

목 차

I. Current Practice of COPD Combined with ILD - View from COPD Expert	49
이진국 (가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과)	
II. 기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty) - 지침의 권고 및 논란, 그리고 중증 천식에서의 역할 재조명	53
이세원 (울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과)	
III. Scientific Update of Singulair - Focused on Neuropsychiatric Disorder	59
박혜정 (연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과)	
IV. COPD and Cardiovascular Disease	64
정지예 (연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과)	
V. Biomarker of COPD	69
구현경 (인제대학교 의과대학 일산백병원 내과)	
VI. The Role of Lung and Diaphragm Ultrasound in Pulmonary Rehabilitation	73
안태준 (가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 호흡기내과)	
VII. 호흡재활에서 다양한 운동능력검사의 필요성과 국내 셔틀보행검사 도입	80
고은재 ¹ , 나승원 ² (¹ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 재활의학과, ² 울산대학교 의과대학 울산대학교병원 호흡기내과)	
VIII. 가슴기살균제 연관 천식	85
박취용 ¹ , 나승원 ² (¹ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 중환자의학과, ² 울산대학교 의과대학 울산대학교병원 호흡기내과)	
IX. Current Updates in the Triple Therapy for Asthma	90
이창훈 (서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과)	

이진국

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과

Patients with both chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung disease (ILD) have a poorer prognosis than those with COPD alone. When COPD and ILD are combined, to utilize a biomarker related to ILD is recommended. In patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema, the prognosis of acute exacerbation (AE) of idiopathic pulmonary fibrosis is worse than AE of COPD. In patients with combined COPD and ILD, PFT should be followed regularly and lung cancer screening should be performed. In patients with severe dyspnea, mirtazapine may be added.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Interstitial lung disease, Combined pulmonary fibrosis and emphysema

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

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

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

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)와 interstitial lung disease (ILD)는 서로 다른 두가지 독립적인 질환이다. 하지만 고령과 흡연 등의 공통적인 risk factor를 가지고 있고, 연령이 많아질수록 발생이 늘어나는 특징을 공유하고 있다. 또한 이전에 비해 computed tomography (CT)가 많이 시행됨으로 인해 조기 경증 질환자가 많이 발견되고 있고, 그에 따라 유병률도 늘어나고 있는 편이다. 따라서 이 두가지 질환을 같이 가지고 있는 환자의 수도 증가하는 추세이다. 이에 본 review에서는 COPD 단독 환자에 비해 COPD 환자가 ILD를 동반하고 있을 때 어떤 특징을 보이는 지에 대해 고찰하고자 한다.

2. Prognosis

Putman 등¹은 Framingham Heart Study, AGES-Reykjavik Study, COPDGene Study, ECLIPSE Study에 등록된 환자를 이용하여 interstitial lung abnormality (iLA)의 빈도를 조사하였다. 전체 환자 중 CT에서 iLA 소견이 관찰된 경우는 각 study 별로 약간의 차이는 있었으나 7~9%의 빈도를 보였다. 특히 COPD 환자가 주로 등록된 COPDGene이나 ECLIPSE Study에서도 적지 않은 환자가 CT에서 iLA 소견을 보였다. iLA가 없는 환자에 비해 iLA가 있는 환자는 COPDGene Study에서 사망 위험도가 1.8배(95% 신뢰구간: 1.1~2.8, $p=0.01$) 높았고, ECLIPSE Study에서도 1.4배(1.1~2.0, $p=0.02$) 높았다.

Ash 등²은 COPDGene Study의 CT 자료를 이용하여 interstitial feature가 폐기능에 미치는 영향을 조사하였

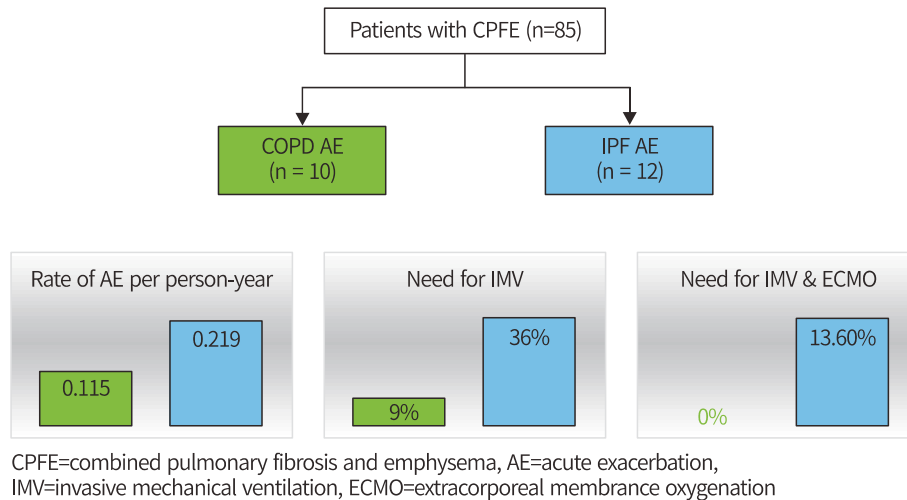


Figure 1. Comparison of prognosis between COPD and IPF acute exacerbation in patients with CPFE.

다. Objective한 CT 분석 tool을 이용하여 interstitial pattern을 reticular changes, honeycombing, centrilobular nodules, linear scar, nodular changes, subpleural lines, ground-glass opacities의 6가지 type으로 구분하였다. Emphysema만 있는 환자에 비해 interstitial feature가 같이 동반된 환자는 높은 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)(%)을 보였으나, 낮은 diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO)(%)를 보였고, 6분보행 거리가 평균 43.2 m 저하되어 있었다. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수는 interstitial feature를 가지고 있는 환자에서 평균 5.9점 더 높았고, 82% 증가된 mortality를 보였다.

Zantah 등³은 emphysema와 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)를 동시에 가지고 있는 combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 환자 대상으로 급성악화에 관한 연구를 진행하였다. 85명의 CPFE 환자 중 10명의 환자는 COPD 급성악화를 겪었고, 12명의 환자는 IPF 급성악화를 경험하였다. 그 중 invasive mechanical ventilator가 필요했던 경우는 COPD 악화에서 9%였고, IPF 악화에서는 36%였다. 특히 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)가 필요했던 경우는 COPD 악화에서는 0%였고, IPF 악화에서는 13.6%였다 (Figure 1).

3. Biomarker

Cornwell 등⁴은 emphysema, IPF, CPFE 환자의 폐 조직을 이용하여 inflammatory signature를 조사하였다. Tissue section에서 34개의 inflammatory protein을 조사하였는데 IPF와 emphysema가 서로 다른 pattern을 보였다. 하지만 흥미롭게도 CPFE 환자의 inflammatory profile은 IPF와 유사한 양상을 보였다. Emphysema 환자에 비해 IPF나 CPFE에서 공히 IL-17A, IL-13, MMP1, MMP13, MMP2, CCL24, Lysyl oxidase가 증가되어 있었다. 이는 CPFE가 emphysema보다는 IPF에 가까운 질환임을 시사하는 소견이며, CPFE의 나쁜 예후는 결국 IPF의 특징을 가지고 있기 때문인 것을 유추해 볼 수 있다.

Chiba 등⁵은 asthma-COPD overlap (ACO) 환자를 대상으로 interstitial change가 있는 경우를 조사하였다. 30명의 ACO 환자 중 7명(23.3%)에서 HRCT에서 interstitial change가 관찰되었다. Interstitial change가 있는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 나이가 많았고 흡연양이 많았다. 또한 interstitial change를 가진 ACO 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 airway wall이 두꺼워져 있었다. 흥미로운 점은 ILD의 중요한 biomarker인 KL-6를 측정해 보았는데, ACO 환자 중 interstitial change가 있는 환자의 serum에서 KL-6가 유의하게 증가되어 있었다. 반면 COPD의 중요한 biomarker인 SP-D의 경우 양 군간 발현 차이는 없었다.

4. Management

Kitaguchi 등⁶은 CPFE 환자의 특징을 COPD 환자와 비교하여 발표하였다. 47명의 CPFE 환자는 82명의 COPD 환자와 비교해 보았을 때 FEV₁ (%)와 FEV₁/FVC (%)가 유의하게 높았고, functional residual capacity (FRC)(%), residual volume (RV)(%), RV/total lung capacity (TLC)(%), DLCO (%)가 유의하게 낮았다. 양 군간 나이와 흡연량의 유의한 차이는 없었음에도 불구하고, 폐암 발생 비율이 CPFE 군에서 46.8%로 COPD 군의 7.3%보다 유의하게 높았다. COPD 환자에서는 50%가 squamous cell carcinoma, 50%가 adenocarcinoma였던 반면, CPFE 군에서는 54.5%가 squamous cell carcinoma, 9.1%가 small cell carcinoma, 31.8%가 adenocarcinoma, 4.5%가 large cell neuroendocrine carcinoma였다. 이 결과를 종합해 보면, CPFE 환자는 COPD 환자에 비해서도 폐암 발생 위험이 높기 때문에 정기적인 폐암 검진이 반드시 필요하다고 하겠다.

Oh 등⁷은 CPFE 환자의 급성악화를 예측할 수 있는 인자에 대해 연구를 시행하였다. 227명의 고려대학교 구로병원 CPFE 환자를 분석한 결과 폐암과 높은 gender, age, and physiology (GAP) 점수가 급성악화를 예측할 수 있는 유의한 인자였다. 특히 다변량 분석 결과 폐암이 동반된 경우 급성악화의 위험이 3.274배 증가되었다. 따라서 CPFE 환자 중 폐암이 동반된 경우에는 급성악화가 일어나지 않는지 면밀히 관찰해야 하며, 호흡기 증세의 변화가 있을 경우 조기에 악화에 대한 치료를 하는 것이 필요하다.

CPFE 환자는 많은 경우 PFT가 obstruction 소견이 아닌 restrictive 소견을 보인다. 이는 비록 emphysema가 있더라도 fibrosis가 전체적인 폐기능에 영향을 주기 때문이다. 하지만 초기에 폐기능 검사 결과가 restrictive pattern이라 할지라도 주기적인 폐기능 검사 추적관찰이 필요하다. COPDGene 환자를 5년 추적 관찰한 연구⁸ 결과에서 등록 시에 폐기능 결과가 Preserved Ratio and Impaired Spirometry (PRISm) 소견(FEV₁/FVC ≥ 70% & FEV₁ < 80%)을 보였던 환자 중 35.8%는 5년 뒤 추적관찰 검사에서 GOLD 2~4 단계의 COPD로 바뀌어 있었다.

5. Pharmacologic treatment

COPD와ILD가 combined된 환자는 하나의 질환만 가지고 있는 환자에 비해 dyspnea를 더 많이 가질 확률이 높다. 따라서 환자의 dyspnea를 control해 주는 것이 상당히 중요하다. Higginson 등⁹은 COPD 또는ILD를 가지고 있으면서 mMRC 3점 이상인 환자를 대상으로 mirtazapine의 효과를 규명하는 randomized trial을 시행하였다. Placebo 군에 비해 mirtazapine 군에서 dyspnea를 개선시켜줄 수 있는 가능성이 보여 향후 3상 연구 진행이 계획되어 있다.

6. Conclusions

COPD만 가지고 있는 환자에 비해 COPD와ILD를 동시에 가지고 있는 환자의 예후는 불량하다. COPD와ILD가 combine되어 있는 경우 이에 대한 biomarker는ILD와 관련된 biomarker를 이용하는 것이 좋다. CPFE 환자에서 IPF 급성악화 발생 시 COPD 급성악화에 비해 예후가 나쁘다. COPD와ILD가 combine된 경우 PFT를 주기적으로 추적관찰 하며 폐암검진을 정기적으로 시행하여야 한다. 호흡곤란이 심한 환자의 경우 mirtazapine을 추가해 볼 수 있다.

References

1. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. JAMA 2016;315:672-81.
2. Ash SY, Harmouche R, Ross JC, Diaz AA, Rahaghi FN, Vegas Sanchez-Ferrero G, et al. Interstitial features

- at chest CT enhance the deleterious effects of emphysema in the COPDGene Cohort. *Radiology* 2018;288:600-9.
3. Zantah M, Dotan Y, Dass C, Zhao H, Marchetti N, Criner GJ. Acute exacerbations of COPD versus IPF in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Res* 2020;21:164.
 4. Cornwell WD, Kim C, Lastra AC, Dass C, Bolla S, Wang H, et al. Inflammatory signature in lung tissues in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Biomarkers* 2019;24:232-9.
 5. Chiba S, Tsuchiya K, Nukui Y, Sema M, Tamaoka M, Sumi Y, et al. Interstitial changes in asthma-COPD overlap syndrome. *Clin Respir J* 2017;11:1024-31.
 6. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010;15:265-71.
 7. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Presence of lung cancer and high gender, age, and physiology score as predictors of acute exacerbation in combined pulmonary fibrosis and emphysema: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11683.
 8. Young KA, Strand M, Ragland MF, Kinney GL, Austin EE, Regan EA, et al. Pulmonary subtypes exhibit differential global initiative for chronic obstructive lung disease spirometry stage progression: the COPDGene[®] study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019;6:414-29.
 9. Higginson IJ, Wilcock A, Johnson MJ, Bajwah S, Lovell N, Yi D, et al. Randomised, double-blind, multicentre, mixed-methods, dose-escalation feasibility trial of mirtazapine for better treatment of severe breathlessness in advanced lung disease (BETTER-B feasibility). *Thorax* 2020;75:176-9.

II

기관지 열성형술(Bronchial Thermoplasty) - 지침의 권고 및 논란, 그리고
중증 천식에서의 역할 재조명

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

The recent development of biologics has dramatically improved the treatment of severe asthma, but the reality is that patients who are not adapted to biological agents such as T2 low asthma still do not have good treatment. Bronchoplasty mainly aims to reduce the volume of bronchial smooth muscle by applying heat to the bronchus, and demonstrates its effectiveness and safety through three representative clinical studies: AIR, AIR2, and RISA. However, extensive clinical application have yet to be recommended, due to limited indication, transient post-treatment acute exacerbations and no improvement in FEV1. Although further clinical research may be needed, thermoplasty can be considered for severe asthma with recurrent exacerbation who has no other treatment.

Key Words: Severe asthma, Bronchial thermoplasty, Acute exacerbation

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

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

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

1. 서론: 천식의 현황 및 치료의 현실

중증 천식은 개인의 활동을 제한하고 심한 경우 생명을 위협할 수도 있다. 우리나라에서의 정확한 통계는 없지만 미국의 경우 천식 통계를 보면 연간 천식으로 인해 1,800만 건의 응급실 방문과 50만 건의 입원이 발생하는 것으로 보고되었다¹. 천식을 포함한 기도 질환의 주요 의료 비용은 주로 악화로 인한 응급실 방문 및 입원이 대부분을 차지하므로, 결국 악화를 하는 일부 천식 환자들이 대부분의 의료 비용을 지출하고 있다^{2,3}. 따라서 천식을 적절히 관리하여 조절하는 일은 국가적으로도 의료 비용을 줄이는 데 매우 중요하다².

천식의 현재 치료는 흡입성 스테로이드제를 근간으로 하여 증상 조절이 되지 않을 경우 그 약물의 단계를 올려 치료의 목표인 ‘조절’에 도달하는 것에 그 목적이 있다(Figure 1)⁴. 그리고 대부분의 환자는 흡입형 스테로이드와 기관지확장제(beta2-agonist)를 통해 조절이 가능하지만 이런 약물 치료에도 불구하고 상당수의 천식 환자들은 고용량의 흡입형 스테로이드제를 사용함에도 증상이 조절되지 않아 반복적이고 때로는 심한 증상을 호소하고 있다⁵. 잘 조절되지 않아 5단계(Figure 1)에 도달하면 경구 스테로이드 혹은 omalizumab, mepolizumab, benralizumab 등 생물학적 치료 방법만이 남는데 스테로이드는 골다공증, 백내장, 면역 결핍, 당뇨 등의 부작용이 있고, 생물학적 제제도 그 유지에 비용이 들어간다. 또 흡입제의 적절한 사용은 천식 환자의 증상 조절에 매우 중요하지만⁶ 실제 50%에 가까운 천식 환자들이 흡입제의 순응도가 떨어지고 잘 사용하지 못하고 있다⁴. 이런 천식의 치료 현실을 고려할 때 중증 천식에 대한 새로운 치료 방법은 매우 중요하고 시급하다.

CONTROLLER and PREFERRED RELIEVER
(Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever

CONTROLLER and ALTERNATIVE RELIEVER
(Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

Other controller options for either track

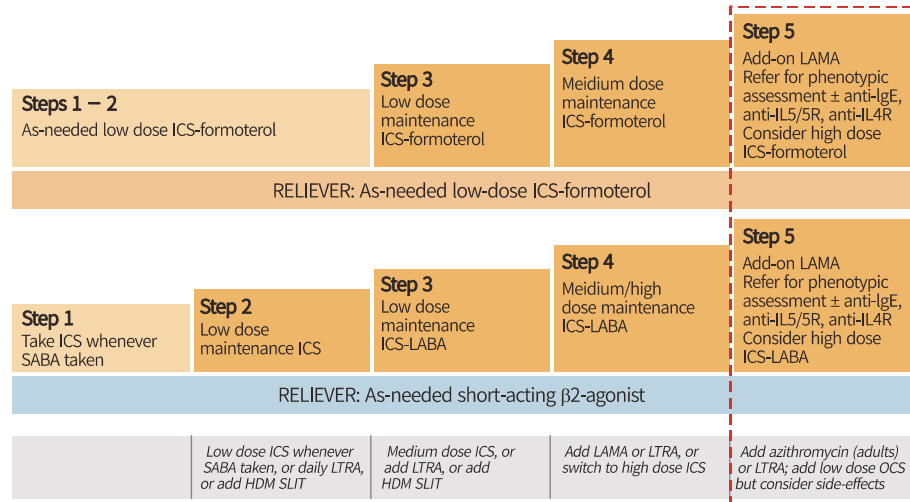


Figure 1. GINA Guidelines. When standard therapy with inhaled corticosteroids does not control asthma and patients is in step 5, asthma treatment becomes very difficult due to high costs and side effects.

2. Thermoplasty: 이론적 배경

Thermoplasty는 이런 중증 천식에 대한 기존의 약물 치료 한계를 극복하기 위해 고안된 새로운 치료 방법이다. 천식환자에서는 일반인에 비해 기관지 평활근이 증식되어 있으며 이는 기관지의 내경을 더욱 좁히고 기관지를 수축시켜 천식 발작을 유발하는데 기여할 것으로 생각하고 있다. 그에 반해 기관지 평활근이 실제 폐의 생리적 기능은 명확하지 않아^{7,8}, 기관지평활근을 줄이면 폐의 생리적 기능에 영향을 주지 않으면서 천식 발작 감소 및 증상 개선에 효과가 있을 것으로 기대할 수 있다.

천식은 소기도 질환이지만 실제 천식 발작에서는 모든 기도가 관여하고 있으며, 3 mm보다 큰 기도에 존재하는 평활근 세포가 천식 환자의 기관지 수축에 관여한다⁹. 실제 대부분의 기도 저항은 8세대 이내의 비교적 내경이 큰 부분에서 걸리며, 실제 천식에서도 근위부 중심 기도의 기관지 확장이 치료에서 중요한 부분임이 보고되었다¹⁰.

Thermoplasty는 이런 중심부 기도의 평활근 세포를 줄여 천식 환자에서 기도 저항을 줄이는 목적으로 개발되

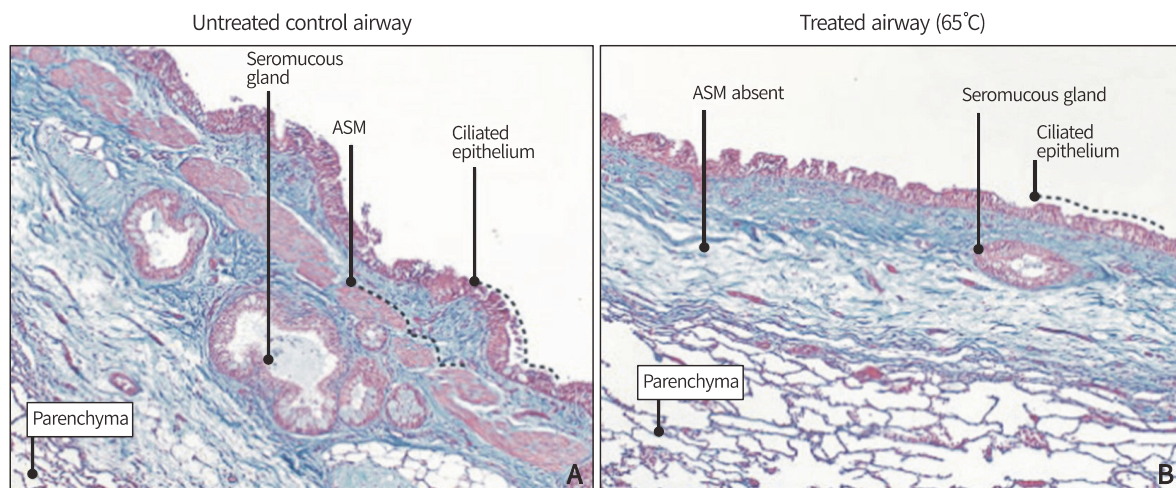


Figure 2. The decrease of bronchial smooth muscle was observed pathologically after thermoplasty.

었다. 기관지내시경으로 보면서 카테터로 55~75°C 정도의 열을 기관지에 가하게 된다. 초기 연구 결과를 보면 Thermoplasty의 효과는 1) 기관지 평활근의 감소, 2) 기관지 과민성의 감소 효과를 보였으며 이런 효과는 온도가 높을수록 컸고 3년간 지속되었다. 또 우려했던 부작용인 표피층의 손상 및 섬유화 등의 변화는 나타나지 않았다 (Figure 2)¹¹.

3. Thermoplasty: 임상 연구와 근거

이런 이론적 배경을 바탕으로 많은 임상 연구가 수행되었으며 그 결과를 요약하면 Table 1¹²⁻¹⁸과 같다.

Table 1. Clinical study of thermoplasty

Study	Study design	Participants no.	Major finding
Pilot study	Safety study, pilot study for patients who will undertake lung cancer resection	8 BT	Treatment-related side effects was not observed. Identified 16 to 62% reduction in bronchial smooth muscle in 6 people treated with 65°C. Regenerative epithelium 14~65% found in pathology, local thrombosis and necrosis of bronchial glands was also found.
Feasibility study ¹²	Nonrandomized, prospective, stable asthma	16 BT	PEF, PC20 improved, No FEV ₁ deterioration
RISA trial ¹³	Randomized, controlled trial	15 BT 17 Control (standard therapy)	Safety for 1 yr No FEV ₁ deterioration Improvement in asthma control
RISA trial extension	Long term extension study for RISA	14 BT	Long-term safety for 5 yr No FEV ₁ deterioration
AIR trial ¹⁴	Randomized, controlled trial	56 BT 56 Control (Standard therapy)	Decrease 50% in acute exacerbation Improvement in asthma control No FEV ₁ deterioration Safety for 1 yr
AIR trial extension ¹⁵	Long term extension study for AIR	45 BT	Long-term safety for 5 yr No FEV ₁ deterioration.
AIR2 trial ¹⁶ (Pivotal study)	Randomized, double-blind, sham-controlled trial	196 BT 101 Sham bronchoscopy	Decrease 32% in acute exacerbation Decrease 84% in ER visit 73% reduction in hospitalization due to respiratory symptoms 66% reduction in lifestyle disability due to asthma symptoms Safety for 1yr
AIR2 trial extension study ¹⁷	Long term extension study for AIR2	160 BT	During the four-year follow-up period - Maintains a reduction in acute exacerbation - No safety issues
10 yr extension ¹⁸	Long term extension study for RISA, AIR, AIR2	192 (45%) BT, 56 (52%) sham or control	Maintain the treatment effects on reduction in acute exacerbation for 10 years. Bronchiectasis was found in 13% of treatment group.

1) 증명된 효과

- 급성 악화의 감소: 입원, 응급실 입원 감소
- 4년간의 장기 효과
- 10년 이상의 장기 안전성: 시술 관련 사망 보고 없고 폐기능 감소 없음.
- 증상 개선

2) 효과가 없다고 증명된 부분

- FEV₁의 개선(악화는 없다고 증명되었고, PEF는 향상을 보임)

4. 국내에서의 시술

위의 이론적 배경을 바탕으로 미국 FDA는 기관지 열성형술(bronchial thermoplasty)을 승인하였으며, 2012년 8월 23일 한국 FDA도 통과되었다. 아시아에서는 싱가포르에서 첫 시술이 시작된 이후 국내에서도 중증 천식 8예가 수행되었고, 50% 정도에서 분명한 치료 효과가 나타나 경구 스테로이드를 끊었고, 25%에서는 효과가 분명하지 않았다¹⁹.

5. 지침의 권고 및 논란

이상의 권고에 따른 각 지침의 권고 내용은 다음과 같다.

1) Global Initiative for Asthma (GINA) 2021

- STEP5의 add-on treatment: 적절한 최적의 치료에도 불구하고 조절되지 않은 천식 전문 기관에 의뢰된 일부 성인 천식에서 권고(Evidence B)^{18,20}.
- 치료 이후 첫 3개월은 악화의 증가가 있으나 이후 기간에는 악화의 감소로 이어지며, 폐기능 및 증상에 대해서는 이득이 없음. 이후 10년 추적 연구에서 지속적인 악화의 감소 효과를 보였으나 보다 큰 코호트에서 폐기능을 포함한 효과 안전성에 대한 보다 긴 추적 기간의 연구가 필요함²¹.
- 환자의 선택에 있어서 주의가 필요함. 만성부비동질환, 폐기능 저하자(FEV₁ < 60%), 반복적인 호흡기 감염자들은 처음 pivotal study에서 제외되어 있어 기관지열성형술 이전에 천식의 치료를 최적화할 필요가 있음.
- 이상을 종합할 때 thermoplasty는 registry, 임상 연구 등을 통해 시행하고, 이를 통해 추가적인 효과와 안전성에 대한 추가적인 evidence를 쌓을 수 있을 것으로 전망됨²².
- T2염증 조절 치료에 해당되지 않거나 치료해도 잘 되지 않는 사람에게 고려할 수 있음^{16,21}.

2) National Asthma Education Prevention Program (NAEPP): 2020 Focused updates to the asthma management guidelines

Question 7.1. What are the benefits and harms of using BT in addition to standard treatment for the treatment individuals ages 18 years and older with asthma?

Recommendation 19: In individuals age 18 years older with persistent asthma, the Expert Panel conditionally recommends against bronchial thermoplasty. Individuals ages 18 years and older with persistent asthma who place a low value on harms (i.e., short-term worsening of symptoms and unknown long-term side effects) and

위의 대담을 보면 standard therapy에 대한 additional treatment로서 BT에 대해 ‘recommends against’로 답하였다. 이에 대한 근거를 요약해보면 RISA, AIR 모두에서 급성악화의 감소라는 BT의 긍정적인 이득에도

불구하고 치료기관 전후로의 기관지 자극, 흉부 불편감, 기침, 가래 색깔의 변화 등의 부작용에 대해 언급하였다. 또 severe exacerbation의 감소에도 불구하고 궁극적으로 입원이 thermoplasty를 시행한 군이 더 많았고, 3개의 대표 연구 모두가 제조회사에서 후원받은 것도 이슈로 제기했다.

3) Mario Castro & Geofferey Chupp

이런 NAEPP guideline에 대해 그간 BT 연구를 주도했던 두 연구자들은 반박글을 JACI에 Editorial 형식으로 게재하였다²³. 이에 대해 요약하면

- 10년 추적 연구로서 장기 추적에 대해 충분히 검토하였고,
- 가장 최근의 real-world 연구(PAS2)에서 45% 급성악화 감소, 73% 응급실 방문 감소, 70% 입원 감소, 5년 후 10%의 경구 스테로이드 감소를 보였으며²⁴,
- Control 대비 보다 긴 기간의 장기추적 연구를 요구하는 것은 severe asthma를 특별한 치료하지 않고 1년 이상 지속적인 경과 관찰하는 것이 현실적이지 않으며,
- 이 환자들을 대상으로 생물학적 제제 외에는 비슷한 정도의 표준 치료가 없어 대안이 필요하다.

4) 저자의 의견

중증 천식은 전문가에게 refer하여 천식 치료가 제대로 이루어지고 있는지 확인하는 것이 처음이지만, 그럼에도 불구하고 증상이 조절이 되지 않아 급성악화가 지속될 경우 어떤 치료가 가능한가를 살펴보아야 한다. 중증 천식, 특히 T2 low 환자에서는 좋은 반응을 기대할 생물학적 제제도 없으며, 실제 유일하게 효과를 기대할 수 있는 것이 thermoplasty이다. 따라서 충분한 검토, 약물 순응도 확인, 대체 치료의 존재 여부 등에 대해 면밀한 검토가 필요하지만 모든 적절한 치료에도 불구하고 악화가 지속될 경우 치료로서 검토해볼 수 있다. 저자는 현재 8예를 경험하였고, 4예에서는 스테로이드를 끊을 정도로 명확한 반응을 보였고, 시술 후 일시적인 악화를 경험할 수 있지만 장기적으로 폐기능 악화 등 후유증을 경험한 환자는 없었다¹⁹. 따라서 다른 치료가 없고 급성악화를 자주 경험하는 환자에게 선택적으로 적용해볼 수 있을 것으로 보인다. 현재 우리나라에서는 선별급여 일부 국가보험이 가능하다.

6. 맺음말

기관지 열성형술(bronchial thermoplasty)은 주로 급성악화의 감소에서 효과를 보이는 시술이며, 급성악화에 대해서는 장기 효과에 대한 연구 결과가 있다. 고비용과 세 번의 기관지내시경을 해야 하는 한계가 있으나 다른 치료가 없는 환자에서 고려해볼 수 있는 치료여서 환자군 선택에 대한 보다 명확한 연구들이 제시되면 중증 천식 환자의 치료에 새로운 활로를 줄 것으로 기대된다.

References

1. American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. New York, NY: American Lung Association; 2010.
2. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006;61:663-70.
3. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. Chest 2001;119:344-52.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: Global Initiative for Asthma; 2011.
5. Partridge MR. Examining the unmet need in adults with severe asthma. Eur Respir Rev 2007;16:67-72.

6. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
7. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:787-90.
8. Seow CY, Fredberg JJ. Historical perspective on airway smooth muscle: the saga of a frustrated cell. *J Appl Physiol* (1985) 2001;91:938-52.
9. Pedley TJ, Schroter RC, Sudlow MF. The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways. *Respir Physiol* 1970;9:387-405.
10. Fairshter RD, Novey HS, Wilson AF. Site and duration of bronchodilation in asthmatic patients after oral administration of terbutaline. *Chest* 1981;79:50-7.
11. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyper-responsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97:1946-53.
12. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
13. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.
14. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
15. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
16. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
17. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G; AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.
18. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa E Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2021;9:457-66.
19. Kang J, Cho YS, Choi DK, Lee JS, Oh YM, Lee SD, et al. Bronchial thermoplasty in patients with severe uncontrolled asthma: first Korean cases. *J Korean Med Sci* 2019;34:e120.
20. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50:1700017.
21. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
22. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
23. Castro M, Chupp G. 2020 updated asthma guidelines: bronchial thermoplasty in the management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1638-9.
24. "Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies." Geoffrey Chupp, Michel Laviolette, Lauren Cohn, Charlene McEvoy, Sandeep Bansal, Adrian Shifren, Sumita Khatri, G. Mark Grubb, Edmund McMullen, Racho Strauven and Joel N. Kline. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700017. *Eur Respir J* 2017;50:1750017. doi: 10.1183/13993003.50017-2017. Erratum for: *Eur Respir J* 2017;50.



Scientific Update of Singulair - Focused on Neuropsychiatric Disorder

박혜정

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과

Singulair[®], a cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, has been widely used to treat and manage asthma and allergic rhinitis worldwide. Many clinical studies have revealed significant effects of singulair[®] in asthma and allergic rhinitis. Global guidelines also recommend it to treat and manage asthma and allergic rhinitis, respectively. However, one boy commit suicide 17 days after taking singulair in 2007. Food and Drug Administration (FDA) received correspondence concerning neuropsychiatric effects of singulair[®] from patient advocacy groups in 2017. Rat study revealed singulair crosses the blood-brain barrier, can be distributed in brain, and can stimulate G-protein coupled receptor (GPR)-17 in normal human brain. However, many clinical studies have showed controversial results concerning the safety of singulair. In 2020, Sansing-Foster et al. used sentinel distributed database which is composed of US-based data partners primarily represented by large national insurers and integrated delivery care networks. This study compared neuropsychiatric events in singulair[®] and inhaled corticosteroids users (n=457,377, respectively after matching), and there is no significant risk of singulair[®] on depressive disorder and self-harm. However, U.S. FDA cannot completely exclude potential risk of neuropsychiatric events of singulair[®], and they added boxed warning on singulair label to strengthen an existing warning about the risk of neuropsychiatric events. Singulair[®] is good drug to treat asthma and allergic rhinitis, however, we should consider this boxed warning when we prescribe singulair in clinical fields.

Key Words: Asthma, Allergic rhinitis, Singulair, Neuropsychiatric event, Suicide

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

싱글레이어[®] (Singulair[®])는 시스테이닐 루코트리엔 1 (cysteinyl leukotriene 1, CysLT1) 길항제로 천식 및 알레르기 비염에 사용되어 왔다. 루코트리엔(leukotriene C4, leukotriene D4, leukotriene E4)은 기도과민성을 악화시키고, 기도 수축을 유발하며 콜라겐 침착 및 점액 생성을 증가시키고, 호산구를 활성화시키는 역할을 하기 때문에 싱글레이어[®]가 이를 억제함으로써 기관지 및 비강에 작용하여 질병 조절 및 증상 완화 효과를 보인다. 싱글레이어[®]는 천식과 알레르기 비염에서 널리 사용되어 왔으며 루코트리엔 길항제 중에서 가장 흔히 처방되어 왔으나, 최근 신경정신과적 부작용이 이슈화되면서 2020년 4월 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 싱글레이어[®]에 경고 박스 문구를 부착하도록 하였다. 이에 저자는 싱글레이어[®]의 효과와 안전성 문제에 대해 고찰하고자 한다.

2. 본론

1) 천식에서의 효과

싱글레이어®는 여러 임상 연구에서 그 효과를 입증해왔다. Price 등에 의해 2003년에 시행된 Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) 연구는 규칙적인 흡입스테로이드 사용에도 불구하고 조절이 되지 않는 천식 환자를 대상으로 하여 싱글레이어® 추가한 군과 흡입 스테로이드 증량한 군으로 나누어 비교하였다¹. 두 그룹 모두에서 천식 조절이 유의하게 호전되었다. 단, 초기 1~3일 째에 peak expiratory flow (PEF)는 싱글레이어® 추가한 군이 흡입 스테로이드 증량한 군에 비해 유의하게 크게 개선되었다(20.1 vs 9.61/min, $p < 0.001$). 그 외에 증상조절제 사용력, 증상 점수, 악화력, 삶의 질 등 다른 변수들은 두 그룹에서 차이가 없었다. Bjerner 등에 의해 2003년에 시행된 연구에서는 동일한 대상자군을 등록 하였으며 싱글레이어® 추가 군과 fluticasone-salmeterol로 변경한 군으로 나누어 비교하였다². 두 군 간에 천식 악화력에 차이가 없었으며 그 외 삶의 질, 야간 증상 면에서도 차이가 없었다. 다만, 아침 기상 시 PEF와 혈청 호산구는 fluticasone-salmeterol 군에서 유의하게 우월한 개선을 보였다. 그 외에 소아의 경증 천식에서도 여러 임상 연구를 통해 싱글레이어®의 효과와 안전성이 입증되었다^{3,4}.

이후 최근에 real-world 연구 결과가 Price 등에 의해 진행되었다. 이 연구는 초치료제로 싱글레이어®와 흡입 스테로이드를 비교하고 흡입스테로이드 치료 중에 추가하는 약제로 싱글레이어®와 흡입 지속성 β_2 -항진제를 비교 하였다. 이 연구는 real-world를 반영하기 위해 다양한 범위의 환자를 포함하였다. 초치료 연구에서 2개월 뒤의 삶의 질, 증상, PEF 및 악화력 모두 두 그룹 간 차이가 없었다. 순응도는 싱글레이어® 그룹에서(65%) 흡입스테로이드 그룹에 비해(41%) 높은 경향($p=0.11$)을 보였는데 이것이 두 그룹 간 예후에 차이를 없게 하는데 영향을 주었을 가능성이 있겠다. 추가하는 약제 연구에서도 2개월 뒤 삶의 질, 증상, PEF 및 악화력 모두 두 그룹 간 차이가 없었다. 순응도는 싱글레이어® 그룹에서(74%) 흡입스테로이드 그룹에 비해(46%) 유의하게 높았으며 ($p=0.007$) 이것이 천식 예후에 영향을 주었을 수 있겠다. 실제 임상에서도, 특히 순응도를 고려하면 싱글레이어®는 천식 치료의 좋은 방안 중 하나일 수 있겠다.

메타분석에서도 흡입스테로이드 단독에 비해 싱글레이어®를 추가하는 것이 추가적으로 급성 악화를 줄이고 폐기능을 개선하는데 도움이 된다는 것을 보여주었다⁵. 싱글레이어®는 특정 집단에서 효과가 좀 더 클 수 있다는 최근 연구 결과들이 있는데 Hong 등이 국내 국민건강보험공단 데이터를 이용하여 시행한 연구에서는 65세 이상의 천식 환자에서는 싱글레이어®가 저용량 흡입스테로이드와 비교하였을 때 천식악화력에 차이가 없음을 보여주었다⁶. 유럽에서 진행된 2개의 연구에서 여성이 싱글레이어®에 더 잘 반응한다는 것을 보여주기도 했다^{7,8}.

이러한 임상연구들을 근거로 하여 현재 세계적인 천식 가이드라인(Global INitiative for Asthma [GINA] reports)에서는 step 2에 해당하는 환자에서 싱글레이어® 단독 치료를 그 외 치료(other option)로 권고하고 있으며, step 2~4에 해당하는 천식 환자들에서 싱글레이어® 추가 치료를 other option으로 권고하고 있다.

2) 알레르기비염에서의 효과

천식은 하기도, 알레르기 비염은 상기도에 발생하는 만성 염증 질환이며 둘은 서로 연관성이 있다. 알레르기 비염 환자 중 30~40%가 천식을 동반하며 천식 환자 중 70%가 알레르기 비염을 동반한다⁹. Settipane 등이 알레르기 비염으로 진단받은 대학 신입생을 23년 장기 추적관찰에서 알레르기 비염을 진단받지 않은 대조군에 비해 천식 발생률이 약 3배 높은 것을 확인하였다¹⁰. 또한 천식이 중증인 환자에서 알레르기 비염 역시 중증인 경우가 많은 역학 조사 결과가 있다¹¹. 뿐만 아니라 알레르기 비염과 천식 모두 공통의 흡입성 알레르겐 및 물질(집먼지 진드기, 꽃가루, 곰팡이, 동물 털 및 담배 연기 등)에 노출되어 악화되며 동일하게 초기 및 후기 반응으로 나타나고, 조직학적으로 모두 호산구 침윤이 관찰된다¹².

천식과 알레르기 비염은 하나의 기도에서 일어나는 하나의 질병이라고 일컬어진다. 세계적인 비염 가이드라인(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma [ARIA] guideline)에서는 알레르기 비염 진단 전에 특히 중증

또는 지속적인 비염 환자라면 천식 동반 유무를 우선적으로 검토할 것을 권고하고 있다. 또한 비염과 천식은 한 선상의 질병이므로 알레르기 비염 환자에서 천식이 동반되었을 경우 반드시 같이 치료하기를 권고하고 있다¹². 싱굴레어®는 여러 임상연구를 통해 알레르기 비염에서 효과가 입증되어 왔으며¹³, ARIA guideline에서도 알레르기 비염 치료에서 항히스타민제나 비강 내 스테로이드와 동일하게 1차 치료제로 권고하고 있다¹⁴. Virchow 등에 의해 진행된 연구에서도 알레르기 비염이 동반된 천식 환자에서 싱굴레어®는 천식 뿐만 아니라 알레르기 비염 증상 조절에 모두 효과적이었다¹⁵.

3) 기타 질환에서의 효과

그 외에도 싱굴레어®는 수술 후 구축 예방하는 약제에 대한 연구가 여러 차례 시행되어 왔으며, 최근 메타분석에서도 유방 재건 수술 후 구축 예방에 싱굴레어®가 의미 있는 효과를 보여주었다¹⁶. 신경학적 질환에서도 루코트리엔은 중요한 물질이기 때문에 치매나 알츠하이머 등의 질환에서 싱굴레어®가 효과 있다는 연구들도 있다¹⁷. 또한 싱굴레어®는 코로나-19 바이러스의 목표 물질에 대한 훌륭한 억제제로 작용하며, nuclear factor (NF)-kB를 경유한 염증 경로에 작용하여 사이토카인 스톱을 억제시켜 코로나-19에 치료 효과를 나타낼 수 있다는 연구들도 있다¹⁸. 이 외 다양한 질환에서 싱굴레어®의 활용에 대해 연구가 진행되고 있다.

4) 안전성 문제 - 신경정신학적 초점

싱굴레어®는 1998년에 미국 FDA에서 승인받고 전세계적으로 100개 이상의 나라에서 사용되어 왔으며, 우리나라에서는 2000년에 Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)에서 승인받고 20년 이상 천식과 알레르기 비염에서 사용되었다. 여러 임상 연구에서도 싱굴레어®의 안전성은 입증되었다. Biswas 등이 시행한 설문지 연구에서 15,612명의 싱굴레어® 사용자에서 특이할 만한 부작용은 없었으며, 그 중 신경정신학적 부작용으로는 malaise, lassitude (n=66), insomnia (n=36), dizziness (n=35), drowsiness, sedation (n=10), depression (n=5) 등이 있었으나 흔한 비율은 아니었다¹⁹.

하지만 2007년에 15세 Cody Miller는 알레르기 비염으로 싱굴레어®를 복용하기 시작한 후 감정 기복이 심하게 발생하였고, 결국 복용 17일 뒤에 자살하였다. 이후 Cody Miller의 부모가 약물의 위험성을 알리기 위해 언론 및 미디어를 통해 이 사실을 알리고 도움을 요청하였다. 이후 Manalai 등이 지금까지 시행된 싱굴레어®를 사용한 임상 연구를 재검토하였으며 41개의 임상 연구 및 9,929명의 대상자가 등록되었으나 단 한 건의 자살도 보고되지 않았음을 확인하였다. 단 1명의 대상자가 자살 충동을 느꼈으나 실제 시행하지는 않았다²⁰.

싱굴레어®가 자살 위험을 높이는 것처럼 보이는 것은 어쩌면 알레르기 염증에서 증가한 사이토카인 등에 의한 간접적인 것일 수도 있으며, 또는 이를 조절하는 과정에서 생긴 것일 수도 있다. 즉, 싱굴레어®가 아니더라도 알레르기 염증 자체에 의해 또는 다른 알레르기 염증 치료약물에 의해서도 마찬가지로 결과가 올 수도 있겠다²⁰. 하지만 미국 FDA에서는 싱굴레어®가 직접적으로 신경정신학적 부작용을 일으켰을 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 2008년에 싱굴레어®의 신경정신학적 부작용에 대한 정보를 제품에 적시하도록 하였다.

이후 여러 개의 임상 연구에서 싱굴레어®의 신경정신학적 부작용 가능성에 대해 검토하였으나 엇갈리는 결과가 나와 뚜렷한 결론을 지을 수 없었다. 이후 2017년에 싱굴레어®의 신경정신학적 부작용에 대해 환자들이 FDA에 대대적인 검토를 요청하였기에 FDA에서 싱굴레어®의 신경정신학적 부작용에 관해 광범위한 문헌 검토 및 시험을 수행하게 하였다. FDA 보고서에 따르면 쥐 실험에서 싱굴레어®는 폐에 3.1% 침착되고, blood-brain barrier (BBB)를 통과하여 뇌에 5.3% 침착되는 것을 확인하였다. 비록 실제 정상 사람의 뇌에서 CysLT1 수용체가 극히 낮으므로 영향이 크진 않겠지만 GPR17 수용체가 사람 뇌에서 표현이 많이 되며, 싱굴레어®가 이 수용체에도 영향을 준다고 알려져 있기 때문에 이론적으로는 신경정신학적 부작용이 이 수용체를 통해 나타날 가능성이 있겠다. 2009년 이후 진행된 최근 임상 연구들에서도 싱굴레어®의 신경정신학적 부작용 가능성에 대해 의견을 한 곳으로 모으지 못하였기에, 미국에서 전국적인 보험사 및 관련 network를 통해 구축된 Sentinel Distributed Database를 이용하여 분석하였다. Sansing-Foster 등에 의해 시행된 이 연구는 2000년 1월부터 2015년 9월까지

입력된 6세 이상의 천식 환자들이 포함되었다²¹. 싱굴레어® 사용자와 흡입 스테로이드 사용자를 매칭 후 비교하였으며 각 그룹당 457,377명의 대상자가 등록되었다. 이 연구에 의하면 싱굴레어®는 우울 장애 및 자해와 상관이 없었다. 이는 여러 소그룹 내에서도 동일한 결과를 보였다. 미국 FDA에서는 위와 같은 여러 연구 결과를 종합하였을 때 싱굴레어®의 신경정신학적 부작용에 대한 가능성을 여전히 완전히 배제할 수 없고, 실제 임상에서 그 부작용 발생 가능성을 간과하고 있는 점이 우려되어 2020년 4월에 싱굴레어® 제품에 경고 박스 문구를 부착하도록 하였다.

싱굴레어®에 부착된 경고 박스에는 다음과 같은 내용이 실려 있다: 1) 싱굴레어®를 복용하여 심각한 신경정신학적 부작용이 발생할 사례가 있다. 2) 싱굴레어®를 복용하였을 때의 이점과 위험성을 충분히 상의하고, 3) 싱굴레어® 복용 시 신경정신학적 부작용 발생 여부를 주기적으로 검토해야 하겠다. 4) 신경정신학적 부작용 발생 시 싱굴레어® 복용을 즉시 중단해야 하겠다. 5) 특히 알레르기 비염 치료제에 반응이 충분치 않거나 다른 대체제 사용이 어려운 경우가 아닌 단순한 알레르기 비염 환자에서는 싱굴레어®의 위험성이 이득이 넘지 않을 수 있으므로 사용에 특히 주의해야 하겠다.

3. 결론

싱굴레어®는 CysLT1 길항제로 천식과 알레르기 비염에서 효과가 있으며 비교적 안전한 약물이다. 하지만 싱굴레어®로 인해 발생한 신경정신학적 부작용 사례가 있으므로 이에 대해 인지하고 처방해야 하겠으며, 특히 단순한 알레르기 비염 환자에서는 이득과 위험성을 고려하여 신중하게 사용해야 하겠다.

References

1. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
2. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891.
3. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116:360-9.
4. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
5. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD010347.
6. Hong SH, Kang HR, Nam JH, Park SK, Kim TB, Lee EK. A comparison of leukotriene receptor antagonists to low-dose inhaled corticosteroids in the elderly with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2642-52.e3.
7. Esposito R, Spaziano G, Giannattasio D, Ferrigno F, Liparulo A, Rossi A, et al. Montelukast improves symptoms and lung function in asthmatic women compared with men. *Front Pharmacol* 2019;10:1094.
8. Sessa M, Mascolo A, D'Agostino B, Casciotta A, D'Agostino V, Michele F, et al. Relationship between gender and the effectiveness of montelukast: an Italian/Danish register-based retrospective cohort study. *Front Pharmacol* 2018;9:844.
9. Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534-40.
10. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a

- 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
11. Kim CW, Lee CW, Hur GY, Ye YM, Park HS. Evaluation and control of allergic rhinitis in adult patients with asthma (CARINA) in Korea. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:248-56.
 12. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:327-34.
 13. Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:296-304.
 14. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select* 2019;3:22-50.
 15. Virchow JC, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. *Respir Med* 2006;100:1952-9.
 16. Wang Y, Tian J, Liu J. Suppressive effect of leukotriene antagonists on capsular contracture in patients who underwent breast surgery with prosthesis: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2020;145:901-11.
 17. Rahman SO, Singh RK, Hussain S, Akhtar M, Najmi AK. A novel therapeutic potential of cysteinyl leukotrienes and their receptors modulation in the neurological complications associated with Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2019;842:208-20.
 18. Hariharan A, Hakeem AR, Radhakrishnan S, Reddy MS, Rela M. The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients. *Inflammopharmacology* 2021;29:91-100.
 19. Biswas P, Wilton LV, Shakir SA. Montelukast and improvement of eczema: observations from a prescription event monitoring study in England. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:529-33.
 20. Manalai P, Woo JM, Postolache TT. Suicidality and montelukast. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:273-82.
 21. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, Cocoros NM, Bradley M, Ma Y, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:385-93.e12.

IV

COPD and Cardiovascular Disease

정지예

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease (CVD) frequently occur together and their coexistence is associated with worse outcomes than either condition alone. They share common risk factors, pathophysiological processes, signs and symptoms, and act synergistically as negative prognostic factors. Any bronchodilator is potentially pro-arrhythmic. Although some studies report an incidence of tachy-dysrhythmias in LAMA treated COPD patients, the several trials did not show an increased incidence of major cardiac events. The cardiovascular safety of LABA, LAMA, ICS/LABA, or LABA/LAMA therapy is well established. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin receptor blockers (ARBs), and beta-blockers (BB)s are the most commonly prescribed cardiovascular drugs in patients with CVD. Some CVD medications may have a beneficial impact on COPD outcomes, but there have been concerns about β -blocker use leading to bronchospasm in COPD. Off-loading of the CV system through reductions in lung hyperinflation, anti-inflammatory effects and the prevention of exacerbations may help to reduce the risk of CVD.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Cardiovascular disease

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

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

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

1. 서론

COPD와 심혈관계 질환의 동반은 삶의 질 저하, 호흡곤란, 운동능력 저하, 그리고 입원 빈도의 증가와 함께 높은 사망률을 보인다. COPD와 심혈관계 질환의 관련성을 뒷받침하는 메커니즘에는 여러 요소들이 있다. COPD 환자에서 급성 악화, 폐 과팽창, 저산소증, 폐동맥 고혈압, 동맥 경직, 전신 염증, 산화 스트레스, 운동능력 저하 등은 심혈관계 질환 발생의 위험 요소이고, 심혈관계 질환자에서도 역시 호흡곤란, 전신 염증, 그리고 운동능력 저하는 COPD 질환의 악화를 유발할 수 있는 요소이다. 또한 두 질환은 흡연과 같은 공동 위험 인자들이 있다. 저자는 COPD 급성 악화가 심혈관 질환에 미치는 영향을 살펴보고 COPD와 심혈관 질환 치료에 필요한 약제가 서로에게 어떤 영향을 주는지 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) COPD 급성 악화가 심혈관계 질환에 미치는 영향

COPD 급성 악화를 최소화하는 노력은 COPD 치료의 기본 목표이다. COPD 급성 악화는 심혈관계 질환의

발병 및 악화로 사망으로까지 영향을 미친다. UPLIFT 연구에서 비호흡기 중증 이상 반응(심부전 혹은 심방세동 등의 부정맥)이 COPD 급성 악화 발생 30일 그리고 180일 전후에 심혈관 기저질환이 없는 COPD 환자들에서는 13~16배 그리고 6~7배로 높게 나타났다¹. SUMMIT 사후 분석에서도 급성 악화 이후 한 달내 심혈관질환의 위험은 3.8배, 특히 입원을 요했던 급성 악화 이후에는 10배로 올라갔고, 이러한 유의한 위험은 급성 악화 발생 이후 1년째까지도 유의했다². 대만 심평원 자료에서도 심혈관 질환 발병 전 1년 이내로 급성 악화를 경험한 COPD 환자의 사망률은 급성 악화를 경험하지 않았던 환자 대비 1.2~1.3배의 높은 사망 위험을 보였다³.

이처럼 COPD 급성 악화 이후에 심혈관 질환 발병 및 악화가 발생하는 이유는 COPD 급성 악화 이후에는 전신 염증 상태, 산화 스트레스, 그리고 혈전 생성 위험이 증가하고 혈관 내피 기능 저하가 발생하기 때문이다^{1,2}.

2) COPD 호흡기 약물이 심혈관계 질환에 미치는 영향

(1) LABA: 베타 항진제는 교감 신경 자극을 통해 부정맥, 허혈성 심질환, 특히 이미 심부전이 있는 환자에서 심혈관 질환의 발생 및 악화를 증가시킬 수 있는 위험을 갖고 있다. 캐나다 의료 데이터에서도 COPD에서 LABA가 부정맥을 증가시킨다고 보고하였다^{4,5}. 그러나 SUMMIT 등의 결과에 따르면 장기 사용의 부작용은 적을 것으로 예상된다^{3,6}. 베타 항진제는 흡기 용량(inspiratory capacity)을 줄이고, 폐의 과팽창을 줄여서 호흡근관 완화, QT 역동학과 미세혈관을 통한 산소 전달을 향상시키고, 우심실의 탄성을 호전시킨다^{7,8}.

(2) LAMA: 항-무스카리린 제제는 부교감 신경을 통한 심박수 조절을 억제함으로써 부정속맥(tachyarrhythmias)을 유발할 수 있다⁹. 그러나 폐의 과팽창을 줄여줌으로써 심혈관 질환 발생을 줄일 수 있는 장점도 있다. Tiotropium은 폐의 과팽창을 줄이고, 운동에 따른 심혈관계 반응(심박수와 혈압의 감소)과 혈관 강직을 호전시켰다^{10,11}. 메타 분석에서 tiotropium이 심혈관 질환 발생, 위험, 그리고 사망을 증가시키지 않는다고 하였으나, tiotropium이 부정맥과 허혈성 심질환 발생의 위험 요소를 가지고 있을 수 있다는 보고도 있다⁹. 대만에서 발표했던 자료에 따르면 LAMA와 LABA가 치료 시작 후 30일 내에 중증의 심혈관계 질환 발생률을 1.5배 높이며, 이는 교감 신경의 과활성화 혹은 염증성 싸이토카인의 증가와 관련성이 있다고 하였다³. 그러나 장기 사용으로 이어질 경우에 그 위험성은 유의하지 않았고, RCT 연구에서는 tiotropium이 심혈관계 질환과 호흡기 사망률을 오히려 감소시키는 경향을 보여주었다¹². 또한 tiotropium respimat 형태가 tiotropium handihaler와 비교 시 심혈관 질환 발생의 차이를 보이지 않았다(TIOSPIR)¹³.

(3) LABA/LAMA: LABA/LAMA 복합제의 심혈관 질환과의 관련성에 대한 연구는 직접적 근거가 충분하지는 않다. CLAIM 연구에서 LABA/LAMA 복합제인 indacaterol/glycopyrronium은 위약에 대비하여 폐 과팽창을 줄여 좌심실 그리고 우심실 확장 종기 용량, 심전도 상 QT와 FEV₁를 향상시켰다¹⁴. 큰 규모의 RCT 연구 결과에 따르면 비록 심혈관계 질환에 미치는 영향을 평가하기 위해서 계획된 연구들은 아니지만 대부분에서 단독요법 대비 심혈관계 질환 관련 안전 문제를 보이지 않았다^{15,16}. 그런데 실제 의료 현장을 보여주는 1차 진료 의료 데이터에서는 기존 LABA와 LAMA의 단독 치료에 추가적으로 지속형 기관지확장 흡입제(LABA 혹은 LAMA)를 추가했을 때 1년 동안 급성 심근경색, 뇌졸중, 혹은 부정맥이 증가하지 않았지만 심부전 발병은 증가되었다¹⁷.

(4) ICS+LABA: ICS가 어떤 메커니즘을 통해 전신 염증반응과 심장 보호를 하는지 명확히 알려져 있지 않다. 전신 스테로이드는 죽종형성(atherogenesis)을 촉진시키지만 혈관 폐쇄나 혈관 내부 손상 시에 회복시키는 역할을 한다. TORCH 연구의 사후 분석에서 중등증 COPD 환자 혹은 이미 심혈관 질환 치료를 받고 있는 환자에서 fluticasone propionate/salmeterol 복합제가 사망을 줄이는 결과를 보여주었다¹⁸. 그러나 심혈관 질환을 동반한 중등증 COPD 환자를 대상으로 fluticasone furoate/vilanterol 복합제가 단독 요법 혹은 위약군에 비해서 사망률을 비교한 SUMMIT 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다⁶.

(5) 기타 약제: COPD 환자에서 3제용법(ICS+LABA+LAMA) 제제에서도 급성 악화가 반복되는 경우에 roflumilast와 같은 PDE4-억제제를 권장하고 있다. PDE4-억제제가 COPD 급성 악화 위험을 줄일 수 있다면 심혈관 질환 발병 및 악화를 감소시킬 수 있는 긍정적 효과도 기대해 볼 수 있지만 아직은 이에 대한 근거 자료가 부족한 상태이다. 일부 연구에서는 PDE4-억제제 사용한 군에서 주요 심혈관 질환 발병률이 낮았다는 보고도 있지만 메타 분석에서는 차이를 보이지 않았다^{19,20}.

Theophylline은 항염증 효과를 보이면서 정맥으로 투입 시에는 폐혈관 저항을 줄이고 심실 기능을 향상시키는 효과를 보이지만 고용량 theophylline은 심전도의 이상을 유발한다²¹. 따라서 COPD와 심혈관 질환을 동반하는 환자에서 theophylline은 조심스럽게 투약되어야 한다.

3) 심혈관계 약물이 COPD에 미치는 영향

(1) 베타차단제: 유럽심장학회에서는 심부전 환자에서 COPD 유무와 상관없이 베타차단제 사용을 권고하고 있고, COPD와 관상동맥질환이 동반되어 있는 환자에서는 조심스럽게 베타차단제를 사용하도록 권고하였다²². 기관지 평활근에는 아드레날린성 수용체가 있는데, 이는 주로 베타2 아형이 존재하며 이 수용체의 작용제는 평활근의 이완을 통해 기도 확장 효과를 나타낸다. 따라서 베타차단제를 사용하면 급성 기관지 연축 현상이 나타날 수 있어 COPD 환자에서의 사용이 조심스럽다. 실제로 propranolol과 같이 베타 수용체에 비선택적으로 작용하는 베타 차단제는 COPD 환자에서 베타2 작용제에 따른 기관지 확장을 억제시킨다. 따라서 COPD 환자에서 베타차단제는 안전성에 있어서 많은 논란이 있었다. 그런데 베타1의 선택적 차단제(예, atenolol, bisoprolol, 그리고 metoprolol)는 베타2 수용체 대비 베타1 수용체에 대한 친화도가 20배정도 더 강하여 기관지 수축을 덜 일으킬 수 있다. 임상 시험이나 메타 분석 결과에서도 베타1 선택적 차단제는 FEV₁, 베타 작용제의 반응, 호흡기 증상 등에 영향을 주지 않는 것으로 보고되었다²³. 심혈관계 질환으로 인해 베타 차단제를 사용하는 경우 메타 분석 결과 급성 악화의 위험을 줄이고 사망률도 줄였다²⁴. 그러나 COPD 환자에서 심혈관 질환 치료 목적 없이 베타1의 선택적 차단제인 metoprolol의 사용은 입원이나 기계 환기가 필요로 할 정도의 중증 급성 악화를 유의하게 증가시켜 연구가 조기 종료되었기 때문에 심혈관 질환 치료 목적으로 사용하지 않는 한 베타 차단제는 베타1의 선택적이더라도 COPD의 급성 악화의 위험을 증가시킬 수 있다²⁵.

(2) Angiotensin II receptor blocker (ARB): 레닌-안지오텐신-알데스테론 시스템(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)이 COPD의 발병 과정에서 관여할 수 있는 과정은 염증 유도과 활성 산소 생성이 있다. 또한 폐섬유 발생과도 관련성이 알려져 있다²⁶. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study (MESA)에서 45~84세 일반인들을 대상으로 살펴본 바 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) 혹은 angiotensin II receptor blocker (ARB)를 사용한 대상자들은 특히 고용량으로 사용했을 때 사용하지 않은 혹은 저용량으로 사용한 대상자들에 비해 폐기능 저하의 진행이 늦었다²⁷. 그런데 ACEi의 주요 부작용 중 하나는 기침으로 COPD 환자에서 5~20%까지 보고되었다. 흔하지는 않지만, 특히 기도 질환 환자들에서 기침은 기류 제한을 악화시킬 수 있다. 그런데 ARBs에서는 이러한 부작용이 크게 우려되지 않는다. 실제로 관찰연구에서 ACEi 혹은 ARB를 사용하는 COPD 환자들에서 ACEi 사용자보다 ARB 사용자에서 중증 급성 악화, 폐렴 그리고 사망이 적게 발생하였다²⁸.

(3) Statin: 많은 COPD 환자에서 심혈관 질환을 예방하기 위해서 statin을 복용한다. Statins은 고지혈증 치료를 목적으로 사용하지만 기도 질환과 심혈관 조직에서 항염증 효과를 보이기도 한다. Rotterdam 연구에서 statin을 장기간 사용한 COPD 환자는 한 번도 사용하지 않았던 환자들보다 낮은 사망률을 보였다. 이는 특히 hsCRP가 증가되어 있는 환자에서 유효했다²⁹. 관찰 연구에서는 기류 제한의 유병률과의 관련성 그리고 FEV₁ 감소의 저하도 보고되었다^{30,31}. 그러나 STATCOPD 연구(COPD 급성 악화를 예방하기 위한 위약 대비 simvastatin RCT

연구)에서 statin은 COPD 급성 악화를 예방하지 못했다. 또한 만성심부전과 COPD를 동반한 환자에서 위약 대비하여 statin은 전체 사망률, 심혈관 질환 사망률 및 입원률을 감소시키지 않았다³².

3. 결론

COPD와 심혈관 질환은 복잡한 병태 생리학적 메카니즘을 바탕으로 종종 동반되는 질환들로 각각의 단독 질환보다 훨씬 더 큰 부정적인 임상적 결과를 가져온다. 이러한 유기적 관계는 한 쪽 질환의 적절한 치료와 관리가 나머지 질환의 발병과 악화의 위험을 줄일 수 있다. COPD 환자에서 폐의 과팽창을 줄여주고, 염증 반응을 최소화하고, 급성 악화를 예방하며 심장의 부담을 감소시키게 된다. 현재 국내 및 국외 지침에서는 COPD 환자에서 심혈관 질환의 치료 및 관리에 대해서 매우 제한적으로만 제시되어 있다. 따라서 좀 더 광범위하고 구체적인 권장 지침을 마련하는 것이 시급하다.

References

1. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung* 2011;189:261-8.
2. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51-7.
3. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. *Chest* 2020;158:973-85.
4. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012;142:298-304.
5. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305-11.
6. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
7. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, Valenti V, Raccanelli R, Blasi F, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1917-23.
8. Berton DC, Barbosa PB, Takara LS, Chiappa GR, Siqueira AC, Bravo DM, et al. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O₂ delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax* 2010;65:588-93.
9. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013;68:114-6.
10. Travers J, Laveneziana P, Webb KA, Kesten S, O'Donnell DE. Effect of tiotropium bromide on the cardiovascular response to exercise in COPD. *Respir Med* 2007;101:2017-24.
11. Pepin JL, Cockcroft JR, Midwinter D, Sharma S, Rubin DB, Andreas S. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: a comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest* 2014;146:1521-30.
12. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:948-55.
13. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
14. Hohlfield JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, et al. Effect of lung deflation

- with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:368-78.
15. Kardos P, Worsley S, Singh D, Román-Rodríguez M, Newby DE, Müllerová H. Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2885-95.
 16. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:337-44.
 17. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J* 2017;49:1602245.
 18. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
 19. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PMA, Bredenbröker D, Goehring UM, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013;144:758-65.
 20. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:83-9.
 21. Eiriksson CE Jr, Writer SL, Vestal RE. Theophylline-induced alterations in cardiac electrophysiology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:322-6.
 22. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
 23. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003566.
 24. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e113048.
 25. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019;381:2304-14.
 26. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:487-98.
 27. Parikh MA, Aaron CP, Hoffman EA, Schwartz JE, Madrigano J, Austin JHM, et al. Angiotensin-converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers and longitudinal change in percent emphysema on computed tomography. The multi-ethnic study of atherosclerosis lung study. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:649-58.
 28. Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang HC, Yu CJ, Chen L. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:867-74.
 29. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:212-7.
 30. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:742-7.
 31. Bando M, Miyazawa T, Shinohara H, Owada T, Terakado M, Sugiyama Y. An epidemiological study of the effects of statin use on airflow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:493-8.
 32. Rossi A, Inciardi RM, Rossi A, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, et al. Prognostic effects of rosuvastatin in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a sub-analysis of GISSI-HF trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;44:16-23.

V

Biomarker of COPD

구현경

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

COPD is a heterogenous disease with various clinical manifestation attributable to diverse pathophysiology. Biomarker is defined as characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological process, pathogenic process, or pharmacologic responses to therapeutic intervention. There had been intensive efforts to discover novel biomarkers to monitor disease activities, predict prognosis, and select therapeutic targets for disease modification. However, only one blood biomarker, fibrinogen, was qualified by US Food and Drug Administration as a drug development tool so far. Recently, blood eosinophil count has emerged as a COPD biomarker to guide the use of inhaled corticosteroid (ICS) in group D patients since 2019 GOLD guideline. We tried to summarize the evidences to look over the latest publication related to topics about biomarker of COPD to better understand the pathophysiology and treatment option.

Key Words: COPD, Biomarker, Eosinophil, GOLD

Corresponding author: Hyeon-Kyoung Koo, M.D., Ph.D.

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

Tel: +82-31-910-7013, Fax: +82-31-910-7215, E-mail: gusrud9@yahoo.co.kr

1. 서론

Biomarker는 정상적인 생물학적 과정 또는 병리학적 과정과 치료 후 반응을 객관적으로 반영하는 지표로 정의된다. 만성폐쇄성폐질환은 매우 이질적인 임상 양상을 보이는 질환군으로 그동안 이 질환의 병태생리를 이해하고 질환의 활성도 및 예후 예측, 치료 목표 설정을 위한 biomarker를 개발하기 위한 노력이 무수히 있었으나 최근까지 fibrinogen 외의 다른 지표는 인정되지 못하고 있었다. 하지만 혈액 호산구 수치가 흡입 스테로이드 효과의 지표가 될 수 있음이 밝혀지면서 2019년부터 혈액 호산구 수치가 GOLD 가이드라인에 포함되었다¹. 이번 종설에서는 현재 만성폐쇄성폐질환의 지표로 고려되고 있는 biomarker들에 대해 정리해보고자 한다.

2. 본론

1) 혈액 호산구 수치

혈액 호산구 수치가 예후 및 위험도 평가에 이용될 수 있음을 보여준 연구 중 2017년 ERJ에 실린 Casanova 등의 CHAIN 및 BODE 코호트 연구가 있다². 이들은 두개의 코호트를 2년 추적 관찰하는 동안 혈액 호산구 수치가 지속해서 300/ μ L 이상이었던 군의 사망률이 그렇지 않은 군에 비해 낮음을 보고하였다(OR 7.29). 하지

만 같은 해 Lancet Respiratory Medicine에 실린 SPIROMICS 코호트³에서는 혈액 호산구 수치가 높은 군($>200/\mu\text{L}$)과 낮은 군($<200/\mu\text{L}$) 사이의 폐기능 및 급성 악화의 병력에는 차이가 없었고, 대신 객담 호산구 수치가 높은 군($>1.25\%$)에서 폐기능이 더 나쁘고 급성악화의 빈도가 높음을 보고하였다. SPIROMICS 코호트에서 혈액 호산구 수치와 객담 호산구 수치 간의 연관성은 moderate 정도였다. 반면에 2018년 JACI에 실린 COPDGen⁴에서는 혈액 호산구 수치가 증가할수록 급성 악화가 증가하였으며 특히 혈액 호산구 수치가 $300/\mu\text{L}$ 이상인 경우 뚜렷한 차이를 보였다. ECLIPSE에서도 같은 양상을 보였으며 다변량 분석에서 혈액 호산구 수치는 이전의 급성 악화의 병력과 독립적으로 새로운 급성 악화 발생과 연관성을 보였다. 또한 이전 급성 악화 빈도에 따라 전체 군을 나눠보면 COPDGen과 ECLIPSE 모두에서 지난 해에 2회 이상의 급성 악화가 있었던 군에서만 혈액 호산구 수치와 급성 악화 간의 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었다. 따라서 혈액 호산구 수치의 증가는 잦은 급성 악화를 겪는 군에서 급성 악화의 재발과 관련성이 있음을 알 수 있다. 하지만 Kerkhof 등은 혈액 호산구 수치와 급성 악화의 연관성은 현재 담배를 피고 있지 않은 환자군에서만 유의하고 현재 흡연자에서는 유의하지 않음을 보였다⁵. 최근에 Martinez 등은 스페인의 COPD 코호트에서 폐렴 발생의 위험요소로 나이, 폐기능, 만성 기관지 감염 외에 혈액 호산구 수치 $100/\mu\text{L}$ 이하를 보고하였고 만성 기관지 감염이 있는 환자군에서 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이상인 군에서는 흡입 스테로이드를 사용해도 폐렴 발생의 위험도가 증가하지 않았지만 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이하인 경우 흡입 스테로이드를 쓰면 폐렴 발생 위험이 증가함을 보고하였다⁶.

혈액 호산구 수치와 치료 효과와의 관련성을 본 연구로는 2019년 Lancet Respiratory Medicine에 실린 IMPACT 연구가 대표적이다⁷. 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 군은 혈액 호산구 수치가 증가함에 따라 급성 악화 위험도 증가하지만 흡입 스테로이드를 사용하는 군은 혈액 호산구 수치가 증가해도 급성 악화 발생률의 차이가 없었다. 그리고 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이하인 경우, 흡입 스테로이드/지속성베타2작용제 사용군에 비해 흡입 지속성 항콜린제/지속성베타2작용제를 사용한 군에서 급성 악화 발생률이 더 낮은 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 2019년 GOLD 가이드라인¹ 이후부터는 혈액 호산구 수치가 $300/\mu\text{L}$ 이상이거나, 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이상이면서 잦은 급성 악화를 경험한 군에서 흡입 스테로이드를 사용하되 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 미만인 경우 다른 치료 방법을 고려할 것을 권고하고 있다. 하지만 앞서 언급된 Kerkhof의 연구⁵와 마찬가지로 IMPACT 연구에서 또한 흡입 스테로이드의 효과가 모든 혈액 호산구 수치 범위에서 현재 흡연자에 비해 현재 담배를 끊은 군에서 더 우월하였고, 현재 흡연자에서는 혈액 호산구 수치가 $200/\mu\text{L}$ 이하인 경우 흡입 스테로이드의 효과가 관찰되지 않았으므로 치료를 결정할 때 현재 흡연 여부에 대한 고려 또한 필요함을 알 수 있다.

혈액 호산구 수치가 예후 예측 및 치료 반응 예측에 사용되려면 혈액 호산구 수치의 안정성에 대한 자료가 필요하다. Southworth 등은 소규모의 영국 코호트를 2년 추적 관찰 후 기저 혈액 호산구 수치가 낮았던 군은 2년 후 호산구 수치의 변화가 크지 않은 것을 관찰하였다⁸. 하지만 이후 스위스에서 시행된 연구에서는 흡입 스테로이드 사용 여부와 관련없이 매우 높은 불일치율을 관찰하였다⁹. 2020년 국내에서 보고한 연구는 기저 값과 1년 후 혈액 호산구 수치를 추적하여 이 결과를 바탕으로 환자군을 지속해서 혈액 호산구 수치가 높은 군, 이전에 비해 증가한 군, 이전에 비해 감소한 군, 지속해서 낮은 군의 4군으로 분류하였다. 이 중 지속해서 혈액 호산구 수치가 높은 군과 이전에 비해 증가한 군에서는 흡입 스테로이드의 사용이 급성 악화의 빈도를 감소시켜주는 것이 관찰되었다. 반면에 지속해서 혈액 호산구 수치가 낮은 군과 이전에 비해 낮아진 군에서는 흡입 스테로이드를 사용하지 않는 것이 오히려 급성 악화를 줄여주는 것을 보여주었다¹⁰.

2) 호기 산화 질소 측정(fractional exhaled nitric oxide, FENO)

FENO는 혈액 호산구 수치와 마찬가지로 객담 호산구 수치와 약한 연관성을 보이지만 혈액 호산구 수치에 비해 예측력은 떨어진다¹¹. 하지만 그 연관성은 안정 시가 아니라 급성 악화 시에는 혈액 호산구 수치에 비해

오히려 더욱 우수한 것으로 알려져 있다¹². 또한 FENO는 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 상태에서 천식-COPD 중복과 만성폐쇄성폐질환을 감별하는 데 혈액 호산구 수치보다 더욱 우수한 예측력을 보였다(AUC 0.726 vs. 0.677)¹³. 2018년 ERJ에 실린 연구¹⁴에서 FENO의 안정성 또한 혈액 호산구 수치와 마찬가지로 불일치율이 높았으며, 연구자들은 환자군을 지속해서 FENO값이 높은 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 특성을 비교해 보았다. 두 군 사이에 현재 흡연 여부, 기저 ICS 사용 여부, CAT score, GOLD severity, 혈액 호산구 수치는 차이를 보이지 않았으나, 지속해서 FENO가 높은 군에서 BDR 변화 값이 큰 양상을 보였으며 추적관찰 시 빈번한 급성 악화가 발생하였다. 2020년 Zhou 등이 발표한 논문¹⁵에서는 급성 악화로 입원한 환자들을 대상으로 입원 당시 및 7일 후 FENO 및 폐기능 검사와 삶의 질 설문을 시행하였다. 입원 시 초기 FENO 값이 높았던 환자들 치료 후 폐기능과 증상의 호전 등의 치료 반응이 우월하였으며, 초기 FENO 값은 입원 시에 비해 7일 후 FEV₁ 증가 값과 양의 선형 관계를 보였다.

3) 혈액 호중구 수치

2010년 ECLIPSE 연구에서 객담 호중구 수치가 FEV₁ 및 삶의 질과 약한 상관 관계를 보이거나 급성 악화, 폐기종, 전신 염증과는 관련이 없음을 보인 바 있다¹⁶. 하지만 2020년 7,220명의 스코틀랜드의 대규모 만성폐쇄성폐질환 코호트를 15년 추적 관찰한 결과가 발표되었다¹⁷. 이 코호트에서 혈액 호산구 수치는 사망률과 특별한 연관성을 보이지 않았으나, 혈액 호중구 수치가 증가함에 따라 폐질환 관련 사망 및 모든 원인의 사망률이 증가하였다. 혈액 호중구 수치 6,000/ μ L을 기준으로 환자군을 나눴을 때 혈액 호중구 수치가 높은 군에서의 사망률과 급성악화가 증가하였으며, 이를 ECLIPSE에서 validation해보았을 때 역시 동일한 결과를 보였고 사망률의 위험비는 1.2였다.

3. 결론

요약하면 빈번한 급성 악화를 겪는 군에서 혈액 호산구 수치의 증가는 추후 급성 악화의 재발과 관련이 있으나 흡입 스테로이드를 사용할 지를 결정할 때는 현재 흡연력을 고려해야 한다. 혈액 호산구 수치의 안전성에 대해서는 논란의 여지가 있으나 추적 관찰 중 수치의 변화 패턴을 살펴보는 것 또한 치료 방법의 선택에 도움을 줄 수 있다. 또한 낮은 혈액 호산구 수치와 폐렴 발생은 유의한 연관성을 보이며, 만성 기관지 감염이 있으면서 혈액 호산구 수치가 낮은 군에서 흡입 스테로이드의 사용은 폐렴의 위험을 증가시킨다. FENO는 특히 급성 악화 시 기도 호산구 염증 정도를 잘 반영하며, 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 상태에서 천식-COPD 중복과 만성폐쇄성폐질환을 감별하는데 더욱 유용하다. FENO의 안정성 또한 논란이 있으나 지속해서 FENO 수치가 높은 경우 급성 악화 발생의 위험성이 증가하며, 급성 악화 시 측정한 FENO 값은 추후 치료 반응의 지표가 될 수 있다. 혈액 호중구 수치의 증가는 급성 악화와 사망률 증가와 관련이 있다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; 2021 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 21]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WM.V.pdf
2. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017;50:1701162.
3. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;5:956-67.
4. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and ex-

- acerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2037-47. e10.
5. Kerkhof M, Sonnappa S, Postma DS, Brusselle G, Agustí A, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017;50:1700761.
 6. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1268-78.
 7. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:745-56.
 8. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018;52:1800427.
 9. Schumann DM, Tamm M, Kostikas K, Stolz D. Stability of the blood eosinophilic phenotype in stable and exacerbated COPD. *Chest* 2019;156:456-65.
 10. Yoon JK, Lee JK, Lee CH, Hwang YI, Kim H, Park D, et al. The association between eosinophil variability patterns and the efficacy of inhaled corticosteroids in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2061-70.
 11. Gao J, Zhang M, Zhou L, Yang X, Wu H, Zhang J, et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1287-93.
 12. Antus B, Paska C, Barta I. Predictive value of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in the assessment of airway eosinophilia in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2025-35.
 13. Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, Oyama K, Kubota T, Yokoyama A. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2525-32.
 14. Alcázar-Navarrete B, Ruiz Rodríguez O, Conde Baena P, Romero Palacios PJ, Agusti A. Persistently elevated exhaled nitric oxide fraction is associated with increased risk of exacerbation in COPD. *Eur Respir J* 2018;51:1701457.
 15. Zhou A, Zhou Z, Deng D, Zhao Y, Duan J, Cheng W, et al. The value of FENO measurement for predicting treatment response in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2257-66.
 16. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res* 2010;11:77.
 17. Lonergan M, Dicker AJ, Crichton ML, Keir HR, Van Dyke MK, Mullerova H, et al. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respir Res* 2020;21:166.

VI

The Role of Lung and Diaphragm Ultrasound in Pulmonary Rehabilitation

안태준

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 호흡기내과

Patient-tailored treatment is required in pulmonary rehabilitation (PR). For this reason, a comprehensive evaluation of lung and adjacent organ, such as diaphragm, is necessary. The lung ultrasound (LUS) and diaphragm ultrasound (DUS) are emerging diagnostic techniques that the usefulness of those is proved in the various chronic pulmonary diseases. The LUS is a revalued tool which evaluate the status of lung and pleura efficiently without any harm. The DUS is a well-known tool for measuring the factors of diaphragm muscle, such as muscle mass, mobility, contractility, and strength of the diaphragm. Therefore, LUS and DUS are used in PR in various ways. We used LUS to detect comorbid status such as pleural effusion or pneumothorax which are hindrance of exercise. We distinguish the status of exacerbation of underlying diseases by LUS or DUS. These are helpful for determining the proper start timing of PR. Factors which are measured by DUS, such as thickness, thickening fraction, and excursion of diaphragm, are used for assessment and follow-up of outcomes of PR. These are markers of diaphragm dysfunction and atrophy also. We can make plan for exercise such as inspiratory muscle training and we recommend the proper nutritional support to enhance the recovery of muscles. Briefly, LUS and DUS are outstanding tools for performing the PR as patient-tailored way.

Key Words: Pulmonary rehabilitation, Lung ultrasound, Diaphragm ultrasound

Corresponding author: Tai Joon An, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea

Tel: +82-2-3779-1663, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: ds31316@gmail.com

1. 서론

호흡재활은 호흡기 질환의 비약물적 치료 중 하나로¹, 그 효과는 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 천식, 그리고 특발성폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)과 같은 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD) 등의 질환에서 확인되었다^{2,4}. 호흡기질환자는 호흡재활을 통하여 호흡곤란 등의 증상 호전, 전신 상태의 개선, 그리고 삶의 질 증진을 이룰 수 있고, 장기적인 관점에서 건강한 삶을 영위할 수 있다⁵.

이러한 호흡재활의 효과를 높이기 위해서는 환자 및 질병 상태에 대한 포괄적인 평가가 필요하다. 호흡은 폐, 흉벽, 그리고 호흡근의 상호 작용을 통해 조절되기 때문에 호흡재활을 시행할 때에는 폐, 흉막 및 늑막, 흉벽, 그리고 호흡근육의 상태 및 기능에 대한 평가가 필수적으로 수반되어야 한다. 의료진은 이러한 평가결과를 통하여 환자 맞춤형 호흡재활치료(patient-tailored pulmonary rehabilitation)를 제공할 수 있다^{4,6}.

흉부 기관의 영상 및 기능 평가도구는 다양하다. 흉부 단순촬영(X-ray)은 흉부의 전반적인 정보를 제공하지만 효용에 제한이 있으며, 흉부 전산화단층촬영(Computed tomography, CT)은 폐 및 주변 장기의 입체적인 정보를 제공하는 반면, 방사선 노출로 인한 시행의 제약과 영상 관독에 자원이 소모되는 단점이 있다. 근전도의 경우 호흡근 기능 측정의 표준방법이지만 침습적이고 전문가의 해석이 요구된다. 이러한 도구들의 단점을 보완할 수 있으며, 근래에 많은 연구가 진행되고 있는 영상평가도구가 초음파이다⁷⁻⁹. 초음파는 앞선 검사도구와 달리 인체에 무해하고 반복측정이 가능하며, 실시간으로 결과물을 확인할 수 있고 대체로 직관적이다. 흉부 평가도구로의 초음파에는 폐 초음파(lung ultrasound, LUS)와 횡격막 초음파(diaphragm ultrasound, DUS)가 있다. 본 review에서는 LUS 및 DUS에 대하여 간략히 알아보고 호흡재활에서의 LUS 및 DUS의 역할에 대해 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) 폐 초음파(LUS)

전통적으로 공기로 인한 허상(artifact)은 흉부 초음파 평가의 장애물이었으나 최근 진행된 연구들을 통하여 이에 대한 내용 정리가 이루어지면서 LUS는 비약적인 발전을 이루었다¹⁰. LUS는 허상과 실상을 같이 해석하여

Table 1. Findings of lung ultrasound^{7,8,10}

Findings	Description
Artifacts	
A-line	<ul style="list-style-type: none"> - Long-path reverberation artifacts - Horizontal hyperechoic lines below the pleural line - Repeated with a constant distance (probe~pleural line) - Corresponds to presence of air (e.g. normal aeration, pneumothorax, COPD, or asthma)
B-line	<ul style="list-style-type: none"> - Short-path reverberation artifact - Reverberation between thickened interlobular septa or between fluid-filled alveoli - Vertical hyperechoic artifacts which are originated from the pleural line - Moving synchronously with lung sliding - B-pattern: ≥ 3 B-lines per scan area - Corresponds to interstitial sign (e.g. pulmonary edema, ARDS, or ILD)
Pleura	
Pleural line	<ul style="list-style-type: none"> - Presence of the pleuropulmonary interface: about 2mm-hyperechoic band
Lung sliding	<ul style="list-style-type: none"> - Shimmering effects of opposite movement of the parietal and visceral pleural line - Presence: rules out pneumothorax - Absence: suggests the presence of pneumothorax - Reduced: suggests the reduced regional ventilation such as emphysematous bullae, hyperinflation, or early ARDS
Lung point	<ul style="list-style-type: none"> - Alteration of normal and abolished lung sliding during breathing - Confirms the pneumothorax - M-mode: barcode or stratosphere sign
Real image	
Consolidation	<ul style="list-style-type: none"> - Shred sign: subpleural hypoechoic lesion (subpleural consolidation) - Tissue-like pattern: lobar homogenous texture similar with that of liver. Meaning complete loss of aeration of lung. - Static air bronchogram: potentially trapped air - Dynamic air bronchogram: patent airway, rule out atelectasis
Pleural effusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoechoic or anechoic lesion in pleural space

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ARDS: acute respiratory distress syndrome; ILD: interstitial lung disease.

폐를 평가한다¹¹. LUS의 실상 소견에는 lung consolidation과 pleural effusion 등이 있으며, 허상 소견에는 aeration을 의미하는 A-line과 늑막하 소엽간중격(interlobular septa) 사이 또는 허파파리사이공간(interalveolar space)의 비후 또는 폐포 내부의 액체 저류에 의한 허상을 지칭하는 B-line이 있다. 흉막선(pleural line)에서 볼 수 있는 소견으로는 호흡에 따른 visceral pleura와 parietal pleura의 상대적 움직임을 확인할 수 있는 lung sliding과 기흉의 존재를 확인할 수 있는 lung point 등이 있다(Table 1).

이러한 소견들을 바탕으로 LUS의 효용성에 대한 연구들이 진행되었다¹²⁻¹⁶. 한 메타분석에서 LUS는 폐렴을 진단하는 데 있어 높은 통합 민감도(0.88, 95% confidence interval [CI] 0.86~0.90)와 통합 특이도(0.86, 95%CI 0.83~0.88)를 보였다¹⁷. COPD 또는 천식을 다른 호흡곤란 원인과 감별하는 연구에서도 LUS는 높은 민감도(89%)와 특이도(97%)를 보였다¹⁸. 다른 영상평가도구와 비교한 연구에서는 consolidation을 진단하는 정확도가 LUS는 95%로 확인되었고, 이는 X-ray의 정확도(81%)보다 높았으며 진단의 민감도 또한 LUS가 X-ray에 비하여 유의한 차이를 보였다(70% vs. 48%, $p < 0.001$)¹⁹. 또한 LUS는 X-ray나 CT에 비교하여 실시간으로 영상 확인이 가능하였고 폐 및 흉막 등의 실제 움직임을 직관적으로 파악할 수 있는 장점을 보였다²⁰⁻²². ILD에서의 연구도 다양하게 이루어졌으며²³⁻²⁶, 특히 고해상도 CT의 섬유화 점수와 LUS의 B-line 개수와 늑막의 두께를 비교한 연구에서 ILD의 중증도에 따라 유의한 차이를 보였다. 특히 늑막의 두께가 중증도 구분의 중요한 지표로 확인되었다(area under ROC curve=0.943, 95%CI 0.797~0.994; $p < 0.001$)²⁷.

2) 횡격막 초음파(DUS)

DUS는 주 호흡근인 횡격막의 평가 도구이다. 다른 횡격막 평가 도구인 CT, 자기공명영상, fluoroscopy, 근전도 등과는 달리, 비침습적이고 실시간 영상을 제공하며 인체에 무해하다. 그러면서도 횡격막의 여러 소견에 대해 신뢰할 만하고 간단하게 평가할 수 있는 도구이다^{28,29}. DUS로 측정하는 횡격막의 소견은 크게 다음과 같다. 횡격막 근육의 두께(diaphragm muscle thickness)를 측정하여 전체적인 횡격막 근육의 질량을 유추할 수 있으며, 흡기와 호기 시의 두께 변화를 통해 근육의 수축력(thickening fraction of diaphragm muscle)을 측정할 수 있다. 또한 횡격막이 호흡에 따라 움직이는 정도(diaphragm excursion)를 측정할 수 있다(Table 2)³⁰.

COPD와 ILD 등의 호흡기질환에서 횡격막 근육 약화 및 위축 또는 기능 부전의 유병률은 높은 것으로 추정된다³¹. COPD 환자를 건강한 성인과 비교한 연구에서는 respiratory distress로 인하여 기저 횡격막 움직임의 증가

Table 2. Findings of diaphragm ultrasound^{29,30}

Findings	Description
Diaphragm thickness (Th_{di}) (mm)	Probe: High frequency (Linear) Position: Intercostal view (Zone of apposition) Meaning: diaphragm muscle mass
Thickening fraction of diaphragm (%)	Probe: High frequency (Linear) Position: Intercostal view (Zone of apposition) Meaning: diaphragm function *Equation = $\frac{Th_{di} \text{ at peak inspiratory muscle contraction} - Th_{di} \text{ at end-expiration}}{Th_{di} \text{ at end-expiration}} \times 100 (\%)$
Diaphragm excursion (mm)	Probe: Low frequency (Convex or phased array) Position: Anterior subcostal view at mid-clavicle line Meaning: diaphragm mobility, amplitude at posterior third of the right hemidiaphragm dome
Peak sniff inspiratory velocity (cm/s)	Probe: Low frequency (Convex or phased array) Position: Anterior subcostal view at mid-clavicle line Meaning: diaphragm contractile strength, short and sharp inspiratory effort through the nose during maximal sniff

와 thickening fraction의 증가가 보였으며^{32,33}, 비축되어 있는 횡격막의 수축력과 air-trapping의 정도 그리고 COPD 중증도가 연관을 보였다³⁰. IPF 환자는 건강한 성인에 비해 diaphragm excursion이 감소하였으며, IPF의 폐기능 지표인 forced vital capacity와 diaphragm excursion의 연관성을 확인하였다³⁴. 그 외에도 호흡곤란증상 점수, 운동능력, 악화상태 구분 등의 영역에서 연구되는 등 현재 호흡기질환자의 심장초음파를 제외한 초음파 분야에서 가장 활발히 연구되고 있다³⁴⁻³⁷.

3) 호흡재활에서의 폐 초음파와 횡격막 초음파의 역할

앞서 살펴보았듯이 LUS와 DUS는 폐의 구조 및 운동, 흉막 및 늑막, 횡격막 근육의 평가에 사용될 수 있다. 의료진은 이러한 평가를 통하여 환자 맞춤형 호흡재활치료를 제공할 수 있다. 이를 요약하면 Figure 1과 같다.

(1) 호흡재활 시작 전 평가: 첫째, 호흡재활 대상자를 선별할 때 사용한다. LUS는 COPD 또는 ILD 등을 폐부종 등의 다른 질환과 구별할 수 있다. DUS를 통해 진행성 근위약을 보이는 근위축성 측삭경화증 등의 신경근육계 질환이나 횡격막 마비 또는 탈장 등을 감별하여 호흡재활 여부의 결정에 사용하거나 비침습적 환기의 적용 등을 결정할 수 있다.

둘째, 환자 및 질병 상태 평가에 사용할 수 있다. 호흡재활을 진행하는 데 있어 동반질환은 호흡재활의 진행에 영향을 준다. LUS를 통해 재활치료 시작 전에 환자에게 동반된 흉수 또는 기흉 여부를 감별하여 치료함으로써 폐의 생리적 상태를 개선할 수 있다. 이를 통하여 치료과정에서 발생할 수 있는 부작용을 줄이고 환자의 치료 순응도를 향상할 수 있다. LUS는 기저질환의 급성악화 여부를 구분할 때 사용하거나, LUS score를 통하여 ILD의 중증도를 구분할 수 있다. 이러한 소견을 통하여 급성악화 호전 시점을 확인할 수 있으며, 이에 따라 치료의 시작이나 강도 조절을 할 수 있다.

셋째, 호흡근의 상태평가에 사용할 수 있다. DUS를 통하여 횡격막 근육의 수축력과 움직임을 평가하여 적합한 호흡재활 방법을 결정할 수 있다. 예를 들어, DUS를 통해 횡격막 부전을 감별하여 흡기근 트레이닝 적용 여부를 결정할 수 있다. 횡격막 근육의 두께를 횡격막 초음파를 통하여 측정하면 횡격막의 위축이나 근감소증 여부를 추측할 수 있으며, 영양집중치료를 적용하여 근육량 회복을 도모할 수 있다.

(2) 환자 추적 관찰 및 호흡재활 성과 예측: COPD 환자의 호흡재활 전후로 횡격막의 움직임을 DUS로 측정한 연구들에 따르면 초음파상의 횡격막 움직임의 변화량과 6분보행검사의 변화량이 상관관계를 보였으며($\rho=$

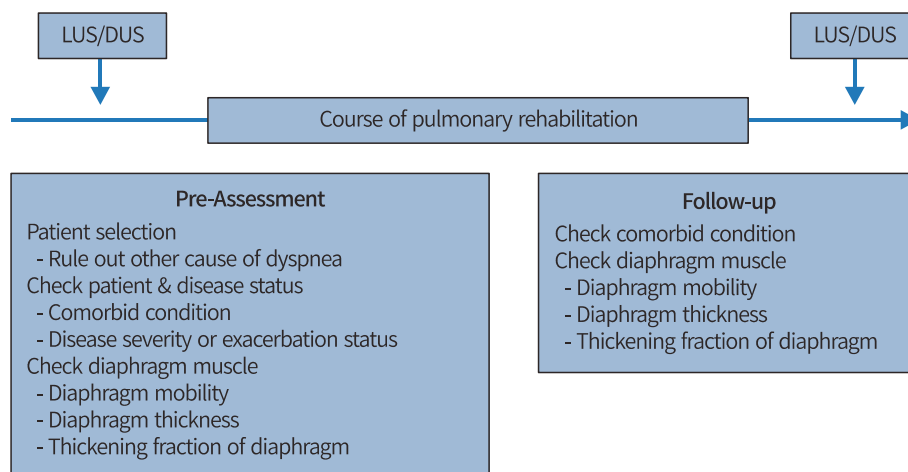


Figure 1. The role of lung and diaphragm ultrasound in pulmonary rehabilitation. LUS: lung ultrasound; DUS: diaphragm ultrasound.

0.49), COPD assessment test 점수의 2점 이상의 호전을 예측하는 도구로 유용성을 보였다(민감도 80%, 특이도 62%). 또한 횡격막 움직임이 소실된 중증의 COPD에서도 호흡재활치료 전후의 움직임 개선 효과를 횡격막 초음파를 통하여 확인할 수 있었다^{38,39}. 이를 통하여 우리는 DUS가 호흡재활 효과의 추적 도구 및 성과 예측도구로써 의의가 있음을 알 수 있다.

3. 결론

LUS와 DUS는 점차 호흡기질환에서 저변이 확대될 것으로 기대되는 검사도구이다. 특히 폐 및 횡격막 상태에 대한 손쉽게 정확한 평가가 가능하며 실시간으로 결과를 볼 수 있고, 인체에 무해한 특성을 가져 반복적으로 측정할 수 있는 도구이기 때문에 여러 호흡기질환에서 초기 평가 및 추적 관찰에 유용한 도구로 평가된다. 특히, DUS의 경우 호흡기질환에서 자주 확인되는 횡격막 기능 부전이나 횡격막 위축 등을 다른 검사도구와 달리 손쉽게 감별할 수 있는 장점이 있다. 호흡재활에서의 역할도 이와 마찬가지로 점차 증대될 것으로 생각되며, 정기적인 평가를 통해 patient-tailored treatment의 중요한 평가 도구로의 역할을 기대하는 바이다.

References

1. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD003793.
2. Blervaque L, Préfaut C, Forthim H, Maffre F, Bourrelrier M, Héraud N, et al. Efficacy of a long-term pulmonary rehabilitation maintenance program for COPD patients in a real-life setting: a 5-year cohort study. *Respir Res* 2021;22:79.
3. Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M, Make B, Kozora E, Brown KK, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2011;56:783-9.
4. Majd S, Apps L, Chantrell S, Hudson N, Eglington E, Hargadon B, et al. A feasibility study of a randomized controlled trial of asthma-tailored pulmonary rehabilitation compared with usual care in adults with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3418-27.
5. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
6. Morisset J, Dubé BP, Garvey C, Bourbeau J, Collard HR, Swigris JJ, et al. The unmet educational needs of patients with interstitial lung disease. Setting the stage for tailored pulmonary rehabilitation. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1026-33.
7. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-91.
8. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care* 2014;4:1.
9. Sferazza Papa GF, Pellegrino GM, Di Marco F, Imeri G, Brochard L, Goligher E, et al. A review of the ultrasound assessment of diaphragmatic function in clinical practice. *Respiration* 2016;91:403-11.
10. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:701-14.
11. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest* 2009;136:1014-20.
12. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008;134:117-25.
13. Sartini S, Frizzi J, Borselli M, Sarcoli E, Granai C, Gialli V, et al. Which method is best for an early accurate diagnosis of acute heart failure? Comparison between lung ultrasound, chest X-ray and NT pro-BNP perform-

- ance: a prospective study. *Intern Emerg Med* 2017;12:861-9.
14. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, Mori G, Chiussi G, Maggio M, et al. Lung ultrasound and chest x-ray for detecting pneumonia in an acute geriatric ward. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4153.
 15. Touw HR, Parlevliet KL, Beerepoot M, Schober P, Vonk A, Twisk JW, et al. Lung ultrasound compared with chest X-ray in diagnosing postoperative pulmonary complications following cardiothoracic surgery: a prospective observational study. *Anaesthesia* 2018;73:946-54.
 16. Vizioli L, Ciccarese F, Forti P, Chiesa AM, Giovagnoli M, Mughetti M, et al. Integrated use of lung ultrasound and chest X-ray in the detection of interstitial lung disease. *Respiration* 2017;93:15-22.
 17. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5713.
 18. Lichtenstein D. Novel approaches to ultrasonography of the lung and pleural space: where are we now? *Breathe (Sheff)* 2017;13:100-11.
 19. Haggag YI, Mashhour K, Ahmed K, Samir N, Radwan W. Effectiveness of lung ultrasound in comparison with chest X-ray in diagnosis of lung consolidation. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:2457-61.
 20. Chiumello D, Umbrello M, Sferazza Papa GF, Angileri A, Gurgitano M, Formenti P, et al. Global and regional diagnostic accuracy of lung ultrasound compared to CT in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2019;47:1599-606.
 21. Lichtenstein DA. Lung ultrasound (in the Critically Ill) superior to CT: the example of lung sliding. *Korean J Crit Care Med* 2017;32:1-8.
 22. Sabour S. Lung ultrasound compared to CT in patients with acute respiratory distress syndrome: methodological issue on diagnostic accuracy and agreement. *Crit Care Med* 2020;48:e262-3.
 23. Zanatta M, Benato P, De Battisti S, Pirozzi C, Ippolito R, Cianci V. Pre-hospital lung ultrasound for cardiac heart failure and COPD: is it worthwhile? *Crit Ultrasound J* 2018;10:22.
 24. Volpicelli G, Cardinale L, Garofalo G, Veltri A. Usefulness of lung ultrasound in the bedside distinction between pulmonary edema and exacerbation of COPD. *Emerg Radiol* 2008;15:145-51.
 25. Volpicelli G. Lung ultrasound B-Lines in interstitial lung disease: moving from diagnosis to prognostic stratification. *Chest* 2020;158:1323-4.
 26. Frongillo E, Gaudio G, Feragalli B. Ultrasound and interstitial lung disease: use and limitations. *Radiol Med* 2020;125:66-7.
 27. Manolescu D, Oancea C, Timar B, Traila D, Malita D, Birsasteanu F, et al. Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J* 2020;14:54-63.
 28. Spiesshoefer J, Herkenrath S, Henke C, Langenbruch L, Schneppe M, Randerath W, et al. Evaluation of respiratory muscle strength and diaphragm ultrasound: normative values, theoretical considerations, and practical recommendations. *Respiration* 2020;99:369-81.
 29. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. *Respirology* 2011;16:1136-43.
 30. Rittayamai N, Chuaychoo B, Tscheikuna J, Dres M, Goligher EC, Brochard L. Ultrasound evaluation of diaphragm force reserve in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1222-30.
 31. Gea J, Casadevall C, Pascual S, Orozco-Levi M, Barreiro E. Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease patients with muscle dysfunction. *J Thorac Dis* 2016;8:3379-400.
 32. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest* 2014;146:680-5.
 33. Okura K, Iwakura M, Shibata K, Kawagoshi A, Sugawara K, Takahashi H, et al. Diaphragm thickening assessed by ultrasonography is lower than healthy adults in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 2020;14:521-6.
 34. Bocatonda A, Decorato V, Cocco G, Marinari S, Schiavone C. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility

- in patients with idiopathic lung fibrosis: a pilot study. *Multidiscip Respir Med* 2018;14:1.
35. Alqahtani JS, Oyelade T, Sreedharan J, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Alrajeh AM, et al. Diagnostic and clinical values of non-cardiac ultrasound in COPD: a systematic review. *BMJ Open Respir Res* 2020;7:e000717.
 36. Lim SY, Lim G, Lee YJ, Cho YJ, Park JS, Yoon HI, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2479-84.
 37. Santana PV, Cardenas LZ, de Albuquerque ALP, de Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound findings correlate with dyspnea, exercise tolerance, health-related quality of life and lung function in patients with fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 2019;19:183.
 38. Corbellini C, Boussuges A, Villafañe JH, Zocchi L. Diaphragmatic mobility loss in subjects with moderate to very severe COPD may improve after in-patient pulmonary rehabilitation. *Respir Care* 2018;63:1271-80.
 39. Crimi C, Heffler E, Augelletti T, Campisi R, Noto A, Vancheri C, et al. Utility of ultrasound assessment of diaphragmatic function before and after pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3131-9.

VII 호흡재활에서 다양한 운동능력검사의 필요성과 국내 셔틀보행검사 도입

고은재¹, 나승원²

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 재활의학과, ²울산대학교 의과대학 울산대학교병원 호흡기내과

There are various tests used to identify exercise capacity and cardiopulmonary function in patients with respiratory diseases; cardiopulmonary exercise test (CPET), 6-minute walking test (6MWT), and the shuttle walking test. The CPET is the gold standard to evaluate exercise capacity, however the test is complicated and needs trained personnel, and sometimes the patients with cardiorespiratory diseases find it difficult to exercise while holding mouthpiece. The 6MWT is a self-paced test which makes it susceptible to a significant training effect, whereas the shuttle walking test is an externally paced test using a simple and easy to use 10m course. It has a high correlation with a peak oxygen consumption and is associated with the hospitalization and survival of many respiratory or cardiac patients. Although the shuttle walking test has many strengths, it has not yet been introduced to Korean hospitals. The characteristics and advantages of using shuttle walking tests (incremental and endurance) will be discussed in this review article.

Key Words: Shuttle walking test, Field walking test, Pulmonary rehabilitation

Corresponding author: Seung Won Ra, M.D.

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

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

1. 호흡재활에서의 다양한 운동능력검사의 소개

만성 호흡기질환자들의 운동능력 및 심폐기능을 평가하기 위하여 여러가지 검사들이 가능하지만 심폐운동부하 검사¹가 가장 정확한 검사법으로 알려져 있다. 하지만 심폐운동부하 검사를 시행하기 위해서는 자전거 또는 treadmill 등 고가의 장비와 숙련된 검사자 및 판독을 하기 위한 의료진이 필요하여 임상 현장에서 쉽게 시행할 수 없는 경우가 있다.

Field walking test 또한 만성 호흡기질환 환자에서 많이 사용하는데 환자의 운동 능력을 평가하여 호흡재활에서의 운동 강도를 처방하는데 이용하고, 운동능력을 제한하는 요인들을 발견하기도 하며, 약물치료나 수술 후에 반응을 보기 위해 사용되기도 하고 예후 예측을 위해서 사용하기도 한다². 이러한 field walking test들은 검사 방법 및 특징이 다르기 때문에 여러가지 환경을 고려하여 최적의 검사를 선택하여 사용하여야 한다.

Field walking test 중 전세계적으로 가장 흔히 사용하는 것이 6분 보행검사이다. 6분 보행검사는 30 m의 코스에서 6분 간 자신의 속도로 가능한 멀리 걷는 보행능력을 확인하는 검사로 시행이 간단하고 복잡한 장비가 필요없는 장점이 있지만 일정 부하 검사법이고 time-limited exercise로 본인이 보행속도를 조절할 수 있어 환자의 동기, 학습효과나 격려에 의해 영향을 받을 수 있는 단점이 있고², 3분의 보행 이후에는 산소섭취량이 비슷하다는 보고도 있다³. 더구나 현재 국내 6분 보행검사의 수기는 경피적 혈액산소포화도측정(1일당)의 소정점수를

산정하여(고시 제2002-69호)⁴ 보험수가가 책정되어 있어 드는 검사자의 노력과 시간대비 너무 저렴하고 30 m 이상의 공간이 필요해서 검사를 아직 세팅하지 못하고 있는 병원도 많은 문제점이 있다.

셔틀보행검사(shuttle walking test)는 1982년에 Léger와 Lambert가 운동선수의 체력을 평가하기 위해서 개발된 20 m 셔틀 달리기 검사⁵를 호흡기질환 환자의 운동능력에 맞게 수정한 것으로 1991년에 Singh 등이 개발한 field walking test이다⁶. 셔틀보행검사는 externally paced 검사방법으로 운동 능력을 평가하는 간단한 검사이면서 표준화가 쉽고 다양한 중증도의 호흡기질환을 가진 환자들에게 활용될 수 있는 검사이다. 또한 10 m 점증부하 셔틀보행검사는 검사시간이 지남에 따라서 산소섭취량이 지속적으로 증가한다는 보고가 있다⁷. 이런 유용성이 알려져 있음에도 불구하고 국내에서는 현재까지 셔틀보행검사가 도입되지 않고 있어 본 종설에서는 셔틀보행검사에 대하여 소개하고 국내 호흡재활 치료에서의 활용 필요성에 대하여 피력하고자 한다.

2. 10 m 점증부하 셔틀보행검사(incremental shuttle walking test, ISWT)

1) 검사의 소개

10 m 점증부하 셔틀보행검사(ISWT)는 호흡곤란 등의 증상이 한계에 이를 때까지 단계마다 보행속도를 높여서 시행하는 symptom-limited exercise이며 운동부하검사법의 하나이다. 고가의 장비가 필요없는 평지 보행검사로써는 6분 보행검사와 비슷하지만 셔틀보행검사 결과의 재현성이 6분 보행검사보다 우월하며, 최대산소섭취량과의 상관관계가 더 강한 것으로 보고되고 있다³. 10 m 점증부하 셔틀보행검사의 결과는 만성폐쇄성폐질환 환자의 입원율⁸ 및 생존율⁹과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 폐 절제 수술 전 평가에서 폐기능이 저하되어 있거나 심폐운동부하검사를 시행할 수 없을 경우 10 m 점증부하 셔틀보행검사 총 거리에 따라 최대산소섭취량을 계산할 수 있어¹⁰ 수술 후 합병증에 따른 사망 위험도를 예측할 수 있다¹¹. 만성 심부전 환자에서도 10 m 점증부하 셔틀보행검사 총 거리가 450 m 미만이면 불량한 예후의 지표로 보고되고 있어¹² 심혈관 질환의 평가에도 유용한 검사이다.

2) 검사 장비와 셔틀보행검사의 코스

셔틀보행검사는 9 m 간격으로 놓인 2개의 원뿔형 표지가 있는 코스가 필요하며(Figure 1), 운동할 수 있는 적절한 복장 및 신발, 최소 10 m 이상의 평평하고 미끄럽지 않은 공간, 줄자, 원뿔형 표지 2개, CD 또는 MP3 플레이어, 보행 검사 동영상, CD 또는 오디오 파일, 산소포화도/맥박 측정기(pulse oximeter), 혈압측정기, 스톱워치, 랩 카운터(lap counter), 수정 Borg 척도(호흡곤란, 하지피로도), 검사결과 기록지, 의자, 자동제세동기가 필요하다.

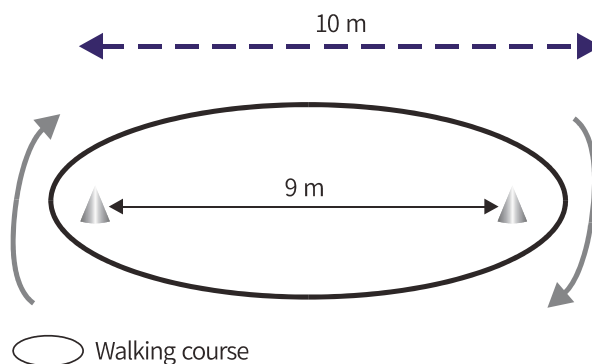


Figure 1. The course of shuttle walking test.

3) 검사 과정

- (1) 검사 시작을 알리는 연속된 3번의 신호음이 울리면 일정 속도로 보행을 시작한다.
- (2) 주기적으로 1번의 신호음이 울릴 때 반대쪽 원뿔형 표지를 도는 것을 목표로 하여 일정한 속도로 걷는다.
- (3) 연속된 3번의 신호음이 울릴 때마다 1~12단계별로 점차 속도를 올리며 왕복 보행한다.
- (4) 검사지는 환자가 마친 레벨과 서틀에 따른 총 보행 거리를 구한다.

4) 검사의 결과

10 m 점증부하 서틀보행검사의 primary outcome은 총 보행거리이며, 이것을 통하여 최대산소섭취량(peak VO_2 , ml/min/kg)을 예측할 수 있으며¹⁰, minimal important difference는 47.5 m로 알려져 있다¹³.

$$\text{Peak } \text{VO}_2 \text{ (ml/min/kg)} = 4.19 + [0.025 \times \text{ISWT distance (m)}]$$

3. 지구력 서틀보행검사(endurance shuttle walking test, ESWT)

1) 검사의 소개

지구력 서틀보행검사(ESWT)는 호흡기질환 환자에서 지구력에 대한 평가를 위해 표준화된 field test로서 1999년에 처음 소개되었다. 10 m 점증부하 서틀보행검사의 결과인 총 보행거리(m)를 기반으로 설정된 일정한 속도로 10 m 서틀 코스를 얼마나 오래 걸을 수 있는지를 평가하는 운동능력 평가 방법이다. 검사속도는 총 16개의 단계로 구성되어 있다. 호흡재활 효과에 특히 민감하게 반응하여 운동훈련재활 전후 평가를 위하여 사용될 수 있다.

2) 검사 장비와 서틀보행검사의 코스

10 m 점증부하 서틀보행검사와 동일하다.

3) 검사 과정

- (1) 검사 시작 전 환자에게 적합한 보행속도를 선택한다.
- (2) 검사의 시작을 알리는 연속된 3번의 신호음이 울리면 2분간 느린 속도로 보행을 시작한다.
- (3) 2분간의 warm up 속도 구간이 끝난 후 연속된 3번의 신호음이 울리면 본 검사가 시작된다.
- (4) 환자는 주기적으로 1번의 신호음이 울릴 때 반대쪽 원뿔형 표지를 도는 것을 목표로 하여 일정한 속도로 걷는다.
- (5) 검사지는 환자의 총 보행시간과 총 보행거리를 구한다.

4) 검사의 결과

지구력 서틀보행검사의 primary outcome은 총 보행시간과 총 보행거리이며, 기관지확장제¹⁴⁻¹⁶, 산소치료^{17,18}, 호흡재활^{19,20}의 효과를 보기 위하여 지구력 서틀보행검사를 이용할 수 있다.

4. 결론

호흡재활 후 운동능력 평가를 위해서는 동기 부여가 될 수 있는 external paced 검사가 필요하며 특별한 기구의 사용 없이 시행 가능한 서틀보행검사는 기존의 6분 보행검사와 심폐운동부하검사의 장단점을 보완할 수 있는 검사로 국내 도입이 시급하고, 서틀보행검사의 음원 copyright에 대한 부분을 해결하여 신의료기술

평가를 통해 적절한 보험수가를 받기 위해서 노력해야 한다.

References

1. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2018;39:1144-61.
2. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1428-46.
3. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:564-9.
4. Health Insurance Review and Assessment Service. The guideline for Health Insurance Review and Assessment Service. Wonju: Health Insurance Review and Assessment Service; 2020.
5. Léger LA, Lambert J. A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO₂ max. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1982;49:1-12.
6. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
7. Onorati P, Antonucci R, Valli G, Berton E, De Marco F, Serra P, et al. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur J Appl Physiol* 2003;89:331-6.
8. Emtner MI, Arnardottir HR, Hallin R, Lindberg E, Janson C. Walking distance is a predictor of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:1037-40.
9. Ringbaek T, Martinez G, Brøndum E, Thøgersen J, Morgan M, Lange P. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:409-14.
10. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994;7:2016-20.
11. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
12. Morales FJ, Montemayor T, Martinez A. Shuttle versus six-minute walk test in the prediction of outcome in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000;76:101-5.
13. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1447-78.
14. Pepin V, Saey D, Whittom F, LeBlanc P, Maltais F. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1517-22.
15. Pepin V, Brodeur J, Lacasse Y, Milot J, Leblanc P, Whittom F, et al. Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:291-8.
16. Brouillard C, Pepin V, Milot J, Lacasse Y, Maltais F. Endurance shuttle walking test: responsiveness to salmeterol in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:579-84.
17. Sandland CJ, Morgan MD, Singh SJ. Detecting oxygen desaturation in patients with COPD: incremental versus endurance shuttle walking. *Respir Med* 2008;102:1148-52.
18. Revill SM, Noor MZ, Butcher G, Ward MJ. The endurance shuttle walk test: an alternative to the six-minute walk test for the assessment of ambulatory oxygen. *Chron Respir Dis* 2010;7:239-45.
19. Leung RW, Alison JA, McKeough ZJ, Peters MJ. Ground walk training improves functional exercise capacity

- more than cycle training in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised trial, *J Physiother* 2010;56:105-12.
20. Eaton T, Young P, Nicol K, Kolbe J. The endurance shuttle walking test: a responsive measure in pulmonary rehabilitation for COPD patients. *Chron Respir Dis* 2006;3:3-9.

VIII 가슴기살균제 연관 천식

박취용¹, 나승원²

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 중환자학과, ²울산대학교 의과대학 울산대학교병원 호흡기내과

Humidifier disinfectant (HD)-related lung injury (HDLI) is a severe form of toxic inhalational lung parenchymal damage noted in individuals who were exposed previously to specific guanidine-based compounds utilized to disinfect domestic humidifiers in South Korea. In addition to HDLI, further studies have also identified increased risk for airway injury in those exposed to HD. HD-related bronchial asthma (HDA) is defined to have airway diseases without pulmonary parenchymal damage on radiologic image. In our study, 70 HDA patients were compared with 79 patients having pre-existing asthma without known exposure to HD. The mean values of DLco% (81.9% vs. 88.6%; $p=0.021$) and FVC% (83.2% vs. 89.9%; $p=0.018$) were significantly reduced in the HDA group. The reduction in DLco in patients with HDA as compared to asthmatic patients without HD exposure was partially mediated by decreased FVC. We concluded that monitoring DLco can be useful for identifying HD-induced damage of airway and surrounding interstitial tissue or lung parenchyma, even if radiographic image is normal, in patients whose exposure to HD was previously documented.

Key Words: Humidifier disinfectant, Asthma, Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLco)

Corresponding author: Seung Won Ra, M.D.

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

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

1. 서론

가슴기살균제 관련 폐손상(humidifier disinfectant lung injury, HDLI)은 2006년부터 국내에서 보고된 poly-hexamethylene guanidine (PHMG), oligo (2-[2-ethoxy]ethoxyethyl) guanidinium chloride (PGH), 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMIT) 또는 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MIT) 등의 특정 가슴기 살균제 (humidifier disinfectant, HD) 성분에 노출된 사람에게 발생하였다^{1,2}. HDLI는 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP), 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP) 등 다른 간질성 폐질환과 구별할 수 있는 말단 기관지 및 폐포에서 섬유화가 동반한 급속 진행성 중증 간질성 폐질환이며 2020년 3월까지 약 480명의 가슴기살균제 노출자가 HDLI로 인정받았다³⁻⁶.

이전에는 흉부 영상검사에서 HDLI의 특징적인 소견이 증명되지 않는 경우 가슴기 살균제 피해자로 인정받지 못하였으나 『가슴기살균제 피해구제를 위한 특별법(‘17.8 시행)』중 가슴기 살균제 건강피해 및 인정기준 등에 관한 고시가 일부 개정되면서 가슴기 살균제 피해 신청인 중 HD 노출과 관련하여 새로 발병하거나 악화된 천식질환이 증명된 경우 흉부 영상검사에서 손상된 소견이 없더라도 가슴기 살균제 피해자로 인정받게 되었다⁷.

그러나 가습기 살균제 연관 천식(humidifier disinfectant-related asthma, HDA)의 특성은 전형적인 천식과는 다를 것으로 예상되며 서로 감별이 필요할 것으로 생각되어 HD에 노출된 적이 없는 전형적인 천식 대조군과 비교하여 임상특성과 폐기능검사(pulmonary function test, PFT)의 어떤 지표가 차이가 나는지 알아보고자 하였다.

2. 방법

HDA는 가습기살균제 피해구제위원회에서 『환경부고시 제2018-166호』의 기준에 따라 심의하여 인정되었다. 요약하면 HD 노출이 증명된 사람 중에 노출기간 또는 노출중단 2년 이내에 새로이 천식으로 진단되거나 치료받은 경우이거나 이전에 천식이 진단되었다고 하더라도 노출기간 동안 천식이 더 중증으로 악화된 경우 HDA로 인정되었다. 성인의 경우 의무기록 등을 통해 다른 원인으로 발생되었거나 악화된 것을 확인하는 경우 천식질환 건강피해 인정에서 배제하였다⁷.

HD에 노출되지 않은 천식환자는 울산대학교병원에서 기관지 유발 검사(bronchial provocation test, BPT)를 통해 기관지 과민성(airway hyper-responsibility, AHR)이 증명된 천식 환자를 후향적으로 모집하였다.

HDA로 인정된 피해자의 정보는 피해자 또는 가족이 판정을 위해 한국환경산업기술원(Korea Environmental Industry & Technology Institute, KEITI)에 제출한 의무기록을 기초로 하여 후향적으로 forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) 및 diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLco), forced expiratory flow at 25~75% of the FVC (FEF_{25~75%}), lung volume, BPT, 흉부영상검사의 결과 및 검사시점의 나이, 성별, 체중, 키에 대한 정보를 수집하였으며 환경노출등급, 환경노출지표, 흡연력에 대한 정보는 환경노출조사 결과지를 기초로 하여 수집하였다. HD에 노출되지 않은 천식환자의 정보는 의무기록 및 흉부영상 판독지, PFT 검사보고서를 참조하여 수집하였다.

HDA의 PFT 측정값은 판정을 위해 제출된 정보를 참조하였으나 예측값 기준이 병원별로 상이한 경우 제출된 자료에서 PFT 예측치를 통일하였다. HDA와 HD 비노출군 비교연구를 수행하여 양 군의 기본특성 및 PFT 결과를 교차분석 또는 T 검정으로 비교하였고 HD 노출이 DLco에 미치는 연관성을 평가하기 위해 다중 선형 회귀 분석을 하였으며, 매개변수를 확인하기 위한 회귀경로분석을 위해 Sobel 검정을 하였다⁸⁻¹⁰.

3. 결과

HDA로 인정된 피해자 298명에서 만 19세 이상 170명의 성인을 대상으로 하였다. 이 중 피해 구제 신청 시 제출된 의무기록에서 DLco 측정값을 찾을 수 없었던 60명을 제외하였고, 흉부단층촬영(computed tomography, CT) 결과 ILD가 확인되어 이전 조사에서 HDLI로 인정된 2명도 제외하였다. 흡연에 의한 영향을 최소화하기 위해 흡연력이 있다고 기록된 38명을 제외하여 최종적으로 70명을 HDA군으로 설정하였다^{11,12}.

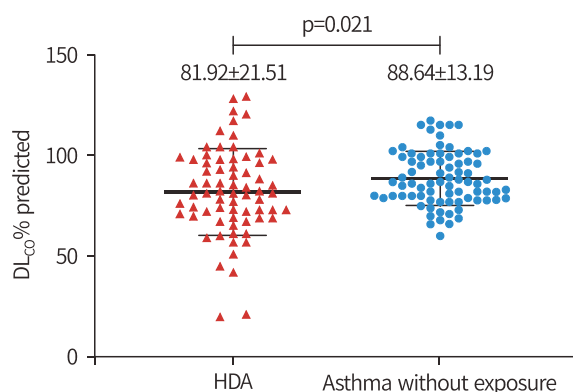
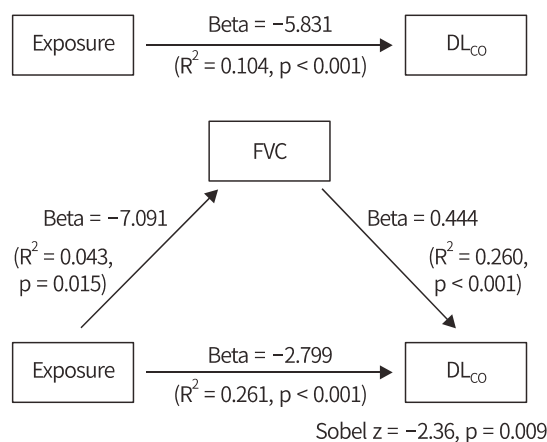
HD에 노출되지 않은 천식군(비노출 천식군)은 2014년부터 2019년까지 울산대학교병원에서 BPT로 AHR이 증명된 성인 천식 환자 305명을 대상으로 하였다. 이 중 DLco 결과가 없는 114명, 외국인 3명, 가습기 살균제 노출력이 있는 1명을 제외하였다. 또 의무기록을 조사하여 PFT 검사 시점에 시행한 흉부영상검사를 검토하여 천식 이외의 동반된 폐질환이 PFT 결과값에 영향을 미쳤을 것으로 생각되는 42명은 제외하였으며 HDA군과 동일하게 흡연력이 있다고 기록된 66명을 제외하여 총 79명을 HD 비노출 천식군으로 설정하였다¹³⁻¹⁷.

나이는 HD 비노출 천식군이 더 많은 경향을 보였으나 통계학적으로는 유의하지 않았고($p=0.051$), 성별, 체질량지수(body mass index, BMI) 등은 양 군 간의 차이를 보이지 않았으며 FEV₁%, FEF_{25~75%}%, DLco/VA%, RV/TLC% 등의 다른 폐기능검사 지표에서도 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. DLco% 평균값은 HDA와 HD 비노출 천식군에서 각각 81.9%, 88.6%로 HDA군에서 감소되어 있는 소견을 보였고($p=0.021$), FVC%도 감소되어 있었다($p=0.018$)(Table 1, Figure 1).

Table 1. Baseline characteristics of never-smoking with or without exposure to HD

Characteristics	HDA (n=70)	Asthma without exposure to HD (n=79)	p value
Age (mean±SD)	46.6±15.3	51.8±16.9	0.051
Sex - male, n (%)	17 (24.3%)	14 (17.7%)	0.325
BMI	24.4±4.3	25.1±4.0	0.293
FEV ₁ /FVC (%)	73.1±13.8	70.6±9.0	0.195
FVC% predicted	83.2±17.5	89.9±16.4	0.018
FEV ₁ % predicted	75.8±22.1	79.7±15.5	0.208
FEF _{25~75%} % predicted	66.1±36.3	56.21±22.65	0.099
DLco% predicted	81.9±21.5	88.6±13.2	0.021
DLco/VA%, (n)	101.5±21.8, (53)	102.6±14.1, (79)	0.748
TLC% predicted, (n)	93.6±13.1, (32)	98.7±20.5, (15)	0.388
RV/TLC (%), (n)	36.2±15.7, (32)	32.4±10.7, (15)	0.403
BPT positive%, (n)	56%, (14/25)	100%, (79/79)	N/A

HD: humidifier disinfectant; HDA: humidifier disinfectant-related asthma; SD: standard deviation; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; FEF_{25~75%}: forced expiratory flow at 25~75%; DLco: diffusing capacity of the lung; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; BPT: bronchial provocation test; N/A: not applicable.

**Figure 1.** Diffusing capacity of study subjects. Plots indicate individual data points and mean±SD of DLco% predicted (horizontal line and vertical bar). p value for t-test (p=0.021). DLco: diffusing capacity of the lung; HDA: humidifier disinfectant-related asthma.**Figure 2.** Regression pathway analyses. FVC accounts for approximately 52.9% of the relationship between exposure and DLco. The p values shown are for one-tailed probability, after adjustment for BMI. DLco: diffusing capacity; FVC: forced vital capacity.

HD 노출여부가 DLco에 미치는 연관성을 평가하기 위해 BMI를 포함하여 다중 선형 회귀 분석하였을 때, 베타 계수 값 -5.831 로 HDA군이 HD 비노출 천식군에 비해 DLco% 감소를 보였다(Figure 2). 단변수 분석에서 양 군 간에 통계학적 차이를 보인 FVC%를 포함하여 시행한 다중선형회귀분석에서 HD 노출여부에 의한 FVC% 감소는 확인되었으나 DLco%에 대한 통계학적 유의성이 없어지는 결과를 보였다. 이상의 분석결과로 HD 노출 여부와 DLco% 사이에 FVC%가 매개변수로 작용하고 있는 것은 아닌지 의심할 수 있었고 매개변수로서 FVC%의 유의성을 평가하기 위해 Sobel 검정을 사용한 회귀경로분석을 하였다⁸⁻¹⁰. FVC가 중요한 매개변수로서 HD 노출과 DLco 두 변수 간의 분산의 약 52.9% 영향을 미치고 있는 것이 확인되었다. 이는 가슴기 살균제 노출이 DLco에 직접적인 영향만이 아니라 FVC 감소를 통한 간접적인 영향도 있음을 시사한다(Figure 2).

4. 고찰

HD에 노출되면 천식 위험을 증가시키고 이전에 천식 병력이 있는 환자에서는 증상이 악화될 수 있다고 보고되었다¹⁸. 이러한 선행 연구결과로 인해 HDA도 가슴기살균제 피해로 인정받을 수 있는 근거가 되었지만 HD 노출력이 없는 일반 천식과의 감별이 가능한 지표가 필요하게 되었다. 본 연구를 통해 DLco% 및 FVC% 평균값이 HDA군에서 일반 천식 환자군보다 유의하게 감소되어 있음이 확인되었고, 회귀경로분석에서 FVC% 감소가 부분적으로 DLco% 감소를 매개했다. 성인 HDLI 환자를 대상으로 분석한 연구에서 FEV₁, FVC가 감소되어 있지만 시간이 지나면서 환자의 54%는 정상 범위로 회복된 반면 DLco%는 80% 이상으로 정상화되지 않았다¹⁹. 소아 HDLI 환자를 대상으로 하는 코호트 연구에서도 FVC%가 HD 비노출 소아에 비해 감소된 소견을 보였으나 추적 관찰한 결과 정상 범위까지 회복되었지만 DLco%는 정상 범위까지 회복되지 않았다²⁰. HD와 관련이 없는 전형적인 천식환자는 폐쇄성 환기장애가 심하지 않고 증상이 경도이면 DLco가 정상이거나 증가한다고 보고되고 있으며, 다른 DLco가 감소하는 폐 질환들과 감별점이 되고 만약 천식환자에서 DLco가 감소되어 있다면 다른 질환이 동반된 상태를 의심하는 단서가 된다²¹⁻²³.

본 연구에서 저자들은 폐 영상검사에서 HDLI의 소견이 관찰되지 않는 HD 노출자에서 기도 및 주변 폐 손상 여부를 확인하는 지표로 DLco측정을 제안하며 일반 천식 환자와 HDA와의 감별 기준이 될 가능성을 제시하였다.

References

1. Park D, Leem J, Lee K, Lim H, Choi Y, Ahn JJ, et al. Exposure characteristics of familial cases of lung injury associated with the use of humidifier disinfectants. *Environ Health* 2014;13:70.
2. Cheon CK, Jin HS, Kang EK, Kim HB, Kim BJ, Yu J, et al. Epidemic acute interstitial pneumonia in children occurred during the early 2000s. *Korean J Pediatr* 2008;51:383-90.
3. Paek D, Koh Y, Park DU, Cheong HK, Do KH, Lim CM, et al. Nationwide study of humidifier disinfectant lung injury in South Korea, 1994-2011. Incidence and dose-response relationships. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1813-21.
4. Korea Environmental Industry and Technology Institute. Comprehensive portal for humidifier disinfectant damage support [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.healthrelief.or.kr/home/content/stats01/view.do>.
5. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:314-24.
6. Yoon HM, Lee E, Lee JS, Do KH, Jung AY, Yoon CH, et al. Humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease: Computed tomographic features, histopathologic correlation and comparison between survivors and non-survivors. *Eur Radiol* 2016;26:235-43.
7. Ministry of Environment. Special act on remedy for damage caused by humidifier disinfectants. Sejong: Ministry

- of Environment; 2017.
8. Sobel ME. Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. *Sociol Methodol* 1982;13:290-312.
 9. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986;51:1173-82.
 10. Ditlevsen S, Christensen U, Lynch J, Damsgaard MT, Keiding N. The mediation proportion: a structural equation approach for estimating the proportion of exposure effect on outcome explained by an intermediate variable. *Epidemiology* 2005;16:114-20.
 11. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1504-10.
 12. Sansores RH, Pare PD, Abboud RT. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:951-8.
 13. Wang JS. Relationship of carbon monoxide pulmonary diffusing capacity to postoperative cardiopulmonary complications in patients undergoing pneumonectomy. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19:437-46.
 14. Espiritu JD, Ruppel G, Shrestha Y, Kleinhenz ME. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir Med* 2003;97:606-11.
 15. Theuvs JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, Kwa SL, Boersma LJ, Hart GA, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: a follow-up study. *J Clin Oncol* 1999;17:3091-100.
 16. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, Miller RR, Gibson NN, Evans KG, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1179-87.
 17. do Pico GA, Wiley AL Jr, Rao P, Dickie HA. Pulmonary reaction to upper mantle radiation therapy for Hodgkin's disease. *Chest* 1979;75:688-92.
 18. Yoon J, Lee SY, Lee SH, Kim EM, Jung S, Cho HJ, et al. Exposure to humidifier disinfectants increases the risk for asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1583-6.
 19. Huh JW, Hong SB, Do KH, Koo HJ, Jang SJ, Lee MS, et al. Inhalation lung injury associated with humidifier disinfectants in adults. *J Korean Med Sci* 2016;31:1857-62.
 20. Cho HJ, Lee SY, Park D, Ryu SH, Yoon J, Jung S, et al. Early-life exposure to humidifier disinfectant determines the prognosis of lung function in children. *BMC Pulm Med* 2019;19:261.
 21. Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest* 2004;125:446-52.
 22. Stewart RI. Carbon monoxide diffusing capacity in asthmatic patients with mild airflow limitation. *Chest* 1988;94:332-6.
 23. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest* 1994;105:1426-9.

IX

Current Updates in the Triple Therapy for Asthma

이창훈

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과

Large-scale randomized controlled trials have shown that triple inhaled therapy including inhaled corticosteroids (ICSs), long-acting beta2-agonists (LABAs) and long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) is more efficacious than ICS/LABA therapy. These studies showed triple therapy can be surely good treatment option for patients with uncontrolled asthma although the differences in treatment effect size were modest. The present paper also attempted to answer the following questions: When adding LAMA is most effective? When high dose ICS should be used? Will triple therapy show a comparable or better efficacy to biologics for those with type 2 phenotype asthma?

Key Words: Asthma, Long-acting muscarinic antagonist, Triple therapy

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

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

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

1. 서론

천식에서 삼제 치료(triple therapy)는 질병 조절치료(controller therapy)로서 치료의 근간을 이루고 있는 흡입용 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS), ICS만으로 조절되지 않을 때 조절 치료 및 증상 완화의 역할을 겸하는 long-acting beta2-agonist (LABA)에 더하여 long-acting muscarinic antagonist (LAMA)를 함께 쓰는 것을 말한다. 이 글에서는 최근에 발표된 하나의 흡입용기를 이용한 삼제 치료의 대규모 임상시험 결과들과 향후 추가적인 연구가 더 필요한 이슈 몇 가지에 대해 다루어 보고자 한다.

2. 본론

1) 하나의 흡입용 기구를 이용한 삼제 치료의 대규모 임상 시험 결과들

(1) **TRIMARAN+TRIGGER:** Virchow 등이 2019년에 발표한 2개의 double blind parallel 임상시험 (TRIMARAN, TRIGGER)은 ICS/LABA로 치료 중이면서 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이상 있었고 잘 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 총 2,592명을 무작위로 배정하여 삼제 치료(beclomethasone dipropionate (BDP)/formoterol/glycopyrronium)의 효과를 26주 FEV1과 52주 중등도 및 중증 급성 악화 발생률로써 비교 평가하였다. TRIGGER 연구는 기존에 고용량 ICS/LABA를 투여 중이던 환자들을 대상으로 고용량 ICS/LABA/LAMA (BDP/formoterol/ glycopyrronium 200/6/10 μ g bid)와 고용량 ICS/LABA (BDP/formoterol 200/6 μ g bid)을 비교하였으며 또한 BDP/formoterol 200/6 μ g bid와 함께 open label tiotropium 18 μ g qd을

사용한 치료를 비교하였다. TRIMARAN 연구에서는 기존에 중등용량 ICS/LABA를 투여 중이던 환자들을 대상으로 중등용량 삼제 치료(BDP/formoterol/glycopyrronium 100/6/10 μ g bid)와 중등 용량 ICS/LABA (BDP/formoterol 100/6 μ g bid)을 비교하였다. 두 연구 모두에서 삼제 치료 군은 ICS/LABA군에 비해 유의하게 pre-dose FEV1이 더 향상되었다(TRIGGER: 229 mL vs 157 mL; TRIMARAN: 185 mL vs 127 mL). 급성 악화율은 TRIMARAN 연구에서는 삼제 치료 군이 더 낮았으나 TRIGGER 연구에서는 통계적 유의성은 확인되지 못했다(TRIGGER: adjusted rate ratio, 0.88; 95% CI, 0.75~1.03; TRIMARAN: 0.85; 95% CI, 0.73-0.99)¹.

(2) IRIDIUM: Kerstjens 등은 중등도 용량 또는 고용량의 ICS/LABA 치료를 받고 있음에도 불구하고 지난 1년 동안 급성 악화를 한번 이상 경험하고 Asthma Control Questionnaire (ACQ)-7 점수가 1.5 이상인 18~75세 천식 환자 3,092명을 대상으로 무작위 임상시험을 진행하였다. 연구 참여자들은 2주의 run-in 기간 동안 중등도 용량 fluticasone propionate (FP)/salmeterol 250/50 μ g bid를 투여받고 이후 다음의 5개의 군으로 무작위 배정되어 52주 치료를 받았다: 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA (momentasone furoate [MF]/indacaterol/glycopyrronium 80/150/50 μ g qd), 중등도 용량 ICS/LABA (MF/indacaterol 160/150 μ g qd), 고용량 ICS/LABA/LAMA (MF/indacaterol/glycopyrronium 160/150/50 μ g qd), 고용량 ICS/LABA (MF/indacaterol 320/150 μ g qd), 고용량 FP/salmeterol 500/50 μ g bid. 일차 결과변수는 26주까지 trough FEV1의 변화로 계획되었다. Trough FEV1 변화는 중등도 용량 및 고용량 각각에서 ICS/LABA/LAMA가 ICS/LABA보다 76 mL, 65 mL 더 컸으며 고용량 FP/salmeterol과 비교해서는 중등도 용량 및 고용량 ICS/LABA/LAMA가 각각 99, 119 mL 더 컸다. 고용량 ICS/LABA/LAMA는 고용량 ICS/LABA보다 ACQ-7 점수 감소는 유의한 차이를 보이지 않았다. 고용량 ICS/LABA/LAMA는 고용량 ICS/LABA보다 전체(경증, 중등증, 중증 모두 포함) 급성 악화 위험이 유의하게 낮았으나(rate ratio, 0.79; 95% CI, 0.66~0.96) 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA는 중등도 용량 ICS/LABA와 전체 급성 악화 위험에서 차이를 보이지 않았다(rate ratio, 0.87; 95% CI, 0.72~1.06). 중등도 용량 및 고용량 ICS/LABA/LAMA는 각각 고용량 FP/salmeterol과 비교해 전체 및 중등증 이상 급성 악화의 위험을 유의하게 낮추었다. 다섯 군 모두 의미 있는 부작용의 증가는 확인되지 않았다².

(3) CAPTAIN: Lee 등은 중등도 용량 또는 고용량의 ICS/LABA 치료를 받고 있음에도 불구하고 지난 1년 동안 급성 악화를 한번 이상 경험하고 ACQ-7 점수가 1.5 이상인 천식 환자 5,185명을 대상으로 무작위 임상시험을 진행하였다. 임상시험 참여자들은 52주 동안 다음 6개 군으로 무작위 배정되어 치료받았다: 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA (fluticasone furoate [FF]/vilanterol/umeclidinium 100/25/62.5 μ g qd), 중등도 용량 ICS/LABA/절반 용량 LAMA (FF/vilanterol/umeclidinium 100/25/31.25 μ g qd), 중등도 용량 ICS/LABA (FF/vilanterol 100/25 μ g qd), 고용량 ICS/LABA/LAMA (FF/vilanterol/umeclidinium 200/25/62.5 μ g qd), 고용량 ICS/LABA/절반 용량 LAMA (FF/vilanterol/umeclidinium 200/25/31.25 μ g qd), 고용량 ICS/LABA (FF/vilanterol 200/25 μ g qd). 일차 결과 변수는 24주 trough FEV1의 변화로 계획되었다. 중등도 용량 및 고용량 각각에서 ICS/LABA/LAMA 군은 ICS/LABA 군보다 trough FEV1이 96~110 mL, 82~92 mL 더 향상되었다. ICS/LABA군

Table 1. Summary of results from recent studies (TRIMARAN/TRIGGER, IRIDIUM, CAPTAIN)

Study	Comparisons	FEV1 \uparrow (mL)	Δ ACQ	AE \downarrow (RR)
TRIMARAN	Med ICS/LABA/LAMA vs Med ICS/LABA	57 (15,99)		0.85 (0.73,0.99)
IRIDIUM	Med ICS/LABA/LAMA vs Med ICS/LABA	76 (41,111)	-0.07 (-0.15,0.01)	0.87 (0.72,1.06)
CAPTAIN	Med ICS/LABA/LAMA vs Med ICS/LABA	110 (66,153)	-0.12 (-0.21,-0.02)	0.78 (0.61,1.01)
TRIGGER	High ICS/LABA/LAMA vs High ICS/LABA	73 (26,120)		0.88 (0.75,1.03)
IRIDIUM	High ICS/LABA/LAMA vs High ICS/LABA	65 (31,99)	0.01 (-0.07,0.09)	0.79 (0.66,0.96)
CAPTAIN	High ICS/LABA/LAMA vs High ICS/LABA	92 (49,135)	-0.06 (-0.16,0.03)	0.97 (0.73,1.28)

대비 ACQ-7 점수 개선 효과는 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA에서만 확인되었다. 급성 악화 위험은 ICS/LABA/LAMA 군과 ICS/LABA 군에서 유의한 차이가 없었다. 여섯 개 군 모두에서 특별히 부작용에 대한 우려는 없었다³.

(4) 세 무작위 임상시험 결과들 정리: 이상의 세 가지 무작위 임상시험 결과를 정리하면 Table 1과 같다.

이들 연구를 모두 포함한 메타분석에서 중등도 용량 및 고용량 ICS/LABA/LAMA 치료는 ICS/LABA 치료에 비하여 중등도 및 중증 급성 악화, trough FEV1, ACQ 점수 개선 효과 모두 더 효과적인 것으로 나타났다⁴.

2) 추가 연구가 필요한 이슈들

(1) LAMA 치료에 더 유리한 천식 환자 하위군이 있는가?: 먼저 ICS 치료효과 예측에 도움이 되는 2형 염증 바이오마커는 LAMA 효과와 무관하였다. Primo-TinA-asthma1/2와 MezzoTinA-asthma1/2 연구 참여자 전체에 대한 분석에서 혈중 IgE 값과 호산구 값은 LAMA 효과에 미치는 영향이 없었다⁵. CAPTAIN 연구에서도 혈중 호산구 값과 호기산화질소(FeNO) 값은 LAMA 효과에 미치는 영향이 없었다⁴. TRIGGER, TRIMARAN 연구 참여자에 대한 분석에서 기관지 확장제에 의한 기도역성이 400 mL 초과인 하위 군에서 LAMA는 급성 악화 위험을 더 많이 낮출 수 있는 것으로 나타났다. 하지만 FEV1 개선에 미치는 영향은 별 차이가 없었고 peak expiratory flow rate (PEF)는 오히려 400 mL 이하 군이 더 LAMA에 좋은 반응을 보였다⁶. 정리하자면 LAMA 추가가 더 도움이 될 수 있음을 예측 가능한 하위 군은 찾지 못한 상태라 하겠다.

(2) 고용량의 ICS를 포함한 삼제 치료가 중등도 용량의 ICS를 포함한 삼제 치료보다 효과가 더 좋은가?: 메타분석에서 고용량의 ICS를 포함한 삼제 치료가 중등도 용량의 ICS를 포함한 삼제 치료보다 FEV1 개선, ACQ 개선, 급성 악화 감소 효과가 더 좋다는 보고가 있다. 그러나 전체적으로는 그 효과 크기의 차이는 크지 않았다. 급성 악화는 20% (95% CI, 5~34%) 줄였으나 FEV1와 ACQ 개선 효과는 각각 33 mL, 0.05점 차이에 그쳐 minimal clinical important difference (MCID)보다 많이 낮았다⁴. 그러나 혈중 호산구 값이 높을수록, 그리고 FeNO 값이 높을수록 고용량의 ICS를 포함한 삼제 치료가 중등도 용량의 ICS를 포함한 삼제 치료보다 FEV1 개선 효과 및 중등도 이상의 급성 악화 예방 효과가 더 컸다는 CAPTAIN 연구 결과는 관심을 모은다³.

(3) 삼제 치료가 생물학적 제제(biologics) 만큼의 효과가 있는가?: 이에 대한 직접적인 비교 연구는 없다. 그러나 삼제 치료가 2형 천식 여부와 무관하게 효과가 비슷할 것이라는 가정 하에 항 IL-5 치료제의 FEV1 개선 효과가 90 mL, 급성 악화 감소 효과가 34% 정도라는 메타 분석 결과⁷ 등을 고려하면 삼제 치료는 FEV1 개선효과는 비슷하지만 급성 악화 감소 효과는 상대적으로 떨어질 것임이 예상된다.

3. 결론

최근 여러 대규모 임상시험들은 공히 삼제 흡입용 약제 치료가 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 효과적인 치료 수단임을 잘 보여주었다. 향후 천식 환자에서도 LAMA를 포함한 삼제 치료가 더 널리 이용될 것으로 전망된다. 그러나 어떤 경우에 LAMA를 추가하는 삼제 치료가 더 유리할 지, ICS는 언제 고용량으로 쓰는 것이 더 좋은 지, 그리고 생물학적 제제와 효과 차이는 어떠한 지 등 아직 추가적인 연구들이 필요한 궁금증은 많이 남아 있다.

References

1. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled

- phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-49.
2. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020;8:1000-12.
 3. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:69-84.
 4. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J* 2021;2004233. doi: 10.1183/13993003.04233-2020. [Epub ahead of print]
 5. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium respimat add-on is efficacious in symptomatic asthma, independent of T2 phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6: 923-35.e9.
 6. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res* 2020;21:285.
 7. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166833.

투 고 규 정

1. 일반적 사항

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

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

2. 연구 및 출판윤리규정

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

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

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

두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

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

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

3. 원고의 제출

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

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

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

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

4. 원고 작성 원칙

· 형식(Format)

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

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

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

· 학술 언어(Language)

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

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

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

· 표지(Title page)

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

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

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

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

라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다.

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

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

· 초록(Abstract)

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

· 중심 단어(Key words)

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

· 서론(Introduction)

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

· 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

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

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

· 결과(Results)

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

· 고찰(Discussion)

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

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

· 감사의 글(Acknowledgements)

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

· 참고 문헌(References)

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

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

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예) Lee¹는-. --이다^{2,3,5}. --하며^{1,2},

· 학술지 기재 양식

1) 학술지

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

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

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

2) 단행본

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

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

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

· 단행본 중의 장

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

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

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

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

· 표(Table)

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

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

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

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

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.05$.

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

저자권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

• 그림(Figure)

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

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

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

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

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

5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

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

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

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

연락처

폐쇄성폐질환 연구원

서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

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

E-mail: oldrf@oldrf.org

저자 Check List

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

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

1. 원고형식

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

2. 표지

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

3. 영문초록

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

4. 본문

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

5. 참고문헌

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

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

☐

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까?

☐

6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까?

☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까?

☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까?

☐

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

☐

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

순서대로 사용하여 작성하였습니까?

☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까?

☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까?

☐

년 월 일

저자 : _____ (서명)

소속 : _____

논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

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

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

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

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

년 월 일

교신저자 성명 및 서명 _____

폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 9, Number 2 July, 2021

발 행 일: 2021년 7월 1일

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