

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐 연구소

이창훈, 유철규

Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chang Hoon Lee, M.D. and Chul-Gyu Yoo, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

머 리 말

임상적으로 호흡곤란의 증가, 가래 양의 증가, 그리고 가래 색이 진해지는 것을 전형적인 특징으로 하는^{1,2} 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화 (AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease)는 만성 폐쇄성 폐질환 환자가 병원과 중환자실에 입원하는 중요한 원인이고 사망에 이를 수 있는 중한 질병상태이다. 2004년 미국과 영국 호흡기학회의 지침에서는 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화를 “만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 안정시 일증 변화 이상으로 증상의 악화가 급성으로 발생하여 지속됨으로써 기존의 약물치료를 변경할 필요가 있는 상태”로 정의하고 있다^{3,4}. 비록 연간 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 2% 미만에서만 입원이 필요한 급성 악화가 발생한다는 보고가 있지만⁵ 입원 환자의 1/2은 중환자실 치료를 받게 되는 중증의 임상양상을 보인다⁶. 영국에서 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화로 입원한 1400명의 환자를 분석한 결과에 의하면, 3개월 이내에 34%가 재입원하였고, 14%가 사망하였다⁷. 스페인에서 시행된 연구에 의하면, 1년 이내에 63%의 환자가 재입원하였던 것으로 분석되었다⁸. 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 발생한 급성 호흡부전은 위에서 기술한 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화의 임상적 소견을 보이는 환자 중에서 대기 흡입 상태에서 시행한 동맥혈 가스분

석상 동맥혈 산소분압이 50 mmHg 이하이고 이산화탄소 분압이 50 mmHg 이상이면서 호흡성 산증이 동반된 경우로 정의되고 있다. 이 글에서는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 급성 악화에 의한 호흡부전의 기본적인 치료방법인 산소 공급, 기관지 확장제, 스테로이드, 항생제, 그리고 비침습성 양압환기법에 대해 발표된 연구 성과를 소개하고자 한다.

산소요법

- 급성 악화 환자는 $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ 를 목표로 nasal cannula와 venture mask 등으로 산소를 공급한다.
- 내원당시 pH가 낮은 경우 CO_2 혼수의 위험성이 있으므로 산소공급에 주의를 요한다.

급성 호흡부전 환자는 산소를 공급함으로써 심장과 뇌 등 주요장기로 산소 전달을 증가시킬 수 있고 저산소증으로 인한 폐혈관 수축과 이에 따른 우심장 부하를 줄일 수 있다고 알려져 있다. 그러나 실제로 산소 공급에 대한 연구는 부족한 상황이며 실제 임상에서도 산소의 공급이 적절하게 평가되고 수행되고 있는 지 역시 명확하지 않다. Robert 등의 후향적 연구에 따르면 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화로 내원한 환자의 79%에서 초기에 동맥혈 검사가 이루어졌지만 추적관찰을 위해 검사가 다시 이루어진 경우는 34%에 불과하였다고 한다⁹.

Address for correspondence : **Chul-Gyu Yoo, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine and Lung Institute,
Seoul National University College of Medicine, 28
Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea
Phone : 82-2-2072-3760 Fax : 82-2-762-9662
E-mail : cgyoo@snu.ac.kr

1. 산소요법의 목표

산소 공급의 목적은 세포의 산소 섭취를 유지시키고 조직의 저산소성 손상을 방지하는 데 있다. 또한

산소 공급은 급성 악화시 호흡곤란의 증상을 줄여준다¹⁰. 미국흉부학회는 급성 악화시 $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ 또는 $\text{SaO}_2 > 90\%$ 를 목표로 산소 요법을 하도록 권고하고 있다. PaO_2 를 60mmHg 이상으로 증가시킬 경우에는 산소해리곡선 상에서 SaO_2 를 높이는 효과가 크지 않으면서 CO_2 저류 (CO_2 retention)를 증가시켜 산증과 CO_2 혼수가 발생할 수 있다³. 그렇다면 어떻게 주의를 하며 산소공급을 하여야 하는가? Warren 등은 후향적 연구에서 $\text{pH} < 7.26$ 을 사망의 예측 인자로 제시하였는데¹¹, Jeffrey 등이 139명의 급성 악화 환자군을 대상으로 전향적 연구를 실시하여 이를 뒷받침하였다¹². 영국 흉부학회 지침은 저산소혈증이 있는 환자는 초기에 PaO_2 6.5kPa (약 50mmHg)까지 산소를 공급하도록 하고 pH 가 7.26 미만으로 감소하지 않는지 FiO_2 를 변경할 때마다 1시간 후 동맥혈 천자 검사를 하면서 PaO_2 7.5kPa (약 57mmHg)까지 높일 것을 권고하고 있다¹³. 한편 Bone 등은 급성 호흡부전으로 중환자실에 입원한 50명의 만성 폐쇄성 폐질환 환자들에 대한 후향적 코호트 연구에서 입원 당시 낮은 pH 나 PaO_2 가 CO_2 혼수 (CO_2 narcosis)와 기계환기의 위험요인임을 판별분석으로써 보였다. 여기서 $\text{pH}=7.66-0.00910\times\text{PaO}_2$ (mmHg) 라는 식이 유도되었는데 이 식으로부터 얻어진 pH 값보다 실제 pH 값이 낮을 경우에는 CO_2 혼수가 발생할 가능성이 있으므로 주의가 필요하다고 할 수 있겠다¹⁴.

2. 산소 공급 방법

산소 공급의 방법으로는 미국흉부학회는 nasal cannula와 venturi mask를, 영국흉부학회는 venturi mask를 일차적으로 권장하고 있다. Nasal cannula는 1-5 L/min의 유량으로써 FiO_2 24-40%의 산소를 공급할 수 있다. 기본적으로 $\text{FiO}_2=20\%+4\times\text{유량 (L/min)}$ 으로 FiO_2 를 예측할 수 있으나 실제로는 호흡수, 일회 환기량 등에 영향을 받는다. Venturi mask는 FiO_2 를 일정하게 유지할 수 있다는 것이 장점이다. 공급 가능한 FiO_2 는 일반적으로 24, 28, 31, 35, 40%로 영국 흉부학회는 급성 악화 환자에게 처음 산소를 공급할 때 venturi mask로써 FiO_2 28%의 산소를 공급하도록 권

고하고 있다. 그러나, 환자의 순응도 면에서는 nasal cannula만 못하다는 보고가 있다¹⁵. 이 밖에 simple face mask는 5-10 L/min의 유량을 공급함으로써 FiO_2 40-60%의 산소를 제공할 수 있다. 입으로 주로 숨을 쉬거나 코피가 나는 경우에 nasal cannula 보다 유용하지만, 사용시 답답해하며 말하거나 식사할 때 불편하다는 단점이 있다^{3,13}.

기관지 확장제

- 속효성 β_2 작용제와 항콜린제는 동등하게 효과적이며 theophylline 등 다른 기관지 확장제보다 우월하다.
- 속효성 β_2 작용제와 항콜린제를 병용하여도 추가적인 이득을 보이지 않는다.
- 급성 악화에서 theophylline의 효과는 불명확하다.
- 기관지 확장제를 전달하는 방법으로서 MDI와 nebulizer는 효과면에서 동등하다.

1. 속효성 β_2 작용제와 항콜린제 중 어느 것이 더 효과적인가?

Karpel 등은 32명의 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자에 대해 이중맹검 cross-over 연구를 시행하여 ipratropium bromide와 metaproterenol의 효과를 비교하였다¹⁶. Ipratropium bromide를 MDI로 사용하면 90분 후 FEV1을 0.62 ± 0.08 L에서 0.88 ± 0.11 L로 개선시켰으며, metaproterenol은 MDI로 사용 90분 후 FEV1을 0.69 ± 0.06 L에서 0.92 ± 0.09 L로 개선시켰다¹⁶. 이 때 두 약제에 의한 FEV1의 개선 효과는 차이가 없었고, 이러한 효과는 120분 이후에는 관찰되지 않았다. 홍미롭게도 PaO_2 의 경우 ipratropium bromide 투여 군에서는 30분 후에 PaO_2 가 $5.8 \pm 3.0\text{mmHg}$ 증가했는데, metaproterenol 투여 군에서는 오히려 PaO_2 가 $6.2 \pm 1.2\text{mmHg}$ 감소하였다. 이러한 현상은 90분 이후에는 관찰되지 않았다¹⁶. 다른 연구들에서도 속효성 β_2 작용제와 항콜린제는 theophylline 등 다른 기관지확장제보다 우수한 효과를 보였고, β_2 작용제와 항콜린제의 효과는 차이를 보이지 않았다¹⁷. 다만, Karpel 등의 연구에서 보여진 metaproterenol에 의한 초기

저산소혈증 악화 소견은 임상에서도 주의해야 할 부분이다.

2. 속효성 β_2 작용제와 항콜린제의 병용은 더 효과적인가?

기관지확장제의 병합요법에 대한 이중맹검대조연구 결과가 알려져 있다. Cydulka 등의 연구에 의하면 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 57명에서 albuterol을 단독으로 사용한 군에 비해 albuterol과 glycopyrrolate를 함께 사용한 경우에 FEV₁이 증가한 환자가 더 많았고 (3시간 후 $19.3 \pm 40.9\%$ vs. $56.0 \pm 56.1\%$)¹⁸, Shrestha 등이 응급실에 내원한 68명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 isoetharine 단독 치료군에 비해 isoetharine과 ipratropium bromide를 병합 치료한 경우에 응급실 재원기간이 감소하였다¹⁹. 그러나, 두 연구 모두에서 입원율은 병합치료군과 속효성 β_2 작용제 단독 사용군 간에 차이가 없었으며 salbutamol에 ipratropium bromide를 병용한 효과를 평가한 다른 유사 연구들에서도 효과에 차이가 없었다²⁰⁻²². 결론적으로 속효성 β_2 작용제와 항콜린제의 병용은 추가적인 이득이 없는 것으로 생각된다.

3. Theophylline을 추가하면 효과가 있는가?

기관지 천식과 만성 폐쇄성 폐질환 환자 143명을 aminophylline 투여 군과 위약 투여 군으로 무작위로 배정하여 비교 연구한 Wrenn 등의 연구에 따르면 두 군 간에는 FEV₁, FVC의 변화에는 차이가 없었지만, 입원율은 aminophylline을 투여한 군에서 유의하게 낮았다 (OR, 0.22; 95% C.I., 0.12-0.42)²³. 그러나, 다른 연구들에서는 부정적인 결과들이 나왔다. Seidenfeld 등은 급성 악화로 내원한 52명에게 기본적인 metaproterenol 흡입제 사용 외에 aminophylline을 투여한 군과 위약을 투여한 군을 비교하였는데, aminophylline 투여 군과 위약 투여 군 간에 호흡수, 심박수 등 신체 활력징후와 FEV₁, FVC의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한 투약 2시간 후 혈중 theophylline 농도가 10 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 군과 미만인 군 사이에도 FEV₁,

FVC, 1주일 내 다시 병원을 찾는 빈도에 차이가 없었다²⁴. Rice 등의 28명의 급성 악화 환자에게 기본 치료 외에 aminophylline과 위약을 투여한 비교 연구에서도 두 군 간에는 FEV₁과 FVC 변화에 차이가 없었다. 이 연구에서 전체적으로 부작용의 발생은 두 군 간에 통계적 차이가 없었으나 위장관 부작용은 aminophylline 군이 더 많았다²⁵. 현재로서는 기본 치료에 추가적으로 theophylline을 사용하는 것의 효과는 불분명하기 때문에, 속효성 β_2 작용제나 항콜린제에 대한 반응이 없는 경우에만 사용할 것이 추천되고 있다.

4. 어떤 방법으로 기관지확장제를 투여하는 것이 효과적인가?

기관지확장제를 투여하는 방법은 MDI와 nebulizer 등이 있다. 사용하기가 간편하고, 환자의 교육 및 협조가 필요하지 않으며, 환자의 호흡양상과 무관하게 약제가 투여되기 때문에 병원에서 nebulizer를 더 많이 사용하고 있지만, 이것이 nebulizer가 더 효과적이라는 것을 의미하지는 않는다. 실제로 MDI와 nebulizer의 효과를 비교한 연구의 meta analysis에서는 효과의 차이가 관찰되지 않았다²⁶. MDI를 사용할 때는 spacer를 쓰는 것이 권장된다²⁷.

스테로이드

- 스테로이드 치료는 급성 악화 환자의 치료 성공을 높인다.
- 가장 효과적인 스테로이드 치료의 용량과 기간에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

가장 큰 규모로 이루어진 이중맹검대조연구는 271명의 급성 악화 환자를 대상으로 시행한 Niewoehner 등의 연구이다²⁸. 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화 환자 80명에게는 2주간, 다른 80명에게는 8주간 스테로이드를 투여하고 (초기 72시간은 6시간 간격으로 125mg, 이후 tapering하여 2주 치료군은 20mg에서, 8주 치료군은 5mg에서 약을 끊음), 나머지 111명은 위약을 투여하였다. 모든 환자들은 스테로이드 외에 항

생제와 기관지 확장제 (theophylline은 제외)를 사용하였다. 최근 30일 이내에 스테로이드를 투약한 사람은 대상에서 제외되었다. 스테로이드 투여 군이 위약 투여 군에 비해 치료에 실패 (사망, 기도 삽관 시행, 재입원, 치료 약제를 강화해야 하는 경우)하는 경우가 유의하게 적었으며 (30일경 23% vs. 33%, 90일경 37% vs. 48%), 입원기간 역시 짧았다 (8.5일 vs. 9.7일). 다만, 부작용으로 스테로이드군이 위약 대조군에 비해 치료가 필요한 고혈당 환자가 더 많이 발생하였다 (15% vs. 4%). 스테로이드 2주 치료군과 8주 치료군 사이에 치료 성적의 차이는 관찰되지 않았다²⁸. 이 연구에서는 고용량의 스테로이드를 사용하였기 때문에 부작용도 많이 발생하였다. 반면 Davies 등의 연구에서는 50명의 급성악화 환자에게 2주간 경구 prednisolone 30mg을 하루 1회 투여한 군이 위약을 투여한 군보다 FEV₁ 개선 효과 (5일까지 하루 90 mL씩 증가 vs. 하루 30 mL씩 증가, 초기 FEV₁을 공변량으로 한 공변량분산분석에서 $p=0.048$)와 재원기간의 단축 효과 (중위값 7일 vs. 9일, $p=0.027$)가 확인되어 보다 낮은 용량의 경구 스테로이드를 쓴 경우에도 효과적임을 보여주고 있다²⁹. 그러나, 이 연구에서 입원률, 6주 이내 재발률에서는 스테로이드군과 위약 대조군 사이에 차이는 없었다³⁰. 스테로이드의 효과는 다른 연구에 연구에 의해서 확인되었다³⁰⁻³³. Sayiner 등의 연구에서는 스테로이드 사용 기간에 따른 효과를 비교하였다³⁴. 즉, 36명의 급성 악화 환자에게 3일간 6시간 간격으로 0.5 mg/kg의 methylprednisolone을 투여한 군과 10일간 methylprednisolone (첫 3일은 동일, 이후 tapering)을 투여한 군을 비교하였는데, 치료 10일경 FEV₁, FVC, PaO₂의 개선 효과가 10일 치료군에서 더 좋았고, pH, PaCO₂, 6개월 이내 재발, 고혈당 발생에서는 두 군 간에 차이가 없었다³⁴. 이상의 결과들로부터 prednisolone 30mg을 7-14일 사용하고, 14일 이상은 사용하지 말 것이 권장되고 있다.

항 생 제

- 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화에서 가장 중요한 원인은 세균 감염으로 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*,

M. catarrhalis, *P. aeruginosa* 등이 흔한 균주이다.

- 바이러스와 비정형세균도 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화의 중요 원인이 된다.
- 항생제의 사용은 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화에 효과적이며, 특히 호흡곤란의 증가, 객담 양의 증가와 객담의 색이 진해지는 경우에 효과적이다.

만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화의 가장 흔한 원인은 감염이다⁶. 이 가운데 세균성 감염은 어느 정도나 될까? 만성 기관지염의 급성 악화 환자를 대상으로 시행한 Bandi 등의 연구에서 일반적인 검체 채취 방법으로는 7%에서만 *H. influenzae*가 발견되었지만, 기관지 생검조직에서는 87%에서 세포내에 *H. influenzae*가 발견되었다. 반면에, 정상 대조군의 기관지 생검조직에서는 균이 발견되지 않았고, 안정 상태의 만성 기관지염 환자에서는 33%에서만 균이 확인되었다³⁵. 만성 폐쇄성 폐질환으로 중환자실에 입원한 환자 50명을 대상으로 시행한 스페인의 한 전향적 연구에 따르면, 36명 (72%)에서 병원균으로 판단되는 원인균이 동정되었으며, 항생제를 이전에 쓰지 않았음에도 불구하고 병원균이 확인되지 않은 경우는 6명 (12%)에 불과하였다³⁶. 이는 70% 이상의 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화가 세균성 감염과 연관이 있음을 시사하는 소견이다.

그러면 어떤 세균이 급성 악화와 더 연관이 있을까? 스페인에서 91명의 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자에서 정량적 세균 배양검사상 양성으로 나온 균주가 *H. influenzae* (22%), *P. aeruginosa* (15%), *S. pneumoniae* (10%), *M. catarrhalis* (9%), 그람음성균 (7%) 순으로 보고하였다. 특히 FEV₁이 예측값의 50% 미만인 경우는 *P. aeruginosa* (OR=6.62, 95% C.I. : 1.2-123.6)와 *H. influenzae* (OR=6.85, 95% C.I. : 1.6-52.6)가 연관이 있었다³⁷. 다른 많은 연구들에서도 가장 흔하게 분리되는 세균은 *H. influenzae* 이며, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* 가 그 뒤를 잇고 있다³⁸. 따라서 이와 같은 흔한 원인 균과 내성문제를 고려하여 적절한 항생제를 선택해야 한다. 바이러스 감염도 급성 악화에서 중요한 역할을 한다³⁹. Seemungal 등의 연구에서 43명의 급성 악화 환자 가운데 10명

(23%)의 객담에서 rhinovirus가 발견되었다⁴⁰. 이스라엘에서 급성 악화로 입원한 250명에 대한 전향적 코호트 연구에서는 항체 추적검사 결과 117명(48.8%)에서 하나 이상의 바이러스 항체의 증가가 확인되었고, 세균은 58명 (24.2%), 비정형 세균은 72명 (30.0%)에서 항체가 증가하여 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화의 원인으로 세균성 감염보다 바이러스와 비정형 세균 감염이 중요함을 시사하고 있다⁴¹.

두 개의 meta-analysis에서 항생제의 사용은 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화에 효과적인 것으로 나타났다^{17,42}. 그러나, 지금까지 언급하였듯이 세균성이 아닌 감염질환도 급성 악화에서 중요한 위치를 차지하고 있고 meta-analysis에 이용된 대다수의 이중맹검대조연구들이 시행된 시기보다 항생제 내성문제가 심각해진 현 상황에서 모든 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자에게 항생제를 투여하는 것은 다시 생각해 볼 필요가 있다. 그렇다면 어떤 경우에 항생제를 쓰는 것이 타당할까? Anthonisen 등은 (1) 호흡곤란이 증가함, (2) 객담의 양이 증가함, (3) 객담의 색이 진해짐 중에서 3가지를 모두 만족시키는 경우를 type 1, 2가지를 만족시키면 type 2, 1가지만 만족시키면 type 3로 362명의 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자를 분류하여 항생제와 위약 투약에 대한 반응을 비교 평가하였다². Type 1에서만 위약군에 비해 항생제를 쓴 군에서 치료 성공률이 유의하게 더 높았고 (63% vs. 43%), type 2와 type 3에서는 치료 성공률에 차이가 관찰되지 않았다². 이 연구에서 type 1은 40%로서 약 반수의 환자만이 항생제 투여가 필요한 환자로 평가되었다. Stokley 등은 121명의 급성 악화 환자를 객담 색이 mucoid한 군과 purulent한 군으로 분류하여 군 배양의 결과를 비교하였다. 객담이 mucoid한 군은 객담 배양검사에서 급성 악화시 균이 배양된 경우가 안

정시에서와 차이가 없었지만, purulent 객담을 보이는 환자에서는 급성 악화시 균이 배양된 경우가 84%로 안정시의 38%보다 유의하게 높았다. 또한 객담이 purulent 한 환자에서는 CRP 수치도 유의하게 높았으며 (중위값 : 4.5 mg/L, interquartile range : 6.2-35.8), 객담 색의 진한 정도와 CRP 수치는 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화가 호전되면서 유의하게 감소하였다⁴³. 이상의 결과로부터 임상적으로 세균성 감염이 의심되거나 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화시에 purulent한 객담이 동반된 경우는 항생제를 사용할 것이 권장되고 있다. 일반적으로 초기의 경험적 항생제로는 aminopenicillin, macrolide 또는 tetracycline이 추천되지만, 환자의 거주 지역에서 배양된 균 또는 환자에서 배양된 균의 항생제 감수성을 고려해 적절한 항생제를 선택해야 한다.

비침습적 양압환기법

(Noninvasive positive pressure ventilation, NPPV)

- 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자에서 NPPV의 사용은 기도삽관과 사망률을 유의하게 감소시키기 때문에, 기본적인 치료에도 불구하고 이산화탄소 분압이 계속 증가되어 있는 환자에서는 적극적으로 NPPV를 적용한다.

Brochard 등은 85명의 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자를 비침습적 양압 환기법 (이하 NPPV로 약함)으로 치료한 군과 기본치료를 받은 대조군으로 무작위 배정하여 치료 결과를 비교하였다. 이 연구에서 NPPV군은 대조군에 비해 기도 삽관의 비율 (26% vs. 74%)과 합병증 (16% vs. 48%), 사망률 (9% vs. 29%)이 유의하게 낮았으며 재원기간도 더 짧았다⁴⁴.

Table 1. Contraindications for NPPV

Respiratory arrest
Cardiovascular instability (hypotension, arrhythmias, myocardial infarction)
Impaired mental status, somnolence, inability to cooperate
Copious and/or viscous secretions with high aspiration risk
Recent facial or gastro-oesophageal surgery
Craniofacial trauma and/or fixed nasopharyngeal abnormality
Burns
Extreme obesity

Table 2. Intubation should be considered in patients with the following

NPPV failure
- worsening of arterial blood gases and or pH in 1-2 h
- lack of improvement in arterial blood gases and or pH after 4 h
Severe acidosis (pH < 7.25) and hypercapnia (PaCO ₂ > 60 mmHg)
Life-threatening hypoxemia (PaO ₂ /FIO ₂ < 200 mmHg)
Tachypnea > 35 breaths/min
Other complications: metabolic abnormalities, sepsis, pneumonia, pulmonary embolism, barotrauma, massive pleural effusion

Plant 등도 236명의 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자에 대해 무작위 대조군 연구를 시행하여 NPPV가 기도 삽관 (15% vs. 27%)과 사망률 (10% vs. 20%)을 유의하게 줄인다고 보고하였다⁴⁵. Bott 등의 무작위 비교 연구에서도 NPPV 적용으로 사망률이 유의하게 감소되었다 (1/26 vs. 9/30, RR :0.13, 95% C.I. 0.02-0.95)⁴⁶. Kramer 등의 연구에서는 nasal NPPV의 적용이 사망률과 입원 기간을 줄이는 것을 확인하지는 못했으나, 기도삽관을 유의하게 감소시켰다 (1/11 vs. 8/12)⁴⁷. 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자를 대상으로 NPPV의 효과를 평가한 논문들을 분석한 meta-analysis에서도 NPPV가 사망률을 70% 감소시키고 (OR : 0.29, 95% C.I. : 0.15-0.59), 기도 삽관을 80% 감소시키는 (OR : 0.20, 95% C.I. : 0.11-0.36) 효과가 있는 것으로 분석되었다⁴⁸.

어떤 환자들에게 NPPV를 적용해야 하는가? 이에 대해서는 많이 연구되지는 못하였다. Wysocki 등의 연구에 의하면 NPPV의 적용이 효과적이었던 군 (n=8)이 NPPV 치료에 실패한 군 (n=9)에 비해 PaCO₂가 더 높고 (57±15 vs. 37±17 mmHg), pH (7.33±0.03 vs. 7.45±0.08)와 P[A-a]O₂(144±46 vs. 265±18 mmHg)는 더 낮았다⁴⁹. 비록 대상 환자수가 적은 제한점이 있으나 저산소혈증이 있더라도 shunt나 환기-관류 불균형 등의 중요 병적상태가 없으면서 고탄산혈증이 주로 문제가 되는 경우가 NPPV의 좋은 적응증이 된다는 것을 시사해 주고 있다. NPPV의 적용이 효과적인 환자를 파악하는 데는 위에서 좋은 효과가 관찰된 연구들의 inclusion과 exclusion criteria를 살펴 보는 것도 도움이 될 것이다. Brochard 등의 연구에서는 2주 미만의 호흡곤란의 악화로 내원한 환자로서 호흡수 30회/분 이상, PaO₂ < 45 mmHg, pH < 7.35의 세가지 가운데 두 가지 이상을 만족하는 경

우에 NPPV를 적용하였다⁴⁴. Plant 등의 연구는 호흡수 > 23 회/분, pH 7.25-7.35, PaCO₂ > 45mmHg인 환자를 입원 후 최대 12시간 이내에 NPPV를 적용하였다⁴⁵. Bott 등의 연구에서는 PaO₂ < 56 mmHg, PaCO₂ > 45mmHg인 환자를 대상으로 하였고⁴⁶, Kramer 등의 연구에서는 보조 호흡근을 사용하거나 abdominal paradox를 보이는 호흡곤란의 증거가 있으면서 pH < 7.35, PaCO₂ > 45 mmHg, 호흡수 > 24/분인 환자를 대상으로 하였다⁴⁷. 또한 이들 연구에서는 호흡정지 또는 즉시 기도삽관이 필요한 경우, 수축기 혈압 < 90 mmHg, 조절되지 않는 부정맥, 상기도 폐쇄 또는 안면 손상, 기도분비물을 제거할 능력이 없는 경우, mask fitting에 대한 협조가 불가능한 경우, 기흉이 있는 경우에는 NPPV를 적용하지 않았다^{45,47}. 이상의 결과들로부터 기본적인 치료에도 불구하고 이산화탄소 분압이 계속 증가되어 있는 환자에서 NPPV를 적용하는 것이 적극 권장되고 있고, table 1에 기술한 경우에는 NPPV의 적용을 피해야 한다. NPPV를 적용한 환자에서 가장 주의해야 하는 점은 기도삽관의 시기를 놓치는 것이다. 즉, NPPV를 적용하고 1-2 시간 동안 동맥혈 가스분석 소견상 악화되거나, 4시간 후에도 호전이 관찰되지 않으면 기도삽관을 고려해야 한다.

침습적 기계환기의 이탈에 NPPV를 사용한 연구들이 있었으나 효과는 부정적이었다^{50,51}. 비록 대상환자가 적지만 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 NPPV가 침습적 기계환기의 이탈에 효과적이라는 연구 결과가 제시되었다. Nava 등은 기계환기 48시간 이후 T-piece로 이탈에 실패한 50명의 환자에 대해 NPPV 적용군과 기계적 환기를 계속 사용한 대조군으로 나누어 무작위 비교 연구를 시행한 결과 NPPV로 weaning을 시도한 군이 기계환기

의 기간 (10.2 ± 6.8 vs. 16.6 ± 11.8 일)과 중환자실 재원기간 (15.1 ± 5.4 vs. 24.0 ± 13.7 일)이 더 짧았고, 이탈의 성공률과 60일 생존률 (92% vs. 72%)이 더 높았다고 보고하였다. 또한 NPPV를 적용한 환자에서는 기계환기관련 폐렴의 발생도 관찰되지 않았다⁵².

맺 음 말

이상으로 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화시 기본적인 치료법에 대해 연구 성과들을 중심으로 정리하였다. 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 급성 악화에 의한 호흡부전은 임상에서 흔히 접하는 높은 사망률을 보이는 질환으로서, 임상연구 결과의 근거를 바탕으로 적절한 치료가 이루어져야 한다.

참 고 문 헌

1. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive lung disease: National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59(Suppl 1):I232.
2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
4. National Institutes of Health. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report updated 2004.
5. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002;57(Suppl 2):ii15-23.
6. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
7. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:137-41.
8. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarabill J, Felez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1002-7.
9. Roberts CM, Ryland I, Lowe D, Kelly Y, Bucknall CE, Pearson MG. Audit of acute admissions of COPD: standards of care and management in the hospital setting. *Eur Respir J* 2001;17:343-9.
10. Swinburn CR, Mould H, Stone TN, Corris PA, Gibson GJ. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:913-5.
11. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980;1:467-70.
12. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 1992;47:34-40.
13. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-28.
14. Bone RC, Pierce AK, Johnson RL Jr. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med* 1978;65:896-902.
15. Costello RW, Liston R, McNicholas WT. Compliance at night with low flow oxygen therapy: a comparison of nasal cannulae and Venturi face masks. *Thorax* 1995;50:405-6.
16. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990;98:835-9.
17. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119:1190-209.
18. Cydulka RK, Emerman CL. Effects of combined treatment with glycopyrrrolate and albuterol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1995;25:470-3.
19. Shrestha M, O'Brien T, Haddox R, Gourlay HS, Reed G. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide to beta-agonist therapy. *Ann Emerg Med* 1991;20:1206-9.
20. Patrick DM, Dales RE, Stark RM, Laliberte G, Dickin-

- son G. Severe exacerbations of COPD and asthma: incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest* 1990;98:295-7.
21. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:834-7.
22. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, Chambers DK, Bernstein A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989;1:1418-20.
23. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991;115: 241-7.
24. Seidenfeld JJ, Jones WN, Moss RE, Tremper J. Intravenous aminophylline in the treatment of acute bronchospastic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1984;13:248-52.
25. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, Snyder LS, Harmon KR, Abel J, et al. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 107:305-9.
26. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.
27. Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:117-24.
28. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
29. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456-60.
30. Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH, Min HP. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996;14:139-43.
31. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-12.
32. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989;95:563-7.
33. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753-8.
34. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:726-30.
35. Bandi V, Apicella MA, Mason E, Murphy TF, Siddiqi A, Atmar RL, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2114-9.
36. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, el Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
37. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
38. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995;108:43S-52S.
39. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl* 2002;36:9S-19S.
40. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677-83.
41. Lieberman D, Lieberman D, Ben Yaakov M, Lazarovich Z, Hoffman S, Ohana B, et al. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:95-102.
42. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
43. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117: 1638-45.
44. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
45. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
46. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal

- ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
47. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
48. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-92.
49. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Gertner J, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1993;103:907-13.
50. Jiang JS, Kao SJ, Wang SN. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology* 1999;4:161-5.
51. Gust R, Gottschalk A, Schmidt H, Bottiger BW, Bohrer H, Martin E. Effects of continuous (CPAP) and bi-level positive airway pressure (BiPAP) on extravascular lung water after extubation of the trachea in patients following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 1996;22:1345-50.
52. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
-