

기관지 과민성이 동반된 중증 만성 폐쇄성 폐질환 환자에 대한 Salmeterol/Fluticasone Propionate와 Tiotropium Bromide 병합 요법과 단독 요법 치료 효과 비교

¹전북대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²폐손상 치료 개발 특성화 센터
손지연¹, 김소리^{1,2}, 박성주^{1,2}, 이흥범¹, 이용철^{1,2}, 이양근¹

Comparison for the Effects of Triple Therapy with Salmeterol/Fluticasone Propionate and Tiotropium Bromide versus Individual Components in Patients of Severe COPD Combined with Bronchial Hyperresponsiveness

Ji Youn Sohn, M.D.¹, So Ri Kim, M.D., Ph.D.^{1,2}, Seung Ju Park, M.D., Ph.D.^{1,2}, Heung Bum Lee, M.D., Ph.D.¹, Yong Chul Lee, M.D., Ph.D.^{1,2}, Yang Keun Rhee, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Internal Medicine, ²Research Center for Pulmonary Disorders, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Background: A combination of salmeterol and fluticasone propionate (SFC) and tiotropium bromide (TIO) is commonly prescribed for COPD patients but there is little data on their effectiveness, particularly in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness. This study compared the spirometric improvement based on the change in FEV₁, FEV₁/FVC, and IC as well as the clinical outcomes of the therapeutic strategies with SFC and TIO versus the individual components in patients with severe COPD and bronchial hyperresponsiveness.

Methods: This study examined the spirometric data and clinical outcomes of 214 patients with COPD and hyperresponsiveness, who were divided into three groups according to the therapeutic regimen (TIO only, SFC only, and a triple therapy regimen).

Results: All regimen groups showed early improvement in the FEV₁ and IC (at 3- and 6 months after treatment). However, long-term beneficial effects were observed only in the SFC group (at 24 months after treatment). However, these beneficial effects decreased after a 36-month follow up. In all spirometric results, the 12-, 24-, and 36-months data showed a similar degree of improvement in the three groups. The triple therapy group showed higher St. George's Respiratory Questionnaire scores and lower acute exacerbations and hospitalization.

Conclusion: SFC can be a more important component in the pharmacological treatment of severe COPD patients with hyperresponsiveness than TIO, particularly in the spirometric and clinical outcomes.

Key Words: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Drug Therapy, Combination; Treatment Outcome

This study was supported by a grant of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, Republic of Korea (A084144).

Address for correspondence: Yang Keun Rhee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea

Phone: 82-63-250-1678, Fax: 82-63-254-1609, E-mail: ryk@chonbuk.ac.kr

Received: Sep. 12, 2009

Accepted: Nov. 20, 2009

서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 기류폐쇄가 완전히 가역적이지 않은 것을 특징으로 하는 질환으로 기류폐쇄는 일반적으로 점차 진행하며 유해한 입자나 가스에 대한 폐의 비정상적인 염증 반응을 동반한다. 또한 동반되는 만성 염증은 소기도의 협착과 개형(remodeling)을 유발한다¹.

폐쇄성 기도 질환 환자들은 순수하게 COPD나 천식의 특징만을 가지고 있는 경우도 있지만 임상적으로는 환자들의 다수가 두 질환이 혼재된 양상을 나타내고 있다. COPD 환자가 기관지 확장제 반응검사에 양성을 보이기도 하고, 생리학적인 소견도 비슷하여 일부 역학조사에서는 고정된 기류폐쇄가 있는 환자의 30%에서 천식의 기왕력이 있다고 하였으며, 이들의 연구에 의하면 중등도 및 중증 COPD 환자의 약 30%에서 천식을 동반하고 있다고 보고하였다². 그리고 천식의 중요한 특징 중 하나인 기관지 과민성 역시 폐쇄성폐질환에서도 보이는 특징적인 소견으로, 천식과 마찬가지로 COPD 환자에서도 기관지 과민성이 나타난다. 빈도는 천식과 비슷하거나 심지어 천식보다 더 높은 빈도로 나타나며, 급성 악화 소견을 보인 COPD 환자에서 대부분이 기관지 과민성을 보인다고 보고되어 있다^{3,4}. 이러한 기관지 과민성은 기도 직경 및 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 감소할수록 증가하며 COPD 환자의 사망의 위험 요소이고, 기관지 염증과 관계가 있다고 보고되어 있다^{5,9}. 일부 연구에서는 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자에서 기관지 과민성을 보이지 않는 COPD 환자보다 그 예후 및 스테로이드(steroid)에 대한 반응이 더 좋다는 연구 결과도 보고되기는 하였으나¹⁰, 현재의 치료 지침에서는 COPD 환자를 기관지 과민성의 동반 여부에 따른 개별적 치료적 계획을 고려하고 있지 않은 상태이다.

현재 COPD에 대한 국내 및 국제 치료 지침에 따르면 속효성 기관지 확장제 치료보다 규칙적 지속성 기관지 확장제 치료가 보다 편리하고 더욱 효과적이라고 밝히고 있으며, 흡입 스테로이드 치료는 FEV₁이 예측치의 50% 이하이거나 1년 동안 항생제 및 스테로이드의 복용이 필요한 급성 악화를 2회 이상 경험한 환자에게 제한하고 있다¹¹. 하지만, 실제 임상에서는 tiotropium bromide (TIO)와 지속성 베타 2 항진제를 병합하거나, TIO와 salmeterol/fluticasone propionate (SFC)를 병합 사용(일명 삼제요법)이 보다 널리 이용되고 있는 것이 현실이다. 또한 최근에는

이러한 병합 치료를 하였을 때 보다 좋은 효과를 보여준 많은 연구결과들이 보고되었다^{10,12-14}. 하지만, 이러한 병합 요법의 효과 역시 전체적인 COPD 환자군을 대상으로 분석된 결과로 세분화된 COPD 환자군인 기관지 과민성을 동반한 COPD 환자에서의 위의 약제들의 병합 치료 시 효과에 대해서는 아직 연구결과가 부족한 상태이다.

이에 저자들은 기관지 과민성이 동반된 중증 COPD 환자에서 TIO와 SFC를 병합한 삼제요법(Triple therapy)에 대한 효과를 확인하기 위해 폐기능검사를 통해서 FEV₁, FEV₁/forced vital capacity (FVC) 및 Inspiratory capacity (IC)를 비교하였으며, 삶의 질에 대한 평가를 통해 주관적인 증상 호전 및 실제 급성 악화의 호전 여부를 조사하여 그 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 전북대학교병원 호흡기·알레르기 내과에서 중증 COPD로 진단되어 치료를 시작한 환자 266명 중 순수한 COPD 환자 52명을 제외하고 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자 214명을 대상으로 전향적으로 연구하였으며, 대상 환자들은 모두 천식 이외 기관지 과민성에 영향을 줄 만한 다른 질병이 없는 것을 모집 기준으로 삼았고, 이전 호흡기적 증상이 있었던 환자들의 경우 이에 대한 규칙적인 내과적 치료가 이루어지지 않은 환자로서 본원에서 진단 후 규칙적 약물 치료가 시작된 환자들만을 연구 대상으로 정하였다. COPD의 진단은 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 지침에 따라 직접 흡연을 포함한 위험 인자에 노출된 병력 및 호흡 곤란, 만성 기침, 비정상적 객담 배출 등의 호흡기 증상을 확인하고 이에 진찰 소견 및 방사선 소견을 참고하여 기관지 확장증, 결핵, 미만성 범세기관지염 등 유사한 호흡기 증상을 유발할 수 있는 다른 질환들과 감별 진단하였으며 폐기능검사를 통해 속효성 기관지 확장제 투여 후 FEV₁/FVC < 70%이고 FEV₁% < 80%인 환자를 COPD로 진단하였다. 이 중 FEV₁% < 50%인 경우를 중증 COPD 환자로 정의하여 본 연구의 대상으로 하였다. 또한, 기관지 과민성 동반 여부는 병력 청취를 통한 과거 천식의 기왕력 유무 확인 및 치료에 대한 반응 평가, 메타콜린 기관지유발검사(Methacholine bronchoprovocation test, MBPT), 기관지확장제 반응검사(bronchodilator response) 및 최대호기유량검사(peak expiratory flow rate, PEFR) 결과를

분석하여 결정하였다. 이에 따라 과거 천식으로 진단되었던 병력이 확인되고 진료를 한 전문의가 그 병력을 인정할 수 있는 경우(88명), 기관지 확장제 반응 검사에 양성이거나(69명), PEFR의 변화가 20% 이상 또는 60 L/min 이상 증가되는 경우(11명), 또는 메타콜린 기관지유발검사에서 양성을 보이는 환자(46명)로 총 214명의 환자가 본 연구의 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자로 규정되어 연구가 진행되었다. 214명의 환자들은 진료 전문의의 판단에 따라 처방된 치료약제에 따라서 세 군으로 분류되었으며 각각은 TIO군, SFC군, 이들을 병합 치료한 SFC+TIO군으로 TIO군은 28명, SFC군은 85명이었고 SFC+TIO군은 101명이었다. 연구 기간 동안 본 흡입 치료제 이외에 다른 경구 복용 약제는 허용하면서 진행하였고, 단, 흡입 치료군 간의 치료 효과 비교에 영향을 줄 수 있다고 판단된 전신적 스테로이드제제(systemic steroid), 항류코트리엔제(leukotriene modifier), 속효성 항콜린성 흡입제(short acting anticholinergics), 경구 베타 2 항진제 등의 사용은 금하였다. 또한, 급성 악화로 인한 입원 시 필요한 경우 전신적 스테로이드제제의 일시적 사용은 허용하였으나 이것의 사용이 지속적으로 필요해지는 경우는 본 연구에서 제외하는 것을 원칙으로 하였다. 치료군 모두는 대상환자들은 2009년 3월까지의 추적 관찰되었으며 214명 중 과반수 이상인 122명(57%)이 36개월까지, 72명(34%)은 24개월까지, 17명(8%)은 12개월, 3명(1%)은 6개월 정도로 대상환자의 대다수(90% 이상)이 24개월 이상의 추적 관찰이 이루어졌다.

2. 방법

1) 검사를 통한 기관지 과민성 동반 여부 확인

기관지 과민성이 동반된 COPD 환자의 선별을 위해서 폐기능검사상 속효성 기관지 확장제 사용 후 FEV₁의 변화를 확인하여 FEV₁이 12% 이상 상승하고 총 200 mL 이상 상승하거나, 최대호기유량검사를 시행하여 PEFR이 20% 또는 60 L/min 이상 증가되어 있으면 기도 가역성이 있다고 판단하였다. 미국 흉부 학회(American Thoracic Society) 지침에 따라 최근 복용 여부를 확인하여 해당되는 환자가 있는 경우 지속형 흡입성 기관지 확장제는 메타콜린 기관지유발검사를 시행하기 전부터, 속효성 흡입성 기관지 확장제는 8시간 전부터, 지속형 경구 베타 2 항진제는 24시간 전부터, 지속성 흡입성 베타 2 항진제 및 흡입성 스테로이드와 지속성 흡입성 항콜린제는 12시간 전부터, 지속형 테오필린은 24시간 전부터, 항류코트리엔제

(leukotriene modifier)는 24시간 전부터 중단하는 것을 원칙으로 하였다. 메타콜린 기관지유발검사는 폐기능검사를 시행하여 FEV₁이 1.0 L 이상이거나 예측치의 50% 이상인 환자를 대상으로 시행하였으며, 먼저 생리식염수를 흡입시키고 FEV₁을 3번 측정하여 폐기능이 10% 이상 감소하지 않은 상태에서 이를 기저치로 간주하였다. 20 psi 압력의 압축공기로 연결된 연무기(Devilbiss Co., Somerset, PA, USA)에서 발생하는 흡입제를 5회 흡식용적 호흡(inspiratory capacity breathing)을 하는 전량계 흡입방법을 이용하여 생리식염수부터 흡입하여 0.025 mg/mL, 0.25 mg/mL, 2.5 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL 순으로 점차 농도를 올려가며 흡입하였다. 흡입 후 폐기능 측정은 30초에서 180초 사이에 FEV₁을 측정하였다. 폐기능 측정은 폐활량측정기 Vmax 6200 (SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA)을 이용하였다.

2) 폐기능의 변화 측정

기관지 과민성이 동반된 COPD로 선별된 환자들은 TIO 단독이나 SFC 단독 혹은 이 둘을 병합한 TIO+SFC (삼제요법)의 세 군으로 나뉘었으며 치료군의 분류는 진료 지침을 근거로 하고, triple therapy까지를 고려한 상태에서 각 진료 전문의의 판단에 따라 분류되어 치료를 시작하였다. 처음 약제 사용 전 측정된 폐기능 값을 기저치로 하고, 약 3년간의 추적기간 동안 약제 변경 없이 지속하여, 치료 후 3개월, 6개월, 12개월, 24개월 및 36개월에 다시 폐기능검사를 시행하여 FEV₁, FEV₁/FVC, 및 IC값을 비교하였다.

3) 삶의 질 평가

같은 시기에 삶의 질에 대한 설문 조사를 시행하였으며 적어도 1년에 한 번 정도는 설문 조사가 이루어지도록 하여 치료에 따른 주관적인 증상 호전도 함께 평가해보았다. 설문 검사는 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)를 이용하였으며 이는 만성 호흡기 질환 환자를 대상으로 건강상태를 평가하기 위한 검사로 만성 호흡기 질환의 증상과 활동장애, 사회적/정신적인 영향을 묻게 되며, 그에 따라 0~100점까지의 점수를 매긴다. 점수가 낮을수록 건강관련 삶의 질이 좋은 것으로 평가하였다.

4) 급성 악화 빈도 및 입원횟수 조사

외래 방문 시에 급성 악화의 유무 및 증상 악화로 본인 혹은 타 병원을 다시 방문 혹은 입원하였던 기왕력에 대해 조사하였으며, 치료 약제에 따라 급성 악화 및 입원에 대한 예방 효과가 있는지 알아보았다.

Table 1. Subject characteristics*

	TIO (n=28)	SFC (n=85)	SFC+TIO (n=101)	Total (n=214)
Age (yr)	68.0±1.79 [†]	70.4±0.88	69.6±0.86	69.7±0.58
Sex (M : F)	27 : 1	72 : 13	90 : 11	189 : 25
Smoking history (Yes : No)	18 : 10	45 : 40	52 : 49	117 : 99
FEV ₁ (L)	0.94±0.04	0.97±0.03	0.92±0.02	0.94±0.02
FVC (L)	2.06±0.08	1.98±0.05	1.96±0.05	1.98±0.03
FEV ₁ /FVC (%)	46.6±1.74	49.2±0.88	47.5±0.72	48.1±0.54
IC (L)	1.30±0.25	1.68±0.11	1.71±0.10	1.64±0.07
SGRQ	49.1±0.12	45.6±1.11	46.2±1.00	47.0±1.08

IC: inspiratory capacity; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

*There was no statistical significant among three groups by one-way ANOVA, [†]Data were presented as mean±SEM.

3. 통계분석

통계분석은 일원배치 변량 분산분석법(one way ANOVA)과 T-Test를 이용하였으며, 통계처리는 SPSS 17.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 데이터는 평균과 표준오차로 표시하였고, p값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

기관지 과민성이 동반된 COPD 환자 총 214명의 연구 참여 시 특성은 다음과 같다(Table 1). 평균 연령은 69.7±0.58세, 성비는 7.6 : 1로 남성이 많았으나 각 치료군 간 성비의 차이는 없었다. 연구 시작 당시의 평균 FEV₁, FVC 및 IC (mean±SEM, L)는 각각 0.94±0.02, 1.98±0.03, 1.64±0.07로 역시 각 군 간의 차이는 없었다 (p>0.05). TIO군(n=28), SFC군(n=85) 및 SFC+TIO군(n=101)에 속한 환자들의 연령은 60세 이상이 70% 이상으로 구성되어 있었고 세 군 간의 유의한 차이는 없었다.

2. 치료 후 각 군의 시기별 폐기능 검사의 비교

1) 각 군 간의 FEV₁의 비교

TIO군, SFC군, SFC+TIO군에서 모두 기저치와 비교하여 3개월, 6개월에 통계적으로 유의한 FEV₁의 호전을 보였다. 특히 SFC군에서는 치료 24개월까지 FEV₁의 호전양상을 보였으며 36개월에는 오히려 FEV₁의 감소됨을 확인하였다. SFC+TIO군에서는 초기에 역시 FEV₁의 호전을 보이나 12개월까지는 호전되다가 24개월째 기저치보다 감소되는 양상을 보였다.

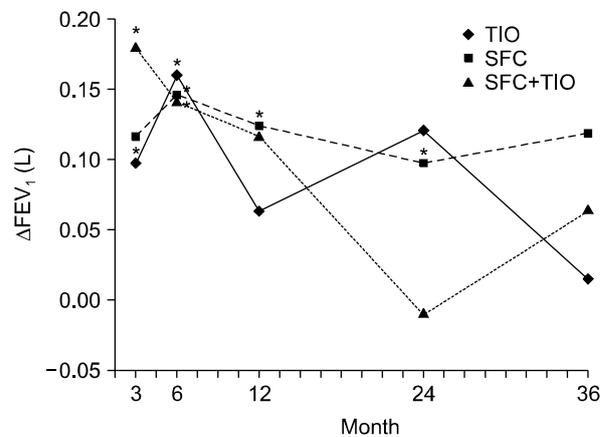


Figure 1. Effects of triple therapy with SFC plus TIO or individual components on Δ FEV₁ (L). All regimen groups have shown the early improvement of FEV₁ (at 3- and 6 months after treatment). Long-term beneficial effects have been observed in only SFC group (at 24 months after treatment). Δ FEV₁ means the change of FEV₁ compared with the value at pre-treatment. SFC: salmeterol/fluticasone propionate; TIO: tiotropium bromide. *p<0.05 vs. pre-treatment value.

또한 호전되는 정도는 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않아 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자에서 FEV₁은 약제의 조합에 상관없이 비교적 초기에 비슷한 정도의 상승이 있음을 확인할 수 있었다(Figure 1).

2) 각 군 간의 IC의 비교

IC의 변화 역시 FEV₁과 유사한 결과를 나타내었다. 즉, TIO군, SFC군, SFC+TIO군 모두에서 3개월, 6개월째에 호전되는 결과를 확인하였고 역시 SFC군만이 치료 24개월째에 IC의 상승을 확인할 수 있었다. 또한 각 군 간의

호전되는 정도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Figure 2).

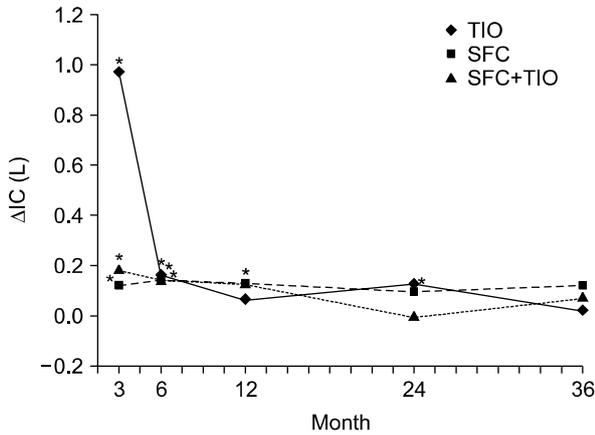


Figure 2. Effects of triple therapy with SFC plus TIO or individual components on Δ IC (L). All regimen groups have shown the early improvement of IC (at 3- and 6 months after treatment). Long-term beneficial effects have been observed in only SFC group (at 24 months after treatment). Δ IC means the change of IC compared with the value at pre-treatment. SFC: salmeterol/fluticasone propionate; TIO: tiotropium bromide; IC: inspiratory capacity. * $p < 0.05$ vs. pre-treatment value.

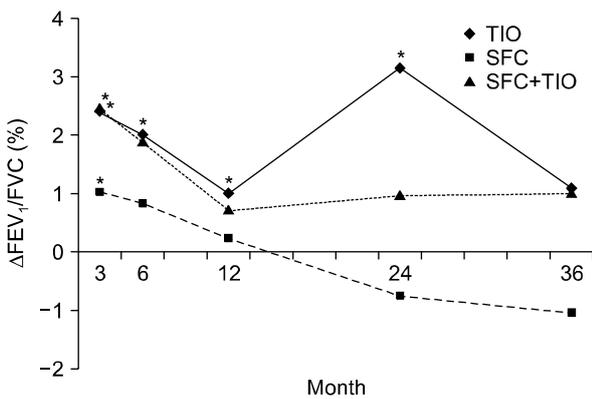


Figure 3. Effects of triple therapy with SFC plus TIO or individual components on Δ FEV₁/FVC (%). The early improvement of FEV₁/FVC has been noted in only triple therapy group (at 3-months after treatment). Long-term beneficial effects have been observed in only TIO group (at 24 months after treatment). Δ FEV₁/FVC means the change of FEV₁/FVC compared with the value at pre-treatment. SFC: salmeterol/fluticasone propionate; TIO: tiotropium bromide. * $p < 0.05$ vs. pre-treatment value.

3) 각 군간의 FEV₁/FVC의 비교

3개월째에 SFC+TIO군에서 일시적인 상승이 있었고 TIO군에서 24개월째에만 상승소견을 보인 것을 제외하고는 각 군에서 FEV₁/FVC의 유의한 상승소견은 보이지 않았다(Figure 3).

3. 치료 후 삶의 질에 대한 평가

삶의 질에 대한 설문조사는 치료 시작을 포함하여 총 6회 시행하였으며 치료 시작 전에 SGRQ 총 점수는 TIO군은 49.1, SFC군은 45.6, SFC+TIO군은 46.2점이었다. 36개월 동안 SGRQ의 변화는 TIO군은 -3.1점($p=0.106$), SFC군은 -4.4점($p=0.048$), SFC+TIO군은 -6.4점($p=0.030$)으로 세 군 모두에서 치료 전 기저치보다 감소되어 삶의 질이 호전되는 경향임을 확인하였고, 세 군 간에 비교하였을 때 SFC군과 SFC+TIO군이 삶의 질이 유의하게 개선되었음을 알 수 있었다(Figure 4). 하지만 SFC군과 SFC+TIO군 간의 유의한 차이는 없었다.

4. 급성 악화 빈도 및 입원율에 대한 평가

COPD 급성 악화 발생 평균값은 TIO군은 1.53으로 매년 환자당 1.53회 정도 증상 악화의 가능성이 있음을 알 수 있다. SFC군은 1.42, SFC+TIO군은 1.45였으며 세 군 간의 통계적 유의성을 살펴보았을 때 SFC군과 SFC+TIO군이 TIO군과 비교하여 급성 악화 발생의 빈도가 적은 것을 알 수 있었다. 또한 매년 환자당 급성 악화가 원인이 되어 입원하는 빈도는 TIO군은 15.36%, SFC군은 11.76% 이었고 SFC+TIO군은 11.19%으로 역시 SFC 단독 혹은

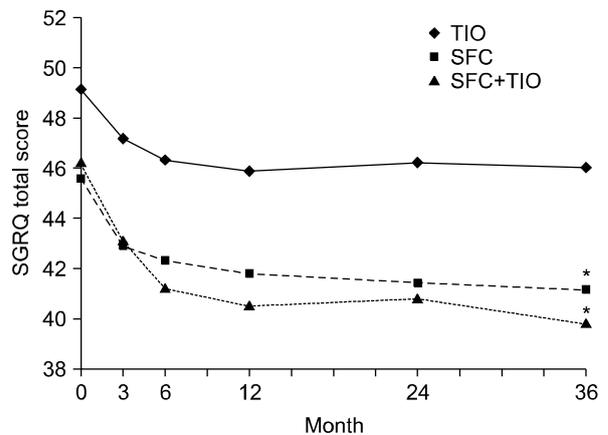


Figure 4. St. George's Respiratory Questionnaire scores. Lower scores indicate improvements in quality of life. * $p < 0.05$ vs. TIO group.

Table 2. Clinical outcomes of subjects in each therapeutic group

Outcomes	TIO (n=28)	SFC (n=85)	SFC+TIO (n=101)
Number of all exacerbation	128	362	448
Number of exacerbations per patient-year	1.53	1.42*	1.45*
Number of urgent physician or emergency department visits for COPD exacerbation	62	266	318
Percent of hospitalizations due to acute exacerbation per patient-year	15.36%	11.76%*	11.19%*

TIO: tiotropium bromide; SFC: salmeterol/fluticasone propionate.

* $p < 0.05$ vs. TIO group by t-test.

SFC와 TIO를 함께 사용했을 때가 TIO 단독으로 사용시보다 통계적으로 유의하게 급성 악화 발생에 의한 입원율이 적었다(Table 2).

고 찰

COPD는 폐의 염증 및 비가역적인 기도 폐쇄를 특징으로 하는 만성 염증 질환으로서 사망률과 이환율이 계속적으로 증가하고 있는 추세이다. 현재 COPD의 치료는 임상 증상의 호전과 호흡기계의 염증을 줄이는 것을 목표로 하며, 금연이 산소 요법 및 폐 이식과 함께 질병의 진행을 늦추는 것으로 알려져 있다. 최근에 천식에서와 마찬가지로 COPD에서도 새로운 기관지 확장제나 항염증성 단백질 분해 효소 억제제(protease inhibitors anti-inflammatory drugs), 매개체 길항제(mediator antagonists)와 같은 약제들이 도입되고 있지만¹⁵ 현재까지 널리 사용하고 있는 약제들은 COPD의 병의 진행 경과를 늦추지는 못하는 것으로 알려져 있다. 따라서 현재 사용하고 있는 COPD 약물들은 베타 2 항진제, 항콜린제, 테오필린과 같은 기관지확장제가 모든 단계의 COPD 환자의 증상조절에 중심에 있으며 좀 더 심각한 단계의 환자에서 염증을 줄이기 위해 흡입형 스테로이드를 사용할 수 있다. 대표적인 약제들로는 TIO와 같은 항콜린제, salmeterol이나 formoterol과 같은 지속형 베타 2 항진제, 그리고 SFC와 같은 흡입형 스테로이드와 지속형 베타 2 항진제의 복합제제이다.

많은 연구들이 약제들의 효과를 높이고 부작용을 줄이는 측면에서 단독으로 약제를 사용하여 치료하는 것보다 병합하는 것이 더 효과적임을 발표하였고, TIO과 베타 2 항진제를 혼합^{10,12}한다든지, TIO과 흡입형 스테로이드의 병합 사용이 그러하다. 최근에는 흡입형 스테로이드와 지속형 베타 2 항진제의 병합이 상호 보완적이고 상승 효과를 내어 폐기능의 개선 및 급성 악화와 사망률의 감소를

가져왔다고 보고되었으며, 이에 더불어 연구들마다 결과의 약간의 차이가 있기는 하나 TIO과 SFC까지 병합 사용시에 각각의 단독 사용보다도 폐기능의 호전 및 여러 가지 임상적 경과가 호전되었음을 보여주어^{12,13} COPD에서 삼제요법이 받아들여지고 있는 추세이다.

COPD 환자에서는 임상적으로 천식이 혼재되어 나타나는 경우가 많고 생리학적, 병리학적으로 비슷한 점이 많아 정확하게 감별하기 어려움이 있다^{16,17}. 한 연구에 따르면 중등도 혹은 중증의 고정된 기류 폐쇄를 보이는 환자에서 약 30% 정도가 천식이 동반된 COPD 환자임을 확인할 수 있었고², Tashkin 등은 COPD의 가역성에 대해 다시 한번 확인한 연구에서 참가자의 1/2 이상, 거의 2/3 정도의 수에서 기관지 확장제 반응검사에 양성임을 증명하여 COPD 환자의 다수에서 천식의 특성을 가지고 있음을 확인할 수 있었다¹⁸. 따라서 천식의 기왕력이 있는 환자일수록 순수한 COPD 환자와 비교할 때 그 예후와 치료에 대한 반응이 달라질 수 있음을 생각할 수 있다¹⁹.

또한 기관지 과민성이 기관지 천식의 특징적인 소견 중의 하나이지만 실제로 COPD 발생에 중요한 역할을 할 수 있으며²⁰, 기관지 과민성 단독으로도 COPD와 관련된 호흡기 증상을 발생시키고²¹, 폐기능의 빠른 감소와도 관련이 있다²². 기관지 과민성 그 자체가 COPD의 예후인자로 작용하며 계속되는 염증 반응 및 과민성으로 인해 기도 직경이 줄어들거나 FEV₁이 감소되면 기관지 과민성은 더욱 증가하여 COPD의 사망률이 높아질 수 있겠다^{5,9}.

그리하여, 기관지 과민성을 동반한 COPD 환자는 위와 같은 특성이 더 많이 나타나므로 순수한 COPD와 구별하여서 이에 맞는 적절한 치료가 필요할 수 있겠다. 따라서 본 연구에서 저자들은 현재 COPD의 주 치료 흐름인 TIO와 SFC의 병합 삼제요법이 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자에게 미치는 영향을 폐기능검사, 삶의 질 평가 및 급성 악화와 입원 빈도 조사를 통해 단독 치료 시와

결과를 비교하여 그 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

본 연구에서 TIO군과 SFC군 및 SFC+TIO군 모두에서 치료시작 초기에 FEV₁과 IC의 유의한 증가를 확인하였고 SFC군에서 24개월까지 유의한 증가가 있어 좀 더 장기적인 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러나 세 군 모두에서 36개월이 경과하였을 때 폐기능의 유의한 호전을 보이지 않아, 각 약제의 단독 혹은 병합은 폐기능의 호전에는 장기적인 효과가 없음이 확인되었다. SFC과 TIO를 함께 사용했을 때 초기에 폐기능의 호전은 이전의 Shawn 등의 연구결과와 Singh 등의 연구²²와 상등한 결과이나 상기의 선행 연구는 병합 치료가 TIO 혹은 SFC 단독 사용보다도 좀 더 우월한 효과를 보였고, 본 연구에서는 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 병합치료가 단일 치료보다 효과적이지 않은 상이한 결과를 나타내었다. 이러한 결과는 적어도 기관지 과민성을 동반한 COPD 환자의 경우에 있어서는 각 군의 약제를 이용한 치료 방법 간 폐기능에 미치는 영향의 차이는 적을 것을 시사하며 이는 전체 COPD 환자군을 대상으로 진행되었던 이전 연구들에서 삼제요법의 폐기능에 대한 보다 우월한 효과와는 다른 것으로 COPD 환자의 다양성 또는 약제에 대한 반응의 차이를 보여 주고 있다고 할 수 있겠다. 즉, 이러한 약제의 효과들이 장기적으로 유지되지 않는 이유로 다른 연구와는 다른 환자군 선택에 있다고 생각한다. 전체 COPD 환자가 아닌 기관지 과민성이 확인된 환자만을 대상으로 한 본 연구 디자인이 이러한 결과에 많은 영향을 주었을 것으로 해석한다. 하지만, 이러한 결과에 대한 병태 생리적 설명을 위해서는 동물 모델 등을 이용한 보강 연구가 필요할 것으로 생각되며 연구 결과에 영향을 줄 수 있었던 다른 요인 중 하나는 연구 대상 환자에 급성 악화를 경험한 환자가 모두 포함되어 있는 연구 디자인으로 이러한 급성 악화 경험은 환자들의 폐기능에 어느 정도 영향이 되어 폐기능에 대한 연구 약제의 장기 효과를 약화시켰을 수 있겠다. 이와 함께 다양한 호흡기 약제의 병용 투여가 허용된 상태에서 유지된 연구로 이 또한 순수한 치료 약제 효과에 대해 영향을 미쳤을 것으로 본다.

하지만 주목할 점은 이차적인 임상적 경과이다. Figure 4와 같이, 치료를 시작한 후에는 환자 대부분이 호흡곤란의 증상이나 신체 및 사회활동의 제한 등의 면에서 개선되는 효과가 있어 SGRQ값의 감소가 나타났으며, 특히 SFC를 포함하여 치료했던 군에서 삶의 질 개선 효과가 유의하게 높음을 확인할 수 있다. 기존에 병합 치료가 삶의 질 개선 효과를 보여준 몇몇의 연구들이 있었으나 이들은

COPD라는 좀 더 넓은 환자를 대상으로 하였고²³, 단기간의 연구결과였다¹³. 본 연구는 기관지 과민성이 동반된 COPD로 좀 더 범위를 축소하였으며 3년 동안 장기간의 연구에 따른 결과로 이전의 연구와 구별할 만하였다. 단, SGRQ 값의 감소가 대부분 치료 초기에 이루어지며 장기간으로 갈수록 점수의 변화가 적어지면서 주관적 증상 개선 정도가 큰 차이가 없어지는 것도 확인할 수 있다. 하지만, 폐기능의 호전 정도와는 달리 SGRQ 값의 감소는 36개월까지 그대로 유지되는 것을 확인할 수 있었다.

그 다음으로는, COPD 환자의 급성 악화 빈도와 그와 관련된 입원을 및 사망률에 관한 사항으로 이에 대해서는 지금까지도 병합 치료의 연구 결과들이 계속 보고되고 있고 결과 또한 다양하게 나타나고 있다. 최근에 보고된 대다수의 연구결과들이 병합 치료 시에 급성 악화의 빈도가 감소됨을 보고하였고²³, 급성 악화의 빈도는 줄여주지 못하지만 입원을 감소¹³ 혹은 사망률이 감소²⁴되는 효과를 발표하여 결과적으로 병합 치료의 긍정적인 우월성이 보고되었다. 본 연구에서 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자의 경우에 SFC의 단독 사용 시와 이에 TIO를 병합한 삼제요법을 비교하였을 때 모두에서 TIO군과 비교하여 급성 악화 빈도가 줄어들었으며 또한 급성 악화로 인한 입원율도 감소됨을 알 수 있었다.

따라서, 본 연구 결과를 종합하여 볼 때 SFC가 특히 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자의 임상적 경과에 중요한 약제임을 확인할 수 있었다. 지속형 베타 2 항진제나 흡입형 스테로이드의 단독 사용보다는 이들의 병합제인 SFC와 같은 약제가 더욱 효과가 좋음은 이미 잘 알려져 있는 사실로, 천식 환자에서 스테로이드가 중요한 약제이듯이 기관지 과민성이 동반되어 있는 COPD 환자에서도 항염증성 효과를 나타내는 흡입형 스테로이드의 사용이 중요하며 단독보다 베타 2 항진제와 결합 시 상승효과가 있어 결국 SFC의 사용이 치료의 반응을 높일 수 있음을 생각할 수 있다. SFC의 중요성은 TORCH 연구나 INSPIRE 연구에서도 증명되듯이 장기간의 폐기능 감소 및 급성 악화 발생의 빈도를 줄여준다든지 혹은 사망률을 감소시킬 수 있다는 점이다^{25,26}. 따라서 SFC를 포함한 치료 약제 선택이 기관지 과민성이 동반된 COPD 환자에게 비록 폐기능에 대한 효과적 상승을 보이지 않으나 일시적으로 치료 전보다 폐기능 호전이 있으며, 장기적으로는 TIO 단독 사용보다 급성 악화 및 입원율을 감소시키고 이에 삶의 질의 호전도 이루어짐을 알 수 있다. 따라서, 아직까지 치료 지침에서의 환자의 특성에 따른 구분은 없으나 기관지 과민

성이 동반된 COPD 환자의 경우 경증(단계 I) 및 중등증(단계 II)의 경우에도 적극적인 흡입형 스테로이드제와 지속형 기관지 확장제의 사용을 고려해 보는 것을 제안해 볼 수 있겠다.

본 연구의 한계점은 TIO군의 대상수가 상대적으로 너무 낮아 TIO의 효과를 충분히 반영하지 못하였을 가능성이 있으며, 삶의 질에 대한 설문 조사 시에 일부의 환자들이 조사에 참여하였다는 점이다. 이는 순응도나 접근성이 좋은 환자일수록 외래방문과 조사참여도가 높아 일부의 주관적인 임상경과가 반영되었을 수 있기 때문이다. 또한 open-label 방식으로 치료 약제의 수가 많을수록 효과가 좋을 수 있다는 편견이 작용했을 수 있다는 점과 환자군의 특성상 placebo controlled study로 진행이 어려워 연구 결과 해석에 있어 제약이 따른다는 점이다. 따라서 향후에 좀 더 많은 환자를 대상으로 비교한 연구 및 위약군을 포함한 연구가 필요할 것이며 기관지 과민성이 동반된 COPD 뿐만이 아니라 순수한 COPD 환자에서도 치료 약제에 대한 효과를 비교하여 COPD를 이렇게 세분화 하는 것이 향후 치료 전략에 중요한 가치가 있을지에 대한 연구가 보다 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 COPD환자에서 기관지 과민성이 동반되어 있는 경우가 상당수를 차지하고 있어 이를 순수한 COPD와 구분하여 대상으로 삼았고 이 대상군에서 TIO와 SFC의 단독 치료 및 병합 치료 모두 장기적인 폐기능 호전을 보여주진 못하였다. 비록 치료 초기에 치료 전보다는 폐기능의 호전이 있었으나 약제 사용의 통계적 차이는 보이지 않았다. 그러나 SFC 단독 사용이나 이를 TIO와 함께 사용하는 것(SFC+TIO)이 급성 악화 발생이나 이로 인한 입원율을 감소시켰으며 주관적인 증상 호전도 함께 이루어짐을 알 수 있었다. 이에 SFC가 기관지 과민성이 동반된 COPD환자의 치료에 중요함을 인식하여 COPD환자의 개별적 특성에 따른 차별화된 치료 전략을 세우는 것이 필요하겠다.

참 고 문 헌

- Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1:1-232.
- Rhee YK, In BH, Lee YD, Lee YC, Lee HB. Prevalence of combined bronchial asthma with COPD in patients with moderate to severe air flow limitation. *Tuberc Respir Dis* 2003;54:386-94.
- Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:77-87.
- Burney PG, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE, Papacosta AO, Kelson MC, et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987;42:38-44.
- Britton J, Pavord I, Richards K, Knox A, Wisniewski A, Wahedna I, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre. *Eur Respir J* 1994;7:881-7.
- Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987;42:361-8.
- Ernst P, Ghezzi H, Becklake MR. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in late childhood and early adolescence. *Eur Respir J* 2002;20:635-9.
- Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderon MA, McAulay A, Jordan SE, et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:17-22.
- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:301-10.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129: 509-17.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006 [Internet]. [place unknown]: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; c2009. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
- Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20:556-61.

13. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
14. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med* 2006;100:1925-32.
15. Onoue S, Misaka S, Kawabata Y, Yamada S. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease and viable formulation/device options for inhalation therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6:793-811.
16. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:238-40.
17. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
18. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:742-50.
19. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
20. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship between airway responsiveness to histamine and pulmonary function level in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:826-32.
21. Xu X, Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997;350:1431-4.
22. Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004;126:96S-104S; discussion 59S-61S.
23. Niewoehner DE. TORCH and UPLIFT: what has been learned from the COPD "mega-trials"? *COPD* 2009;6:1-3.
24. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
25. Keating GM, McCormack PL. Salmeterol/fluticasone propionate: a review of its use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2007;67:2383-405.
26. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, Hagan G, Wedzicha JA. Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations—the INSPIRE study methodology. *COPD* 2007;4:177-83.