OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

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

OLD 폐쇄성폐질환
Volume 10 | Number 01
JANUARY 2022

ISSN 2287-7614
www.oldrf.org

OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

Volume 10 | Number 01
JANUARY 2022

I. Update of the Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)
II. Update of Chronic Bronchitis
III. Non-Invasive Ventilation and High Flow Oxygen Therapy in COPD
IV. Bronchoscopic Intervention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease
V. Inhaled Corticosteroid (ICS) for Non-asthmatic Chronic Cough (Pro)
VI. ICS for Non-asthmatic Chronic Cough (Con)
VII. Current Issues on the Treatment of Mild Asthma
VIII. 호흡기 영역에서의 디지털 치료제

폐쇄성폐질환 연구원

폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)

목 차

I. Update of the Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) 1
박혜정 (연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과)

II. Update of Chronic Bronchitis 5
최준영 (가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 호흡기내과)

III. Non-Invasive Ventilation and High Flow Oxygen Therapy in COPD 10
정치량 (성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 중환자의학과)

IV. Bronchoscopic Intervention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease 15
정병호 (성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과)

V. Inhaled Corticosteroid (ICS) for Non-asthmatic Chronic Cough (Pro) 21
정인아 (국립중앙의료원 호흡기내과)

VI. ICS for Non-asthmatic Chronic Cough (Con) 25
김성경 (가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 호흡기내과)

VII. Current Issues on the Treatment of Mild Asthma 33
신은영, 김태범 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과)

VIII. 호흡기 영역에서의 디지털 치료제 37
신수임 (강원대학교병원 호흡기내과)

I Update of the Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)

박혜정

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과

Preserved ratio impaired spirometry (PRISm) is defined when pulmonary function test shows preserved ratio (forced expiratory volume in 1 second [FEV_1]/forced vital capacity [FVC] ratio＞70%) with impaired lung function (predicted FEV_1＜80%). Traditionally, this group has been suggested to have restrictive pattern. However, recent studies have revealed that PRISm rarely showed apparent interstitial lung disease. Instead, recent studies showed that PRISm have pre-COPD features. PRISm group showed significant respiratory symptoms similar to COPD. They used COPD medications and visited hospital for respiratory symptoms more frequently compared to normal group. They have poor quality of life (QOL), and old age and low socioeconomic statusy play important roles in poor QOL in PRISm. In addition, they are likely to develop COPD over time. Reduced FVC/TLC ratio is predictive marker for progression to COPD and exacerbation of COPD. Last, PRISm is also associated with increased mortality. However, PRISm is not homogenous disease, there are various clusters in PRISm. They are clinically and genetically heterogeneous. Subjects with PRISm should be carefully monitored for COPD development, especially when they are older or have wheezing.

Key Words: COPD, FEV_1, FVC, PRISm

Corresponding author: Hye-Jung Park, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3302, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: craft7820@yuhs.ac

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성 기도질환으로 장기적인 치료 및 관리가 필요하다. 최근 COPD를 진단받기 전 상태이나 COPD로 발전할 가능성인 pre-COPD 환자들을 조기에 찾고 조기에 치료 및 관리하는 것이 전반적인 COPD 예후에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 기대되고 있어 이러한 pre-COPD 환자들을 찾고자 하는 노력들이 이어지고 있다. COPD는 폐기능 검사상 폐쇄성 패턴을 보여 기관지 확장제 사용 후에도 1초간 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV_1)/최대호기량(forced vital capacity, FVC) 비율이 70% 미만인 경우 진단하게 된다. FEV_1/FVC가 70% 이상으로 COPD는 아니지만 FEV_1의 예측치가 80% 미만인 경우를 preserved ratio impaired spirometry (PRISm)이라고 정의하는데 이에 해당하는 사람들이 결국 COPD로 진행한다는 연구들이 있다. 이에 본 종설에서는 PRISm에 대한 그동안 연구들을 검토하여, 그 특성 및 예후를 COPD와 연관지어 정리하고자 한다.

2. 본론

PRISm은 정의상 FEV_1/FVC 비율이 70% 이상이면서 FEV_1의 예측치가 80% 미만이기 때문에 FVC의 예측치 역시 감소되어 있을 수 있다. 그렇기에 전통적으로 PRISm에 해당하는 사람들은 제한성폐질환 장애가 있다고 여겨져 왔다. 하지만 FVC는 전체 폐용적(total lung capacity, TLC) 예측률이 50% 가량 밖에 되지 않으며, 특히 FVC 예측치가 60～80%인 경우 실제 TLC 감소가 관찰되는 제한성폐질환 장애는 30% 이내인 것으로 알려져 있어 PRISm 소견을 보이는 사람들이 모두 제한성폐질환 장애가 있다고 보기는 어렵겠다[1]. 또한 PRISm은 COPD 세계가이드라인(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)에 의하면 FEV_1/FVC 비율이 정상이므로 특정 COPD 그룹으로 분류되지 않는다. PRISm은 현재까지 제한성 및 폐쇄성 폐질환으로 분류되지 않아 실제 임상에서는 중요성을 느끼지 못하고 놓치는 경우가 많다.

PRISm에 속하는 사람들을 대상으로 본격적인 연구가 진행된 것은 2011년도 Wan 등에 의해서이다[2]. 당시 미국 내 21개의 기관으로부터 모집되어 COPDGene 연구에 등록된 10팩-년 이상의 흡연력을 가진 45에서 80세 성인을 대상으로 연구를 진행하였다. 연구 대상자 중, 1) 폐기능검사를 통해 PRISm과 2) 흡연자이면서 정상 폐기능 소견을 보이는 그룹과 3) COPD 환자로 나누어 비교 분석하였다. 이 연구에서는 PRISm이라는 용어를 사용하지 않고 GOLD에서 COPD로 분류되지 않았다는 의미에서 COPD-unclassified (COPD-U)라고 명하였다. 다른 그룹에 비하여 PRISm에서 BMI 수치가 높았다. 정상군에 비해 FEV_1이 현저히 떨어졌으나 COPD 환자들보다는 높았다. FVC와 TLC는 나머지 두 그룹에 비해 모두 현저히 낮았다. 약제 사용력이나 증상들 측면에서는 PRISm이 정상군과 COPD의 중간 정도의 성격을 가지면서 각 그룹과 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 PRISm 그룹 내에서 실제 TLC가 낮은 대상자들은 50% 안팎이었다. PRISm에서 BMI가 30 kg/m^2 이상인 비만인 사람들이 58.6%로 많은 비율을 차지하고 있었으며 비만한 경우 운동능력과 산소포화도가 떨어지고 증상도 더 심하였다.

Washko 등이 같은 해에 뉴잉글랜드 의학저널(The New England Journal of Medicine)에 PRISm에 대해 발표한 내용이 있다[3]. 마찬가지로 COPDGene에 등록된 대상자들을 대상으로 시행하였으며 고해상도 CT를 통해 간질성 폐이상(interstitianl lung abnormality, ILA) 소견을 확인하였다. COPDGene에 등록된 대상자 중 9%가 PRISm으로 분류되었으며 GOLD 0, 1단계와 3, 4단계의 경우 ILA가 각각 13%와 10%로 발견되는데 반해 PRISm에서는 22%가 발견되어 다른 군에 비해 간질성 폐질환 가능성이 높음을 시사하였다. 하지만 반대로 PRISm 내에서도 여전히 간질성 폐질환이 없는 대상자가 훨씬 많음을 시사하기도 한다.

이후 Wan 등이 2014년도에 처음으로 PRISm이라는 용어를 사용하기 시작하였다[4]. 마찬가지로 COPDGene에 등록된 대상자들을 대상으로 하였으며, 대상자는 2011년도에 비해 약 4배였다. 전체 대상자 중 12.3%가 PRISm으로 분류되었다. 정상군과 COPD환자들에 비해 RPISm에서 BMI가 높고 FVC가 낮았다. PRISm에서의 FEV_1은 정상군에 비해 현저히 떨어졌고 COPD에 비해서는 높았다. PRISm의 약물 사용력은 정상군에 비해 빈번했으며 COPD에 비해서는 드물었다. PRISm 그룹 내에서 클러스터 분석(cluster analysis)을 시행한 결과, FEV_1/FVC 비율이 높고, $FEF_{25-75\%}$가 높고, 폐기종과 가스 저류가 적은 클러스터 1과 FEV_1/FVC 비율이 낮고, 폐기종과 가스 저류가 많고 BMI가 낮은 클러스터 2와 BMI가 높고, 당뇨 동반이 많으며 TLC가 낮고, 기관지 벽 면적 증가 소견이 특징적인 클러스터 3으로 분류되었다. 이 연구를 통해 PRISm 내에도 다양한 형태가 존재한다는 것을 확인하였다.

최근 Park 등에 의해 국내에서 시행된 연구에서는 PRISm 내에서 COPD로 발전하는 비율을 확인하였다[5]. 국민건강영양조사결과와 연계된 국민건강심사평가원 데이터를 이용하여 분석하였다. 2007～2009년도 국민건강영양조사에 등록된 총 11,922명 중 비흡연자, 40세 미만인 자, 이미 COPD로 진단받고 치료중인 9,256명을 제외한 2,666명을 대상으로 분석하였다. 이들을 대상으로 시행한 폐기능 검사 결과 정상 소견을 보인 경우가 1,666명, PRISm은 313명, 이미 COPD 소견을 보이지만 의료이용이 없던 경우(unrevealed COPD)가 687명이었다. PRISm은 정상과 unrevealed COPD의 중간 정도의 흡연력을 보였으며, 당뇨는 PRISm에서 많이 동반되었다.

이후 3년간 의료 이용을 분석하였을 때 COPD로 인한 의료 이용이 발생한 경우는 정상에서 4.4/1,000인년, PRISm에서 17.0/1,000인년, unrevealed COPD에서 45.1/1,000인년이었으며, 각 그룹간 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. COPD로 인한 병원 방문률은 각각 7.3, 13.1, 24.6%였으며, COPD 약물 처방률은 각각 3.4, 8.3, 18.5%였다. 의료 비용도 연간 각각 186.17, 398.61, 750.7달러였으며 각 그룹당 모두 통계학적 유의한 차이를 보였다. PRISm 내에서 COPD가 발생하는 유의한 예측인자는 나이(오즈비, 1.14)와 쌕쌕거림(오즈비, 4.56)이었다. 본 연구를 통해 PRISm이 정상군에 비해 COPD로 발전하는 경우가 많고 이로 인해 의료 이용이 증가함을 알 수 있었다. PRISm에 해당하는 사람들을 임상에서 마주하게 될 경우 COPD 발생 가능성 및 이로 인한 의료 이용에 대해 주의 깊게 관찰해야 함을 알 수 있었다.

Heo 등이 국민건강영양조사 데이터를 이용하여 PRISm에 대해 추가 조사를 한 바가 있다[6]. 2008～2013년도 국민건강영양조사 대상자에서 폐기능검사를 시행한 총 27,824명의 대상자들 중 PRISm에 해당하는 자는 6.7%였다. 정상인에 비해 PRISm에서 삶의 질이 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 세부적으로는 운동성, 자기관리, 일상생활 측면에서 어려움을 겪는 것을 확인할 수 있었다. PRISm 내에서도 나이가 많은 경우, 수입이 낮은 경우, 교육 수준이나 경제적 활동 수준이 낮은 경우 삶의 질 저하가 더욱 현저하였다.

Wijnant 등이 로테르담 코호트 데이터를 이용하여 PRISm에서의 사망률을 연구한 바가 있다[7]. 2009～2018년도까지 약 9년간 관찰한 코호트 연구 결과이다. 처음에 정상으로 분류된 대상자들 중에서 연구 종료 시점까지 62.1%는 정상을 유지하였지만 3.1%에서 PRISm으로, 19.9%에서 COPD로 발전하였으며 14.9%에서 사망하였다. 처음에 PRISm으로 분류된 대상자들 중에서 10.4%는 다시 정상이 되었지만 23.0%에서 PRISm이 유지되었고, 32.6%에서 COPD로 발전하고 34.1%에서 사망하였다. COPD로 진단되었던 대상자들 중에서 7.4%가 정상이 되었고, 1.5%에서 PRISm이 되었으며 61.5%가 COPD를 유지하였고, 29.6%였다. 놀라운 것은 COPD에서의 사망률보다 PRISm에서의 사망률이 높다는 것이다. COPD 안에서도 GOLD 1과 2～4로 나눠서 Kaplan-Meier 커브를 그려 생존율 및 생존기간을 분석한 경우 GOLD 1은 정상군과 비슷한 사망률 그래프를 보여주었으나 PRISm은 GOLD 2～4에 가까운 형태의 사망률 그래프를 보였다.

최근 Fortis 등이 COPDGene 연구에 등록된 대상자들 데이터를 이용하여 PRISm에 관한 후속 연구를 발표하였다[8]. 총 10,199명의 대상자 중 1,131명(11.1%)이 PRISm으로 분류되었다. 이들에서 FVC/TLC 수치를 측정하여 이 수치를 4분위수로 분류하여 매우 낮음, 낮음, 높음, 매우 높음으로 분류하여 각 그룹별 특징을 비교하였다. 여기서 FVC/TLC는 가스 저류를 반영할 것으로 예상되며 값이 낮을수록 가스 저류가 심함을 시사한다. FVC/TLC가 낮은 그룹일수록 나이가 많고, 여성이 많았으며 BMI가 높고, 흡연력도 많았으며, 증상도 심하였다. 약물 복용력도 많았고, 폐기능도 떨어졌으며, 폐기종과 가스 저류 비율이 높았다. 5년간 추적관찰한 결과, FVC/TLC 4분위가 매우 낮음으로 분류된 그룹이 매우 높음으로 분류된 그룹에 비해 최종적으로 COPD 발생률이 약 2배가량으로 높았다. 매우 낮은 그룹은 매우 높은 그룹에 비해 COPD 악화력, 중증 악화력 모두 통계학적으로 유의하게 1.5-2배 정도 높았다. 또한 각 그룹 간에 사망률에서도 유의한 차이를 보였으며 매우 낮은 그룹이 높은 사망률을 보였다.

3. 결론

PRISm으로 분류된 대상자들은 정상인들과는 분명히 다른 특징을 가지고 있었다. 일부에서는 제한성 폐기능 장애가 보이기도 했고, 또 일부에서는 폐쇄성 폐기능 장애 소견을 보이기도 했다. 적지 않은 비율의 PRISm에서 마치 pre-COPD처럼 COPD 같은 특징을 보이기도 했다. PRISm의 예후는 아직 잘 알려진 바 없지만 정상인에 비해 많은 비율이 COPD로 발전하고 의료 이용이 발생하며 사망률이 높다는 데이터들이 있어 PRISm에 해당하는 사람들을 임상에서 보게될 경우 주의 깊게 관찰할 필요가 있겠다.

References

1. Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM, Wallace LA, Jensen RL, Crapo RO. Validity of the American Thoracic Society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. Chest 2004;126:1861-6.
2. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:57-63.
3. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2011;364:897-906.
4. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. Respir Res 2014;15:89.
5. Park HJ, Byun MK, Rhee CK, Kim K, Kim HJ, Yoo KH. Significant predictors of medically diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in patients with preserved ratio impaired spirometry: a 3-year cohort study. Respir Res 2018;19:185.
6. Heo IR, Kim HC, Kim TH. Health-related quality of life and related factors in persons with preserved ratio impaired spirometry: data from the Korea national health and nutrition examination surve. Medicina (Kaunas) 2020;57:4.
7. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, Stricker BH, Terzikhan N, Lahousse L, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam study. Eur Respir J 2020;55:1901217.
8. Fortis S, Comellas A, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD, et al. Low FVC/TLC in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. Sci Rep 2020;10:5169.

II Update of Chronic Bronchitis

최준영

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 호흡기내과

Chronic bronchitis (CB) is known to be one of the most important phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which is associated with poor health-related quality of life, poor lung function, frequent exacerbation and higher mortality. As the classic definition of CB has several limitations and bias, there have been recent efforts to define CB alternatively, using SGRQ and CAT scores. Most important risk factor of CB is reported to be cigarette smoking, whereas risk of E-cigarette and early life disadvantages have gained interests. Besides previous efforts of managing CB with mucoactive drugs and physiotherapy, recent bronchoscopic interventions to ablate goblet cell hyperplasia have been introduced, and presented with promising results.

Key Words: Chronic bronchitis, Chronic obstructive lung disease, Narrative review

Corresponding author: Joon Young Choi, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea
Tel: +82-32-280-5749, Fax: +82-32-280-5748, E-mail: tawoe@naver.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환은 이질적인 임상 양상을 보이는 질환으로 과거에는 만성기관지염과 폐기종의 두가지 구별된 phenotype으로 나누어진다고 알려졌다[1]. 하지만 최근에는 두가지 phenotype이 동시에 존재하는 환자들도 존재하는 것이 확인되었으며 그 외 Asthma-COPD overlap (ACO)과 같은 다른 주요 phenotype들이 밝혀짐에 따라 개별 환자에 존재하는 병의 phenotype을 구분하고 맞춤 치료를 제공하는 것의 중요성이 증대되었다[1,2].이번 종설에서는 COPD 환자에서 중요한 임상 지표인 악화율, 폐 기능, 사망률과 관련이 있는 것으로 밝혀져 있는 만성기관지염의 최신 연구 결과들을 정리해보고자 한다[3].

2. 본론

1) 진단

만성기관지염은 1978년도 ATS standardization project에 의해 반복된 기침 및 가래가 1년간 3개월동안 발생하며 2년 연속으로 지속되는 경우로 정의되었다[4]. 이후 다수의 연구에서 동일한 정의를 사용하였으며 이를 주로 'classic definition'으로 통칭하였다[5,6]. 하지만 classic definition은 몇가지 제한점이 있었는데, 우선 '연간 3개월, 2년 연속'이라는 정의가 의료진 및 환자에게 어려울 수 있다는 점이었고, 또한 2년간의 증상의 변화를 기억해야 하기에 recall bias가 발생할 수 있다는 점이었다[3]. 따라서 많은 cohort 연구에서 사용하기는 어려운

점이 있어 다양한 방식의 다른 진단방법을 사용해왔다. 다양한 연구에서 통일되지 않은 방식으로 만성기관지염을 정의하다 보니 만성기관지염의 유병률이 14～74%로 연구별 편차가 심했고, 연구의 결과들을 해석하는데도 제한사항이 있었다[3]. 이에 Lim 등은 CAT score의 sub-questionnaire인 CAT1 (cough)과 CAT2 (sputum)을 이용하여 두 점수 모두 3점 이상인 경우를 만성기관지염으로 정의하였고 CT parameter를 이용하여 validation하였다[7]. 이어 Choi 등은 CAT definition 뿐만 아니라 SGRQ의 sub-questionnaire들을 이용한 SGRQ definition까지 포함하여 classic definition과의 차이를 비교분석함으로써 validation하였고, 세가지 definition 모두 비슷한 정도의 악화 예측력을 보이며 Cohen's kappa test 상 fair-to-moderate한 agreement를 보여 alternative definition으로서 중요한 역할을 할 수 있음을 확인하였다[3]. 더 나아가 Kim 등은 SGRQ definition이 classic definition보다 악화를 예측하는데 있어 더 우월함을 확인하였고[8], Stott-Miller 등은 SPIROMICS cohort를 이용하여 분석하여 SGRQ 및 CAT definition으로 정의한 만성기관지염이 모두 악화를 유의하게 예측함을 확인하였다[9].

2) 위험인자

2017년도 ERJ에 실린 연구에서 만성 기관지염의 위험인자를 분석하였다. 이에 따르면 연령, 흡연력, 매연 노출, 천식 동반력, 폐암 및 만성폐질환의 가족력이 만성기관지염의 위험도를 높이는 것으로 확인되었다[10]. 2021년도 ERJ에는 Swedish BAMSE (Child [Barn], Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiological) cohort를 분석하였으며, 총 4,089명의 유아를 24년간 추적하여 만성기관지염의 유병 위험인자를 분석하였다. 여러 위험 요인들 중 흡연력이 가장 중요한 요인이었으며, 그 외 유아 시기 공해에 노출되었을 시 위험도가 높아졌고, 4개월 이상 완전모유수유 시 위험도가 낮아지는 것을 확인하였다[11]. 이와 같이 흡연이 만성기관지염의 병인에 주요 역할을 한다는 것은 과거 연구에 의해 잘 알려진 사실이다. 비흡연자, 흡연자, 만성폐쇄성폐질환 환자의 상피세포를 보면 흡연자와 만성폐쇄성폐질환 환자에서 goblet cell hyperplasia와 submucosal gland hypertrophy가 더욱 발생하는 것을 확인할 수 있었다[12]. 이는 흡연이 mucus 생성에 중요한 역할을 하며 또한 만성폐쇄성폐질환으로의 progression에 있어 mucus가 중요한 역할을 함을 시사하는 바이다.

전자담배의 사용이 늘면서 폐질환과의 연관성을 시사하는 연구가 최근 주목받고 있다. 2017년도에 AJRCCM에 실린 연구에서는 유치원 혹은 1학년때 환자 등록을 하여 11～12학년때까지 관찰한 CHS cohort를 분석하였다[13]. 이 논문의 분석 결과는 전자담배가 만성기관지염의 발생에 유의한 위험인자가 될 수 있음을 시사하였다. 하지만 흡연력을 보정하였을 시 통계적 유의성이 사라지는 것을 고려하면 전자담배보다는 담배가 더 강력한 위험인자가 될 수 있음을 예측할 수 있었다. 비흡연자, 흡연자, 전자담배 사용자의 유도 객담을 분석해 보았을 시 aldehyde dehydrogenase 3A1, thioredoxin, glutathione S-transferase과 같이 흡연과 관련되어 있는 것으로 알려진 물질들이 전자담배 사용자들에 있어서도 상승되어 있는 것으로 확인이 되었으나 DMBT1, lactotransferrin, trefoil factor 3, lysozyme C와 같이 흡연자와 반대의 양상을 보이는 물질도 보여 독립된 발병 기전이 있을 수 있음이 확인되었다[14]. 또한 MUC5AC/B ratio는 흡연자 및 전자담배 사용자 모두에서 올라가 있었지만 total mucin은 흡연자에게 있어서만 올라가 있는 것이 확인되었다.

3) 임상적 의의

만성기관지염은 삶의 질 및 폐 기능 저하, 급성 악화 빈도 증가, 생존율 악화와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[3]. BOLD study를 분석한 연구에 의하면 만성기관지염이 있는 환자가 mMRC score가 높았고 FEV_1이 감소되었으며 악화 횟수도 높았고 SF-12로 평가한 삶의 질도 좋지 않았다[10]. 이러한 차이는 기도 폐쇄가 동반된 환자의 경우 더 두드러지게 나타났지만 기도 폐쇄없이 만성기관지염만 있는 군에도 유의한 결과를 보여주었다. 2017년도 Liang 등은 중국인 COPD 환자 1,698명을 대상으로 multicenter cross-sectional study를 진행하였고, 급성기관지염이 있는 환자는 없는 환자에 비해 악화 횟수, 응급실 내원 횟수, 입원 횟수, 중환자실 입실 횟수가 높았으며, 악화 후 회복 기간도 더 길었다는 결과를 발표하였다[15]. 또한 2017년도 Rotterdam study를 기반으로 하여 약 15,000명의 환자를 대상으로 분석한 결과에 의하면 COPD 환자에 있어서 만성기관지염은 생존율을 악화시키

고 사망원인 중 폐 관련 질환에 의한 사망의 비율을 증가시켰다[16].

4) 치료

만성기관지염의 치료는 크게 약물치료와 비약물치료로 나누어볼 수 있다. 약물 치료는 주로 mucoactive drug가 쓰이게 되며 여기에는 기전에 따라 expectorants, mucus regulators, mucolytics, mucokinetics으로 나누어볼 수 있다(Figure 1)[17]. 이러한 약제들은 하나의 작용만 하는 것이 아니고 중복된 약물학적 기전을 가지고 있기에 명확한 구분을 하기는 어려운 점이 있다.

비약물치료로 가장 중요한 것은 금연이다. COPDGene study를 기반으로 한 분석에 의하면 만성기관지염이 호전되는 가장 중요한 변수는 금연으로 확인되었고(OR 4.3, 95%CI 2.7～6.8), 만성기관지염이 지속되거나 새로이 발생하는 위험요인은 흡연을 다시 시작하거나 종래의 흡연을 지속하는 경우, 흡연 갑년이 높은 경우로 확인되었다[18]. 금연과 더불어 encourage deep breath and cough, chest percussion, postural expectoration과 같은 다양한 physiotherapy도 만성기관지염에 도움이 되는 것으로 알려져 있다[19].

최근에는 기관지내시경을 통한 다양한 interventional treatment가 시도되고 있으며 대부분 기도 상피의 goblet cell hyperplasia를 파괴시키는 기전을 이용하고 있다. Bronchial rheoplasty는 기관지내시경을 통해 endobronchial catheter를 넣어 pulsed electric field를 발생시켜 mucus 분비 기도 세포를 파괴시키는 방법이다. Bronchial rheoplasty에 대한 초기 치료 성적은 Valipour 등이 2020년도에 AJRCCM에 발표하였다[20]. Prospective multicenter single-arm clinical study로 진행이 되었고, 치료 한달 후 시행한 기관지내시경 결과 가래가 상당히 소실된 것을 확인할 수 있었으며 조직검사상에서도 goblet cell hyperplasia score가 호전된 것을 확인할 수 있었다. 이는 특히 score가 높았던 그룹에서 두드러지게 나타났다. 또한 CAT score 및 SGRQ score가 호전을 보여 증상 및 삶의 질에도 유의미한 호전을 확인하였다.

또한 metered cryotherapy를 이용하여 goblet cell hyperplasia를 호전시키는 방법도 2020 ERJ에 소개되었다[21]. 이 연구는 prospective open-label single-arm, multicenter study로 진행되었으며, 시술을 받은 군에서 SGRQ score 및 CAT score, Leicester Cough Questionnaire score에서 호전을 보인 것으로 확인되었다. 특히 baseline SGRQ score가 높은 군에서 뚜렷한 호전을 보이는 것으로 보아 증상이 심한 군에서 더욱 효과가 있을 것으로 보인다. 하지만 이러한 새로운 기관지내시경을 이용한 시술들은 아직 장기 데이터가 없고 더 규모가 큰 연구가 필요할 것으로 보인다.

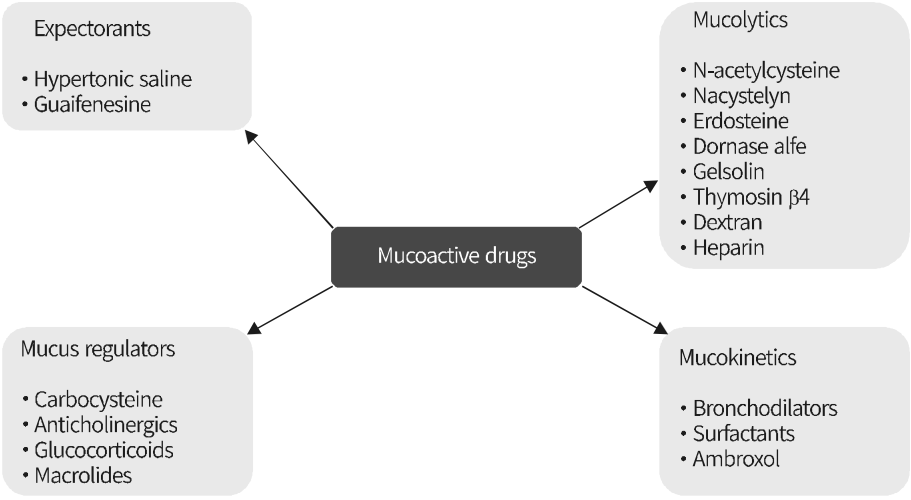

Figure 1. Types of mucoactive drugs.

3. 결론

만성기관지염은 COPD 환자에 있어 주요 임상 지표에 큰 영향을 미치는 중요한 phenotype으로서 최근 진단 방법과 위험인자 및 임상적 의의에 대한 연구가 진행되어 왔다. SGRQ 및 CAT score를 이용한 새로운 진단 방법은 실제 임상에서 용이하게 사용할 수 있을 것으로 보이며, 담배뿐만 아니라 전자담배 또한 주요한 위험인자일 수 있음을 확인하였다. 만성기관지염이 삶의 질, 폐 기능, 급성 악화, 사망률에 영향을 끼칠 수 있음이 대규모 코호트 연구에서 다시 한번 증명이 되었으며, 종래 사용하던 약물 치료 및 physiotherapy 외에 다양한 기관지내시경을 이용한 시술이 시도되고 있다.

References

1. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2007;4:355-84.
2. Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Korean J Intern Med 2015;30:443-9.
3. Choi JY, Yoon HK, Shin KC, Park SY, Lee CY, Ra SW, et al. CAT score and SGRQ definitions of chronic bronchitis as an alternative to the classical definition. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019;14:3043-52.
4. Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). Am Rev Respir Dis 1978;118:1-120.
5. Ferré A, Fuhrman C, Zureik M, Chouaid C, Vergnenègre A, Huchon G, et al. Chronic bronchitis in the general population: influence of age, gender and socio-economic conditions. Respir Med 2012;106:467-71.
6. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. Eur Respir J 2012;40:28-36.
7. Lim JU, Lee JH, Kim TH, Lee JS, Lee SD, Oh YM, et al. Alternative definitions of chronic bronchitis and their correlation with CT parameters. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:1893-9.
8. Kim V, Zhao H, Regan E, Han MK, Make BJ, Crapo JD, et al. The St. george's respiratory questionnaire definition of chronic bronchitis may be a better predictor of COPD exacerbations compared with the classic definition. Chest 2019;156:685-95.
9. Stott-Miller M, Müllerová H, Miller B, Tabberer M, El Baou C, Keeley T, et al. Defining chronic mucus hypersecretion using the CAT in the SPIROMICS cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:2467-76.
10. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. Eur Respir J 2017;50:1700621.
11. Wang G, Hallberg J, Um Bergström P, Janson C, Pershagen G, Gruzieva O, et al. Assessment of chronic bronchitis and risk factors in young adults: results from BAMSE. Eur Respir J 2021;57:2002120.
12. Lin VY, Kaza N, Birket SE, Kim H, Edwards LJ, LaFontaine J, et al. Excess mucus viscosity and airway dehydration impact COPD airway clearance. Eur Respir J 2020;55:1900419.
13. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:1043-9.
14. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, Ford AA, Abdelwahab S, Rebuli ME, et al. E-Cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:492-501.
15. Liang Y, Chen Y, Wu R, Lu M, Yao W, Kang J, et al. Chronic bronchitis is associated with severe exacerbation and prolonged recovery period in Chinese patients with COPD: a multicenter cross-sectional study. J Thorac Dis 2017;9:5120-30.
16. Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2017;50:1602470.

17. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev 2010;19:127-33.
18. Kim V, Zhao H, Boriek AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, et al. Persistent and newly developed chronic bronchitis are associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2016;13:1016-25.
19. Shen Y, Huang S, Kang J, Lin J, Lai K, Sun Y, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:399-407.
20. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, Steinfort DP, Snell GI, Williamson JP, et al. Bronchial rheoplasty for treatment of chronic bronchitis. Twelve-month results from a multicenter clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:681-9.
21. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, Orton CM, Caneja C, Klooster K, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. Eur Respir J 2020;56:2000556.

III Non-Invasive Ventilation and High Flow Oxygen Therapy in COPD

정치량

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 중환자의학과

In COPD patients, non-invasive positive pressure ventilation indications are applied with stable COPD status with long-term hypercapnia and acute exacerbation of acute respiratory distress with hypercapnia. The physiological basis of application is to increase the alveolar respiration rate and reduce the respiration workload. Non-invasive positive pressure ventilation and high-flow oxygen therapy can improve the prognosis by preventing unnecessary airway intubation and invasive mechanical ventilation in hypercapnia acute respiratory failure patients with acute exacerbation of COPD. Establishing non-invasive positive pressure ventilation application standards and treatment protocols is essential. However, technical experience such as mechanical ventilation settings and appropriate mask selection will also be essential to induce patient adaptation during actual clinical application. If airway intubation is delayed without improvement in 1～2 hours of application, it may lead to a poor prognosis, so close attention is required. In patients with chronic stable COPD, the scope of application is widened to improve quality of life and prevent acute exacerbation, and guidelines are being published for early application. High flow oxygen therapy is expected to be applied further in the future.

Key Words: COPD, Non-invasive ventilation, High flow oxygen therapy, High flow nasal cannula

Corresponding author: Chi Ryang Chung, M.D.
Department of Critical Care Medicine and Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3430, Fax: +82-2-3410-6982, E-mail: chiryang.chung@gmail.com

1. 서론

인체는 정상적으로 음압 환기를 통해 호흡이 이뤄진다. 1950년대 폴리오바이러스 판데믹 시기에 음압 환기요법을 이용한 기계환기를 적용한 역사가 있다. 하지만 장비의 크기 및 유지의 어려움 등으로 현재는 호흡부전 환자에서 인공기도를 확보한 경로를 통해 양압 환기를 하는 침습적 기계환기를 이용하고 있다. 인공기도 확보 없이 마스크를 이용하는 비침습적 양압 환기는 불과 35년전 적용이 시작되었고 1989년 급성 호흡부전 환자에서 비침습적 안면 마스크 양압 환기 보고가 있었으며 1999년 COPD 및 만성 호흡기 질환에서 적용한 전문가 회의 보고가 있었다[1]. COPD 환자에서 비침습적 양압 환기 적응증은 장기간 고탄산혈증을 동반한 안정형 COPD 상태 및 급성 악화로 고탄산혈증을 동반한 급성 호흡곤란이 발생한 경우이며, 적용의 생리학적 근거는 폐포 호흡량을 증가시키며 호흡 작업량을 줄여주는데 있다.

고유량산소요법은 저산소성 급성 호흡부전 환자에서 주로 적용되었으나 양압환기 요법에 비해 환자에게 불편감이 적고, 가온가습 상태로 산소가 전달되는 특성, 일정 기도내 양압 유지 및 호흡사강(dead space) 환기를

개선하여 호흡 작업량을 개선하는 효과로 COPD 환자에서 적용되었고 최근 안정상태의 COPD 환자의 산소요법 및 급성 악화에서 점차 적용을 확대해가는 추세이다.

저자는 COPD 환자에서 비침습적 양압환기 및 고유량 비강 캐뉼라 산소요법을 적용하는 최근 가이드라인 요약 및 실제 적용 시 주의할 점을 위주로 정리해보았다.

2. 본론

1) 최근 가이드라인 및 연구결과 요약

(1) 비침습적 양압환기

① 안정상태[2-4]: 고탄산혈증을 허용하는 치료전략이 다발성 장기에 악영향을 끼친다는 연구결과들이 있고[5] 최근 13개 무작위대조시험에서 사망 및 입원 감소효과를 보여 2020년 미국흉부학회 가이드라인에서는 이산화탄소분압이 45 mmHg를 초과하는 안정형 COPD 환자에서 비침습적 양압환기를 적용할 것을 권고하고 있다. 또한 정상 동맥혈 이산화탄소분압을 유지하는 것을 목표로 할 것에 대한 권고안도 포함하고 있다. 중장기적으로 호흡기 관련 개선 뿐만 아니라 삶의 질 개선에도 도움이 된다는 보고들이 있다.

② 급성 악화상태[4]: 급성 호흡성산증, 인공 기도삽관 및 침습적 기계환기를 예방하는데 역할이 있다. 또한 기계환기 이탈 후 재삽관율을 줄이는데 고유량산소요법과 병행하여 적용할 수 있다. pH 7.35 이하, 이산화탄소분압 45 mmHg 초과 및 호흡수가 20～24회/분을 넘는 경우 일반적인 약물치료에 반응이 없다면 적용을 고려한다[6].

(2) 고유량 비강 캐뉼라 산소요법

① 안정상태[7]: 2019년 메타분석에서 동맥혈산소분압의 감소, 삶의 질 개선, 급성 악화 감소에서 긍정적인 결과를 보였으나 운동능력, 입원율 및 사망 개선에 의미 있는 결과를 보여주진 않았다. 고유량산소요법은 가온가습한 산소를 전달하여 기존 산소요법에 비해 기도위생 및 점막 기능 유지에 장점이 있고 고유량 및 정확한 산소농도를 전달하여 운동 시 호흡곤란 및 저산소증 예방에 도움이 될 수 있는 생리적 근거를 갖고 있어 앞으로 임상연구에서 좋은 결과가 기대된다.

② 급성 악화상태[8]: 고탄산혈증 개선을 위한 환기방법으로 고유량산소요법은 양압환기에 비해 환기 개선 능력이 떨어지는 것이 분명하다. 하지만 환자 적응(유순도) 측면에서 양압환기요법은 실패 가능성이 높기 때문에 오랜 시간동안 적용가능한 장점으로 적용의 효과를 보여주는 연구들이 발표되고 있다. 또는 양압환기 및 고유량 산소요법을 교대로 적용하여 서로의 장단점을 보완해가는 치료전략도 소개되고 있어 앞으로 적용 범위가 확대될 것으로 보인다.

2) 비침습적 양압환기 적용 시 주의점

비침습적 양압환기 적용기준 및 진료 프로토콜 수립도 중요하지만 실제 임상에서 적용하는 시기에 환자의 적응을 잘 유도하도록 기계환기 셋팅 및 적절한 마스크 선택 등 기술적인 경험도 중요할 것이다.

(1) 비침습적 양압환기 셋팅

호기기도양압(expiratory positive airway pressure, EPAP)은 3～6 cmH_2O, 흡기기도양압(inspiratory positive airway pressure, IPAP) 12～20 cmH_2O로 점진적으로 시작하며 흡기 및 호기 시간비율은 1 : 2～1 : 3, 흡기시간은 0.8～1.2초로 시작하며 환자 적응상태를 면밀히 관찰하며 조절한다.

(2) 마스크 인터페이스 선택(Figure 1)[9]

구강, 코, 얼굴, 헬멧 마스크 등 다양한 인터페이스가 개발되었다. 환자 얼굴의 해부학적 특성마다 개별화된 장비 선택이 필요하고 초기 적용 실패의 가장 많은 원인이 환자 불편감 호소이므로 적절한 마스크 선택이

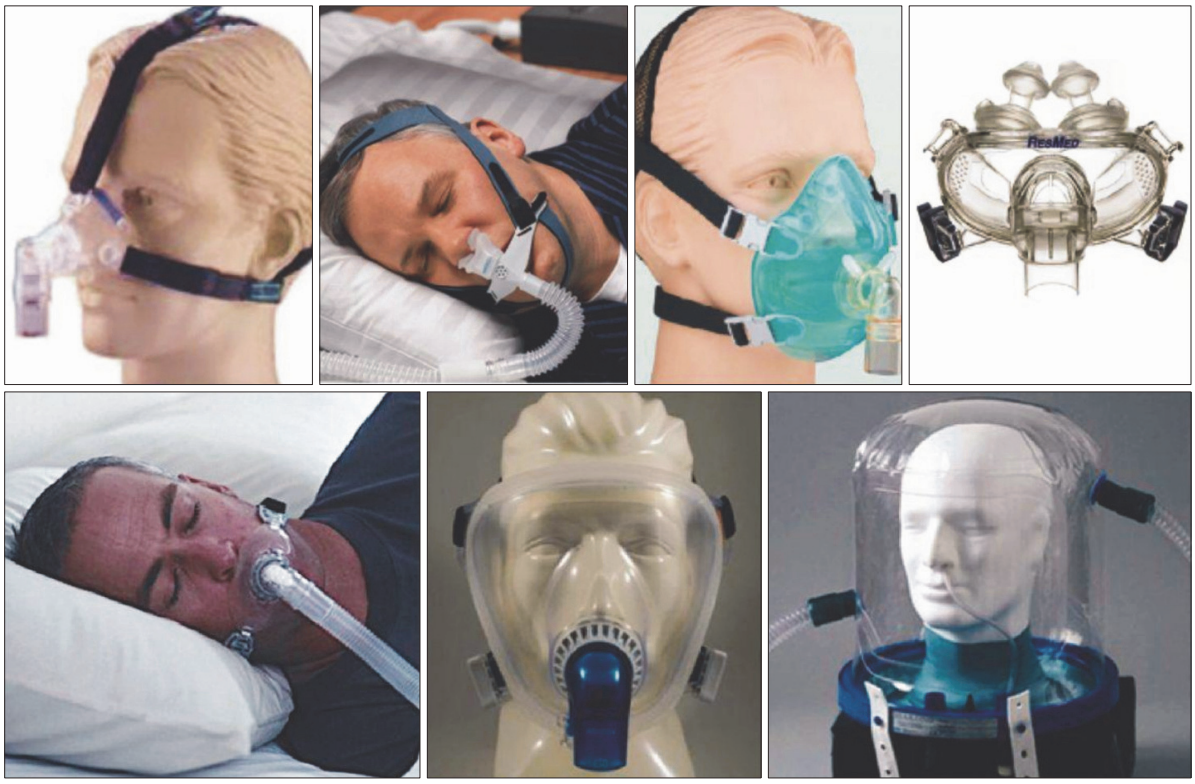

Figure 1. Various types of masks for non-invasive ventilation[9].

중요하다. 최근에는 급성 호흡부전 환자에서 헬멧 마스크를 적용하여 인공기도 삽관을 줄이는 데 효과적이라는 보고도 발표되어 COPD 환자에서 그 적용범위가 넓혀지는지 지켜볼 필요가 있다[10]. 또한 마스크 고정 시 과도한 압력으로 압박궤양 및 불편감을 주지 않도록 주의해야 한다.

(3) 진정제 사용(급성 악화상태)

비침습적 양압환기 적용 시에는 진통제나 진정제의 적절한 사용이 환자 적응에 도움이 된다. 일반적으로 비침습적 양압환기 적용시 의식저하를 면밀히 살펴야 하기 때문에 방해요소가 될 수도 있지만 북미 및 유럽 다기관 연구에서 85%에서 진정제, 94%에서 진통제를 사용하여 적용 시 환자 유순도를 높이려는 시도가 이뤄지고 있다. 최근에는 덱스메데토미딘 적용 후 유리한 경과를 보일 수도 있다고 한다[11].

(4) 비침습적 양압환기 실패 요인

① **환자요인:** 폐렴 및 객담 배출량, 불량한 영양상태 등

② **중재요인:** 환자 환기 비동기(patient ventilator asynchrony), 많은 누출량(high leak)

- 임상에서 가장 까다로운 부분으로 환자의 식도나 상기도로 새는 누출량이 예상보다 많아 과도한 가스가 소화기관에 축적되는지 모니터링이 필요하다. 또한 자동 유발(auto triggering)되어 호흡과 동율이 잘 되는지도 면밀히 확인해야 한다.

③ **결과요인:** 적용 1시간 내 환기관련 지표 호전 실패

- 기도삽관 및 침습적 기계환기가 지연되어 불량한 예후로 이어지지 않도록

(5) 기도삽관 및 침습적 기계환기 적용

비침습적 양압환기 및 고유량 산소요법 적용 1～2시간 이후에도 pH＜7.2, 빠르고 얕은 호흡지수(rapid shal-

low breathing index, RSBI)＞105, 의식저하, 저산소증 악화 및 호흡부전, 증상 호전 없는 경우에는 인공 기도삽관 및 침습적 기계환기 적용을 늦춰서는 안 되겠다.

(6) 가정용 양압기 관리 실태

양압환기요법을 결정한 주치의가 적용한 환자의 로그를 접근하여 이벤트를 확인하거나 셋팅을 조절하는 세밀한 작업이 필요하지만 국내에서는 아직 이런 접근에 대해 모르거나 세심한 관리가 잘 이뤄지지 않는 실정이다. 최근 수도권지역 가정용 인공호흡기 관리 상태를 조사한 연구를 보면 COPD 환자가 20% 정도를 차지하고 있으나 환자 가족이나 장비대여 업체에서 관리를 전적으로 하는 경우가 대부분이었다.

3) 보험급여기준

(1) 비침습적 양압환기

동맥혈 가스 검사결과지는 이산화탄소 분압이 2회 이상 다른 날짜로 45 mmHg 이상

복지부장관이 고시하는 희귀난치질환자 또는 만성호흡부전을 동반한 중추신경계 · 폐질환 · 선천성 심장질환자로 개별 검사항목 및 상병진단기준을 충족하고, 임상증상과 이산화탄소분압 검사결과가 인공호흡기 급여대상에 해당하는 것으로 진단되어 등록신청서를 발급받아 공단에 등록된 자(https://www.nhis.or.kr/nhis/policy/wbhada17000m01.do)

(2) 고유량 비강 캐뉼라 산소요법

2016년 8월부터 행위수가가 지정되었으며 적용 기준은 호흡부전 및 저산소증 환자에서 성인 15 L/분 이상이다. 현재 COPD 환자에서 세분화된 적용기준은 없으므로 급성 및 만성 호흡부전이 있고 고유량산소요법에서 15 L 이상인 경우 적용대상이 된다.

3. 결론

COPD 급성 악화를 동반한 고탄산혈증 급성 호흡부전 환자에서 비침습적 양압환기 및 고유량 산소요법은 불필요한 기도삽관 및 침습적 기계환기를 예방하여 예후를 개선할 수 있다. 특히 적용 초기 1～2시간 이내 기도삽관이 지연되는 경우 불량한 예후로 이어질 수 있어 면밀한 주의가 필요하겠다.

만성 안정형 COPD 환자에서도 삶의 질 개선 및 급성 악화 예방 등의 목적으로 적용 범위를 넓혀가고 조기 적용으로 가이드라인이 발표되고 있으며, 고유량 산소요법은 앞으로 적용이 더욱 확대될 것으로 기대된다.

References

1. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. Modern non-invasive mechanical ventilation turns 25. Arch Bronconeumol 2013;49:475-9.
2. Duiverman ML. Noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: what is the evidence? ERJ Open Res 2018; 4:00012-2018.
3. Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B, Branson RD, Celli B, Coleman JM 3rd, et al. Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:e74-87.
4. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017;50:1602426.
5. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining permissive hypercapnia in ARDS: a narrative review. Chest 2018; 154:185-95.

6. Thille AW, Muller G, Gacouin A, Coudroy R, Decavèle M, Sonneville R, et al. Effect of postextubation high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen alone on reintubation among patients at high risk of extubation failure: a randomized clinical trial. JAMA 2019;322:1465-75.
7. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, Medrinal C, Combret Y, Patout M, et al. Nasal high flow for stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. COPD 2019;16:368-77.
8. Yang PL, Yu JQ, Chen HB. High-flow nasal cannula for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Heart Lung 2021;50:252-61.
9. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. Respir Care 2009;54:71-84.
10. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2435-41.
11. Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahhady I, Hill NS. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. Crit Care Med 2007;35:2298-302.

IV Bronchoscopic Intervention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

정병호

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

The idea that removal of an overinflated lung area would helpful for physiological recovery in patients with severe emphysema had already existed in 1959. However, it was only in 2003 that subjects suitable for and the effectiveness of the lung volume reduction surgery (LVRS) were demonstrated by a large randomized controlled study. Interestingly, the remarkable advances in bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) methods were too fast to enjoy the glory of the LVRS. Since the early 2000s, various BLVR methods (one-way endobronchial valves, coils, vapor ablation, airway bypass stents, and biologic lung volume reduction) have been developed and evaluated. In this review, we will investigate what kinds of BLVR attempts have been performed, and figure out why some methods are getting more attention and why others are not getting any more attention.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Emphysema, Bronchoscopy, Lung volume reduction, Endobronchial valve

Corresponding author: Byeong-Ho Jeong, 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: myacousticlung@gmail.com

1. 서론: 폐용적 축소술의 이론적 배경 및 역사

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 환자에서 폐의 과팽창은 호흡역학에 좋지 않은 영향을 주어 호흡곤란 악화, 운동능력 감소, 심장기능 감소뿐만 아니라 사망률 증가로 이어진다[1-3]. 이러한 병태생리적 근거가 쌓이기 이전인 1959년에 이미 폐기종(emphysema)에서 단순히 병적인 조직을 제거하는 것이 목적이 아닌, 생리학적인 회복을 위한 수술에 대한 보고가 있었다[4]. 하지만 2003년 National Emphysema Treatment Trial (NETT)의 결과가 보고될 때까지 수술적 접근에 대한 리포트는 많지 않았다. NETT의 결과를 간단하게 요약하자면 폐기종이 상엽에 우세한 경우에는 폐용적축소수술(lung volume reduction surgery, LVRS)이 운동능력 상승 및 호흡곤란 감소에 효과가 있었으나 그렇지 않은 경우에는 효과가 없었다[5]. 또한 폐기종이 상엽에 우세하면서 운동능력까지 낮은 경우에는 사망률 감소에도 효과가 있었으나, 운동능력이 좋으면서 emphysema가 상엽에 우세하지 않은 경우에는 오히려 수술적 처치가 사망률을 증가시켰다[5]. 이러한 결과는 추후 기관지내시경적 폐용적 축소술(bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)의 대상자 선정에도 영향을 주었다.

COPD에서 수술적 접근의 유용성에 대한 보고가 있었음에도 불구하고 오히려 COPD에서 수술적 처치는 꾸준한 감소를 보였다[6]. 보고에 의하면 덜 침습적인 BLVR의 빠른 발전, 수술의 위험성, LVRS을 받은 환자에서 폐이식을 진행할 경우 안 좋은 영향을 줄 수 있다는 분석 결과 등 때문에 LVRS의 건수가 감소한 것으로 보았다[6,7].

이 종설에서는 다양한 BLVR 방법에 대해 소개하며 원리 및 장단점에 대해 이야기하며 BLVR의 역사 흐름을

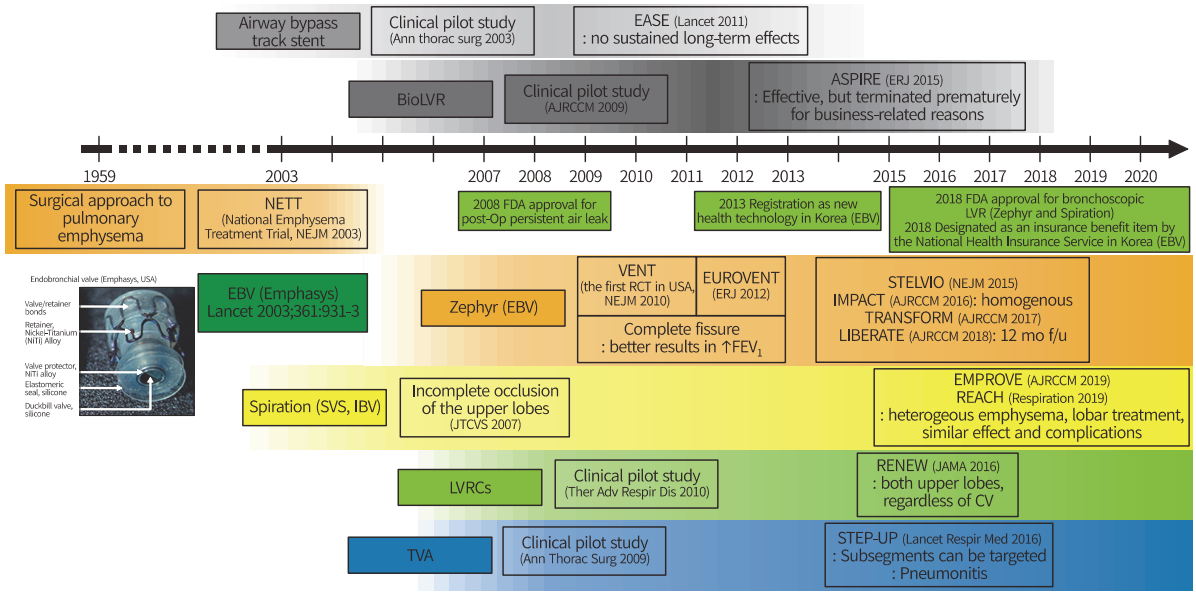

Figure 1. History of each method for lung volume reduction and brief comments for each landmark study.

이야기하고자 한다(Figure 1).

2. 기관지밸브(endobronchial valve, EBV): 가장 많은 데이터 축적, 현실적으로 국내에서 시술 가능한 유일한 방법

EBV는 심한 폐기종으로 과팽창된 폐엽으로 이어지는 기관지에 삽입하게 되는 일방향성 밸브이다. 이 밸브는 흡기는 막아주고 호기 및 분비물 배출은 허용해 줌으로써 결과적으로 특정 폐엽의 허탈을 유도하고 호기말폐용적 감소의 효과를 가져다 주게 된다. 2003년도 첫 보고에서는 EBV가 지금처럼 접힐 수 있는 형태가 아니었기 때문에 삽입의 어려움이 있었지만[8], 이후 개발된 EBV는 쉽게 장착 및 제거를 할 수 있게 개발되었다.

현재 가장 널리 사용되고 있는 제품은 Zephyr Endobronchial Valve (Zephyr EBV, Pulmonx Corp., Redwood City, CA, USA)이다. 첫 무작위 대조시험은 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV_1)의 예측치가 15～45%, 총폐용량(total lung capacity, TLC)이 예측치의 100% 이상, 잔기량(residual volume, RV)이 예측치의 150% 이상, 6분도보거리가 140 m 이상인 환자를 대상으로 하였고[9], 이후 대부분의 BLVR 시술 대상자 선정의 폐기능 기준은 이와 비슷하게 진행되었다. 이 시험의 일차결과변수는 대조군에 비해 시험군에서 FEV_1이 60.0 mL 상승, 6분도보거리가 19.1 m 상승한 정도의 작은 차이를 보였다[9]. 하지만 추가 분석을 통해서 2가지 중요한 예측인자를 알아내게 되었다. 즉 밸브를 삽입하려는 폐엽과 나머지 폐엽 사이에 폐기종의 이질성(heterogeneity)이 15% 이상인 경우와 엽사이틈새(interlobar fissure)가 완전히 나누어지는 경우에 시술 후 FEV_1 및 6분도보거리의 큰 상승을 보였다는 것이다[9].

엽사이틈새의 불안전성(incomplete fissure)이 있는 경우에 측부환기(collateral ventilation)가 있을 수 있어서 EBV 시술의 성적이 떨어진다는 것이 알려진 후 엽사이틈새의 완전성(fissure integrity, FI) 여부를 평가하는 방법에 대해서도 활발히 연구되었다. 엽기관지(lobar bronchus)를 풍선으로 막아서 해당 기관지로의 공기 흐름과 저항을 측정하는 방법인 Chartis system (Pulmonx Corp.)과 정량적 고해상컴퓨터단층촬영(quantitative high resolution computed tomography, QCT)을 이용하여 FI가 90% 이상인 경우를 EBV의 적절한 대상으로 평가하는 방법이 대표적이다[10]. 이 두가지 방법 모두 정확도 75%, 민감도 80%, 특이도 70% 정도로 완벽하지는 않은 검사법들이지만[10] Zephyr EBV를 이용한 이후의 무작위 대조시험들은 Chartis system을 이용하여 측부환기가

없는 환자를 대상으로 이루어지게 되었다.

LIBERATE 연구가 대표적인 무작위 대조연구로 총 190명을 2 : 1로 배정하였으며 시술 후 12개월이라는 장기간 성적을 발표하였는데, 대조군에 비하여 시험군에서 FEV_1 예측치가 18% (10～26%), 6분도보거리가 39 m 상승하였음을 보고하였다[11]. 또한 IMPACT 연구에서는 기존의 연구와 달리 폐기종이 균질한(homogeneous) 환자만을 대상으로 하였는데 시술 후 3개월째 대조군에 비하여 시험군에서 FEV_1 예측치가 17% (8～26%), 6분도보거리가 40 m 상승하였음을 보고하였다[12].

반면 Spiration Intrabronchial Valve (Spiration IBV, Olympus, Tokyo, Japan)를 이용한 초기 연구들에서는 좋은 성적을 보이지 못 했었다[13,14]. Spiration IBV를 이용한 초기 연구들에서는 완전한 허탈(atelectasis)로 인한 합병증을 막기위해 상엽의 일부 구역기관지(segmental bronchus) 정도에만 시술을 하였는데, 이 때문에 제대로 된 폐용적 감소의 효과를 보지 못했던 것으로 보인다. 하지만 이후에 이질성 폐기종이면서 QCT로 FI를 평가하였고 폐엽 단위로 시술을 진행한 2개의 무작위 대조시험들에서 모두 좋은 결과를 보였다[15,16].

하지만 Zephyr EBV와 Spiration IBV 모두 공통적으로 기흉이 20～30% 가량에서 발생하는 것으로 보고되었다[11,12,15,16]. Zephyr EBV를 이용한 LIBERATE 연구의 프로토콜에 따르면[11] EBV 시술 후 발생한 기흉의 양이 적고 증상이 없을 경우에는 2～4시간 뒤에 흉부 X선을 재촬영하여 평가하고, 그 양이 많거나 증상이 있는 경우에는 흉관을 삽입하도록 하였다. 흉관을 삽입한 경우에는 3가지로 나뉘는데 첫째, 이후 96시간 이상 공기누출이 없지만 폐허탈된 상태에서 더 이상 폐가 펴지지 않는다면 밸브 중 하나만 제거하고 폐가 펴지는지 평가 후 기흉이 해결된 경우에는 6주 뒤 밸브 재삽입을 고려하고, 기흉이 해결이 되지 않은 경우에는 모든 밸브를 제거하는 것으로 하였다. 두번째, 만일 환자는 안정적이지만 공기누출이 7일 이상 지속되는 경우에는 밸브 하나를 제거하고서 공기누출이 멈췄다면 흉관을 제거하고 6주 뒤 밸브 재삽입을 고려하고, 밸브 하나를 제거하고서도 공기 누출이 48시간 이상 지속되면 모든 밸브를 제거하는 것을 권고하고 있다. 마지막으로 만일 환자 상태가 불안정하면 바로 모든 밸브를 제거하는 것을 권고하고 있다.

3. 아직 국내 도입되지 않은 BLVR 방법들

1) Lung volume reduction coil (LVRC)

LVRC에 대한 임상예비연구 결과는 2010년도에 발표되었고[17], 약 300여명을 1 : 1로 무작위 대조시험한 RENEW trial의 결과는 2016년도에 발표되었다[18]. 시술 방법에 대하여 간단하게 이야기하자면 전신마취 하에 구역기관지 또는 구역기관지가지(subsegmental bronchus) 마다 LVRC를 삽입하게 된다. 이 때 가이드와이어로 기관지의 길이를 미리 평가하여 각 구역기관지 또는 구역기관지가지에 100 mm, 125 mm, 150 mm 중 어느 LVRC를 삽입할지 정하게 된다. 삽입된 LVRC는 기관지 내에서 구부러지게 되는데 이를 통해 폐 자체를 찌그러트리는 효과를 보이게 된다. 보통 한쪽 폐의 하나의 엽에 10개 가량을 삽입하고 4～8주 뒤에 반대측 폐에도 시술한다. RENEW trial 결과 시술 12개월째 시험군에서 대조군에 비해 FEV_1 예측치의 7%, 6분도보거리 14.6 m 증가의 효과를 보였다[18]. 가장 큰 장점은 측부환기 여부와 상관없이 시술할 수 있다는 점이지만 제거가 어렵고 합병증으로 폐렴(20%) 및 기흉(10%)이 발생할 수 있다는 단점이 있다[18].

2) Thermal vapor ablation (TVA)

TVA에 대한 임상예비연구 결과는 2009년도에 발표되었고[19], 약 70명을 2 : 1로 무작위 대조시험한 STEP-UP trial의 결과는 2016년도에 발표되었다[20]. 특정 구역기관지를 풍선으로 막고서 해당 구역기관지에만 가열된 수증기를 분사하여 기관지의 열손상을 유도하고 이로 인하여 해당 구역기관지의 폐용적이 줄어들도록 하는 시술이다. 이론적으로 측부환기가 있어도 치료가 가능하고 가장 문제가 되는 구역기관지만을 선택하여 치료할 수 있다는 장점이 있지만 시술 자체가 비가역적이라는 단점이 있다. STEP-UP trial 결과에 의하면 시험군에서 대조군에 비하여 FEV_1 예측치는 14.7% 상승을, 6분도보거리는 통계적 유의성에 미치지 못하였으나 30.5 m (p=0.06)

상승을 보였다. 하지만 COPD 급성악화가 24%, 폐렴이 18%에서 발생하였다[20].

4. 좋은 결과를 보이지 못한 BLVR 방법들

1) Airway bypass tract stent placement

Airway bypass tract stent의 임상예비연구 결과는 2003년도에 발표되었는데 기관지를 뚫어서 과팽창된 폐기종이 있는 폐엽과 기관지사이에 통로를 만들고 paclitaxel-eluting stent를 삽입하여 bypass tract을 만드는 방식이다[21]. EASE trial이라는 무작위 대조연구가 진행되었는데 시술 후 몇 일은 효과가 있는 것처럼 보였지만 그 효과가 수개월 이상 지속되지 않았다[22]. CT로 평가해 본 결과 스텐트가 조직으로 덮이거나 기침하면서 빠진 경우에 특히 그 효과가 빠르게 소실된 것으로 보였다[22].

2) Biologic lung volume reduction (BioLVR)

BioLVR에 대한 임상예비연구 결과는 2009년도에 발표되었다[23]. 구역기관지가지를 통해 폐포에 fibrinogen과 thrombin을 주입하여 hydrogel을 형성하게 만들어서 국소적인 염증 반응을 일으키게 되면 3～6주에 걸쳐 폐허탈 등의 재형성(remodeling)이 발생하게 되며 hydrogel polymer는 서서히 생물분해(biodegradable)된다는 이론적 배경이 있다. TVA와 마찬가지로 측부환기가 있어도 시술할 수 있다는 장점과 체내 이물질이 남지 않는다는 장점이 있겠다. 하지만 300명을 대상으로 계획했던 무작위 대조시험(ASPIRE trial)은 회사의 내부적 문제 때문에 95명까지만 등록 후 조기 종료되었다[24]. 그 결과는 어느 정도의 효과를 기대해 볼만 했지만 합병증으로 심각한 폐렴이 발생할 수 있다는 것도 보여주었다[24].

5. 기흉의 지속적인 공기 누출(prolonged air leaks, PAL) 상황에서 EBV의 역할

Zephyr EBV와 Spiration IBV는 BLVR에 대해서 각각 2018년 6월과 12월에 미국 식품의약청(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았고, 국내에서는 같은 해 2월에 국민건강보험급여 항목으로 지정받았다[25-27]. 하지만 재미있게도 Spiration IBV는 수술 후 PAL 상황에 대해 이미 2008년 10월에 FDA로부터 인도적 의료기기의 적용면제(humanitarian device exemption, HDE)를 통해 사용을 허가받았었다[28].

아직 PAL에 대한 EBV의 무작위 대조연구는 없지만 많은 증례보고 및 사례군 연구 결과가 있고 이에 대한 체계적 문헌연구가 몇 편 있다[29]. PAL의 원인으로 기흉, 수술 관련, 암, 감염증(농흉, 결핵, 곰팡이) 등이 있었으며 보통 1～3주 정도 해결이 되지 않아 EBV 삽입을 시도하였다. 공기누출의 원인 기관지 확인은 Chartis system을 사용하거나 색소를 기관지 내에서 뿌려 흉관을 통해 배액되는지 확인하는 방법들을 이용하였다. 많은 경우에서 EBV 삽입 직후 공기누출이 사라지고 폐가 펴졌으며 합병증은 매우 적은 것으로 보고하고 있다. 몇몇 보고에서는 수 주 후에 EBV를 제거했다고 한다.

참고로 Spiration IBV의 PAL에 대한 FDA의 HDE 승인서에서는 엽절제, 구역절제, LVRS 후 5일째까지 공기누출이 정상 흡기 시에도 지속되거나 정상 호기 시에만 있더라도 피하기종 또는 호흡부전과 연관된 경우에 시술을 고려할 수 있다고 언급하고 있다[28]. 또한 밸브를 6주 이상 거치하지 말 것을 권고하고 있다.

6. 결론

폐기종이 심한 환자에게 폐용적축소술은 폐기능 향상 및 운동능력 개선을 가져올 수 있다. 2000년대 초반부터 다양한 방법의 BLVR에 대한 임상예비연구 결과들이 쏟아져 나왔다. 그 중에서 EBV는 광범위한 데이터가 축적된 방법으로 여겨지고 있다. 하지만 EBV는 균질한 폐기종에서의 데이터가 비교적 적고, 측부환기가 있는 경우에는 시술의 대상이 될 수 없고 합병증으로 기흉이 발생할 수 있다는 한계가 있다. LVRC나 TVA는 아직

Table 1. Characteristics of each BLVR method

	Patient selection						Removable (Reversible)	Main side effects
	Emphysema phenotype		Collateral ventilation		Target lobe			
	Hetero	Homo	(−)	(+)	Upper	Lower		
EBV	☻	▲	☻	×	☻	☻	Easy	Pneumothorax
LVRC	☻	☻	☻	☻	☻	☻	Hard	Pneumonia
TVA	☻	×	☻	☻	☻	×	Impossible	Pneumothorax COPD AE Pneumonia

BLVR: bronchoscopic lung volume reduction; EBV: endobronchial valve; LVRC: lung volume reduction coil; TVA: thermal vapor ablation; COPD AE: chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation.
☻ means good indication, ▲ means possible indication, × means contraindication.

데이터가 적고 국내 사용이 불가능한 상황이지만 측부환기가 있는 경우에서도 그 효과가 동일하게 있기 때문에 EBV와 상호보완적으로 사용될 수 있겠다(Table 1). 또한 아직 PAL 상황에서 EBV의 효과에 대한 대규모 전향적 연구 또는 무작위 대조연구는 없지만 몇몇 체계적 문헌연구 결과를 보면 적절한 대상 환자선택을 통해 그 효과를 바라볼 수 있을 것으로 기대한다.

References

1. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:591-7.
2. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:770-7.
3. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. Chest 2010;138:32-8.
4. Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1959;80: 194-206.
5. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-73.
6. Ahmad S, Taneja A, Kurman J, Dagar G, Kumar G. National trends in lung volume reduction surgery in the United States: 2000 to 2010. Chest 2014;146:e228-9.
7. Shigemura N, Gilbert S, Bhama JK, Crespo MM, Zaldonis D, Pilewski JM, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. Transplantation 2013;96:421-5.
8. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. Lancet 2003;361:931-3.
9. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233-44.
10. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, et al. Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with chartis. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:767-74.
11. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1151-64.
12. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial valve therapy in

patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. Am J Respir Crit Care Med 2016;194: 1073-82.
13. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusen RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:65-73.
14. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. Eur Respir J 2012;39:1319-25.
15. Criner GJ, Delage A, Voelker K, Hogarth DK, Majid A, Zgoda M, et al. Improving lung function in severe heterogenous emphysema with the spiration valve system (EMPROVE). A multicenter, open-label randomized controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:1354-62.
16. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, et al. The REACH trial: a randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the Spiration® valve system in the treatment of severe emphysema. Respiration 2019;97:416-27.
17. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. Ther Adv Respir Dis 2010;4:225-31.
18. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2178-89.
19. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. Ann Thorac Surg 2009;88:1993-8.
20. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. Lancet Respir Med 2016;4:185-93.
21. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, Meyers BF, Toeniskoetter PD, Cooper JD. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. Ann Thorac Surg 2003;75:393-7; discussion 398.
22. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011;378:997-1005.
23. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W, et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:791-8.
24. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. Eur Respir J 2015;46:651-62.
25. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA) for Zephyr endobronchial valve system [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180002.
26. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA) for Spiration valve system [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P180007.
27. Health Insurance Review and Assessment Service [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 28]. Available from: http://xn--o39a050bmtb57fnou.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA030051000009&brdScnBltNo=4&brdBltNo=45953.
28. Food and Drug Administration. Humanitarian device exemption (HDE) for using IBV valve systemt to control prolonged air leaks [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfhde/hde.cfm?id=H060002.
29. Ding M, Gao YD, Zeng XT, Guo Y, Yang J. Endobronchial one-way valves for treatment of persistent air leaks: a systematic review. Respir Res 2017;18:186.

V Inhaled Corticosteroid (ICS) for Non-asthmatic Chronic Cough (Pro)

정인아

국립중앙의료원 호흡기내과

Chronic cough that persists beyond 8 weeks is a common clinical problem and causes considerable both physical and psychological morbidity. Currently, there are many international and domestic guidelines for chronic cough. They recommend a thorough history taking and physical exam when evaluating patients with chronic cough. If patients have a normal chest radiograph, major common causes and risk factors for chronic cough include asthma or cough variant asthma, upper airway cough syndrome, eosinophilic bronchitis and gastro-esophageal reflux disease. Pharmacologic treatment for chronic cough has limited efficacy resulting in decreased quality of life. It is well known that patients with asthma or eosinophilic bronchitis get improved their cough symptom with inhaled corticosteroid (ICS) treatment. What about the patients with non-asthmatic cough or unexplained chronic cough? While current guidelines recommend ICS, the research evidence for this intervention is conflicting.

Key Words: Chronic cough, Cough variant asthma, Non-asthmatic eosinophilic bronchitis, Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Ina Jeong, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, National Medical Center, Euljiro 245, Jung-gu, Seoul 04564, Korea
Tel: +82-2-2260-7323, Fax: +82-2-2260-7281, E-mail: inajeong@gmail.com

1. 서론

Chronic cough는 8주 이상 지속되는 기침으로 성인에서 유병률 5～10%의 비교적 흔한 호흡기 질환이다[1]. 환자의 삶의 질을 저해하는 만성기침의 병태생리 및 원인질환의 진단 및 치료에 관한 지침이 국내외에서 다양하게 제시되어 왔다. 기존의 해부학적 원인질환을 진단하는 접근으로부터, 최근에는 병태생리학적으로 다양한 원인에 의해 유발된 기침반사의 과민성이 특징이라는 개념도 제시되고 있다[2-4]. 만성기침의 치료에서 흡입스테로이드는 천식관련 만성기침이나 호산구기관지염에서 효과적인 것으로 알려져 있다. 그렇다면 비천식성 만성기침이나 충분한 진단검사 후에도 잘 진단되지 않는 특발성만성기침의 경우에 흡입스테로이드의 효과는 없는 것일까? 이번 종설에서는 만성기침, 특히 비천식성 만성기침의 치료에서 흡입스테로이드의 역할 및 위상, 치료효과에 대해 살펴보고 제안하고자 한다.

2. 본론

만성기침의 진단 과정에서 자세한 병력 청취, 신체검진, 단순 흉부 X선 검사는 필수적이다. 이 과정에서 기침을 유발할 수 있는 특정 호흡기질환이나 흡연, ACEi 복용 등의 유발 원인에 의한 기침을 감별할 수 있기

때문이다[5-7]. 단순 흉부 X선 검사가 정상인 경우 만성기침의 원인으로 상기도기침증후군, 기침형 천식, 위식도역류질환 등의 유병률이 흔하다. 따라서 흉부 X선 검사가 이상이 없는 환자에서는 다음으로 천식과의 관련성 및 호산구성 기도질환과의 관련성 여부를 평가하여 이들 질환을 감별하는 것이 중요하다. 호산구성 기도질환에는 기관지천식, 기침변이형 천식, 호산구기관지염 등이 포함되고, 그 외에는 호산구 염증과 관련없는 기관지염과 특발성만성기침이 있겠다. 위식도역류질환에 의한 만성기침의 경우 전체의 5～10% 정도로 추정하나 ICS의 효과를 보기 위한 연구는 거의 없어 제외하고 상기도기침증후군, 비천식성 호산구기관지염에 의한 만성기침 및 특발성만성기침에서 ICS의 효과를 살펴보도록 하겠다.

1) 상기도기침증후군

만성부비동염에서 intranasal steroid는 전통적으로 효과적임이 알려져 왔고, 내과적 치료 option으로 제시되고 있다[8,9]. 우리나라 만성기침의 치료 연구에서도 부비동염의 경우 전체의 15% 정도였고, ICS의 효과가 90%에서 있음을 보여주었다[10]. 또한 흉부엑스레이 및 메타콜린유발검사에서 다른 질환을 배제한 만성기침환자에서, 최종 진단으로 상기도기침증후군 및 특발성기침으로 진단한 환자들에서 2주 동안 ICS치료를 했을 때 큰 부작용 없이 개선을 보여준 연구도 있다[11]. 결핵및호흡기학회에서는 상기도기침증후군 환자에서 기침의 호전을 위해 비강분무스테로이드제와 경구항히스타민제 사용을 권장한다[6].

2) 호산구성기도질환

스테로이드의 경험치료로 반응을 보이는 만성기침의 경우 호산구염증이 기도에 존재하는 지표라는 전문가 의견이 발표된 바 있다[4,12]. 호산구 기도질환은 보고마다 다르나 만성기침의 원인으로 5%에서 많게는 13% 정도에서 보고하고 있다[13,14]. ACCP guideline에서는 eosinophilic airway disease를 아토피, 기도과민성, 기침반사 증가, 객담호산구 증가 등, 여러 특성에 의해 분류하여 진단에 도움을 받고자 하였고, 이들 질환군의 공통적인 특징은 스테로이드에 치료효과가 좋다는 것이다[15]. 이들 중 천식 및 기침형 천식을 제외한 non-asthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB, 비천식성호산구기관지염)은 기도내 호산구염증을 증명해서 진단한다. 진단기준은 정상 폐기능검사 결과 및 기도과민성이 없는 환자에서 유도객담검사에서 호산구 수치가 3% 이상, 최근에는 FENO 검사에서 30 ppb 이상으로 상승된 경우로도 진단하며, 유발 원인은 미상이나 occupational sensitizer 또는 inhaled allergen에 노출과 관련된 기도염증이라는 가설이 있다[13]. 면역병리적으로 호흡기계 샘플에서 eosinophilia 소견이 관찰되며 기저막비후 소견이 특징이다. 임상경과는 비교적 양호하여 10년간 관찰하였을 때 대부분 호전되었으나, 일부에서 기도과민성으로 진행한다는 보고도 있다[13,15]. 성인 NAEB 환자를 대상으로 ICS 및 bronchodilator, leukotriene receptor antagonist (LTRA), oral steroid 등의 치료제를 사용했을 때 기침의 호전을 판정하고자 한 메타분석연구를 살펴보면 ICS로 치료했을 때 cough severity score인 cough VAS score가 대부분 감소된다는 6개 연구였고, LTRA 추가 여부와 관계없이 budesonide를 투약한 양 군에서 모두 기침점수가 감소했다[16]. 따라서 ACCP guideline 및 호흡기학회 기침지침 모두 호산구기관지염에 의한 만성기침의 일차치료로 흡입스테로이드를 권고하고 있다[6,16].

3) 특발성/난치성 만성기침

Unexplained cough 또는 idiopathic cough에 대해 2016년 CHEST 지침에서 기도과민성과 호산구염증이 없는 경우 ICS를 처방하지 않을 것을 전문가 의견으로 권고한 바 있다[17]. 그러나 그 근거가 된 연구는 여러 가지 약점을 가지고 있는데 연구 참가자 수가 적고(N=44), 장기간 기침 환자(대조군 11.8년, budesonide군 9.8년)를 포함했기 때문일 수 있다[18]. 또한 스테로이드 치료에 내성을 보이는 호중구성 기도 염증을 가지고 있을 확률이 높은 ex-smoker가 각 군에 29%, 26%였으며, 2주 치료 후 cough VAS score가 기저 대비 50% 이하로 줄어드는 환자의 숫자는 budesonide 투여군에서 19%, 위약군에서는 0% 빈도로 관찰되어 ICS군에서 임상적인 기침 개선을 경험하는 환자들이 통계적으로 유의하게 많았는데도(p=0.028, chi-square test) 논문에

이를 명시하지 않았다[19]. 그리하여 이 권고사항은 그 근거가 미약하며 또한 동일한 ACCP 지침의 두번째 권고사항으로 therapeutic corticosteroid trial을 시도해볼 것을 권고하고 있어 모순된다고 할 수 있다[17]. 우리나라에서 시행된 연구로는 특발성만성기침 환자에서 큰 부작용 없이 흡입스테로이드 치료효과를 보여주었고[11], 또다른 연구에서 특발성만성기침에서 흡입스테로이드와 코데인의 효과를 2주간 치료 뒤 비교했을 때 양 군에서 잔여기침분율 유의한 차이가 없었고, 부작용은 유의하게 코데인 군에서 많았다[20]. 서양에서 시행된 연구로는 2004년 Chaudhuri 등이 발표한 논문에서 88명의 비특이적 만성기침 환자에서 단기간 동안 고용량 흡입형 코르티코스테로이드(fluticasone 500 mg 하루 2회)를 2주간 투약하였을 때 cough VAS score가 유의하게 개선되는 효과를 보였다[21]. 또한 2007년 Ribeiro 등의 연구에서도 고용량 흡입형 코르티코스테로이드(beclomethasone 500 mg 하루 3회)를 2주간 투약하였을 때 cough VAS score와 증상 일기(symptom diaries) 점수가 유의하게 호전되는 효과를 보였다[22]. 메타분석연구에서는 분석에 포함된 연구들의 특성이 너무 다양하다는 약점은 있지만, 역시 만성기침에서 ICS의 적절한 치료효과를 보여주었다[23]. 이와 같이 많은 연구들에서 기도과민성과 호산구염증이 증명되지 않거나 불분명한 환자들이 ICS에 효과가 보이는 경우가 있었고, 일선 진료 현장에서 모든 검사를 시행할 수는 없기 때문에 이러한 therapeutic ICS trial을 권고했을 것으로 보인다.

3. 결론

흡입스테로이드는 여러 연구에서 천식을 비롯한 호산구기도질환 뿐만 아니라 상기도기침증후군 및 비천식성 기관지염, 특발성만성기침에서도 특기할 만한 부작용 없이 증상 호전 효과를 보여주었다. 단기간의 흡입스테로이드는 부작용은 적은 반면에 비용/효과 면에서 우수한 효과를 기대할 수 있다. 따라서 비천식성 만성기침 환자에서 흡입스테로이드는 효과적인 경험적 치료제로 고려될 수 있겠다.

References

1. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2015;45:1479-81.
2. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet 2008;371:1364-74.
3. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? Asia Pac Allergy 2014;4:3-13.
4. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. Eur Respir J 2014;44:1132-48.
5. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129:1S-23S.
6. Joo H, Moon JY, An TJ, Choi H, Park SY, Yoo H, et al. Revised Korean cough guidelines, 2020: recommendations and summary statements. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2021;84:263-73.
7. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J 2020;55:1901136.
8. Benninger MS, Anon J, Mabry RL. The medical management of rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:S41-9.
9. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. Clin Exp Allergy 2004;34:1395-400.
10. Lee KH, Jang SH, Lee JH, Eom KS, Bahn JW, Kim DG, et al. The role of inhaled corticosteroid in the management of chronic cough. Tuberc Respir Dis 2006;60:221-7.
11. Hong JY, Kim JH, Park S, Hwang YI, Jung KS, Jang SH. Efficacy and predictors of response to inhaled cortico-

steroid treatment for chronic cough. Korean J Intern Med 2019;34:559-68.
12. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. Lancet 2008;371:1375-84.
13. Joo JH, Park SJ, Park SW, Lee JH, Kim DJ, Uh ST, et al. Clinical features of eosinophilic bronchitis. Korean J Intern Med 2002;17:31-7.
14. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:406-10.
15. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129:116S-21S.
16. Côté A, Russell RJ, Boulet LP, Gibson PG, Lai K, Irwin RS, et al. Managing chronic cough due to asthma and NAEB in adults and adolescents: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2020;158:68-96.
17. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:27-44.
18. Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J, et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. Can Respir J 1999;6:323-30.
19. Jang SH. Misunderstandings and truth about chronic cough. Korean J Med 2017;92:506-13.
20. Han B, Jang SH, Kim YJ, Park S, Hwang YI, Kim DG, et al. The efficacy of inhaled corticosteroid on chronic idiopathic cough. Tuberc Respir Dis 2009;67:422-9.
21. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1063-70.
22. Ribeiro M, Pereira CA, Nery LE, Beppu OS, Silva CO. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:61-8.
23. Lee SE, Lee JH, Kim HJ, Lee BJ, Cho SH, Price D, et al. Inhaled corticosteroids and placebo treatment effects in adult patients with cough: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:856-70.

VI ICS for Non-asthmatic Chronic Cough (Con)

김성경

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 호흡기내과

There are no standard guidelines for the management of non-asthmatic chronic cough (NACC), and in particular, the use of inhaled corticosteroid (ICS) for cough control in NACC has some controversies so far. Although several clinical studies have reported that the use of ICS in NACC is effective to cough control, a closer look at those studies shows that a number of patients with factors that can respond well to ICS are included in the treatment group. It is considered that recommending the use of ICS for cough control in NACC based solely on the results of these studies might be unreasonable. However, it is thought that there is a group in which ICS can be effective for cough control in patients with NACC. It is important to identify the characteristics of the patient group in which ICS can be effective for cough control in NACC through appropriate clinical studies in the future.

Key Words: Non-asthmatic chronic cough, Treatment, Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Sung Kyoung Kim, M.D., Ph.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea
Tel: +82-31-249-8204, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: kimskmd@gmail.com

1. 서론

현재까지 알려진 만성기침의 흔한 원인으로는 대표적으로 기침형 천식, 상기도기침증후군(upper airway cough syndrome, UACS), 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 그리고 비천식성 호산구성 기관지염(non-asthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB), 이 네가지 질환이 있다[1,2]. 각각의 질환별로 치료 가이드라인이 잘 알려져 있으며 실제 임상에서도 이러한 치료 가이드라인이 널리 이용되고 있다[1-6]. 예를 들면 기침형 천식에서는 inhaled corticosteroid (ICS)와 leukotriene receptor antagonist (LTRA)가 주된 치료제로 이용되고 있고, NAEB의 치료에 있어서는 역시 ICS가 주된 치료제로 이용되고 있다. 하지만 eosinophilic airway inflammation이 없는 non-asthmatic chronic cough의 치료에 대해서는 아직도 정립된 가이드라인이 없으며, 특히 ICS의 역할에 대해서는 이견이 많다. 본 원고에서는 non-asthmatic chronic cough에서 ICS의 역할에 대해 CON의 측면에서 다루어 보고자 한다.

2. 본론

Non-asthmatic chronic cough에서 'non-asthmatic'의 정의는 어떻게 내려야 하는가? 여러가지로 정의될 수 있겠으나 non-asthmatic은 정상의 기도과민성, 다시 말해서 기도과민성이 없는 것으로 정의할 수 있겠다. 이러

한 정상의 기도과민성에 대해서는 ATS와 ERS 모두에서 PC_{20}값을 16 이상으로 정의하고 있다[7,8]. 즉 non-asthmatic은 PC_{20}값이 16을 넘는, 즉 기도과민성이 없다는 것으로 정의할 수 있겠다. 이런 관점에서 non-asthmatic chronic cough은 GERD, UACS, NAEB, 그리고 주로 일본에서 연구가 이루어진 아토피성 기침(atopic cough), 마지막으로 충분한 검사에도 원인을 찾지 못하고 계속되는 기침의 경우인 특발성 만성기침이 있다. 이 중에서 NAEB와 atopic cough는 eosinophilic airway inflammation과 연관된 만성기침으로 ICS에 반응을 잘 하는 것으로 이미 알려져 있어서 이 두가지는 제외하고 논의하고자 한다.

1) Cough mechanism in non-asthmatic chronic cough

(1) GERD에서의 기침의 기전

GERD에서의 기침은 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter, LES)의 비정상적인 이완(relaxation)으로 역류(reflux)가 일어나는 것으로 알려져 있다[9-12]. GERD에서의 기침에서는 이러한 역류에 의한 역류물(refluxate) 자체가 상부식도괄약근(upper esophageal sphincter, UES)을 통하여 상부기도를 자극하여 기침을 유발하는 경우가 있겠고, 이를 reflux theory라고 부른다[12]. 또, 다른 기전으로는 esophageal-bronchial cough reflex라고 부르는 neural reflex mechanism, 즉 stomach에서 lower esophagus로의 역류가 vagal neural pathway를 통하여 cough reflex를 유발하는 reflex theory가 있겠다[12]. 이렇게 식도의 자극이 기관지까지 이어져 기침을 유발하는 기전에 대한 설명으로는 태생학적으로 esophagus와 tracheobronchial tree가 공통적으로 foregut에서 유래하고 esophagus와 bronchial tree 모두 vagus nerve를 통한 자율신경계의 자극을 받기 때문으로 알려져 있다[13]. 정리하면 GERD에서 기침의 기전으로는 reflux에 의한 직접적인 자극과 reflex에 의한 간접적인 자극에 의해서 기침이 일어난다고 요약할 수 있다. 이러한 기침의 기전을 보이는 GERD에서 ICS를 쓰는 것이 과연 효과가 있을지는 의문이다.

(2) UACS에서의 기침의 기전[14]

첫번째로는 잘 알려진 바와 같이 post-nasal drip (PND) theory이다. PND가 nasopharynx를 직접적으로 자극하여 pharynx나 larynx에 분포해 있는 afferent nerve system의 자극을 유도하여 기침을 유발하는 것이다. 하지만 UACS의 약 20%에서만 만성기침을 호소하는, 즉 UACS으로 진단된 만성기침이라고 하더라도 약 20%에서는 PND를 인지하지 못하는 asymptomatic rhinosinusitis가 있어 PND theory 하나만으로 UACS에서의 기침 기전을 설명하기에는 약간의 무리가 있다. 두번째로는 airway inflammation이다. 자극에 의한 airway sensitization이 증가되는 것인데, 이러한 airway inflammation은 크게 두가지로 일어난다고 알려져 있다. PND 자체가 직접적으로 airway로 micro- 또는 silent aspiration을 일으켜서 airway inflammation이 일어난다고 하는 가설이 있고, 또한 만성적인 기침 자체로 반복적인 자극에 의해서 기도 점막의 손상을 유발하여 airway inflammation이 일어난다는 것이다. 세번째로는 cough reflex의 민감도 자체가 증가되어서 기침을 유발한다고 알려져 있다.

(3) 특발성 만성기침에서의 기침의 기전

특발성 기침에서의 기침의 기전은 한마디로 요약하면 아직 잘 모른다라고 할 수 있다. 하지만 최근의 여러 연구들에서는 특발성 기침의 기전을 cough hypersensitivity syndrome으로 설명하고 있다[15]. 즉 cough reflex의 비정상적인 neuropathophysiology로 인해서 cough reflex의 민감도 자체가 증가되어 있다는 것이다. 하지만 이에 대해서는 아직 추가의 연구가 더 필요한 실정이다.

하지만 위에 언급한 기침의 기전들에 대한 내용은 아직도 확실히 정립된 것은 아니며 또 서로 겹치는 부분도 있어 이에 대해서는 추가의 연구가 더 필요하겠다[16].

2) Clinical trials of ICS use for cough control in non-asthmatic chronic cough

(1) ICS use in GERD

GERD로 인한 만성기침에서 ICS의 효과를 직접적으로 본 임상연구는 아직 없다. 하지만 간접적으로 GERD에서 ICS의 효과를 예상해 볼 수 있는 연구가 있는데, Barrett's esophagus와 LES의 relaxation을 유발하는 약물과의 연관성을 본 연구이다[17]. Barrett's esophagus는 하부식도의 normal squamous epithelium이 intestinal metaplasia를 통하여 columnar cell로 변형된 상태를 의미한다. Barrett's esophagus의 원인으로는 여러가지가 있겠지만 GERD에 의한 만성적인 tissue injury가 한 원인으로 알려져 있고, LES의 비정상적인 relaxation과도 연관이 있다고 알려져 있다. 이 연구는[17] 미국 California의 한 보험회사에 가입된 사람들의 전자 데이터베이스를 이용하여 case control study로 진행이 되었는데, ICD 상병코드를 이용하여 case를 Barrett's esophagus로 정의한 421명과 normal control 842명을 비교하였다. 사용한 약제를 비교한 결과에서 ICS를 오래 사용할수록 Barrett's esophagitis의 위험도가 더 높음을 확인할 수 있다. 물론 추가의 연구가 더 필요하겠지만 ICS가 Barrett's esophagus의 원인이 되는 GERD이나 lower esophageal sphincter의 malfunction과 어떤 관계가 있을 수 있음을 유추해 볼 수 있겠다. 또 다른 연구에서는 ICS는 아니지만 경구 스테로이드가 esophageal acid contact time을 증가시킨다는 연구 결과가 있다[18]. 저자들은 이에 대해서 아마도 경구 스테로이드가 LES의 일시적인 relaxation을 증가시키거나 gastric emptying time의 지연(delay)을 유발하여 이러한 결과를 나타내었을 것이라고 설명하고 있다. 한편, ICS 자체도 어느 정도의 systemic effect는 있음이 잘 알려져 있다[19]. 종합해보면 1) GERD에서의 기침의 기전을 고려하고, 2) ICS를 오래 사용할수록 GERD와 관련이 있는 Barrett's esophagus의 위험이 높다는 연구 결과와 3) 경구 스테로이드의 사용이 GERD를 유발할 수 있다는 연구결과, 그리고 4) ICS가 systemic effect를 나타낼 수 있다는 점을 고려할 때 GERD에서 기침의 조절을 위하여 ICS를 사용하는 것은 아마도 효과가 없거나 오히려 GERD을 더 악화시킬 수 있을 것으로 생각된다.

(2) ICS use in UACS & idiopathic chronic cough

GERD에서와 마찬가지로 이 두가지 질환 각각에서 ICS 효과를 본 임상연구는 없었다. 하지만 non-asthmatic chronic cough, persistent chronic cough, idiopathic chronic cough 등의 용어를 사용하여 ICS의 효과를 본 몇몇의 임상시험이 있고, 이들 연구에서는 모두 ICS의 사용이 효과가 있다고 결론을 짓고 있다. 하지만 연구결과를 그대로 임상에 적용시키기에는 몇가지 문제점이 있어 각각의 연구들을 자세히 알아보고자 한다.

① Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1063-70.

이 연구는[20] 1년 이상의 만성기침 환자를 대상으로 double-blind randomized crossover study로 inhaled fluticasone과 placebo를 각각 2주간 사용하고 2주 washout phase를 거쳐서 crossover한 후 다시 2주간 더 투여하였다. 연구 종료 후에는 필요한 검사를 시행하여 환자의 만성기침에 대한 최종 진단이 이루어졌다. 연구의 primary outcome은 cough VAS였다. 결과에서는 inhaled fluticasone 군에서 치료 전보다 치료 후에 cough VAS가 통계적으로 유의하게 감소하였음을 알 수 있다. 하지만 대상 환자들을 보면 최종 진단이 기침형 천식이 13명, 전체의 약 15%였고, eosinophilic bronchitis가 5명으로, 이 둘을 합치면 약 20%의 환자가 eosinophilic airway inflammation이 있는 만성기침 환자였다. 또한 전체 환자의 약 20%에서 Specific IgE가 양성이었다. 이 외에도 eosinophilic airway inflammation의 marker로 알려진 exhaled NO가 이 연구에서는 cutoff 값이 9 ppb로 되어 있는데, 전체 평균이 10.4 ppb로 유의하게 상승되어 있었다. 그리고 induced sputum으로 확인한 eosinophilic cationic protein (ECP)의 전체 평균이 1,082 ng/mL로 정상의 약 3배 가까이 증가되어 있었다. ECP은 호산구성 기도질환에서 기도의 호산구성 염증의 정도와 상관관계가 있음이 잘 알려져 있는 물질이다[21,22]. 이 연구의 결론에서는 chronic persistent cough에서 기침의 원인과 관계없이 ICS가 일부 반응을 한다라고 결론을 짓고 있다. 하지만 약 20%의 환자가 호산구성 기도염증이 의심되었으며, specific IgE 양성인 환자도 20%가 포함되어 있었

다. 또한, 호산구성 기도염증과 관련이 있는 exhaled NO와 sputum ECP가 정상치보다 상승되어 있었다. 이처럼 ICS에 반응이 좋을 만한 환자들, 즉 시험약의 결과에 유의한 영향을 줄 가능성이 있는 요인들을 가진 환자들이 상당수 포함되어 있는 연구라고 할 수 있겠다. 이러한 환자를 대상으로 한 연구의 결과를 근거로 해서 non-asthmatic chronic cough에서 ICS가 효과가 있다라고 할 수 있을지 의문이다.

② Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2005;25:147-52.

이 연구는[23] 2주 이상의 기침 환자를 대상으로 하였는데, inhaled fluticasone과 placebo를 randomized, double-blind로 2주간 투여하였으며 primary outcome은 0～6점까지의 daily cough score였다. 135명의 환자를 randomization하여서 inhaled fluticasone군 65명, placebo군 68명을 비교 분석하였다. 대상 환자들의 기본 특성에서 baseline cough score는 양 군 모두 3.8점이었다. 결과에서 inhaled fluticasone군에서 placebo군보다 cough score가 0.5점 유의하게 감소하였다. 특히 non-smoker 그룹만 따로 분석했을 때에는 그 차이가 0.9점으로 더 컸다. 하지만 대상 환자들의 기본 특성을 좀 자세히 살펴보면 8주 이상의 만성기침 환자의 숫자는 placebo군에서 9명(약 13%), fluticasone군에서는 4명(약 6%) 밖에 되지 않았다. 또한 양 군 모두에서 상당수가 폐기능 검사에서 기도과민성이 확인되었으며(fluticasone군 40%, placebo군 28%) allergy 검사에서 양성을 보였다(fluticasone군 22%, placebo군 25%). 앞의 연구와 마찬가지로 시험약의 효과에 유의한 영향을 줄 수 있는 요인을 가진 환자들이 많게는 40%씩이나 포함되었다는 것은 연구의 결과를 재고해 보아야 할 것으로 생각된다. 또, 다른 고려해봐야 할 부분은 연구의 결과이다. Cough score를 0～6점으로 나누었는데 통계적으로는 유의한 결과를 얻었다고는 하지만 1.4점과 1.9점의 차이, 0.5점의 차이가(non-smoker에서는 0.9점의 차이) 실제 임상적으로도 과연 유의하다고 할 수 있을지는 의문이다. 대조군이 일반적인 진해제도 아니고 placebo를 준 것임을 고려한다면 좀 더 차이를 보여야 임상적으로 받아들일 수 있지 않겠는가? 연구의 결론에서 저자들은 inhaled fluticasone이 특히 비흡연 성인에서 기침을 감소시킨다라고 결론을 내리고 있었다. 하지만 앞서 언급한 것처럼 만성기침의 환자 비율이 너무 적고, ICS의 효과에 영향을 줄 만한 요인을 가진 환자들이 상당수 포함되어 있으며, cough score 0.5점 또는 0.9점의 차이가 과연 임상적으로도 의미가 있는 차이인지 다시 한번 생각해 볼 필요가 있겠다는 점에서 이 연구의 결과를 가지고 non-asthmatic chronic cough에서 기침의 조절을 위해 ICS를 처방할 수 있을지는 좀 더 고민이 필요하겠다.

③ High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:61-8.

이 연구에서는[24] 8주 이상의 만성기침 환자를 대상으로 2주간의 inhaled beclomethasone (1,500 μg/d)과 placebo를 비교하였다. 결론에서 저자들은 high-dose inhaled beclomethasone이 기침을 유의하게 감소시켰다고 보고하였다. 하지만 이 연구에서도 ICS에 반응이 좋을 만한 환자들이 포함이 되었다. 양 군 모두에서 PC_{20} 값이 의미 있게 낮았고(ICS군: 5.35±3.2 mg, placebo군: 4.56±3.7 mg), atopy가 있는 환자가 ICS군에서는 50%, placebo군에서는 55%였다. 즉, 시험약인 ICS의 치료에 영향을 줄 만한 요인들이 완전히 배제되지 않은 임상 연구라고 할 수 있겠다.

④ Efficacy and predictors of response to inhaled corticosteroid treatment for chronic cough. Korean J Intern Med 2019;43:559-68.

이 연구는[25] 8주 이상의 만성기침 환자를 대상으로 placebo군이 없는 prospective observational study로 진행이 되었는데 모집된 대상자들을 2주 동안 ICS (fluticasone) 치료를 하고, 그 후에는 추가 치료에 동의한 대상자들에 한해서 2주 더 연장 치료를 하였다. 이 연구에서는 PC_{20}값이 8 미만인 환자들은 제외하였다. 즉, PC_{20}값이 8～16인 경계성의 기도과민성이 있는 환자들은 포함이 되었다. Primary outcome으로는 치료 2주 후 baseline 대비 기침의 percentage로 하였다. 0%는 기침이 다 사라진 것이고, 50% 미만의 기침이 남아 있으면 good re-

sponse, 50% 이상의 기침이 남아 있으면 poor response로 정의하였다. 대상자들은 UACS과 unexplained chronic cough로 나누었는데, UACS은 PNS x-ray에서 mucosal thickening이 있거나 2개 이상의 rhinitis sx이 있는 경우로 정의하였고, 그 외의 경우는 unexplained chronic cough로 정의하였다. UACS 68명, unexplained chronic cough 33명, 총 101명의 환자로 연구를 진행하였으며, 대상 환자 중에서 cold air exposure에 의해서 기침이 악화된다는 환자가 전체 환자의 약 75%를 차지하였다. 결과에서는 2주 동안의 ICS 치료 후 남아 있는 기침의 정도는 UACS에서는 중앙값으로 40%, unexplained chronic cough는 50%였다. 하지만 2주간 ICS 치료 후 50% 미만의 기침이 남아 있는 경우, 즉 good response가 전체의 67.3%였고, 기침의 duration과 치료 후 기침의 정도를 비교해 보면 기침의 duration이 짧을수록 치료 후 남아 있는 기침의 정도는 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다. 논문에서는 추가로 poor response에 대한 다변량분석 결과도 보여주고 있는데 cold air exposure에 기침의 악화가 없는 경우가 poor response와 연관이 있는 것으로 확인이 되었다. 즉, cold air exposure에 기침의 악화가 있을수록 ICS에 반응을 잘 한다라는 것이다. 또한 2주 ICS 치료 후에 2주 더 연장치료를 한 환자들에서 기침의 기간이 52주 이상으로 길수록 기침이 더 유의하게 감소하였음을 확인하였다. 그래서 이 연구에서는 UACS과 unexplained chronic cough에서 ICS가 modest한 efficacy가 있으며 기침의 기간이 긴 경우에는 연장치료를 해 볼 수도 있다고 결론을 짓고 있다. 하지만 몇 가지 고려해야 할 부분이 있는데, 첫번째로는 기도과민성의 제외기준을 PC_{20} 8.0 mg/mL로 정하고 이 미만의 경우를 제외하였다는 점이다. 즉, PC_{20}값이 8~16인 borderline의 기도과민성이 있는 환자들은 연구에 포함되었을 가능성이 있다. 또한 cold air exposure에 기침이 악화되는 환자의 비율이 전체의 약 75%였다. Cold air는 indirect한 bronchial provocation stimuli 중의 하나로 알려져 있고[26], 기관지유발검사의 ERS guideline에서도 indirect airway challenge test로 cold air challenge를 소개하고 있다[27]. 한 연구에서는 cold air가 cough trigger로써 유의한 상관관계가 있었고 기도과민성과도 유의한 관계를 보였음을 보여줌으로써 cold air에 노출될 때 기침이 유발되는 것이 cough variant asthma를 진단하는 하나의 sign이 될 수 있겠다는 가능성을 제시하였다[28]. 즉 cold air exposure에 기침을 한다는 것은 기도과민성이 있음을 의심해 볼 수 있으며 ICS에 반응이 좋을 것이라는 예측도 간접적으로 해볼 수 있겠다. 종합하면 ICS에 좋은 반응을 보일만한 환자들이 상당수 포함이 되어 있다고 생각할 수 있겠고, 이전의 연구들처럼 ICS의 치료 효과를 보는 연구에 ICS의 치료반응에 유의한 영향을 줄 만한 요소들이 완전히 배제가 되지 않은 연구로 생각된다.

앞에서 언급한 연구들은 만성기침에서 ICS의 효과를 본 연구들인데 비교적 mild하거나 borderline이기는 하지만 ICS의 효과에 영향을 줄 가능성이 있는 기도과민성을 가진 환자들이 대상군에 포함이 되어서 그 연구들의 결과를 100% 믿기에는 좀 아쉬운 부분이 있다. 그러면 기도과민성을 확실하게 배제한 연구는 없는가?

⑤ The effect of inhaled corticosteroid on chronic idiopathic cough. Tuberc Respir Dis 2009;67:422-9.

이 연구는[29] 3주 이상의 기침을 호소하는 비흡연 성인을 대상으로 한 연구이고 대부분의 inclusion/exclusion criteria는 이전 연구들과 비슷하였다. 하나 눈 여겨 볼 부분은 PC_{20}값이 25 미만인 환자는 제외하여서 기도과민성을 완전히 배제했다고 할 수 있겠다. 연구 디자인은 prospective randomized controlled study로 inhaled fluticasone과 일반적인 진해제를 비교하였다. 연구기간은 2주였고, primary outcome은 치료 2주째 baseline 대비 기침의 percentage로 하여서 ICS 38명, 대조군은 39명이 등록되었다. 결과에서는 2주간 치료 후에 양군 간의 남아 있는 기침의 percentage는 ICS군은 41%, control군은 32.4%로 유의한 차이는 없었다. 그래서 이 연구에서는 chronic idiopathic cough에서(allergic study에 대한 data가 없기는 하지만, PC_{20}값이 25 미만인 환자들은 제외하였으니 non-asthmatic idiopathic chronic cough라고 할 수 있겠다.) 단기간의 ICS 치료의 효과는 일반적인 진해제와 차이가 없다라고 결론을 내리고 있다.

최근 성인 기침 환자를 대상으로 ICS의 효과를 연구한 메타분석 결과가 보고되었다[30]. 8주 이상의 만성기침 환자를 대상으로 한 연구는 위에 언급한 연구들을 포함해서 모두 6개의 연구가 분석되었는데, ICS는 placebo보

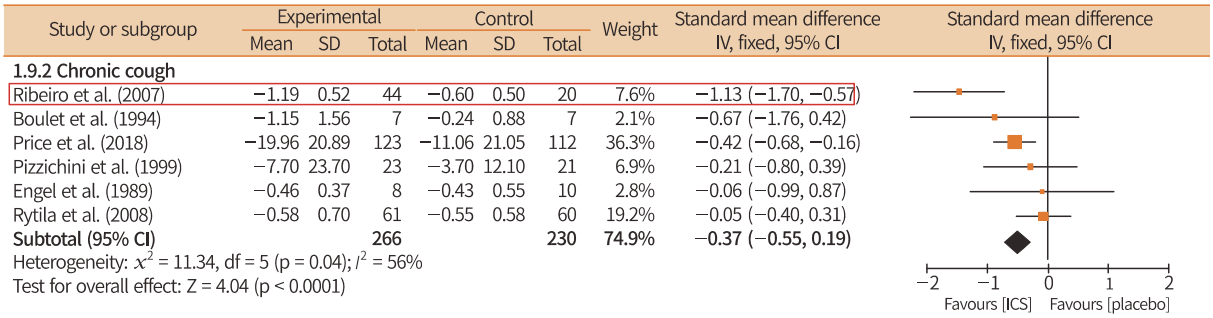

Figure 1. Forest plot of ICS treatment effects stratified by cough duration. Orange squares indicate effect size and weight of each study for standard mean differences. Black diamond represents the pooled effect size and 95% CI. SD, standard deviation; CI, confidence interval; ICS, inhaled corticosteroids. (Modified from reference 24).

다는 약간 우월한 효과가 있음을 보고하였다(Figure 1). 하지만 기도과민성이 있는 환자들이 대부분 포함되었던 연구를(red box in Figure 1)[24] 제외한다면 ICS와 placebo에 대한 효과의 차이는 좀 더 감소할 것으로 생각된다.

3) Recommendation of major guideline for ICS use in chronic cough

ACCP guideline에서는 기도과민성이 없거나 eosinophilia 검사(sputum eosinophils, exhaled NO)에서 음성인 환자들에서는 ICS를 쓰지 말 것을 권고하고 있다[31]. ERS guideline에서는 단기간(2～4주) ICS를 권고하고 있는데, 그 근거수준이 낮다(strength of recommendation: conditional, level of evidence: low)[6]. 또한 추가의 단서를 붙이고 있는데, asthmatic cough (또는 airway eosinophilic inflammation)에서 이익이 있으니 asthmatic cough에서 경험적으로 쓸 것을 권고하고 있다.

3. 결론

현재까지의 연구 결과들을 근거로 non-asthmatic chronic cough에서 기침의 조절을 위하여 ICS의 사용을 권장하기에는 연구 결과에서 고민해야 할 부분들이 있는 것으로 생각된다. 하지만 non-asthmatic chronic cough에서도 ICS 치료에 좋은 반응을 보이는 그룹이 있고, 이러한 환자군을 찾는 것이 중요할 것이다. Non-asthmatic chronic cough에서 ICS의 사용을 권장하기 위해서는 보다 명확한 criteria로 ICS의 효과에 영향을 줄 만한 요소들은 완전히 배제한 추가의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Joo H, Moon JY, An TJ, Choi H, Park SY, Yoo H, et al. Revised Korean Cough Guidelines, 2020: Recommendations and summary statements. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2021;84:263-73.
2. Rhee CK, Jung JY, Lee SW, Kim JH, Park SY, Yoo KH, et al. The Korean cough guideline: recommendation and summary statement. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2016;79:14-21.
3. Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, Kantar A, Rubin BK, Weinberger M, et al. Chronic cough and gastroesophageal reflux in children: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2019;156:131-40.
4. Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM; CHEST Expert Cough Panel. Overview of the management of cough: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2014;146:885-9.
5. Côté A, Russell RJ, Boulet LP, Gibson PG, Lai K, Irwin RS, et al. Managing chronic cough due to asthma and NAEB in adults and adolescents: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2020;158:68-96.
6. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J 2020;55:1901136.

7. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J 2017;49:1601526.
8. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
9. Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD-related cough: pathophysiology and diagnostic approach. Curr Gastroenterol Rep 2011;13:247-56.
10. Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. Lung 2008;186 Suppl 1:S29-34.
11. Smith JA, Houghton LA. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. Cough 2013;9:12.
12. Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. Drugs 2013;73:1281-95.
13. Sadler TW. Langman's medical embryology. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
14. Lucanska M, Hajtman A, Calkovsky V, Kunc P, Pecova R. Upper airway cough syndrome in pathogenesis of chronic cough. Physiol Res 2020;69:S35-42.
15. Song WJ, Chang YS. Cough hypersensitivity as a neuro-immune interaction. Clin Transl Allergy 2015;5:24.
16. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? Asia Pac Allergy 2014;4:3-13.
17. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Buffler PA. Barrett's esophagus and medications that relax the lower esophageal sphincter. Am J Gastroenterol 2006;101:937-44.
18. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. Chest 2002;121:625-34.
19. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefler SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. J Allergy Clin Immunol 2003;112:S1-40.
20. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1063-70.
21. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. Clin Exp Allergy 1998;28:233-40.
22. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. J Allergy Clin Immunol 1997;99:539-44.
23. Ponsioen BP, Hop WC, Vermue NA, Dekhuijzen PN, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2005;25:147-52.
24. Ribeiro M, Pereira CA, Nery LE, Beppu OS, Silva CO. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:61-8.
25. Hong JY, Kim JH, Park S, Hwang YI, Jung KS, Jang SH. Efficacy and predictors of response to inhaled corticosteroid treatment for chronic cough. Korean J Intern Med 2019;34:559-68.
26. Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier LB, Broide DH, Khurana Hershey GK, et al. Middleton's allergy: principles and practice. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
27. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. Eur Respir J 2018; 52:1801033.
28. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Osman N, Oguma T, Nagasaki T, Izuhara Y, et al. "Cold air" and/or "talking" as cough triggers, a sign for the diagnosis of cough variant asthma. Respir Investig 2016;54:413-8.
29. Han B, Jang SH, Kim YJ, Park S, Hwang YI, Kim DG, et al. The efficacy of inhaled corticosteroid on chronic

idiopathic cough. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2009;67:422-9.
30. Lee SE, Lee JH, Kim HJ, Lee BJ, Cho SH, Price D, et al. Inhaled corticosteroids and placebo treatment effects in adult patients with cough: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:856-70.
31. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:27-44.

VII Current Issues on the Treatment of Mild Asthma

신은영, 김태범

울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과

As needed low dose ICS/formoterol regimen was recommended as the preferred option in GINA 2021 for patients classified as mild asthma according to the severity classification of the Global Initiative for Asthma. Because this regimen is equivalent to ICS inhalation therapy in the prevention of acute exacerbations and has excellent patient compliance. However, GINA made it possible to select an alternative option in consideration of the individual characteristics of the patient. In this case, it is necessary for the clinician to continuously confirm the use of inhalants to lower the risk of SABA use alone. In addition, patients who used as-needed low-dose ICS/formoterol can use low-dose ICS/formoterol before exercise without additional prescribing SABA to prevent exercise-induced asthma.

Key Words: Mild asthma, As-needed low-dose ICS/formoterol

Corresponding author: Tae-Bum Kim, M.D., Ph.D.
Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3280, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: tbkim@amc.seoul.kr

1. 서론

세계천식기구(Global Initiative for Asthma, GINA)의 중증도 분류에 따르면 경증 천식(mild asthma)에서 간헐성 천식과 경증 지속성 천식을 더 이상 구분하지 않기로 하였다. 이는 경증 천식 환자에서도 중증이나 치명적인 악화를 경험할 수 있으며, 이는 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS) 치료를 통해 낮출 수 있어 속효성 베타-2작용제((short-acting beta2-agonist, SABA)를 완화제로 사용하였던 일주일에 두 번 이하의 자의적인 증상이 있는 환자 역시 ICS를 사용하도록 권고하였기 때문이다. 경증 천식은 전체 천식 환자의 50～75%에 해당할 정도로 그 빈도가 높다. 경증 천식 환자라 하더라도 심각한 천식 악화의 위험성은 항상 존재하며, 응급실을 방문하는 급성 천식 악화의 30～50%는 경증 천식에 해당하는 환자에서 발생한다[1]. 그럼에도 불구하고 경증 천식 환자는 평소 증상이 잘 조절되는 것처럼 보이기 때문에, 흡입기 사용이나 지속적인 진료에 대한 순응도가 떨어질 수 있다. 이에 필요 시 사용하는 흡입 스테로이드/포모테롤(as-needed ICS/formoterol)이 규칙적으로 ICS를 흡입하며 필요 시 SABA를 사용하는 요법에 비하여 중증 천식 악화를 증가시키지 않는다는 연구 결과를 바탕으로 2021 GINA 가이드라인이 개정되었다. 경증 천식에 대한 패러다임을 바꾼 연구들에 대하여 훑어보고 현재의 치료 근거에 대하여 살펴보고자 한다.

2. 본론

천식 치료의 주요 목표는 증상 조절의 달성, 정상적인 활동 수준의 유지, 악화 위험 및 지속적인 기류 제한,

약물 부작용의 최소화이다. GINA에서는 환자가 최소한의 효과적인 치료를 받을 수 있도록 증상 조절 정도에 따라 치료를 증감하는 5단계 접근법을 권고하고 있다. 2018년 GINA 가이드라인에서는 천식 1단계에서는 SABA, 천식 2단계에서는 low dose ICS를 유지하며 증상 완화제로 SABA를 사용하도록 하였다. 그러나 2019 GINA 가이드라인은 더 이상 SABA 단독 요법을 쓰지 않도록 권고하였다. 반복적으로 자주 SABA를 쓰다 보면 β-수용체의 하향 조절 현상, 반동성 과민반응, 알레르기 반응 등이 증가하며, 1년에 SABA를 2통 이하 사용한 군과 비교했을 때, 3통 이상 사용한 군에서 천식 악화 위험 및 사망 위험이 증가하였고, SABA 사용이 증가할수록 위험이 높아졌다는 연구 결과가 발표되었다[2]. 경증 천식 환자도 SABA와 ICS를 병용하면 severe asthma related event (SARE) 발생률이 유의하게 감소하였다[3]. ICS를 병용하면 경구 스테로이드 용량을 줄일 수 있었고 폐기능도 유의하게 호전되었다. 그러나 효과적인 약물이 있음에도 불구하고 천식이 제대로 조절되지 않는 것으로 나타났다. 천식 관리의 중요한 문제는 유지 약물 요법에 대한 일반적으로 불량한 순응도 때문이다. 많은 환자들은 증상과 악화가 있음에도 불구하고 천식이 조절된 것으로 간주하고 심각하지 않다고 생각하기 때문이다[4]. 천식 조절에는 '현재 증상 조절'과 '미래 위험'이 동시에 고려되어야 한다. 이에 경증 천식 환자의 순응도를 높이면서도 치료 효과가 유지되는 방법에 대하여 지속적으로 연구가 이루어져 왔다.

Improving Asthma Control Trial (IMPACT) study는 225명의 경증 지속성 천식 환자들을 ICS 또는 항류코트리엔제를 규칙적으로 투여하는 군, 위약을 투여하는 군 등 세 군으로 나누어 1년간 연구를 진행하였다. 모든 환자들은 경미한 천식 악화 시에는 ICS와 SABA를 함께 투약, 심한 천식 악화 시에는 경구용 스테로이드를 단기간 스스로 투여하도록 교육을 받았다. 연구 결과 증상이 있는 경우에만 ICS와 SABA를 간헐적으로 투여한 군과, ICS나 항류코트리엔제를 지속적으로 투여한 군들 사이에 급성 천식 악화 빈도는 차이가 없었다. 규칙적으로 ICS를 투여한 환자 군에서 객담 호산구, 호기 NO, 기도 과민성 등 기도 염증의 호전이 더 뚜렷했고 증상이 없는 날들이 더 많았지만 급성 천식 발작의 빈도, 천식의 조절 정도, 천식과 관련된 삶의 질 등에서는 간헐적 투여군과 차이가 없었다[5].

SYGMA 1 연구에서는 GINA 2단계의 치료를 필요로 하는 12세 이상의 환자를 대상으로 as-needed low-dose ICS/formoterol (200 μg of budesonide and 6 μg of formoterol)을 투여한 군과 필요에 따라 SABA를 투여한 군, 매일 budesonide 200 μg를 두 번 흡입하고 필요할 때 SABA를 투여한 군으로 나누어 관찰하였다. As-needed low-dose ICS/formoterol을 투여한 군에서 필요에 따라 SABA를 투여한 군과 비교하였을 때, 천식 증상 조절과 급성 악화 예방 효과가 더 뛰어났다. 폐 기능 개선 및 천식 증상 조절은 budesonide를 매일 투여한 군에서 가장 우수하였으나, 급성 악화 발생률에서는 as-needed low-dose ICS/formoterol을 투여한 군이 비열등함을 나타내었다. 또한 as-needed low-dose ICS/formoterol 투여 요법은 budesonide 유지요법과 비교하여 ICS 노출량을 약 5분의 1로 감소시켰다[6]. SYGMA 2에서 역시 경증 천식에서 as-needed low-dose ICS/formoterol 투여 요법이 budesonide 유지요법에 대비하여 하루 ICS 노출은 1/4 가량이며, 급성 천식 악화 예방 효과에서 비열등함을 통계적으로 확인하였다[7].

실제 임상에서 진행된 open label study 역시 as-needed low-dose ICS/formoterol의 사용이 SABA를 필요할 때 사용하는 것보다 우수함을 확인할 수 있었다. Budesonide 유지 요법과 비교하였을 때, as-needed low-dose ICS/formoterol 요법이 역시 급성 악화의 비율에서 비열등함을 나타내었으나 심각한 급성 악화의 수는 오히려 더 낮았다[8]. 이에 as-needed low-dose ICS/formoterol 요법의 우월성을 확인하고자 PRACTICAL study에서는 as-needed budesonide/formoterol (reliever therapy with budesonide 200 μg-formoterol 6 μg Turbuhaler)을 사용하는 군과 매일 budesonide 200 μg를 두 번 흡입하고 필요할 때 SABA를 투여한 군으로 1 : 1로 나누었다. Primary outcome으로 심각한 급성 악화의 횟수를 보았으며, as-needed budesonide/formoterol로 치료받은 환자에서 심각한 급성 악화를 예방하는데 더 우월함을 확인하였다. 환자들이 low to moderate dose의 ICS를 필요로 하는 환자들까지 등록이 된 연구 결과였다. 또한 성별, 나이, FeNO 혹은 혈중 호산구 수치 등 임상 양상에 따라 as-needed budesonide/formoterol 치료의 효과가 달라지지 않음을 확인하여 경증 천식의 표현형과 상관 없이 사용할 수 있음을 확인하였다[9]. 이를 근거로 2020 GINA 가이드라인은 as-needed budesonide/for-

moterol 요법을 더욱 공고하게 권고하였다[10]. 또한 SABA는 운동 전 운동유발천식 증상을 예방하기 위해 사용되었다. 운동 전 as-needed budesonide/formoterol 치료 역시 exercise-induced bronchoconstriction을 SABA와 비교하여 우월한 예방 효과를 나타냈다[11]. As-needed budesonide/formoterol을 사용하던 환자는 운동 전 SABA를 추가로 사용할 필요 없이 as-needed budesonide/formoterol를 추가로 사용하면 된다.

즉, 경증 천식이 있는 성인 및 청소년에서 as-needed low-dose ICS/formoterol을 투여하면 SABA 단독 치료에 비해 중증 악화 위험이 약 2/3로 감소하고, 급성 악화에 대해서는 1일 저용량 흡입 스테로이드보다 열등하지 않았으며, 실제 임상에서는 중증 급성 악화에서 오히려 우월함을 보였다. 필요에 따라 사용하는 SABA가 포함된 규칙적인 매일 저용량 ICS 치료는 천식 증상, 천식 관련 악화, 입원 및 사망의 위험 감소를 줄이는 데 매우 효과적이다. 그러나 지역사회에서 흡입 스테로이드 유지 요법에 대한 순응도가 낮기 때문에 증상 완화를 위해 필요 시 SABA만 복용하게 된다면 환자는 악화될 위험이 증가한다. 2021년 GINA 가이드라인에서 가장 변화된 내용은 증상 완화제로 as-needed low-dose ICS/formoterol 혹은 SABA를 사용하는지에 따라 track 1과 track 2로 나눈 것이다. 천식 1단계에서는 preferred option으로 as-needed low-dose ICS/formoterol을 evidence B로 권고하고 있고, SABA 흡입 시 low dose ICS를 같이 흡입할 것을 alternative option으로 권고하고 있다. 위 연구 결과를 바탕으로 더 이상 SABA 단독을 권고하지 않으며, 순응도를 고려하였을 때 오히려 SABA 단독의 노출 위험을 높일 수 있어 low dose ICS를 매일 사용하는 것을 권고하지 않고 있다. 천식 2단계 역시 preferred option으로 as-needed low-dose ICS/formoterol을 evidence A로 권고하고 있고, low dose ICS를 매일 흡입하며 필요 시 SABA를 흡입할 것을 alternative option으로 권고하고 있다. 다만 alternative option을 선택할 시 임상의는 ICS를 매일 잘 사용하는지에 대하여 지속적으로 확인하여야 한다. 매일 low dose ICS를 사용하는 군에서 천식의 증상 조절이 더 잘 되었다는 연구 결과가 있으며, 이미 low dose ICS를 잘 사용하고 있는 환자에게서 as-needed low-dose ICS/formoterol로 바꾸는 것은 오히려 순응도를 낮출 수 있는 결과를 가져올 수 있기 때문에 track을 2가지로 나누어 권고하였다.

3. 결론

As-needed low-dose ICS/formoterol요법은 경증 천식 환자에서 급성 악화 예방 효과가 ICS와 동등하면서도 환자 순응도는 우수하여 GINA 2021에서는 preferred option으로 권고되었다. 그러나 환자의 개개인의 특성을 고려하여 alternative option을 선택할 수 있으며, 이 경우에는 SABA 단독으로 사용의 위험을 낮추기 위해 흡입제의 사용에 대하여 임상의의 지속적인 확인이 필요하다. 또한 as-needed low-dose ICS/formoterol를 사용하던 환자에서는 운동유발천식을 예방하기 위하여 SABA를 추가 처방할 필요가 없다.

Acknowledgements

This article supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI19C0481, HC20C0076).

References

1. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. J Allergy Clin Immunol 2003;111:263-8.
2. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA

programme. Eur Respir J 2020;55:1901872.
3. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. Lancet 2017;389:157-66.
4. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. NPJ Prim Care Respir Med 2014;24: 14009.
5. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519-28.
6. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. N Engl J Med 2018;378:1865-76.
7. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. N Engl J Med 2018;378:1877-87.
8. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med 2019;380:2020-30.
9. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet 2019;394: 919-28.
10. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the national asthma education and prevention program coordinating committee expert panel working group. J Allergy Clin Immunol 2020;146:1217-70.
11. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. Thorax 2014;69:130-6.

VIII 호흡기 영역에서의 디지털 치료제

신수임

강원대학교병원 호흡기내과

Digital therapeutics (DTx) provide evidence-based medical interventions to patients through software technology. Digital inhalers detect the patient's history of inhaler usage through the sensor attached to the inhaler and afterward save, transmit it to the application which provides alarm, feedback, and education to the patients. Dashboard allows patients to review the saved data and share them with doctors. The main goal of digital inhaler is to improve adherence of inhaler usage. Several studies proved that digital inhaler can improve inhaler adherence, disease control and technique for inhaler usage in asthma or COPD patients. Furthermore, recently one study proposed prediction model of asthma exacerbation based on the combination of patient symptom and inhaler usage history. Digital inhaler is expected to enable provide personalized medicine as well as solving low-adherence problem. In Korea, development and commercialization of digital inhaler would be facilitated based on well formulated approval policies and insurance policies on DTx.

Key Words: Digital therapeutics, Technology, Pulmonary disease, Chronic obstructive, Asthma, Administration

Corresponding author: Sooim Sin, M.D.
Department of Internal Medicine, Kangwon National University, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82-33-258-2066, Fax: +82-33-258-2404, E-mail: sooim216@gmail.com

1. 디지털 치료제의 개요

스마트폰의 개발과 광범위한 보급 및 이를 기반으로 한 디지털 플랫폼의 발전에 힘입어 디지털 기술과 의약품을 접목한 새로운 형태의 의약품인 디지털 치료제가 주목받고 있다[1]. 전통적인 의약품의 관점에서 디지털 치료제는 형체의 부재로 인하여 의약품의 범주에 들지 못하는 것처럼 보일 수 있다. 그러나 기존의 디지털 기기의 역할이 단순 생체 신호의 측정, 수집과 건강 관리의 역할에 제한되었던 것과는 대조적으로 디지털 치료제는 일반적인 의약품과 유사하게 임상시험을 통하여 질병의 치료 및 예방, 관리에 유의한 효과를 거둔 제품이라는 점에서 차별화 된다[2,3]. 이미 중독 및 우울증, 수면장애 등의 정신질환에서는 인지행동치료 방식을 적용한 어플리케이션 기반 디지털 치료제가 임상시험을 거쳐 FDA 허가를 받았고, 재활치료 분야에서 증강현실 기반의 디지털 치료제들에 대한 임상시험이 진행되고 있는 추세이다[4-6]. 또한 만성질환인 당뇨, 고혈압 등에서 생활 습관의 개선과 복약관리를 위한 디지털 치료제 역시 활발히 개발되고 있다[7,8]. 호흡기내과 영역에서도 다양한 분야의 제품들이 개발되고 있으나, 본 원고에서는 주로 흡입기에 증강형으로 적용할 수 있는 디지털 치료제에 대하여 다루어 보고자 한다.

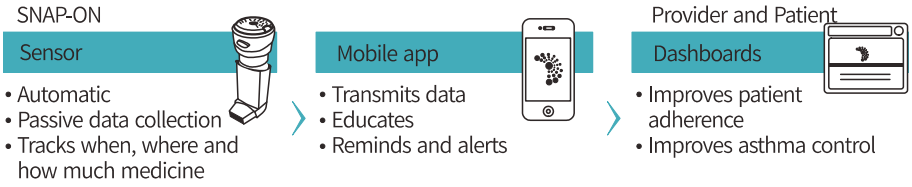

Figure 1. Components of digital inhaler[15].

2. 흡입기 디지털 치료제의 작동원리

흡입기 디지털 치료제는 크게 세 부분으로 구성되어 있는데, 흡입기에 부착되거나 내장된 센서, 모바일 어플리케이션, 그리고 모바일 어플리케이션과 유사하나 해당 정보를 의료진과 공유할 수 있게 접근을 허용하는 소프트웨어인 대시보드(dashboards)가 그것이다(Figure 1). 센서 적용 방식에 따라서 기존 시판되고 있는 흡입기에 별도의 센서와 회로로 설계된 기기를 부착하여 사용하는 add-on 방식과 흡입기 제작단계부터 센서와 회로를 내장한 일체형 스마트 흡입기로 구분할 수 있다. 기기마다 약간의 차이는 있으나 작동원리는 큰 틀에서는 서로 다르지 않다. 흡입기의 센서를 통하여 환자의 흡입기 사용 내역을 감지, 저장 및 어플리케이션으로 전송을 하고 모바일 어플리케이션은 환자에게 알림과 피드백 기능, 교육을 제공하며 대시보드에서는 수집된 정보와 기록을 검토하고 진료 시 의사와 공유가 가능하다[9-11].

3. 호흡기 디지털 치료제의 효과 및 관련 연구

많은 종류의 디지털 치료제가 그렇지만 흡입기 디지털 치료제의 궁극적인 목표 역시 환자의 흡입기 순응도를 높이기 위함이다. 천식이나 COPD 환자에서 흡입기의 실제 순응도는 그 연구에 따라 편차가 있기는 하나 대개 50% 미만으로 보고된다[12]. 이에 수십년간 순응도를 개선하기 위해 다양한 시도와 연구가 있었으며 그 결과물 중 하나가 흡입기에 센서를 적용시킨 제품이다. 단순히 사용 이력에 대한 추적용으로 도입된 첫 제품은 1980년대부터 시작되었으나 어플리케이션과 연동되어 상용화되기 시작한 것은 최근 5년 내의 일이다[13].

대표적으로는 미국 Propeller사에서 여러 흡입기에 각각 적용할 수 있도록 고안한 다양한 형태의 add-on 형식의 디지털 치료제가 있다. 해당 기기는 125명의 천식환자를 대상으로 6개월간 시행된 randomized controlled trial에서 대조군과 비교 시 순응도, SABA의 사용, asthma-free days, asthma control에서 모두 유의하게 실험군에 유리한 결과를 보여주었다(모든 outcome에 대한 $p<0.001$)[14]. 최근에는 real-world에서 진행된 결과도 발표하였는데 495명의 천식 환자를 대상으로 1년간 SABA의 사용을 감시한 결과, 일 평균 SABA의 이용 횟수와 SABA-free days, asthma control에서 모두 대조군에 비하여 실험군에 유의하게 유리한 결과를 보여주었다[15]. 또한 Propeller사에서는 최초로 날짜와 시간뿐 아니라 Global Positioning System (GPS)을 이용해 흡입기가 사용된 장소를 기록하기 시작하였고, 이에 따라서 흡입기가 사용된 시점과 장소의 기후 정보, 미세먼지, 오존 등의 대기오염 정보가 함께 수집되면서 악화 관련 요소를 파악할 수 있게 되었다[16].

흡입기 사용에서 순응도라 함은 경구약제와는 다르게 기기 적용의 테크닉이 적절한지 역시 큰 부분을 차지한다. 연구에 따라 최대 94%의 천식 혹은 COPD 환자가 흡입기를 잘못 적용하고 있다는 보고가 있을 만큼 개선을 요하는 부분이나 실제 환자가 정확히 적용하고 있는지를 진료 시 파악하기는 쉽지 않다[17]. 캐나다 BreatheSuite사의 add-on 기기는 acoustic sensor 등을 이용하여 환자의 MDI 흡입제 사용 테크닉을 평가할 수 있을 것으로 전망한다. 이 기기에서는 분사 전 흔들기(shaking), 분사 시의 흡입기 입구의 조준 각도, 작동과 흡입의 일치(coordination) 그리고 흡입 시간(duration of inspiration) 등을 측정할 수 있다(Figure 2). 검증연구에서(validation study)는 약사가 감지한 것보다 기기가 감지한 테크닉의 오류가 40% 더 많은 것을 보여줌으로써 실제 진료 현장에서 테크닉의 오류를 객관적으로 감지할 수 없었던 한계를 극복할 수 있음을 보여주었다[18].

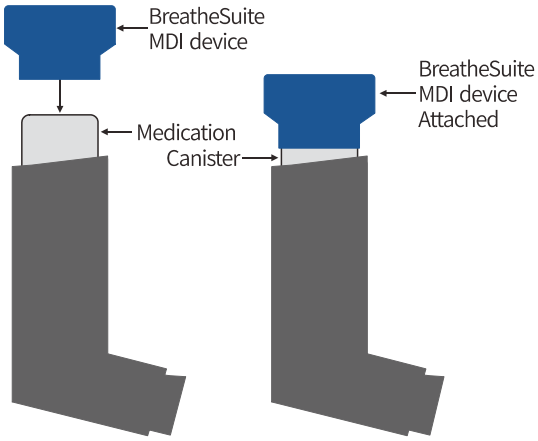

Figure 2. Digital inhaler of BreathSuite[18].

Figure 3. Digihaler® of Teva (reference: https://www.digihaler.com).

이에 따라 앞으로는 단순히 흡입기 적용 횟수에 대한 순응도 뿐 아니라, 환자의 흡입기 적용 테크닉을 세부적으로 감지하고 객관적으로 평가하여 실시간 피드백이 가능할 수 있을 것으로 전망한다.

일체형 스마트 흡입기로는 Teva사의 Digihaler®를 주목해 볼 수 있다. Teva사는 제약회사 중 유일하게 자사의 제품에 센서를 내장하여 기존의 흡입기와 거의 같은 모양의 스마트 흡입기를 개발하였는데, 흡입기 사용 기록(시간, 장소) 및 흡입력에 관한 정보(peak inhalation flow [PIF], inhalation volume, inhalation duration, time to PIF)도 함께 감지할 수 있는 기기이다(Figure 3). Digihaler®는 201명의 COPD 환자 대상 연구에서 환자의 구조약제 사용 횟수의 감소와 증상의 호전을 통계적으로 유의하게 보여주었다[19]. 이 뿐만 아니라 12주간의 open-label study에서는 환자의 기기 사용 패턴과 흡입력과 관련한 수집된 정보와[20-22] 환자들의 임상 특성, 그리고 급성악화력을 종합하여 머신러닝 알고리즘(machine-learning algorithm)을 통해 천식의 급성악화에 대한 예측모델을 제안하였다. 이 모델에서 가장 강력한 예측인자는 악화 전 5일 간의 평균 albuterol 흡입 횟수였고, 어느정도 효과적으로 예측할 수 있음을 보여주었다(AUC of ROC curve 0.75)[23]. 이러한 성과들로 볼 때 디지털 치료제와 웨어러블기기, 진료 시 얻을 수 있는 임상적인 특성을 이용하여 COPD나 asthma 환자의 개인별 급성악화를 미리 예측하고 치료할 수 있게 될 것으로 보인다.

4. 호흡기 디지털 치료제의 전망: 미래와 극복해야 할 과제

최근 박차가 가해지고 있는 흡입기에 접목된 디지털 치료제의 개발과 관련 시장의 성장세로 미루어 볼 때 흡입기 발명 이후 수십년간 해결되지 못했던 흡입기 순응도에 대한 문제는 곧 해결될 가능성이 높을 것으로 보인다. 더 나아가 미래에는 개별 환자의 특성에 맞춘 최적화된 치료의 제공, 개인별 악화의 예측과 그에 대비한 치료를 제공할 수 있는 환자 맞춤 의료(personalized medicine) 및 정밀의료(precision medicine)가 천식 및 COPD 환자에게 제공될 수 있을 것으로 예상된다.

그러나 이를 위하여 우리나라에서 몇 가지 극복해야 할 과제가 있다. 미국과 유럽 각국에서는 정부가 디지털 치료제 관련 법규와 허가 및 규제에 적극적으로 관여하고 있지만 국내에서는 아직 디지털 치료제라는 용어 자체도 생소한 것으로 여겨지고 있다. 2020년 식품의약품안전처에서 '디지털 치료기기 허가, 심사 가이드라인'을 내놓았으나, 아직은 관련 법규의 미비와 함께 허가와 관련된 선례가 매우 부족한 실정이다. 앞으로 쏟아져 나올 혁신적인 기술의 빠른 채택과 적용을 위하여 디지털 치료제 관련 별도의 유연한 제도와 체계가 필요하다. 또한 국내 의료체계에서 디지털 치료제의 실제적 임상적용을 위해서는 건강보험 수가 관련 기준의 마련이 필수적으로 선행되어야 할 것이다. 디지털 치료제는 이전에 없던 새로운 형태의 제품이므로 이러한 특성을 반영하여 새롭고 합리적인 건강보험 기준이 채택되어야 할 것이다.

아직은 디지털 치료제 개발이 대부분 미국을 중심으로 이루어지고 있다. 그러나 국내에서도 관련 제도와 보험기준이 조속히 마련된다면 5G를 위시한 우수한 데이터망의 보급, 높은 의료 접근성, 건강 보험의 보편화라는 장점을 발판 삼아 우리나라의 환자 특성을 반영한 경쟁력 있는 제품을 개발해 낼 수 있을 것으로 기대한다.

References

1. IQVIA. The growing value of digital health [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 29]. Available from: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-growing-value-of-digital-health.
2. Elenko E, Underwood L, Zohar D. Defining digital medicine. Nat Biotechnol 2015;33:456-61.
3. Digital Therapeutics Alliance [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 29]. Available from: https://dtxalliance.org/understanding-dtx/.
4. Velez FF, Colman S, Kauffman L, Ruetsch C, Anastassopoulos K. Real-world reduction in healthcare resource utilization following treatment of opioid use disorder with reSET-O, a novel prescription digital therapeutic. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2021;21:69-76.
5. Waltz E. First video game to treat disease gains FDA okay. Nat Biotechnol 2020;38:1224-5.
6. Choi MJ, Kim H, Nah HW, Kang DW. Digital therapeutics: emerging new therapy for neurologic deficits after stroke. J Stroke 2019;21:242-58.
7. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Long-term outcomes of a web-based diabetes prevention program: 2-year results of a single-arm longitudinal study. J Med Internet Res 2015;17:e92.
8. Kario K, Nomura A, Harada N, Okura A, Nakagawa K, Tanigawa T, et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. Eur Heart J 2021;42:4111-22.
9. Chan AHY, Pleasants RA, Dhand R, Tilley SL, Schworer SA, Costello RW, et al. Digital inhalers for asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a scientific perspective. Pulm Ther 2021;7:345-76.
10. Himes BE, Leszinsky L, Walsh R, Hepner H, Wu AC. Mobile health and inhaler-based monitoring devices for asthma management. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2535-43.
11. Hew M, Reddel HK. Integrated adherence monitoring for inhaler medications. JAMA 2019;321:1045-6.
12. Jansen EM, van de Hei SJ, Dierick BJH, Kerstjens HAM, Kocks JWH, van Boven JFM. Global burden of medication non-adherence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: a narrative review of the clinical and economic case for smart inhalers. J Thorac Dis 2021;13:3846-64.
13. Kikidis D, Konstantinos V, Tzovaras D, Usmani OS. The digital asthma patient: the history and future of inhaler

based health monitoring devices. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2016;29:219-32.
14. Van Sickle D, Barrett M, Humblet O, Henderson K, Hogg C. Randomized, controlled study of the impact of a mobile health tool on asthma SABA use, control and adherence. Eur Respi J 2016;48:PA1018.
15. Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of population health management using the propeller health asthma platform: a randomized clinical trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:455-63.
16. Zafari Z, Lynd LD, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. Economic and health effect of full adherence to controller therapy in adults with uncontrolled asthma: a simulation study. J Allergy Clin Immunol 2014;134:908-15.e3.
17. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respir Med 2008;102:593-604.
18. Alwashmi MF, Mugford G, Vokey B, Abu-Ashour W, Hawboldt J. Effectiveness of the breatheSuite device in assessing the technique of metered-dose inhalers: validation study. JMIR Biomed Eng 2021;6:e26556.
19. Su JG, Barrett MA, Henderson K, Humblet O, Smith T, Sublett JW, et al. Feasibility of deploying inhaler sensors to identify the impacts of environmental triggers and built environment factors on asthma short-acting bronchodilator use. Environ Health Perspect 2017;125:254-61.
20. Mahler D, Snyder L, Safioti G, Reich M, Li T, Granovsky L, et al. Remotely recorded peak inhalation flow patterns among patients with COPD using proair digihaler for rescue medication. Chest 2020;158:A1708-10.
21. Levy ML, Chrystyn H, Safioti G, Depietro M, Brown R, Hill T, et al. A digital inhaler uncovering patterns of SABA use in asthma and COPD. Eur Respi J 2020;56(suppl 64):1361.
22. Chrystyn H, Safioti G, Buck D, Granovsky L, Calderon E, Li T, et al. Real-life inhaler technique in asthma patients using the electronic ProAir Digihaler. Eur Respi J 2019;54:PA4258.
23. Safioti G, Granovsky L, Li T, Reich M, Cohen S, Hadar Y, et al. A predictive model for clinical asthma exacerbations using albuterol eMDPI (ProAir Digihaler): a 12-week, open-label study. Am J Respir Crit Care Med 2019;199:A7307.

OLD
Obstructive Lung Disease

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.go.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.go.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 모두 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
만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505
Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

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

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

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

· 학술 언어(Language)

원고는 한글로 작성한다. 의학용어는 대한의사협회에서 발행한 의학용어집(최신개정판)을 표준으로 한다. 번역어가 있는 경우 번역어 사용을 원칙으로 하나 번역이나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 소괄호 내에 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 아라비아 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 사람들에 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 "어깨번호"를 붙여야 한다. 학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하여야 한다. 발표되지 않은 자료는 참고 문헌에 기술될 수 없으나 부득이한 경우 본문에 괄호를 하고 "(개인적 의견교환)" 혹은 "(비출간 자료)"로 기술한다.

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예: Lee[1]는--. --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 종용하거나 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

OLD
Obstructive Lung Disease

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 원고[표지, 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 : _____

OLD
Obstructive Lung Disease

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 양도하는 데 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 10, Number 1 January, 2022

발 행 일: 2022년 1월 3일
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