

COPD의 합병증

Complications of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

최 강 현

충북의대 충북대병원 내과

충북 청주시 흥덕구 개신동 62

Kang Hyeon Choe, M.D.

Department of Internal Medicine

Chungbuk National University College of Medicine & Hospital

E-mail : choekh@chungbuk.ac.kr

Abstract

Although symptoms related to airflow obstruction are the most prominent symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), there are many local and systemic complications contributing to the morbidity and mortality of the patients. This review article briefly discusses the following complications of COPD and their clinical implications: change of pulmonary circulation, peripheral edema, systemic inflammation, cardiovascular complication, weight loss, skeletal muscle dysfunction, osteoporosis, and anxiety. A better understanding and management of these complications as well as treatment of the airflow obstruction can improve the quality of life, and even the survival of the patients.

Keywords : Complication; Systemic Effect; Chronic Obstructive Pulmonary Disease

핵심용어 : 부작용; 전신적 증상; 만성폐쇄성폐질환

서론

만성폐쇄성폐질환 환자는 기류 제한에 따르는 호흡 곤란을 주 증상으로 호소하지만, 병의 경과에 따라 다른 합병증이 발생하게 된다. 폐실질 및 흉막에 발생하는 합병증으로는 호흡부전, 호흡기계 감염 및 기흉 등이 있으며, 전신적으로는 폐동맥 고혈압과 이에 따르는 폐성심 및 전신부종, 전신적 염증반응, 심혈관계 질환, 체중감소, 골격근 기능이상 및 골다공증 등의 합병증을 들 수 있겠다. 호흡부전 및 호흡기계 감염, 기흉 등은 다른 시간에서 많이 검토가 될 것으로 여겨지므로, 본 특집에서는 폐동맥 고혈압, 폐성심, 전신부종, 심혈관계 질환, 체중감소 및 골격근 기능이상에 대해 알아보고자 한다.

폐동맥 고혈압

폐동맥압은 50세 미만의 정상인에서 약 10~15mmHg 정도이며, 10년에 약 1mmHg 정도 증가한다(1). 원발성 폐동맥 고혈압은 안정시 평균 폐동맥압이 25mmHg 이상인 경우를 기준으로 하지만(2) 대부분 안정시 평균 폐동맥압이 20mmHg 이상일 경우 폐동맥압이 상승된 것으로 간주한다.

폐동맥 고혈압은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 보는 흔한 합병증으로, 중증 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 폐동맥 고혈압은 약 35%에서 발견되며, 평균 폐동맥압은 26mmHg 정도 된다는 보고가 있다(3, 4). 만성폐쇄성폐질환에서 폐동맥압은 서서히 진행하여 연간 약 0.4~0.5mmHg씩 증가한다. 안정시 폐동맥압이 정상이라도 운동시 폐동맥압이 증가하면 수년 후에 폐동맥 고혈압이 발생할 위험이 더 높다(5, 6). 만성폐쇄성폐질환

환자에서 폐동맥압이 상승된 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 생존율이 낮으며(7), 급성 악화로 인하여 입원하게 될 위험도 더 크다(8).

만성폐쇄성폐질환에서의 폐혈관의 변화로 두드러지는 것은 폐혈관 개형(pulmonary vascular remodelling)과 폐혈관 내피세포의 기능장애(endothelial dysfunction)이다.

1. 폐혈관 개형(Pulmonary Vascular Remodelling)

폐 근육형동맥(pulmonary muscular artery) 내막에 평활근세포의 증식이 일어나 내막이 두꺼워지며, 탄력섬유(elastic fiber)와 아교섬유(elastic fiber)가 침착되어 혈관이 좁아지고 수축력이 감소된다. 이러한 변화는 경도의 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 관찰되며(9), 정상 폐기능을 보이는 흡연자에서도 근육형동맥의 내막이 비후된 소견이 관찰되므로(10), 만성폐쇄성폐질환에 동반되는 폐혈관 개형은 발병 초기부터 시작되는 것으로 여겨진다.

2. 폐혈관내피세포 기능장애(Endothelial Dysfunction)

폐동맥고혈압이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐동맥

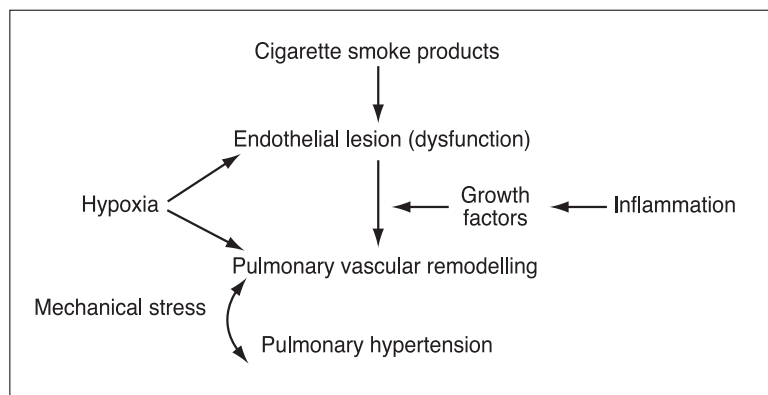


그림 1. Pathophysiology of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease where cigarette—smoke products play a central role in initiating the sequence of changes which results in pulmonary hypertension.

에서 endothelial nitric oxide synthase(eNOS)의 발현이 감소되어 있으며(11), 혈관 평활근의 분열을 촉진시키는 엔도텔린-1(endothelin-1)의 발현이 증가되어 있는 것이 보고되었다(12).

3. 폐혈관 변화의 기전

저산소혈증이 혈관에 작용하는 물질을 분비하게 하여 혈관 수축과 세포외 바탕질 단백질의 합성을 유도하는 것으로 알려져 있다. 그러나 저산소혈증과 폐동맥압의 상관성이 크지 않고, 장기간 산소요법이 폐동맥 고혈압의 진행을 늦출 수는 있으나 호전시킬 수 없으며, 저산소증이 없는 경도의 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 폐동맥 혈관의 구조적 이상이 발생하는 것을 보면 저산소증만으로는 폐동맥 변화를 설명하기 어렵다. 흡연자의 폐동맥에서는 eNOS의 발현이 감소되어 있고(13), 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 폐혈관에는 주로 CD8+ 림프구에 의한 염증이 발생하며, 폐혈관의 염증, 폐혈관 기능 저하와 폐혈관 내막 비후와 상관성이 있다(14).

이러한 증거들을 종합해보면 만성폐쇄성폐질환 환자에

서 폐동맥 고혈압이 발생하는 기전으로, 처음 흡연으로 인해 eNOS의 감소와 엔도텔린-1의 증가로 인하여 혈관 내피세포 기능장애가 발생하여 폐동맥압이 증가할 수 있으며, 여기에 저산소혈증이 동반되면 폐혈관의 개형이 더욱 심해지는 기전을 생각해 볼 수 있다(그림 1)(15).

폐 성 심

폐성심은 폐의 구조 및 기능을 침범하는 질병에 의한 폐동맥압의 상승에 따른 우심실의 확대로 정의할 수 있고 (1), 폐동맥 고혈압에 의해 우심실의 작업부하의 증가로 인하여 우심실의 비대와 확장이 일어나며, 더 진행하면 우심실 기능 부전이 발생하게 된다.

1. 폐동맥 고혈압과 폐성심의 치료

1) 혈관확장제

칼슘통로차단제를 포함한 혈관확장제는 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥압을 감소시키고 심박출량을 증가시키지만, 저산소폐혈관수축을 억제하여 폐의 환기-관류 불균등이 악화되어 동맥혈 산소분압을 감소시키므로 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐동맥 고혈압의 치료제로 적합하지 않다(16). 선택적으로 폐혈관 확장을 유도할 수 있는 nitric oxide(NO) 흡입도 폐동맥압 감소에는 효과가 있으나 저산소폐혈관수축을 억제하여 동맥혈 산소 분압을 감소시키는 경우가 많다(17). 한편, Von-bank 등(18)은 NO와 산소를 함께 흡입하면 동맥혈 산소분압의 감소없이 폐동맥압을 감소시킬 수 있음을 보고하였다.

2) 산소공급

만성폐쇄성폐질환의 급성 악화시의 단기간 산소 공급

은 상승된 폐동맥압을 감소시키는 못한다(19, 20). 장기 간 산소요법은 저산소혈증이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자의 생존율을 호전시킬 수 있으며, 폐동맥 고혈압의 진행을 늦추고, 일부에서는 호전을 기대할 수 있다. 그렇지만 산소요법은 폐동맥압을 정상으로 낮추지는 못하며, 폐혈관의 병변을 변화시킬 수도 없다(21, 22). 산소 공급에 의해 폐동맥압이 많이 감소하는 일부 환자는 장기간 산소요법으로 도움을 더 많이 받을 수 있다(23).

3) 디지털리스

디지털리스는 좌심실 기능 부전이 동반되어 있거나, 이 약제가 필요한 부정맥이 있을 경우에만 도움이 된다.

4) 정맥절제술(Phlebotomy)

적혈구용적률(hematocrit)이 높은 만성폐쇄성폐질환 환자에게 반복적인 정맥절개술로 적혈구용적률을 감소시킨 연구에서 폐동맥압, 폐혈관 저항을 감소시키고 운동능력을 증가시켰다(24). 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 이상적인 적혈구용적률은 알려진 바 없지만 50~55% 이하로 유지시키는 것이 권장된다.

5) 새로운 치료약제

Prostacyclin의 유사체인 iloprost와 beraprost가 임상적으로 시도되었다. Iloprost의 흡입은 원발성 폐동맥 고혈압 환자 및 2차성 폐동맥 고혈압 환자에서 호흡곤란과 운동능력을 향상 시켰으며(25), 경구용 제제인 beraprost도 초기 수 개월에는 폐동맥 고혈압 환자의 호흡곤란 및 운동능력을 향상시켰으나 12개월 후에는 그 효과가 감소하였다(26, 27). 그러나 이들 연구의 대상 환자는 만성폐쇄성폐질환에 의한 폐동맥 고혈압 환자가 포함되지 않아, 이 약제가 만성폐쇄성폐질환에서도 비슷한 효

과를 보일지는 확실하지 않다.

엔도텔린 길항제인 bosentan(28)과 Phosphodiesterase-5 억제제인 sildenafil(29)도 역시 원발성 폐동맥 고혈압 환자와 이차성 폐동맥 고혈압 환자에서 운동능력을 개선시키며, 폐혈관 저항을 감소시키고 심박출량을 증가시켰으나 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 연구가 필요하다.

부 종

질병 말기의 만성폐쇄성폐질환 환자에게 말초 부종이 종종 발생한다. 과거에는 만성폐쇄성폐질환-폐동맥고혈압-우심실 비대-우심부전-정맥 울혈의 순서에 의해 부종이 발생한다고 여겼지만 이러한 기전으로 부종이 발생하는 경우는 많지 않으며, 과탄산혈증과 저산소혈증에 의한 레닌, 알도스테론 및 바소프레신의 증가로 인한 것으로 설명하고 있다(30, 31). 과탄산혈증에 의해 말초혈관이 확장하여 모세혈관의 유출로 유효순환 혈액량이 감소하며, 그 결과로 교감신경이 자극되고, 레닌-안지오텐신계가 활성화되며, 바소프레신이 증가되어 나트륨과 수분의 저류가 발생한다는 설명이다(32).

※ 부종의 치료

이뇨제를 사용하면 말초 부종을 조절할 수 있으며 우심실의 작업부하도 줄일 수 있다. 이뇨제 투여시 전해질의 변화와 대사알칼리증으로 인하여 동맥혈 탄산가스 분압이 상승할 수 있음에 유의하여야 한다.

전신적 염증 반응

유해한 입자나 가스에 대한 비정상적인 염증 반응이 폐

에 발생하는 것이 만성폐쇄성폐질환의 주요 발병기전이다(33). 이러한 염증반응에는 대식세포, CD8+림프구 및 중성구가 관여하고 있으며, 이들 염증 세포에서 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α), interleukin-8(IL-8) 및 leukotriene B4(LTB4) 등의 염증매개 사이토카인을 분비한다(34~37). 그러나 최근에는 이러한 염증반응이 폐에만 국한되어 있는 것이 아니라 전신적으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 이에 대한 증거로 만성폐쇄성폐질환 환자의 소변에 산화스트레스의 지표인 F₂-isoprostane의 배설이 증가되어 있으며(38), 환자의 혈액에 TNF- α , IL-6(39, 40), C-reactive protein(41, 42), 섬유소원(42)이 정상인에 비해 증가되어 있는 것이 보고되었다.

심혈관 질환

Schunemann 등(43)은 2,273명을 29년간 추적 관찰하여 FEV₁이 1% 감소하면 사망률이 1~1.5% 증가하며, 혈압 및 흡연효과를 보정한 상태에서도 FEV₁이 낮은 사람은 허혈성 심질환에 의한 사망률이 최고 2배에 이른다고 하였다.

만성폐쇄성폐질환 환자에서 심혈관 질환의 위험성이 높은 이유는 확실하지 않으나, 만성폐쇄성폐질환에서 동반되는 전신적 염증반응과 관계가 있는 것으로 여겨지고 있으며(44), 기류제한이 있는 사람들은 말초혈액의 백혈구, 섬유소원 및 C-reactive protein의 수치가 높으며, 심근 손상 지표도 높은 것이 관찰되어, 기류제한과 관계된 전신적 염증 반응이 심장 손상과 관계가 있을 것이라는 주장이 있다(45).

죽상동맥경화증(atherosclerosis)은 단순히 고콜레스테롤혈증과의 관계로만 설명되지는 않고, modified

lipoprotein, 혈관 내피세포, 대식세포, 거품세포(foam cell) 및 T-림프구의 상호 염증 작용에 의해 발생하는 만성 염증 질환으로 여겨지고 있으며(46, 47), C-reactive protein이 높은 사람은 향후 심혈관 질환의 위험도가 1.4~2.9배까지 증가한다는 보고도 있다(48, 49). 이러한 가설을 뒷받침하는 증거로는, C-reactive protein은 관상동맥 내피세포에서의 VCAM-1, ICAM-1 및 E-selectin 등의 접착분자 발현을 증가시키며(50) 말초혈액 단핵구의 tissue factor의 분비를 증가시키는 점(51), 죽상경화 병변 내에 C-reactive protein이 침착되어 있는 점을 들 수 있다(52).

※ 전신적 염증반응과 심혈관 질환의 치료

만성폐쇄성폐질환 환자에서 전신적 염증 반응을 감소시킬 목적으로 한 항염증 치료는 별로 없었다. Fluticasone의 흡입이나 prednisolone의 복용이 만성폐쇄성폐질환 환자에서 전신의 C-reactive protein을 감소시킨 보고는 있지만(53) 임상적으로 심혈관 질환 위험도에 미치는 영향을 본 연구는 없는 것 같다.

체 중 감 소

만성폐쇄성폐질환 환자에서 영양실조(malnutrition)는 종종 관찰되며, 체중이 정상이어도 제지방체중(fat-free mass)은 감소되어 있는 경우도 흔하다. 체중감소가 만성폐쇄성폐질환 환자에서 어느 정도의 빈도로 관찰되는지는 확실하지는 않지만 호흡재활치료를 받는 만성폐쇄성폐질환 환자의 약 45%의 환자에서 영양상태에 문제가 있다는 보고가 있다(54). 소위 pink puffer는 blue bloater에 비해 체중감소가 더 심하여, 폐기종 환자의 37%, 만성 기관지염 환자의 12%에서 제지방체중이 감

소된 것이 보고되었다(55).

만성폐쇄성폐질환 환자에서 체중감소가 일어나는 원인은 확실하지는 않다. 만성폐쇄성폐질환 환자는 정상인에 비해 에너지 소비량이 약 20% 정도 높으며(56), 환자들에서 안정시 에너지 소비량이 많을수록 신체질량지수가 적은 것으로 보아(57), 호흡근육의 에너지 소비량의 증가가 체중감소의 한 원인으로 여겨진다. 그러나 상당수의 만성폐쇄성폐질환 환자는 영양섭취가 부족하지 않으며, 영양섭취를 증가시켜도 체중을 증가시키기 어려워(58) 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 체중감소는 단순한 영양실조로 인한 것이 아니라 악액질(cachexia)로 보는 견해가 많다(59). 실제로 만성폐쇄성폐질환 환자 중 체중감소가 있는 환자는 악액질을 유발하는 TNF- α 가 혈청에 증가되어 있고(39), 말초혈액 단핵구에서도 TNF- α 분비 증가되어있다고 보고되었다(60).

체중감소는 만성폐쇄성폐질환 환자의 생존율과 관계된 독립적인 예후 인자이며(61), Schols 등(62)은 호흡재활치료를 받는 환자에게 영양보충 및 단백동화 스테로이드를 8주간 투여한 후 체중이 증가한 환자들의 생존율이 증가함을 보고하면서 생존에 관계된 체중감소는 가역적이라고 하였다.

※ 체중감소의 치료

만성폐쇄성폐질환 환자에게 단순히 영양섭취를 늘이는 것만으로는 체중 증가를 기대하기는 어려우며, 호흡재활 치료로 운동요법을 병용하거나 동화스테로이드를 투여해야 체중을 증가시킬 수 있다. 에너지 공급은 안정시 에너지 소비량의 1.3배 이상을 공급해야 더 이상의 체중 감소를 방지할 수 있으며(63), 탄수화물 섭취량이 많아지면 이산화탄소 생성량이 많아져 호흡근육에 부하가 증가하고 오히려 운동능력이 감소될 수 있으므로(64) 지방 섭취 증가에 의한 에너지 공급이 권장된다(65).

골격근 기능장애

만성폐쇄성폐질환 환자에서 골격근의 소모가 일어날 수 있으며, 이러한 장애가 발생하는 원인은 다양하고 상호 복합적으로 작용하고 있다. 만성폐쇄성폐질환 환자는 호흡곤란으로 육체적 운동을 많이 하지 않고, 좌위 생활을 주로 하게 되는데, 육체적 운동을 하지 않으면, ubiquitin-proteasome 시스템이 활성화되어 근육질량이 줄어들고 근력이 감소된다(66). 또한 환자의 전신적 염증반응에 관여하는 TNF- α 및 스테로이드의 사용이 ubiquitin-proteasome 시스템을 활성화시켜 단백 분해를 촉진시킨다(67, 68). 그 외에도 저산소혈증과 스테로이드 사용에 의한 testosterone의 저하가 근육에서의 단백질합성을 감소시킬 수 있다(69~71).

※ 골격근 기능장애의 치료

신체적 운동은 proteasome 유전자 발현을 감소시키므로(72) 호흡재활치료 등을 통한 근력 강화 운동을 하면 근력을 어느 정도 회복할 수 있다(73). 동화스테로이드는 체중 증가에는 효과가 있지만 지구력을 요하는 운동능력을 향상시키기는 어렵다(74).

골 다 공 증

만성폐쇄성폐질환 자체가 골다공증의 위험인자인가에 대한 논란은 있지만(75, 76), 만성폐쇄성폐질환 환자는 고령, 육체적 활동저하, 영양 부족 및 스테로이드의 사용이라는 골다공증의 위험인자를 복합적으로 갖고 있으며, 실제로 상당수 환자들이 골다공증을 동반하고 있다. 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 일반인에 비해 골다공증의 빈도가 5배, 스테로이드를 사용한 경우에는 9배까지 높다

는 보고가 있으며(77), 골절의 위험도는 전신적 스테로이드를 간헐적으로 사용한 경우 약 1.5배, 지속적으로 사용한 경우에는 약 3배 정도 된다고 한다(78). 흡입용 스테로이드는 골밀도에 미치는 영향은 거의 없는 것으로 보고되고 있다(79).

※ 골다공증의 치료

장기간의 전신적 스테로이드의 사용은 가급적 피해야 한다. 금연 및 신체활동의 증가로 골밀도 저하속도를 감소시킬 수 있을 것이며, 에스트로겐이 감소되어 있는 경우 호르몬을 투여할 수 있다(80). 골다공증이 발생한 경우에는 하루 1,200~1,500mg의 칼슘과 400IU 이상의 비타민 D를 섭취해야 하며(81), bisphosphonate의 병용으로 골밀도를 증가시킬 수 있다(82).

우울증과 불안(Depression and Anxiety)

만성폐쇄성폐질환 환자에서 부작용으로서의 우울증의 빈도가 높다는 보고가 있었으나 최근 메타분석에 의하면 만성폐쇄성폐질환 환자에서 우울증이 더 많이 발생하는지는 확실하지 않다(83). 불안의 빈도는 일반인에서 약 5% 정도(84), 만성폐쇄성폐질환 환자에는 10~15%의 빈도로 일반인에서보다 약 2~3배 높게 나타난다(85, 86). 불안은 삶의 질에도 악영향을 미치며, 기능적 상태 감소와 연관되어 있고(87), 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 인한 입원의 예측지표이기도 하다(88).

※ 불안의 치료

Buspirone과 Nortriptyline의 투여는 만성폐쇄성폐질환 환자의 불안 증상을 호전시킬 수 있으며(89, 90), 만성폐쇄성폐질환에 대한 상담과 근육이완 운동을 포함

한 호흡재활치료는 만성폐쇄성폐질환 환자의 운동능력을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라 환자의 불안 증상을 감소시킬 수 있다(91).

결 론

호흡곤란이 만성폐쇄성폐질환 환자의 주 증상이지만, 병이 경과함에 따라 폐동맥 고혈압, 폐성심, 전신 부종, 심혈관 질환, 체중감소, 골격근 기능이상, 골다공증 및 불안 등의 합병증이 발생한다. 이러한 합병증은 환자의 삶의 질을 저하시키고 예후에 악영향을 미치므로 이들 환자들을 대함에 있어 합병증 발생과 이에 대한 치료에 유의해야 한다. ㉠

참 고 문 헌

- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89: 225 - 30
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104: 236 - 50
- Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1972; 286: 912 - 8
- Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholijanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1981; 36: 752 - 8
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 993 - 8
- Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Oswald—Mammosser M, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 219 - 24
- Oswald—Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Kessler R, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. Chest 1995; 107: 1193 - 8
- Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 158 - 64
- Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. Lung 1992; 170: 109 - 24
- Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 273 - 8
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333: 214 - 21
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Stewart DJ, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328: 1732 - 9
- Barbera JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez—Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. Am J Respir

- Crit Care Med 2001; 164: 709 - 13
14. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Rodriguez—Roisin R, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1605 - 11
15. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 892 - 905
16. Melot C, Hallemans R, Naeije R, Mols P, Lejeune P. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 612 - 6
17. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez—Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1996; 347: 436 - 40
18. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Block LH, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long—term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. Thorax 2003; 58: 289 - 93
19. DeGaute JP, Domenighetti G, Naeije R, Vincent JL, Treyvaud D, Perret C. Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Effects of controlled oxygen therapy. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 26 - 30
20. Lejeune P, Mols P, Naeije R, Hallemans R, Melot C. Acute hemodynamic effects of controlled oxygen therapy in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 1984; 12: 1032 - 5
21. Report of the Medical Research Council Working Party. Long— term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1: 681 - 6
22. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980; 93: 391 - 8
23. Ashutosh K, Mead G, Dunskey M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 399 - 404
24. Borst MM, Leschke M, Konig U, Worth H. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. Respiration 1999; 66: 225 - 32
25. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Seeger W, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322 - 9
26. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Jeffs R, et al. Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2119 - 25
27. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Simonneau G, et al. Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double—blind, placebo—controlled trial. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1496 - 502
28. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin—receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo—controlled study. Lancet 2001; 358: 1119 - 23

29. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Simonneau G, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148 - 57
30. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Sarma R, Guleria R, Harris P. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation* 1992; 86: 12 - 21
31. Farber MO, Roberts LR, Weinberger MH, Robertson GL, Fineberg NS, Manfredi F. Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1326 - 30
32. De Leeuw PW, Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 2003; 22(S46): 33s - 40s
33. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256 - 76
34. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1666 - 72
35. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Fabbri LM, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822 - 36
36. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530 - 4
37. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Saetta M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277 - 85
38. Pratico D, Basili S, Vieri M, Cordova C, Violi F, Fitzgerald GA. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F_{2alpha}-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1709 - 14
39. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor—alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453 - 5
40. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis—Jenkins V, Matthews SB, Shale DJ, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1414 - 8
41. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Wouters EF, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56: 721 - 6
42. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758 - 62
43. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein, Jr W, Trevisan M. Pulmonary Function Is a Long-term Predictor of Mortality in the General Population. 29-Year Follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656 - 64
44. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic

- inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574 - 80
45. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514 - 9
46. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 - 26
47. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503 - 16
48. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C—reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836 - 43
49. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973 - 9
50. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C—reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165 - 8
51. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C—reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513 - 20
52. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Hombach V, et al. C—reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386 - 92
53. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760 - 5
54. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151 - 6
55. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999; 18: 275 - 80
56. Baarends EM, Schols AM, Pannemans DL, Westerterp KR, Wouters EF. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 549 - 54
57. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. Elevated O2 cost of ventilation contributes to tissue wasting in COPD. *Chest* 1999; 115: 708 - 13
58. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000; 117: 672 - 8
59. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347 - 60
60. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF—alpha production by peripheral blood monocytes of weight—losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633 - 7
61. Gray—Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961 - 966
62. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:

1791 - 7

63. Donahoe M. Nutritional support in advanced lung disease. The pulmonary cachexia syndrome. *Clin Chest Med* 1997; 18: 547 - 61
64. Efthimiou J, Mounsey PJ, Benson DN, Madgwick R, Coles SJ, Benson MK. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992; 47: 451 - 6
65. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R. Nutritional intervention in COPD: a systematic overview. *Chest* 2001; 119: 353 - 63
66. Taillandier D, Aourousseau E, Meynial-Denis D, Bechet D, Ferrara M, Attaix D, et al. Coordinate activation of lysosomal, Ca²⁺-activated and ATP-ubiquitin-dependent proteinases in the unweighted rat soleus muscle. *Biochem J* 1996; 316: 65 - 72
67. Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID, Holloway BR, Reid MB. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF- κ B activation in response to tumor necrosis factor alpha. *FASEB J* 1998; 12: 871 - 80
68. Wing SS, Goldberg AL. Glucocorticoids activate the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting. *Am J Physiol* 1993; 264: E668 - 76
69. Bigard AX, Sanchez H, Birot O, Serrurier B. Myosin heavy chain composition of skeletal muscles in young rats growing under hypobaric hypoxia conditions. *J Appl Physiol* 2000; 88: 479 - 86
70. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J Endocrinol* 2001; 170: 27 - 38
71. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Nieschlag E, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11: 41 - 5
72. Willoughby DS, Priest JW, Jennings RA. Myosin heavy chain isoform and ubiquitin protease mRNA expression after passive leg cycling in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 157 - 63
73. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez De Suso JM, Wagner PD, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1726 - 34
74. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Jardim JR, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114: 19 - 28
75. Riancho JA, Gonzalez Macias J, Del Arco C, Amado JA, Anton MA, et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962 - 6
76. Praet JP, Peretz A, Rozenberg S, Famaey JP, Bourdoux P. Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos Int* 1992; 2: 257 - 61
77. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116: 1616 - 24
78. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Niwwoehner DE, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 704 - 9
79. Halpern MT, Schmier JK, Van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg CJ. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 201 - 7
80. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1063-9
81. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; (S46): 64s - 75s
82. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Daifotis AG, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocor-*

- ticoid—Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292 - 9
83. van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54: 688 - 92
84. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM—III—R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355 - 64
85. Aghanwa HS, Erhabor GE. Specific psychiatric morbidity among patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Nigerian general hospital. *J Psychosom Res* 2001; 50: 179 - 83
86. Aydin IO, Ulusahin A. Depression, anxiety comorbidity, and disability in tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease patients: applicability of GHQ—12. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 77 - 83
87. Kim HF, Kunik ME, Molinari VA, Hillman SL, Lalani S, Goodnight—White S, et al. Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics* 2000; 41: 465 - 71
88. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1090 - 6
89. Argyropoulou P, Patakas D, Koukou A, Vasiliadis P, Georgopoulos D. Bupropion effect on breathlessness and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1993; 60: 216 - 20
90. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffenbach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 1992; 33: 190 - 201
91. Kayahan B, Karapolat H, Atyntoprak E, Atasever A, Ozturk O. Psychological outcomes of an outpatient pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005 Oct 24; [Epub ahead of print]



Peer Reviewer Commentary

박 명 재 (경희의대 내과)

현대의학에서 COPD의 기전인 비가역적인 기도폐쇄를 직접 해결할 수 있는 효과적인 치료방법이 없으므로 COPD 환자의 치료에서는 삶의 질을 악화시킬 수 있는 COPD의 합병증에 대한 적절한 대처가 중요하다. 따라서 필자는 본 종설에서 현재까지의 논문을 검토하여 COPD 환자에서 발생할 수 있는 다양한 합병증의 발생기전 및 이에 대한 대처방안에 대해 기술함으로써 COPD 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 방법을 제시하고 있다.