

만성폐쇄성폐질환 환자에 대한 흡입제 치료의 최신 지견

오 연 목 | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Recent advance in inhaler medications for chronic obstructive pulmonary disease patients

Yeon-Mok Oh, MD

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

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the highest ranking diseases with regard to prevalence and mortality in Korea and also worldwide. In the past decade, effective inhaler medications for COPD treatment have been developed or approved. These inhaler medications have been proven to have beneficial effects on symptoms, lung function, quality of life, exercise capacity, and exacerbation. The inhalers used widely are long-acting anticholinergics, long-acting beta2-agonists, and combined inhalers of a corticosteroid and long-acting beta2-agonist. These inhaler medications are more effective than oral medications and less likely to produce adverse events. However, the inhaler medications should be used appropriately to achieve the desired effect. For COPD patients with a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) less than 80% of the predicted value, a long-acting anticholinergic or long-acting beta2-agonist is usually the medication of first choice. If a COPD patient with a FEV1 less than 60% of the predicted value suffers frequent exacerbations, a combined inhaler of corticosteroid and long-acting beta2-agonist is a good choice. To prescribe an inhaler medication for COPD patients, spirometry should be performed, not only to confirm the diagnosis but also to define severity. These effective inhaler medications should be used widely for COPD patients in Korea.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease; Nebulizers and vaporizers; Cholinergic antagonists; Beta2-agonists; Adrenal cortex hormones

서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 기도의 만성염증과 폐실질 파괴로 폐 기능이 감소한 질병 상태를 지칭한다[1]. 이 질병은 주로

흡연력이 있는 중년 이상에서 발생하며, 호흡곤란으로 인하여 신체적 활동이나 일상생활을 할 때 장애가 있을 뿐만 아니라 우울, 불안과 같은 정신적 문제를 동반하며 입원과 사망을 증가시키는 중요한 질병이다. 우리나라의 경우 COPD 유병률은 국민건강영양조사 4기(2007-2009년) 결과를 보면 40세 이상에서 12.9%(남자, 18.7%; 여자, 7.5%)로 조사되었다[2]. 이 COPD 환자 중 96.5%는 경증에서 중등증이었으며, 단지 2.5%만이 의사진단을 받았고 1.7%만이 치료를 받고 있는 것으로 조사되었다. 우리나라의 COPD를 포함하는 만성하기도질환 사망률은 2010년 인구 10만 명당 약 14명으로 사망원인 순위 6위에 해당한다[3].

Received: December 21, 2013 Accepted: January 4, 2014

Corresponding author: Yeon-Mok Oh
E-mail: ymoh55@amc.seoul.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Effective treatment in chronic obstructive pulmonary disease

	Proven beneficial effect				
	Survival	Hospitalization	Quality of life	Lung function	Respiratory symptom
Smoking cessation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pulmonary rehabilitation	Yes	Yes	Yes	-	Yes
Vaccine ^{a)}	Yes	Yes	-	-	-
Inhaler medication ^{b)}	-	Yes	Yes	Yes	Yes
Lung volume reduction ^{c)}	Yes ^{d)}	Yes	Yes	Yes	Yes
Long term oxygen	Yes ^{d)}	-	-	-	-

^{a)}Influenza and pneumococcus.

^{b)}Tiotropium, indacaterol, salmeterol/fluticasone, and formoterol/budesonide.

^{c)}Surgery and endobronchial valve.

^{d)}For a subgroup.

을 포함하는 호흡재활의 내용에는 유산소하지운동에 추가하여 상지운동, 호흡법, 질병에 대한 교육, 영양상담 등의 내용을 포함한다.

만성폐쇄성폐질환에서 흡입제 치료

COPD 치료는 흡입제가 경구제보다 효과가 더 크고 부작용이 적어 흡입제를 일차로 권장해야 한다. 하지만 흡입제는 사용법을 환자에게 잘 교육하여야 효과를 제대로 나타낼 수 있다. 특히 COPD 환자는 고령인 경우가 많아 앉아서 환자가 흡입제를 잘 사용하도록 잘 교육하고 중간중간 확인하여야 한다. COPD 환자에게 흡입제 치료가 효과가 있음이 잘 밝혀져 있지만 불행히도 국내에서 흡입제 사용이 아주 저조하다. 특히, 일차진료에서 폐기능검사를 잘 수행하지 않기 때문에 흡입제 처방을 하는 것이 쉽지 않다. 이는 속히 개선되어야 하는 사항으로 일차진료의와 전문학회, 그리고 건강보험심사평가원이 함께 노력하여 풀어나가고 있다.

1. 흡입지속성항콜린제

흡입지속성항콜린제는 tiotropium이 있으며 기관지확장 효과가 탁월하여 COPD 환자가 선호하는 약제이다. 스피리바라는 상품명으로 나와 있고 두 가지 형태의 약제가 있는데 스피리바 핸드헬러는 하루 1회 1캡슐(18 µg)을 흡입하면 된다. 캡슐로 되어 있어 흡입하지 않고 복용하는 환자도 간혹 있는데 복용하지 않게 주의를 주어야 한다. 다른 형태로는 스피리바 레스피맷으로 soft mist inhaler 형태로서 이는 분사하여 흡입하는 형태로서 하루 2회 분사 흡입한다. 심한 환자와 심하지 않은 COPD 환자 모두에게 사용할 수 있으며 운동호흡곤란 증상이 있으면 사용할 수 있다. 이 약은 증상 호전, 폐기능 호전, 삶의 질 호전, 운동능력 호전, 악화 감소 등의 효과가 잘 입증되어 있다. Tiotropium의 국내 보험 인정 기준은 1초강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1) <80% 예측치인 COPD 환자이다. 이 약제

만성폐쇄성폐질환의 효과적인 치료법

COPD는 10여 년 전만 하더라도 효과적인 치료법이 없어 비가역, 불치병으로 인식되었으나 이제는 효과적인 치료법이 개발되어 치료가 가능한 병으로 인식이 바뀌었다[1]. 효과적인 치료법에는 금연과 금연보조약제, 운동 및 호흡재활, 인플루엔자 및 폐렴구균 백신, 흡입제, 경구약, 폐용적축소술, 장기 산소 치료 등이 있다(Table 1). 이 치료법 중 흡입제는 최근 효과적인 약제 개발로 환자의 호흡곤란이 현격히 개선되면서 환자가 찾는 약제가 되었다. 게다가 흡입제의 여러 유익한 효과가 입증되면서 의사들이 COPD라는 질병을 치료할 수 있는 병으로 인식을 전환하게 된 계기가 되었다. 이를 통해서 COPD를 고혈압이나 당뇨병처럼 국가적으로 관리해야 하고 그리고 관리할 수 있는 질병으로 개념을 바꾸게 되었다.

만성폐쇄성폐질환에서 비약물 치료: 호흡재활(운동)

운동 등 호흡재활은 COPD 환자의 증상 및 운동능력, 삶의 질을 개선하고 입원과 사망을 줄이는 효과가 입증되었다[4]. 운동 등 호흡재활은 호흡곤란으로 일상 생활에 장애가 있는 모든 COPD가 대상이 된다. 운동의 내용은 유산소하지운동인 걷는 속도가 중요하며 점차 운동량을 늘려가서 30분 이상 주 3회 이상으로 지속적으로 운동하게 권장해야 한다. 운동

작용 기전은 acetylcholine이 무스카린 수용체(muscarinic receptor)에 작용하는 것을 막음으로써 기관지확장효과를 일으킨다. 부작용은 구강건조증이 있으나 심하지 않은 경우 약제를 지속해서 사용할 수 있다.

2. 흡입지속성베타2-작용제

흡입지속성베타2-작용제에는 24시간 이상 효과가 지속되는 indacaterol이 있는데 하루 1캡슐(150 또는 300 µg) 흡입한다. 호흡곤란 증상이 심한 사람에게는 300 µg이 더 도움이 된다. 효과는 상기 tiotropium과 유사하여 증상 호전, 폐기능 호전, 삶의 질 호전, 악화 감소 등의 효과가 있다. Indacaterol 보험 인정 기준은 tiotropium과 동일하여 FEV1 <80% 예측치인 COPD 환자이다. 이 약제의 작용 기전은 베타2-교감신경 수용체에 작용하여 기관지 평활근을 이완시킨다. 부작용으로 기침이 보고되고 있으며 흡입 후 바로 기침을 하게 되며 지속적 투여를 하게 되면 줄어들거나 없어지는 것으로 알려져 있다.

3. 흡입스테로이드와 지속성베타2-작용제 복합제

이 복합제로는 상품명으로 세레타이드(salmeterol과 fluticasone 혼합제), 심비코트(formoterol과 budesonide 혼합제)로 나와 있는 약제로서 COPD 환자 중 FEV1 <60% 예측치 이면서 COPD 악화가 잦은 경우 도움이 된다. 세레타이드 디스커스의 경우는 250 µg 용량 또는 500 µg 용량 중 하나를 하루 2회 사용한다. 세레타이드 에어로졸(정량식분무기, metered dose inhaler)의 경우 상기 디스커스 용량과 같은 용량이 들어가게 흡입하면 되는데 그러려면 1회 2퍼프씩 아침 저녁 총 하루 4퍼프를 흡입한다. 심비코트 터부헬러 경우는 320 µg 용량 하루 2회 흡입하거나 160 µg 용량을 한 번에 2회씩 아침 저녁으로 총 하루 4회 흡입한다. 이 복합제들도 증상 호전, 폐기능 호전, 삶의 질 호전, 운동능력 호전, 악화 감소 등의 효과가 있다. 또한, 한 대규모 연구에서는 COPD 사망을 감소시킬 가능성까지 보여 주었다. 이 혼합제의 작용 기전은 구성성분인 흡입스테로이드와 지속성베타2-작용제 각각의 작용의 합이다. 흡입스테로이드의 경우 빈번한 악화를 보이는 COPD 환자에게 COPD 악화를 예방하는 효과가

잘 입증되었다. 이들 복합제의 현재 보험 인정 기준은 FEV1 <50% 예측치인 COPD 환자이다. 이는 대한결핵 및 호흡기학회 COPD 진료지침의 사용 기준인 60% 예측치와 약간 차이가 있다.

4. 흡입속효성기관지확장제

흡입속효성베타2-작용제로 salbutamol (albuterol)이 있고 상품명은 벤토린 에보할러이다. 속효성항콜린제는 ipratropium이 있고 상품명은 아트로벤트 에어로솔이었는데 시판이 중단된 상태이다. 사용법은 두 약제 모두 한 번에 2번씩 흡입하는데 환자가 호흡곤란을 느끼는 경우 중간중간 사용한다. COPD 악화로 호흡곤란이 심해지면 여러 차례 흡입하여 사용할 수 있다. 벤토린 에보할러 경우 1 퍼프에 100 µg 용량이다. 이 약제의 작용 기전은 베타2-교감신경 수용체에 작용하여 기관지 평활근을 이완시킨다.

만성폐쇄성폐질환에서 경구약제

1. PDE4 억제제

PDE4 (phosphodiesterase 4) 억제제로 로플루미라스트(roflumilast)가 경구 약제 나와 있고 상품명은 닥사스이다. 적응증은 COPD 환자 중 만성기관지염(가래 있어 기침하는 환자)이 있고 FEV1 <50% 예측치이면서 악화가 있는 환자이다. 이 약제는 환자의 COPD 악화를 줄이는 효과가 있고 이를 목표로 하는 약제이다. 부작용으로 위장 장애 특히 설사가 적지 않은 것으로 보고 되고 있다. 위장 장애 예방 목적으로 용량을 반정도로 감량하여 0.5정/일로 시작하여 사용하다가 1달 정도 후부터 1정/일로 증량하는 방법도 있다.

2. 경구테오필린 및 경구지속성베타2-작용제

테오필린은 상기 흡입제보다 효과가 덜하고 부작용은 더 많아서 상대적으로 중요성이 떨어지지만 흡입제를 잘 사용하지 못하는 환자에게 도움이 된다. 경구지속성베타2-작용제 역시 부작용이 흡입제보다 더 많아서 상대적 중요성이 떨어진다.

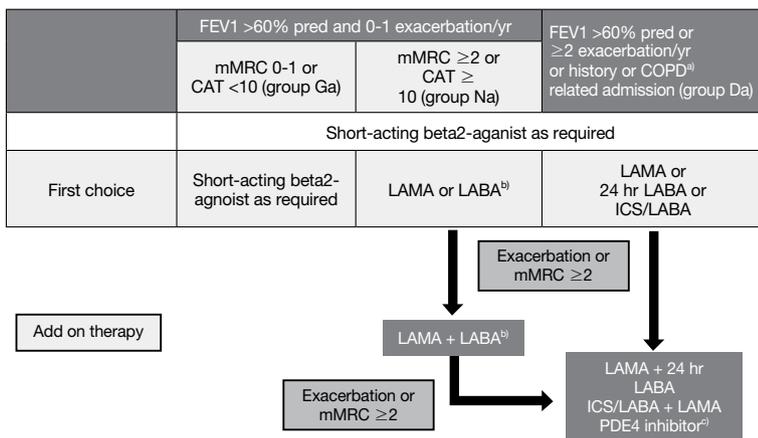


Figure 1. Pharmacological treatment in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (From Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. COPD guideline revised 2012 [Internet]. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2012, according to the Creative Commons license [5]. FEV1, forced expiratory volume in 1 second; mMRC, modified Medical Research Council; CAT, assessment test; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; LABA, long-acting beta2-agonist; ICS, inhaled corticosteroid; PDE4, phosphodiesterase 4. ^{a)} Acute exacerbation of COPD. ^{b)} including 24-hour acting LABA (e.g., indacaterol). ^{c)} COPD patients having all of the three criteria of FEV1 50% predicted value, chronic bronchitis, and history of exacerbation.

만성폐쇄성폐질환 진료지침의 약물치료

대한결핵및호흡기학회에서 COPD 환자를 호흡곤란 증상과 폐기능 정도, 약화력에 따라 가군, 나군, 다군으로 분류하여 치료약제를 선택하게 제시하였다(Figure 1) [5].

결론

흡입제는 COPD 치료에 크게 기여를 하였다. 증상 개선, 폐기능 개선, 삶의 질 호전, 약화 감소 등의 흡입제 효과는 잘 입증되어 있다. 하지만, 아직 국내에서는 COPD 환자에게 폐기능검사 시행이 저조할 뿐만 아니라 COPD 흡입제 사용이 아주 저조하다. 이미 효과가 잘 입증된 흡입제를 널리 보급하기 위하여 COPD 환자를 찾아내어 발굴하는 노력을 더 경주해야 할 것이며 경구 약제가 아니고 흡입제 사용을 더 늘려야 할 것이다.

찾아보기말: 만성폐쇄성폐질환; 흡입제; 항콜린제; 베타2-작용제; 스테로이드

ORCID

Yeon-Mok Oh

<http://orcid.org/0000-0003-0116-4683>

REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis and management, and prevention of COPD [Internet]. [place unknown]: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2013 [cited 2014 Jan 17]. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
- Hwang YI, Yoo KH, Sheen SS, Park JH, Kim SH, Yoon HI, Lim SC, Lee SY, Park JY, Park SJ, Seo KH, Kim KU, Lee SY, Park IW, Lee SD, Kim SK, Kim YK, Lee SM, Han SK, Kim Y, Cho YM, Park HJ, Oh KW, Kim YS, Oh YM. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the result of forth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Tuberc Respir Dis* 2011;71:328-334.
- Statistics Korea. Cause of death in South Korea [Internet]. Dae-jeon: Statistics Korea; 2013 [cited 2014 Jan 17]. Available from: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/2/6/2/index.board.
- Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/Euro-pean Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-1413.
- Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. COPD guideline revised 2012 [Internet]. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2012 [cited 2014 Jan 17]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/COPD%11%F8%B7%E1%11%F6%C4%A7_%C3%D6%11%BE%BA%BB.pdf.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 만성 폐쇄질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 가장 중심적인 흡입치료의 최신지견에 대해 기술한 논문이다. 우리나라의 COPD 진료지침의 약물치료 소개와 보험 기준 및 장단점을 기술하였다. 국내에서 흡입치료제의 사용의 증가 및 폐기능 검사의 활성화가 중요한 시점에서 COPD를 진단, 치료하는 의사들에게 적절한 정보를 제공하였다는 점에서 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]