는 COPD 환자에게 ICS 처방이 폐기능 감소는 늦출 수 있는지는 아직 연구가 부족하다. 비교대조군 임상연구들을 분석해 보면 6개월 혹은 1년의 초기에는 ICS가 FEV₁을 증가시키지만 그 이후에는 ICS와 위약 간의 차이가 없었다^{23,24}. 하지만 과거 천식을 배제하지 않은 SUMMIT 연구에서는 ICS가 폐기능 감소 속도를 줄였고, real world data를 이용한 UK 연구에서도 호산구 수치와 독립적으로 ICS가

폐기능 감소를 늦추었다²⁵.

6) Airway hyperresponsiveness (AHR)

네덜란드에서 약 30년 동안 추적검사한 COPD 코호트에서 히스타민에 의한 기도과민성(AHR)이 있는 COPD 환자들은 AHR이 없는 환자에 비해 낮은 폐기능과 높은 사망률을 보였다²⁶. 후속 연구로 AHR의 변동에 따른 사망률의 변화를 확인하였는데 AHR이 지속되는 환자의 사망률이 높았던 것에 반해 AHR이 있다가 없어진 환자들의 사망률은 처음부터 없었던 환자에 비해 사망률이 높지 않았다²⁷. 비슷하게 캐나다에서 Lung Health Study (LHS)와 Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) 연구의 환자들을 분석한 결과 AHR가 있는 COPD 환자들이 AHR가 없는 환자에 비해 폐기능 감소가 더 빠르고 사망률은 2배가 높았다. 천식과 COPD에서 AHR이 생기는 기전이 같지 않고²⁸, AHR이 곧 천식을 뜻하는 것은 아니지만 AHR을 없애거나 완화시킬 수 있다면 폐기능 감소 정도와 사망률도 낮출 수 있을 것이다.

7) History of asthma

천식 과거력을 가지고 있는 COPD 환자가 급성 악화의 위험이 없다면 ICS 중단이 가능할까? 이런 목적으로 디자인된 연구는 아직 발표된 것이 없지만 2018년 발표된 KRONOS 연구로 그 결과를 유추해 볼 수 있다. 이 연구는 3제 복합요법이 2제 요법에 비해 폐기능 향상에 효과가 있음을 입증하기 위해 고안되었다. 최근 1년간 급성악화가 없는 COPD 환자를 대상으로 하였지만 역시 이전 IMPACT 연구와 유사하게 천식 과거력이 있는 환자들이 포함되었고 70% 이상의 환자가 연구 이전에 이미 3제 요법으로 치료 중이었다. 연구가 사전에 설정한 목표는 달성하였지만 ICS가 포함되지 않은 LAMA-LABA 흡입기 군에서 연간 악화율이 0.3에서 0.95로 급격히 증가하였다. 즉 이전 천식 병력이 있는 환자의 경우 악화 위험이 없더라도 ICS를 중단하면 급성 악화의 위험이 증가할 수 있다²⁹.

과거의 천식이 있었지만 현재 천식 치료를 받지 않는다고 천식이 없다고 할 수 있을까? 증상이 없거나 매우 경미한 천식 환자가 나이가 들어 COPD가 발생한 경우 천식이 없다고 단정하기는 어렵다. 과거에 천식을 진단받았지만 현재 증상이 없는 천식 환자들을 대상으로 ICS-LABA치료를 한 결과 대조군 대비 AHR과 FeNO가 호전되었다³⁰. 즉 증상이 없더라도 천식을 진단받았던 환자는 ICS-LABA에 의해 천식의 특징적인 생체지표가 호전되는 경과를 보였다. 이를 COPD 환자에서 유추해 본다면 과거에 천식이 있던 COPD 환자가 ICS에 좋은 효과를 보일 수도 있는 것이며 완치가 없는 만성질환으로써 천식을 생각하면 ICS에 반응을 보이는 것이 당연하다.

8) ICS withdrawal

금년 European Respiratory Society (ERS)에서 발표된 가이드라인에서는 혈중 호산구 수치에 따라 ICS 중단 이후 중등도 이상의 급성악화가 발생하는 횟수에 대해 4개의 RCT를 묶어 메타분석을 하였다. 그 결과 혈중 호산구 수가 300 cells/ μ L 또는 2%보다 높을 때는 ICS 중단 이후 급성악화의 빈도가 증가하였다³¹. 하지만 위의 분석에 포함된 RCT 중 INSTEAD 연구는 천식의 과거력이 있는 환자는 배제하였고, SUNSET 연구는 천식의 과거력뿐 아니라 호산구가 600 cells/ μ L 이상인 환자도 배제하였다. 즉 대상 환자의 특성에 따라 결과가 바뀔 수 있는 RCT를 묶은 결과임을 감안해야 한다.

ICS 중단(withdrawal) 연구들과는 대조적으로 현재까지 발표된 3제 단일 흡입기 치료제들에 대한 임상 연구들은 천식 과거력이 있는 COPD 환자들을 엄격하게 배제하지 않았다^{15,16,29,32-35}. 연구 시작 후 초기에 치료 군 간에 악화력이 차이가 발생한 것이 천식이 있는 COPD 환자가 ICS를 중단하면서 악화가 발생한 때문이었을 수 있다³⁶. 또한 앞서 언급했듯이 호산구에 따른 ICS의 효과 차이³⁷도 천식 환자를 완전히 배제한 경우 다른 양상으로 나타날 수도 있다²⁰.

천식을 완전히 배제한 GLUCOLD 연구에서는 ICS 중단 후 COPD 환자들의 폐기능 감소가 더 빨라지고, AHR

과 삶의 질도 악화되었다³⁸. LHS-2에 등록된 COPD 환자들의 ICS에 의한 폐기능 변화를 유전자형과 함께 분석하였는데 유전적 요인에 의해 ICS를 투약 중인 COPD 환자의 폐기능 변화가 차이남을 보여주었다. 즉 천식이 아니더라도 COPD 환자가 ICS 중단 후 COPD가 진행될 수 있으며 유전적인 배경에 의해 ICS에 대한 반응의 차이가 있을 수 있다.

5. Conclusion

COPD 환자에게 ICS를 처방하는 것은 많은 요소를 고려해야 한다. 2018년 Agusti 등은 적절한 long-acting bronchodilator therapy를 함에도 불구하고 급성악화로 입원력이 있거나, 1년에 2회 이상의 중등도 이상의 급성 악화가 있거나, 혈중 호산구 수치가 300 cells/ μ L 이상이거나 천식이 동반된 경우에는 ICS를 처방할 것을 강력하게 권유하고 있다. 그러나 반복적인 폐렴이 발생하거나, 혈중 호산구 수치가 100 cells/ μ L 미만이거나, mycobacteria 감염의 과거력이 있을 경우에는 ICS를 처방하지 않을 것을 권유하였다¹⁷. 본 저자는 천식이 동반된 경우와 함께 천식의 과거력이 있을 때도 ICS 처방이 필요하며 그 외 FeNO가 높거나 FEV₁이 빠르게 감소하거나 AHR이 있는 경우에도 ICS 처방을 고려해야 된다고 제안한다(Table 1).

Figure 1에서는 이를 종합하여 diagram을 만들었다. 이전 천식의 과거력과 현재의 천식은 변함이 없는 요인 (invariable factor)으로써 악화력과 관계없이 지속적으로 ICS와 기관지 확장제로 치료한다. 국내외 지침과 마찬가지로

Table 1. Factors to consider when initiating ICS treatment in COPD patients

| Strong support | Consider use | Avoid use |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> History of hospitalisation for exacerbations of COPD* ≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year* Blood eosinophils >300 cells/μL History of, or concomitant, doctor-diagnosed asthma | <ul style="list-style-type: none"> 1 moderate exacerbation of COPD per year* Blood eosinophils 100~300 cells/μL High FeNO Rapid decline of FEV₁ Airway hyperresponsiveness | <ul style="list-style-type: none"> Repeated pneumonia events Blood eosinophils <100 cells/μL History of mycobacterial infection |

*despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy.

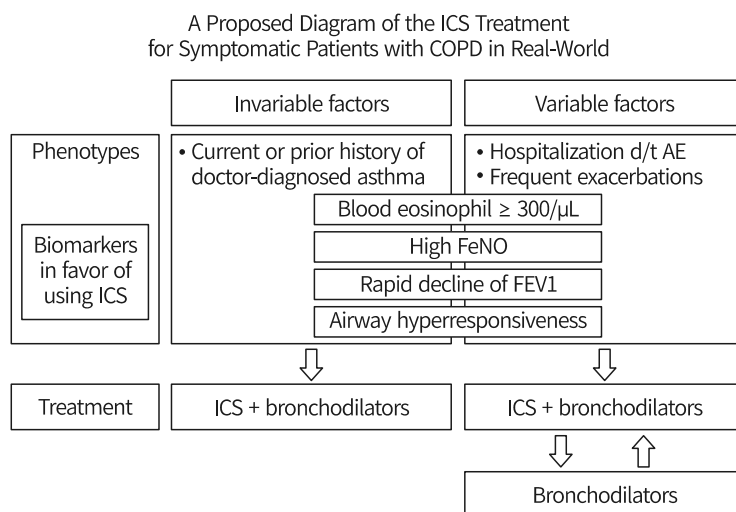


Figure 1. A proposed diagram of the ICS treatment for symptomatic patients with COPD in real-world. Hospitalization d/t AE: hospitalization due to acute exacerbation.

가지로 빈번한 급성악화와 악화로 인한 입원이 있는 경우에도 ICS와 기관지 확장제로 치료한다. 하지만 악화력은 변동하는 요인(variable factor)으로써 이러한 요인이 해결된 경우(악화가 없는 경우) ICS를 중단할 수 있다. 생체지표로써 높은 혈액 호산구와 FeNO, 폐기능 감소가 빠르거나 AHR이 있다면 ICS 처방을 고려할 수 있지만 이는 절대적인 기준이 아니므로 천식과 악화력 유무와 같이 개별적인 임상상황에 맞추어 결정한다. 예를 들어 천식 과거력과 악화력이 있다면 높은 혈중 호산구 수로 인해 ICS의 악화 예방 효과를 예측할 수 있지만 천식 과거력과 악화력도 없다면 혈중 호산구 수가 높더라도 ICS의 이점이 크지 않다.

정리하면 국내의 COPD 환자에서 ICS의 부적절한 사용이 만연하였지만 꾸준히 감소하고 있다. 과거 또는 현재의 천식 유무, 악화력, 혈중 호산구 수 등은 급성 악화를 예방하는 ICS의 효과를 예측할 수 있는 요인이다. 하지만 이러한 기준들의 유무에 따라 ICS를 기계적으로 처방하기보다는 개개인의 COPD 환자에서 각각의 요인들을 독립적으로 평가하고, 이를 바탕으로 ICS의 득과 실을 종합적으로 판단하여 처방하는 것이 좋겠다.

References

1. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
2. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
3. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD002991.
4. 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.
5. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD006826.
6. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
7. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117-26.
8. Cascini S, Kirchmayer U, Belleudi V, Bauleo L, Pistelli R, Di Martino M, et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and risk of pneumonia: a nested case-control population-based study in Lazio (Italy)-The OUTPUL study. *COPD* 2017;14:311-7.
9. White P, Thornton H, Pinnock H, Georgopoulou S, Booth HP. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids--implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One* 2013;8:e75221.
10. Griffith MF, Feemster LC, Zeliadt SB, Donovan LM, Spece LJ, Udris EM, et al. Overuse and misuse of inhaled corticosteroids among veterans with COPD: a cross-sectional study evaluating targets for de-implementation. *J Gen Intern Med* 2020;35:679-86.
11. Kim C, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Lee SW, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:737-43.
12. Lee J, Lee JH, Kim JA, Rhee CK. Trend of cost and utilization of COPD medication in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;12:27-33.
13. Lee SH, Lee JH, Yoon HI, Park HY, Kim TH, Yoo KH, et al. Change in inhaled corticosteroid treatment and

- COPD exacerbations: an analysis of real-world data from the KOLD/KOCOSS cohorts. *Respir Res* 2019;20:62.
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
 15. 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.
 16. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
 17. Agustí A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018;52:1801219.
 18. Mathioudakis AG, Bikov A, Foden P, Lahousse L, Brusselle G, Singh D, et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD. *Eur Respir J* 2020;55:1902119.
 19. Song JH, Lee CH, Kim JW, Lee WY, Jung JY, Park JH, et al. Clinical implications of blood eosinophil count in patients with non-asthma-COPD overlap syndrome COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2455-64.
 20. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res* 2020;21:240.
 21. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625-33.e6.
 22. Jo YS, Choe J, Shin SH, Koo HK, Lee WY, Kim YI, et al. Exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications of the use of inhaled corticosteroids. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2020;83:42-50.
 23. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007;131:682-9.
 24. Whittaker HR, Jarvis D, Sheikh MR, Kiddle SJ, Quint JK. Inhaled corticosteroids and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res* 2019;20:277.
 25. Whittaker HR, Müllerova H, Jarvis D, Barnes NC, Jones PW, Compton CH, et al. Inhaled corticosteroids, blood eosinophils, and FEV1 decline in patients with COPD in a large UK primary health care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1063-73.
 26. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-7.
 27. Teferra AA, Vonk JM, Boezen HM. Longitudinal changes in airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Eur Respir J* 2020;55:1901378.
 28. Jones RL, Noble PB, Elliot JG, James AL. Airway remodelling in COPD: it's not asthma! *Respirology* 2016;21:1347-56.
 29. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
 30. van den Toorn LM, Prins JB, de Jongste JC, Leman K, Mulder PG, Hoogsteden HC, et al. Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 2005;99:779-87.
 31. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55:2000351.
 32. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
 33. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy

- versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
34. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
35. 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.
36. Wedzicha JA, Banerji D, Kostikas K. Single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;379:591.
37. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:745-56.
38. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.

VII Stable Clinical Course of COPD with LAMA/LABA

강노을, 신선훈, 박혜윤

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

Dual bronchodilators of two different classes in same device (long-acting beta2-agonist [LABA] and long-acting muscarinic antagonist [LAMA]) is widely used in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment, while reserving inhaled corticosteroids (ICS) for the subset of patients with frequent exacerbations. LAMA/LABA dual bronchodilator therapy can provide early improvements in lung function and symptom controls, compared to the mono-bronchodilator therapy in the stable COPD patients. In addition, LAMA/LABA dual bronchodilator therapy is well-maintained in the stable COPD patients and delays progression to the triple therapy.

Key Words: COPD, Bronchodilator, Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D.

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

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

1. 서론

흡입지속성기관지확장제는 만성폐쇄성폐질환(COPD) 치료의 핵심 약물이다. 안정적인 COPD 환자는 흡입지속성기관지확장제로 치료를 하나, 흡입지속성기관지확장제 치료에도 불구하고 빈번하게 급성 악화가 발생하거나 응급실 방문 혹은 입원이 필요할 정도의 중증 악화가 발생한 경우에는 흡입지속성기관지확장제에 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)를 추가하여 치료한다. 최근 몇 년 동안 단일 흡입기에 지속성 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)와 지속성 베타-2작용제(long-acting beta2-agonist, LABA)를 병합하여 사용하는 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료(dual bronchodilator therapy)가 도입되었고, 이어서 단일 흡입기에 LAMA, LABA 그리고 ICS를 병합한 3제 요법(triple therapy)이 개발되었다. 이후 3제 요법이 LAMA/LABA 이중 기관지확장제 치료에 비해 급성 악화 예방 측면에서 더 우수하다는 연구 결과들이 발표되었다. 하지만 전체 COPD 환자에서 일부(29%) 환자만이 잦은 급성 악화를 경험하는 잦은 악화군이며, 중등도의 COPD 환자군($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted)에서는 약 22%만이 COPD 급성 악화를 경험하고 있어, 실질적으로 대부분의 COPD 환자들은 안정적인 임상경과를 보인다¹. 모든 COPD 환자들이 ICS 치료에 반응을 보이는 것이 아닐뿐더러 장기간 ICS 사용 시의 부작용 또한 무시할 수가 없다. 이에 본 종설에서는 안정적인 COPD 환자군에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제의 중요성을 논의해보고자 한다.

2. LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료

흡입지속성기관지확장제 중 LABA는 베타-2교감신경 수용체를 자극하여 cyclic AMP를 증가시키고 기도평활근 수축을 억제하기 때문에 FEV₁의 호전과 증상 개선 효과를 보인다². LAMA는 기도 평활근의 M3 무스카린성 수용체(muscarinic receptor)에 대한 아세틸콜린의 기관지 수축 효과를 차단하고, 잠재적으로 미주신경을 통해 기관지 수축을 유발시킬 수 있는 억제성 신경 수용체 M2를 차단한다³. 이처럼 작용기전이 서로 다른 두 약제 LAMA와 LABA를 하나의 흡입기로 사용할 수 있는 고정 용량 병합제제(fixed-dose combination, FDC)가 최근 개발되었다. LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 단일 흡입지속성기관지확장제의 용량을 증가시켜 사용하는 것보다 부작용의 위험은 줄이면서 기관지 확장 효과는 증가시켰으며⁴, 예상했던 우려와도 달리 단일 흡입지속성기관지확장제 사용 시와 비교하였을 때 심혈관계 위험도를 증가시키지 않은 것으로 알려졌다^{5,6}.

단일 흡입지속성기관지확장제인 LAMA 혹은 LABA와 비교하였을 때 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 폐기능을 호전시키고^{6,7}, 호흡곤란 및 삶의 질을 개선하였을 뿐 아니라, 일부 연구에서는 급성 악화의 빈도 또한 감소시켰다⁸. 특히 최근 발표된 EMAX study는 LAMA 혹은 LABA 단일 흡입지속성기관지확장제에 비해 이중 흡입지속성기관지확장제(UMEC/VI)가 비교적 짧은 시간 내에 폐기능과 증상을 개선시키고 임상적 악화(clinically important deterioration, CID)의 위험도를 낮출 수 있음을 보고하였다⁹. 이 연구는 현재까지의 많은 임상시험과는 달리 1년 이내의 중등도 악화가 1회 이하이고, 중증악화는 경험한 적이 없으며, ICS를 사용하지 않는 환자를 대상으로 하였다. 이 점에서 안정적인 COPD 환자에서 적극적인 증상 개선을 위해 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료를 단일 흡입지속성기관지확장제보다 우선적으로 사용할 수 있음을 시사한다. 이는 2020년 미국흉부학회와 진료 지침에서 권고하는 바와 같으며¹⁰, 이보다 앞서 우리나라 만성폐쇄성폐질환 진료지침의 ‘나’군에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제를 일차치료로 권고하는 바를 뒷받침한다.

한편 ICS/LABA로 대표되는 흡입 스테로이드와 지속성 기관지 확장제의 병합요법은 수십년간 COPD 치료로 광범위하게 사용되어 왔는데¹¹, ICS/LABA가 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료에 비해 폐기능 및 건강상태 개선 혹은 급성 악화 예방에 더 우월하지 않았다¹². 아직 국내에는 도입되지 않았지만 단일 흡입기를 사용한 3제 요법이 개발되면서 3제 요법이 단일 흡입지속성기관지확장제 혹은 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료에 비해 더 유익한 효과를 보여주는 일련의 연구들이 발표되었다¹³⁻¹⁵. 단일 흡입기를 이용한 3제 요법에 관한 메타 분석에서는 3제 요법이 이중 흡입지속성기관지확장제 치료에 비해 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 유의하게 감소시키며 폐기능(FEV₁), 호흡곤란(transition dyspnea index), 삶의 질(St George's respiratory questionnaire score)이 유의하게 호전되는 결과를 보였다¹⁶. 하지만 이러한 임상지표들은 실질적으로 임상적으로 유의한 정도의 차이(meaningful clinically important difference, MCID)를 보이지 않았으며, 3제 요법이 LAMA/LABA 병합요법에 비해 전체 사망률 감소 효과가 없는 반면(risk ratio, 0.77; 95% CI, 0.58~1.03; p=0.07), 폐렴 발생의 위험도는 일관되게 3제 요법에서 증가하였다¹⁰.

3. LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료 중 3제요법으로의 진행

흡입지속성기관지확장제 치료에도 불구하고 빈번한 COPD 급성 악화가 발생하거나 응급실 방문, 혹은 입원이 필요한 중증 악화가 발생한 경우에 ICS를 추가한 3제 요법이 권장된다. 하지만 실제 임상에서는 경증 혹은 중등도의 외래 환자에서도 필요 이상으로 빈번하게 ICS가 처방되어 왔다. 미국의 대규모 청구 데이터베이스 연구에 따르면 3제 요법을 받는 환자의 75% 가량이 경증 혹은 중등도 COPD 환자였다¹⁷. 2014년부터 2017년까지의 국내 처방전을 분석한 한 국내 다기관 코호트 연구결과, ICS 처방은 해가 지날수록 감소하는 반면 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 처방은 증가하였다. 그럼에도 불구하고 ICS를 사용한 COPD 환자들의 절반 가량은 ICS 사용 적응증에 해당되지 않았다¹⁸.

LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료가 도입되기 전 시행된 영국의 연구에서는 LAMA 단일 요법으로 시작한 환자의 26.8%가 12개월 이내에 3제 요법으로 진행하였다¹⁹. 미국의 의료청구 데이터를 사용한 연구에서도 LAMA 단독 요법(중앙값 244일) 또는 ICS/LABA (중앙값 281일)을 사용한 환자의 50% 이상이 12개월 이내에 3제 요법으로 진행했다²⁰.

LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료 도입 후의 연구들에 따르면 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제를 처방받은 COPD 환자에서 3제 요법으로 진행하는 경우를 감소 및 지연시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 미국 건강보험 청구 데이터를 이용한 한 연구에서는 LAMA 단독 요법(tiotropium)을 처방받은 환자들이 LAMA/LABA (UME/VI)을 처방받은 환자들에 비하여 3제 요법으로 진행할 위험도가 87% 높았고(hazard ratio, 1.87; 95% confidence interval, 1.4~2.5; p=0.001), LAMA 단독 요법을 사용한 환자군에서 3제 요법을 더 빨리 시작하였다(중앙 값 5.6 vs 6.5개월)²¹. 국내의 한 단일기관 코호트 연구에서는 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제를 사용한 환자들을 치료 시작 후 12개월 그리고 24개월되는 시점에서 평가하였는데, 전체 환자의 87%, 77% 가량이 ICS 추가 없이 LAMA/LABA만으로도 안정적으로 유지되는 것으로 밝혀졌다²². 종합하면 대다수의 COPD 환자에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료를 잘 유지할 수 있으며 3제 요법으로의 진행 또한 지연시킬 수 있다.

4. 결론

LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 안정적인 COPD 환자의 일차 치료로 권고되며 대다수의 COPD 환자에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 잘 유지되어 3제 요법으로의 진행을 감소 및 지연시킬 수 있다.

References

1. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
2. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, Martucci P, Sena A, Vaghi A, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-36.
3. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:479-501.
4. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-67.
5. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-96.
6. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15-25.
7. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD008989.
8. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
9. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.

10. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-69.
11. 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.
12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
13. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
14. 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.
15. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
16. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;52:1801586.
17. Simeone JC, Luthra R, Kaila S, Pan X, Bhagnani TD, Liu J, et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;12:73-83.
18. Lee SH, Lee JH, Yoon HI, Park HY, Kim TH, Yoo KH, et al. Change in inhaled corticosteroid treatment and COPD exacerbations: an analysis of real-world data from the KOLD/KOCOSS cohorts. *Respir Res* 2019; 20:62.
19. Wurst KE, Puneekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One* 2014;9:e105296.
20. Lane DC, Stemkowski S, Stanford RH, Tao Z. Initiation of triple therapy with multiple inhalers in chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of treatment patterns from a U.S. retrospective database study. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:1165-72.
21. Hahn B, Hull M, Blauer-Peterson C, Buikema AR, Ray R, Stanford RH. Rates of escalation to triple COPD therapy among incident users of LAMA and LAMA/LABA. *Respir Med* 2018;139:65-71.
22. Shin SH, Kang N, Cho J, Choi Y, Cho HK, Choi HS, et al. Stable clinical course of chronic obstructive pulmonary disease patients in the era of double bronchodilator therapy: a single referral center experience. *J Clin Med* 2020;9:2547.

VIII

When Is Dual Bronchodilator Therapy Indicated as Initial Treatment?

강지은

인제대학교 의과대학 일산백병원 호흡기내과

Bronchodilators are the most essential pharmacotherapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Fixed-dose combinations of long-acting beta-2 agonist and long-acting muscarinic antagonist (dual therapy) have been demonstrated more effective than monotherapy in improving forced expiratory volume at 1 s (FEV₁), reducing St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total scores and preventing acute exacerbations. However, there is currently a lack of evidence on clinical indicators suggesting which patients should start treatment with dual therapy. Although it is generally accepted that patients with frequent exacerbations and a high symptom burden may benefit from early dual therapy, indications for dual therapy slightly differ between guidelines. Future research is required to guide the decision on the early start of dual therapy.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Long-acting beta-2 agonist, Long-acting muscarinic antagonist, Dual bronchodilator treatment

Corresponding author: Jieun Kang, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7695, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: realodette@gmail.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환은 비가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 질환으로 전세계적으로 유병률이 높고 사망의 주된 원인 중 하나이다^{1,2}. 흡입기관지확장제는 폐기능을 향상시키고 증상과 악화를 감소시켜 만성폐쇄성폐질환의 치료에 있어 중요한 약제로 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 두가지가 있다. 이 두 약제는 서로 다른 기전으로 기관지 확장을 일으키는데 이들의 병합제제인 이중기관지확장제는 기존 여러 임상시험에서 그 유용성이 확인되었다³⁻⁷. 하지만 임상시험에서 이중기관지확장제의 유용성이 보여졌다하더라도 개인 환자 수준에서는 그 이득의 정도가 다르게 나타날 수 있다⁸. 현재까지 단일기관지확장제와 이중기관지확장제 중 어떤 약물로 초기 치료를 시작하는 것이 이상적인지에 대해서는 연구자마다 의견이 다르다. 본 글에서는 여러 진료지침에서 제시하는 이중기관지확장제 적응증과 그 근거는 무엇인지 살펴보고 이중기관지확장제 조기 사용의 찬반 의견에 대해 논해보고자 한다.

2. 가이드라인별 이증기관지확장제 사용 적응증

1) GOLD 2020 report

GOLD에서는 만성폐쇄성폐질환 환자를 증상 중증도와 악화 횟수에 따라 네 그룹으로 나누어 초기 치료 선택지를 제시하고 있다. 또 초기 치료로 단일기관지확장제를 사용하던 환자에서 증상 개선이 충분하지 않거나 악화가 반복되는 경우 이증기관지확장제로 변경하는 step-up 접근법을 택하고 있다. 이증기관지확장제는 호흡기 증상이 CAT 점수 10점 혹은 mMRC grade 2 이상이고 지난해 악화 횟수가 2회 이상인 D군에서 초기 치료로 추천된다. 잦은 악화가 없는 환자에서는 지속성흡입베타-2작용제 또는 항콜린제로 치료를 시작하고 치료 반응을 평가하여 이증기관지확장제로 변경하도록 권고하고 있다. Martinez 등은 glycopyrrolate/formoterol fumarate와 단일 제제를 비교한 임상시험의 사후분석을 시행하였는데 CAT 점수 20점 이상으로 증상이 심한 환자에서 삶의 질 개선 정도에 있어 이증기관지확장제와 단일 제제의 효과 차이가 더 두드러지게 나타남을 보고하였다⁹. 이러한 결과를 바탕으로 GOLD는 증상이 심한 환자(CAT 20점 이상)는 이증기관지확장제를 조기에 사용할 수 있다고 권고한다. 하지만 이 외에는 초기 이증기관지확장제 선택을 도울 수 있는 기준에 대한 근거가 충분하지 않다. Umeclidinium/vilanterol의 효과를 연구한 EMAX trial¹⁰의 사후분석에서는 기저 CAT 점수와 무관하게 이증기관지확장제가 호흡곤란 정도와 속효성 완화제 사용 빈도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났고, 오히려 CAT 20점 미만인 환자에서 이득이 더 큰 경향이 있었다¹¹. 이러한 결과는 이증기관지확장제가 증상이 심한 환자뿐 아니라 심하지 않은 환자에서도 단일 제제보다 이득이 있을 수 있다는 점을 시사한다. 따라서 초기 이증기관지확장제 선택을 도울 수 있는 기준에 대한 근거가 추가적으로 더 마련되어야 할 것으로 생각된다.

2) American Thoracic Society guideline 2020

최근 발표된 미국흉부학회의 만성폐쇄성폐질환 진료지침의 경우 호흡곤란이나 운동 제한의 증상이 있는 환자에서 이증기관지확장제를 단일기관지확장제보다 우선 권고하고 있다¹². 이러한 권고의 근거로 24개 무작위임상시험의 메타분석결과를 제시하였는데 이증기관지확장제는 단일기관지확장제와 비교하여 호흡곤란, 악화, 삶의 질, 입원 위험을 유의하게 호전시켰고 부작용에 있어서는 단일기관지확장제와 차이가 없었다^{12,13}. 이를 바탕으로 이증기관지확장제 적응증을 GOLD보다 폭넓게 설정하고 있다. 다만 이증기관지확장제의 우월한 성적은 임상시험에서 해당 환자군 전체의 평균적인 치료 반응을 의미하는 것이기 때문에 실제 개개인의 치료 반응은 이와 다를 수 있다는 것을 고려해야 한다. 단일기관지확장제만으로도 만족할 만한 치료 반응을 얻을 수 있는 환자나, 단일 제제와 이증기관지확장제 사이에 효과 차이를 크게 경험하지 못하는 일부 환자군도 존재하기 때문이다. 한편 단일기관지확장제 사용에 대한 구체적인 사항은 제시하지 않았다는 것도 한계점이다.

3) 국내 만성폐쇄성폐질환 진료지침 2018

국내 진료지침에 따르면 (가)군을 제외한 모든 환자에서 이증기관지확장제를 초기 치료로 선택할 수 있다¹⁴. (나)군에 속하는 환자는 단일 혹은 이증기관지확장제 중 진료 의사의 판단에 따라 선택할 수 있도록 하였고, GOLD 권고와 같이 진단 당시 증상이 심한 경우 처음부터 이증기관지확장제를 사용할 수 있다고 덧붙이고 있다. 한편 폐기능이 낮은 환자(FEV₁ 예측치의 60% 미만)는 처음부터 이증기관지확장제를 사용하도록 추천하고 있어 증상만 고려하는 것이 아니라 폐기능이 감소한 환자에 대해서도 보다 적극적인 치료를 하도록 유도하고 있다.

3. 초기 치료로 이증기관지확장제 사용의 근거

이증기관지확장제의 효과를 입증하였던 기존 임상시험에는 대다수 이미 흡입제 치료를 받고 있던 환자들이

포함되었고 경증 환자는 제외된 경우가 많기 때문에 기존 임상시험의 결과를 새로 진단받은 환자에게 그대로 적용할 수 있을지는 의문이 있다. 따라서 이전에 치료를 받지 않던 환자를 대상으로 한 분석 결과를 살펴볼 필요가 있다. Singh 등은 aclidinium/formoterol과 단일 제제를 비교한 무작위임상시험에 참여했던 환자 중 치료를 받지 않았던 환자(maintenance therapy-naïve)만을 대상으로 하위집단분석을 시행하였는데 호흡곤란지수를 포함한 호흡기 증상과 삶의 질 개선에 있어 이중기관지확장제가 단일 제제에 비해 유리하였다¹⁵. Buhl 등은 4개의 무작위임상시험 데이터 중 기관지확장제 치료를 받지 않았던 1,078명의 환자를 분석하였고, tiotropium/olodaterol이 tiotropium 단독에 비해 유의하게 FEV₁과 삶의 질, 호흡곤란변화지수를 개선시킴을 보고하였다¹⁶. 마찬가지로 또다른 사후분석에서는 glycopyrrolate/formoterol을 사용하였을 때 24주 연구기간 동안 clinically important deterioration 발생 위험이 formoterol 단독에 비해 17%, glycopyrrolate 단독에 비해 21% 감소하는 것을 확인하였다¹⁷. 따라서 이중기관지확장제의 사용은 치료를 처음 시작하는 환자에서도 효과적이라고 생각된다.

4. 이중기관지확장제 조기 사용에 대한 찬반 의견

비록 이중기관지확장제가 폐기능 개선을 포함한 여러 임상지표에서 단일기관지확장제에 비해 더 효과적이라는 것이 많은 연구에서 보고되었으나 이중기관지확장제를 초기 치료로 우선 권고함에 있어서는 연구자마다 이견이 있다. 이중기관지확장제 조기 사용을 찬성하는 입장은 효과가 좋은 약의 사용을 지연할 필요가 없으며 처음부터 최대한의 기관지 확장 효과를 유도함으로써 증상 개선을 도모하는 것이 환자에게 도움이 됨을 강조한다. 베타-2작용제와 항콜린제는 기관지 평활근을 이완시키고 소기도의 내경을 확장시키는 데 시너지 효과를 내는 것이 알려져 있다^{18,19}. 기존의 연구 결과에 따르면 이중기관지확장제는 대략 trough FEV₁을 150~200 mL 정도 증가시키는데 이는 단일기관지확장제와 약 50~90 mL의 차이가 있는 것이다²⁰⁻²². 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐기능은 오히려 질병 초기에 더 빨리 감소하고²³⁻²⁵ 특히 경증 환자에서는 빠른 폐기능 감소 속도가 악화의 위험과 관련이 있다는²⁶ 연구 결과들은 초기에 이중기관지확장제를 사용하는 것을 지지하는 이유가 될 수 있다. 한편 두가지 약제가 한 개의 기구를 사용하여 전달되므로 환자에게 추가적인 불편함을 초래하지 않으며 임상시험에서 부작용의 위험 역시 단일기관지확장제와 유의미한 차이가 없었다는 점 또한 이중기관지확장제 조기 사용을 주장하는 근거가 된다^{12,27}.

반면 이중기관지확장제 조기 투여를 부정적으로 보는 입장은 이중기관지확장제를 일괄적으로 초기 치료로 사용하기보다는 단계적 사용을 주장한다. 또 이중기관지확장제가 단일 제제에 비해 FEV₁ 향상에 있어 유리하기는 하지만 실제 임상적으로 의미있는 증상 개선과 늘 비례하지는 않는다는 점에 주목한다²⁸. 일례로 tiotropium/olodaterol과 tiotropium 단독 사이에 SGRQ 감소 정도는 비록 통계적으로는 유의한 차이를 보였으나 MCID 4점에 미치지 못하는 1,233 unit이어서 이러한 차이를 임상적으로 유의미하다고 해석하기에는 제한이 있다⁷. 한편 비교적 경증 환자(mean post-bronchodilator FEV₁ 78%pred.)에서 tiotropium 효과를 살펴본 한 전향적 연구에서는 tiotropium 단독 치료만으로도 위약과 24개월째 trough FEV₁ 차이가 157 mL였고, 악화의 위험 역시 감소함이 나타나²⁹ 경증 환자에서는 단일 제제로도 충분한 치료 효과를 낼 수 있음을 시사하였다. 또한 심혈관계 관련 기저질환이 있는 환자들은 대부분의 임상시험에서 배제되었기 때문에^{7,21} 실제 진료에서는 동반질환을 가진 환자들에서의 부작용 위험에 대한 우려가 있다는 점도 고려해야 한다.

5. 결론

이중기관지확장제 조기 사용이 권고되는 대상은 앞서 살펴본 것처럼 가이드라인마다 차이가 있으나 자주 악화를 경험하거나 증상이 심한 경우 단일기관지확장제보다 우선 권고 대상이 된다. 이중기관지확장제는 폐기

능, 호흡기 증상, 삶의 질, 악화 등 여러 임상 지표에 있어 단일 제제에 비해 유리하고 부작용에 있어서는 단일기관지확장제와 유의한 차이가 없다고 받아들여지나 심혈관계 안전성에 있어서는 주의가 필요할 수 있겠다. 다만 치료 반응은 환자 개인에 따라 다르기 때문에 어떤 환자에서 처음부터 이중기관지확장제를 쓰는 것이 더 효과적인지 예측하기 위해 앞으로 추가적인 근거가 필요하다.

References

1. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016;21:14-23.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
4. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:337-44.
5. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.
6. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1068-79.
7. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
8. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
9. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline symptom score impact on benefits of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in COPD. *Chest* 2017;152:1169-78.
10. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.
11. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, Tombs L, Jones PW, Boucot IH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620968500.
12. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-69.
13. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA therapy versus LABA or LAMA monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis in support of the American thoracic society clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1133-43.
14. Park YB, Rhee CK, Yoon HK, Oh YM, Lim SY, Lee JH, et al. Revised (2018) COPD clinical practice guideline of the Korean academy of tuberculosis and respiratory disease: a summary. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:261-73.
15. Singh D, D'Urzo AD, Donohue JF, Kerwin EM, Molins E, Chuecos F, et al. An evaluation of single and dual

- long-acting bronchodilator therapy as effective interventions in maintenance therapy-naïve patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2835-48.
16. Buhl R, de la Hoz A, Xue W, Singh D, Ferguson GT. Efficacy of tiotropium/olodaterol compared with tiotropium as a first-line maintenance treatment in patients with COPD who are naïve to LAMA, LABA and ICS: pooled analysis of four clinical trials. *Adv Ther* 2020;37:4175-89.
 17. Zheng J, Xu JF, Jenkins M, Assam PN, Wang L, Lipworth BJ. Glycopyrrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler for maintenance-naïve patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of the randomized PINNACLE trials. *Respir Res* 2020;21:69.
 18. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2018;40:95-103.
 19. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E, Ora J, Facciolo F, Rogliani P, et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2016;17:70.
 20. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014;14:178.
 21. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
 22. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:695-708.
 23. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
 24. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
 25. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
 26. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:324-30.
 27. Rogliani P, Ora J, Matera MG, Cazzola M, Calzetta L. The safety of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events in COPD. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:589-96.
 28. Singh D, Roche N, Halpin D, Agusti A, Wedzicha JA, Martinez FJ. Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:541-9.
 29. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.

IX

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer in Never Smokers

최하영¹, 이 현², 박혜윤³¹한림대학교 의과대학 내과학교실, ²한양대학교 의과대학 내과학교실, ³성균관대학교 의과대학 내과학교실

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an established risk factor for the development of lung cancer, and lung cancer is the major cause of death in COPD patients. Although up to 39% of COPD patients are never smokers, there has been very limited information on the association between COPD and lung cancer development in this population. Using a nationwide database, a recent study showed that never smokers with COPD had a 2.67-fold increased risk of lung cancer compared to those without COPD, which captures the attention to the risk of lung cancer in never smokers with COPD. In this article, we provided a brief review on the issue about the risk of lung cancer in never-smokers with COPD.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Lung cancer, Never smokers

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D., Ph.D.

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

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

만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 폐암의 연관성에 관해서는 잘 알려져 있다¹. 또한 폐암은 COPD 환자에서 주요 사망원인 중 하나이다^{2,3}. 흡연이 COPD와 폐암 발생에서 모두 중요한 원인이기 때문에 COPD 환자에서 발생하는 폐암은 주로 흡연에 영향을 받았을 것이라 생각할 수 있다. 하지만 전체 COPD 환자에서 비흡연자의 비율이 39%에 달한다는 보고도 있어⁴, 비흡연 COPD 환자에서 폐암 발생이 과연 증가하는지에 관하여 밝힐 필요가 있다. 본고에서는 비흡연 COPD 환자에서 폐암 발생 위험에 관해 논하고자 한다.

COPD가 폐암 발생의 위험 요소임을 밝힌 연구로 잘 알려진 것은 2009년 Young 등이 수행한 환자-대조군 연구이다¹. 뉴질랜드에서 폐암으로 진단받은 301명 환자군과 같은 지역에서 성별, 나이, 흡연력, 폐 기능으로 짝지은 301명 대조군을 비교하였다. 폐암 환자군에서 COPD 진단율은 50%인데 반해 대조군의 COPD 진단율은 8%로 유병률이 6배 이상 높았다¹. 이 연구는 환자-대조군 연구의 디자인 특성상 많은 교란 변수가 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있고 비흡연자를 제외했다는 한계가 있다. 비흡연 COPD 환자에서 폐암 발생 위험에 관한 결과를 제시한 연구도 있었으나 전체 연구 대상 환자 중 비흡연자의 비율이 매우 낮은 한계가 있다^{5,6}.

이처럼 비흡연자에서 COPD가 폐암 발생 위험을 높이는지에 관해서는 잘 밝혀지지 않았지만, Turner 등은 비흡연자 코호트를 추적 관찰하여 COPD군에서 폐암으로 인한 사망 위험이 COPD가 없는 대조군보다 높음을 보여줌으로써 비흡연 COPD 환자가 폐암 발생의 위험이 높을 수 있음을 간접적으로 제시하였다⁷. 하지만 최근까지 COPD의 존재가 비흡연자에서 폐암의 발생 위험이 증가하는지를 명확히 규명한 연구가 없었다. 최근 건강보험공단 표본 코호트를 이용한 한 국내 연구가 이 문제에 대한 실마리를 제공하였다⁸.

연구진은 중요한 교란 변수인 흡연력을 층화하여 분석하기 위해 흡연력에 대한 자료가 존재하는 건강보험공

단 표본 코호트의 검진 데이터 세트를 이용하였다. 기저에 폐암 진단 기왕력이 없는 40~84세의 성인 약 34만명을 중위 기간 7년간 추적하였으며, 폐암 발생을 단변량 및 다변량 콕스 비례 위험 모형을 이용하여 분석하였다. 연구 결과에서 COPD를 진단받지 않은 비흡연자와 비교하여 비흡연 COPD 환자의 폐암 발생 위험도(hazard ratio)는 2.67배(95% 신뢰구간, 2.09~3.40)로 흡연력이 있는 COPD 환자의 6.19배(95% 신뢰구간, 5.04~7.61)보다는 낮았으나 COPD 진단을 받지 않은 흡연자의 1.97배(95% 신뢰구간, 1.75~2.21)보다는 더 높았다⁸. 이 연구 결과는 흡연력과 상관없이 COPD는 폐암 발생의 위험을 높이고, 비흡연 COPD 환자의 폐암 발생 위험도는 COPD가 없는 흡연자보다도 더 높을 수 있음을 보여줌으로써 COPD가 흡연과 관계없이 폐암 발생 위험의 독립적인 위험 인자임을 보여주고 있다.

COPD가 폐암 발생 위험을 높이는 기전은 주로 만성 염증(underlying chronic inflammation)으로 설명할 수 있다¹. 반복적인 기도 상피세포 손상(airway epithelial injury)과 함께 만성 염증으로 인한 고세포대사회전(high cell turnover)과 DNA 오류 증가(propagation of DNA errors)가 발암 과정을 촉진할 것으로 보인다⁹. 과거에는 COPD에 의한 만성 염증이 흡연의 발암 작용에 영향을 미침으로써 COPD가 폐암 발생에 기여를 하는 것으로 생각되었지만⁹, 비흡연자에서 COPD가 폐암의 위험을 증가시킨다는 최근 연구 결과는 COPD 자체에 의해 폐암이 발생할 수 있다는 것을 보여주기 때문에⁸, COPD가 폐암 발생에 미치는 분자생물학적인 기전에 대한 새로운 연구들이 향후 필요할 것이다.

결론적으로 비흡연자에서도 COPD는 폐암 발생의 위험을 증가시킨다. 따라서 임상 의사는 비흡연 COPD 환자에서도 폐암 발생 위험이 증가한다는 것에 대해 잘 알고 있는 것이 중요하다. 향후 비흡연 COPD 환자에서도 주기적인 저선량 흉부 전산화 단층촬영 등의 추적검사를 실시하는 것이 필요할지에 대해서는 연구가 필요할 것이다.

References

1. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.
2. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
3. Park HY, Kang D, Lee H, Shin SH, Kang M, Kong S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on mortality: a large national cohort study. *Respirology* 2020;25:726-34.
4. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009;33:509-18.
5. Purdue MP, Gold L, Järholm B, Alavanja MC, Ward MH, Vermeulen R. Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers. *Thorax* 2007;62:51-6.
6. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-80.
7. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285-90.
8. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo KH, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020;75:506-9.
9. Malkinson AM. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review. *Exp Lung Res* 2005;31:57-82.

X

Lung Organoids: Current Approaches and Future Promise

김정현, 홍석호

강원대학교 의과대학 호흡기내과학교실

Numerous external stimulants including smoking, environmental pollution and virus lead to acute and chronic respiratory diseases, which are characterized by infiltration of immune cells, epithelial-to-mesenchymal transition, destruction of alveolar structure and reduction of lung function. Despite increased awareness of fatal respiratory diseases, molecular and physiological mechanisms of respiratory diseases remain to be elucidated due to lack of biologically relevant human *in vitro* lung model that recapitulate unique architecture and function of native lung tissue. In recent years, three-dimensional lung organoid derived from human lung tissues and pluripotent stem cells have great attention as an alternative source to recapitulate tissue architecture with high fidelity and served for various basic and preclinical studies. In this review, we will overview the current lung organoid technology for respiratory disease modeling, drug screening, virus research and future direction.

Key Words: Organoid, Pluripotent stem cells, Lung, Disease modeling

Corresponding author: Seok-Ho Hong, Ph.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kangwon National University, 1 Kangwondaehakgil, Chuncheon 24341, Korea

Tel: +82-33-250-7819, Fax: +82-33-244-2367, E-mail: shhong@kangwon.ac.kr

1. 서론

폐의 발생 및 폐질환 연구를 위해 오랫동안 불멸화(immortalized)된 세포주의 2차원 세포배양법 또는 실험동물이 널리 사용되어 왔다. 그러나 2차원 세포배양은 실제 3차원 구조의 폐 조직의 구조와 기능을 모사하는데 한계가 있으며, 인간과 실험동물 간 존재하는 중간 차이로 인해 폐질환의 발생 기전 및 약물 반응을 정확히 이해하고 예측하는데 제한이 있다¹. 최근 이런 단점을 극복하기 위해 인간 1차 배양세포(primary cell culture) 또는 전분화능줄기세포(pluripotent stem cells)를 이용한 3차원 구조의 생체모사체, 즉 “오가노이드(organoid)” 제조 및 응용 기술이 급속도로 발전하고 있다. 오가노이드 제조는 2종 이상의 조직의 구성세포를 물리적으로 혼합하여 제조하는 “top-down” 접근방법과 조직특이적(tissue specific) 줄기세포 또는 전구세포를 이용하여 특정 조직으로 분화유도하는 “bottom-up” 접근방법이 있다. 현재 미국, 일본 및 유럽 등 선도연구팀을 중심으로 간, 뇌, 폐, 신장, 심장 등 다양한 종류의 오가노이드 제조 및 이를 이용한 다양한 활용에 대한 연구가 매우 활발히 이루어지고 있다. 더불어 실험동물 이용이 점차 제한될 것으로 전망되고 있어 향후 오가노이드를 활용한 연구가 새로운 대안으로 확대될 것으로 생각된다. 이 종설에서는 최근 폐 오가노이드를 이용한 기초 및 임상연구의 활용예와 향후 전망에 대해 논하고자 한다.

2. 본론

1) 초기 폐 발생 연구

오랜 연구기간 동안 인간 초기 폐 발생 및 재생과 관련된 중요한 분자생물학적 조절인자의 발굴 및 기능 연구는 대부분 실험동물에 의존해 왔다. 실제로 초기 폐 발생과정에서 중요한 역할을 하는 NKX2.1, GATA6 및 FOXA2와 같은 전사조절인자(transcription factor)들은 유전자 조작된 생쥐 모델을 통해 규명되었다. 그럼에도 불구하고, 인간과 실험동물 간 존재하는 폐 발생과정 및 조직학적 고유한 중간 차이는 인간 초기 폐 발생과정을 이해하는데 한계로 작용한다². 그로 인해 인간 초기 폐 발생과정을 모사할 수 있는 새로운 대안이 지속적으로 요구되어 왔다. 1998년 미국 위스콘신 대학의 James Thomson 연구팀은 인간 포배기배아로부터 전분화능(pluripotency)을 보유하고 있는 내세포괴(inner cell mass)를 분리하여 체외배양을 성공함으로써 최초의 인간 전분화능줄기세포를 보고하였다³. 인간 전분화능줄기세포는 무한한 자가증식능(self-renewal activity)과 인체를 구성하는 모든 세포로 분화가 가능한 전분화능을 보유하고 있어 재생의학 뿐만 아니라 초기 배아발생을 모사할 수 있는 매우 유용한 대안으로 주목받고 있다⁴. 실제로 인간 전분화능줄기세포로부터 분화 유도된 1형 및 2형 폐상피세포(alveolar epithelial cell)를 폐섬유화 또는 만성폐쇄성폐질환이 유도된 생쥐 모델에 주입 시 조직병리학적인 폐 손상의 회복이 관찰되며, 이는 전분화능줄기세포로부터 기능성 폐상피세포 생산이 가능함을 시사한다^{5,6}. 더 나아가 최근 미국을 비롯한 해외 선도연구팀은 전분화능줄기세포로부터 폐 오가노이드 제조기술을 확립하고, 이를 활용하여 인간 초기 폐 발생 연구와 호흡기질환 치료 가능성을 평가하고 있다. 미국 Darrell Kotton 연구팀은 인간 전분화능줄기세포로부터 폐포 오가노이드 형성과정 중 Wnt 신호전달의 활성화 정도에 따라 초기 폐 전구세포(lung progenitor) 분화와 상하기도 세포 운명이 결정됨을 보고한 바 있다⁷. 미국 Spence 연구팀은 인간 전분화능줄기세포로부터 폐 조직을 구성하는 다양한 세포로 분화가 가능하며 이를 기반으로 세포 종류에 따라 미세한 발생조절인자의 고유한 역할을 규명한 바 있다⁸. 또한 폐 오가노이드로부터 분비체(secretome)와 엑소좀(exosome)을 회수하여 폐섬유화 생쥐 모델에 주입함으로써 치료제로서의 가능성을 보여 주었다⁹. 이는 인간 초기 폐 발생 과정의 분자생물학적 조절 기전의 이해와 손상된 폐 조직을 재생하기 위해 전분화능줄기세포 유래 폐 오가노이드가 매우 유용한 대안임을 시사하고 있다¹.

2) 폐섬유화 모델링

호흡기질환의 병인과 분자생물학적 조절기전을 연구하기 위한 가장 좋은 접근방법은 인간 폐 조직을 활용하는 것이지만 공여자의 부족과 공여자 간 조직병리학적 편차 등 접근성이 매우 희박하거나 재연성이 낮을 수 있다. 최근 전분화능줄기세포와 CRISPR/Cas9 기반 유전자 편집(gene edition) 기술을 접목하여 특정 폐질환과 관련된 유전자 변형을 유도함으로써 질환 모사(disease modeling) 폐 오가노이드 활용이 가능해졌다⁷. 그러나 일반적인 전분화능줄기세포 유래 오가노이드는 유전적, 기능적 성숙도가 낮아 주로 중년기 이후의 성인에서 유발되는 폐질환을 모사하거나 재생의학 목적으로 사용하기에는 아직 불충분하다. 그럼에도 불구하고 성인에서 유발하는 폐질환의 원인이 유전자 변형(genetic mutation)에 기인할 경우 초기 폐 발생과정 중 나타나는 유전자 변형이 성인이 된 후 폐질환 유발에 반영될 가능성이 있을 것이다. 따라서 유전자 편집 기술을 통한 폐 오가노이드의 유전자 변형은 특정 폐 질환을 모델링하고, 이는 신약개발 및 발병 기전을 이해하는데 매우 중요한 것으로 생각된다. 최근 연구에서는 CRISPR/Cas9 기술을 통해 Hermansky-Pudlak syndrome 모사 폐 오가노이드를 생산하고, 이를 이용하여 폐섬유화 모델링 및 섬유화와 관련된 IL-11의 기능을 규명한 바 있다^{10,11}. 그러나 폐 오가노이드 기반 폐섬유화 모델이 실제 폐섬유화 환자의 폐 조직에서 관찰되는 모든 조직병리학적 및 분자유전학적 특성을 모사하는 수준은 아니다. 따라서 향후 폐 오가노이드를 이용한 호흡기질환 모델은 조직 유사도 및 고도화가 필요하며, 이는 신약개발(drug discovery)과 독성 평가를 위한 high throughput screening (HTS) 플랫폼 개발에 매우 중요한 것이다.

3) 감염병 연구

2000년대 이후 중증호흡기증후군, 신종플루 및 메르스와 같은 새로운 감염병 등장은 호흡기질환 발병과 함께 막대한 사회적 비용을 초래하고 있다. 세계보건기구에서 지난 2019년 12월 중국 우한지역에서 신종 코로나 바이러스(SARS-Cov-19)로 인한 폐렴이 보고된 이후 2020년 11월 현재 전세계 총 감염자는 약 5천만 명, 사망자는 약 1백 3십만명에 육박하고 있다. 이러한 신종 감염원의 호흡기 노출에 의한 건강 영향 및 병리 기전을 규명하기 위한 동물실험과 체외 세포실험이 실행되고 있지만 인체 영향을 정확하게 예측하는데 한계가 있다. 최근 인간 전분화능줄기세포 유래 폐 오가노이드를 이용하여 홍역, HPIV3 및 RSV 감염 연구가 진행된 바 있으며 RSV로 감염된 폐 오가노이드의 경우 인체 폐 감염에서 관찰되는 유사한 임상학적 소견이 관찰되었다^{12,13}. 또한 최근 영국과 한국 연구자의 공동연구를 통해 2형 폐상피세포로 구성된 폐포 오가노이드를 이용하여 SARS-Cov-19의 표적 세포와 폐 손상 기전을 규명하였다^{14,15}. 이는 폐 오가노이드가 다양한 신종 감염원의 병인과 유효한 치료제 및 백신을 개발하기 위한 플랫폼으로 활용가능함을 제시하고 있다.

3. 결론

요약한 바와 같이 폐 오가노이드는 호흡기질환 모사 및 감염병 연구 모델 뿐만 아니라 신약 발굴, 약물 효능 및 유해물질 독성 평가 등 활용범위가 점차 증가할 것으로 예상된다. 그러나 인체 폐 조직과의 유사도, 세포의 기능 및 성숙도 면에서 아직 조직 모사의 수준이 낮은 편이며, 특히 폐섬유화증과 만성폐쇄성폐질환과 같은 만성호흡기질환의 발병 및 재생과정에서 중요한 대식세포와 같은 면역세포와 모세혈관이 포함된 오가노이드 개발이 절실하다. 또한 향후 폐 오가노이드의 구조적, 기능적 고도화는 live imaging, 유전자 편집 및 생체재료공학과와의 최신 융합기술의 접목을 통해서 가능할 것으로 생각된다.

References

1. Tian L, Gao J, Garcia IM, Chen HJ, Castaldi A, Chen YW. Human pluripotent stem cell-derived lung organoids: Potential applications in development and disease modeling. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2020:e399.
2. Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21:571-84.
3. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
4. Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges. *Cell Stem Cell* 2020;27:523-31.
5. Alvarez-Palomo B, Sanchez-Lopez LI, Moodley Y, Edel MJ, Serrano-Mollar A. Induced pluripotent stem cell-derived lung alveolar epithelial type II cells reduce damage in bleomycin-induced lung fibrosis. *Stem Cell Res Ther* 2020;11:213.
6. Fieldès M, Ahmed E, Bourguignon C, Mianné J, Vernisse C, Fort A, et al. [Modelling the bronchial epithelium in chronic obstructive pulmonary disease using human induced pluripotential stem cells]. *Rev Mal Respir* 2020;37:197-200. French.
7. McCauley KB, Hawkins F, Serra M, Thomas DC, Jacob A, Kotton DN. Efficient derivation of functional human airway epithelium from pluripotent stem cells via temporal regulation of Wnt signaling. *Cell Stem Cell* 2017;20:844-57.e6.
8. Miller AJ, Hill DR, Nagy MS, Aoki Y, Dye BR, Chin AM, et al. In vitro induction and in vivo engraftment of lung bud tip progenitor cells derived from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2018;10:101-19.
9. Dinh PC, Paudel D, Brochu H, Popowski KD, Gracieux MC, Cores J, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nat Commun* 2020;11:1064.
10. Strikoudis A, Cieślak A, Loffredo L, Chen YW, Patel N, Saqi A, et al. Modeling of fibrotic lung disease using

- 3D organoids derived from human pluripotent stem cells. *Cell Rep* 2019;27:3709-23.e5.
11. Korogi Y, Gotoh S, Ikeo S, Yamamoto Y, Sone N, Tamai K, et al. In vitro disease modeling of hermannsky-pudlak syndrome type 2 using human induced pluripotent stem cell-derived alveolar organoids. *Stem Cell Reports* 2019;12:431-40.
 12. Porotto M, Ferren M, Chen YW, Siu Y, Makhsous N, Rima B, et al. Authentic modeling of human respiratory virus infection in human pluripotent stem cell-derived lung organoids. *mBio* 2019;10:e00723-19.
 13. Chen YW, Huang SX, de Carvalho ALRT, Ho SH, Islam MN, Volpi S, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol* 2017;19:542-9.
 14. Youk J, Kim T, Evans KV, Jeong YI, Hur Y, Hong SP, et al. Three-dimensional human alveolar stem cell culture models reveal infection response to SARS-CoV-2. *Cell Stem Cell* 2020;27:905-19.e10.
 15. Katsura H, Sontake V, Tata A, Kobayashi Y, Edwards CE, Heaton BE, et al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insights into SARS-CoV-2-mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. *Cell Stem Cell* 2020;27:890-904.e8.

투 고 규 정

1. 일반적 사항

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

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

2. 연구 및 출판윤리규정

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

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

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

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

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

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

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

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

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

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

· 학술 언어(Language)

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

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

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

· 표지(Title page)

원저, 종설, 증례, Image of the Month, 독자편지 등으로 논문의 유형을 표기한다.

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

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

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

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

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

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

· 초록(Abstract)

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

· 중심 단어(Key words)

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

· 서론(Introduction)

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

· 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

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

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

· 결과(Results)

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

· 고찰(Discussion)

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

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

· 감사의 글(Acknowledgements)

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

· 참고 문헌(References)

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

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

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) Lee¹는-. --이다^{2,3,5}. --하며^{1,2},

· 학술지 기재 양식

1) 학술지

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

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

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

2) 단행본

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

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

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

· 단행본 중의 장

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

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

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

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

· 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.05$.

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

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

• 그림(Figure)

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

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

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

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

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

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

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

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

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

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

E-mail: oldrf@oldrf.org

저자 Check List

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

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

1. 원고형식

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

2. 표지

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

3. 영문초록

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

4. 본문

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

5. 참고문헌

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

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

☐

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

☐

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

☐

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

☐

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

순서대로 사용하여 작성하였습니까?

☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

☐

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

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 9, Number 1 January, 2021

발 행 일: 2021년 1월 21일

편 집 장: 오연목

편집위원: 김덕겸, 김우진, 나승원, 박용범, 박혜윤, 이성순, 이세원
이재승, 이지현, 이진국, 이진화, 전민정, 정영주

발 행 처: 폐쇄성폐질환 연구원

(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

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

E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: 카즈

(04083) 서울시 마포구 성지5길 5-15

Tel) 02-6956-1225, 1226

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