

호흡기내과의를 위한 만성폐쇄성폐질환(COPD) 리뷰

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과
오연목

Clinical Year in Review of COPD for Pulmonary Physicians

Yeon-Mok Oh, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

COPD 중요성: 높은 유병률, 사망률, 그리고 질병부담

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 국내 유병률이 7.7% (전국 COPD 실태조사, 45세 이상 대상)로 아주 높고, 사망률이 인구 십만 명당 14.5명으로 국내 10대 사망원인에 해당하는 주요 질환이다^{1,2}. 또한, COPD의 질병부담은 장애보정손실연수(DALY)로 평가하였을 때 전 세계적으로 7~10위에 해당하는 질병부담이 큰 질병이다³.

COPD는 흡연뿐만 아니라 유해 가스나 분진이 주 원인으로로서 국내뿐만 아니라 전 세계적으로도 주요 사망 원인으로 부각되고 있으며, 2020년도에는 세계 사망 원인 3위에 해당할 것으로 추정하고 있다⁴.

COPD 리뷰의 필요성: COPD 관련 문헌 증가

COPD 관련 문헌이 2000년도 1천 여건에서 2007년도에는 2천5백 여건으로 매년 증가하고 있다(Figure 1)⁵. 2천5백 여건의 문헌을 개별 호흡기내과 의사나 호흡기 연구자가 추적하는 것은 거의 불가능하다고 해도 과언이 아니다. 따라서, 주요 학술지에 실린 COPD 관련 문헌을 리뷰하는 것은 국내외로 COPD에 대해서 관심과 연구가 급증하는 현 시점에서 꼭 필요하다고 볼 수 있다.

Address for correspondence: Yeon-Mok Oh, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Asanbyeongwon-gil 86, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3136, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: ymoh55@amc.seoul.kr

지난 1년 주요 학술지에 실린 COPD 문헌 검색 및 리뷰 문헌 선정

2007년 3월 1일부터 2008년 3월 11일까지 출판된 문헌을 PubMed를 통해서 검색하였다. 검색어는 'COPD'로 하였고 제한(limit)을 출판기간 2007.3.1~2008.3.11로 하였다. 주요 학술지는 저자가 임의로 New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, BMJ, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Thorax, Chest, Annals of Internal Medicine 등을 선정하였다. 주요 학술지에 실린 지난 1년간 COPD 관련 문헌의 제목 및 초록을 리뷰하였고 저자가 임의로 판단하여 중요하다고 생각한 원저 6편의 초록을 소개하고 저자의 부연 설명을 추가하였다.

〈COPD 진단 영역 논문 1편〉

1. 고령자 COPD에서 어떻게 비정상 폐기능을 정의하나?
(Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function?)⁶

1) 배경: GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung

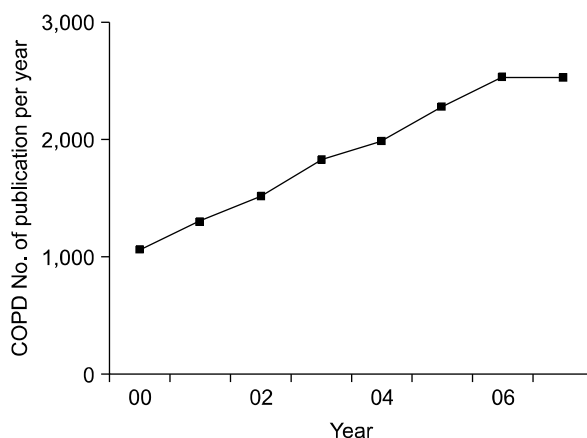


Figure 1. Annual number of publication related to COPD.

Disease)에서는 COPD를 정의할 때 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 고정값 0.70을 기준으로 비정상성을 나눈다. FEV1/FVC가 나이가 들에 따라 감소하기 때문에 COPD를 정의하는데 FEV1/FVC 고정값을 사용하면 고령자에게 COPD를 과도하게 더 많이 진단(overdiagnosis)하게 될 수 있다.

2) **목적:** 고령자 중 FEV1/FVC이 0.70보다 작지만 정상하한치(lower limit of normal)보다 큰 경우 이환율과 사망률을 규명한다.

3) **방법:** 심장 건강연구(Cardiovascular Health Study)의 대상자 중 65세 이상 고령자 4,965명의 COPD 중증도를 두 가지 방법(고정값 방법과 정상하한치 방법)으로 분류하였다. 최대 11년간 추적하여 사망률과 COPD 관련 입원율을 연령을 보정하여 구하였다.

4) **결과:** 추적 기간 동안에 대상자 중 1,621명(32.6%)이 사망하였고 935명(18.8%)이 한 번 이상 COPD 관련 입원을 하였다. FEV1/FVC가 정상하한치보다 크지만 고정값 0.7보다 작은 대상자 1,134명은 사망(hazard ratio 1.3, 95%CI 1.1 to 1.5)과 COPD 관련 입원(hazard ratio 2.6, 95%CI 2.0 to 3.3)이 정상폐기능을 보인 무증상자보다 더 증가하였다.

5) **결론:** 본 연구 대상자의 경우에 정상하한치 방법으로 정상으로 분류되지만 고정값방법으로 비정상적으로 분류된 사람은 추적 기간 중에 사망과 COPD 관련 입원이 더 많았다. 이 결과는 고령자라 할지라도 FEV1/FVC < 0.70이면 위험성이 있는 환자라는 것을 시사한다.

6) **부연 설명:** COPD를 정의 또는 진단할 때 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC < 0.70으로 하게 되면 고령자의 경우 건강한 사람이 잘못 COPD 환자로 분류할 가능성이 있다고 문제를 제기하는 경우가 있었다. 이렇게 주장하는 연구자들은 FEV1/FVC 값이 비정상이라고 정의하는 두 가지 방법 중 정상하한치 방법과 고정값(0.70 기준)이 있는데 정상하한치 방법이 이론적으로 더 합리적이다라는 것을 그 논거로 삼고 있다. 하지만, 이렇게 주장하는 연구자들은 아직 정상하한치 방법이 더 우월하다는 것을 체계적으로 증명한 적이 없었다. 상기 논문은 이러한 주장과 반대로 고정값(0.70 기준)으로 COPD를 정의 또는 진단하는 것이 중요함을 사망과 COPD 관련 입원이 증가함을 통해서 명쾌하게 밝혔다.

다시 말해서 상기 논문은 현재 GOLD와 ATS/ERS COPD 지침에서 사용하는 COPD 진단 기준인 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC < 0.70을 사용하는 것을 지지하는

중요한 근거가 되는 귀중한 연구라고 할 수 있다.

〈COPD 치료 영역 논문 3편〉

2. COPD 치료에 위약이나 살메테롤 또는 플루티카손-살메테롤과 함께 티오토로피움 사용: 무작위임상시험 (Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial)⁷

1) **배경:** 중등증 또는 중증 COPD 치료에 흡입 스테로이드와 지속형 베타-항진제 그리고 지속형 항콜린제를 모두 함께 흔히 사용하나 연구된 바가 없다.

2) **목적:** 살메테롤 또는 플루티카손-살메테롤과 함께 티오토로피움을 사용하면 티오토로피움 단독으로 사용하는 것보다 중등증 또는 중증 COPD 환자의 임상적 결과가 호전되는지 규명하고자 하였다.

3) **설계:** 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 2003년 10월부터 2006년 1월까지 시행하였다.

4) **상황(setting):** 캐나다의 27개 대학병원 또는 공공병원

5) **대상 환자:** 중등증 또는 중증 COPD 환자

6) **치료:** 티오토로피움과 위약 1년 치료, 티오토로피움과 살메테롤 1년 치료, 또는 플루티카손-살메테롤과 티오토로피움 1년 치료

7) **측정:** 일차 종결점(primary end point)는 전신 스테로이드 또는 항생제 치료가 필요한 COPD 악화를 경험한 비율로 하였다.

8) **결과:** 악화를 경험한 환자가 티오토로피움을 위약과 사용한 경우(62.8%)가 티오토로피움과 살메테롤을 사용한 경우(64.8%)로 차이가 없었고(차이 -2.0% [95% CI, -12.8~8.8%]) 티오토로피움과 플루티카손-살메테롤을 사용한 경우(60.0%)와도 차이가 없었다(차이 2.8% [95% CI, -8.2~13.8%]). 민감도 분석을 하면, 점추정치와 95%신뢰구간이 티오토로피움과 살메테롤을 사용한 경우나 티오토로피움과 플루티카손-살메테롤을 사용한 경우가 유익한 방향성을 보였다. 티오토로피움과 플루티카손-살메테롤을 함께 사용한 경우가 티오토로피움과 위약을 함께 사용한 경우보다 폐기능이 호전되었고($p=0.049$) 질병특이 삶의 질도 호전되었으며($p=0.01$), COPD 악화로 입원하는 빈도를 줄였으며(발병률비, 0.53 [95% CI, 0.33~0.86]) 모든 원인 입원 빈도도 줄였다(발병률비, 0.67 [95% CI, 0.45~0.99]). 하지만 티오토로피움과 살메테롤

을 함께 사용하는 경우는 티오토로피움과 위약을 함께 사용하는 경우보다 폐기능이나 입원을 통계적으로 유의하게 호전시키지는 못하였다.

9) **제한점:** 티오토로피움과 위약을 사용한 환자나 티오토로피움과 살메테롤을 사용한 환자 중 40% 넘게 치료를 조기 종료하였고 많은 환자가 상표가 붙어 있는 흡입스테로이드나 지속형 베타-항진제를 대신 사용하였다.

10) **결론:** 티오토로피움에 추가하여 플루티카손-살메테롤을 사용한 경우 COPD 악화를 줄이는데는 통계적으로 영향을 미치지 못하였으나 중등증 또는 중증 COPD 환자의 폐기능, 삶의 질 그리고 입원율을 호전시켰다.

11) **부연 설명:** 중등증 및 중증 COPD 치료에 흡입 스테로이드와 지속형 베타-항진제 그리고 지속형 항콜린제를 모두 함께 사용하는 것이 더 효과적이라는데 대해서 객관적 근거를 제시하였다.

3. 살메테롤/플루티카손 또는 티오토로피움으로 COPD 악화 예방(The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide)⁸

1) **이론적 배경:** 악화는 COPD 이환율과 사망률에 핵심적인 영향을 미친다.

2) **목적:** 지속형 기관지확장제/항염증제 혼합제(salmeterol/fluticasone propionate, 50/500 microgram 하루 2회)와 지속형 기관지확장제(tiotropium, 18 microgram 하루 1회)의 상대적인 효과를 중증 또는 최중증 COPD 환자에 대해서 악화 예방 및 기타 관련 결과에 대해 비교하였다.

3) **방법:** 전체 1,323명의 환자(평균 연령, 64세, post-bronchodilator FEV1 39% 예측치)를 무작위 할당하여 이중맹검, 이중모조, 평행 연구를 2년간 하였다.

4) **측정 및 주요 결과:** 일차 종결점은 진료 받은(health care utilization) 악화율이었다. 기타 종결점은 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)로 측정된 건강 상태, 사망률, 부작용, 연구 철회 등이었다.

연구 철회 확률은 티오토로피움이 살메테롤/플루티카손보다 29% 더 많았다($p=0.005$). 연간 악화율은 살메테롤/플루티카손은 1.28, 티오토로피움은 1.32이었다(rate ratio, 0.967; 95% CI, 0.836~1.119; $p=0.656$). SGRQ 총 점수는 살메테롤/플루티카손을 2년 사용하였을 때 티오토로피움과 비교하여 통계적으로 유의하게 더 낮았다(차이

2.1 단위; 95% CI, 0.1~4.0; $p=0.038$). 사망률은 살메테롤/플루티카손 군이 21 (3%) 사망하였고 티오토로피움 군이 38 (6%) 사망하여 살메테롤/플루티카손이 더 낮았다($p=0.032$). 폐렴은 살메테롤/플루티카손이 티오토로피움보다 더 많이 보고되었다($p=0.008$).

5) **결론:** 살메테롤/플루티카손과 티오토로피움 사이에 악화율은 차이가 없었다. 티오토로피움군에서 연구를 완결하지 못하는 환자가 더 많았다. 살메테롤/플루티카손군에서 건강 상태가 작지만 통계적으로 유의하게 유익한 효과가 있었고 예견하지 못하였던 사망 감소가 있었다.

6) **부연 설명:** 중증 또는 최중증 COPD 환자에 대해서 현재 많이 사용하고 있는 두 가지 약제를 비교한 연구로서 살메테롤/플루티카손이 티오토로피움보다 더 우월한 것 같다는 연구 결과이다. 이 연구 결과를 토대로 판단하면 중증 이상의 심한 COPD 환자에게 기본적으로 살메테롤/플루티카손을 사용하는 것이 좋겠다는 것을 시사한다.

4. 중증 COPD에 로플루미라스트 1년 치료 효과(Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease)⁹

1) **이론적 배경:** 경구 phosphodiesterase-4 (PDE4) 억제제인 로플루미라스트는 중등증 COPD 환자의 폐기능을 호전시킬 수 있다. 더 심한 COPD 환자(GOLD stages III and IV)에 대해서 더 장기간 사용하였을 때 효과가 있는지 아직 잘 모른다.

2) **목적:** 로플루미라스트가 안정시(stable) COPD 환자에 대해서 1년간 치료하면 폐기능이 호전되고 악화가 감소하는지 규명하고자 하였다. 무작위, 위약대조, 이중맹검, 평행설계 임상시험을 1년간 시행하였다. 1,513명의 환자(평균 post-bronchodilator FEV1 41% 예측치)를 모집하여 760명은 경구 로플루미라스트 500 microgram을 하루 1회 투여하였고 753명은 위약을 투여하였다.

3) **측정 및 주요 결과:** Post-bronchodilator FEV1, 악화율, St. George's Respiratory Questionnaire 총 점수를 연구 종료 시점에 기록하였고 치료 기간 중 부작용 횟수와 종류를 기록하였다. Post-bronchodilator FEV1은 로플루미라스트군에서 위약군보다 52주째 39 ml 더 증가하였다($p=0.001$). 평균 악화율은 두 치료군이 모두 낮았고 비슷하였다(roflumilast군과 위약군 각각 0.86과 0.92 악화/환자/년). 연구 종료 후 후향적으로 분석하니 GOLD stage IV 환자에서는 악화율이 roflumilast군이 위약군보다 36%

더 낮았다(1.01과 1.59 악화/환자/년; $p=0.024$). St. George's Respiratory Questionnaire 총 점수는 두 치료군 사이에 차이가 없었다. Roflumilast군에서 가장 흔한 부작용은 설사, 구역, 두통이었고 치료를 계속하면 보통 가라 앉았다. 그러나, roflumilast군에서 투약 시작 3~4주 내 철회하는 경우가 더 많았다.

4) **결론:** 중증, 안정시 COPD 환자에게 roflumilast로 PDE4를 억제하거나 건강상태에는 별 영향 없이 폐기능이 크지는 않지만 의미 있게 호전 되었다. 그러나, 최중증 환자에게는 roflumilast 투약으로 악화가 줄었다.

5) **부연 설명:** 로플루미라스트의 효과를 증명한 논문으로 COPD 치료에 새로운 약제로 사용될 가능성을 보여준 논문이다.

<COPD 이환에 영향을 미치는 인자 2편>

5. COPD 환자 가정의 실내 공기 질(Indoor air quality in homes of patients with chronic obstructive pulmonary disease)¹⁰

1) **이론적 배경:** 실외 공기의 질이 호흡기 질병 이환율 및 사망률과 연관성이 있다. COPD처럼 실외 공기에 취약한 환자들에게 실내 공기와 환자의 건강 상태와 연관성이 있는지에 대한 연구는 잘 알려지지 않았다.

2) **목적:** COPD 환자의 가정 실내 공기의 질과 환자의 건강 상태가 서로 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

3) **방법:** 중증 COPD 환자 148명의 집 실내 환경을 관찰 연구함.

4) **측정 및 주요 결과:** 거실의 직경 2.5 micron 이하 분진(PM_{2.5})을 DustTrak 모니터를 사용하여 8~14시간 동안 측정하였다. 거실의 이산화질소를 1주일 동안 측정하였다.

거실의 먼지에서 내독소(EU [endotoxin units]/mg)를 측정하였다. St. George's Respiratory Health Questionnaire로 건강 상태를 측정하였다. 연구 대상 환자의 평균 나이는 69세였다. 약 45%는 남자였고 39%는 흡연자였으며, 49%는 흡연하는 가족이 집에 있었다. 평균 실내 PM_{2.5}는 18 microgram/m³이었고 이산화질소는 7.8 ppb이었으며 내독소는 95.8 EU/mg 먼지 이었다. PM_{2.5}는 가족 중 흡연자가 있으면 더 높았고($p<0.001$) 또한 내독소가 높은 것과 이산화질소가 높은 것과도 연관성이 있었다. PM_{2.5}는 증상 증가와 유의하게 연관성을 보였고($p<0.01$) 이런 연관성은 현재 흡연자에게 더 컸다. 내독소

와 이산화질소는 건강상태와 연관성이 없었다.

5) **결론:** PM_{2.5}가 높은 것이 중증 COPD 환자의 건강 상태 악화와 연관성이 있었다. 실내 PM_{2.5}는 흡연자의 집에서 유의하게 더 높았다.

6) **부연 설명:** 실내 공기 중 분진이 많으면 COPD 환자의 삶의 질이 더 나쁘다는 것을 보여준 논문으로 실외 공기 중 분진이 많으면 나쁘다는 기존 연구에 부합하며, 실외 및 실내 공기 모두 분진이 나쁜 영향을 미친다는 것을 보여 주었다.

6. COPD 급성 악화로 입원한 환자의 베타-차단제 사용과 사망 위험(Beta-blocker use and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD)¹¹

1) **배경:** 심혈관질환은 COPD 환자 사망에 중요한 원인이며 급성악화로 입원하는 것과 입원 시 사망, 퇴원 후 사망 등을 예측한다. 베타-차단제는 심혈관 결과(outcome)를 호전시키지만 호흡기에 나쁜 영향을 미칠 수 있는 우려 때문에 COPD 환자에게 흔히 사용하지 않는다. COPD 악화로 입원한 환자에게 베타-차단제를 사용하는 것에 대한 출판된 연구가 없다. 우리는 COPD 악화에 베타-차단제를 사용하는 것과 관련된 인자를 규명하고 베타-차단제 사용이 입원 시 사망을 줄이는지 연관성을 알아보고자 하였다.

2) **방법:** 알라바마대학병원 입원자료를 리뷰하여 1999년 10월부터 2006년 9월까지 1차 진단이 COPD 급성악화이거나 1차 진단이 급성호흡부전이면서 2차 진단이 COPD 급성악화인 환자를 찾았다. 성별, 나이와 동반질환 그리고 약제 사용 기록을 분석하였고 베타-차단제를 투약 받은 사람과 받지 않은 사람을 비교하였다. 다변량회귀분석을 시행하여 이미 알려진 공변수와 베�타-차단제를 투약 받은 성향을 보정한 다음 원내사망 예측인자를 연구하였다.

3) **결과:** 환자 825명이 연구 대상 기준에 부합하였다. 원내 사망률은 5.2%이었다. 베타-차단제를 투약 받은 환자($n=142$)는 투약 받지 않은 환자에 비해서 연령이 더 많았고 심혈관계질환이 더 많았다. Propensity score 등 잠재적 교란변수를 보정한 다변량분석 결과, 베타-차단제를 사용하는 것이 사망률 감소와 연관성이 있었다(OR=0.39; 95% CI: 0.14~0.99). 연령, 입원기간, 과거 악화 횟수, 호흡부전, 울혈성심부전, 뇌혈관질환, 또는 간질환 등도

원내사망을 예측하였다($p < 0.05$).

4) **결론:** 베타-차단제는 COPD 악화로 입원한 환자에게 투약하여도 잘 견디었고 사망 감소와 연관성이 있어 보였다. 이러한 베타-차단제의 잠재적 예방 효과를 규명하기 위하여 더 연구가 필요 하겠다.

5) **부연설명:** COPD 환자 중 심장질환이 함께 있는 경우가 적지 않은데 이럴 때 베타-차단제를 사용하는 것이 괜찮을지 의문이었다. 본 연구 결과, COPD 악화로 입원한 환자 중 베타-차단제를 투약 받고 있는 경우 오히려 사망이 감소하였다는 것은 심장질환이 동반되어 베타-차단제를 사용하는 환자들을 COPD가 악화되었다고 하여 베타-차단제를 중단하지 말고 계속 사용하는 것이 좋겠다는 것을 시사한다. 물론 관찰연구라 증거의 수준이 낮기는 하지만 본 연구 주제를 무작위임상시험으로 확인하는 것은 현실적으로 쉽지 않으므로 COPD 악화로 입원한 환자에게 심장질환 치료 목적으로 베타-차단제를 사용하던 것을 중단할 필요가 없다고 조심스럽게 받아 들여야 할 것 같다.

참 고 문 헌

1. Korea National Statistical Office, Republic of Korea [Internet]. Daejeon: Korea National Statistical Office; c1996- [cited 2008 Mar]. Available from: <http://www.nso.go.kr>.
2. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
5. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [1950] - [cited 2008 Mar]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
6. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62:237-41.
7. 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.
8. 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.
9. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-61.
10. Osman LM, Douglas JG, Garden C, Reglitz K, Lyon J, Gordon S, et al. Indoor air quality in homes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:465-72.
11. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008;63:301-5.