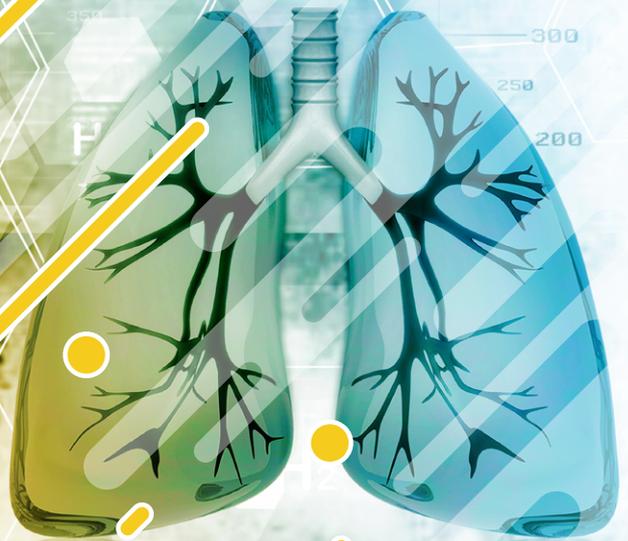


# COPD 진료지침

Chronic Obstructive Pulmonary Disease



2018개정

제작  대한결핵 및 호흡기학회  
COPD 진료지침 개정위원회



## 지침 개정 참여자 및 역할

### • COPD 진료지침 개정위원회

#### - 운영위원회(Steering Committee)

박명재, 박인원, 송형규, 신경철, 심재정, 안중현, 어수택, 오연목, 유광하, 유용규, 유철규, 이명구, 인광호, 임성철, 정만표, 정성환

#### - 학술위원회(Scientific Committee)

구현경, 김기욱, 김덕경, 김영삼, 김우진, 김유일, 김은경, 김인애, 김태형, 김희규, 김현정, 나승원, 리원연, 문지용, 명준표, 민경훈, 박동아, 박성주, 박소영, 박용범, 박진경, 박혜윤, 박혜경, 박혜정, 변민광, 심윤수, 신경철, 엄수정, 오연목, 오진영, 유광하, 윤희규, 이서영, 이승준, 이재승, 이정규, 이지현, 이진국, 이진화, 이창훈, 임성용, 정인아, 정지혜, 조원경, 최주환, 최혜숙, 홍윤기, 황용일

\* 본 지침은 대한결핵 및 호흡기학회 홈페이지(<http://www.lungkorea.org>) 및 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 홈페이지(<http://www.copd-asthma.co.kr>)를 통해서도 확인할 수 있음.

# COPD 진료지침

## 2018 개정

제작 : 대한결핵 및 호흡기학회  
COPD 진료지침 개정위원회



요약본

## COPD 진료지침 2018 개정 (요약본)

단원1. 정의, 역학, 원인, 기전

단원2. 진단 및 평가

단원3. 안정 시 COPD 치료

단원4. COPD의 급성악화

단원5. COPD와 동반질환



# COPD 진료지침 2018 개정(요약본)

## 단원1

### 정의, 역학, 원인, 기전

- 정의: COPD는 완전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 기도와 폐 실질 손상으로 인해 발생하며 예방과 치료가 가능하다.
- 역학: COPD는 전 세계적으로 유병률과 사망률이 매우 높은 질환으로서 심각한 사회 경제적 부담을 준다. 위험인자에 대한 노출이 줄지 않고 있으며 인구 고령화로 인해 계속 증가할 것으로 예상된다.
- 원인: COPD는 흡연, 실내외 대기오염, 사회 경제적 상태, 호흡기 감염 등 외부인자와 유전자, 연령, 성별, 기도와민 반응, 폐성장 등 숙주인자가 상호 작용하여 발생한다.
- 기전: 폐염증으로 폐실질 파괴(폐기종)와 소기도질환이 발생하며 이로 인해 기류제한이 진행됨으로써 호흡곤란과 COPD의 특징적인 증상이 나타난다.

## 단원2

### 진단 및 평가

- COPD를 의심하는 경우는 40세 이상의 성인에서 흡연 등 위험인자에 노출된 적이 있으면서 호흡곤란, 기침, 가래를 만성적으로 동반하는 경우이다.
- COPD를 진단하기 위해서는 폐활량측정이 필요하다.
- COPD 치료를 위해 폐기능, 호흡곤란정도 및 악화력을 평가한다. 이 평가에 따라 COPD 환자를 가, 나, 다군으로 분류한다.
- COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암 등의 동반질환이 있는 경우에 불량한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.
- 중복지후군은 천식 및 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다.

#### • COPD 환자분류

FEV<sub>1</sub> (% 정상예측치)

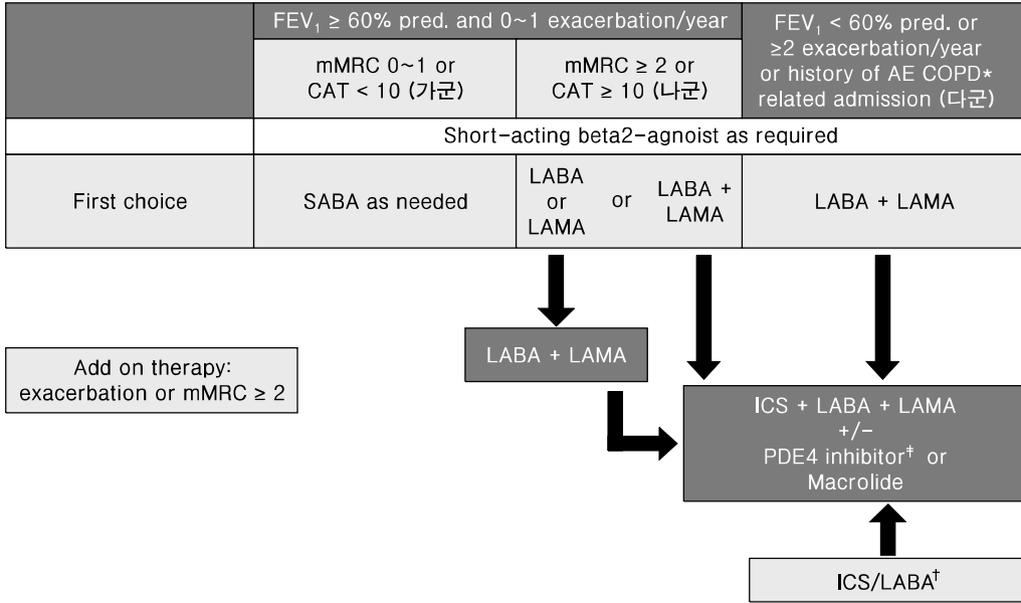
지난해 악화횟수

미만 60%	(다)		≥2 또는 입원할 정도로 심한 악화 ≥1
이상	(가)	(나)	
	mMRC 0~1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	

증상 (mMRC 또는 CAT 점수)

0~1 mMRC 2란 호흡곤란 정도가 “평지를 걸을 때 숨이 차서 동년배보다 천천히 걷거나, 자신의 속도로 걸어도 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다”이다. mMRC 본문 25쪽 표 2-4, CAT 본문 26쪽 그림 2-2 참조.

· 안정 시 COPD의 약물 단계치료



\*AE COPD: Acute exacerbation of COPD.

†Asthma overlap or high blood eosinophil.

‡급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV<sub>1</sub> < 50% 정상예측치 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우

SABA: Short-Acting Beta2-Agonists, LABA: Long-Acting Beta2-Agonists, LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist.

- **가군 환자:** 증상 조절을 위해 흡입속효성기관지확장제를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- **나군 환자:** 흡입지속성항콜린제, 흡입지속성베타-2작용제 또는 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- **다군 환자:** 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 3).
- 다군 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 처방하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 3제 병합요법을 고려한다.
- 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법은 천식이 중복되거나 혈중 호산구가 높은 군에서 고려한다.
- PDE4억제제는 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV<sub>1</sub> 값이 정상 예측치의 50% 미만의 경우 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우에 사용한다.

## 단원4

### COPD의 급성악화

- COPD의 급성악화는 'COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 추가가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태'로 정의할 수 있으며, 경증, 중등증, 중증 악화로 분류할 수 있다.
- 급성악화는 여러 원인에 의해 발생할 수 있으나 가장 흔한 원인은 기도감염이다.
- 급성악화의 약물치료는 기관지확장제, 스테로이드, 항생제가 사용되며 악화로 인한 증상을 호전시키고 악화기간과 향후 재발을 줄일 수 있다.
- 급성악화 예방을 위하여 호흡재활치료, 금연, 예방접종과 규칙적인 약제 투약이 권장된다.
- 경한 급성악화는 명확한 지침을 적용하여 환자를 교육하였을 경우 집에서 치료할 수 있다.

## 단원5

### COPD와 동반질환

- COPD 환자는 질병 경과에 영향을 줄 수 있는 다른 질환을 동반하는 경우가 많다.
- COPD 환자에게 동반질환이 있다고 해서 COPD 치료방법을 변경해서는 안 되며, 동반질환에 대한 치료도 COPD가 없는 환자와 동일하게 하여야 한다.
- 폐암은 COPD 환자에게 빈번히 발생하고, COPD 환자의 흔한 사망원인이다.
- 심혈관질환은 COPD 환자에게 흔하고 중요한 동반질환이다.
- 골다공증과 우울증/불안은 흔하고 중요한 동반질환이지만, 종종 과소평가되어 건강상태와 예후에 악영향을 미친다.
- 위식도역류는 악화 위험을 증가시키고 삶의 질을 떨어뜨린다.
- COPD 환자가 여러 동반질환을 가지고 있을 때는 치료를 단순화하고 약제를 줄이기 위해 노력해야 한다.

### COPD 진료지침 개정위원회

#### 운영위원회(Steering Committee)

박명재 (경희대 병원)	박인원 (중앙대 병원)
송형규 (한국호흡기장애인협회)	신경철 (영남대 병원)
심재정 (고려대 구로병원)	안중현 (가톨릭 인천성모병원)
어수택 (순천향 서울병원)	오연목 (울산대 서울아산병원)
유광하 (건국대 병원)	유용규 (대한개원내과의사회)
유철규 (서울대 병원)	이명구 (한림대 춘천성심병원)
인광호 (고려대 안암병원)	임성철 (전남대 병원)
정만표 (성균관대 삼성서울병원)	정성환 (건강보험심사평가원)

#### 학술위원회(Scientific Committee)

구현경 (인제대 일산백병원)	김기욱 (부산대 병원)
김택겸 (서울대 보라매병원)	김영삼 (연세대 세브란스병원)
김우진 (강원대 병원)	김유일 (전남대 병원)
김은경 (차의과대 분당 차병원)	김인에 (건국대 병원)
김태형 (한양대 구리병원)	김희규 (고신대 병원)
김현정 (계명대 동산의료원)	나승원 (울산대 병원)
리원연 (원주 세브란스병원)	문지용 (한양대 구리병원)
명준표 (가톨릭 서울성모병원)	민경훈 (고려대 구로병원)
박동아 (한국보건의료연구원)	박성주 (전북대 병원)
박소영 (경희대 병원)	박용범 (한림대 강동성심병원)
박진경 (성균관대 삼성서울병원)	박혜윤 (성균관대 삼성서울병원)
박혜경 (인제대 일산백병원)	박혜정 (연세대 강남세브란스병원)
변민광 (연세대 강남세브란스병원)	심윤수 (한림대 강남성심병원)
신경철 (영남대 병원)	엄수정 (동아대 병원)
오연목 (울산대 서울아산병원)	오진영 (동국대 일산병원)
유광하 (건국대 병원)	윤형규 (가톨릭 여의도성모병원)
이서영 (한림대 강동성심병원)	이승준 (경상대 병원)
이재승 (울산대 서울아산병원)	이정규 (서울대 보라매병원)
이지현 (차의과대 분당 차병원)	이진국 (가톨릭 서울성모병원)
이진화 (이화여대 목동병원)	이창훈 (서울대 병원)
임성용 (성균관대 강북삼성병원)	정인아 (국립중앙의료원)
정지예 (연세대 세브란스병원)	조원경 (울지대 병원)
최주환 (고려대 구로병원)	최혜숙 (한림대 강동성심병원)
홍윤기 (강원대 병원)	황용일 (한림대 성심병원)

## Chapter별 초고 작성자 및 피어리뷰

### 정의, 역학, 원인, 기전

윤형규, 김우진, 명준표, 조원경, 홍윤기

### 진단 및 평가

오연목, 김유일, 김영삼, 김은경, 신경철, 김희규, 김기욱, 김현정, 이창훈

### 안정시 COPD 진료

유광하, 박용범, 이재승, 김덕겸, 김인애, 문지용, 민경훈, 박동아, 박성주, 박혜윤, 엄수정, 오진영, 이진국, 심윤수, 정인아, 황용일, 정지예, 변민광, 최혜숙, 이서영, 박혜정, 박진경, 이정규, 최주환

### COPD 급성악화

임성용, 김현정, 나승원, 이지현, 김태형

### COPD 동반질환

이진화, 구현경, 박혜경, 이승준

### 부록

오연목, 김영삼, 김유일, 최혜숙, 김인애

# 간행사

COPD는 현재 전 세계 사망률 순위 4위에 해당되는 중요한 질환입니다. 국내에서도 40세 이상 인구의 COPD 유병률이 13.4%로 높게 조사되었습니다. 세계보건기구(WHO)는 전 세계적으로 COPD 유병률 및 사망률이 증가할 것으로 전망하고 있으며 이에 전 세계적으로 관리해야 할 비전염성 5대 질환 중 COPD를 선정하여 예방, 조기진단 및 적절한 치료의 중요성을 강조하고 있습니다.

대한결핵 및 호흡기학회에서는 2014년 회원 여러분이 참여하여 진료현장에서 활용할 수 있는 COPD 진료지침을 발간한 바 있습니다. 이번에 지난 3년간의 새로운 연구 결과들을 토대로 보다 발전된 2018 COPD 진료지침을 발간하게 되었습니다.

이번 지침은 그간 국내외에서 발표된 COPD 관련 임상 연구 결과들에 대한 체계적 문헌고찰을 통한 권고안의 설정과 이에 대한 근거 수준 및 권고 강도를 제시함으로써, 객관적이고 표준화된 진단 및 치료적 접근을 제시하고자 하였습니다. 또한 국내 임상 상황을 최대한 반영함으로써 COPD 환자를 진료하는 모든 임상의들에게 실질적인 도움이 되고자 하였습니다.

이러한 지침서의 발간은 COPD 환자들을 진료하시는 개원의 선생님들께 큰 도움을 드릴 수 있을 뿐 아니라 대한결핵 및 호흡기학회원들의 진료 및 연구에도 참조할 수 있는 좋은 참고 자료가 될 것으로 생각합니다.

실제로 지침서 발간을 위하여 애써 주신 대한결핵 및 호흡기학회 COPD 진료지침 개정위원회 위원들께 진심으로 감사드립니다. 새롭게 개정된 본 지침이 일선에서 COPD 환자들을 진료하는 임상의들에게 큰 도움이 되고, 주요한 역할을 하기를 기대합니다.

대한결핵 및 호흡기학회  
회 장 김영환  
이사장 김영균

# 간행사

대한결핵 및 호흡기학회에서는 2005년 COPD 진료지침을 처음 발간하였으며, 2012년과 2014년 회원 여러분이 참여하여 새로운 연구 결과들을 토대로 보다 발전된 COPD 진료지침을 발간한 바 있습니다.

그리고 다시 이번 개정 작업에는 대한결핵 및 호흡기학회, 건강보험심사평가원, 대한내과개원의 사협의회, 한국호흡기장애인협회 등이 참여하고 의견을 개진하여 한층 발전된 임상진료지침서를 완성할 수 있었습니다.

이러한 지침서의 발간은 호흡기 환자들을 진료하시는 개원의 선생님들께 큰 도움을 드릴 수 있을 뿐 아니라 대한결핵 및 호흡기학회 회원들의 진료 및 연구에도 참조할 수 있는 좋은 참고 자료가 될 것으로 생각합니다.

실제로 지침서 개정 및 발간을 위하여 애써 주신 대한결핵 및 호흡기학회 COPD 진료지침 개정 위원회 위원님들과 여러 참여 선생님들께 진심으로 감사드립니다.

대한결핵 및 호흡기학회  
COPD 연구회장 **안중현**

# 목 차

요약본 .....	i
간행사 .....	viii
단원1. 정의, 역학, 원인, 기전 .....	1
I. COPD의 정의와 개관 .....	3
II. COPD로 인한 사회 경제적 부담과 역학 .....	4
III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 .....	7
IV. 병리, 발병 및 병태생리 .....	10
단원2. 진단 및 평가 .....	19
I. 진단 .....	21
II. 질병의 평가 .....	25
III. 천식 및 COPD의 중복증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome - ACOS) .....	29
IV. 감별진단 .....	33
단원3. 안정시 COPD 치료 .....	37
I. 서론 .....	39
II. 약물 치료 .....	40
III. 비약물 치료 .....	49
IV. 조기 COPD 치료 전략 .....	56
V. 추적 관찰 .....	57
VI. 수술 전 평가 및 수술 .....	59
단원4. COPD의 급성악화 .....	71
I. 정의 .....	73
II. 의미와 중요성 .....	73
III. 원인과 위험인자 .....	74
IV. 진단과 중증도 평가 .....	74
V. 약물치료 .....	75
VI. 호흡보조요법 .....	77

VII. 퇴원과 추적관찰 .....	79
VIII. 악화의 예방 .....	80
단원5. COPD와 동반질환 .....	85
I. 심혈관질환 .....	87
II. 골다공증 .....	89
III. 불안과 우울증 .....	89
IV. 폐암 .....	90
V. 대사증후군과 당뇨병 .....	90
VI. 위식도역류질환 .....	91
VII. 기관지확장증 .....	91
VIII. 폐쇄수면무호흡증과 COPD-수면무호흡 중복지증후군 .....	91
IX. 다중질환의 일부로서 COPD .....	92
지침 개정 과정 .....	99
I. 지침의 범위와 목적 .....	101
II. 개발의 엄격성 .....	101
III. 지침 보급 계획 .....	103
IV. 지침 개정 일지 .....	104
V. 진료지침의 갱신 절차 .....	105
VI. 편집의 독립성 및 재정지원 .....	105
PICO 및 근거표 .....	107
I. PICO .....	109
II. 권고 사항의 근거표 .....	114
부록 .....	169
I. 폐활량측정법 .....	171
II. FVC에 대한 FEV <sub>6</sub> 의 대체 .....	178
III. COPD-6 사용방법 .....	179
IV. COPD 진료지침 실행 .....	179
V. 호흡기장애 판정기준 .....	181
VI. COPD 치료 약제 .....	183
VII. COPD 흡입 약제 사용법 .....	190
용어정리 .....	201
2018년 개정 지침과 2014년 지침의 차이점 .....	207



## 정의, 역학, 원인, 기전

- I. COPD의 정의와 개관
- II. COPD로 인한 사회 경제적 부담과 역학
- III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자
- IV. 병리, 발병 및 병태생리



### 요점

- 정의: COPD는 완전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 기도와 폐 실질 손상으로 인해 발생하며 예방과 치료가 가능하다.
- 역학: COPD는 전 세계적으로 유병률과 사망률이 매우 높은 질환으로서 심각한 사회 경제적 부담을 준다. 위험인자에 대한 노출이 줄지 않고 있으며 인구 고령화로 인해 계속 증가할 것으로 예상된다.
- 원인: COPD는 흡연, 실내외 대기오염, 사회 경제적 상태, 호흡기 감염 등 외부인자와 유전자, 연령, 성별, 기도과민반응, 폐성장 등 숙주인자가 상호 작용하여 발생한다.
- 기전: 폐염증으로 폐실질 파괴(폐기종)과 소기도질환이 발생하며 이로 인해 기류제한이 진행됨으로써 호흡곤란과 COPD의 특징적인 증상이 나타난다.

## I COPD의 정의와 개관

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 다음과 같이 정의할 수 있다.

“완전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 기도와 폐 실질의 이상에 의해 발생하며 예방과 치료가 가능하다. 매우 흔한 질환이기 때문에 전 세계적으로 심각한 사회 경제적 영향을 미친다. 급성 악화가 자주 발생하고 정상인에 비해 동반질환이 흔하여 COPD의 중증도와 예후에 영향을 미친다.”

COPD의 특징인 비가역적 기류제한은 장기간에 걸쳐 진행된다. 기류제한은 소기도 질환과 폐 실질 파괴(폐기종)가 복합적으로 작용하여 생긴다. 소기도에 만성염증이 생기면 기도 섬유화와 같은 구조적 변화가 생겨 소기도가 좁아지게 된다. 폐 실질 파괴도 만성염증으로 인해 발생하는데 가스 교환 장소인 폐포 파괴로 인해 폐포와 소기도의 연결이 끊어지고 폐의 탄성반동이 감소되어 호기 시 기도가 좁아지거나 열리지 않음으로써 기류 제한이 발생한다. 소기도 이상과 폐실질 파괴는 대부분 같이 동반되지만 환자에 따라 소기도 질환이 주된 이상인 경우(chronic bronchitis predominant type)도 있고 폐실질 파괴인 폐기종이 주된 이상인 경우(emphysema predominant type)도 있다. 그동안 폐기종이나 만성기관지염이 COPD를 대표하는 용어로 많이 쓰여 왔다. 하지만 이 두 용어는 각각 조직학적으로 또는 임상적으로 정의되는 용어로서 COPD의 특징 중 일부만을 대변한다. 폐기종이나 만성기관지염이 환자의 특성에 따라 임상적으로 주된 표현형이 되지만 폐기종이나 만성기관지염이 있다고 모두 COPD 환자인 것은 아니다. 폐활량측정법(spirometry)은 세계 어디서나 비교적 쉽게 이용 가능하며 재현성이 좋아서 기류제한을 측정하는 데 있어서 최선의 방법이다.

하지만 만성 호흡기 증상이 기류제한이 발생하기 전 나타날 수 있으며 급성 증상 악화와 관련이 될 수 있다는 것을 인지하고 있어야 한다<sup>1</sup>. 또한 만성 호흡기 증상이 폐활량 검사가 정상인 사람에서도 나타날 수 있으며<sup>1,2</sup>, 기류 제한이 없는 흡연자에서도 폐기종이나 기도 벽 비후, 공기결림으로 나타나는 폐 질환의 구조적 변화가 상당한 정도로 나타날 수 있다<sup>1,2</sup>.

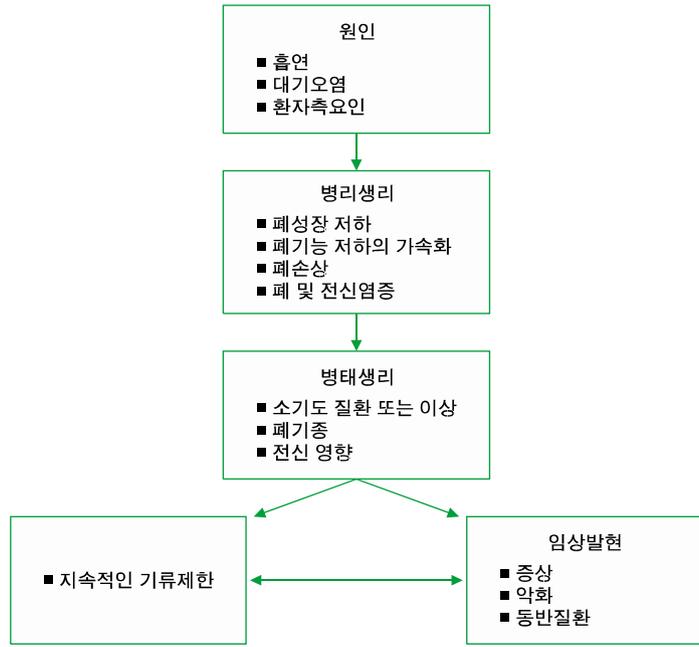


그림 1-1. COPD의 기류제한과 임상발현에 기여하는 원인, 병리생리, 병태생리

## II COPD로 인한 사회 경제적 부담과 역할

COPD는 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 나타내는 질환으로 커다란 사회 경제적인 부담을 초래하며 이는 계속 증가하고 있다<sup>3,4</sup>. COPD의 유병률, 사망률, 이환율은 국가마다 다르며 한 국가 내에서도 집단마다 차이가 있다. COPD는 장기간에 걸친 유해가스와 분진에 대한 노출과 유전적 소인, 기도 과민성, 어렸을 때의 폐 성장의 장애와 같은 개인 요소가 복잡한 상호작용을 하여 발생한다. COPD의 유병률은 흡연율과 직접적인 상관관계가 있지만 일부의 나라(특히 후진국)에서는 대기 오염, 직업적 노출, 생물연료(biomass) 사용에 의한 실내 공기 오염도 중요한 원인이다<sup>5</sup>. COPD의 유병률은 수십 년에 걸쳐 증가되어 왔다. 이는 계속되는 COPD 위험인자에 대한 지속적인 노출과 전 세계적인 인구 고령화에 의한 것으로 향후 이러한 추세는 계속될 것으로 보인다<sup>4</sup>. 그러나 한국에서는 COPD에 대한 인지도가 매우 낮으며 심지어 흡연자조차도 COPD에 대해 잘 모르고 있다<sup>6</sup>. 노화 자체가 COPD의 위험인자이며 노화에 의한 기도와 폐 실질의 변화는 COPD의 폐 병변과 비슷한 점이 많다<sup>7</sup>.

### 1. COPD의 유병률

가장 보수적인 추정치인 WHO에 따르면 2007년 기준으로 전 세계적으로 약 2억 천만 명이 COPD에 걸렸을 것으로 추정된다<sup>8</sup>. 그러나 Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)나 기타 다른 대규모 역학 연구에 의하면 COPD 환자는 2010년 3억 8천만 명으로 추정되며 전 세계 유병률은 11.7% 정도로 평가된다<sup>9</sup>. 그리고 최근 2010년에 개정된 Global Burden of Disease (GBD)에서는 전 세계적으로 3억 2천 8백만 명의 COPD 환자가 있으며 이중 1억 6천 8백만 명이 남성이며 1억 6천만 명이 여성이라고 보고하고 있다<sup>10</sup>. 일년에 3백만 명이 전 세계에서 COPD로 사망하고 있다<sup>11</sup>.

COPD의 유병률은 연구방법이나 적용된 COPD 진단기준에 따라 각 연구별로 많은 차이를 보이고 있지만 GOLD 기준인 FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7을 이용하여 조사한 연구결과들에 따르면 대체적으로 10%의 유병률을 보이고 있다. 의사로부터

COPD로 진단 받은 적이 있는지를 물었을 때 가장 낮은 유병률을 보이는데 대부분의 나라에서 성인인구의 6% 미만으로 조사되고 있다<sup>12</sup>. 폐활량측정법에 의한 유병률과 진단받은 과거력이 많은 차이를 보이는 것은 COPD가 전 세계적으로 낮게 진단되고 있으며 인지도도 낮다는 것을 의미한다<sup>13</sup>. COPD는 흡연자나 과거 흡연자에서 많이 발생하며 40세 이상의 인구에서, 그리고 남성에서 여성에 비해 많이 발생한다<sup>12,14</sup>. 대개 흡연에 의해 발생하지만 BOLD 연구에 의하면 흡연하지 않은 사람의 3~11%에서도 COPD에 이환되어 있다<sup>15</sup>. 남미에서 COPD 유병률을 조사한 PLATINO 연구에 의하면<sup>16</sup>, COPD의 유병률은 연령이 증가할수록 급격히 증가하며 60세 이상에서 가장 높은 유병률을 보이고 있다. 유병률은 국가에 따라 7.8%에서 19.7%로 많은 차이를 보이고 있다. 우리나라에서도 흡연자에서 COPD가 많이 관찰되며 위험인자는 65세 이상의 고령, 남성, 저소득, 과거 또는 현재 흡연자였다<sup>17</sup>. 일반적으로 흡연과 관련되어 70~80% 정도의 COPD가 발생하며 나머지 흡연과 관련되어 있지 않은 원인에 의해 20~30%가 발생한다. 한국의 경우 비흡연 COPD의 가장 중요한 요소는 결핵과 천식이다<sup>18</sup>. 결핵의 과거력은 기도의 폐쇄와 폐기능 변화와 관련이 있기 때문에 결핵이 흔한 지역에서는 폐쇄성 폐질환의 중요한 원인으로 생각해야 한다<sup>19</sup>.

한국의 COPD 유병률은 2008년 국민건강영양 조사에 따르면 40세 이상 인구의 13.4%가 GOLD 기준( $FEV_1/FVC < 0.7$ )에 따른 COPD 환자이며 남성 19.4%, 여성 7.9%의 유병률을 보이고 있다<sup>17</sup>. 이중 94%가 GOLD 병기 1기와 2기의 비교적 경증인 COPD였다. 2009년 한국 건강보험심사평가원 자료에 의하면 총 192,496명이 COPD로 치료받고 있었으며 평균 연령은 69.3세, 이중 남성이 63.1%를 차지하였다<sup>20</sup>.

2015년 국민건강영양조사에 의하면 40세 이상 성인에서 폐활량측정법에서 기관지 확장제 사용 전  $FEV_1/FVC < 0.7$  이하 기준으로 기도 폐쇄가 있는 사람의 비율은 2015년 13.4%로서 2008년 13.4%와 비교하여 큰 변화가 없었으며, 남성 21.6% 여성 5.8%, 70세 이상에서는 남성 51.7%, 여성 13.6%로서 남성, 고령에서 COPD 유병률이 높다. 농어촌과 저소득층에서 유병률이 약간 더 높은 것으로 나타났다<sup>21</sup>.

저개발국에서는 흡연자가 증가하고 있으며 선진국에서는 노인인구가 증가하고 있기 때문에 전 세계적인 COPD의 유병률은 향후 30년 동안 계속 증가할 것으로 생각된다<sup>3</sup>.

## 2. COPD의 이환율

COPD의 이환율은 COPD로 인해 의사나 응급실을 방문하는 것 또는 입원하는 것을 측정하여 구하게 된다. 이환율은 사망률보다 구하기 어렵고 아직까지 신뢰할 만한 자료가 많지는 않지만 나이가 많아질수록 증가하는 것은 분명하다<sup>14,16,22</sup>. COPD의 이환율은 심혈관질환, 근골격계질환, 당뇨 등 흡연, 노화, COPD와 관련되어 중복 이환되는 만성질환에 의해 영향을 받는다. 이들 동반질환은 환자의 건강상태에 영향을 미치며 COPD 치료를 어렵게 한다<sup>23</sup>. 미국의 경우 성인의 5% 이상이 COPD에 이환되어 있으며 전체 질병 중 12위를 차지하고 있다. 우리나라의 경우 2008년 국민건강영양조사에서 COPD로 확인된 353명 중 의사로부터 COPD로 진단받았던 적이 있었던 사람은 9명(2.4%)에 지나지 않았고 8명(2.1%)만이 치료를 받은 적이 있었다. 2015년 국민건강영양조사에서도 COPD로 진단받은 적이 있었던 사람은 2.8%, 치료 받은 적이 있는 사람은 1.6%에 불과하여 그 동안의 노력에도 불구하고 한국에서의 COPD 인지도는 증가하지 않았으며 아직도 많은 환자가 진단과 치료가 되지 않은 상태로 있다는 것을 알 수 있다<sup>17,21</sup>.

## 3. COPD의 사망률

COPD의 진단은 일관성 있게 내려지지 않고 있으며 실제보다 매우 낮게 진단되고 치료되고 있기 때문에 COPD의 사망률은 실제보다 낮게 보고되고 있다<sup>24,25</sup>. COPD가 주 사망원인임에도 불구하고 이차적인 사망원인으로 평가되거나 누락되는 경우도 많다. 하지만 이러한 한계에도 불구하고 COPD는 대부분의 나라에서 매우 중요한 사망원인이다.

WHO의 평가에 의하면 6천 5백만 명의 중등도 이상의 COPD 환자가 있으며 2015년에는 COPD가 주요 사망 원인

4위로서 321만 명의 환자가 COPD로 인해 사망하여 이는 전체 사망의 5.6%를 차지하는 것으로 보고하고 있다. 90% 이상의 COPD 사망은 저소득 또는 중간 소득 국가에서 발생한다. 2030년에는 COPD가 주요 사망원인 3위로 올라갈 것으로 예상되며 그와 관련된 질환으로 약 450만 명이 사망할 것으로 예상된다<sup>26</sup>.

Global Burden of Disease Study에 의하면 전세계적으로 COPD는 1990년 사망원인 6위였지만 2020년에는 3위가 될 것이라고 예측하고 있으며 2030년에는 사망원인 4위를 차지할 것으로 예측하고 있다<sup>4</sup>. 이러한 사망률의 증가는 흡연 인구의 증가, 심혈관질환이나 감염성질환으로 인한 사망의 감소, 고령 인구의 증가 때문인 것으로 보인다. WHO에 의하면 2005년 300만 명이 COPD로 사망하였는데 이는 전체 사망자의 5%를 차지하는 것으로서 COPD에 의한 사망 중 거의 90%가 선진국이 아닌 국가에서 발생한다. 미국의 경우 전체 사망원인 중 3위이며 2008년 141,090명이 COPD로 사망하였다<sup>27</sup>. 일본의 경우 사망원인 10위이지만 COPD를 앓고 있는 노인인구가 늘어나고 있기 때문에 앞으로 더욱 증가할 것으로 보인다. COPD의 연령 표준화 사망률은 22.9% (20.0~25.4)로 감소하였으나 총 사망은 2005년과 2015년 사이 유의하게 감소하지 않았다<sup>28</sup>.

2010년 우리나라 통계청 자료에 의하면 COPD에 의한 사망은 질병 코드를 기준으로 조사한 경우 2000년에 남자 2,120명, 여자 1,209명, 합계 3,329명이 사망하였고, 2010년에는 남자 3,526명, 여자 1,476명, 합계 5,002명이 사망하였다. 2010년 만성 하기도 질환이 전체 사망원인 중 7위를 차지하고 있으며 남자 4,473명, 여자 2,619명, 모두 7,092명이 사망하는 것으로 보고되고 있다. 연령이 높을수록 COPD로 인한 사망이 증가하는데 80세 이상에서는 전체 사망원인 중 5위를 차지하고 있으며 10만 명당 3,732명이 사망한다<sup>29</sup>. 2015년 우리나라 통계청 자료에 의하면 10대 사망원인 중 만성 하기도 질환은 악성 신생물(암), 심장 질환, 뇌혈관 질환, 폐렴, 고의적 자해(자살), 당뇨병에 이어 7위를 차지하고 있으며 10년 전에 비해 사망원인 순위가 8위에서 7위로 상승하였다. 만성 하기도 질환은 2005년 10만 명당 15.5명이 사망하였으나 2015년에는 14.8명이 사망하였으며 총 7,538명이 사망하였다.

#### 4. COPD로 인한 부담

##### 1) 경제적 부담

COPD로 인해 심각한 사회경제적 부담이 발생한다. 우리나라의 경우 2010년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 2,840억 원 정도가 COPD 치료를 위한 직접 의료비용으로 지출되었으며 일인당 의료비용은 2009년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 약 323만 원에 달하며 최근 급격히 증가하고 있다<sup>20</sup>. 2013년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 COPD로 인한 총 사회적 비용은 142만 명 환자에 대해 4억 4000만 달러가 지불된 것으로 추정된다. COPD의 직접 의료 비용은 2억 1400만 달러로서 입원 비용 9600만 달러, 외래치료 비용 7600만 달러, 약물 비용 4100만 달러로 이루어져 있다. 2013년 COPD로 인한 사망과 이환으로 인한 총 간접 비용은 1억 8200만 달러로 추정된다<sup>30</sup>. 2008년에서 2013년 동안 COPD로 치료받고 있는 환자는 13.9% 증가하였는데 같은 기간 COPD 관련 약물 비용은 78.2%로 증가하였다<sup>31</sup>.

유럽의 경우 전체 의료 예산의 6%가 호흡기 질환에 의해 지출되는데 이중 COPD에 의한 지출이 56% (38조 원)를 차지한다<sup>32</sup>. 미국의 경우 COPD로 인한 경제적 비용은 2010년 499억 달러였으며 직접적인 의료 경비는 매년 295억 달러에 달하는 것으로 평가된다<sup>27</sup>. 급성악화가 전체 COPD 관련 의료비용 중 가장 큰 비중을 차지한다<sup>27</sup>. COPD의 중증도와 의료 비용과는 직접적인 상관 관계가 있는데 COPD의 중증도가 증가하면 입원이나 산소치료 등이 필요하게 되므로 의료 비용도 증가하게 된다. 개발도상국에서는 COPD로 인한 직접 의료 비용 지출보다는 직장과 가정의 생산성에 영향을 주는 간접비용이 더 중요하다. 이들 나라에서는 보건 당국이 중증의 COPD 환자에 대해 장기적인 도움을 주지 못하기 때문에 COPD 환자를 돌보아 주어야 하는 사람은 생업에 종사할 수 없게 된다. 인적 자원이 제일 중요한 국가 자원이므로 COPD로 인한 간접비용은 이들 국가 경제에 매우 나쁜 영향을 미친다.

## 2) 사회적 부담

질병에 의한 사회적 손실을 나타내는 지표는 일반적으로 장애보정 생존년(disability-adjusted life year, DALYs)을 사용하는데<sup>33</sup> 이는 질병에 의한 조기사망과 장애로 인한 손실의 합을 의미한다. 1990년 COPD는 전 세계적으로 12번째 DALYs 손실의 원인이었으나 2030년에는 7번째 중요원인이 될 것으로 예상된다<sup>4</sup>. 우리나라의 경우 COPD에 의한 DALYs는 2002년 10만 명당 270년으로 10위였으나 2007년에는 10만 명당 550년으로 7위로 순위가 오르며 5년 동안 급격한 상승을 보였다. 우리나라의 흡연을 변동과 고령화를 감안할 때 이러한 추세는 앞으로도 계속될 것으로 보인다. 2012년 한국 질병 부담 연구에 의하면 COPD의 10만 명당 DALYs는 1,305년 비전염성 질환의 DALYs 중 6.21%를 차지했다<sup>34</sup>.

수명손실년수(years of lost life, YLL)란 특정 원인에 의해 정상적으로 살 수 있는 나이를 얼마나 채우지 못하고 죽었는지를 측정할 수치이며 건강상실년수(years lived with disability, YLDs)는 질병으로 잃은 건강 년수이다. COPD는 남자의 경우 10만 명당 YLL 10위이며 YLDs 3위이다. 여성의 경우 10만 명당 YLL 13위, YLDs 3위를 차지하고 있어서 COPD로 인한 사망도 심각한 사회 경제적 영향을 미치지만 장애로 인한 영향이 더 심각한 것을 알 수 있다<sup>34</sup>.

### III 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자

COPD의 위험인자로 가장 중요하고 잘 알려진 것은 흡연이다. 이외에 직업성 분진이나 화학물질, 대기오염, 낮은 사회 경제적 수준, 만성기관지염이나 호흡기 감염 등이 있다(표 1-1). 이런 다양한 위험인자로 인해, 비흡연자에서도 만성 기류폐쇄가 발생할 수 있다<sup>35-38</sup>. 질환의 발생과 임상양상은 개개인의 질환에 대한 감수성이 다르고, 외부인자와 숙주인자 간의 상호 작용 또한 개체마다 다르기 때문에 다양하게 나타날 수 있다. 예를 들면, 같은 흡연력을 가진 사람들 모두에서 COPD가 발생하지는 않는다. 물론 흡연자인 COPD 환자에 비하여, 만성기류장애를 가진 비흡연자에서 증상이 더 적고 전신염증이 적다. 만성기류장애가 없는 비흡연자보다 만성기류장애를 가진 비흡연자에서 호흡부전으로 인한 사망률과 폐렴의 위험도가 증가하나 폐암이나 심혈관질환의 위험도 증가를 보이지 않았다<sup>39</sup>. 이는 흡연력이나 환경적인 위험인자 노출이 개인마다 다르고, 성별에 따라서도 다를 수 있으며 유전적인 요인이 위험인자가 COPD 발병에 영향을 미치는 데 관여할 수 있기 때문이다. 위험인자에 노출되는 시간은 수명이 길어질수록, 즉 고령일수록 많아질 것이다. 흡연이 미치는 영향과 함께, 과거에는 FEV<sub>1</sub>의 상대적인 급속한 감소가 COPD의 진행에 중요한 영향을 준다고 알려져 왔으나<sup>40</sup> 최근 외국의 대규모 코호트의 연구 결과에서 급속한 FEV<sub>1</sub>의 감소가 없더라도 젊은 나이에 FEV<sub>1</sub>이 감소 되어 있으면 COPD로 진행할 수 있다고 보고 되었다(그림 1-2)<sup>41</sup>. 사회경제적 수준은 폐 성장과 관련 있는 출생아의 몸무게(저체중아)에도 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 지금까지의 위험인자에 대한 연구는 대부분 단면적 연구에 의한 것이며, 질환 발생에 영향을 줄 수 있는 산전 및 출생 전후 시기를 포함한 연구는 거의 없다. 이러한 위험인자 상호 간의 연관성에 대한 장기간 추적 관찰연구가 향후 필요하다.

표 1-1. COPD의 위험인자

숙주 인자	외부 인자
유전자	외부 유해물질
노령	- 흡연
성별	- 직업성 분진과 화학물질
폐 성장	- 실내 외 대기 오염
기도 과민반응	사회 경제적 수준
	만성기관지염
	호흡기 감염

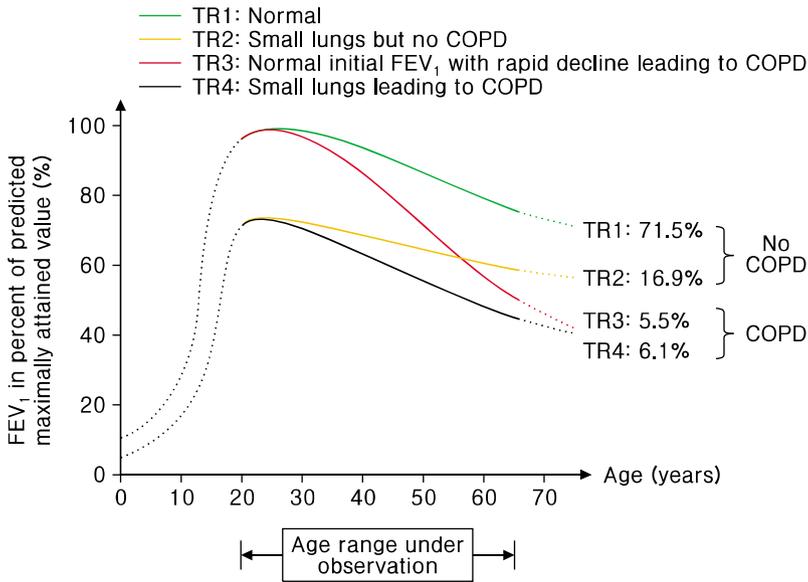


그림 1-2. 기저 FEV<sub>1</sub>과 폐기능 감소속도에 따라 FEV<sub>1</sub>의 변화 분포도

## 1. 유전적 인자

선천성 알파-1 항트립신 결핍증은 가장 잘 알려진 유전적 위험인자이지만<sup>42</sup>, 아주 일부분을 차지하고 있다. 우리나라에서는 알파-1 항트립신 결핍증이 거의 없는 것으로 알려져 있었으나<sup>43</sup>, 최근 증례보고<sup>44</sup>가 있어 젊은 나이에 발생한 COPD 환자에서는 이러한 질환을 의심해 볼 필요가 있다.

심한 COPD 환자의 자녀들에 대한 연구에서<sup>45</sup>, 가족력에 의한 질환 발생 위험성이 있으며 이러한 위험성은 유전적인 인자와 환경적인 인자가 질환 발생에 함께 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다. 일부 보고에서는 하나의 유전자 이상도 폐기능 감소와 관련성이 있을 수 있으며<sup>46</sup>, 최근 genome wide association 연구들에서도 질환 발생과 관련 있는 유전자 (alpha nicotinic acetylcholine receptor 유전자와 hedge-hog interacting protein gene 등)를 보고하였다. 그러나, 여전히 각 유전자 분석연구 방법, 인종 및 나라 등에 따라 서로 부합하지 않는 경우가 있어서 이에 대한 추가 연구가 필요한 상태이다<sup>47-50</sup>.

## 2. 나이와 성별

고령은 COPD의 위험인자로 간주되고 있으며, 우리나라 연구에서도 나이는 위험인자의 하나로 알려져 있다<sup>17,51</sup>. 그러나 건강한 노화 자체에 의해서 인지 아니면 나이 들에 따른 위험인자의 노출증가가 COPD 발생을 유발하는지는 불분명하다. 우리나라의 성별에 따른 COPD 유병률은 여성보다 남성에서 더 높으며, 2008년 국민건강영양 조사에 따르면 흡연력을 보정한 후에도 남성에서 COPD 위험도가 높았다<sup>17</sup>. 이것은 성별(남성)이 하나의 위험인자로 작용할 수 있음을 시사한다. 그러나, 최근 선진국에서는 남녀 COPD 유병률이 거의 유사하다<sup>52</sup>. 성별에 따른 COPD 발생 차이의 원인으로 성별에 따른 흡연율의 차이, 성별에 따른 기도 크기나 두께의 차이<sup>53</sup>, 또는 담배의 해로운 영향에 대한 감수성의 차이<sup>54-56</sup> 등이 제시되고 있다. 담배의 영향에 대한 외국 보고에서는 여성이 더 취약한 것으로 일부 보고되고 있다<sup>54-56</sup>. 최근 동물과 인체 조직 검체를 이용한 연구에서 비슷한 흡연력에도 불구하고 남자보다 여자에서 소기도질환이 더 많이 발생하는 것이 보고되었다<sup>57,58</sup>. 하지만 이러한 COPD 위험인자로서의 나이와 성별의 명확한 역할에 대해서는 향후 추가

연구가 필요하다.

### 3. 폐 성장과 발달

폐 성장에 영향을 주는 인자는 모두 COPD의 발생 위험을 높일 수 있다. 예를 들면, 출생 시 몸무게는 성인이 되었을 때 FEV<sub>1</sub>값과 서로 양의 상관관계를 보였고<sup>59</sup>, 일부 연구에서는 어린 시절의 호흡기 감염이 폐기능에 영향을 미친다고 보고하였다<sup>60</sup>. 최근의 서로 다른 세 개의 전향적 코호트를 대상으로 한 연구에서 COPD가 발생한 군의 50%는 시간에 따라 FEV<sub>1</sub>의 급속 악화에 의하였으며 나머지 50%는 비정상적인 폐성장과 관련이 있음을 보고하였다<sup>61</sup>.

### 4. 외부 유해물질

#### 1) 흡연

흡연은 전세계적으로 가장 흔한 위험인자이다. 흡연자는 호흡기 증상이 더 흔하게 동반되며, 연간 FEV<sub>1</sub> 감소 정도도 더 심하고, 사망률도 비흡연자에 비해 높다<sup>62</sup>. 담배 종류(파이프, 일반적인 담배인 쉐럴, 마리화나 등)에 상관없이 담배제품은 모두 위험인자로 작용한다<sup>63</sup>. 간접 흡연도 호흡기 증상과 COPD를 초래할 수 있다<sup>36,64</sup>. 임신 중 흡연도 태아의 폐 성장과 면역계에 영향을 주어 태아에게 위험인자가 될 수 있다.

#### 2) 직업성 분진과 화학물질

직업성 노출 물질들(유기물, 무기물, 화학물질, 가스나 매연 등)도 위험인자이다<sup>65,66</sup>. 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 보고에 의하면, 흡연과 연령을 보정하더라도, 탄광부, 채석작업자, 터널 작업자, 콘크리트 작업자 근무기간은 점진적인 폐기능 감소와 관련이 있다(FEV<sub>1</sub>: -7~8 mL/year)<sup>67</sup>. 장기적인 직업적 유해인자 노출로 인한 폐기능 감소는 COPD의 진단으로 이어지게 된다. 스위스의 SAPALDIA 코호트연구(18~62세, 4,267명)에서 중등도 이상의 COPD가 이러한 직업적 노출 정도와 관련이 있음을 보여주었는데, 직업적인 노출물질에 의한 COPD의 발생은 흡연자에서 31~32%, 비흡연자에서 43~56%를 차지하였다<sup>65</sup>. 이러한 결과는, 10~20% COPD 환자에서 호흡기 증상이나 폐기능 저하가 직업적 노출과 관련이 있다는 미국흉부학회(American Thoracic Society) 보고에 비해 다소 높기는 하지만, 지역별 직업성 노출의 정도와 관리기준 등이 상이한 데서 비롯되었을 것으로 추정되며, 작업장의 유해환경이 잘 조절되지 않는 지역에서는 위에서 보고된 북미 지역이나 유럽의 보고보다 더 높을 것이다.

#### 3) 실내 외 대기 오염

나무, 동물 배설물, 석탄 등을 요리나 난방용 뿔감으로 사용하는 경우 실내 공기 오염이 발생된다. 이러한 실내공기 오염도 COPD의 중요한 위험인자로 작용할 수 있다<sup>68,69</sup>. 약 30억의 세계 인구가 이러한 동식물 물질이나 석탄 등을 요리, 난방 혹은 가정의 에너지원으로 이용하고 있다. 그러므로, 전 세계적으로 많은 인구가 폐질환에 대한 위험에 노출되어 있는 상태이다<sup>68,69</sup>. 도시의 높은 공기 오염 물질들도 폐질환자에게 악영향을 초래할 수 있다. 자동차 매연과 같은 석유 연소 물질에 의한 공기 오염은 폐기능 감소를 초래할 수 있다<sup>70,71</sup>. 그러나, 이외의 다른 실외 대기 오염이 COPD를 일으키는 지 명확하지 않다. 그러나 대기오염이 폐의 성숙과 발달에 중요한 역할을 하는 증거가 있다. 그 예로 이산화질소와 PM<sub>2.5</sub>의 미세먼지가 가장 높은 곳과 가장 낮은 곳의 소아들의 폐기능을 비교하였을 때 거의 5배의 폐기능 감소가 관찰되었다<sup>72</sup>. 중요한 것은 이산화질소와 PM<sub>2.5</sub>의 미세먼지가 감소하면 지체된 폐성장이 현격하게 완화되었다<sup>73</sup>. 오염 물질에 대해 단기간 많은 양에 노출될 때와 작은 양으로 장기간 노출되었을 때 어떤 영향을 미치는지 등에 대해서 명확하게 알려진 바는 없다.

## 5. 사회경제적 수준

빈곤은 COPD의 위험인자로, 사회경제적 수준이 낮을수록 폐질환의 발생위험도는 높아진다<sup>51,74</sup>. 그러나, 빈곤한 경우에 어떤 요인이 폐질환 발생에 관여하는지는 잘 알려져 있지 않고, 사회경제적 수준이 실내 공기 오염에 대한 노출 정도, 밀집 상태, 영양상태, 감염과 연관되는지는 아직 명확하지 않다.

## 6. 천식과 기도과민성

천식은 COPD의 위험인자로 작용할 수 있다. 일부 역학 연구에서 흡연과 상관없이 천식환자에서 COPD 발생위험도는 12배 이상 높았다<sup>75</sup>. 또 다른 장기적 연구에서도 천식환자의 약 20%에서 비가역적인 기류제한과 폐확산능 감소가 발생함을 보고하였다<sup>76</sup>. 기도과민성도 COPD의 중요한 위험인자로, 기도과민성은 천식 없이도 존재할 수 있고, 폐기능의 과도한 감소와도 관련이 있다<sup>77</sup>. 유럽에서 시행된 연구에서 기도과민성의 인구기여위험도는 15%로 흡연의 39% 다음으로 중요한 COPD 위험인자였다<sup>78</sup>.

## 7. 만성기관지염

만성기관지염에 대한 초기 연구에서는 폐기능 감소와 연관성이 없다고 하였으나, 최근 연구에서는 기도 분비물이 많은 경우는 폐기능 저하와 관련성이 있다고 보고되었다<sup>79,80</sup>. 또한 만성기관지염을 가진 젊은 흡연자는 COPD 발생위험도가 증가할 수 있으며 만성기관지염 환자는 급성악화의 회수와 중증도 증가와 관련이 있다고 보고되었다<sup>80,81</sup>.

## 8. 호흡기 감염

유럽 호흡기 건강조사에 천식이 없는 20~44세 환자 4,636명을 대상으로 실시한 코호트연구(1차 1991~1993, 2차 1999~2002)에서 어린 시절의 심한 호흡기 감염은 성인이 되었을 때 폐기능 저하와 호흡기 증상 발생과 연관성이 있음을 보여주었다<sup>78</sup>. 그러나, COPD 발생에 미치는 영향은 아직 명확하지 않다. HIV 감염은 흡연에 의한 폐기종 발생을 촉발할 수 있고<sup>82</sup>, 결핵도 COPD 발생 위험인자로 알려져 있다. 더불어, 결핵은 COPD와 감별해야 할 질환이자, COPD 환자에서 동반될 수 있는 질환 중의 하나이다<sup>83</sup>.

# IV 병리, 발병 및 병태생리

담배연기와 유해물질은 폐 염증 반응을 초래하고, 이들 염증 반응으로 인한 폐실질 파괴와 정상 복구 시스템의 파괴로 폐기종과 소기도 섬유화를 초래할 수 있다. 이런 병리학적 변화로 공기결핍과 기류제한을 초래한다<sup>84</sup>.

## 1. 병리

COPD는 기도, 폐실질과 폐 혈관계에서 병리학적 변화가 발생한다<sup>85</sup>. 폐의 각 부위에서 부위에 따른 특이 염증세포에 의한 염증성 변화와, 반복되는 손상과 복구 작용에 의해 기도의 구조적 변화가 발생한다. 질환의 중증도가 심할수록 염증성 및 구조적 변화는 심해지며, 흡연을 중단한 후에도 이러한 변화는 지속된다.

## 2. 발병

담배 연기와 같은 만성적인 자극에 대한 노출로 호흡기계에 이상 염증반응이 발생한다. 비흡연자에서도 COPD가 발생하지만, 비흡연자에서의 염증반응에 대한 기전은 잘 알려져 있지 않다. 산화 스트레스와 단백질분해효소 등 여러 기전에 의한 염증반응으로 병리학적 변화를 초래한다. 금연 이후에도 염증반응은 지속되는데, 이러한 지속적인 염증반응의 정확한 기전은 알려지지 않았다<sup>86</sup>.

### 1) 산화 스트레스

담배연기나 여러 다른 흡입 물질들에 의해서 대식세포나 호중구와 같은 염증세포가 활성화되어 산화물질들(예: hydrogen peroxide, 8-isoprostane 등)이 생성된다. COPD 환자들의 호기 가스 농축액, 가래 혹은 혈액 내에는 산화 물질들이 증가되어 있고, 항산화물질은 감소되어 있다. 항산화물질의 감소는 항산화 유전자를 조절하는 전사인자(예: Nrf2)의 감소로 인해 발생하며<sup>87</sup>, 이러한 산화스트레스는 COPD의 발병에 관여한다<sup>88</sup>.

### 2) 단백질분해효소 및 항단백분해효소의 불균형

COPD 환자에서 증가되어 있는 단백질분해효소는 여러 염증세포나 기도 상피세포에서 유래한다. 단백질분해효소는 폐실질 결합조직의 주요 성분인 엘라스틴을 파괴하여 폐기종을 초래한다. 그러나 기도의 변형을 설명하기는 부족한 부분이 있다. 이러한 단백질분해효소와 결합조직 파괴 작용을 방어하는 항단백분해효소 사이의 불균형은 COPD를 초래할 수 있다<sup>89</sup>.

### 3) 염증세포

말초기도, 폐실질, 폐혈관에 거식세포의 수가 증가하며 이와 함께 활성화된 중성구와 Tc1, Th1, Th17, LIC3 세포와 같은 임파구가 증가한다. 임상적으로 천식과 동반되어 있는 경우 호산구, Th2, 또는 ILC2 와 같은 세포들이 증가해 있는 경우가 있다<sup>90,91</sup>. 이런 세포들은 호중구 및 대식세포와 함께 염증매개물질을 분비하고 기도, 폐실질, 폐혈관의 구조를 유지하는 세포들에 영향을 미친다<sup>92</sup>.

### 4) 염증매개물질

여러 다양한 염증매개물질들(chemotactic factors, proinflammatory cytokines, growth factors)은 혈액 내 염증세포들을 불러 모으고, 염증반응을 일으켜 폐의 구조적 변화를 초래한다<sup>91</sup>.

### 5) 기관지 주변과 사이질 섬유화

기관지 주변 섬유화와 사이질의 음영증가가 COPD와 무증상 흡연자에서 보고되고 있다<sup>93,95</sup>. 흡연자 또는 COPD에서 보이는 기도염증을 가진 사람에서 성장인자의 과도한 분비를 보일 수 있다<sup>96</sup>. 염증이 섬유화의 발생을 진행시키거나 기도벽 자체의 반복되는 손상이 근육과 섬유조직의 과도한 생성을 유발한다<sup>97</sup>. 이것은 결과적으로 폐기종이 발생하도록 진행시킬 수 있는 소기도장애와 폐쇄에 기여할 수 있다<sup>98</sup>.

### 6) COPD와 천식의 염증반응의 차이

두 질환 모두 호흡기계에 염증반응을 일으키지만, 관련된 염증세포의 종류와 염증매개물질은 다르다. 이런 차이점은 생리학적 변화, 증상 및 치료에 대한 반응이 두 질환에서 서로 다른 것과 관련이 있다<sup>99</sup>. 그러나, 일부 COPD 환자는 천식 양상을 보이며, 호산구가 증가된 천식 염증반응과 혼재되어 나타날 수 있다.

### 3. 병태생리

기도 내강의 병리학적 변화로 인해 발생하는 염증과 말초기도의 협착은 주로 FEV<sub>1</sub> 감소로 나타나고, 폐기종에 의한 폐실질 손상은 FEV<sub>1</sub> 감소와 가스 교환(폐확산능) 장애를 주로 초래한다. 또한 기도 협착과 더불어 소기도의 감소도 보고되고 있다<sup>100</sup>.

#### 1) 기류제한과 공기걸림

소기도의 염증, 섬유화 및 기도내 삼출물 정도는 FEV<sub>1</sub> 감소, FEV<sub>1</sub>/FVC 감소와 관련이 있다<sup>92</sup>. 소기도 폐쇄는 호기시 공기걸림이 점차적으로 심해져 결국 과다팽창을 일으킨다. 폐기종은 주로 가스 교환 장애와 관련이 있지만, 기도에 연결되어 있는 폐포의 손상은 호기시 공기걸림과도 연관성이 있다. 폐 과다팽창은 운동시에 흡기용적(inspiratory capacity, IC)을 감소시키며, 기능적 잔기용량(functional residual capacity, FRC)을 증가시켜(동적 과다팽창, dynamic hyperinflation) 운동시 호흡곤란 악화와 운동 제한을 초래할 수 있다. 과다팽창은 호흡 근육의 수축력에 영향을 미치고, 국소적 염증매개물질을 활성화시킬 수 있다. 과다팽창은 질환 초기부터 나타날 수 있고, 운동시 호흡곤란의 중요한 기전으로 여겨지고 있다<sup>101</sup>. 말초 기도에 작용하는 기관지확장제는 공기걸림을 줄여 폐용적을 감소시켜주고 증상과 운동 능력을 향상시켜줄 수 있다<sup>101</sup>.

#### 2) 가스교환 장애

COPD 환자에서 가스교환 장애는 저산소혈증과 과탄산혈증을 일으킨다. 질환이 진행할수록 가스 교환장애는 악화된다. 환기저하는 심한 기도폐쇄로 인한 호흡일(work of breathing) 증가, 호흡근 이상과 과다팽창으로 인해 발생하며, 또한 환기육구(ventilatory drive) 저하와도 관련이 있다. 이러한 환기저하는 이산화탄소 저류를 초래한다. 폐포환기 저하와 폐혈관 기능적 단위의 감소는 폐 환기/관류 이상을 초래한다<sup>102</sup>.

#### 3) 기도 점액 과분비

점액 과분비는 만성 가래가 있는 기침을 일으킨다. 이것은 만성기관지염에서 특징적으로 나타나는 증상이지만, 이는 반드시 기류장애와 관련이 있는 것은 아니다. 반대로, 모든 COPD 환자에서 점액 과분비가 나타나지는 않는다. 담배연기나 유해 물질에 의한 만성적인 기도 자극은 술잔세포(goblet cell) 수의 증가와 점막하샘(submucosal gland)의 증대를 일으키고 이로 인해서 점액 과분비가 일어난다. 일부 매개물질들과 단백질분해 효소는 점액 과분비를 촉진시키고, 대부분 표피성장인자수용체(EGFR)의 활성화를 통해서 작용을 나타낸다<sup>103</sup>.

#### 4) 폐동맥 고혈압

폐동맥 고혈압은 COPD 질환의 후기에 나타날 수 있으며, 주로 저산소증에 의한 폐 소동맥 수축으로 발생한다. 폐동맥 수축은 혈관 내막 증식, 평활근 비후 및 증식을 초래하여 구조적 변화를 일으킨다<sup>104</sup>. 폐기종에서 폐모세혈관 면적의 감소도 폐동맥압 증가에 관여한다. 점진적인 폐동맥 고혈압은 우심실 비대를 초래하고 이후에는 우심실 부전을 일으킬 수 있다<sup>104</sup>.

#### 5) COPD 악화

호흡기 증상의 악화는 주로 세균이나 바이러스 감염, 주위 환경의 오염 물질 등에 의해서 초래된다. 악화 시에는 폐 과다팽창 및 공기걸림이 증가하고 기류제한이 더욱 악화되어 호흡곤란이 심해진다<sup>105</sup>. 폐 환기/관류 불균형의 악화로 저산소혈증이 생길 수 있다<sup>106</sup>. 폐렴, 폐동맥색전증, 급성 심부전증 등이 합병되었을 때도 급성 악화를 일으키거나, 급성 악화와 비슷한 증상을 보일 수 있다.

## 6) 전신적인 영향

많은 COPD 환자들이 삶의 질에 영향을 줄 수 있는 여러 동반질환을 가지고 있다<sup>107</sup>. COPD 환자의 기류제한과 폐과다팽창은 심장기능에 영향을 미칠 수 있고<sup>108</sup>, 혈액 내 증가된 염증매개물질들은 골격근 허약, 악액질(cachexia) 및 다른 동반질환(허혈성심장질환, 심부전, 골다공증, 빈혈, 당뇨병, 대사성증후군 및 우울증 등)의 발생 또는 악화에 관여할 수 있다<sup>107</sup>.

## 참고문헌

1. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-21.
2. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539-49.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *The European respiratory journal*. 2006;27(2):397-412.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
5. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9691):733-43.
6. Seo JY, Hwang YI, Mun SY, Kim JH, Kim JH, Park SH, et al. Awareness of COPD in a high risk Korean population. *Yonsei medical journal*. 2015;56(2):362-7.
7. Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(7):614-7.
8. Soriano JB, Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(4):363-7.
9. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
10. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9859):2163-96.
11. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9963):117-71.
12. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2006;28(3):523-32.
13. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, Tirimanna PR, den Otter JJ, van Grunsven PM, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(6):1730-8.
14. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2004;9(4):458-65.
15. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9589):741-50.
16. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9500):1875-81.
17. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology*. 2011;16(4):659-65.
18. Myong JP, Yoon HK, Rhee CK, Kim HR, Koo JW. Risk factors for lung function impairment among the general non-smoking Korean population. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(9):1019-26, i-iii.

19. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *The European respiratory journal*. 2015;46(4):1104-12.
20. Kim C, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Lee SW, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):737-43.
21. Hwang YI, Park YB, Yoo KH. Recent Trends in the Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(3):226-9.
22. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*. 2007;131(1):29-36.
23. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*. 2015;148(1):138-50.
24. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981-9.
25. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest*. 2007;131(1):60-7.
26. Organization WH. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. [http://www.who.int/health-info/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/health-info/global_burden_disease/projections/en/) (accessed 11 September 2016). 2016.
27. National Heart L, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 2009.
28. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10053):1459-544.
29. 통계청 대. 2010년 사망원인통계 결과. 2011.
30. Kim J, Lee TJ, Kim S, Lee E. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease from 2004 to 2013. *Journal of medical economics*. 2016;19(2):103-10.
31. Lee J, Lee JH, Kim JA, Rhee CK. Trend of cost and utilization of COPD medication in Korea. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:27-33.
32. Society ER. European Lung White Book: Huddersfield. European Respiratory Society Journals, Ltd. 2003.
33. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9064):1498-504.
34. Yoon J, Seo H, Oh IH, Yoon SJ. The Non-Communicable Disease Burden in Korea: Findings from the 2012 Korean Burden of Disease Study. *Journal of Korean medical science*. 2016;31 Suppl 2:S158-s67.
35. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005;118(12):1364-72.
36. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health*. 2005;4(1):7.
37. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63.
38. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers - Distinct demographic profiles. *Chest*. 2005;128(3):1239-44.
39. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):543-50.
40. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
41. Lange P, Celli B, Agusti A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22.
42. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
43. Kim CH, Yim JJ, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, Han SK, et al. Alpha-antitrypsin genotypes in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2005;10(2):223-8.
44. Ko DH, Chang HE, Song SH, Yoon H, Park KU, Song J. Identification of compound heterozygous mutation in a Korean patient with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Korean J Lab Med*. 2011;31(4):294-7.
45. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8

- Pt 1):1419-24.
46. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med.* 2009;361(27):2599-608.
  47. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet.* 2010;19(3):526-34.
  48. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet.* 2009;5(3):e1000421.
  49. Repapi E, Sayers I, Wain LV, Burton PR, Johnson T, Obeidat M, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet.* 2010;42(1):36-44.
  50. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, Walter RE, Nagle MW, Brandler BJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet.* 2009;5(3):e1000429.
  51. 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(7):842-7.
  52. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2002;51(6):1-16.
  53. Kim YI, Schroeder J, Lynch D, Newell J, Make B, Friedlander A, et al. Gender differences of airway dimensions in anatomically matched sites on CT in smokers. *COPD.* 2011;8(4):285-92.
  54. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):414-20.
  55. Lopez Varela MV, MdOM, Halbert RJ, et al. . Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J.* 2010;36.
  56. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax.* 2010;65(6):480-5.
  57. Martinez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):243-52.
  58. Tam A, Chung A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(8):825-34.
  59. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax.* 2005;60(10):851-8.
  60. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010;65(1):14-20.
  61. Lange P, Celli B, Agusti A. Lung-Function Trajectories and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1575.
  62. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):3-10.
  63. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2011;139(4):764-74.
  64. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(5 Pt 1):1222-8.
  65. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, Bettschart R, Bircher A, Bridevaux PO, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1292-300.
  66. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22(3):462-9.
  67. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):787-97.
  68. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27(3):542-6.
  69. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol.* 2006;16(1):59-62.

70. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):289-98.
71. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):721-7.
72. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1057-67.
73. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med.* 2015;372(10):905-13.
74. Jung YM, Lee H. [Chronic obstructive pulmonary disease in Korea: prevalence, risk factors, and quality of life]. *J Korean Acad Nurs.* 2011;41(2):149-56.
75. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004;126(1):59-65.
76. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003;58(4):322-7.
77. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6 Pt 1):1802-11.
78. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Anto JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):891-7.
79. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1530-5.
80. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax.* 2009;64(10):894-900.
81. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest.* 2011;140(3):626-33.
82. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):388-95.
83. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology.* 2010;15(4):623-8.
84. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J.* 2003;22(4):672-88.
85. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364(9435):709-21.
86. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2445-54.
87. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):592-604.
88. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys.* 2005;43(1):167-88.
89. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(4):361-7.
90. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27.
91. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(13):1541-58.
92. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-53.
93. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol.* 2008;39(9):1275-94.
94. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 2011;364(10):897-906.

95. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA*. 2016;315(7):672-81.
96. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(12):1327-34.
97. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(4):368-75.
98. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(8):668-72.
99. 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(3):418-24.
100. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567-75.
101. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD*. 2007;4(3):225-36.
102. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(6):1902-8.
103. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax*. 2004;59(11):992-6.
104. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008;134(4):808-14.
105. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(3):420-8.
106. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1285-91.
107. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85.
108. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362(3):217-27.



## 진단 및 평가

- I. 진단
- II. 질병의 평가
- III. 천식 및 COPD의 중복지증후군(Asthma  
COPD Overlap Syndrome - ACOS)
- IV. 감별진단



**요점**

- COPD를 의심하는 경우는 40세 이상의 성인에서 흡연 등 위험인자에 노출된 적이 있으면서 호흡곤란, 기침, 가래를 만성적으로 동반하는 경우이다.
- COPD를 진단하기 위해서는 폐활량측정이 필요하다.
- COPD 치료를 위해 폐기능, 호흡곤란정도 및 악화력을 평가한다. 이 평가에 따라 COPD 환자를 가, 나, 다군으로 분류한다.
- COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암 등의 동반질환이 있는 경우에 불량한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.
- 중증증후군은 천식 및 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다.
- ACOS 환자들은 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 나쁘고, 잦은 악화를 경험하며 사망률이 높다.

**I 진단**

COPD는 흡연 등 위험인자 노출력이 있는 40세 이상의 성인에서 호흡곤란, 기침, 가래가 만성적으로 있는 경우 의심해야 하며, 폐활량측정법으로 진단한다. 폐활량측정 결과  $FEV_1/FVC < 0.70$ 이면 기류제한이 있다고 할 수 있는데, COPD가 기류제한을 보이는 대표적인 질환이지만, 천식, 결핵성과파괴, 기관지확장증 등에서도 보일 수 있다. COPD 환자의 정확한 진단을 위해서는 기관지확장제를 투여한 후에 폐활량을 측정하여 기류제한 유무를 확인한다. 기관지확장제 투여 후 가역성 정도는 천식과의 감별 진단 및 치료반응의 예측에 큰 도움이 되지 않는다. 기류제한의 정의는  $FEV_1/FVC$ 가 0.70 미만 또는 정상하한치(lower limits of normal, LLN) 미만인 경우이며 본 지침에서는 0.70 미만으로 정의하였고, 정상하한치를 이용하는 기준과 비교하여 노인에서는 COPD를 더 많이 진단하게 되며 45세 이하에서는 COPD를 덜 진단하게 된다.

**1. 증상**

가장 특징적인 COPD의 증상은 만성적이고 진행성인 호흡곤란, 기침, 가래이며, 특히 흡연 등 위험인자에 노출된 적이 있는 경우 COPD에 대한 검사가 필요하다. COPD 환자에서 기침과 가래가 기류제한보다 수년 전에 먼저 발생하는 경우도 있고, 일부 환자에서는 기침이나 가래는 없이 기류제한만 발생하기도 한다. 비록 COPD를 기류제한으로 정의하고 있지만 실제 환자들은 기침 가래 등의 증상 때문에 혹은 호흡곤란의 급성악화 때문에 병원을 찾는다.

**표 2-1. COPD를 의심해야 하는 지표**

40세 이상 환자가 아래와 같은 지표가 있으면 COPD를 의심하고 폐활량측정법을 시행하여 진단한다. 이 지표들이 다수 있다면 COPD 가능성이 높아진다.

호흡곤란	운동시 심해짐, 움직이지 않으면 덜하거나 없음
기침	있기도 하고 없기도 함
가래	있기도 하고 없기도 함
흡연	현재 흡연력 또는 과거 흡연력
분진, 가스 노출력	직업력(분진 및 화학물질) 집안 연기(취사/난방)
COPD 가족력	특히 COPD 형제력
소아기 병력	출생 시 저체중, 소아기 호흡기 감염

표 2-2. 만성기침의 원인 질환

흉곽 내 질환	COPD 천식 폐암 결핵, 결핵성파괴폐 기관지확장증 간질성 폐질환 좌심부전 특발성 기침
흉곽 외 질환	알레르기성 비염, 부비동염 위식도역류, 후인두역류 안지오텐신전환효소억제제(고혈압약)

### 1) 호흡곤란

호흡곤란은 COPD 환자의 가장 중요한 증상이며, 장애 및 불안증의 주 원인이다. COPD 환자들은 호흡곤란을 ‘숨차다’, ‘숨쉬기 힘들다’, ‘숨쉬기 답답하다’, ‘숨을 헐떡인다’ 등 다양하게 표현한다.

### 2) 기침

만성기침이 COPD의 첫 증상일 수 있으나, COPD 환자는 흡연 때문이라고 무시하는 경우가 흔하다. 기침은 처음에는 간헐적이지만 시간이 경과하면 매일 있게 되며 때로는 하루 종일 지속되기도 한다. 기침할 때 가래가 동반되기도 한다. 일부 환자들은 상당한 기류제한에도 불구하고 기침증상이 없는 경우도 있다. 표 2-2에서와 같이 COPD 이외에 만성기침의 원인이 되는 여러 질환에 대해 감별이 필요하다.

### 3) 가래

COPD 환자에서 기침한 후에 흔히 소량의 끈끈한 가래가 동반된다. COPD 환자의 기관지에서 나오는 가래와 비염이나 후인두역류 때문에 ‘목에 가래 낀 것’ 같은 증상은 구별되어야 한다. 또한 가래가 아주 많은 경우 기관지확장증의 유무를 확인하는 것이 좋다. COPD 환자의 가래가 화농성으로 변하면 염증이 있음을 나타내며 세균성 악화를 의심할 수 있다.

다른 원인질환 없이 가래가 3개월 이상 2년 연속 있으면 만성기관지염으로 정의하며, 만성기관지염 환자는 기류제한이 있어 COPD 범주에 들어가는 경우도 있고, 기류제한이 없는 경우도 있다.

### 4) 천명과 흉부 압박감

천명과 흉부 압박감은 COPD 환자에게만 있는 특이적인 증상이 아니다. 가슴에서 썹썹거리는 소리를 천명이라고 하는데 목에서 들리기도 한다. 천명은 변이성이 있으며, 어느 날은 있다가 다른 날은 없기도 하며 심지어는 하루 중에도 있다 없다 한다. 환자가 천명을 느끼기도 하며 청진할 때만 들리기도 한다. 보통 천명은 호기 때 들리지만 흡기 때에 들리기도 한다.

흉부 압박감은 흔히 운동한 후 또는 새벽이나 아침에 발생하는데 흉부의 한 부위에 국한되지 않으며, 늑간근육의 수축으로 인해 생길 수 있다.

### 5) 중증 COPD의 추가적인 특징

피로, 체중감소, 식욕부진은 중증 COPD 환자에서 흔한 증상이다. 이런 증상이 있으면 불량한 예후를 보이므로 주의해야 한다. 하지만 이러한 증상이 다른 질환(예: 결핵, 폐암)이 동반되어 있기 때문일 수도 있으므로 주의해야 한다.

또한, 발목 부종이 폐성심(cor pulmonale)의 증상일 수 있다. 우울증이나 불안증 증상을 병력 청취 때 포함시키는 것이 좋는데, 그 이유는 우울증과 불안증이 COPD 환자에서 흔하며 악화와 삶의 질 저하와 관련 있기 때문이다.

## 2. 병력

COPD가 의심되는 환자는 병력 청취를 자세히 해야 한다.

- ① 흡연이나 직업력으로서 분진 및 가스에 장기간 노출
- ② 천식, 알레르기, 부비동염이나 비용종, 소아기의 호흡기 감염, 기타 호흡기 질환의 과거 병력
- ③ COPD나 다른 만성 호흡기 질환의 가족력
- ④ 증상 발현 양상: COPD는 보통 40세 이후에 발생한다. 환자 대부분은 병원을 찾기 수년 전부터 호흡곤란이 증가하고, 활동이 줄어든다.
- ⑤ 일상 생활에 미치는 영향: 활동 제약, 직장 결근, 금전적 문제, 정신적 압박감, 가족에게 미치는 영향, 우울감이나 불안감, 성생활 감퇴
- ⑥ 급성 악화 또는 호흡기 문제로 입원한 과거력
- ⑦ 심장질환, 골다공증, 근골격계질환, 종양 등의 동반질환
- ⑧ 환자에 대한 가족 지원 여부

표 2-3. 폐활량측정법 시행 시 주의할 사항

### 준비

- 폐활량계는 최소 하루 한 번 3 L 실린지로 보정(calibration)을 시행해야 한다.
- 폐활량측정법의 급기에 해당하는지를 확인해야 한다.
- 준비를 하고 나서 검사에 대해 환자에게 설명한 후 시범을 보인다.

### 수행

- 폐활량측정법은 표준화된 방법으로 시행해야 한다(부록 참조).
- 피검자가 검사 시에 협조가 잘 되지 않았거나, 검사결과가 정확하지 않다고 생각되면 아래와 같이 적합성과 재현성을 확인하여 검사 결과가 정확한지를 확인한다.
- 정확한 검사 수치를 얻기 위해서 폐활량측정법을 한 후 용적-시간곡선(volume-time curve)과 기류-용적곡선(flow-volume curve)을 확인해야 한다.
- 검사 시작의 적합성을 판정하기 위해서 외삽용적(volume of extrapolation)을 확인해야 한다. 외삽용적이 FVC의 5% 미만이거나, 절대값으로는 0.15 L 미만이어야 한다.
- 호기시간이 6초 이상이어야 하고, 매끄럽게 시행하여 flow-volume curve에 artifact가 나타나지 않아야 한다.
- 재현성을 판정하기 위해서는 적합한 검사를 3회 이상 시행하여야 한다. 적합한 폐활량측정 결과에서 가장 큰 FVC와 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 L 이하이고, 가장 큰 FEV<sub>1</sub>과 그 다음으로 큰 FEV<sub>1</sub> 값의 차이가 0.15 L 이하인 경우에 재현성의 기준을 만족한다고 한다. 단 FVC가 1.0 L 이하인 경우에는 그 차이가 0.1 L 이하여야 한다. 검사결과가 만족스럽지 못할 경우 최대 8회까지 검사를 시행할 수 있다.
- 적합한 검사에서 측정된 여러 개의 FEV<sub>1</sub>과 FVC 중 가장 큰 값을 선택하여 검사 결과의 판정에 이용한다.

### 기관지확장제검사

- 숨을 끝까지 내쉰 후 살부타몰(Salbutamol) 100 μg을 흡입시킨 후 끝까지 들이쉬게 한다. 이 상태에서 숨을 5~10초간 참고, 이후 숨을 내쉰다. 위 과정을 30초 간격으로 4번 시행하여 총 400 μg을 흡입시킨다(2번 반복하여 총 200 μg을 흡입할 수도 있다). 이후 10분에서 15분 후에 다시 폐활량을 측정한다.

### 평가

- 폐활량측정법에 의한 검사 결과치를 해석할 때 연령, 키, 체중을 고려한 정상예측치와 비교하여 판독한다.
- 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7이면 기류제한이 있다고 확신할 수 있다.

### FVC 대신 FEV<sub>6</sub> 사용

- 일차 진료에서 FVC를 이용한 폐활량측정법은 의료진이나 환자 입장에서 모두 쉽지 않은 검사로, 좀 더 간단하게 측정할 수 있는 방법으로 FEV<sub>6</sub>가 FVC를 대신할 수 있다.
- FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>를 이용한 기류제한의 기준은 0.70이 아니라 0.73으로 한다.

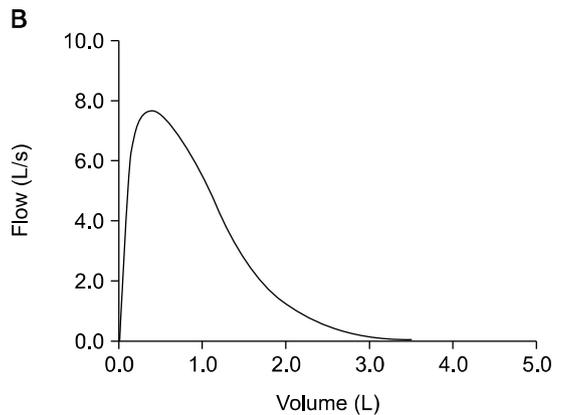
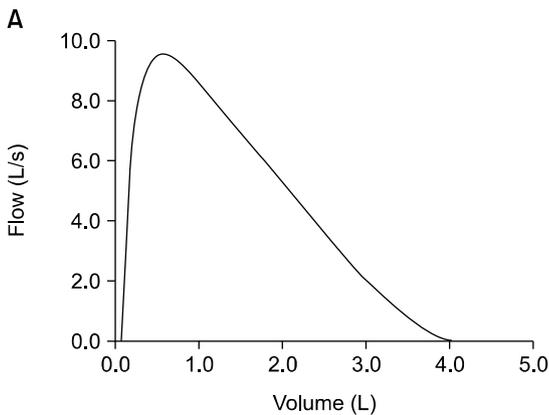
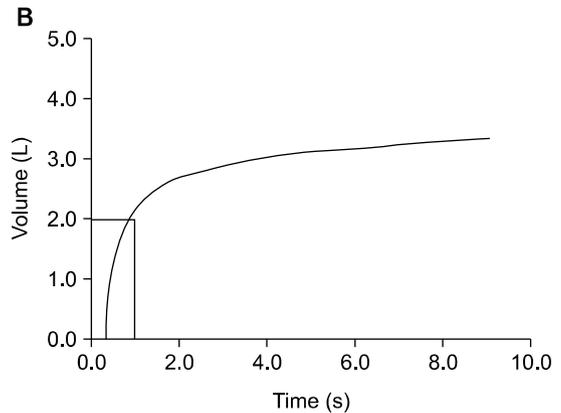
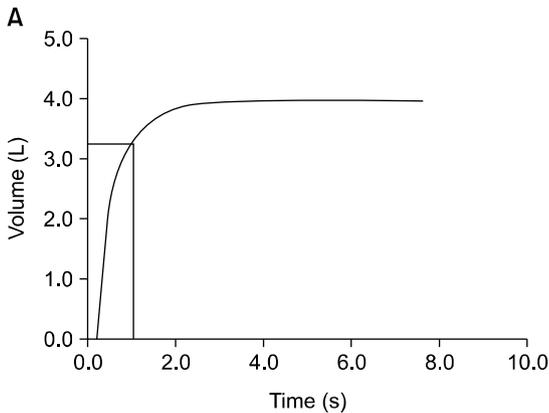
⑨ 위험인자 제거 가능성, 특히 금연

### 3. 신체검사

신체검사가 중요하기는 하지만 진단에는 별로 도움이 되지 않는다. 기류제한을 나타내는 신체적 징후(sign)는 폐기능이 심하게 나빠질 때까지 대개 나타나지 않아서, 민감도와 특이도가 낮다. COPD 환자에게 징후가 다양하게 나타날 수 있지만 그 징후가 없다고 하여 COPD를 배제하지 못한다.

### 4. 폐활량측정법(spirometry)

폐활량측정법은 기류제한을 확인하는 데 있어 가장 객관적이고 재현성 있는 검사방법이다. 최대호기유량(peak expiratory flow)은 민감도는 높지만 특이도가 떨어지기 때문에 단독으로 COPD의 진단검사로 사용할 수 없다. 폐활량측정법이 가능한 병원에서는 정도관리를 잘 수행한 후 검사를 시행하여 기류제한을 확인하고 환자 상태를 평가하는 데



A. 정상 폐활량  
FEV<sub>1</sub> = 3.2 L  
FVC = 4.0 L  
FEV<sub>1</sub>/FVC = 0.80

B. COPD 환자  
FEV<sub>1</sub> = 2.0 L  
FVC = 3.2 L  
FEV<sub>1</sub>/FVC = 0.63

그림 2-1. (A) 정상 폐기능검사. (B) COPD 환자(FEV<sub>1</sub>와 FVC 모두 감소).

사용한다. 표 2-3에서 폐활량측정법을 올바르게 시행하고 정확한 검사결과를 얻기 위해서 주의해야 하는 사항을 요약하였으며 자세한 내용은 부록에 기술하였다.

폐활량측정법을 통하여 FVC (노력성폐활량), FEV<sub>1</sub> (1초간 노력성호기량)을 측정하고 1초간 FEV<sub>1</sub>/FVC 비를 계산한다. 기류제한이 심할수록 이 수치가 낮아지고, 0.70 미만일 경우 기류제한이 있다고 정의한다(그림 2-1). 폐활량측정법에 의한 검사 결과를 해석하는 데 있어서 우리나라 정상인의 추정 예측치와 비교하여 판독하는 것을 추천한다<sup>1</sup>.

## II 질병의 평가

COPD 질병의 평가는 기류제한 및 이로 인한 환자의 건강상태 및 향후 위험도 즉, 악화, 병원 입원 여부, 사망을 평가함으로써 치료를 결정하기 위함이다. 이를 위해 증상, 폐활량, 악화 위험, 동반증상을 평가한다.

### 1. 증상 평가(assessment of symptoms)

COPD 환자의 증상을 평가하는 데 있어 다음 두 가지를 이용하여 환자의 호흡곤란 정도와 삶의 질을 평가한다. 호흡곤란의 정도는 영국에서 개발된 것으로 modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC 호흡곤란점수)을 이용하며, 삶의 질은 COPD 평가검사(COPD Assessment Test, CAT)를 이용한다(표 2-4, 그림 2-2).

#### 1) 호흡곤란 평가

호흡곤란의 정도는 mMRC호흡곤란점수를 이용하여 평가하는데, 이를 이용하여 측정한 호흡곤란점수는 환자의 건강상태를 평가하는 다른 도구(평가방법)를 이용한 검사결과와 비교적 일치하며 호흡곤란점수가 높을수록 예후가 더 나빠서 사망위험도가 더 커진다<sup>2</sup>.

표 2-4. mMRC 호흡곤란 점수

mMRC 호흡곤란점수	호흡곤란 내용
0	힘든 운동을 할 때만 숨이 차다.
1	평지를 빨리 걷거나, 약간 오르막 길을 걸을 때 숨이 차다.
2	평지를 걸을 때 숨이 차서 동년배보다 천천히 걷거나, 자신의 속도로 걸어도 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다.
3	평지를 약 100 m 정도 걸거나, 몇 분 동안 걸으면 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다.
4	숨이 너무 차서 집을 나설 수 없거나, 옷을 입거나 벗을 때도 숨이 차다.

#### 2) 삶의 질 평가

COPD 환자의 삶의 질을 평가하기 위한 도구로 CAT이 개발되었다. CAT은 영국에서 개발한 것을 한국어로 번역하였고 한국어 번역판에 대한 타당성이 검증되어 임상현장에서 사용할 수 있다<sup>3</sup>.

CAT은 8개 항목으로 구성되어 있고 각 항목은 0점에서 5점까지 평가하며 8개 항목 점수를 모두 합한 값을 CAT 점수로 한다. 삶의 질이 가장 좋은 상태는 0점이며 점수가 높아질수록 삶의 질이 나쁜 것을 의미하는데 40점이 가장 나쁜 상태이다. CAT은 mMRC와 달리 호흡곤란 이외의 호흡기 증상과, 일상생활에서 활동 정도(activity), 수면, 자신감을 포함하고 있어 삶의 질을 평가하는 데 유용하게 이용할 수 있다.

귀하의 만성폐쇄성폐질환(COPD)은 어떠십니까? 만성폐쇄성폐질환(COPD) 평가 검사(CAT)를 해주세요.

다음 질문들은 귀하와 담당 의료진이 만성폐쇄성폐질환(COPD)이 귀하의 육체적, 정신적 건강과 일상생활에 미치는 영향을 평가하기 위한 것입니다. 답안과 검사 점수는 만성폐쇄성폐질환(COPD) 관리를 향상시키고 치료 효과를 최대화하는 데 사용될 수 있습니다.

아래 각 항목마다 현재 귀하의 건강상태를 가장 잘 표현한 칸에 체크 표시 (✓)를 해 주세요. 질문에는 반드시 한 개의 답만 선택하셔야 합니다.

예: 나는 매우 행복하다 (0) (1) (2) (3) (4) (5) 나는 매우 슬프다

질문	0	1	2	3	4	5	점수
나는 전혀 기침을 하지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
나는 가슴에 전혀 가래가 없다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
나는 전혀 가슴이 답답함을 느끼지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
나는 언덕이나 계단을 오를 때 전혀 숨이 차지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
나는 집에서 활동하는 데 전혀 제약을 받지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
폐질환에도 불구하고 나는 외출하는 데 자신이 있다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
나는 잠을 깊이 잔다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
나는 기운이 왕성하다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	

본 평가지는 환자분의 진료에 도움이 되고자 글락소스미스클라인에서 제작되었습니다. 진료 및 질환과 관련된 부분은 의사선생님과 상담해주세요.

만성폐쇄성폐질환(COPD) 평가 검사와 CAT 로고는 GlaxoSmithKline 그룹사의 등록상표입니다. ©2009 GlaxoSmithKline. All rights reserved.

1202-STD-10-227-PA

그림 2-2. COPD 평가검사(COPD Assessment Test, CAT).

## 2. 폐활량측정법에 의한 평가

COPD 환자를 폐활량측정법 결과에 따라서 분류할 수 있다. FEV<sub>1</sub>을 정상예측치와 비교하여 60% 이상인가, 60% 미만인가에 따라서 분류하고, 이에 따라 치료 약제를 선택한다. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)에서는 폐활량에 따라 GOLD 1, 2, 3, 4로 분류하고 있으며 GOLD 1은 FEV<sub>1</sub> ≥ 80%이고 GOLD 2는 50% ≤ FEV<sub>1</sub> < 80%이며, GOLD 3는 30% ≤ FEV<sub>1</sub> < 50%, GOLD 4는 FEV<sub>1</sub> < 30%이다. 분류기준은 속효성기관지확장제(예: 살부타몰 400 μg)를 흡입한 후 측정된 FEV<sub>1</sub>이다.

FEV<sub>1</sub>이 감소할수록 건강관련 삶의 질이 나빠지는 경향이 있지만, FEV<sub>1</sub>이 동일하더라도 환자마다 삶의 질의 편차가 커서 FEV<sub>1</sub>이 환자의 호흡곤란이나 삶의 질 정도와의 일치율은 그리 높지 않다. 즉, 진단 당시 환자들의 FEV<sub>1</sub>이 서로

비슷하더라도 호흡곤란 증상은 경미하기도 하고 반대로 아주 심하기도 하여 다양하다. 따라서, 폐활량측정법 기준에 추가하여 호흡곤란 증상에 대해서도 평가해야 한다<sup>4,5</sup>.

### 3. 악화 위험 평가

급성 악화는 약제를 추가해야 할 정도로 호흡기증상이 나빠진 급성상태를 의미한다<sup>6,7</sup>.

경한 급성악화는 기존의 치료에 추가로 속효성기관지확장제(예: 살부타몰) 치료가 필요한 경우, 중등도 급성 악화는 속효성기관지확장제에 더하여 항생제 또는 경구 스테로이드제가 추가로 필요한 경우이며, 중증 급성 악화는 입원을 필요로 하거나 응급실을 방문하는 경우이다.

급성악화가 일어나는 빈도는 환자마다 다양하며, 급성 악화가 자주 일어나는 것을 예측할 수 있는 가장 좋은 지표는 이전 급성악화 병력이다. 잦은 급성 악화는 1년에 2회 이상 악화를 보이는 경우로 정의한다. 또한, 입원할 정도로 심한 악화가 1년에 1회라도 있었던 경우 고위험으로 분류한다.

기류제한이 심해짐에 따라 급성악화 빈도가 증가하고 입원, 사망도 증가한다<sup>8-10</sup>.

최근 시행된 임상연구 결과의 사후분석에 의하면 악화력이 있는 COPD 환자에서 혈중 호산구수가 높은 환자에서 악화의 빈도가 높음을 보고하여 혈중 호산구수가 급성 악화력이 있는 환자에서 악화 위험의 지표가 될 수 있음을 시사하였다<sup>11</sup>. 또한 혈중 호산구수가 높았던 환자에서 흡입스테로이드/흡입지속성베타작용제 사용이 흡입지속성베타작용제 단독 사용보다 악화를 예방하는 효과가 큰 것으로 보고하여 악화를 예방하는 데 있어 혈중 호산구수가 흡입스테로이드의 효과를 예측할 수 있음을 보여주었다<sup>12,13</sup>. 실제로 악화력이 있는 환자에서 악화를 예측할 수 있는 호산구의 값과 혈중 호산구수가 흡입스테로이드의 효과를 예측할 수 있는지에 대해서는 전향적 임상연구가 시행되어야 할 것이다.

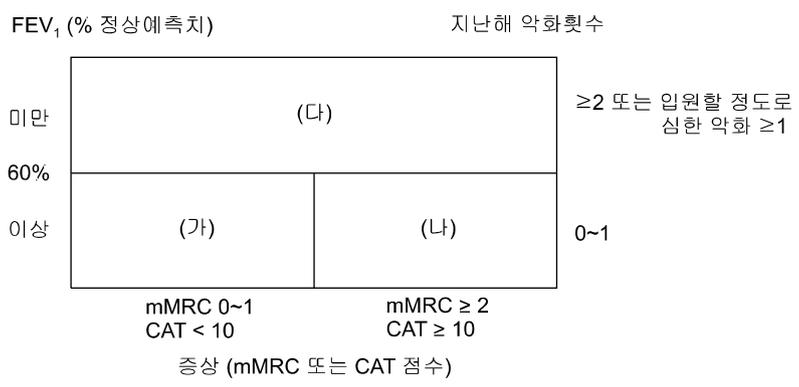
### 4. 동반질환 평가

COPD는 오랫동안 위험인자에 노출되었던 사람 혹은 흡연한 사람이 중년 또는 고령이 되어 발생하기 때문에 흡연이나 고령과 관련된 여러 질환을 많이 동반한다<sup>14</sup>. COPD 자체도 체중감소, 영양 불균형, 골격근육의 기능 저하 등 폐 외의 전신적 증상이 나타나는 경우가 있다<sup>15</sup>. 근육 기능저하는 활동저하, 영양부족, 염증, 저산소증 등이 그 원인이며, 결과적으로 COPD 환자는 운동 능력이 저하되고 삶의 질이 나빠진다. 근육 기능저하는 운동능력 저하 원인 중 교정이 가능하다<sup>16</sup>.

COPD 환자가 자주 동반하는 질환은 심혈관질환, 당뇨병, 대사증후군, 골다공증, 우울증, 폐암 등이다. COPD 자체가 이러한 질환의 위험성을 증가시킬 수 있는데, 폐암이 대표적인 예이다<sup>17-20</sup>. 두 질환의 연관성이 흡연 때문인지 아니면 유전자 감수성이나 발암물질의 제거 장애 때문인지 아직 분명하지 않다. 동반질환은 기류제한이 심한 환자뿐만 아니라 경한 환자에게도 발생할 수 있으며 사망률과 입원율에 영향을 미친다<sup>21</sup>. 그러므로 동반질환을 항상 확인하여야 하며 적절하게 치료하여야 한다. COPD 환자가 동반질환이 있어도 동일하게 치료하며, 자세한 설명은 ‘COPD와 동반질환’ 단원에서 소개할 것이다.

### 5. COPD 종합 평가

COPD가 개별 환자에게 미치는 영향을 이해하기 위해서는 환자의 호흡곤란 증상과 폐기능 정도, 악화 위험을 종합하여 평가하여야 한다. 이렇게 평가하는 방법을 그림 2-3에 제시하였다.



**그림 2-3.** COPD 종합평가(증상, FEV<sub>1</sub>, 악화). **가군: 위험 낮음, 증상 경함.** FEV<sub>1</sub> 60% 이상이고 지난해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 0~1 (또는 CAT 점수가 10 미만)인 경우이다. **나군: 위험 낮음, 증상 심함.** FEV<sub>1</sub> 60% 이상이고 지난해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 2 이상(또는 CAT 점수가 10 이상)인 경우이다. **다군: 위험 높음.** mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV<sub>1</sub> 60% 미만에 해당하거나 또는 지난해에 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다. 참고. 악화(=급성악화)는 약제를 추가해야 할 정도로 호흡기증상이 나빠진 급성상태를 의미한다.

## 6. 추가 검사

### 1) 영상검사

흉부X선 검사는 COPD를 진단하는 데 유용하지는 않지만 COPD와 비슷한 증상이 있는 다른 질환을 확인하거나 COPD와 동반된 다른 호흡기질환(결핵성과괴폐, 기관지확장증, 흉막질환, 폐섬유증 등)이나 골격계질환(척추측후만증 등), 심장질환(심비대 등) 등을 확인하는 데 의미가 있다. COPD에서 볼 수 있는 영상소견은 폐의 과다팽창(측면사진에서 횡격막이 편평해지고 흉골 뒤 공기음영 증가), 폐의 과투과성, 그리고 폐혈관 음영의 급격한 소실 등이다. CT는 기관지확장증을 발견하거나 폐암 위험을 확인하기 위해 필요하며, 폐기종이 있는 경우 폐암의 발생위험이 높다. 또한 COPD 진단이 분명하지 않을 때 감별진단을 하거나 동반질환을 찾는 데에도 도움이 될 수 있다. 폐용적측소술과 같은 치료를 고려한다면 폐기종의 분포가 치료 적합성을 판단하는 데 중요하므로 CT가 도움이 되며<sup>22</sup>, 폐이식을 준비하는 환자에서도 필요하다.

### 2) 폐용적과 폐확산능

COPD 환자들은 질병 초기부터 숨을 내쉴 때 기도가 좁아져 공기가 충분하게 나오지 못하고 폐 내에 갇히게 되어 잔기량(residual volume)이 증가하는데 이를 공기걸림(air trapping)이라 한다. 공기걸림은 기류제한을 더욱 악화시켜 총폐용량(total lung capacity)이 증가되어 정적 과다팽창(static hyperinflation) 상태가 된다. 이러한 변화는 체적변동기록기(plethysmography)나 헬륨희석 폐용적측정(Helium dilution lung volume measurement)으로 알 수 있다. 이러한 폐용적의 변화는 COPD의 중증도를 나타내기는 하지만 환자의 진단과 치료에 필수적인 것은 아니다. 폐확산능(DLco)을 측정하면 폐기종 환자의 기능적 손상의 정도를 알 수 있는데, 기류제한의 정도에 비해 호흡곤란이 심한 환자에게 유용하게 사용할 수 있다.

### 3) 산소포화도 측정 및 동맥혈가스검사

말초산소포화도검사(pulse oximetry)는 환자 동맥혈의 산소포화도를 측정하거나, 가정산소요법이 필요한지 평가하는 데 이용할 수 있다. 호흡부전 또는 우심부전이 의심되는 임상적 징후가 있는 모든 환자에게 말초산소포화도를 측정하여야 한다. 말초혈액산소포화도가 92% 이하라면, 동맥혈 또는 모세혈관 혈액가스분석을 시행한다<sup>23</sup>.

#### 4) 운동능력검사 및 신체활동성 평가

객관적으로 측정된 운동능력저하, 환자가 걸을 수 있는 거리의 감소<sup>23,24</sup>, 운동부하검사로 측정된 운동능력감소<sup>25</sup> 등은 건강상태 악화와 예후를 예측할 수 있는 강력한 지표이며, 운동능력은 환자가 사망하기 1년 전에 감소할 수 있다<sup>26</sup>. 보행검사(walking test)는 활동 제한과 사망 위험도를 평가하는 데 유용하고<sup>27</sup>, 호흡재활 효과를 평가하는 데 사용되며, 검사방법으로 왕복걸기(shuttle walk test)와 6분보행검사(6-minute walk test)가 있다<sup>28,29</sup>. 보행검사를 할 때 검사하는 코스의 거리는 환자의 보행 거리에 상당히 영향을 미치기 때문에 30 m보다 짧은 코스에서 검사한 결과로 30 m 코스를 걸었을 때의 보행거리를 예측할 수는 없다<sup>30</sup>. 자전거나 트레드밀을 이용한 운동부하검사는 비슷한 증상을 나타내거나 동반된 다른 질환(예, 심장질환)을 찾는 데 도움이 된다.

신체활동성을 주기적으로 관찰하는 것이 운동능력을 측정하는 것보다 예후를 예측하는 데 더 적절할 수도 있다<sup>31</sup>. 가속도계(accelerometer)나 다감각 기구(multisensory instruments)를 사용해서 측정할 수 있다.

#### 5) 복합점수(composite score)

FEV<sub>1</sub>, 보행거리(walking distance)나 최대산소섭취량(peak oxygen consumption)을 이용하여 평가한 운동능력(exercise tolerance)과 더불어 체중 감소, 동맥혈산소분압 감소 등은 COPD 환자의 사망률 증가와 관련 있는 요인이다. 앞서 언급한 대부분의 변수를 조합하여 COPD의 중증도를 평가할 수 있는 비교적 간단한 방법이 제시되었는데, 대표적인 예가 BODE 지표이다. BODE 지표는 체질량지수(body mass index, BMI), 기류제한(obstruction of airflow), 호흡곤란(dyspnea), 6분 보행거리로 평가한 운동능력(exercise)으로 구성된 복합점수로서, 각 항목을 단독으로 사용하는 것보다 생존율을 예측하는 데 훨씬 더 좋은 지표이다<sup>32</sup>. 좀 더 간단한 평가도구로 운동검사가 포함되지 않은 다른 방법도 있으나, 질병 중증도와 실제 임상에서 사용하는 데 적합한지에 대한 유효성 평가가 필요하다<sup>33,34</sup>.

#### 6) 기타

기류제한이 없는 일부 환자에서 COPD에서 발견되는 것과 동일한 폐기종, 공기결립, 기도 벽 비후와 같은 구조적 변화가 영상소견에서 나타나는 경우가 있다. 이러한 환자는 호흡기 증상이 악화되기도 하고 장기적으로 호흡기계 약물로 치료가 필요한 경우도 있다. 이러한 환자는 급성 또는 만성 기관지염이 있는지, 천식의 지속형태인지, 현재로는 COPD 정의에 합당하지 않으나 앞으로 COPD로 진행될 수 있는 조기증상인지 분명하지 않지만 지속적인 연구가 필요하다.

### III

## 천식 및 COPD의 중복증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome - ACOS)

- ACOS는 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다.
- ACOS 환자들은 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 나쁘고, 잦은 악화를 경험하며 사망률이 높다.
- 현재까지 ACOS의 효과적인 치료에 대한 근거가 부족하다.

### 1. 정의

천식 및 COPD 중복증후군(ACOS, asthma-COPD overlap syndrome)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다<sup>35-37</sup>. 즉, 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 폐기종, 지속적인 기류제한을 함께 갖는 증후군이다. 두 질환은 기도염증이라는 공통된 병태생리를 가지고 있다<sup>38</sup>. 40세 이상, 특히 노인에서는 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 기도질환 환자를 천식과 COPD로 구분하기가 쉽지 않다.

표 2-5. 천식, COPD, ACOS의 흔한 임상특징

	천식	COPD	ACOS
발생 시기	대체로 아동기에 발생하지만, 어느 연령에서나 발생할 수 있음	대체로 >40세	대체로 ≥40세이지만, 아동기 혹은 이른 성인기에서도 증상이 발생할 수 있음
호흡기 증상의 양상	시간에 따라 다양함(날마다, 혹은 좀 더 긴 기간에 걸쳐), 종종 활동에 제한이 있음 중증 운동, 감정변화, 먼지 혹은 알레르기 항원 노출에 의해 유발	만성적이고 대체로 지속적임, 특히 운동 시, 더 좋은 날도 있고 더 나쁜 날도 있음	운동성호흡곤란을 포함한 호흡기 증상은 지속적이거나 가변성이 현저할 수 있음
폐기능	현재 그리고/혹은 과거의 가변적 기류제한 (예: 기관지확장제 가역성, 기도 과민성)	치료 후 FEV <sub>1</sub> 이 호전될 수 있으나, 기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7은 지속	기류제한이 완전히 가역적이지는 않으나 종종 현재 혹은 과거의 가변적 기류제한
증상 사이의 폐기능	정상일 수 있음	지속적인 기류제한	지속적인 기류제한
과거력/가족력	다수의 환자가 아동기에 알레르기나 천식의 과거력 그리고/혹은 천식 가족력 있음	유해입자와 가스에 노출 과거력(주로 흡연과 생체연료)	과거에 의사에 의해 천식 진단받은 적 있음, 알레르기 과거력, 천식 가족력 그리고/혹은유해입자 노출 과거력 있음
경과	저절로 혹은 치료로 호전되나 고정된 기류제한이 발생할 수 있음	일반적으로, 치료에도 불구하고 수년에 걸쳐 서서히 진행됨	증상이 치료에 의해 부분적이거나 유의하게 감소됨 일반적으로 진행되며 치료가 필요함
흉부X선 사진	대체로 정상	심한 과팽창과 COPD의 다른 변화들이 보임	COPD와 유사
급성악화	급성악화가 발생하나, 급성악화의 위험은 치료에 의해 상당히 감소됨	치료에 의해 감소될 수 있음. 동반질환이 있을 경우 장애에 기여	급성악화가 COPD보다 더 흔할 수 있으나 치료에 의해 감소됨 동반질환이 장애에 기여할 수 있음
전형적인 기도 염증	호산구 그리고/혹은 중성구	가래 중성구, 기도 림프구, 전신적 염증 있을 수 있음	가래에서 호산구 그리고/혹은 중성구

표 2-6. 천식, COPD, ACOS 감별점

천식에 가까움	COPD에 가까움
<input type="checkbox"/> 20세 이전 발생	<input type="checkbox"/> 40세 이후 발생
<input type="checkbox"/> 분, 시, 날에 따라 증상이 달라짐 <input type="checkbox"/> 밤이나 이른 아침에 증상이 악화됨 <input type="checkbox"/> 운동, 감정변화, 알레르기항원에 대한 노출에 의해 증상 유발	<input type="checkbox"/> 치료에도 불구하고 지속 <input type="checkbox"/> 좋거나 나쁜 날이 있지만 항상 매일의 증상과 운동성호흡곤란이 있음 <input type="checkbox"/> 유발인자에 관계 없이 호흡곤란 발생에 앞서 만성적 기침, 가래 있음
<input type="checkbox"/> 가변적 기류제한 (폐활량, 최대호기유량)	<input type="checkbox"/> 지속적 기류제한(기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7)
<input type="checkbox"/> 정상	<input type="checkbox"/> 비정상
<input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의사에 의한 천식 진단 <input type="checkbox"/> 천식이나 다른 알레르기 질환가족력	<input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의한 COPD, 만성 기관지염, 혹은 폐기종 진단 <input type="checkbox"/> 위험인자에 심한 노출: 흡연, 생체연료
<input type="checkbox"/> 시간 경과에 따른 증상 악화 없음. 증상은 계절 혹은 해에 따라 가변적임 <input type="checkbox"/> 저절로 호전되거나 기관지확장제나 흡입스테로이드제에 대해 수주에 걸쳐 호전	<input type="checkbox"/> 증상은 시간 경과에 따라 서서히 악화됨(수년에 걸쳐 진행) <input type="checkbox"/> 속효성기관지확장제는 제한된 증상 호전만을 제공
<input type="checkbox"/> 정상	<input type="checkbox"/> 심한 과팽창
<p><b>기도질환의 증후군적 진단: 표 2-6 사용법</b>                      천식과 COPD를 가장 잘 감별해 주는 특징을 나열함. 한 환자에 대해 해당사항에 대해 박스에 체크했을 때 천식이나 COPD에 대해 3가지 이상 해당하면, 그 진단을 시사함. 양쪽 수가 비슷하다면, ACOS를 고려해야 함</p>	

그럼에도 불구하고 천식, COPD, ACOS의 흔한 특징들은 구분이 가능하며 천식과 COPD의 감별 진단 및 ACOS의 가능성을 가능해 볼 수 있는 특징들을 표 2-5, 표 2-6에 제시하였다.

## 2. 진단기준

연구자 합의를 바탕으로 한 여러 가지 진단기준이 제시되어 있으나 연구자마다 조금씩 다르며 아직까지 일반적으로 통용되는 진단기준은 없다<sup>36,37,39</sup>. 폐기능 검사를 기준으로 하면, 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7인 비가역성 기류

표 2-7. 천식, COPD, ACOS에서의 폐활량 측정

폐활량 변수	천식	COPD	ACOS
기관지확장제 투여 전 혹은 후 FEV <sub>1</sub> /FVC 정상	진단에 적합	진단에 적합하지 않음	만성적 기류제한의 다른 증거가 없다면 적합하지 않음
기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7	기류제한을 가리키나, 저절로 혹은 치료 후 호전될 수 있음	진단에 필요함(GOLD)	대체로 있음
FEV <sub>1</sub> ≥80%	진단에 적합(천식조절이 잘 되거나 증상 사이에)	기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7이라면 경증 기류제한(GOLD A 혹은 B)	경증 ACOS 진단에 적합
FEV <sub>1</sub> <80%	진단에 적합 천식악화의 위험 요인	기류제한 중증도의 지표이며, 향후 급성악화 및 사망에 대한 위험 요인	기류제한 중증도의 지표이며, 향후 급성악화 및 사망에 대한 위험 요인
기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> ≥12%이면서 ≥200 mL 증가(가역적 기류제한)	천식 경과 중 흔하나, 잘 조절되거나 조절제 사용 시에는 나타나지 않을 수 있음	흔하며 FEV <sub>1</sub> 이 낮다면 더욱 가능성이 높으나, ACOS 또한 고려해야 함	흔하며 FEV <sub>1</sub> 이 낮다면 더욱 가능성이 높으나, ACOS 또한 고려해야 함
기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> >12%이면서 >400 mL 증가(현재한 가역성)	천식 확률 높음	COPD에서는 흔하지 않음 ACOS를 고려해야 함	ACOS 진단에 적합함

제한을 보이면서 메타콜린 혹은 만니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다<sup>36</sup>. ACOS의 폐활량측정법 소견을 천식, COPD와 비교하여 표 2-7에 제시하였다. 연구자들마다 ACOS 진단기준을 다르게 제시하고 있으나 천식과 COPD의 특징을 함께 가진다는 것을 바탕으로, 주 진단기준으로 40세 이상에서 지속적인 기류제한(기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7 혹은 LLN), 10갑년 이상의 흡연력, 과거 천식 병력, 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub> >400 mL 증가 등을, 부 진단기준으로 총 IgE >100 IU 혹은 아토피 과거력, 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>이 2회 이상 ≥12%이면서 ≥200 mL 증가, 말초혈액 호산구수 >5% 혹은 ≥300/μL 등을 제시하였다<sup>37,40</sup>. 따라서, 이와 같은 소견을 보일 때 ACOS를 고려해 볼 수 있다.

### 3. 유병률과 위험인자

ACOS의 유병률에 대해서는 연구가 많지 않은 편이며 연구마다 ACOS의 정의가 달라 아직까지 정확한 유병률을 제시하는 데 한계가 있다. 현재까지 연구 결과에서 공통적으로 관찰되는 점은 ACOS의 유병률이 결코 낮지 않다는 것이다. 문헌마다 차이는 있지만 폐쇄성 폐질환 환자 중 ACOS의 유병률은 약 15~55%이며<sup>36</sup>, 나이와 성별에 따라 차이가 있다. ACOS 발병의 위험인자로는 10갑년 이상의 흡연, 아토피, 유년기의 중증천식, 고령 등이 있다<sup>36,39</sup>. 고령에서 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 두 질환의 감별이 어려우며, 많은 환자들이 ACOS의 소견을 보인다.

### 4. 병태생리

천식은 알레르기 반응을 기본으로 하는 호산구성 염증 질환이고, COPD는 흡연 등의 독성물질 노출에 의한 호중구성 염증 질환이다. 그러므로 천식과 COPD는 여러 가지 검사들에 의해 차이점을 보이게 된다(표 2-8). 하지만 이런 각각의 특징들이 반대의 질환에서도 흔하게 관찰될 수 있다. 담배를 피우는 천식 환자의 경우 기도에서 호중구성 염증 반응이 흔하게 관찰되고, 이런 환자들은 스테로이드제에 의한 치료 반응이 떨어진다. 또한 COPD 급성 악화 환자에서 호산구성 염증 반응이 관찰되기도 한다. 따라서 두 질환의 병태생리가 상당 부분 중복됨을 알 수 있다. 또한 기본적으로 두

표 2-8. 천식과 COPD 감별 시 사용되는 특수 검사

	천식	COPD
폐기능		
폐확산능(DL <sub>CO</sub> )	정상(혹은 약간 상승)	감소된 경우가 많음
동맥혈가스	악화 사이에는 정상	심한 경우 악화 사이에 만성적으로 비정상일 수 있음
기도과민성	천식과 COPD를 감별하는 데 자체로는 유용하지 않으나, 정도가 심한 경우 천식에 가까움	
영상		
고해상 CT	대체로 정상이나 공기걸림과 기관지벽 비후 소견 보일 수 있음	공기걸림 혹은 폐기종을 나타내는 저음영 영역을 정량화할 수 있음. 기관지벽 비후와 폐고혈압의 특징적 소견들이 보일 수 있음
염증 표지자		
아토피 관련 검사 (특히 IgE, 피부 단자 검사)	천식 가능성을 다소 증가시킴 진단에 필수적이지는 않음	유병률에 따름 COPD를 배제 못함
호기산화질소(FENO)	비흡연자에서 >50 ppb일 경우 호산구성 기도 염증을 시사함	대체로 정상 현재 흡연가에서 낮음
혈액 호산구 증가증	천식진단을 시사함	악화 시 포함해서 있을 수 있음
가래 염증세포 분석	감별진단에서의 역할은 정립되지 않았음	

질환 모두 폐쇄성 폐질환이라는 공통된 특징을 가지고 있다. 기도 염증, 기류제한 그리고 기도과민성과 같은 특징들은 천식과 COPD에서 공통적으로 보이는 특징들이다. 이러한 사실들을 종합해 보면 ACOS 환자들은 천식과 COPD에서 보일 수 있는 흔한 병태생리가 중복되어 나타날 것으로 생각할 수 있다.

## 5. 임상양상

기존의 연구에서 ACOS 환자들의 임상 양상은 각각의 질환에 비해 나쁜 편이다. 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 낮으며<sup>41,42</sup>, 잦은 악화를 경험한다<sup>42,43</sup>. 또한 ACOS가 아닌 COPD 환자와 비교해도 훨씬 더 자주 응급실을 방문하고 자주 입원하며, 의료비 지출도 많다<sup>42,44</sup>. 미국 NHANES III 대상 환자를 수년간 추적관찰한 결과 천식이나 COPD 환자에 비해 사망률이 높다<sup>45</sup>. 한편 다른 연구에서는 COPD 환자에 비해 ACOS 환자에서 사망률이 낮은 것으로 보고되어<sup>37</sup>, ACOS에 대한 연구대상자나 정의에 따라 사망률에 차이가 있는 것으로 보인다.

## 6. 치료

천식 또는 COPD 환자들에 대한 약물 임상시험에서 ACOS 환자들은 제외된다. 따라서, ACOS 환자들을 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구는 없는 실정이며 효과적인 약물치료에 대한 근거가 부족하다. 일반적으로 ACOS 환자는 흡입스테로이드의 투여를 고려해야 하며 천식환자의 치료와 비슷하게 증상조절, 폐기능 및 가래 호산구 유무에 따라 용량을 조절해야 한다. 또한 증상이 조절되지 않는 심한 ACOS 환자는 흡입스테로이드+흡입지속성베타작용제+흡입지속성항콜린제의 3제요법을 고려할 수 있다. ACOS 환자들에서 흡입스테로이드를 갑자기 중단하면 일부 환자들에서 악화가 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 하지만, 흡입스테로이드가 ACOS 환자의 악화 발생을 줄이고 생존율을 증가시키는데 대한 근거가 부족하며, 폐렴 발생과의 연관성에 대한 근거도 부족하다. ACOS 환자들에서 흡입지속성베타작용제 단독사용이 사망 위험을 증가시키는데 대해서도 주의 깊은 관찰과 추가연구가 필요하다.

천식환자에서 흡입스테로이드는 이환율과 사망률 감소에 가장 중요한 약제이기 때문에 천식이나 ACOS 가능성이 높고 순수한 COPD의 가능성이 불확실할 경우 천식 진료지침에 따라 흡입스테로이드 +/- 흡입지속성베타작용제 사용을 추천하며, 흡입 지속성베타작용제의 단독 사용은 피한다. 순수한 COPD 가능성이 높은 경우는 흡입지속성베타작

용제/ 흡입지속성항콜린제 +/- 흡입스테로이드 사용을 추천하며, 흡입스테로이드의 단독 사용은 피하는 것이 좋다. 치료에 반응이 없거나 증상이 지속되는 경우, 진단이 불확실한 경우, 비정상적인 증상과 징후가 있는 경우, 치료에 영향을 줄 만한 동반질환이 있는 경우에는 전문가에게 의뢰한다.

ACOS 악화의 치료에 대한 연구는 아직 없으므로 현재로서는 천식과 COPD 악화 치료 지침에 근거하여 상황에 따라 결정한다.

천식 치료제로 사용되는 항류코트리엔제는 2~6주간 사용하여 임상적 반응이 명백하게 없거나 FENO가 50% 이상 감소하지 않으면 중단한다. 저용량의 테오필린의 투여는 스테로이드 저항성을 줄일 목적으로 혈장 농도를 낮게(<5~10 mg/L) 유지하면서 사용해볼 수 있으나 2~6주간 사용하여 임상적 호전이 없으면 중단한다.

전신 스테로이드가 필요하면 시험적 투여를 하여 반응이 있는 경우(증상조절, FENO >50% 이상 감소, FEV<sub>1</sub> >5% 이상 증가), 저용량으로 유지해볼 수 있다.

천식 치료제인 항 IgE 항체(오말리주맙: Omalizumab) 및 COPD 치료제로 사용되는 roflumilast는 추가 연구가 필요하며 전문가가 판단하여 투여 여부를 결정해야 한다.

약물치료뿐만 아니라 금연, 호흡재활, 인플루엔자 및 폐렴구균 백신접종과 동반질환의 치료를 같이 병행해야 한다<sup>46</sup>.

흡연은 호흡기증상을 증가시키며 연간 FEV<sub>1</sub> 감소 정도를 가속화시키고, 흡입스테로이드와 전신스테로이드 치료 효과를 감소시키므로 금연을 강력하게 권고한다. 아토피가 있다면 알레르기항원 회피요법도 고려한다.

## IV 감별진단

COPD와 감별해야 할 질환을 표 2-9에 제시하였다.

표 2-9. COPD와 감별해야 할 질환

COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중년기에 시작</li> <li>• 증상이 느리게 진행</li> <li>• 장기간의 흡연력 또는 연기에 노출</li> </ul>
천식	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 어린 시절에 발병</li> <li>• 증상이 날마다 변함</li> <li>• 야간/새벽에 증상 악화</li> <li>• 알레르기, 비염, 습진 등이 있음</li> <li>• 천식의 가족력</li> </ul>
울혈성 심부전	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 흉부X선 검사로 심장비대, 폐부종 확인</li> <li>• 폐기능검사에 제한성장애로 나타나며 기류제한이 없음</li> </ul>
기관지확장증	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 다량의 화농성 가래</li> <li>• 일반적으로 세균감염과 연관</li> <li>• 흉부X선 사진으로 기관지확장, 기관지 벽의 비후 확인하며 CT로 확진</li> </ul>
결핵	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 흉부X선 검사를 통한 폐 침윤 혹은 결절성 병변</li> <li>• 결핵균 도말 및 배양으로 확인</li> </ul>
폐쇄성기관지염(bronchiolitis obliterans)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 어린 시절에 발병, 비흡연자</li> <li>• 류마티스성 관절염 혹은 증기(fume) 노출력</li> <li>• 폐 또는 골수 이식 후 발생</li> <li>• CT 촬영을 통해서 호기 시 음영 감소 부위 확인</li> </ul>
미만성 세기관지염	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 대부분 남성이고 비흡연자</li> <li>• 거의 만성 부비동염 동반</li> <li>• 흉부X선 사진과 고해상 CT 촬영을 통해서 미만성 소엽 중심성 결절과 과다팽창 확인</li> </ul>

※ 위 특징은 각 질환에 특징적이지만 필수적인 것은 아니다. 예를 들면 전혀 흡연 경험이 없는 사람에게 COPD가 있을 수 있고 천식이 성인이나 노인에게 발생할 수 있다.

1. Choi JK, Paek D, JO L. Normal predictive values of spirometry in Korean population. *Tuberc Respir Dis* 2005;58(0):230-42.
2. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434-40. [published Online First: 2002/05/15]
3. Lee S, Lee JS, Song JW, et al. Validation of the Korean version of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) and Dyspnea-12 Questionnaire. *Tuberc Respir Dis* 2010;69(0):171-76.
4. Burge PS, Calverley P, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj* 2000;320(7245):1297-303.
5. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009;6(1):59-63.
6. Burge S, Wedzicha J. COPD exacerbations: definitions and classifications. *European Respiratory Journal* 2003;21(41 suppl):46s-53s.
7. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet* 2007;370(9589):786-96.
8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2010;363(12):1128-38.
9. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2009;374(9696):1171-78.
10. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respiratory research* 2009;10(1):59.
11. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The lancet Respiratory medicine* 2015;3(6):435-42.
12. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71(2):118-25.
13. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4(5):390-98.
14. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest Journal* 2005;128(4):2099-107.
15. Wagner P. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *European Respiratory Journal* 2008;31(3):492-501.
16. Casaburi R, Gosselink R, Decramer M, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159(4 II)
17. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, et al. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *American Review of Respiratory Disease* 1990;141(3):613-17.
18. Skillrud DM, Offord KP, MILLER RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary diseaseA prospective, matched, controlled study. *Annals of internal medicine* 1986;105(4):503-07.
19. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *European Respiratory Journal* 2005;25(4):618-25.
20. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Annals of internal medicine* 1987;106(4):512-18.
21. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal* 2008;32(4):962-69.
22. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73. doi: 10.1056/NEJMoa030287 [published Online First:

2003/05/22]

23. Durham MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Annals of the American Thoracic Society* 2015;12(3):349-56. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-365OC [published Online First: 2015/01/09]
24. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *The European respiratory journal* 2004;23(1):28-33. [published Online First: 2004/01/24]
25. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;167(4):544-9. doi: 10.1164/rccm.200206-583OC [published Online First: 2002/11/26]
26. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187(4):382-6. doi: 10.1164/rccm.201209-1596OC [published Online First: 2012/12/25]
27. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;194(12):1483-93. doi: 10.1164/rccm.201508-1653OC [published Online First: 2016/06/23]
28. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(3):213-22. [published Online First: 1999/05/18]
29. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *The European respiratory journal* 2007;29(3):535-40. doi: 10.1183/09031936.00071506 [published Online First: 2006/11/17]
30. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *Journal of physiotherapy* 2013;59(3):169-76. doi: 10.1016/s1836-9553(13)70181-4 [published Online First: 2013/07/31]
31. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140(2):331-42. doi: 10.1378/chest.10-2521 [published Online First: 2011/01/29]
32. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2004;350(10):1005-12.
33. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180(12):1189-95.
34. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *The Lancet* 2009;374(9691):704-11.
35. Feldman C. Bronchiectasis: new approaches to diagnosis and management. *Clinics in chest medicine* 2011;32(3):535-46.
36. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64(8):728-35.
37. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, et al. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *CHEST Journal* 2016;149(1):45-52.
38. Bleecker ER. Similarities and differences in asthma and COPD: the Dutch hypothesis. *Chest Journal* 2004;126(2\_suppl\_1):93S-95S.
39. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert review of clinical pharmacology* 2013;6(2):197-219.
40. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma – COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *European Respiratory Journal* 2016;48(3):664-73.
41. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *Journal of Asthma* 2011;48(3):279-85.
42. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0136065.
43. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respiratory research* 2011;12(1):127.
44. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;11(2):163-70.

45. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the US population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011;8(6):400-07.
46. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, et al. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age and ageing* 2011;40(1):42-49.

## 안정 시 COPD 치료

- I. 서론
- II. 약물 치료
- III. 비약물 치료
- IV. 조기 COPD 치료 전략
- V. 추적 관찰
- VI. 수술 전 평가 및 수술



## 요점

- 가군 환자: 증상 조절을 위해 흡입속효성기관지확장제를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- 가군 환자에서 흡입속효성기관지확장제를 처방 중 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우에는 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- 나군 환자: 흡입지속성항콜린제, 흡입지속성베타-2작용제 또는 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- 나군 환자에서 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제를 처방하는 중에 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 고려한다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함). 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 처방하는 중에 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 3제 병합요법을 고려한다.
- 다군 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거 표 3).
- 다군 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 처방하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 3제 병합요법을 고려한다.
- 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법은 천식이 중복되거나 혈중 호산구가 높은 군에서 고려한다.
- PDE4억제제는 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV<sub>1</sub> 값이 정상 예측치의 50% 미만의 경우 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우에 사용한다.

## I 서론

COPD 치료의 목표는 증상 완화, 운동능력 향상, 삶의 질 향상과 급성악화 감소, 질병진행 예방 및 사망률 감소에 있다. 원인이 있는 경우 이를 제거하고 규칙적인 병원 방문을 유도하여 위험인자, 병의 진행 정도, 약물 효과 및 부작용, 급성 악화, 동반 질환의 진행 정도를 평가하고 추적관찰해야 한다. 또한 COPD 환자가 건강한 생활을 유지할 수 있도록 영양, 육체적 활동, 재활 요법, 급성악화 시의 대처법 등에 대한 조언과 교육을 해야 한다. 흡연은 COPD의 가장 중요한 위험인자로 환자가 금연할 수 있도록 하고 작업장에서의 분진, 유해 가스에 노출되지 않도록 조언한다.

폐기능검사를 통해 확인된 기류제한 정도는 COPD 환자의 임상경과를 충분히 반영하지 못한다. 기류제한 이외에 환자의 증상과 삶의 질이 독립적으로 COPD 경과에 영향을 줄 수 있어 더 이상 폐기능만으로 환자의 중증도를 평가하지 않는다. 급성악화는 삶의 질을 낮추고 사망률을 증가시킬 뿐 아니라 FEV<sub>1</sub>의 연간 감소를 가속화시켜 환자의 상태를 점차 나빠지게 한다. 과거 1년간 2회 이상의 급성악화가 있었던 환자는 향후 급성악화가 발생할 가능성이 높아지고 악화력과 별도로 환자의 폐기능 저하가 심할수록 급성악화 빈도도 증가한다.

## 1. 기관지확장제

- 기관지확장제는 COPD 치료의 중심이며, 효과 및 부작용 등을 고려할 때, 흡입약제를 우선 사용한다. 급성 증상을 조절하기 위해서는 흡입속효성기관지확장제를 권고하며(근거수준: 중등도, 권고수준: 강함), 지속적인 증상이 있는 경우 흡입지속성기관지확장제를 권고한다(근거수준: 높음, 권고수준: 강함).
- FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 60% 이상이고, 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 mMRC 0~1단계 사이의 호흡곤란이나 CAT 10점 미만의 경미한 증상이 있는 환자는(가군 환자) 필요한 경우에만 흡입속효성기관지확장제를 권고한다(근거수준: 낮음, 권고수준: 강함).
- 흡입속효성기관지확장제 사용 중 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우에는 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제를 권고한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 60% 이상이고 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이나 CAT 10점 이상의 증상이 있는 환자는(나군 환자) 흡입지속성항콜린제, 흡입지속성베타-2작용제 또는 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 권고한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- 흡입지속성항콜린제 약제와 흡입지속성베타-2작용제 사이에 폐기능과 삶의 질 개선에 있어서 약제간에 우열은 없으나, 흡입지속성항콜린제의 사용이 흡입지속성베타-2작용제보다 급성악화의 빈도를 더욱 낮추는다. 따라서 급성악화를 경험하는 환자에서는 흡입 24시간지속성베타-2작용제보다 흡입지속성항콜린제의 사용을 권고한다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함, 근거표 1).
- COPD 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법이 흡입지속성기관지확장제(흡입지속성베타-2작용제, 흡입지속성항콜린제) 단독요법보다 폐기능, 삶의 질 향상과 급성악화를 줄이므로 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 2).
- FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 60% 미만이거나 지난 1년 동안 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 환자는(다군 환자) 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 3).
- 급성 악화의 위험성이 적은 안정 상태 환자에서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법보다 흡입지속성베타-2작용제(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 4) 혹은 흡입지속성항콜린제를 우선 고려한다(근거수준 낮음, 권고강도 강함, 근거표 5).

## 1) 소개

일반적으로 기도 평활근의 긴장도를 변화시켜서 FEV<sub>1</sub>을 포함한 폐기능을 개선하는 약제를 기관지확장제라고 말하며<sup>1</sup>, 베타-2작용제, 항콜린제, 메틸잔틴 약물 등이 여기에 속하고, 단독 또는 병용 사용할 수 있다. 기관지확장제는 COPD 치료의 중심이며 효과 및 부작용 등을 고려할 때, 흡입약제를 우선 사용하고 지속적인 증상이 있는 경우에는 속효성보다는 지속성기관지확장제 사용을 권장한다. 환자의 증상 완화, 운동능력, 삶의 질 향상과 급성악화의 감소에 도움을 주지만 FEV<sub>1</sub>의 연간 감소율 저하와 사망률 개선에 도움이 된다는 증거는 아직까지 없다<sup>2,4</sup>. 작용시간에 따라 속효성과 지속성으로 구분하며, 증상 발생을 예방하거나 줄이기 위해 필요 시 혹은 규칙적으로 사용한다. 흡입속효성기관지확장제의 효과는 대개 4~6시간 지속된다. 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제는 약제에 따라 12시간 또는 24시간 이상 약효가 지속된다(표 3-1).

기관지확장제는 COPD의 폐탄성력의 변화보다는 기도확장을 통해 호흡기류를 증가시킨다. 기관지확장제는 폐에서 공기를 내보내는 능력을 개선시켜서 안정 및 운동 시의 동적 과다팽창(dynamic hyperinflation)을 줄이며, 운동능력을 향상시킨다<sup>5,6</sup>. 하지만 FEV<sub>1</sub>의 개선 정도로 운동능력의 향상 정도를 예측할 수는 없다. 기관지확장제는 FEV<sub>1</sub> 개선을 기준으로 용량-반응 관계를 살펴볼 때, 용량 증가에 따른 효과가 상대적으로 작은 반면 약제의 독성은 약물 용량에 비례하여 증가한다<sup>7-9</sup>.

흡입약물을 사용하는 경우 약물이 효과적으로 전달되도록 사용방법에 대한 교육이 반드시 필요하다<sup>10</sup>. 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)를 사용하기 힘든 경우에는 흡입보조기(스페이서, spacer)가 도움이 될 수 있다. 네블라이저

**표 3-1. 우리나라에서 사용 가능한 흡입기관지확장제 종류 및 제형**

약제	흡입제형	네블라이저용 용액	작용시간(hour)
속효성베타-2작용제(SABA) Salbutamol (albuterol)	100 $\mu$ g/dose, 200 dose/ea (MDI)	2,5 mg/2,5 mL/A 5 mg/mL/vial	4~6
흡입지속성베타-2작용제(LABA) Indacaterol	150 $\mu$ g/capsule (DPI) 300 $\mu$ g/capsule (DPI)		24
속효성항콜린제(SAMA) Ipratropium bromide		250 $\mu$ g/mL/1 mL/A 500 $\mu$ g/2 mL/A	6~8
지속성항콜린제(LAMA) Tiotropium	18 $\mu$ g/capsule, 30 capsule/ea (DPI), 2,5 $\mu$ g/dose (soft mist inhaler)		24
Aclidinium	400 $\mu$ g/dose (DPI)		12
Umeclidinium	62,5 $\mu$ g/dose (DPI)		24

SABA: Short Acting Bronchodilator, LABA: Long Acting Bronchodilator, LAMA: Long Acting Muscarinic antagonist, MDI: Metered Dose Inhaler, DPI: Dry Powder Inhaler.

는 가격이 비싸고 적절한 유지관리가 필요하기 때문에 안정 시 치료에는 추천하지 않는다<sup>11</sup>.

## 2) 베타-2작용제

**(1) 작용기전 및 효과:** 베타-2교감신경 수용체를 자극하여 cyclic AMP를 증가시키고 기도평활근 수축을 억제한다. 흡입속효성베타-2작용제는 FEV<sub>1</sub>의 호전과 증상을 개선시킬 수 있어 증상 조절을 위해 필요 시 사용할 수 있다<sup>12</sup>. 흡입속효성제제를 규칙적으로 자주 사용하는 것보다 흡입지속성제제를 규칙적으로 사용하는 것이 안정 시 환자 치료에 더 효과적이다. 흡입지속성베타-2작용제로 이미 치료 중인 환자에게 추가적으로 고용량의 흡입속효성베타-2작용제를 사용하는 것은 근거가 부족하며, 부작용이 증가할 수 있어 권고하지 않는다. Formoterol 및 salmeterol은 폐기능과 삶의 질을 개선시키고 호흡곤란과 급성악화 빈도를 감소시킨다<sup>13-17</sup>. Indacaterol은 효과가 24시간 이상 지속되어 하루 한번 사용하는 흡입지속성베타-2작용제다. Indacaterol 150  $\mu$ g/d와 300  $\mu$ g/d는 formoterol, salmeterol보다 폐기능을 더 호전시켰다<sup>18-21</sup>. 또한 위약에 비해 호흡곤란 정도, 삶의 질, 운동 능력을 개선시키고 악화의 빈도를 줄였다<sup>22-28</sup>. Vilanterol과 olodaterol도 24시간 지속되는 흡입지속성베타-2작용제로서 위약에 비해 폐기능과 증상을 호전시키나<sup>27,29-31</sup>, 국내에는 아직 단독흡입제로 출시되지 않았다. 흡입지속성베타-2작용제들은 흡입지속성항콜린제인 tiotropium에 비해 증상, 삶의 질, 폐기능 개선 등은 동등한 효과를 보였으나<sup>25,28,32,33</sup> 급성악화 예방에는 낮은 효과를 보였다<sup>34-36</sup>.

### (2) 우리나라에서 사용가능한 종류, 제형 및 용량(표 3-1 참조)

- ① 흡입속효성제제 - salbutamol (albuterol)
- ② 흡입지속성제제 - indacaterol

**(3) 부작용:** 교감신경 자극으로 안정 시 빈맥이 발생할 수 있고, 감수성이 있는 환자에서는 심부정맥이 악화될 수 있다. 투여 경로에 상관없이 고용량으로 치료받는 노인에서 진전(tremor)이 발생할 수 있다. 또한 저칼륨혈증이 발생할 수 있는데 이노제를 함께 사용하는 경우에 더 발생한다<sup>37</sup>. 임상적 의미는 명확하지 않으나 약제 투여 후 경미한 동맥혈 산소분압 저하가 일어날 수 있다<sup>38,39</sup>. 약물을 계속 사용하는 경우 속성내성(tachyphylaxis)이 발생할 수 있다. 천식과는 달리 현재까지의 연구결과 COPD 환자에서 흡입베타-2작용제 사용이 사망률을 증가시킨다는 증거는 없다. Indacaterol은 위약에 비해 기침 호소 환자가 증가(24% vs 7%)하는 것 이외에 비슷한 안정성을 가지고 있다<sup>18-20,28,33,40</sup>.

### 3) 항콜린제

**(1) 작용기전 및 효과:** 항콜린제는 기도 평활근의 M3 무스카린성 수용체(muscarinic receptor)에 대한 아세틸콜린의 기관지 수축 효과를 차단한다<sup>41</sup>. 또한, ipratropium과 oxitropium같은 흡입속효성항콜린제는 잠재적으로 미주신경을 통해 기관지 수축을 유발시킬 수 있는 억제성 신경 수용체 M2를 차단한다<sup>42</sup>. Tiotropium, aclidinium, glycopyrronium bromide 및 umeclidinium과 같은 흡입지속성항콜린제는 M3 무스카린성 수용체에 대한 결합 연장 및 M2 무스카린성 수용체와의 빠른 해리를 통해 기관지 확장제의 효과 지속 시간을 연장시킨다<sup>41</sup>.

무작위 대조 연구에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면 흡입속효성항콜린제인 ipratropium의 단독 요법은 폐기능, 건강 상태, 경구 스테로이드의 필요성 측면에서 흡입속효성베타-2작용제에 비해 큰 이점을 보여주지 못하였다<sup>43</sup>. 흡입지속성 항콜린제 중, tiotropium과 umeclidinium은 하루에 1회 투여하고, aclidinium은 하루에 2회 투여하며, glycopyrronium은 나라에 따라 하루에 1회 혹은 2회 투여한다<sup>41,44</sup>. 흡입지속성항콜린제(tiotropium) 요법은 증상과 건강 상태를 개선시킨다<sup>41,45</sup>. 또한 호흡재활 효과를 향상시키고<sup>46,47</sup>, 급성악화 및 급성악화 관련 입원을 줄여준다<sup>45</sup>. 임상 시험 결과 흡입지속성항콜린제(tiotropium) 요법이 흡입지속성베타-2작용제 요법에 비해 급성 악화를 감소시킨다<sup>34,48</sup>. COPD 환자 5,993명을 대상으로 한 장기간 임상 시험에서 다른 표준 치료에 tiotropium을 추가한 요법이 폐기능 감소율에 유의한 영향을 미치지 못한 것으로 보고하였다<sup>49</sup>.

#### (2) 우리나라에서 사용 가능한 종류, 제형 및 용량(표 3-1 참조)

- ① 흡입속효성제제 - ipratropium bromide
- ② 흡입지속성제제 - tiotropium bromide, umeclidinium bromide, aclidinium bromide

**(3) 부작용:** 흡입항콜린제는 흡수가 잘 안되기 때문에 아트로핀에서 관찰되는 전신 반응이 잘 나타나지 않는다<sup>41,50</sup>. 흡입항콜린제는 치료 용량의 범위가 넓어 상대적으로 안전하게 사용할 수 있다. 주된 부작용은 구강 건조증이다<sup>42,51</sup>. 배뇨장애가 보고되었으나 인과 관계는 명확하지 않다<sup>52</sup>. Ipratropium 사용자의 경우 쓴 맛이나 금속 맛을 호소하기도 한다. 규칙적으로 ipratropium을 사용하는 경우 심혈관계 위험을 일부 증가시킨다는 보고가 있다<sup>53,54</sup>. COPD 환자를 대상으로 한 대규모 장기간 임상 시험은 다른 표준 치료에 tiotropium을 추가한 요법이 심혈관계 위험에 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다<sup>49</sup>. Respimat 용기를 이용한 tiotropium 약제가 안전성에 대한 우려가 있었지만<sup>55</sup>, TIOSPIR 연구에서 tiotropium 핸드할러와 비교하여 Respimat soft mist inhaler를 통한 tiotropium의 사용은 사망률과 급성악화의 빈도에서 차이를 보이지 않았다<sup>56</sup>. 다른 흡입지속성항콜린제에 대한 안전성 정보가 적지만 부작용 비율은 낮고 일반적으로 비슷하다. 안면 마스크를 사용하여 흡입항콜린제를 사용하는 경우 눈에 직접 접촉되면 급성 녹내장을 악화시킬 수 있다<sup>57-59</sup>.

### 4) 메틸잔틴

**(1) 작용기전 및 효과:** 테오필린은 non-selective phosphodiesterase 억제제로 기관지 확장 작용 외에 횡격막 근력 강화, 기관지 섬모운동 개선과 심박출량을 증가시키는 효과가 있다. 그러나 심혈관계 부작용 및 다른 약제와의 상호작용이 있으며, 기관지확장 효과가 약해 흡입기관지확장제 약물을 사용할 수 없는 상황에서만 제한적으로 사용한다<sup>60</sup>.

흡입지속성베타-2작용제와 병용 시에는 FEV<sub>1</sub>과 호흡곤란이 의미있게 호전되었으며<sup>61</sup>, 저용량 테오필린을 투여하는 경우 급성악화는 감소시켰으나 폐기능의 개선은 보이지 않았다.

**(2) 부작용:** 메틸잔틴의 독성은 용량의존적이며, 치료 농도 범위가 좁다. 문제가 되는 독성작용으로는 심방 및 심실 부정맥(간혹 치명적), 대발작 간질(예전의 간질 발작 병력과 무관하게 나타날 수 있음) 등이 있다. 좀더 흔하지만 중하지 않은 부작용으로는 두통, 불면, 오심, 속쓰림 등이 있는데, 이러한 부작용들은 혈청 내 치료농도 범위 내에서도 나타날 수 있다. 또한 널리 사용되는 다른 약제들(디곡신, 와파린 등)과 상호작용이 있다(표 3-2).

**표 3-2. 테오필린 약물 대사에 영향을 미치는 약제 및 생리적 변수**

테오필린 용량을 증가시켜야 하는 경우	테오필린 용량을 감소시켜야 하는 경우
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 흡연</li> <li>• 항경련제</li> <li>• Rifampicin</li> <li>• Alcohol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 고령</li> <li>• 동맥혈 저산소혈증(PaO<sub>2</sub>&lt;45 mmHg)</li> <li>• 호흡성 산증</li> <li>• 유허성심부전</li> <li>• 간경화증</li> <li>• Erythromycin</li> <li>• Quinolone 항생제</li> <li>• Cimetidine</li> <li>• 바이러스 감염</li> </ul>

### 5) 기관지확장제 병합요법(combination bronchodilator therapy)

서로 다른 작용기전과 작용기간을 가진 기관지확장제를 병용하면, 단일 기관지확장제의 용량을 증가시켜 사용하는 것보다 부작용의 위험은 줄이면서 기관지 확장 효과는 상승시킬 수 있다<sup>62</sup>. 흡입속효성베타-2작용제와 흡입속효성항콜린제의 병합요법은 각 약제를 단독으로 사용한 경우보다 FEV<sub>1</sub>과 증상이 개선되었다<sup>63</sup>. 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제가 하나의 흡입기로 개발되어 여러 약제가 사용되고 있다. 흡입지속성기관지확장제 병합요법은 위약보다 폐기능을 증가시키며<sup>62</sup>, 단일 흡입지속성기관지확장제 사용과 비교에서 폐기능 상승 효과를 나타낸다<sup>64,65</sup>. 흡입지속성기관지확장제 병합요법은 위약이나 단일 흡입지속성기관지확장제보다 호흡곤란 개선, 삶의 질 개선과 급성악화의 빈도를 감소시켰다<sup>66,68</sup>. 급성악화의 과거력이 있는 환자들을 대상으로 한 연구에서 흡입지속성기관지확장제 병합요법은 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2-작용제 복합요법에 비해 급성악화를 감소시켰다<sup>68</sup>.

## 2. 스테로이드

- 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법은 천식이 중복되거나 혈중 호산구가 높은 군에서 고려한다.
- 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법을 처방하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 3제 병합요법을 고려한다.
- 다군 COPD 환자에서 흡입스테로이드, 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 3제 병합요법이 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법보다 중등도 이상의 급성악화를 줄이고, 폐기능과 삶의 질 개선시킨다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 7).
- 다군 COPD 환자에서 흡입지속성베타-2작용제, 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제 3제병합요법이 흡입지속성항콜린제 치료보다 중등도 이상의 급성악화를 줄이고, 폐기능과 삶의 질 개선시킨다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 9).
- COPD 환자에게 흡입 및 경구스테로이드의 장기간 단독 사용은 권장하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함).

### 1) 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)

COPD의 국소, 혹은 전신 염증에 대한 흡입스테로이드 단독 사용의 효과에 대해서는 증거가 부족한 실정이며 논란이 있다. 일부 연구들에서 COPD에서 흡입스테로이드 단독 사용은 위약군에 비해서 폐기능 개선이나 급성악화의 감소에 효과를 보였지만 그 효과가 흡입지속성기관지확장제에 비해 우월하지 않으며 사망률의 감소에도 유의한 효과를 보이지 못하였다<sup>69,71</sup>. 또한 장기간 흡입스테로이드 치료는 지속적인 폐기능 감소의 개선을 보이지 못하였다<sup>72,73</sup>.

흡입스테로이드 국소 부작용으로 구인두 진균증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하면 전신적 부작용이 나타날 수 있으며 피부 멍, 부신 억제, 골밀도 감소 등이 있다. 또한 COPD 환자에서 흡입스테로이드는 폐렴의 발생을 증가시킨다<sup>74,76</sup>.

효과와 부작용을 고려할 때, COPD에서 흡입기관지확장제가 포함되지 않는 흡입스테로이드단독 투여는 천식을 동반

한 중복 증후군(overlap syndrome) 등 특수한 임상 상황에 한정되어야 한다.

## 2) 흡입스테로이드와 지속기관지확장제의 병합 요법(ICS and long acting bronchodilator combination)

병합요법(흡입지속성항콜린제, 흡입지속성베타-2작용제, 흡입스테로이드)은 FEV<sub>1</sub>이 60% 미만인 환자들에게 투여하였을 때, 증상완화, 폐기능과 삶의 질을 개선하며, 급성 악화의 빈도를 감소시킬 수 있다<sup>70</sup>. 중등도 이상이고 급성 악화가 있었던 COPD 환자에서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제(ICS/LABA) 복합제가 흡입지속성베타-2작용제 단독 치료에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시키고 급성 악화를 감소시킨다<sup>70,77,78</sup>. 사망률을 일차적 결과로 본 대규모 전향적 연구에서 ICS/LABA 복합제가 위약에 비해 사망률을 의미있게 감소시키지는 못했다<sup>70,79</sup>.

ICS/LABA 복합제는 tiotropium 단독치료보다 삶의 질 향상과 사망률의 감소가 있었으나 급성악화의 감소는 보이지 않았다<sup>80</sup>. 하지만 tiotropium 단독치료군에서 연구를 마치지 못하고 탈락한 환자수가 ICS/LABA 복합제군보다 유의있게 높아서 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다<sup>80,81</sup>. ICS/LABA 복합제와 tiotropium 3제병합요법은 tiotropium 단독치료보다 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다<sup>82,87</sup>. 그러나 사망률에는 차이가 없었고, 급성악화에 관한 결과는 연구마다 다양하여 향후 더 많은 연구가 필요하다<sup>88</sup>. 최근 연구에서 ICS/LABA 복합제와 Glycopyrronium bromide (흡입지속성항콜린제) 3제 병합요법이 tiotropium 단독치료보다 폐기능과 삶의 질을 향상시키고, 급성 악화를 감소시켰다<sup>89</sup>. 또한, ICS/LABA 복합제에 흡입지속성항콜린제를 추가한 3제 병합요법은 ICS/LABA 복합제보다 중등도 이상의 급성악화를 줄이고 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다<sup>90,91</sup>.

## 3) 경구용스테로이드(oral corticosteroid)

현재까지 장기간의 경구스테로이드 투여가 안정 시 COPD에 도움이 된다는 연구는 없다. 반면, COPD 환자에서 장기간 경구 스테로이드를 투여하는 경우 스테로이드 근병증을 유발하여 호흡 부전까지 야기할 수 있다<sup>70-72</sup>. 그 외의 부작용에 대한 전향적인 연구는 제한적이지만 기회감염, 쿠싱 증후군, 당뇨병, 부신기능 부전, 골다공증 등 일반적인 스테로이드 부작용이 발생할 것으로 예상되며, 영양 및 호흡 재활에도 부정적인 영향을 끼치고<sup>92,93</sup>, 일부에서는 오히려 높은 사망률을 보일 수도 있다<sup>94-96</sup>.

따라서 안정 시 COPD 환자에게 경구스테로이드는 추천하지 않는다. 그러나 충분한 치료에도 불구하고 증상이 지속되고 다른 선택이 없는 경우 경구스테로이드가 필요할 수 있으며, 이 경우 최소한의 용량으로 유지해야 한다.

## 3. Phosphodiesterase-4 (PDE4) 억제제

- PDE4 억제제는 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV<sub>1</sub> 값이 정상 예측치의 50% 미만의 경우 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우에 사용한다.
- FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 50% 미만이면 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서 흡입지속성베타-2작용제, 흡입스테로이드, PDE4 억제제 병합치료가 흡입지속성베타-2작용제와 흡입스테로이드 병합치료보다 중등도 이상의 급성악화를 줄이고, 폐기능과 삶의 질 개선에 효과적이다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 10).

### 1) 작용기전 및 효과

PDE4 억제제는 cAMP의 대사를 방해하여 세포내 cAMP 농도를 높이는데, 이는 항 염증 효과를 나타내고 또한 호중구의 이동과 화학 주성을 억제하는 효과도 있다<sup>97</sup>. Roflumilast는 선택적인 PDE4 억제제 중의 하나로 가래 호중구와 호산구를 감소시키는 항염증 작용이 확인되어 PDE4 억제제 중 처음으로 COPD 치료제로 허가 받은 약물이다<sup>98</sup>. 하루 한 번 복용하는 경구용 약제로 기관지 확장제가 아니지만 FEV<sub>1</sub>과 삶의 질 향상효과가 있다<sup>99-102</sup>.

폐기능 향상 효과는 여러 연구에서 환자의 중증도나 동반치료 약제에 상관없이 입증되었으나 악화 예방효과는 환자 특성에 따라 달라질 수 있다<sup>103-106</sup>. FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 50% 미만이면 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서

악화를 감소시킨다<sup>100,101</sup>. 흡입지속성기관지확장제를 투여받고 있는 중증 혹은 중등증 이상의 기류제한이 있는 환자에서 병합요법으로 roflumilast를 투약한 경우 흡입지속성기관지확장제만 투여한 경우보다 악화감소 효과가 있었다<sup>100,102</sup>. 최근 항염증제로 분류되는 ICS와의 병합요법에서 추가적인 악화 예방효과에 대한 연구 결과가 발표되었다. 기류제한이 중증 이상이면서 만성 기관지염 증상이 있고 지난해 악화가 2회 이상인 환자를 대상으로 ICS/LABA +/- tiotropium과 함께 roflumilast 혹은 위약을 추가한 군을 52주간 치료하였다. Roflumilast 추가 투여군에서 중등도 이상의 악화와 악화로 인한 입원률 감소 효과가 있었다<sup>107</sup>. 한편 유사한 환자군에서 시행된 다른 연구에서는 roflumilast 군에서 악화를 감소하는 경향은 보였으나 통계적 유의성에 이르지지는 못하였다. 하지만 전년도 악화가 3회 이상이거나 중증 악화가 1회 이상인 환자에서는 유의한 악화 예방효과를 보였다<sup>108</sup>.

국내 보험기준은 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV<sub>1</sub> 값이 정상 예측치의 50% 미만인 경우 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우에는 투여소견서 참조하여 인정한다.

## 2) 부작용

가장 흔한 부작용은 설사와 구역 증상이고 대부분 약물 치료의 초기에 발생한다. 체중감소는 평균 2 kg 정도이고 비만 환자(BMI > 30)에서 체중감소를 더 많이 볼 수 있으며 체중 변화는 초기 6개월 이내에 발생한다. 대부분 약물 중단 3개월 이내에 체중이 회복된다<sup>99-102,104,107,108</sup>.

## 4. 기타 약물적 치료

- 인플루엔자(근거수준: 높음, 권고강도: 강함)와 폐렴구균 백신(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함)은 모든 COPD 환자에게 접종해야 한다.
- COPD 환자에서 예방적 항생제는 권고하지 않는다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함).

### 1) 예방접종

모든 COPD 환자에게 인플루엔자 백신 접종을 권장한다<sup>109</sup>. COPD 환자에서 인플루엔자 백신은 입원이 필요한 하기도 감염과 사망을 감소시키며<sup>110-113</sup> 고령의 환자에서 더 효과적이다<sup>114</sup>. 고령의 COPD 환자가 인플루엔자 백신 접종을 받으면 허혈성심질환의 위험이 감소한다<sup>115</sup>.

65세 이상의 모든 COPD 환자에게 폐렴구균 백신 접종을 권장한다. 23가 폐렴구균 다당질백신(PPSV23)은 FEV<sub>1</sub> 40% 미만 혹은 동반질환(특히, 심장질환)들을 지닌 65세 미만 COPD 환자들의 지역사회획득 폐렴 발생이 감소한다<sup>116</sup>. 폐렴구균 단백결합 백신(PCV 13)은 접종 후 2년까지 PPSV23보다 동등하거나 우월한 면역성을 보인다<sup>117</sup>. 한 연구에서 PCV 13은 65세 이상의 성인에서 백신형 지역사회획득 폐렴과 침습성 폐렴구균질환의 예방에 유의한 효과가 있었으며, 이 효과는 최소 4년 이상 지속되었다<sup>118</sup>.

### 2) 항생제

1년 동안 azithromycin (250 mg/일 혹은 500 mg 주 3회) 혹은 erythromycin (500 mg 일일 2회)을 COPD 급성악화의 경향을 보이는 환자에게 투여했을 때 급성악화의 위험을 줄였다<sup>119-121</sup>. 그러나 azithromycin 투여는 항생제 내성과 청력 이상 빈도를 증가시킨다<sup>120</sup>. 잦은 악화를 동반한 만성기관지염 환자에게 moxifloxacin을 투여했을 때 급성악화 발생률을 감소시키지 못했다<sup>122</sup>. 현재 COPD 급성악화를 예방하기 위한 항생제 지속투여의 효과 혹은 안정성에 대한 1년 이상의 연구 결과는 없기 때문에 안정 시 COPD 환자에게 예방적 항생제 처방을 권장하지 않는다.

### 3) 점액용해제와 항산화제

점액용해제인 N-acetylcysteine이나 carbocysteine과 같은 약제는 항산화 효과를 가지며, 흡입 스테로이드제제를 사용하지 않는 환자에서 급성 악화를 감소시키고 건강상태를 조금 호전시켰다<sup>123,124</sup>.

### 4) 항염증약제

Statin 치료의 적응증(대사장애질환 혹은 심혈관질환)을 동반하지 않은 COPD 환자들에게 statin을 투여했을 때 COPD 급성악화를 예방하지 못했다<sup>125</sup>. 하지만 statin 치료의 적응증(대사장애질환 혹은 심혈관질환)을 가진 COPD 환자들에게 statin을 투여했을 때 COPD 급성악화와 사망률을 감소시켰다는 관찰연구가 있다<sup>126</sup>. 비타민 D의 보충이 COPD 급성악화를 감소시키지 못했다<sup>127</sup>.

### 5) 진해제

기침은 COPD 환자에게 불편한 증상이지만 중요한 방어적인 역할을 한다<sup>128</sup>. 따라서 안정 시 COPD 환자에게 진해제의 규칙적인 사용은 권장하지 않는다. 특히 코데인처럼 호흡 중추를 억제하는 마약류 진해제의 사용은 가능한 한 피하도록 하고, 부득이하게 사용하는 경우 각별히 주의해야 한다.

### 6) 혈관확장제

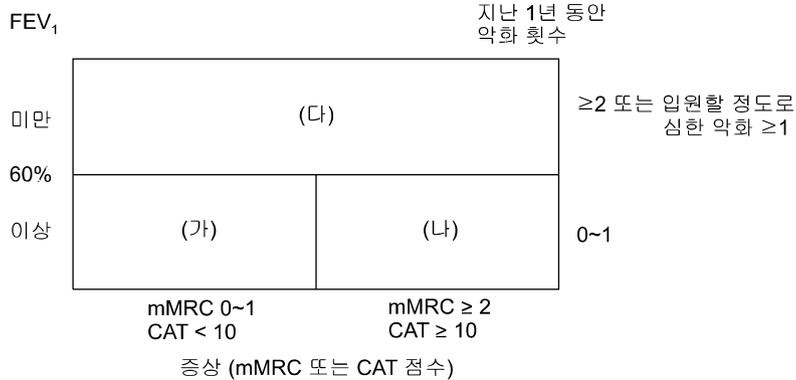
폐동맥고혈압은 COPD 환자의 예후에 나쁜 영향을 주며 현재까지 많은 혈관확장제 약물들이 연구되었으나, 그 결과는 실망적이다. COPD 환자의 저산소혈증은 폐 내 단락보다는 일차적으로 환기-관류 불균형에 기인한다. 혈관확장제는 저산소혈증에 의한 환기-관류 균형을 변화시켜 오히려 가스 교환을 악화시킬 수 있다<sup>129,130</sup>. 따라서 혈관확장제(흡입 nitric oxide, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, alpha-blockers)는 권고하지 않는다. Sildenafil은 COPD 환자의 재활효과를 향상시키지 못했으며 폐동맥압도 상승시켰다<sup>131</sup>. Tadalafil은 경증 폐고혈압을 지닌 COPD 환자의 운동능력 혹은 건강수준을 개선시키지 못했다<sup>132</sup>. 최근 원발성 폐동맥고혈압에 사용되는 혈관표적치료제(endothelin receptor antagonist, PDE5 억제제, prostanoid analogs)는 COPD와 연관된 폐고혈압 치료에 권고되지 않는다<sup>133</sup>.

### 7) 마약

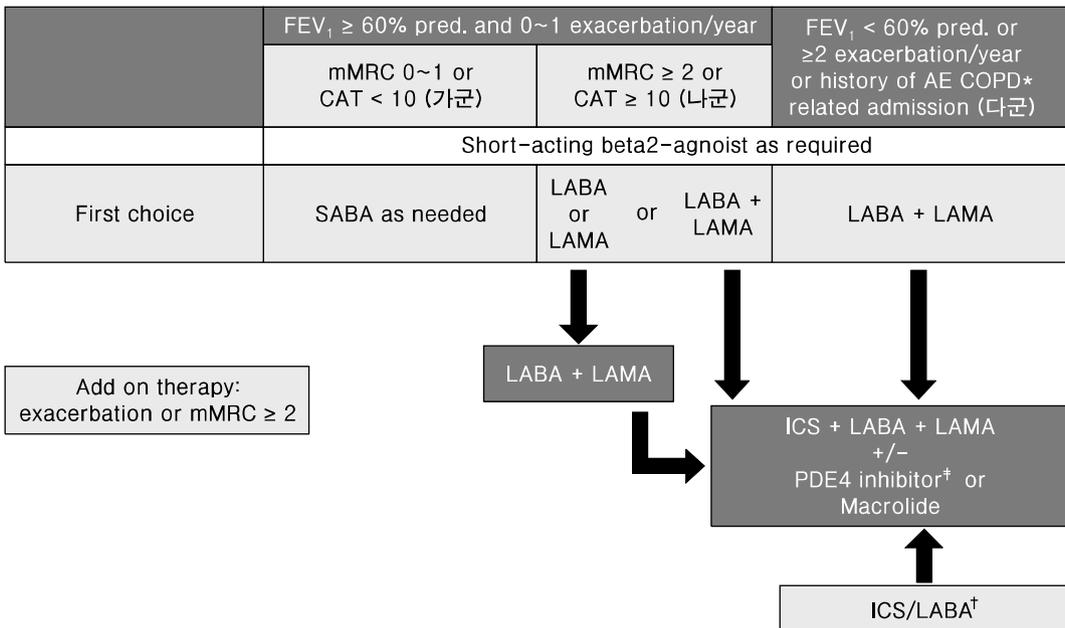
경구 및 정주 마약은 매우 심한 COPD 환자의 호흡곤란을 감소시키는 데 효과가 있지만, 심각한 이상반응을 초래할 수 있다<sup>134-139</sup>.

## 5. 각 군 환자별 약물 치료(그림 3-1, 3-2)

1) 가군 환자(FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 60% 이상이고, 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 mMRC 0~1단계 사이의 호흡곤란이나 CAT 10점 미만의 경미한 증상이 있는 환자)



**그림 3-1.** COPD 종합 평가(증상, FEV<sub>1</sub>, 악화). 가군: 위험 낮음, 증상 경함. FEV<sub>1</sub> 60% 이상이고 지난해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 0~1 (또는 CAT 점수가 10 미만)인 경우이다. 나군: 위험 낮음, 증상 심함. FEV<sub>1</sub> 60% 이상이고 지난해에 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 2 이상 (또는 CAT 점수가 10 이상)인 경우이다. 다군: 위험 높음. mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV<sub>1</sub>이 정상 예측치의 60% 미만이거나 지난 1년 동안 2회 이상 급성악화가 있었거나 COPD로 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.



**그림 3-2.** 안정 시 COPD의 약물 단계치료.

\*AE COPD: Acute exacerbation of COPD.

<sup>†</sup>Asthma overlap or high blood eosinophil

<sup>‡</sup>급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV<sub>1</sub> < 50% 정상예측치 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우

SABA: Short-Acting Beta2-Agonists, LABA: Long-Acting Beta2-Agonists, LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist.

흡입속효성기관지확장제의 경우 폐기능을 호전시키고 호흡곤란을 감소시키는 효과가 있어 일차 치료로 권장한다. 약물 치료에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 발생하거나 급성악화가 발생하는 경우 흡입지속성기관지확장제를 사용할 수 있다. 기존 환자만을 대상으로 진행된 연구는 거의 없기 때문에 기존 환자에 대한 치료 근거는 상당히 약하다.

## 2) 나균 환자(FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 60% 이상이고 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이나 CAT 10점 이상의 증상이 있는 환자)

흡입지속성기관지확장제의 사용을 일차 치료로 권장한다. 이 약물 군에는 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제가 있다. 두 약물의 효과를 비교한 무작위 연구에서 폐기능 증가, 증상 호전, 삶의 질 향상, 급성 악화 감소 등은 두 약물 사이에 차이가 없었지만 연구 기간이 12~24주로 상대적으로 짧아 장기간의 추가 연구가 필요하다. 따라서 나균 환자의 경우 흡입지속성베타-2작용제 혹은 흡입지속성항콜린제를 사용할 수 있으며 두 약물 간 우열은 없고 진료의사 및 환자의 선호에 따라 선택할 수 있다. 진단 당시 증상이 심한 경우 처음부터 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 병합하여 사용할 수 있다.

나균 환자에서 흡입지속성기관지확장제 단독 사용에도 불구하고 환자의 증상 호전이 없거나 악화가 발생하는 경우 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 병합요법을 권장한다. 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 같이 사용하는 경우 단독 사용 시보다 FEV<sub>1</sub> 증가, 호흡곤란의 감소와 삶의 질 향상을 보였다. 또한 단독제제에 비해 유의하게 악화를 줄이는 결과를 보였다. 병합요법이 단일요법에 비해 부작용이 유의하게 더 발생되지 않았다.

## 3) 다균 환자(mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV<sub>1</sub>이 정상 예측치의 60% 미만이거나 지난 1년 동안 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 환자)

흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. 이 약제는 ICS/LABA 복합제에 비해 폐기능 향상과 악화 감소에 우월한 효과를 보였다. 또한 ICS/LABA 복합제 사용 군에서 폐렴의 빈도가 증가하였다. 따라서 다균 환자에게 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. 다만 천식과 중복되어 있거나 혈중 호산구가 높은 환자에서는 ICS/LABA 복합제를 일차 약으로 고려해 볼 수 있다.

다균 환자에서 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제 또는 ICS/LABA 복합제의 사용에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 지속되거나 급성악화가 발생하는 경우 세 가지 약제 성분을 모두 병합하여 사용하도록 한다. 3제 병합요법은 흡입지속성항콜린제 단독 약제나 ICS/LABA에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시켰고 악화를 유의하게 감소시켰다. 3제 병합요법과 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제 요법을 비교한 연구는 현재까지 없다.

PDE4 억제제는 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV<sub>1</sub> 값이 정상 예측치의 50% 미만의 경우 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우에 사용한다. 흡입지속성기관지확장제나 ICS/LABA에 추가하는 경우 위약에 비해 폐기능을 개선시키고 급성악화의 빈도를 줄였다. PDE4 억제제는 오심, 설사, 체중 감소 등의 부작용이 있어 사용 시 주의를 요하며 대부분의 부작용은 약물 중단 3개월 내에 호전된다. 메틸잔틴 약물과 병용 투여해서는 안 된다. Macrolide 추가 요법은 악화를 유의하게 감소시키는 효과를 보였다. 장기 사용 시 내성균 발현, 청력 저하 등의 부작용 우려가 있으므로 사용시 신중을 기해야 한다.

- 질병에 대한 교육, 흡입기 사용교육, 질병악화 시 대처방법에 대한 교육은 흡입기를 적절히 사용하도록 할 수 있으며, 급성악화로 인한 응급실 방문 및 입원을 줄일 수 있다.
- 금연은 COPD 환자의 자연경과를 변화시킬 수 있으며, COPD의 중증도와 관계없이 폐기능 감소를 늦출 수 있는 중요한 수단이다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함).
- 모든 COPD 환자의 흡연력을 파악하고 갑년 형식(pack-years)으로 기록한다.
- 금연을 위해서 상담, 자기학습 소책자, 행동요법 등의 정신사회적 중재와 약물요법(니코틴 대체요법, bupropion, varenicline)을 병행하는 것이 치료를 하지 않는 경우나, 정신사회적 중재만 사용한 경우보다 더 효과적이며 경제적이다.
- 의료인이 3분간만 금연을 위한 상담을 하여도 금연 성공률이 5~10% 정도로 효과적이므로 모든 의료인은 매 방문 시마다 금연을 권고한다.
- 작업장에서 지속적으로 먼지, 연기 및 가스에 노출되는 것을 피하도록 한다.
- 야외 공기오염이 적은 지역에서 거주하면 폐기능 감소 속도를 줄일 수 있고, 바이오매스 연기 등으로 인한 실내공기 오염을 줄이는 것도 폐기능 감소를 줄일 수 있다.
- 야외 공기오염은 COPD의 급성악화를 유발할 수 있으므로 야외 공기오염이 심할 경우에는 가급적 야외활동을 하지 않도록 권고한다.

## 1. 위험요소 제거

COPD를 유발시키거나 진행시키는 위험요소를 알아내고 이를 없애는 것은 매우 중요하다. 흡연은 COPD를 발생시키고 진행하게 하는 매우 중요한 위험인자이므로 흡연을 하는 환자에게 반드시 금연할 것을 권고한다. 흡연 외에도 작업장에서의 먼지, 연기 및 가스는 피해야 하며, 야외 및 실내 공기오염도 줄이거나 피하도록 교육한다.

### 1) 환자 교육

모든 만성질환의 치료에서 교육은 매우 중요한 요소로 알려져 있으나 COPD에서의 교육에 대한 연구는 많지 않다. 환자교육이 폐기능 및 운동능력을 호전시키지는 못했으나 질병에 대처하는 기술과 능력 및 건강상태는 호전시킬 수 있었다. 환자교육을 통해서 COPD 악화에 대한 환자의 대처 방법을 개선할 수 있다. 임종에 대한 논의도 임종 시 치료방향을 결정하는 데 도움을 준다<sup>140</sup>. 이상적인 교육내용은 의학적 자문, 자가치료, 외부 프로그램 및 포괄적인 호흡재활치료 등 COPD의 모든 치료요소를 포함하고 여러 형태로 시행할 수 있다.

**(1) 교육의 목표 및 전략:** 교육의 목표는 환자가 자신의 건강 형태를 긍정적으로 적응하고 질병을 효과적으로 관리할 수 있도록 동기 부여, 참여 및 지원하는 것이다. 환자교육은 환자 개개인의 요구와 수준에 맞게 실시하며 실행하기 쉽고 실용적이어야 한다. 의사는 환자와 공감하고, 환자에게 주의를 기울이며 환자의 불안과 두려움에 신경을 쓰고, 각 환자에게 맞춤형 치료를 제공한다. 환자로 하여금 흡입제 치료를 계속 유지하도록 교육하는 것은 COPD의 악화로 인한 입원 및 사망위험을 감소시킨다<sup>141</sup>.

**(2) 환자 교육의 구성 요소:** 금연, COPD의 기본 정보와 병태생리, 치료에 대한 내용, 호흡곤란을 감소시키는 방법, 의료진을 방문하는 시기, 질병 악화에 대비한 자가치료 및 향후 임종에 관한 내용 등이 COPD 교육의 적절한 주제이다(표 3-4).

환자교육의 형태는 단순히 교육자료를 배포해주는 것으로부터 정보를 제공하는 교육시간을 마련하거나 환자에게 특별한 기술을 연습시키기 위한 워크숍까지 다양한 형태로 이루어질 수 있다. 여러 교육 형태와 함께 제공되는 인쇄 자료는 교육 효용성이 있지만, 인쇄 자료를 배포하는 것만으로는 효과를 기대할 수 없다. 서로 질문할 수 있는 작은 워크숍 형태의 교육이 가장 효과적이다<sup>142</sup>. 인지치료나 행동변화 등과 같은 행동치료적 접근이 자가치료 기술습득과 지속적인 운동프로그램 참여에 더 효과적이다.

표 3-4. 환자 교육 프로그램 주제

위험요소 감소에 대한 정보 및 충고
COPD에 대한 정보
흡입치료제 사용법 및 다른 치료에 대한 설명
질병 악화시의 치료
호흡곤란 감소시키는 방법
합병증에 대한 정보
산소 치료에 대한 정보
향후 치료방향과 임종시의 결정

(3) **환자 교육 효과:** 코크란 리뷰에서 증상 악화에 대한 행동 지침을 포함한 자가 치료 및 포괄적인 교육은 호흡기 관련 입원 감소, 호흡곤란 감소와 건강 상태의 호전을 보였다<sup>143</sup>. 최근의 메타분석에서 COPD 만성질환 관리 프로그램이 전체 사망률과의 영향은 없다고 보고하였다<sup>144</sup>. COPD 환자교육 프로그램의 비용대비 효과는 의료시설 이용 비용에 따라 국가와 지역마다 차이가 있다. 입원한 환자를 대상으로 COPD 환자를 교육하는 경우 질병에 대한 지식, 약물의 사용, 질병 악화에 대한 주의점 인식에 효과를 보인 연구가 있었지만 천식환자들이 상당히 포함된 연구로 순수한 COPD 환자에게 적용하기는 어렵다<sup>145</sup>. 외래에서 시행한 COPD에 대한 환자 교육이 환자의 건강과 12개월간의 의료비용을 줄였다는 보고가 있으나 추가 연구가 필요한 상황이다.

## 2) 금연

### (1) 금연의 효과

금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중등도와 관계 없이 FEV<sub>1</sub>의 감소율을 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원률, 사망률을 감소시켰다<sup>146</sup>. 이런 효과는 금연의 기간과 누적된 흡연량에 따라 변화하므로 모든 COPD 환자에서 흡연력을 파해서 갑년 형식(pack-years)으로 기록한다.

### (2) 금연 중재

흡연자는 니코틴 의존도가 높아지기 때문에 금연이 매우 어렵지만<sup>147</sup> 효과적인 방법과 시간을 들인다면 25% 정도의 흡연자가 장기적으로 금연에 성공할 수 있다<sup>148</sup>.

의료진이나 건강 전문가의 3분 정도 짧은 금연 권고만으로도 금연율을 높일 수 있으며<sup>149</sup> 권고의 강도가 높을수록 금연성공률은 비례하기 때문에<sup>150</sup> 의료진은 흡연하는 COPD 환자에게 항상 금연을 권고한다. 금연 치료 기간과 횟수도 영향을 미칠 수 있으며 약 6개월 정도 금연 상담을 지속할 경우 10.9% 정도에서 금연을 하게 된다<sup>151</sup>. 또한 각각의 단독적인 금연 중재보다는 약물치료 및 행동치료, 사회와 가족의 지지가 병행할 때 금연율은 더욱 높아질 수 있다<sup>148,152</sup>.

각 니코틴 대체제(패치, 검, 흡입제, 비강 분무제, 설하제)들의 효과의 우위를 비교하는 자료는 많지 않으나 니코틴 대체제는 위약에 비해 장기간 흡연 욕구를 줄일 수 있다<sup>153</sup>. 각 니코틴 대체제의 효과를 비교하는 자료는 많지 않다. 최근 심근 경색이나 뇌경색이 있었던 경우에는 니코틴 대체제는 금기이며<sup>154</sup> 급성 심장 중후군 후에는 확실한 자료는 부족하지만 2주 정도 지난 후에 사용한다. 전자담배의 사용은 매우 증가되고 있으며 위약에 대비하여 금연효과가 있다는 보고가 있으나 다른 대체제와의 비교에서는 의미 있는 차이는 보이지 않았고 장기간 사용의 효과와 안전성에 대하여도 연구가 부족한 실정이다<sup>155</sup>.

Varenicline, bupropion, nortriptyline 등의 금연 약물은 장기간 금연율을 상승시키며<sup>156</sup>. 니코틴 대체와 비교하여 신경정신학적이거나 심혈관의 위험도를 높이지 않는다<sup>157</sup>. 904명의 흡연자를 대상으로 한 메타분석에서 varenicline 단독 사용에 비해 니코틴 대체제와 함께 사용하였을 때 금연율이 1.5배 높았으며, 특히, 약물 치료 전에 니코틴 패치를 사용한 경우에 금연 성공률이 높았다<sup>158</sup>.

※담배를 끊게 하는 5단계 전략: ‘5A’

- ① ASK: 모든 환자에게 매년 방문 시마다 흡연 상태를 묻고 기록한다.
- ② ADVISE: 모든 흡연자에게 명료하고 강하게 금연을 권고한다.
- ③ ASSESS: 모든 환자의 금연 의지를 확인하고 어느 시점에 끊을 것인지 상의한다.
- ④ ASSIST: 상담, 행동요법, 약물요법 등을 동원하여 금연을 도와준다.
- ⑤ ARRANGE: 추적관찰을 위해 지속적으로 예약스케줄을 잡아준다.

### 3) 직업성 위험요소

흡연이 잘 알려진 COPD의 주요 위험요소이지만, 지난 수년간 직업과 관련된 COPD에 대한 문헌보고 등에 따르면 15% 정도에서는 직업과 관련하여 발생한다고 알려져 있다<sup>159</sup>. 분진, 화학 물질, 가스에 대한 직업적 노출은 COPD의 위험 요소이며 여러 연구들에 의해 뒷받침되었다. 그 중에서 탄광부, 암석을 캐는 광부, 터널작업자, 콘크리트 제조작업자, 비탄광 산업근로자 등에서 COPD의 발병이 가장 높은 것으로 나타났다<sup>160</sup>.

무기먼지, 가스 및 자극제에 노출된 31만7천여 명의 스웨덴 건설노동자 코호트를 1971년부터 1999년까지 추적 관찰한 연구에 따르면 모든 인자들을 통제했음에도, 공기 중 노출이 있는 대상자들 중에 COPD로 인한 사망률이 증가했다. 또한 비흡연자에서도 COPD 발생이 유의하게 증가하여, 건설노동자들에서 직업노출은 COPD 사망률을 증가시켰다<sup>160</sup>. 10년 뒤 이들 코호트(1971~2011)를 분석했을 때 흡연자뿐 아니라 비흡연자군에서 공기에 의한 노출의 경우 특히 사망률이 유의하게 높았다<sup>161</sup>. 최근 프랑스에서 시행된, 2004년부터 2012년까지 11개의 각기 다른 직업군에서 1,519명의 참여자를 나이, 성별, 흡연력으로 짝짓기해서 특정 직업군에서 COPD의 직업성 위험요소에 대해 조사한 연구에 의하면, 제련공에서만 유일하게 위험이 증가했다. 주로 작업에 사용된 금속은 주철과 알루미늄, 합금 등이었고 기계유지보수, 마감과 주조 등의 공정 작업이었다<sup>162</sup>.

직업 관련 COPD는 예방이 중요한데, 호흡기 자극제의 제거와 무독성 약제로 대체하는 것이 최선이다. 대체가 불가능할 경우, 산업공정의 밀폐 공간 및 작업공간의 환기 개선과 같은 기술적 제어의 지속적인 유지관리가 유용하며, 효과는 떨어지지만 행정적인 통제나 개인보호장비에 대한 교육도 필요하다<sup>163</sup>.

### 4) 실내 및 야외 공기오염

대기오염(대기오염 또는 교통관련 대기오염) 및 실내 공기오염(간접흡연 및 바이오매스 연료 노출)이 COPD 발병과 인과관계에 대한 데이터는 부족하다. 그러나 야외 공기오염은 COPD 급성악화에 중요한 요인으로 작용하여 응급실 및 입원과 사망까지 유발한다고 알려져 있다. 야외 공기오염이 심할 경우에는 질병악화의 위험성이 높으므로 가능한 야외 활동을 하지 않도록 한다. 가정용 환기를 개선하고, 실내 바이오매스 연소 노출을 감소시키는 것은 전 세계 COPD 환자의 유병률을 낮추는 데 매우 중요하며, 효과적인 환기시설, 공기오염이 적은 요리시설, 연통 사용 등 실내오염을 줄이려는 노력이 필요하다<sup>164</sup>. 멕시코 여성을 대상으로 하여 바이오 매스 연료 사용 시 연기를 외부로 배출시키는 연통이 달린 요리난로를 1년간 사용하는 경우 호흡기 증상 및 FEV<sub>1</sub> 감소 속도를 줄였다는 보고가 있다<sup>165</sup>. 스위스에서 11년간의 대기 PM<sub>10</sub> 농도와 사람들의 거주지 및 폐기능 자료를 분석하여, 대기 PM<sub>10</sub> 농도와 FEV<sub>1</sub> 감소 속도, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25~75%</sub>와 역상관계가 있으며, PM<sub>10</sub> 농도가 10 μg/m<sup>3</sup> 감소하면 FEV<sub>1</sub>의 연간 감소속도를 9%, FEF<sub>25~75%</sub>의 연간 감소속도를 16% 줄일 수 있다고 보고하였다<sup>166</sup>.

## 2. 육체적 활동/호흡재활치료

- 육체적 활동으로 인한 일반적인 이점과 심혈관계 질환에 미치는 이점을 고려하여 COPD 환자에서 매일 육체적인 활동을 하도록 권장한다.
- 호흡재활의 목적은 증상을 완화시키고, 삶의 질을 향상시키며, 일상생활에서 신체적, 정서적인 참여를 확대시키는 데 있다.

호흡재활의 목적은 증상을 완화시키고, 삶의 질을 향상시키며, 일상생활에서 신체적, 정서적인 참여를 확대시키는 데 있다<sup>167</sup>. 이런 목적을 달성하기 위하여 호흡재활 치료는 COPD 환자의 의학적 치료에서 적절히 다루어지지 않는 운동능력 저하, 상대적인 사회적 고립, 우울증과 같은 정서적 변화, 근육 약화, 체중 감소 등을 포함해야 한다. 이런 문제들은 서로 복잡적으로 연계되어 있으며, 이 중 한 가지라도 호전을 보이면 악순환의 고리를 끊을 수 있고 그 긍정적 효과는 질환의 전반적인 면에서 나타날 수 있다. 표 3-5에는 재활 치료의 효과를 간단히 기술하였다. 그러나 호흡재활을 통한 운동능력의 향상이 반드시 일상생활의 신체활동 증가로 전환되지는 않는다<sup>168</sup>.

표 3-5. 호흡재활 치료의 효과

---

운동능력 향상
호흡곤란 감소
건강과 관련된 삶의 질 향상
병원 입원 횟수와 입원기간 감소
COPD와 관련된 불안과 우울증 감소
상지근력과 지구력 훈련으로 상지기능 호전
재활치료의 효과가 치료 후에도 지속
생존율 증가
일반적인 운동훈련과 병행하였을 때 호흡근육 훈련이 효과적
급성악화로 입원 후 회복을 향상
지속성베타2-작용제 효과증대

---

### 1) 호흡재활을 위한 환자 선택

모든 병기의 COPD 환자들이 운동프로그램을 통하여 운동 능력이 향상되고, 호흡곤란, 피로감 등의 증상이 완화될 수 있다<sup>169</sup>. 재활 프로그램이 끝난 후에는 그 효과가 점차 감소하지만 만약 집에서 운동을 계속한다면 환자의 건강 상태는 호흡 재활 치료 전 수준보다는 높게 유지될 수 있다. 이상적인 호흡재활 프로그램에는 여러 방면의 전문가들이 참여해야한다.

호흡재활 치료의 방법은 입원, 외래 및 재택 치료가 있는데, 모든 방법이 효과적이기 때문에 각 방법의 비용과 가용성을 고려하여 선택한다<sup>170,171</sup>.

다음은 대상 환자를 선택할 때 고려할 사항이다.

(1) **운동능력 상태:** 다양한 정도의 장애를 가진 환자에서 효과가 보고되었지만 앉아서만 생활해야 되는 환자에서는 가정 방문 프로그램을 시행해도 효과를 기대하기 어렵다.

(2) **호흡곤란정도:** 호흡 재활의 효과를 기대할 수 있는 환자를 선택하는 데 mMRC 설문을 이용할 수 있으나, mMRC 4단계의 호흡곤란이 있는 환자는 효과를 기대하기 어렵다.

(3) **동기 부여:** 외래 프로그램의 경우 동기 부여가 확실한 환자를 선택하는 것이 중요하다.

(4) **흡연 여부:** 흡연자가 비흡연자보다 효과가 적다는 증거는 없으나, 흡연자를 재활 프로그램에 포함시킬 경우에는 금연 프로그램에 참여시켜야 한다.

## 2) 호흡재활 프로그램의 구성요소

호흡재활 프로그램의 구성 요소는 각 프로그램에 따라 매우 다양한 차이를 보인다. 그러나 포괄적인 호흡재활 프로그램은 운동훈련, 금연, 영양상담, 교육을 포함하고 있다.

**(1) 운동훈련:** 환자의 운동능력은 자전거 또는 트레드밀을 이용한 운동부하검사로 최대 산소섭취량이나 최대심박동수, 최대 일의 양 등의 생리학적 지표를 측정하여 판단할 수 있다. 운동치료에서 가장 중요한 유산소운동은 최대운동능력의 60% 이상의 강도로 20~60분, 주 3~5회가 권고되고 있다. 좀 더 간단한 방법은 6분 보행검사 같이 본인이 조절해서 일정한 시간 동안 걷는 거리를 측정하는 방법이 있다. 왕복걸기검사는 보완적인 검사로 전적으로 본인에 의해 조절되는 6분 보행검사에 비해 좀 더 실제 정보를 제공해주며 운동부하검사보다는 시행하기가 더 간편하다. 운동훈련은 매일 하는 경우부터 주 1회, 운동시간은 1회에 10분부터 45분, 운동의 강도는 최대산소섭취량의 50%에서부터 견딜 수 있는 최대한의 강도까지 다양한 방법이 사용된다. 운동 프로그램의 가장 적절한 기간에 대한 무작위대조시험은 아직 시행된 바가 없지만 현재까지 알려진 자료들에 근거하여 일반적으로 4~10주간 시행되고 있으며 기간이 길수록 효과가 크다<sup>172,173</sup>. 아직 호흡재활 효과를 유지하기 위한 프로그램은 개발되어 있지 않으며<sup>174</sup>, 호흡재활 프로그램에 참여하지 못한 환자들에게 하루 20분 정도 걷기를 권하고 있다. 이런 걷기 방법이 검증된 것은 아니지만 일부 관찰연구에서 유용성이 제시되었다<sup>175</sup>. 일부 프로그램은 상지근력운동을 포함하고 있다. 상지근력운동의 단독적인 운동효과를 입증하는 무작위임상연구 결과는 없으나, 다른 형태의 운동을 하기 어려운 동반 질환이 있거나 호흡근 약화 소견이 있는 환자에서 도움이 될 수 있다. 상지근력운동이나 다른 근력운동을 유산소 훈련에 추가하는 것이 근력을 호전시키는 데는 도움이 되나 삶의 질이나 운동능력을 향상시키지는 못한다.

**(2) 영양상담:** 영양상태는 COPD 환자의 증상, 장애 및 예후를 결정하는 중요한 요소이며 과체중과 저체중은 모두 문제가 될 수 있다. 중증 COPD 환자들 중 25%에서 체질량지수(BMI)와 제지방체중(fat free mass)이 모두 감소되어 있으며, 체질량지수 감소는 COPD 환자 사망률 증가의 독립적 위험 인자이다<sup>176-178</sup>.

COPD 환자, 특히 영양부족인 환자에서 영양보충은 체중과 제지방체중의 증가를 보였으며, 운동능력의 향상, 호흡근과 삶의 질의 향상을 보고하였다. 이러한 효과는 영양보충 단독 혹은 운동훈련에 추가하여 시행할 때 관찰되었다. 하지만 영양보충의 정도나 기간은 정립이 되어 있지 않는 상태이다<sup>179</sup>.

**(3) 교육:** 거의 대부분의 호흡재활 프로그램에는 교육 요소가 포함되어 있으나 교육 자체가 호흡 재활 후 개선 효과에 어느 정도 기여하는지는 확실하지 않다.

## 3) 평가와 경과 관찰

호흡재활 프로그램에 참여하는 모든 환자는 시행 전과 후의 효과에 대해 분석하여 얻어진 효과와 목표에 대해서 정량화한다. 효과분석에는 다음의 내용이 포함되는 것을 권장한다.

- (1) 자세한 병력 및 신체 검진
- (2) 기관지확장제 사용 전, 후 폐활량 측정
- (3) 운동 능력 평가
- (4) 건강 상태 및 호흡곤란이 미치는 영향 측정(CAT 혹은 mMRC)
- (5) 근육 소모를 보이는 환자에서 흡기 및 호기근 근력 및 하지 근력 평가

처음의 두 가지 분석은 호흡재활 프로그램 시행에 적절한 대상인지를 분석하고 기초 자료로서 호흡재활 프로그램 시행 전에 측정하지만 효과분석에는 사용하지 않는다. 나머지 세 가지는 시행 전과 후의 효과분석에 사용한다. Chronic Respiratory Disease Questionnaire와 St. George Respiratory Questionnaire같은 호흡기질환 환자를 위해 특별히 만들어진 설문은 환자의 건강상태를 분석하는 데 이용할 수 있으며 실제 임상에서 유용하게 사용할 수 있다. 건강상태를 분석하는 데 서로 다른 질환에서 삶의 질을 분석할 수 있는 Medical Outcomes Study Short Form (SF36) 같은 설문도 이용할 수 있다.

#### 4) 우리나라 호흡재활치료 현황

우리나라에서 시행한 한 연구에서 6주간의 집중적 외래 호흡재활치료로 COPD 환자의 운동능력 향상과 골격근 대사 개선됨을 보고하였다<sup>180</sup>. 그러나 우리나라 여건상 외래 호흡재활치료가 아직 활성화되지 못한 상태이다. 그래서 우리나라 실정에 적합한 12주간의 재택 호흡재활치료 방법이 개발되었고 이를 통해 환자들의 운동 지구력과 보행능력 및 삶의 질이 개선되는 것을 보고하였다<sup>181-183</sup>. 대한결핵 및 호흡기학회에서는 2015년에 연관 학회 및 기관과 함께 호흡재활 지침서를 제정하여 진료에 도움을 주고자 하였다.

### 3. 산소요법과 비침습적 양압환기

- 안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전 환자에게 장기간 산소투여(하루 15시간 이상)는 생존율을 높일 수 있다(근거수준: 중등도, 권고수준: 강함).
- 만성 호흡 부전 상태의 COPD 환자에서 장기간의 비침습적 양압환기는 사망률을 감소시키므로 고려한다(근거 수준: 보통, 권고 강도: 약함, 근거표 12).

#### 1) 산소요법

안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전 환자에게 장기간 산소투여(하루 15시간 이상)는 생존율 향상을 보였다<sup>184</sup>. 장기산소요법은 다음과 같은 환자에게 적용한다.

- (1) 고탄산혈증 여부와 관계없이 동맥혈산소분압( $P_{aO_2}$ )이 최소 55 mmHg 이하이거나 산소포화도( $SaO_2$ )가 88% 이하; 혹은
- (2) 동맥혈산소분압이 55 mmHg와 60 mmHg 사이거나 산소포화도가 89%이면서 폐고혈압, 울혈성심부전을 암시하는 말초부종, 혹은 적혈구증가증(적혈구용적률 > 55%)이 보이는 경우

장기산소요법의 사용은 반드시 안정상태에서 3주 동안 두 차례 반복하여 측정한 안정 시 동맥혈산소분압 또는 산소포화도에 기초하여 결정한다. 장기산소요법을 시작한 환자는 2~3개월 후에 동맥혈가스 검사 또는 동맥혈산소포화도 검사를 시행하여 산소치료의 지속 필요성을 재평가한다. 안정 시 중등도 저산소증(동맥혈 산소포화도 89~93%)이 있거나 운동시에만 저산소증(6분보행검사에서 5분 이상 산소포화도 80% 이상이고 10초 이상 산소포화도 90% 미만)이 있는 환자에서 장기 산소치료는 사망률이나 입원을 감소를 보이지 못했다<sup>185</sup>.

장기산소요법을 받고 있는 대부분의 만성호흡부전환자에서 항공여행은 비교적 안전하지만<sup>186</sup>, 비행 중에 동맥혈산소분압을 최소한 50 mmHg 이상 유지해야 한다. 기존의 연구에 따르면 중등도-중증 저산소증 환자에서 nasal prong으로 분당 3 L의 산소를 보충하거나 벤투리 마스크로 31%의 산소를 공급하면 이 정도의 산소분압을 유지할 수 있다<sup>187</sup>. 안정 시 산소포화도가 95% 이상이거나 6분보행검사에서 84% 이상 유지될 경우 추가적인 평가 없이 비행이 가능할 수 있으나<sup>188</sup>, 해수면에서의 안정 시 산소포화도로 비행 중 심한 저산소증 발생을 배제할 수 없어 주의하는 것이 중요하다<sup>186</sup>. 조직으로 산소전달에 장애를 줄 수 있는 동반질환(예; 빈혈, 심기능장애)이 있는 경우 세심한 주의가 필요하다. 또한 비행기의 통로를 걷는 것은 심한 저산소혈증을 유발할 수 있다<sup>189</sup>.

#### 2) 비침습적 양압환기

COPD 환자들은 환기 부조화로 인해서 만성적인 호흡부전이 발생할 수 있다. 비침습적 양압환기는 COPD 급성악화로 입원한 환자에서 사망률을 낮출 수 있는 표준 치료로 알려져 있지만, 만성 호흡부전 환자에서 장기간 사용할 경우의 효과는 아직 명확하지 않다. 비침습적 양압환기는 장기산소요법을 포함한 적극적인 치료에도 불구하고, 지속적인 증상, 고탄산혈증 및 야간 저환기가 있고, 이로 인해 입원이 잦은 COPD 환자들에서 잠재적인 효과가 있을 수 있다<sup>190</sup>. 비침습적 양압환기는 호흡근의 만성적인 피로를 개선하고<sup>191</sup>, 저산소증을 동반한 야간 저환기의 빈도를 감소시키므로써 수면

시간 및 효율을 증가시키며<sup>192</sup>, 호흡중추를 재설정시켜 주간 고탄산혈증을 개선하는 효과가 있다<sup>193</sup>. 그러나, 비침습적 양압환기가 COPD 환자들의 호흡곤란, 운동 능력, 삶의 질, 가스 교환, 수면의 질, 입원률 및 생존률 등을 유의하게 개선시킨다는 명확한 임상적 근거는 없다<sup>194,195</sup>. 최근 시행된 체계적 문헌 고찰에 따르면, 단기적으로 가스 교환 및 운동 능력을 개선하나, 장기적인 사망률, 폐기능, 운동 능력 및 가스 교환에 미치는 효과가 없으며<sup>190</sup>, 비침습적 양압환기를 야간에만 적용한 경우에도 유의한 효과가 없는 것으로 분석되었다<sup>196</sup>. 비침습적 양압환기는 급성악화로 입원 병력이 있는 일부 COPD 환자, 특히 지속적인 주간 과탄산혈증(동맥혈 이산화탄소 분압이 52 mmHg 이상)이 있는 COPD 환자에서 입원율을 낮춰줄 가능성이 있다<sup>197,198</sup>. 그러나 만성 과탄산혈증이 있는 COPD 환자를 대상으로 비침습적 양압환기가 생존율 및 재입원을 낮출 수 있을지를 검증하는 몇몇 전향적 무작위 임상연구에서 서로 상반된 결과들이 나왔다<sup>199-202</sup>. 비침습적 양압환기는 반드시 기기의 사용법에 대한 숙련된 전문가의 지시에 의해 수행되어야만 한다<sup>203,204</sup>. COPD로 인한 만성호흡부전의 경우와 달리, COPD와 폐쇄수면무호흡이 동반된 중증증후군 환자들에서는 지속성기도양압이 생존율과 입원 위험도를 명확히 개선시킨다<sup>205</sup>.

#### 4. 수술요법

- 폐기종이 주로 상엽에 위치한 환자이면서 치료 전 운동능력이 낮은 환자에서 폐용적축소술은 약물치료에 비해 생존율을 증가시킨다.
- 폐용적이 증가된 심한 폐기종 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술을 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 13).

##### 1) 폐용적축소술(lung volume reduction surgery, LVRS)

폐용적축소술은 폐과다팽창을 감소시키기 위해 폐의 일부분을 절제하는 수술적인 방법으로 횡격막을 포함한 호흡근의 기계적인 효율성을 증진시켜 좀 더 효과적으로 호흡에 필요한 압력을 생성한다. 또한 폐용적축소술은 폐의 탄성반동을 증진시켜 호기 유속을 증가시키고, 급성악화를 감소시킨다<sup>206</sup>. 약물치료와는 달리 폐기종이 주로 상엽에 있는 환자와 재활치료 후 낮은 운동능력을 보인 환자에서 폐용적축소술은 생존율(54% vs. 39.7%)을 향상시켰다<sup>207</sup>. 폐용적축소술은 재활치료 후 높은 운동능력을 보인 환자에서 삶의 질과 운동능력은 향상되었지만 생존을 향상은 없었다. 한편, FEV<sub>1</sub>이 예측치의 20% 이하이고 HRCT에서 균일한 폐기종을 보이거나 DL<sub>CO</sub>가 예측치의 20% 미만인 중증폐기종환자에서는 약물치료에 비해 폐용적축소술 후 사망률이 더 높았다<sup>208</sup>.

##### 2) 기관지내시경 폐용적축소술(bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)

기관지내시경 폐용적축소술(코일, 혹은 밸브) 선택에 있어서 다음의 요소를 고려해야 한다: HRCT에서 폐기종의 정도와 패턴, HRCT에서 틈새보전(fissure integrity)에 의한 측정된 엽사이 측부 환기의 여부, 내시경 풍선 폐색과 흐름 평가를 통한 생리적 평가와 환자와 시술자의 선호도.

틈새보전이 있고 엽사이 측부 환기가 없는 경우 기관지내시경 밸브와 코일이 유용하다. 틈새보전이 없고 엽사이 측부 환기가 있는 경우 기관지내시경 코일이 유용하다. 균일한 폐기종을 보이는 경우 수술을 통한 폐용적축소술은 고려되지 않으나 기관지내시경 폐용적축소술은 가능하다.

사후분석을 통해 중증기류제한(FEV<sub>1</sub> 예측치 15~45%), CT에서 비균일 폐기종, 과다팽창(TLC 예측치 100% 이상, RV 예측치 150% 이상)을 보이는 COPD 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술을 시행했을 때 폐기능, 운동능력 및 증상이 호전되었다. 시술 후 급성악화, 폐렴과 객혈이 발생할 수 있다<sup>209</sup>.

##### 3) 폐이식

적절하게 선택된 고도중증 COPD 환자에서 폐이식은 삶의 질을 개선시켰다<sup>210,211</sup>. 폐이식이 시행된 COPD 환자의

70% 이상에서 양측 폐이식을 시행받았다. COPD 환자, 특히 60세 이하에서 양측 폐이식은 단일 폐이식보다 생존율이 증가하였다. 중앙 생존율이 양측 폐이식을 받은 COPD 환자는 7년, 단일 폐이식을 받은 경우는 5년으로 보고하였다<sup>212</sup>. 폐이식은 공여장기의 한계와 비용으로 제한받는다. 폐이식 후 COPD 환자에서 발생하는 흔한 합병증은 급성 이식 거부반응, 폐색성 세기관지염, Cytomegalovirus, 진균(*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*) 또는 세균(*Pseudomonas*, *Staphylococcus* species) 등에 의한 기회감염과 림프중식성 질환이 발생한다<sup>213</sup>. 폐이식 의뢰 기준은 폐용적측소술 대상이 아닌 경우, BODE 지표 5~6점, PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg 혹은 PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg 그리고, FEV<sub>1</sub>이 예측치의 25% 미만이다<sup>214</sup>. 폐이식 대기 기준은 BODE 지표 > 7점, FEV<sub>1</sub> < 15~20% 예측치, 지난 1년 동안 3번 이상의 급성악화, 급성 고탄산혈증을 동반한 중증악화와 중등도 이상의 폐고혈압이다<sup>214</sup>.

#### 4) 기포절제술(bullectomy)

기포절제술은 기포성폐기종(bullous emphysema)에서 시행해온 오래된 수술방법이다. 가스교환에 참여하지 않는 큰 공기집을 제거함으로써 주변의 눌러있던 폐실질 압박을 개선시킨다. 폐고혈압, 고탄산혈증, 그리고 심한 폐기종은 기포절제술의 절대적인 금기는 아니다.

## IV 조기 COPD 치료 전략

· 흡연력이 있고 호흡곤란, 기침과 가래를 호소하는 40세 이상의 환자는 폐기능검사를 시행한다.

COPD는 예방 가능하고 치료 가능한 질병으로 예방 및 조기 진단이 환자 관리에 중요하나 의사와 환자 모두에게 간과되고 있는 질환이다. 조기 COPD는 GOLD 1 또는 증상이 없는 GOLD 2로 정의할 수 있다. 우리나라 역학조사에 의하면 40세 이상에서는 COPD 유병률이 13.4%이며, GOLD 1과 2 COPD가 94%를 차지하고 있다. 또한, COPD 환자의 2.4%만이 의사에게 COPD 진단을 받은 적이 있고, 2.1%만이 약물치료를 받고 있다<sup>215</sup>. 따라서, 환자 수가 가장 많음에도 진단받지 못하고 있는 조기 COPD 환자에 대한 더 많은 관심이 요구된다.

최대 산소소모량의 감소, 운동 능력 감소, 노력성 호흡곤란 증가, 운동시 환기 요구량 증가와 동적 과팽창에 의한 환기 이상 등의 병태생리학적 변화는 GOLD 1에서부터 관찰된다<sup>158</sup>. 조기 COPD 환자는 정상인에 비해 사망률이 높고, 입원의 위험도가 증가하며, 삶의 질이 떨어진다. GOLD 1 환자는 정상인에 비해 GOLD 2로 진행할 위험도가 5배 높다. 따라서, COPD 환자의 조기 발견은 환자에게 실질적인 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다.

조기 COPD 환자를 진단하기 위해서는 검사 대상자 설정이 중요하다. 우리나라 역학조사 결과에서 40세 이상(2기 국민건강영양조사), 10갑년 이상에서(4기 국민건강영양조사) COPD 유병률이 급격히 증가하였다<sup>216</sup>. 일반인을 대상으로 COPD 선별검사를 시행하는 경우 사망률, 합병증 감소에 대한 이득이 없고 비용 효과면에서도 실효성이 없다<sup>217-219</sup>. 따라서 조기 COPD 환자 발견은 40세 이상이면서 10갑년 이상의 흡연력과 기침, 가래, 호흡곤란 등 COPD를 시사하는 증상을 가진 고위험군을 대상으로 시행하는 것이 효과적일 것이다. 증상이 없는 사람들을 대상으로 하는 선별검사는 추천하지 않는다.

설문조사, 이학적 검진, 문진, 간편 폐기능검사 등의 진단적 방법이 있으나 이는 예민도, 특이도, 재현성 등에 문제가 있어 폐기능검사를 대체하지 못한다. 따라서 조기 COPD 진단 방법은 정도 관리가 잘 된 폐기능검사로 할 것을 권고한다.

조기 COPD 환자에게 금연, 약물치료, 예방접종 등이 도움이 된다. 금연은 조기 COPD 환자의 사망률을 낮추고, 호흡기 증상을 감소시키는 데 효과적이다<sup>220</sup>. 약물 투여가 조기 COPD 환자의 사망률 감소를 증명한 연구 결과는 없다. 하지만, salmeterol/fluticasone, tiotropium 등을 이용한 대규모 전향적 무작위대조군연구의 사후 분석에서, 약물치료는

GOLD 2 환자의 급성악화 감소, 폐기능 개선, 삶의 질 개선 등에 효과적이었다<sup>221,222</sup>. 조기 COPD 환자를 포함한 모든 COPD 환자에게 인플루엔자와 폐렴구균 예방접종을 권고한다.

많은 COPD 환자가 진단받지 못하는 현실을 고려할 때 고위험군을 대상으로 조기에 진단하고, 금연 유도, 예방접종, 적절한 약물치료 등을 통한 조기 COPD 환자의 적극적 관리가 매우 중요하다.

## V 추적관찰

- 매 방문시마다 증상을 평가하고, 변화추세를 확인한다.
- 적어도 1년에 한 번 이상 폐활량측정법을 시행한다.
- 6분보행검사는 예후예측에 도움이 된다.
- 매 방문 시마다 흡연 상태를 평가하고 금연을 권고한다.
- 매 방문 시마다 약물의 용량, 순응도, 흡입제 사용법, 치료효과와 부작용을 평가한다.
- 중증 환자나 반복적인 악화를 보이는 환자는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다.

COPD 환자는 정기적인 추적 관찰이 필수적이다. 적절한 치료를 하더라도 폐기능이 점차 저하되기 때문에 정기적으로 증상, 악화병력, 기류제한을 추적 관찰하면서 치료 변경을 결정하고 합병증 발생을 확인하는 것이 필요하다. 표 3-6은 COPD 환자의 추적 관찰 시 필요한 평가 항목을 기술하였다.

표 3-6. COPD 환자의 추적 관찰시 평가 항목 요약

	모든 COPD 환자	추가 평가 항목(FEV <sub>1</sub> < 30% 예측치인 경우)
임상적 평가	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 흡연 상태 및 금연 의지</li> <li>• 증상 조절의 적절성:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기침, 가래, 호흡곤란</li> <li>- 운동능력</li> <li>- CAT, mMRC</li> <li>- 수면장애</li> </ul> </li> <li>• 급성악화병력               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 빈도, 중증도, 원인</li> </ul> </li> <li>• 환자의 영양 상태</li> <li>• 전문가 의뢰 필요성</li> <li>• 호흡재활 필요성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 폐성심(cor pulmonale) 발생 여부</li> <li>• 장기산소요법의 필요성</li> </ul>
검사실 측정	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1초간 강제호기량(FEV<sub>1</sub>) 및 강제폐활량(FVC)</li> <li>• 신체질량지수(BMI)</li> <li>• 6분보행검사</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 동맥혈 산소포화도(SaO<sub>2</sub>)</li> </ul>
방사선학적 평가 약물치료 평가	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 화농성 가래 있는 경우</li> <li>• 현재 처방된 약물의 용량</li> <li>• 치료에 대한 순응도</li> <li>• 흡입제 사용법</li> <li>• 현재 치료의 효과</li> <li>• 치료 부작용</li> </ul>	
동반질환에 대한 평가	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 심혈관질환, 골다공증, 폐암 우울증 발생 여부</li> <li>• 합병증 발생 여부</li> </ul>	

## 1. 질환의 진행과 합병증 발생 및 동반질환에 대한 모니터링

(1) **증상에 대한 평가:** 매 방문마다 마지막 방문 이후의 기침, 가래, 호흡곤란, 피로감, 운동능력의 제한, 수면장애 등의 증상 변화에 대해 문의해야 한다. 객관적인 평가를 위해 mMRC 호흡곤란 점수, CAT 등을 이용할 수 있으며, 이와 같은 검사는 일회 측정보다 매 측정마다 변화 추세를 보는 것이 더 유용하다<sup>223</sup>.

(2) **흡연 상태에 대한 평가:** 매 방문마다 현재 흡연 상태와 노출 정도를 평가하고, 흡연을 계속하는 경우 금연 프로그램에 참여할 것을 강력히 권고한다. 금연에 대해서는 “III. 비약물 치료”의 “금연” 편을 참고한다.

(3) **검사실 평가:** 적어도 1년에 한 번 이상 폐기능검사를 통해 폐기능의 저하 정도를 확인한다. 폐기능검사서 중증 이상의 기류 제한이 있거나 연간 폐기능 저하가 COPD 환자의 연간 평균 감소량인 33 mL<sup>224</sup>보다 많은 경우 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다. 기능용량은 6분보행검사로 측정하며 이는 예후예측에 도움이 된다<sup>225,226</sup>. 안정 시 동맥혈 가스 측정은 장기산소투여로 증상호전 및 생존향상에 도움을 받을 수 있는 환자를 구별하는 데 도움이 된다.

(4) **방사선학적 평가:** 증상악화가 명확하다면 방사선학적 검사를 시행한다. 화농성 가래를 동반한 급성악화가 반복된다면, 기관지확장증에 대한 검사를 시행한다.

(5) **급성악화 병력의 모니터링:** 급성 악화의 빈도, 중증도 및 예상되는 원인을 평가한다<sup>227</sup>. 갑작스런 호흡곤란의 악화, 가래양의 증가 및 가래의 화농성에 대해 기록해야 하며, 기존 치료에 대한 반응, 예정에 없던 병의원 방문이나 응급의료기관 이용에 대해 확인한다. 급성악화의 중증도 정도는 기관지확장제, 부신피질호르몬과 항생제 치료 필요성으로 평가할 수 있다. 입원을 하였다면 입원한 병원, 입원 기간, 중환자실 입실 여부, 인공호흡기 사용 등에 대해 확인하고 기록한다. 최근 1년 동안 2회 이상의 급성악화를 보인 경우는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다.

## 2. 약물 치료에 대한 모니터링

적절한 약물 치료를 위해 매 추적 방문마다 현재 치료에 대한 모니터링이 필요하다. 즉, 현재 처방된 약물의 용량, 치료에 대한 순응도, 흡입제 사용법, 현재 치료의 효과, 그리고 치료 부작용에 대한 평가가 이루어져야 한다. 평가 결과를 바탕으로 약물을 조정하고(그림 3-2 참조) 필요 시 흡입제 사용법을 반복적으로 교육한다.

## 3. 동반질환의 모니터링

COPD 환자에서 동반질환은 흔하고 COPD와 관련된 장애를 심화시키며 치료를 어렵게 만들 수 있다. 수면무호흡증, 심부전, 허혈성 심장질환 등의 발생이나 악화를 시사하는 증상을 기록하고 검사 및 치료한다. 심부전, 허혈성 심질환, 부정맥, 골다공증, 우울증/불안, 폐암 등에 대해 모니터링 한다.

## VI 수술 전 평가 및 수술

- COPD 환자는 수술 후 호흡기 합병증의 위험이 증가한다.
- COPD 환자의 수술 전 평가에서 폐기능이 유일한 기준이 되어서는 안되며, ASA (American Society of Anesthesiologist) 점수체계 등의 복합 평가도구를 이용하는 것이 수술 위험도 예측에 도움이 된다.
- 수술 시행은 동반질환 유무, 환자의 상태, 수술 필요성을 고려하여 외과 전문의, 마취과 전문의, 호흡기내과 전문의의 토의 후 최종결정한다.
- 급성 악화가 있는 경우에는 수술을 연기한다.

수술 후 호흡기 합병증은 중요하고 빈번하게 발생하며 급성 호흡부전, 폐감염증, 폐허탈 및 기류 제한의 악화 등이 포함된다. COPD 환자는 수술 후 호흡기 합병증의 위험이 증가한다(불특정 수술 시 3배, 흉부나 복부 수술 시 4.7배 증가). 합병증 발생은 수술의 종류나 마취 시간에 따라서도 좌우되지만 흡연, 불량한 전신 상태, 비만, COPD의 중증도가 주된 위험인자로 작용한다<sup>228-231</sup>. FEV<sub>1</sub> 단독으로는 수술 후 호흡기 합병증을 예측하는 데 한계가 있으며<sup>232-235</sup>, American Society of Anesthesiologist (ASA) 점수 체계와 같은 복합 평가 도구가 수술 위험을 평가하고 환자를 관리하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로 경막의 마취나 척추마취가 전신마취보다 위험도가 낮다.

폐 절제술을 시행하는 경우에는 자세한 병력청취 및 신체검사, 흉부 영상검사 및 폐기능검사를 통하여 환자의 위험인자를 확인하여야 한다. 비록 폐기능검사의 가치에 대해서는 논쟁의 여지가 있지만, 폐절제의 대상이 되는 모든 COPD 환자는 기본 폐기능검사뿐 아니라 기관지 확장제 반응 검사, 정적 폐용적, 폐확산능, 동맥혈가스검사를 확인해야 한다. 폐기능 저하로 수술 후 합병증의 위험이 높은 COPD 환자는 폐관류스캔과 운동부하검사 등 추가적인 검사가 필요하다<sup>236,237</sup>. 폐절제술 후 합병증의 위험은 수술 전 폐기능이 낮거나(FEV<sub>1</sub> 또는 DL<sub>CO</sub>가 예측치의 30~40% 미만) 운동능력이 저하된 경우(peak VO<sub>2</sub> < 10 mL/kg/min 또는 예측치의 35% 미만) 증가하는 것으로 보인다.

수술 시행에 대한 최종 결정은 동반 질환의 유무, 환자의 상태, 그리고 수술의 필요성을 고려하여 외과 전문의, 마취과 전문의, 호흡기내과 전문의의 토의 후에 이루어져야 한다. 급성 악화가 있는 경우에는 수술을 연기해야 한다.

## 참고문헌

1. Calverley PM. Symptomatic bronchodilator treatment. Chronic obstructive pulmonary disease: Springer; 1995:419-45.
2. Burge PS, Calverley P, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen T. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Bmj 2000;320:1297-303.
3. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. JAMA 1994;272:1497-505.
4. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. The Lancet 1999;353:1819-23.
5. O'donnell D, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. European Respiratory Journal 2004;23:832-40.
6. O'donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. CHEST Journal 2006;130:647-56.
7. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose Inhaled Albuterol in Severe Chronic Airflow Limitation "3. The American review of respiratory disease 1988;138:850.
8. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. American Review of Respiratory Disease 1989;139:1188-91.
9. Chrystyn H, Mulley B, Peake M. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways

disease. *Bmj* 1988;297:1506-10.

10. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respiratory medicine* 2007;101:2395-401.
11. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91:804-7.
12. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *Journal of aerosol medicine : the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine* 2006;19:127-36.
13. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
14. Boyd G, Morice A, Pounsford J, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815 - 21.
15. Cazzola M, Matera M, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357 - 62.
16. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respiratory research* 2010;11:149.
17. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;10:Cd010177.
18. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *European Respiratory Journal* 2011;37:273-9.
19. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: A 12-week study. *Respiratory medicine* 2011;105:719-26.
20. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta$ 2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
21. Donohue JF, Betts KA, Du EX, et al. Comparative efficacy of long-acting beta2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017;12:367-81.
22. Beeh K-M, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of Indacaterol on Dynamic Lung Hyperinflation and Breathlessness in Hyperinflated Patients with COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011;8:340-5.
23. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respiratory Medicine* 2011;105:1030-6.
24. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012;37:204-11.
25. Donohue J, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Indacaterol versus Tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155 - 62.
26. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013;107:848-53.
27. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:697-714.
28. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797-803.
29. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2013;26:256-64.
30. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012;142:119-27.
31. Maleki-Yazdi MR, Beck E, Hamilton AL, Korducki L, Koker P, Fogarty C. A randomised, placebo-controlled, Phase II, dose-ranging trial of once-daily treatment with olodaterol, a novel long-acting beta2-agonist, for 4 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015;109:596-605.
32. Watz H, Krippner F, Kirsten A, Magnussen H, Vogelmeier C. Indacaterol improves lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease--a randomized, multicenter, double-blind, pla-

- cebo-controlled study. *BMC Pulm Med* 2014;14:158.
33. Kim JS, Park J, Lim SY, et al. Comparison of Clinical Efficacy and Safety between Indacaterol and Tiotropium in COPD: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015;10:e0119948.
  34. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:524-33.
  35. Chen WC, Huang CH, Sheu CC, et al. Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Respirology (Carlton, Vic)* 2017.
  36. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1093-103.
  37. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98:811-5.
  38. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1028-30.
  39. Polverino E, Gomez FP, Manrique H, et al. Gas exchange response to short-acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:350-5.
  40. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta$ 2-agonist, in subjects with copd: A randomized, placebo-controlled study. *CHEST Journal* 2011;140:68-75.
  41. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. Expert review of clinical pharmacology 2015;8:479-501.
  42. P. B. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA PN, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:391-417.
  43. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:Cd006101.
  44. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *The European respiratory journal* 2012;40:830-6.
  45. Kanner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd009285.
  46. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
  47. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2008;3:127-36.
  48. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2011;364:1093-103.
  49. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2008;359:1543-54.
  50. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
  51. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life sciences* 1999;64:457-64.
  52. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
  53. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:333-9.
  54. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium—the FDA's conclusions. *The New England journal of medicine* 2010;363:1097-9.
  55. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *The European respiratory journal* 2013;42:606-15.
  56. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *The New England journal of medicine* 2013;369:1491-501.
  57. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Annals of emergency medicine* 1994;23:884-7.

58. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgraduate medical journal* 1992;68:132-3.
59. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet (London, England)* 1984;2:691.
60. Rossi A, Gottfried S, Higgs B, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *Journal of Applied Physiology* 1985;58:1849-58.
61. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *CHEST Journal* 2001;119:1661-70.
62. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2010;23:257-67.
63. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration; international review of thoracic diseases* 1998;65:354-62.
64. Farme HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:CD008989.
65. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15-25.
66. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *The European respiratory journal* 2015;45:969-79.
67. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:199-209.
68. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *The New England journal of medicine* 2016;374:2222-34.
69. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
70. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2007;356:775-89.
71. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
72. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
73. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
74. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
75. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
76. Cascini S, Kirchmayer U, Belleudi V, et al. Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Pneumonia: A Nested Case-Control Population-based Study in Lazio (Italy)-The OUTPUT Study. *COPD* 2017;1-7.
77. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012:CD006829.
78. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD006826.
79. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
80. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease ex-

- acerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:19-26.
81. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;CD007891.
  82. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146:545-55.
  83. Cazzola M, Ando F, Santus P, 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. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2007;20:556-61.
  84. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respiratory medicine* 2012;106:91-101.
  85. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:741-50.
  86. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:95-101.
  87. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respiratory medicine* 2012;106:382-9.
  88. Rojas-Reyes MX, Garcia Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;CD008532.
  89. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017.
  90. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
  91. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017.
  92. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003;19:120-7.
  93. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997;111:732-43.
  94. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:337-42.
  95. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
  96. Strom K. Oral corticosteroid treatment during long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for hospitalization and mortality in women. *Respir Med* 1998;92:50-6.
  97. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
  98. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007;62:1081-7.
  99. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbroeker D, Bethke TD. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-71.
  100. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
  101. 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.
  102. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.

103. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbroker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
104. Yuan L, Dai X, Yang M, Cai Q, Shao N. Potential treatment benefits and safety of roflumilast in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1477-83.
105. Lee JS, Hong YK, Park TS, Lee SW, Oh YM, Lee SD. Efficacy and Safety of Roflumilast in Korean Patients with COPD. *Yonsei Med J* 2016;57:928-35.
106. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD002309.
107. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
108. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-67.
109. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S91-3.
110. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *The New England journal of medicine* 1994;331:778-84.
111. Wongsurakiat P, Lertakyamane J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2003;86:497-508.
112. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:Cd002733.
113. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 2009;58:1-52.
114. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *Journal of epidemiology and community health* 1998;52:120-5.
115. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Computer methods and programs in biomedicine* 2013;111:507-11.
116. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
117. Jackson LA, Chen WH, Stapleton JT, et al. Immunogenicity and safety of varying dosages of a monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine given with and without AS03 adjuvant system in healthy adults and older persons. *The Journal of infectious diseases* 2012;206:811-20.
118. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine* 2015;372:1114-25.
119. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:1139-47.
120. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2011;365:689-98.
121. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2:361-8.
122. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respiratory research* 2010;11:10.
123. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2015;24:451-61.
124. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary

- disease. The Cochrane database of systematic reviews 2015:CD001287.
125. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *The New England journal of medicine* 2014;370:2201-10.
  126. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;70:33-40.
  127. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2012;156:105-14.
  128. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133s-81s.
  129. 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 (London, England)* 1996;347:436-40.
  130. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
  131. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *The European respiratory journal* 2013;42:982-92.
  132. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2:293-300.
  133. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2009;34:1219-63.
  134. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *The New England journal of medicine* 1981;305:1611-6.
  135. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *British journal of diseases of the chest* 1987;81:287-92.
  136. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44:387-90.
  137. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *The European respiratory journal* 1991;4:926-31.
  138. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:1877-80.
  139. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
  140. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1055-9.
  141. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64:939-43.
  142. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9:237-52.
  143. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD002990.
  144. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhan MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014;69:865-6.
  145. Tougaard L, Krone T, Sorknaes A, Ellegaard H. Economic benefits of teaching patients with chronic obstructive pulmonary disease about their illness. *The PASTMA Group. Lancet* 1992;339:1517-20.
  146. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-40.
  147. Chandler MA, Rennard SI. Smoking cessation. *Chest* 2010;137:428-35.
  148. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD010744.
  149. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000165.

150. Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259:2883-9.
151. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB, Group ASCGS. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:594-603.
152. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *The Cochrane Library* 2016.
153. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002999.
154. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006;74:262-71.
155. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010216.
156. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009329.
157. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson CR, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2017.
158. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* 2015;15:689.
159. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
160. Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23:402-6.
161. Toren K, Jarvholm B. Effect of occupational exposure to vapors, gases, dusts, and fumes on COPD mortality risk among Swedish construction workers: a longitudinal cohort study. *Chest* 2014;145:992-7.
162. Kraim-Leleu M, Lesage FX, Drame M, Lebargy F, Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study. *PLoS One* 2016;11:e0158719.
163. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, Lo Cascio N, Zeni E, Mapp CE. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *J Occup Med Toxicol* 2006;1:11.
164. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:395-401.
165. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:649-56.
166. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
167. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;173:1390-413.
168. Egan C, Deering BM, Blake C, et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respiratory medicine* 2012;106:1671-9.
169. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library* 2015.
170. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;192:1373-86.
171. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4:473-526.
172. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4.
173. Green R, Singh S, Williams J, Morgan M. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-5.
174. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;167:880-8.
175. Esteban C, Quintana J, Aburto M, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among

- patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2010;36:292-300.
176. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:1791-7.
  177. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;153:961-6.
  178. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
  179. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library* 2012.
  180. Cho WK, Kim DS, Choe KH, et al. Assessment of Effect of Pulmonary Rehabilitation on Skeletal Muscle Metabolism by <sup>31</sup>P Magnetic Resonance Spectroscopy. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1997;44:1040-50.
  181. Yoon SH, Na JO, Jegal YJ, et al. Development of the home-based pulmonary rehabilitation program for patients with chronic lung disease. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002;52:597-607.
  182. Na JO, Kim DS, Yoon SH, et al. A simple and easy home-based pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic lung diseases. *Monaldi archives for chest disease* 2005;63.
  183. Lee S-s, Kim C, Jin Y-S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation with a metronome-guided walking pace in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Korean medical science* 2013;28:738-43.
  184. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
  185. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *The New England journal of medicine* 2016;375:1617-27.
  186. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011;66 Suppl 1:i1-30.
  187. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101:638-41.
  188. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012;67:964-9.
  189. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *The European respiratory journal* 2000;15:635-9.
  190. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series* 2012;12:1-51.
  191. Ambrosino N, Montagna T, Nava S, et al. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. *The European respiratory journal* 1990;3:502-8.
  192. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;152:538-44.
  193. Plant PK, Elliott MW. Chronic obstructive pulmonary disease \* 9: management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;58:537-42.
  194. McKim DA, Road J, Avendano M, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian respiratory journal* 2011;18:197-215.
  195. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions.; 2010.
  196. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;Cd002878.
  197. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respiratory medicine* 2014;108:722-8.
  198. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015;11:663-70.
  199. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *The European respiratory journal* 2002;20:529-38.
  200. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable

chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2:698-705.

201. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014;69:826-34.
202. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582-90.
203. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;326:185.
204. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *The European respiratory journal* 2007;30:293-306.
205. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;182:325-31.
206. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16; discussion 16-9.
207. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
208. National Emphysema Treatment Trial Research G, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
209. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
210. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
211. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
212. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371:744-51.
213. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
214. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
215. Yoo KH KY, Sheen SS, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
216. Lee SW YJ, Park MJ, et al. Early diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis* 2011;70:293-300.
217. Qaseem A SV, Shekelle P, et al. . Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;147:633-8.
218. Lin K WB, Johnson T, Rodriguez JA, Barton MB. . Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148:535-43.
219. Siu AL B-DK, Grossman DC, et al. US Preventive Services Task Force (USPSTF). . Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:1372-7.
220. Anthonisen NR SM, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. . The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
221. Jenkins CR JP, Carverley PMA, et al. . Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;30.
222. Decramer M CB, Kesten S, et al. . Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
223. Jones P, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal* 2009;34:648-54.

224. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1184-92.
225. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration; international review of thoracic diseases* 2015;90:206-10.
226. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1373-86.
227. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *CHEST Journal* 2006;130:133-42.
228. Schuurmans MM DA, Bolliger CT. . Functional evaluation before lung resection. . *Clin Chest Med* 2002;23:159-72.
229. GW. S. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.
230. Trayner E CB. Postoperative pulmonary complications. . *Med Clin North Am* 2001;85:1129-39.
231. Shin B LH, Kang D, et al. Airflow limitation severity and post-operative pulmonary complications following extra-pulmonary surgery in COPD patient. *Respiology* 2017;22:935-41.
232. Appleberg M GL, Fatti LP. Preoperative pulmonary evaluation of surgical patients using the vitalograph. . *Br J Surg* 1974;61:57-9.
233. Kocabas A KK, Ozgur G, Sonmez H, Burgut R. . Value of preoperative spirometry to predict postoperative pulmonary complications. *Respir Med* 1996;90:25-33.
234. Celli BR RK, Snider GL. . A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. . *Am Rev Respir Dis* 1984;130:12-5.
235. Shin S PH, Kim H, et al. Joint effect of airflow limitation and emphysema on postoperative outcomes in early-stage nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2016;48:1743-50.
236. Brunelli A CA, Bolliger CT, et al. . ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). . *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
237. Colice GL SS, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. . Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). . *Chest* 2007;132:161S-77S.



## COPD의 급성악화

- I. 정의
- II. 의미와 중요성
- III. 원인과 위험인자
- IV. 진단과 중증도 평가
- V. 약물치료
- VI. 호흡보조요법
- VII. 퇴원과 추적관찰
- VIII. 악화의 예방



**요점**

- COPD의 급성악화는 ‘COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 추가가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태’로 정의할 수 있으며, 경중, 중등중, 중중 악화로 분류할 수 있다.
- 급성악화는 여러 원인에 의해 발생할 수 있으나 가장 흔한 원인은 기도감염이다.
- 급성악화의 약물치료는 기관지확장제, 스테로이드, 항생제가 사용되며 악화로 인한 증상을 호전시키고 악화기간과 향후 재발을 줄일 수 있다.
- 급성악화 예방을 위하여 호흡재활치료, 금연, 예방접종과 규칙적인 약제 투약이 권장된다.
- 경한 급성악화는 명확한 지침을 적용하여 환자를 교육하였을 경우 집에서 치료할 수 있다.

**I 정의**

COPD의 급성악화는 ‘COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 추가가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태’로 정의할 수 있으며<sup>1,4</sup>, 경중, 중등중, 중중 악화로 분류할 수 있다<sup>5</sup>.

- 경중 악화: 속효성기관지확장제 치료만 필요한 경우
- 중등중 악화: 속효성기관지확장제와 항생제 또는 경구스테로이드 치료가 필요한 경우
- 중중 악화: 응급실 방문이나 입원이 필요한 악화로 급성 호흡부전을 동반할 수 있다.

**II 의미와 중요성**

급성악화는 COPD 자연경과에 다음과 같은 악영향을 줄 수 있다.

- 삶의 질 악화<sup>6,7</sup>
- 증상과 폐기능 악화(회복되는 데 수주 정도 필요)<sup>4</sup>
- 폐기능 감소의 가속화<sup>8,9</sup>
- 사망률의 유의한 증가<sup>10,11</sup>
- 사회-경제적 비용의 증가<sup>12</sup>

그러므로 급성악화의 예방과 악화초기의 적절한 치료가 COPD에 의한 부담을 줄이는 데 중요하다<sup>13</sup>.

급성악화 환자 중 고탄산혈증이 동반된 경우 입원사망률이 10%에 이르며<sup>14</sup> 기계환기치료가 필요했던 경우 1년 사망률이 40% 정도이다. 또한 입원한 환자의 3년 사망률이 약 49%에 이르는 등 COPD 급성악화는 환자의 예후에 매우 심각한 영향을 미치고 있다<sup>10,12,14-16</sup>. 우리나라 통계는 아직 발표된 것이 없으나 우리나라의 유병률이 외국과 크게 다르지 않음을 고려하면 사망률도 큰 차이가 나지 않을 것으로 추정된다.

### III 원인과 위험인자

급성악화의 주된 원인은 기도감염(바이러스와 세균)이다<sup>17-20</sup>. 가장 흔하게 분리되는 바이러스는 감기의 원인인 리노 바이러스이며, 악화 시작 후 1주일까지 발견된다<sup>21</sup>. 바이러스와 관련된 급성악화는 종종 입원을 요할 정도로 심하고 오래 지속되기도 한다<sup>5</sup>. COPD의 급성악화 시 기관지내시경으로 채취한 하기도 검체의 최소 50%에서 세균이 동정되었다<sup>22</sup>. 그러나, 안정기에도 COPD 환자들의 하기도에 세균집락이 높은 비율로 나타난다. 다른 연구는 안정기에 비해 급성악화 시 세균수가 증가하거나 새로운 균주가 동정되어 급성악화와 기도감염이 관련되어 있다고 보고하였다<sup>18,23</sup>. 대기오염도 급성악화의 원인이 될 수 있으나<sup>24-26</sup>, 급성악화의 약 1/3은 악화의 원인을 확인할 수 없다.

급성악화에서는 가래 양이 증가될 수 있는데 화농성 가래가 동반되는 경우 가래 내 세균 증가가 보고되었다<sup>19,21,27</sup>. 급성악화를 보이는 상당수의 환자에서는 호산구 증가가 동반되는데<sup>28-30</sup>, 가래 호산구 증가와 바이러스 감염이 관련이 있으며<sup>9</sup>, 가래 또는 혈액 호산구가 증가된 경우 전신 스테로이드 치료에 반응이 좋을 수 있지만<sup>31</sup>, 이에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

급성악화를 경험하였던 COPD 환자가 다음에도 급성악화가 발생하기 쉽고 향후 악화 발생을 예측하는 가장 중요한 인자이다. COPD 환자의 일부에서 일년에 2회 이상 악화가 발생하는 환자군이 있는데 이를 ‘잦은 악화자’라는 표현형(phenotype)으로 분류하기도 한다<sup>32</sup>. 다른 급성악화 발생 위험인자들로는 폐동맥/대동맥 직경의 비율이 1보다 큰 경우<sup>33</sup>, 흉부 CT 촬영에서 폐기종의 중증도와 기도벽 두께의 증가<sup>34</sup>, 그리고 만성기관지염이 있는 경우이다<sup>35,36</sup>.

COPD 환자에서 호흡기증상 특히 호흡곤란을 악화시킬 수 있는 다른 동반질환(폐렴, 울혈성 심부전, 기흉, 흉수 저류, 폐혈전색전증, 부정맥)이 동시에 발생할 경우 급성악화와 혼동될 수 있는데<sup>14</sup> 이들 질환에 대한 적절한 감별진단이 필요하다. 또한 COPD의 유지요법 치료를 중지하는 것도 급성악화의 원인이 된다.

### IV 진단과 중증도 평가

COPD 급성악화를 진단하기 위해서는 호흡기증상의 급성변화라는 주관적 증상과 함께 이로 인한 치료약제의 변경이라는 객관적인 면이 필요하다<sup>37,38</sup>. 환자의 증상은 스스로 평가하는 데 있어서 객관성을 유지하기 어렵지만, 급성악화로 인한 의료기관 방문이나 치료약제를 추가하는 경우는 더욱 객관적인 평가가 가능하기 때문이다. 일단 급성악화로 진단 되면 중증도를 평가하여 입원치료가 필요할지 판단하는 것이 중요하다. 중증도 평가에 도움이 되는 병력, 진찰소견 및 검사는 다음과 같다.

#### 1. 병력

- 과거 급성악화의 빈도 및 중증도
- 안정 시 기류제한의 중증도
- 증상악화의 기간 및 정도
- 동반질환 여부(특히 심장질환)
- 현재 치료약제
- 재택산소요법 여부

## 2. 진찰소견

- 부속호흡근육 사용
- 역설적 호흡운동(paradoxical respiration, dyssynchrony between rib cage and abdomen)
- 청색증
- 말초부종
- 혈액학적 불안정
- 의식변화

## 3. 검사소견

- 맥박산소측정: 산소포화도가 90% 미만이면 입원치료를 고려하여야 하며, 호흡부전이 의심되는 경우 반드시 동맥혈 가스분석을 해야 한다.
- 흉부X선 사진: 이전에 비해 변화가 있는 경우 입원이 필요할 가능성이 높다.
- 심전도: 심장의 동반질환을 확인하기 위해 필요하다.
- 혈액검사: 빈혈, 적혈구증가증, 백혈구수 등을 확인한다.
- 화학검사: 전해질불균형과 고혈당이 종종 동반되므로 확인하여야 한다.
- 가래배양검사: 화농성의 가래를 보이는 경우 항생제 치료가 필요하므로 가래의 성상을 확인하여야 하며 배양검사를 시행하면 이후의 항생제 선택에 도움을 줄 수 있다

위의 소견들을 종합하여 다음과 같은 경우 입원치료의 적응이 될 수 있다(표 4-1).

표 4-1. 입원 적응증<sup>5</sup>

- 
- 증상이 매우 심한 경우(급격히 악화되는 안정 시 호흡곤란, 의식 변화)
  - 급성호흡부전
  - 새로 발생한 진찰소견(청색증, 부종)
  - 초기치료에 반응하지 않는 급성악화
  - 심각한 동반질환(특히 심혈관질환)
  - 가족이나 주위 사람의 도움을 기대하기 어려운 경우
- 

## V 약물치료

COPD의 급성악화에서 가장 흔히 쓰이는 3가지 약제는 기관지확장제, 스테로이드제 및 항생제이다.

### 1. 기관지확장제

속효성항콜린제와 동시 혹은 단독으로 속효성베타작용제를 COPD의 급성악화의 치료에서 가장 먼저 사용할 수 있다<sup>39</sup>. 속효성기관지확장제 투여 시 네블라이저 또는 정량식 흡입기(스페이서 사용과 무관)를 사용할 수 있는데, 투여 방법 간에 치료효과(FEV<sub>1</sub>)의 차이는 없다<sup>40</sup>.

급성악화에서 안정 시 치료에 많이 쓰이는 지속성기관지확장제의 치료 효과는 명확히 증명된 바 없다. 적절한 흡입이 가능한 경우 급성악화 동안에도 안정 시 치료약제를 지속하거나 퇴원 이전 가능한 한 빨리 재개하는 것을 권고한다. 테오필린을 비롯한 메틸잔틴계 기관지확장제의 정맥투여는 유의한 부작용을 이유로 급성악화에서 권고하지 않는다<sup>41</sup>.

## 2. 스테로이드제

급성악화 시 전신스테로이드는 회복기간과 재원기간을 줄이고, 폐기능과 동맥혈 산소분압을 개선시킬 뿐 아니라 이후의 악화를 줄이는 효과가 있다<sup>42</sup>. 치료용량은 프레드니솔론 기준으로 하루 30~40 mg을 10~14일간 사용하는 것을 권고하나, 최근 프레드니솔론 40 mg을 5일간 사용하는 단기치료도 치료 효과 및 부작용면에서 대등하다는 연구결과도 있으며<sup>43</sup>, 경구 스테로이드제 투여는 주사투여에 비해 치료효과가 떨어지지 않는다<sup>44</sup>. 또한, 네블라이저로 부테소나이드를 흡입할 경우 경구스테로이드제를 대체할 수 있다는 연구결과도 있다<sup>45</sup>. 최근의 몇몇 연구들은 급성악화에서 혈중 호산구 수치가 낮은 환자의 경우 높은 환자들에 비해 전신스테로이드의 효과가 작을 수 있음을 시사하였다<sup>31,46</sup>.

## 3. 항생제

급성악화의 많은 경우가 바이러스 감염에 의한 것이므로, 이론적으로 일부의 급성악화만이 항생제 치료의 적응이 된다<sup>47,48</sup>. 그러나 현실적으로 바이러스에 의한 감염과 세균에 의한 감염을 구별하기 쉽지 않고 시간도 많이 걸리기 때문에 임상적 판단에 도움이 되지 못하는 경우가 많다.

여러 임상연구에서 항생제 투여는 치료실패를 줄이고, 가래의 화농성을 완화시키고, 단기사망률을 감소시키는 것으로 분석되고 있어<sup>49,50</sup>, 기침과 화농성 가래의 증가를 동반한 중등증 이상의 급성악화 환자에서는 항생제 치료를 고려해야 한다.

또한, 비침습적 혹은 침습적 기계환기가 필요한 환자를 대상으로 한 연구에서 항생제 치료가 사망률을 낮추고 2차적인 병원성 폐렴의 빈도를 낮추었기 때문에<sup>51</sup>, 기계환기를 필요로 하는 환자에서도 항생제 치료를 고려해야 한다.

결론적으로, COPD 급성악화 환자에서 호흡곤란 악화, 가래양, 가래 화농성 증가라는 3가지 주요 증상을 모두 만족시키는 경우 또는 가래 화농성 증가를 포함한 2가지 주요 증상을 만족하는 경우 또는 기계호흡이 필요한 경우에서 항생제를 처방하여야 하며, 5~7일간의 투여를 권고한다<sup>52</sup>. 이때, 항생제의 선택은 각 지역 세균의 항생제내성 패턴에 근거해야 하며, 초기 경험적 치료에는 aminopenicillin-clavulanic acid, 2, 3세대 cephalosporin, 또는 차세대 macrolide를 사용할 수 있다. 특히, 65세 이상, FEV<sub>1</sub> 50% 미만, 잦은 악화, 심장질환 동반 등의 위험인자를 갖고 있는 경우에는 fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, zabofloxacin 등), *Pseudomonas* 감염의 위험인자가 있는 경우에는 anti-pseudomonal antibiotics (ciprofloxacin, anti-pseudomonal cephalosporin 등)을 초기 치료부터 고려할 수 있다<sup>53,54</sup>.

잦은 악화 및 중증 기류 제한을 보이는 경우, 기계환기가 필요한 경우에는 그람 음성 균주 또는 내성 균주에 의한 감염 가능성이 있으므로, 가래 혹은 기타 호흡기 검체를 채취하여 세균 배양 검사를 진행해야 한다. 투여 경로의 선택은 경구 투여가 가능한 상태인지, 항생제의 약동학적 특성 등에 근거하여야 하지만, 경구 투여를 원칙으로 한다.

## 4. 보조약물치료

개개 환자들의 임상 조건에 따라 적절한 수액 균형(fluid balance), 필요 시 이뇨제 사용, 동반질환의 치료 및 영양학적 측면을 고려하여야 한다. 어떤 상황에도 금연을 강력히 권고하여야 한다.

### 1. 산소요법

산소는 COPD 급성악화 시 치료의 핵심적인 요소이며, 산소요법의 목표는 환자의 산소포화도를 88~92% 정도로 유지하는 것이다<sup>55</sup>. 산소요법을 시작하면 30~60분 후에 동맥혈가스검사를 시행하여 이산화탄소의 축적 없이 적절한 산소농도에 도달했는지 점검한다. COPD 환자의 경우 고농도 산소를 투여하면 이산화탄소 축적이 발생할 수 있으므로 투여하는 산소농도가 너무 높지 않도록 주의하여야 한다. 최근 COPD 환자의 급성악화시 정맥혈을 이용하여 혈중 중탄산염 농도나 pH를 확인하는 것이 동맥혈가스검사 결과와 견줄 만 하다는 연구가 있었다<sup>56</sup>. 하지만 이 연구에 포함된 대부분의 환자들이 pH 7.3 이상으로 비교적 경한 환자들이었으며, 기도폐쇄 정도는 확인되지 않았고, PCO<sub>2</sub>의 정맥혈과 동맥혈의 일치율은 낮았다. 그러므로 급성호흡부전의 상태에서 동맥혈가스검사 대신 정맥혈가스검사의 유용성에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 벤투리 마스크는 nasal prong보다 더 정확하게 산소를 조절하여 공급할 수 있는 장치이나 nasal prong에 비해 환자가 좀 더 불편하다고 느끼는 단점이 있다<sup>57</sup>.

### 2. 환기보조

COPD 급성악화 환자들 중 일부는 즉각적인 중환자실 입원이 필요하다(표 4-2). COPD 급성악화 환자에게 적용할 수 있는 기계환기는 비침습적(코 또는 안면 마스크를 이용) 또는 침습적(구강기도관 또는 기관절개술을 이용) 환기법이 있다. 급성호흡부전 환자에서 호흡자극제(respiratory stimulants)는 권고되지 않는다<sup>29</sup>.

### 3. 비침습적 기계환기

COPD 급성악화로 입원한 급성호흡부전 환자의 초기치료로는 침습적 기계환기보다 비침습적 기계환기 치료가 선호된다. 여러 무작위대조시험에 따르면 급성호흡부전에서 비침습적 기계환기법의 성공률은 80~85%이다<sup>58-61</sup>. 비침습적 기계환기는 호흡산증을 개선시키고(pH 증가 및 PaCO<sub>2</sub> 감소) 호흡수 및 호흡곤란을 감소시킬 뿐만 아니라 환기기관련 폐렴과 같은 합병증을 줄이고 입원기간을 단축시킨다. 더욱 중요한 점은 비침습적 기계환기를 통해 기도삽관을 및 사망률이 감소된다는 것이다<sup>59,62-64</sup>. 비침습적 기계환기의 기준은 표 4-3과 같다<sup>58</sup>.

### 4. 침습적 기계환기

침습적 기계환기의 적응증은 표 4-4와 같다<sup>67</sup>. 최근 비침습적 기계환기법에 대한 치료경험이 증가함에 따라 침습적 기계환기의 적응증에 해당되던 상황도 비침습적 기계환기법으로 치료에 성공하는 경우가 많아지고 있다. 따라서 침습적

표 4-2. COPD 악화 환자의 중환자실 치료 적응증

- 초기 응급처치에 반응이 나쁜 심한 호흡곤란
- 의식상태 변화(혼란, 기면, 혼수상태)
- 적절한 산소공급과 비침습적 기계환기법의 사용에도 불구하고 저산소혈증(PaO<sub>2</sub> < 40 mmHg)이나 호흡산증(pH < 7.25)이 지속되거나 악화될 때
- 침습적 기계환기법이 필요한 경우
- 혈류역학장애가 있어 승압제 치료가 필요한 경우

#### 표 4-3. 비침습적 기계환기의 적응증<sup>57,60,65,66</sup>

다음 중 한 가지에 해당될 때

- 호흡산증( $\text{pH} \leq 7.35$  또는  $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg)
- 호흡보조근의 사용, 역설적 복근운동, 또는 늑간수축(함몰)이 관찰될 정도의 심한 호흡곤란
- 산소치료에도 불구하고 저산소혈증 지속

#### 표 4-4. 침습적 기계환기의 적응증

- 비침습적 기계환기법을 환자가 견디지 못하거나 치료에 실패한 경우
- 호흡정지 또는 심정지
- 의식상태의 저하 또는 진정제로 조절되지 않는 정신운동초조(psychomotor agitation)
- 다량의 흡인, 지속적 구토
- 가래를 배출할 능력이 없는 경우
- 수액치료나 승압제에도 불구하고 심한 혈류역학장애가 호전되지 않는 경우
- 중증 심실성 부정맥
- 비침습적 기계환기법을 견디지 못하는 환자 중 치명적인 저산소증이 있는 경우

기계환기의 적응증에 해당되는 경우도 비침습적 기계환기법을 선택적으로 고려해 볼 수 있다<sup>67</sup>. 하지만 초기치료로 비침습적 기계환기법을 이용하다가 실패하여 침습적 기계환기를 시행한 경우, 초기부터 침습적 기계환기 치료를 받았던 환자나 비침습적 기계환기 치료만 받은 환자들에 비해 유병률, 입원기간 및 사망률이 더 높았다는 보고도 있다<sup>68</sup>.

중증 COPD 환자에게 침습적 기계환기를 적용할 경우 환자의 회복 가능성, 치료에 대한 의지, 그리고 중환자실 가용성 등을 고려하여야 한다. 가능하다면 환자가 나빠지기 전에 미리 치료에 대한 의지가 있는지 확인해 두는 것이 필요하다. 침습적 기계환기의 주된 위험으로는 환기기관연쇄렴(특히 해당 중환자실의 다제내성균 비율이 높을 경우), 압력손상, 그리고 기관절개 및 기계환기 이탈 실패 등이 있다.

호흡부전에 빠진 COPD 환자의 급성사망률은 다른 원인으로 기계환기를 받고 있는 환자보다 높지 않다<sup>69</sup>. 하지만 일부 COPD 환자들의 경우 사망률이 높을 것이라는 비판론 때문에 기도삽관 및 중환자실 치료를 받지 않는 경우도 있다<sup>70</sup>. 한 대규모 연구에 따르면 동맥혈 이산화탄소농도 50 mmHg 이상의 고탄산혈증을 보인 급성호흡부전 COPD 환자의 원내 사망률은 11%였고, 퇴원 후에도 추가적인 사망이 보고되어 6개월, 1년, 2년 사망률은 각각 33%, 43%, 49%로 점차 증가하였다<sup>14</sup>.

COPD 환자에서 기계환기 이탈은 매우 어렵고 자칫 위험할 수 있다. 기계환기를 받고 있던 환자는 기계환기에 대한 의존성이 생기므로 기계환기 이탈 후 호흡 일과 호흡근 능력 사이에 불균형이 발생하게 되는데, 이것이 기계환기 이탈 실패의 주요 원인이다<sup>71</sup>. COPD 환자에게 가스교환은 기계환기 이탈에 큰 장애가 되지는 않는다<sup>72-74</sup>. 기계환기 이탈은 매우 어렵고 장기간 시간이 소요되는 과정인데 어떤 방법이 가장 적절한지(pressure support 또는 T-piece trial)에 대해서는 아직 논란이 많다<sup>75-77</sup>. 비침습적 기계환기는 기계환기 이탈에 실패한 COPD 환자에게 도움이 되고, 재삽관을 예방하며 사망률을 감소시킨다<sup>65,78</sup>. 또한 자발 호흡 시도 기간 중 고탄산혈증을 보였던 환자들에게 발관 후 조기에 비침습적 기계환기법을 적용하면 호흡부전의 위험을 낮추고 90일 사망률을 낮춘다<sup>73,78</sup>.

COPD 급성악화의 원인, 중등도, 치료 및 임상적 경과가 환자 개개인의 특성에 따라, 의료 기관 및 의료 체계 등에 따라 다양하기 때문에 퇴원 시점과 유형을 결정하는 일률적인 기준은 없다. 그러나 COPD 급성악화로 인한 재입원을 예측할 수 있는 위험인자로 과거의 입원 병력, 경구스테로이드 사용, 장기 재택산소요법, 삶의 질 저하, 일상적 신체활동 감소 등을 들 수 있다. COPD 급성악화에서 사망은 환자의 나이, 호흡산증의 유무, 기계환기의 필요성 및 불안과 우울을 포함한 동반질환과 관계가 있다<sup>79</sup>.

COPD 급성악화로 입원한 환자는 퇴원 전에 인플루엔자 백신 투여 계획과 흡입기 사용법 및 악화 증상을 스스로 인지하는 법 등을 교육하여, 악화를 예방하고 조기에 인지할 수 있도록 해야 한다. 악화를 줄일 수 있다고 알려진 치료 약제를 사용해야 하며 환자가 지속적인 장애를 가지고 있다면, 사회적인 문제에 대해 논의하고, 주로 돌보게 될 보호자를 분명히 정해주면 향후 치료에 도움이 된다. 퇴원 시점에 고려해야 할 사항으로 질병에 대한 교육, 약물의 최적화, 흡입기 사용의 숙련도, 동반질환에 대한 평가와 적절한 관리, 조기 호흡재활, 원격 모니터링과 지속적인 추적 관찰 등이 있다.<sup>80</sup> 이러한 조치가 COPD 급성악화로 인한 재입원 및 단기 사망률을 줄일 수 있는지<sup>79,81-83</sup>와 비용 대비 효과적인지에<sup>79</sup> 대한 근거는 부족하지만, 퇴원하기 전에 이런 조치를 취하는 것이 임상적으로 타당하다. COPD 급성악화 이후에 조기 재활은 사망률 증가와 관련이 있다는 보고가 있지만<sup>83</sup>, 다른 메타분석에서는 퇴원 후 조기 재활이 생존율을 증가시킬 수 있다고 보고하였다<sup>84</sup>. 따라서, 급성악화로 입원 중에 호흡재활을 시작하는 경우 사망률을 증가시킬 수 있어 주의해야 하며, 급성악화 치료 퇴원 후 3주 이내에 시작하는 것을 권고한다<sup>85</sup>.

COPD 급성악화로 입원한 환자는 퇴원 후 1달 이내에 추적 관찰하는 것이 필요하며, 이러한 조기 추적 관찰평가가 급성악화와 관련된 재입원을 감소시킨다<sup>86</sup>. 조기 추적 관찰이 되지 않는 환자들에서 90일 사망률이 증가됨이 알려졌고, 환자의 순응도 저하, 의료기관 접근성이나 사회적 지지가 낮고, 중증 질환 상태를 반영하는 것으로 보인다<sup>86</sup>. 조기 추적 관찰을 통해 약제와 산소 치료 등에 대한 검토를 할 수 있으며, 특히 산소포화도와 동맥혈가스분석을 통해 장기 산소 치료의 필요성을 평가할 수 있다. 또한 약제 변경이 필요한 부분(항생제와 스테로이드 치료)이 있는지 평가할 수 있다.

안정 상태에서 환자의 증상, 폐기능, BODE 점수를 이용한 예후 예측 등을 위해서 3개월 후 추적 관찰을 권유한다<sup>87</sup>. 퇴원 직후 시행한 검사에 비해 퇴원 후 일정 시간 후의 동맥혈산소 포화도와 동맥혈가스분석을 통해 장기 산소 치료의 필요성에 대하여 더 정확하게 결정할 수 있다. 반복적인 악화 및 입원이 필요한 환자에서는 기관지확장제이나 폐기종이 동반되어 있는지 CT를 이용한 평가가 필요하다<sup>88,89</sup>. 또한 동반질환의 존재 여부와 적절한 치료 상태에 대한 평가도 필요하다<sup>88</sup>. 저산소혈증이 동반되었던 급성악화 환자에서 동맥혈가스분석과 산소포화도 측정은 퇴원 전과 퇴원 3개월 후에 측정하여야 한다. 만약 환자가 저산소증이 지속된다면 장기적인 산소요법을 시작해야 한다. 그러나 급성악화중의 급성저산소증의 중증도에 근거하여 지속적 재택 산소요법을 결정하는 것은 자칫 잘못된 결과를 낳을 수 있다. 그러므로 장기적인 산소치료는 환자가 퇴원 후 충분히 안정된 상태에서도 산소포화도가 88% 미만일 때 고려해야 한다.

표 4-5. 급성악화 환자의 퇴원 시 평가해야 할 체크리스트 항목

- 모든 임상적 자료 및 검사 결과의 검토
- 유지 치료 및 질병에 대한 환자의 이해 정도 확인
- 흡입기 사용 숙련도 재평가
- 스테로이드, 항생제와 같은 급성악화 약물의 중지에 대한 확인
- 장기 산소 치료의 필요성에 대한 검토
- 동반질환과 추적 관찰에 대한 정보 제공
- 추적 관찰에 대한 확인: 빠르면 4주 이내, 늦어도 12주 이내에 환자의 상태에 따라 계획
- 모든 임상적 또는 검사 결과의 이상 소견에 대해 확인

**표 4-6.** 급성악화 퇴원 1~4주 후 추적방문 시 평가해야 할 항목

- 일상생활 수행능력 평가
- 치료 약제 검토
- 흡입제 사용 숙련도 재평가
- 장기 산소 치료 필요성 검토
- 신체활동능력 평가
- COPD 증상에 대한 평가(CAT 또는 mMRC)
- 동반질환에 대한 평가

**표 4-7.** 급성악화 퇴원 12~16주 후 추적방문 시 평가해야 할 항목

- 일상생활 수행능력 평가
- 치료 약제 검토
- 흡입기 사용 숙련도 재평가
- 장기 산소 치료 필요성 재검토
- 신체활동능력 평가
- FEV<sub>1</sub> 측정
- COPD 증상에 대한 평가(CAT 또는 mMRC)
- 동반질환에 대한 평가

## VIII 악화의 예방

COPD 급성악화로 인한 입원 치료 후에는 추가 악화를 예방하기 위해서 적절한 조치가 시작되어야 한다. COPD 급성악화 위험과 빈도를 줄일 수 있는 것으로 알려진 방법들은 다음과 같다.

**표 4-8.** 급성악화 예방을 위한 약물 또는 비약물적 치료

기관지확장제	흡입지속성베타작용제 흡입지속성항콜린제 흡입지속성베타작용제 및 흡입지속성항콜린제의 병합
스테로이드 포함 약제	흡입지속성베타작용제 및 흡입스테로이드 병합 흡입지속성베타작용제 및 흡입지속성항콜린제 및 흡입스테로이드제 병합
항염증약제	Roflumilast <sup>90</sup>
감염 예방	예방접종 장기간의 macrolides
Mucoregulators	N-acetylcysteine Carbocysteine
기타	금연 호흡재활 <sup>84</sup> 폐용적 축소술

## 참고문헌

1. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
2. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *The European respiratory journal Supplement* 2003;41:46s-53s.
3. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2007;29:1224-38.
4. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1608-13.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
6. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *The European respiratory journal* 2004;23:698-702.
7. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
8. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
9. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, Lung Health Study Research G. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:358-64.
10. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *The European respiratory journal* 2005;26:234-41.
11. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
12. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respiratory medicine* 2003;97 Suppl C:S51-9.
13. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;169:1298-303.
14. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154:959-67.
15. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997;111:89-94.
16. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 1995;274:1852-7.
17. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *The American review of respiratory disease* 1990;142:1004-8.
18. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;152:1316-20.
19. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;173:1114-21.
20. McManus TE, Marley AM, Baxter N, et al. Respiratory viral infection in exacerbations of COPD. *Respiratory medicine* 2008;102:1575-80.
21. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
22. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace* 1998;53:262-7.

23. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2002;347:465-71.
24. Sint T, Donohue JF, Ghio AJ. Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inhalation toxicology* 2008;20:25-9.
25. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2009;4:233-43.
26. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-6.
27. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine* 1987;106:196-204.
28. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184:662-71.
29. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2014;18:1264-8.
30. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory medicine* 2015;3:e26.
31. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:48-55.
32. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2010;363:1128-38.
33. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2012;367:913-21.
34. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGen study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82.
35. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975-82.
36. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGen Study. *Chest* 2011;140:626-33.
37. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:1418-22.
38. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet (London, England)* 2007;370:786-96.
39. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *The European respiratory journal* 2004;23:932-46.
40. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Archives of internal medicine* 1997;157:1736-44.
41. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2003;327:643.
42. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Archives of internal medicine* 2011;171:1939-46.
43. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *Jama* 2013;309:2223-31.
44. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.
45. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu IC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *The European respiratory journal* 2007;29:660-7.
46. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2015;3:435-42.

47. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:1618-23.
48. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *The European respiratory journal* 2011;38:1250-1.
49. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:CD004403.
50. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *The European respiratory journal* 2012;40:17-27.
51. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2001;358:2020-5.
52. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *International journal of antimicrobial agents* 2001;18:503-12.
53. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2008;3:31-44.
54. Rhee CK, Chang JH, Choi EG, et al. Zafloxacin versus moxifloxacin in patients with COPD exacerbation: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized, controlled, Phase III, non-inferiority trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015;10:2265-75.
55. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj* 2010;341:c5462.
56. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:210-5.
57. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *The European respiratory journal* 2004;23:932-46.
58. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
59. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 1995;333:817-22.
60. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003;326:185.
61. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Annals of internal medicine* 1994;120:760-70.
62. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet (London, England)* 1993;341:1555-7.
63. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:1799-806.
64. 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 (London, England)* 2000;355:1931-5.
65. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163:283-91.
66. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1450-8.
67. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive care medicine* 2002;28:1701-7.
68. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:152-9.
69. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation:

a 28-day international study. *Jama* 2002;287:345-55.

70. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *Bmj* 2007;335:1132.
71. Puro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1115-23.
72. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75:730-8.
73. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 1998;128:721-8.
74. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *The American review of respiratory disease* 1989;140:1246-50.
75. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *The New England journal of medicine* 1995;332:345-50.
76. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *The European respiratory journal* 1998;11:1349-53.
77. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;150:896-903.
78. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;374:1082-8.
79. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016;149:905-15.
80. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015;10:1801-8.
81. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015;147:1227-34.
82. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *The European respiratory journal* 2016;47:113-21.
83. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015;19:1-516.
84. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:CD005305.
85. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *The European respiratory journal* 2017;49.
86. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The association between hospital readmission and pulmonologist follow-up visits in patients with COPD. *CHEST Journal* 2015;148:375-81.
87. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2011;6:521-6.
88. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010;138:635-40.
89. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:823-31.
90. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet (London, England)* 2009;374:685-94.

## COPD와 동반질환

- I. 심혈관질환
- II. 골다공증
- III. 불안과 우울증
- IV. 폐암
- V. 대사증후군과 당뇨병
- VI. 위식도역류질환
- VII. 기관지확장증
- VIII. 폐쇄수면무호흡증과  
COPD-수면무호흡 중복지증후군
- IX. 다중질환의 일부로서 COPD



**요점**

- COPD 환자는 질병 경과에 영향을 줄 수 있는 다른 질환을 동반하는 경우가 많다.
- COPD 환자에게 동반질환이 있다고 해서 COPD 치료방법을 변경해서는 안 되며, 동반질환에 대한 치료도 COPD가 없는 환자와 동일하게 하여야 한다.
- 폐암은 COPD 환자에게 빈번히 발생하고, COPD 환자의 흔한 사망원인이다.
- 심혈관질환은 COPD 환자에게 흔하고 중요한 동반질환이다.
- 골다공증과 우울증/불안은 흔하고 중요한 동반질환이지만, 종종 과소평가되어 건강상태와 예후에 악영향을 미친다.
- 위식도역류는 악화 위험을 증가시키고 삶의 질을 떨어뜨린다.
- COPD 환자가 여러 동반질환을 가지고 있을 때는 치료를 단순화하고 약제를 줄이기 위해 노력해야 한다.

COPD 환자는 예후에 영향을 줄 수 있는 다른 질환을 흔히 동반한다<sup>18</sup>. 이들 질환 중 일부는 COPD와 상관 없이 독립적으로 발생하지만, 일부 질환은 흡연과 같은 위험인자를 공유하거나 발생 위험을 높이거나 다른 질환의 중증도를 더 악화시키는 경우도 있다. COPD의 후유증, 예를 들면 신체활동 저하 또는 지속적인 흡연에 의해 동반질환의 위험이 높아질 수 있다<sup>9</sup>. COPD와 동반질환의 관련성 유무와 상관 없이, COPD 환자의 관리에 있어서 동반질환을 발견하고 치료하는 것은 필수적이다. 더욱 중요한 것은 COPD와 관련된 증상을 공유한 질환, 예를 들면 호흡곤란을 호소하는 심부전이나 폐암, 피곤하고 활동력 저하로 나타나는 우울증이 종종 과소평가될 수 있다는 점이다.

동반질환은 COPD 중증도와 상관 없이 흔하고<sup>10</sup> 종종 감별진단이 어려울 수 있다. 예를 들면, COPD와 심부전을 가진 환자에게 COPD 악화가 심부전 악화를 동반하기도 하고, 심부전 악화가 COPD 악화를 동반하기도 한다. 많은 동반질환이 COPD에 악영향을 미치지만, COPD 자체도 다른 질환의 예후에 악영향을 미친다. 심부전이나 관상동맥우회로이식술과 같은 심장시술을 위해 입원한 환자가 COPD를 동반한 경우 이환율과 사망률이 훨씬 높다<sup>11-13</sup>.

아래에서 안정 시 COPD와 일부 동반질환의 관리에 대해 살펴보고자 한다. 아래 권고사항이 모든 환자에게 적용되는 것은 아니며, 각 동반질환에 대한 진료지침을 대체할 수 없다.

**I 심혈관질환**

심혈관질환은 COPD의 흔하고 중요한 동반질환이다<sup>29</sup>. 심혈관질환을 5가지(허혈성심장질환, 심부전, 부정맥, 말초혈관질환, 고혈압)로 나누어 다루고자 한다.

**1. 심부전**

COPD 환자에서 수축기 또는 이완기 심부전의 유병률은 20~70%로<sup>14</sup>, 매년 3~4%에서 심부전이 발생하고 있다. 심부전 발생은 사망의 독립적인 예측인자로 알려져 있다. 심부전을 진단하지 못한 경우 COPD 악화와 증상이 비슷하거나 COPD 악화를 동반할 수 있다. 고이산화탄소혈증이 동반된 호흡부전으로 인공호흡기 치료를 받는 COPD 환자의 40%에서 좌심실기능부전의 증거가 있다고 한다<sup>15,16</sup>. COPD가 있다고 만성심부전을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없다. 심부전 환자에게 베타-1차단제는 생존율을 높이는 치료로서 권고된다. 그러나, COPD 환자에게 베타-1차단제 사용이 안전하다고 증명되었음에도 불구하고 COPD 환자에게 베타-1차단제 처방이 기피되는 경향이 있다. COPD 환자에게는 선택적인 베타-1차단제를 처방하여야 한다<sup>17</sup>. 급성심부전은 심부전 진료지침에 따라 치료하여야 한다. COPD

악화뿐만 아니라 급성폐부종을 동반한 심부전에 의해 고이산화탄소혈증이 동반된 호흡부전 환자에게는 전통적인 치료와 함께 비침습적양압환기를 적용하면 환자의 예후가 개선된다<sup>18</sup>.

## 2. 허혈성심장질환

모든 COPD 환자에게 개개인의 위험인자에 따라 허혈성심장질환의 가능성을 고려해야 한다. 심혈관질환의 위험은 세계적으로 쓰이는 위험도 계산기에 의해 평가할 수 있고, 현재 진료지침에 따라 치료를 시작할 수 있다. 허혈성심장질환이 있는 경우 COPD 급성악화 동안에 심근 손상의 위험이 증가한다. 심장 트로포닌 수치만 상승되어 있어도 30일 사망률과 장기 사망률이 증가한다<sup>19</sup>. 허혈성심장질환의 치료는 COPD 동반 유무와 상관 없이 진료지침에 따라야 한다.

## 3. 부정맥

부정맥은 COPD 환자에게 흔하고, 부정맥 환자에게 COPD도 흔하다. 심방세동이 흔한 부정맥으로 FEV<sub>1</sub>과 직접적인 관련이 있다<sup>20</sup>. 숨찬 증상이 악화된다고 호소하는 COPD 환자에게 흔히 심방세동이 발견된다. 심방세동이 COPD 악화를 초래할 수도 있고, COPD 악화가 심방세동을 유발할 수도 있다<sup>21</sup>. 심방세동이 있다고 COPD 치료가 바뀌어서는 안 된다. 예전에는 기관지확장제가 부정맥을 유발할 수 있다고 하였지만<sup>22,23</sup>, 지금은 흡입지속성베타-2작용제<sup>24,25</sup>, 흡입지속성항콜린제<sup>26,27</sup> (및 흡입스테로이드제)에 대해 허용 가능한 안정성이 입증되었다<sup>28,31</sup>. 그럼에도 불구하고 속효성베타-2작용제와<sup>24,32</sup> 테오피린을 사용할 때는 심방세동을 촉발하거나 심방세동이 있을 때 심실맥박수를 조절하기 어려울 수 있으므로 주의해야 한다<sup>33-35</sup>.

## 4. 말초혈관질환

말초혈관질환은 하지 동맥을 막는 동맥경화질환이다. 말초혈관질환은 흔히 동맥경화성 심장질환과 관련되어 있으며, COPD 환자에게 기능적인 활동 제한을 일으키고 삶의 질을 저하시킨다<sup>36</sup>. COPD 환자로 이루어진 대규모 코호트 연구 결과 COPD 환자의 8.8%가 말초혈관질환을 가지고 있어서, COPD가 아닌 대조군의 말초혈관질환 유병률이 1.8%인 것과 비교할 때 유병률이 높았다<sup>36</sup>. 말초혈관질환을 가진 COPD 환자는 말초혈관질환이 없는 COPD 환자보다 기능적 예비량이 줄어들고 건강상태가 악화된다. 임상적 COPD 환자에서 혈관질환의 위험이 있는 경우 말초혈관질환의 가능성을 고려하고 그 기능장애에 대해 잘 이해하고 있어야 한다.

## 5. 고혈압

고혈압은 COPD 환자에게 발생하는 가장 흔한 동반질환으로, 환자의 예후에 영향을 미친다<sup>9,37</sup>. 적절히 조절된 고혈압에서 나타나는 이완기 기능장애는 운동 시 증상을 일으킬 수 있고<sup>38</sup>, COPD 악화 시 보이는 증상과 비슷하여 COPD 환자가 입원하게 될 수 있다<sup>39</sup>. 이러한 연구결과는 기저질환으로 고혈압을 가진 COPD 환자에서 혈압을 잘 조절하는 것이 중요하다는 것을 말해준다. 고혈압은 COPD의 동반 유무와 상관 없이 진료지침에 따라 치료해야 한다. 현재 고혈압 진료지침에서 선택적인 베타차단제가 중요한 역할을 하는 것 같지는 않다. COPD도 고혈압 유무와 상관 없이 진료지침에 따라 치료해야 한다.

골다공증은 COPD의 주요 동반질환이지만<sup>9</sup>, 종종 간과되어 진단이 지연되거나 진단되지 못해서<sup>40</sup>, 전신상태와 예후를 악화시킨다. 골다공증은 COPD의 다른 표현형보다 폐기종과 관련이 있다는 연구결과가 있다<sup>41</sup>. 골다공증은 체질량지수<sup>42</sup> 및 (지방을 제외한) 근육량의 감소와 관련이 깊다<sup>43</sup>. 스테로이드 사용, 나이, 흡연력, 현재 흡연 및 COPD 악화에 대해 보정을 하더라도 골밀도의 저하와 골절이 COPD 환자에게 흔히 발생한다<sup>44,45</sup>.

골다공증은 골다공증 진료지침에 따라 치료해야 한다. COPD 환자의 골다공증을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없다. 골다공증 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD 진료지침에 따라 치료해야 한다. 흡입트리암시노론(triamcinolone)이 골다공증과 관련이 있다는 연구결과가 있는 반면<sup>46</sup>, EUROSOP 연구에서는 흡입부테소나이드(budesonide)와 골다공증 사이에 관련성이 없고<sup>47</sup>, TORCH 연구에서도 흡입플루티카손(fluticasone)과 골다공증이 관련이 없다<sup>48</sup>. 역학조사 결과 흡입스테로이드와 골절은 관련성이 있지만, COPD 중증도 및 악화와 그 치료를 모두 고려하여 분석한 결과는 아니다.

전신스테로이드는 골다공증의 위험을 유의하게 증가시키므로, COPD 악화 때 전신스테로이드를 자주 사용하는 것은 가능한 한 피해야 한다.

불안과 우울증은 COPD의 주요 동반질환이며<sup>49,52</sup>, COPD의 불량한 예후와 연관이 있다<sup>51,53</sup>. COPD 환자에게 두 질환의 발병은 젊은 연령, 여성, 흡연, FEV<sub>1</sub> 감소, 기침, 높은 SGRQ 점수, 심혈관질환의 과거력, 높은 교육 수준 및 낮은 수입, 동반질환의 개수와 연관성이 있었다<sup>49,52,54,55</sup>. COPD 환자에서는 COPD가 아닌 대조군에 비해 우울증의 발생 위험도가 증가함이 알려져 있는데, 미국, 호주, 네덜란드에서 시행한 연구를 보면 COPD 환자의 우울증 교차비가 각각 3.21, 4.26, 4.38로 조사되었고<sup>56-58</sup>, 2011년 메타 분석에 의하면 COPD 환자의 우울증 유병률은 24.6%, 대조군 11.7%로, 교차비가 2.81로 밝혀져 COPD 환자가 우울증을 많이 동반한다는 것을 알 수 있다<sup>59</sup>. 2014년에 발표된 메타 분석에서 불안과 우울증은 COPD 환자에서 입원 위험성을 의미 있게 증가시킨다는 것을 보여주었고<sup>60</sup>, 스페인에서 시행한 코호트 연구 결과 우울, 불안이 중증도 이상의 빈번한 급성 악화와 깊은 관련이 있었다(OR=2.28)<sup>61</sup>.

2009년 건강보험심사 청구자료에서 COPD 환자의 우울증 이환율이 9%로 보고되었으나, 여러 임상연구 결과 우리나라 COPD 환자에서 우울증 유병률은 17~55%로 일반인의 15.3%보다 높아서<sup>62-65</sup>, COPD 환자에게 우울증이 제대로 진단되지 못하고 있음을 알 수 있다. COPD 환자에서 우울증의 빈도는 잦은 악화<sup>66</sup> 및 COPD의 중증도 등 질병 관련 요인 이외에도 일상생활 수행 능력 및 사회적 능력 등과도 연관성을 보인다<sup>67</sup>. 우울증은 COPD 환자의 삶의 질에 영향을 끼친다. 2010년 대한결핵 및 호흡기학회에서 시행한 실태 조사에서 COPD 환자 중 23.8%가 우울증을 동반하였고, 우울증이 있는 경우 97.9%가 CAT 10점 이상을 보이고 있어서 삶의 질이 나쁘다는 것을 알 수 있었다<sup>64,68</sup>. 2013년에 발표된 국내 코호트 연구에서는 CAT 점수와 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 점수 간에 유의한 상관관계가 확인되어, CAT 점수 21점 이상 혹은 활력 점수 이상의 경우 우울증을 의심해야 한다고 하였다<sup>69</sup>. 또한, 최근의 메타 분석 결과는 COPD 자체가 우울증의 위험성을 1.69배 증가시키며 사망률도 1.83배로 증가시킴을 보여주었다<sup>70</sup>. 따라서 COPD 환자에게 우울증에 대한 선별검사가 필요하며, 우울증 선별을 위해서 한글화된 8가지 도구 중 하나를 사용할 수 있다<sup>71</sup>. 그 중 문항수가 적고 환자가 스스로 기입하는 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 한국어판<sup>72,73</sup>이 우리나라 진료 현실에 가장 적합할 것으로 생각된다<sup>71</sup>.

COPD 환자가 불안과 우울증을 동반한 경우 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 최근 호흡재활 대상인 COPD 환자가 개별화된 우울증 치료를 받고 우울증과 호흡곤란 증상 모두 유의하게 호전되었다는 보고가 있었으며<sup>74</sup>, COPD 환자의 우울증 치료에 대해서 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다<sup>75</sup>. 2016년에 발표된 NICE 지침은 기분 증상의 심각도에 따라 저강도(자조 프로그램) 혹은 고강도(개인 혹은 집단 인지행동 치료)의 심리사회적 중재를 권고하고 있다<sup>76</sup>.

불안과 우울증 환자가 COPD를 동반한 경우 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로, COPD는 통상의 경우와 같이 치료하여야 한다. 일반적으로 신체 운동이 우울증에 효과가 있다고 하며, COPD 환자의 호흡재활 프로그램이 우울증으로 진단된 환자에서 유의한 호전을 가져왔다는 연구 결과도<sup>77,78</sup> 있으므로, 호흡재활의 잠재적 효과를 강조하는 것이 좋겠다<sup>79</sup>.

## IV 폐암

COPD와 폐암의 밀접한 연관성은 여러 연구를 통해 입증되어 있다<sup>4,9,80-82</sup>. 기류제한보다 폐기종이 폐암 발생과의 연관성이 높으며<sup>83,84</sup>, 기류제한과 폐기종이 모두 있으면 폐암의 발생 위험성이 매우 높아진다. 나이와 흡연력이 많을수록 폐암의 발생 위험성은 더욱 증가한다<sup>85</sup>.

COPD 환자에서 폐암 발생을 예방할 수 있는 가장 좋은 방법은 금연이다<sup>86</sup>.

55세에서 74세까지 30갑년 이상의 현재 흡연자 혹은 금연 기간이 15년 미만인 과거 흡연자를 대상으로 저선량 흉부 CT를 사용하여 폐암 선별검사를 시행한 경우 환자의 생존율이 향상되었다<sup>87,88</sup>. 미국에서는 이러한 적응증에 해당하는 환자에게 저선량 흉부 CT 시행을 권고하고 있지만 모든 국가에서 시행하고 있지는 않다. 그 이유는 양성 결절의 과진단에 대한 우려, 양성 결절에 대한 조직 생검으로 발생하는 사망률과 이환율, 환자의 불안감, 부적절한 추적검사 등이 있다.

## V 대사증후군과 당뇨병

대사증후군과 당뇨병은 COPD 환자에서 흔히 발생한다. 국내 연구에서 COPD 환자의 당뇨병 유병률은 16.8%로 COPD가 없는 군의 10.5%에 비해 높다<sup>89</sup>. 만성 전신염증과 흡연이 COPD와 인슐린 저항성 모두에 영향을 주는 것으로 보인다<sup>90</sup>. 당뇨병은 COPD 환자의 예후에 나쁜 영향을 미친다<sup>3</sup>. 당뇨병이 있는 경우 COPD 급성악화 시 입원 기간 및 사망률이 증가한다<sup>91</sup>.

COPD 환자의 당뇨병을 다르게 치료해야 하는 근거는 없으므로 당뇨병 진료지침에 따라 치료한다. 당뇨병 환자의 COPD는 COPD 진료 지침에 근거하여 치료한다. 그러나, 중증 COPD 환자의 경우 당뇨병을 관리하기 위해 체질량지수를  $21 \text{ kg/m}^2$  이하로 줄이는 것은 추천하지 않는다. 당뇨병이 있는 COPD 환자에서 고지혈증 치료를 위해 statin을 사용하였을 때 COPD로 인한 입원과 사망을 감소시켰다는 보고가 있다<sup>92</sup>.

## VI 위식도역류질환

위식도역류질환은 COPD 환자에게 흔히 동반되며<sup>93,94</sup>, COPD 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고, 급성악화의 위험을 높인다<sup>95-100</sup>. 우리나라 COPD 환자의 위식도역류질환의 유병률은 28%로 추정된다<sup>99</sup>. COPD와 위식도역류질환은 모두 흡연에 영향을 받는 질환으로<sup>101</sup>, COPD 환자의 폐가 과도하게 팽창되어 흉강과 복강 내 압력 차이가 증가하면 미세흡인을 일으킬 것으로 추정된다<sup>99,102</sup>. 위장관질환이 흔한 우리나라에서 COPD 환자에게 위식도역류 가능성을 문진하고 위내시경 등 검사를 통해 감별 진단하여 치료하는 것은 COPD 환자의 삶의 질을 향상시킬 것이다.

COPD 환자의 위식도역류질환을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없으므로 위식도역류질환의 치료원칙에 따라 치료한다. COPD 환자에게 위식도역류질환의 치료제인 양성자펌프억제제를 투약하였을 때 급성악화의 위험을 낮췄다는 소규모 전향적 연구 결과가 있으나<sup>103</sup>, 증거가 충분하지 않다. 위식도역류질환 환자의 COPD는 COPD 진로지침에 따라 치료한다. COPD 약제 중 일부가 위식도역류를 악화시킨다는 연구결과가 있으나, 확실하지 않다.

## VII 기관지확장증

COPD 환자에서 흉부 CT를 시행하는 경우가 많아지면서 이전에 발견되지 않았던 기관지확장증이 진단되는 경우가 증가하고 있다<sup>104</sup>. 기관지확장증이 동반된 경우 COPD 급성악화의 기간과<sup>105</sup> 사망률이<sup>106</sup> 증가하는 것으로 알려져 있지만, 기관지확장증의 각 아형이 미치는 영향이 다른지는 알려져 있지 않다.

COPD 환자의 기관지확장증 치료는 통상의 진로지침에 따라 치료해야 한다. 기관지확장증이 동반된 일부 COPD 환자는 적극적으로 장기간의 항생제 치료가 필요할 수 있다. 흡입스테로이드는 세균 집락이 있거나 반복적인 하기도 감염이 있는 환자에서는 사용을 피해야 하는 경우도 있다.

## VIII 폐쇄수면무호흡증과 COPD-수면무호흡 중복지증후군

COPD 환자에게 수면의 질 저하는 매우 흔한 문제이며, COPD가 진행할수록 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>107</sup>. 폐쇄수면무호흡증은 반복적인 상기도의 폐쇄로 수면 중 저산소증과 고이산화탄소혈증이 유발되는 질환이다. 폐쇄수면무호흡증의 국내 유병률은 남성에서 4.5%, 여성에서 3.2%로 외국과 비슷한 수치를 보인다<sup>108</sup>. COPD 환자에게 폐쇄수면무호흡증이 동반된 경우를 COPD-수면무호흡 중복지증후군이라고 하며, 단독 질환에 비해 삶의 질이 떨어지고, 보다 심한 야간 말초산소포화도 저하를 보이며<sup>109</sup>, 이로 인해 심장부정맥과<sup>110</sup> 폐동맥고혈압 발생이 증가한다<sup>111,112</sup>.

폐쇄수면무호흡증은 COPD 환자의 급성악화, 입원, 사망률 증가와 관련 있으며<sup>113,114</sup>, COPD-수면무호흡 중복지증후군 환자에게 지속양압환기(continuous positive airway pressure, CPAP) 치료 시 COPD의 급성악화와 사망률 감소가 보고되었다<sup>115,116</sup>.

## IX 다중질환의 일부로서 COPD

노인 인구가 늘어가면서 많은 사람들이 2가지 이상의 질환을 동시에 가지고 있고, COPD는 다중질환의 주요질환이다. 다중질환자는 여러 가지 질환에 의한 증상을 가지고 있어서, 증상과 징후가 복합적이고, 만성 상태뿐만 아니라 급성 상태에서도 여러 가지 요인에 의한 증상과 징후가 나타나게 된다.

다중질환의 일부로서 COPD를 다르게 치료해야 한다는 증거는 없으며, 단일질환으로 COPD 환자를 치료한 경험에서 나온 모든 증거를 유념해야 한다. 여러 약제에 노출될 수 있으므로 가능한 한 치료를 단순화시켜야 한다.

### 참고문헌

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2009;33:1165-85.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9. doi: 10.1183/09031936.0012408. Epub 2008 Jun 25.
4. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2006;28:1245-57.
5. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *European journal of heart failure* 2010;12:685-91.
6. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014;145:972-80.
7. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respiratory medicine* 2013;107:1376-84.
8. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology* 2013;167:296-7.
9. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2008;31:204-12.
10. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research* 2010;11:122.
11. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015;21:240-9.
12. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006;114:1430-4.
13. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008;155:521-5.
14. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013;162:237-51.
15. Matamis D, Tzagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014;29:315 e7-14.
16. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet Respiratory medicine* 2016;4:138-48.
17. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2016;48:880-8.
18. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units : Precision medicine in intermediate care units. *BMC pulmonary medicine* 2016;16:97.
19. Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin

- T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;66:775-81.
20. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003;21:1012-6.
  21. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European review for medical and pharmacological sciences* 2014;18:2908-17.
  22. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013;68:114-6.
  23. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305-11.
  24. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
  25. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respiratory research* 2010;11:149.
  26. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *The New England journal of medicine* 2013;369:1491-501.
  27. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2008;359:1543-54.
  28. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003;21:74-81.
  29. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003;22:912-9.
  30. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
  31. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
  32. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012;142:298-304.
  33. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
  34. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respiratory medicine* 2004;98:1016-24.
  35. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990;98:672-8.
  36. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195:189-97.
  37. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:155-61.
  38. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS one* 2013;8:e68034.
  39. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009;121:76-81.
  40. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00138.x.
  41. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in

patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-14. Epub 2007 Sep 20.

42. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respiratory medicine* 2008;102:651-7.
43. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93. Epub 2004 Sep 16.
44. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers, Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:648-56. doi: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
45. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers, men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1112. doi: 10.513/AnnalsATS.127erratum.
46. Wise R, Connett J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
47. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England journal of medicine* 1999;340:1948-53.
48. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
49. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:604-11.
50. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
51. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Archives of internal medicine* 2007;167:60-7.
52. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
53. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
54. Lou P, Zhu Y, Chen P, et al. Prevalence and correlations with depression, anxiety, and other features in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease in China: a cross-sectional case control study. *BMC pulmonary medicine* 2012;12:53.
55. Kim SH, Kim JS, Choi JY, Lee KY, Park TJ, Lee JH. Factors Associated with Depressive Symptom in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on the Third (2005) and Fourth (2008) Korea National Health and Nutritional Examination Survey (KNHANES III, IV). *Korean journal of family medicine* 2011;32:234-42.
56. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General hospital psychiatry* 2007;29:409-16.
57. Wilhelm K, Mitchell P, Slade T, Brownhill S, Andrews G. Prevalence and correlates of DSM-IV major depression in an Australian national survey. *Journal of affective disorders* 2003;75:155-62.
58. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2005;26:242-8.
59. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *General hospital psychiatry* 2011;33:217-23.
60. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:315-30.
61. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, et al. Overview of the Impact of Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2017;195:77-85.
62. Chin HJ, Lee KH, Park CS, et al. Prevalence and Risk Factors of Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:191-7.
63. Ryu YJ, Chun EM, Sim YS, Lee JH. Depression and anxiety in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc respir dis* 2007;62:11-8.
64. Hwang YI, Lee YS, Oh YM, et al. Prevalence of depression and its influence on health-related quality of life in COPD patients. *Chest* 2011;40:542A.

65. Cho HJ, Chae JH, Jun TY. The overview of clinical assessment tools for depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:110-21.
66. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC medicine* 2013;11:181.
67. Zhang L, Lou P, Zhu Y, et al. Impact of risk factors, activities and psychological disorders on the health of patients with chronic obstructive pulmonary disease in China: a cross-sectional study. *BMC public health* 2013;13:627.
68. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Global Strategy for The Diagnosis, Management and Prevent of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011) [Internet]. (accessed 22 Feb 2012) Available from: <http://www.goldcopd.org>.
69. Lee YS, Park S, Oh YM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test can predict depression: a prospective multi-center study. *Journal of Korean medical science* 2013;28:1048-54.
70. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:766-77.
71. Hwang YI, Kim HJ, Won WY, et al. Screening for Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Korean J Med* 2012;83:468-75.
72. Choi HS, Choi JH, Park KH, et al. Standardization of the Korean Version of Patient Health Questionnaire-9 as a screening instrument for major depressive disorder. *J Korean Acad Fam Med* 2007;28:114-9.
73. Lim KH, Park YN, Kim DH, Shin IH, Lee WS, Kim JB. A preliminary study of the Standardization of the Korean Version of the Patient Health Questionnaire-9. *Korean J Health Promot Dis Prev* 2009;9:275-81.
74. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Sirey JA, et al. Personalised intervention for people with depression and severe COPD. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2013;202:235-6.
75. National Institute of Clinical Excellence. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: full guideline 2009 [Internet]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG91FullGuideline.pdf>.
76. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG91 Depression with a Chronic Physical Health Problem: NICE Guideline. London,UK: National Collaborating Centre for Mental Health; 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91> Accessed January 9,2016.
77. Bhandari NJ, Jain T, Marolda C, ZuWallack RL. Comprehensive pulmonary rehabilitation results in clinically meaningful improvements in anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2013;33:123-7.
78. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2013;8:e60532.
79. Knubben K, Reischies FM, Adli M, Schlattmann P, Bauer M, Dimeo F. A randomised, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *British journal of sports medicine* 2007;41:29-33.
80. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT(R) COPD trial: findings and recommendations. *Respiratory medicine* 2012;106:515-21.
81. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *The American review of respiratory disease* 1990;141:613-7.
82. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Annals of internal medicine* 1987;106:512-8.
83. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007;132:1932-8.
84. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:738-44.
85. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;191:285-91.
86. Oelsner EC, Carr JJ, Enright PL, et al. Per cent emphysema is associated with respiratory and lung cancer mortality in the general population: a cohort study. *Thorax* 2016;71:624-32.
87. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine* 2011;365:395-409.
88. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of

Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;191:1166-75.

89. Park HJ, Leem AY, Lee SH, et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015;10:1571-82.
90. Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136:1039-46. doi: 10.378/chest.09-0393. Epub 2009 Jun 19.
91. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2010;15:918-22.
92. Mancini GB, Etmnan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:2554-60.
93. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Martin-Merino E, Johansson S, Wallander MA. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest* 2008;134:1223-30.
94. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001;119:1043-8.
95. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38. doi: 10.056/NEJMoa0909883.
96. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med* 2011;105:1531-6. doi: 10.016/j.rmed.2011.03.009. Epub Mar 30.
97. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest* 2006;130:1096-101.
98. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:253-6.
99. Kim J, Lee JH, Kim Y, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013;13:51. doi: 10.1186/471-2466-13-51.
100. Sakae TM, Pizzichini MM, Teixeira PJ, Silva RM, Trevisol DJ, Pizzichini E. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2013;39:259-71.
101. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:470-80. doi: 10.1111/j.1365-2036.08.03901.x. Epub 2008 Nov 25.
102. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008;63:951-5. doi: 10.1136/thx.2007.092858. Epub 2008 Jun 5.
103. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1453-7. doi: 10.1111/j.532-5415.2009.02349.x. Epub 2009 Jun 8.
104. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;55:635-42.
105. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170:400-7.
106. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:823-31.
107. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986;41:846-54.
108. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-13. Epub 2004 Sep 3.
109. Mermigkis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N, et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract* 2007;61:207-11.

110. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985;78:28-34.
111. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:835-9.
112. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-9.
113. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC. Epub 2010 Apr 8.
114. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res* 2007;16:128-34.
115. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med* 2013;9:767-72. doi: 10.5664/jcsm.2916.
116. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:132-7. doi: 10.1183/09031936.0192008. Epub 2009 Jul 2.





## 지침 개정 과정

- I. 지침의 범위와 목적
- II. 개발의 엄격성
- III. 지침 보급 계획
- IV. 지침 개정 일지
- V. 진료지침의 갱신 절차
- VI. 편집의 독립성 및 재정지원



## I 지침의 범위와 목적

### 1. 지침 사용 대상자

지침 사용 대상자는 한국에서 COPD 환자를 진료하는 의사를 주 대상으로 하였고 정부관계자, 간호사, 의과대학생, 환자, 일반인 등도 사용할 수 있다.

### 2. 진료지침이 다루는 인구집단

성인 COPD 환자 전체(남녀 모두, 동반질환 포함)

## II 개발의 엄격성

### 1. 지침 개발 목적

COPD 환자를 진료하는 일선 진료 의사가 COPD 환자 또는 유소견자 진료 시 진단 및 치료, 그리고 추적 평가하는데 도움을 주고자 하였다.

### 2. 지침 개정 방법

COPD 진료지침 2018 개정본의 치료 영역 주제에 대해서는 체계적 문헌 고찰 후 권고안을 만들었고 GRADE 방법으로 근거 수준 및 권고 강도를 제시하였다.

치료 영역 주제 중 이전 지침과 동일한 내용 또는 기타 영역은 이전 지침 내용을 따르거나 전문가 합의로 권고안을 작성하였다.

#### 1) 치료영역의 개발방법

(1) **문헌 검색:** 치료팀의 도출된 핵심질문에 대한 문헌검색은 3개의 검색원(Medline, Embase, Cochrane library)을 대상으로 하였다. 검색용어는 각 실무위원에 의해 도출된 검색어로부터 최대한 문헌검색의 민감도를 높이기 위한 방법을 고려하여 광범위한 검색전략을 수립하였다(109p 검색식 참조). 용어의 제한은 하지 않았으며 날짜는 이전 2014년 이후의 연구결과에서 무작위대조군 연구와 체계적 고찰로 제한하였다.

문헌검색방법은 원칙적 약물과 비약물치료로 구분하였으며 약물치료의 경우 일차문헌과 체계적 고찰을 모두 검토대상으로 하였으며 약물이외의 치료방법에 대한 경우는 체계적 고찰을 검토대상문헌으로 하여 append systematic review 를 실시하였다. 이에 따라 잘 평가된 체계적고찰이 있는 경우 검색년도까지 포함된 연구들의 근거표는 그대로 받아들이고 이후 출간된 동일한 주제 논문은 추가적으로 포함시켜 동일한 방식으로 분석하였다(단, 근거수준 평가를 위해 기존 체계적 고찰에 포함된 문헌의 경우 기존 고찰에서 문헌평가결과가 제시되지 않은 경우는 해당 문헌을 추가적으로 평가하여 근거수준 평가에 적용하였다).

(2) **문헌선택:** 수집된 문헌은 각 핵심질문에 따라 두 명의 전문가에 의해 개별적인 선택과정을 거쳤으며 다음과

같은 배제기준에 따라 문헌을 선택하였다. 각 전문가에 의한 문헌선택에 이견이 있는 경우 두 연구자의 합의과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하도록 하였다.

**(3) 문헌의 배제기준:** 연구설계의 적합성 여부: 무작위대조군연구가 아닌 문헌은 고찰하지 않았다

**(4) 연구대상의 적합성 여부:** 체계적 고찰에 포함된 문헌의 경우, 소아 환자, 비흡연 환자(흡연력 10갑년 이하), 기관지 천식 및 기관지 확장증, 결핵성 파괴폐 등 만성폐쇄성폐질환 이외에 기류 제한을 일으킬 수 있는 질환을 가진 환자는 배제하였으며 심장 질환, 말기 암 환자 등 연구 참여가 어려운 동반 질환 환자는 배제되었다.

추적관찰기간, 연구대상: 무작위대조군 연구, 체계적 고찰 문헌은 추적 관찰 기간 및 연구 대상 수에 무관하게 배제하지 않았다.

**(5) 권고안 도출 방법:** 약물 치료 부분에만 권고안이 있으며 각 권고 사항에 대해서는 학술 위원회 중 약물팀이 1차 권고안을 만들었으며 이후 운영 위원회의 검토와 대한결핵 및 호흡기학회 COPD 연구회 회원을 대상으로 검토를 받았음. 약물팀에 의한 1차 권고안 중 권고 강도에 대해 이견이 있는 경우 거수를 통해 50% 이상의 찬성이 있는 권고 강도를 채택하였다.

약물팀: 유광하, 박용범, 문지용, 민경훈, 박성주, 이서영, 박혜윤, 엄수정, 오진영, 이진국, 심윤수, 정인아, 변민광, 이재승, 황용일, 최혜숙, 김덕겸, 김인애, 박소영, 박혜정, 정지에, 이정규, 최주환, 박동아

운영위원회: 안중현, 박명재, 박인원, 신경철, 심재정, 어수택, 오연목, 유광하, 유철규, 이명구, 인광호, 임성철, 정만표, 정성환, 유용규, 송형규

**(6) 근거의 질:** 최종 선정된 문헌은 두 가지 절차에 의해 근거의 질을 평가하였다. 첫째 개별문헌의 질의 평가이며 둘째 각 핵심질문 전체에 대한 근거수준의 평가이다.

개별문헌의 질은 코크란의 비뚤림 위험을 평가하는 도구를 이용하였으며 전체 포함된 근거의 질은 GRADE의 방법론을 적용하였다. GRADE에서는 무작위 대조군 연구는 근거의 수준을 높음으로 평가하며 각 핵심질문에 포함된 문헌들에 있어 개별연구수행의 질, 근거의 일관성, 직접성, 정확성, 출판편향의 다섯 가지 항목에 의해 근거의 수준을 하향 조정한다. 본 지침개발에서도 이와 같은 방법을 적용하여 각 근거표에 평가결과를 제시하였다. 근거수준은 높음, 보통, 낮음, 매우 낮음의 4단계로 구성된다.

추가적으로 해당 핵심질문에 근거가 없는 경우이나, 전문가 합의에 의해 근거가 있음을 가정할 수 있거나, 근거는 없으나 반드시 권고가 필요한 경우는 전문가 의견이라는 근거수준을 생성하였다. 근거수준은 다음 표와 같다.

### 근거수준

근거수준	내용
높음	추가적인 연구가 수행되어도 추정된 효과의 신뢰성이 변할 가능성은 매우 낮다.
보통	추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 있다.
낮음	추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 크다.
매우 낮음	효과에 대한 추정치는 매우 불확실하다.
전문가 의견	과학적 근거는 없으나 전문가 견해 혹은 경험으로 효과가 있다고 가정되거나 권고의 필요성이 있다.

**(7) 권고의 강도:** 권고의 강도는 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형, 근거의 질, 환자의 가치와 선호도에 대한 확신, 의료비용 및 자원배분을 고려하여 강력히 권고함 또는 약하게 권고함으로 평가하였다. 즉 대부분의 환자에게 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있음이 확실하다고 판단되는 경우 강력히 권고함으로 하였고, 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있을 것으로 판단되나 환자의 가치와 선호도 혹은 환자의 개별적인 상태에 따라 차이가 존재할 수 있는 경우 약하게 권고함으로 하였다.

## 권고의 강도

권고의 강도	내용
강하게 권고함	대부분 혹은 모든 개인은 권고사항에 의한 서비스를 제공받는 것이 최선이다.
약하게 권고함	모든 개인에게 권고사항에 의한 서비스를 제공하는 것이 최선이 아닐 수 있으며 환자의 가치와 선호도, 상황 등을 고려하여 판단한다.

### 3. 유관기관 인준 진행 중

인준 요청 기관: 대한천식 및 알레르기학회, 대한의학회, 대한개원내과의사회, 대한가정의학과학회의사회, 대한일반과개원의협의회, 대한가정의학회, 대한내과학회, 대한간호협회, 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 보건복지부, 질병관리본부

## III 지침 보급 계획

### 1. 지침 보급 대상

유관학회: 대한결핵 및 호흡기학회, 대한천식 및 알레르기학회, 대한의학회, 대한개원내과의사회, 대한가정의학과학회의사회, 대한일반과개원의협의회, 대한가정의학회, 대한내과학회, 대한간호협회

유관기관: 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 보건복지부, 질병관리본부, 국회도서관, 한국호흡기장애인협회, 전공의 및 수련의

### 2. 지침 보급 방법

홈페이지 게재

- 대한결핵 및 호흡기학회
- 근거창출임상연구국가사업단
- 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터
- Korean CPG Clearing House

출판

배포

- 학술대회
- 우편발송

## IV 지침 개정 일지

“COPD 진료지침 2018 개정” 개발은 2016년 12월부터 2017년 10월까지 대한결핵 및 호흡기학회, 대한개원내과의사회, 건강보험심사평가원, 한국호흡기장애인협회 등의 참여로 10여 개월의 과정을 통해 이루어졌다. 대한결핵 및 호흡기 학회를 중심으로 2016년 12월 COPD 진료지침 개정위원회는 운영위원회, 학술위원회, 사무국을 구성하여 진료지침 개정 작업을 진행하였다.

개정본의 권고문 및 지침은 최근 COPD 분야의 주요 이슈에 대하여 2012년, 2014년 개정판의 개발방식과 마찬가지로 근거중심진료지침에서 널리 통용되고 있는 방식을 이용하여 핵심질문을 만들고, 체계적인 문헌 검색을 통해 근거를 평가하고, NICE/GOLD 및 ACCP/ATS/ERS 지침을 검토하여 우리나라 실정에 맞게 작성되었다.

COPD 진료지침 2018 개정본은 2014 개정본과 같은 형식의 chapter로 구성하였다. 치료 영역의 key recommendation 을 구성하는 내용에 대해서는 PICO를 만들고 필요한 경우 체계적 문헌고찰을 진행하였다. 부록에는 일차 진료의 선생님들이 폐기능 검사를 쉽게 할 수 있도록 폐활량측정법과 COPD-6 매뉴얼을 기술하였고 최근 소개된 신약소개와 사용 방법을 추가하였으며 현행법의 COPD 장애등급 기준을 담았다. 천식이 동반된 중증중후군은 최근의 연구들을 바탕으로 전문가 의견으로 기술하였고, 무엇보다도 개원가 선생님들이 진단하는 데 도움이 될 수 있게 구체적인 기준을 기술하였고 감별진단에 도움이 되는 내용을 표로 만들었다. Conventional spirometer를 1차 진료에서 사용할 경우 기계 구입 비용 부담과 검사를 시행하는 기사들의 교육 등 많은 번거로움이 있어 COPD 6을 폐활량 검사 대신 사용할 수 있는 방안을 제시하였으며, 국내 연구결과를 토대로 FEV<sub>6</sub>가 FVC를 대체할 수 있다고 의견을 모았다. “COPD 진료지침 2018 개정본”은 운영위원회와 학술위원회의 연구자들이 개정 초안을 완성하여, COPD 진료지침 2018 개정 공청회를 통하여 대한결핵 및 호흡기학회 회원 및 유관기관의 의견을 반영하고자 노력하였다.

### 개정 진행 일지(2016~2017년)

2016년 12월 20일: COPD 연구회: 진료지침 개정위원회 준비 모임

2017년 2월 2일: Scientific Committee 1차 미팅

지침개정 원칙, 방법, 조직 결정

2014년 개정본을 기반으로 진단 및 평가와 치료부분 보강

3월 2일: PICO팀 모임 ; 제안 PICO review 및 확정과 일정 논의

4월 15일: COPD 진료지침개정위원회 전체 모임

팀별 경과 보고

COPD 평가 ; 2014년 개정판 지속 (FEV<sub>1</sub> 유지하고 60% 기준 유지)

ACOS 진단기준과 최근 국내 연구 반영

FEV<sub>6</sub> ; 최근 국내 논문 반영

Microsoft Word와 EndNote 사용 결정

4월 17일: PICO팀 모임 ; 질평가(비폴림 평가)

5월 11일: 진료지침 Steering Committee 모임

5월 29일: PICO팀 모임 ; 논문에 대한 질평가 보고

7월 21일: 진료지침 Scientific Committee 모임과 PICO팀 모임

9월 20일: 진료지침 Scientific Committee 모임과 PICO팀 모임

10월: 진료지침 초안 완성 및 리뷰

11월 9일: 개정지침 공청회(잠실 롯데호텔 11:00~11:50)  
11월: 공청회 의견수렴/수정(2차)  
11월 말: 최종본 출판 및 대한결핵 및 호흡기학회 보고  
12월~2018년 3월: 배포 및 홍보

## V 진료지침의 갱신 절차

정기적으로 COPD 진료지침 개정위원회를 개최하여 진료지침 갱신 계획을 할 예정이다.  
- 정기적으로 새로운 근거를 검토하여 갱신여부를 개정위원회에서 결정.

## VI 편집의 독립성 및 재정지원

본 COPD 진료지침 개정은 대한결핵 및 호흡기학회 지원에 의하여 이루어진 것임.  
지침개발그룹 구성원들의 상충되는 이해관계나 잠재적인 이해관계는 없음.  
제약회사의 재정 후원을 받지 않았음.





## PICO 및 근거표

- I. PICO
- II. 권고 사항의 근거표



1. COPD 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제의 임상적 효과가 차이가 있는가?
2. COPD 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법이 흡입지속성기관지확장제 (흡입지속성 베타-2작용제, 흡입지속성항콜린제) 단독요법보다 임상적 효과가 차이가 있는가?
3. 다균 COPD 환자에서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법과 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성 베타-2작용제 병합요법의 임상적 효과가 차이가 있는가?
4. 다균 COPD 환자에서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법과 24시간 흡입지속성베타-2작용제의 임상적 효과가 차이가 있는가?
5. 다균 COPD 환자에서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법과 흡입지속성항콜린제의 임상적 효과가 차이가 있는가?
6. 다균 COPD 환자에서 흡입스테로이드, 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 3제 병합요법과 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법의 임상적 효과가 차이가 있는가? (해당중재에 대한 임상연구가 없음)
7. 다균 COPD 환자에서 흡입스테로이드, 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 3제 병합요법과 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법의 임상적 효과가 차이가 있는가?
8. 다균 COPD 환자에서 흡입스테로이드, 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 3제 병합요법과 24시간 흡입지속성베타-2작용제의 임상적 효과가 차이가 있는가? (해당중재에 대한 임상연구가 없음)
9. 다균 COPD 환자에서 흡입스테로이드, 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 3제 병합요법과 흡입지속성항콜린제의 임상적 효과가 차이가 있는가?
10. FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서 PDE4 + ICS/LABA가 ICS/LABA에 비해 임상적 효과가 차이가 있는가?
11. FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서 PDE4 + 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법이 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법에 비해 임상적 효과가 차이가 있는가? (해당중재에 대한 임상연구가 없음)
12. 만성고탄산혈증과 호흡부전을 보이는 안정적인 COPD 환자에서 비침습적 양압환기가 대증치료에 비해 임상적 효과가 차이가 있는가?
13. COPD 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술이 임상적 효과가 있는가?

## 검색식(해당 검색원별로 제시)

### COPD

#### MEDLINE

("Lung Diseases, Obstructive"[Mesh:noexp] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) OR ("Chronic obstructive pulmonary disease"[TIAB] OR "Emphysema"[TIAB] OR "Chronic bronchitis"[TIAB] OR "Chronic obstructive lung disease"[TIAB] OR "Obstructive lung disease"[TIAB] OR "Obstructive pulmonary disease"[TIAB] OR "Obstructive lung diseases"[TIAB] OR "Obstructive pulmonary diseases"[TIAB] OR "COPD"[TIAB])

## EMBASE

'emphysema'/syn OR 'chronic bronchitis'/syn OR 'chronic obstructive lung disease'/syn OR 'obstructive lung disease'/syn OR 'obstructive pulmonary disease'/syn OR 'obstructive lung diseases' OR 'obstructive pulmonary diseases' OR 'copd'/syn OR ('lung emphysema'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'/exp AND [humans]/lim)

## COCHRANE

1. MeSH descriptor Emphysema explode all trees
2. MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees
3. (emphysema):ti,ab,kw or (chronic bronchitis):ti,ab,kw or (chronic obstructive lung disease):ti,ab,kw or (obstructive lung disease):ti,ab,kw or (obstructive pulmonary disease):ti,ab,kw
4. (COPD):ti,ab,kw
5. (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

## ICS

### MEDLINE

((("ICS"[TIAB])) OR (((("Bronchodilator Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/adverse effects"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/toxicity"[Mesh])) OR (((inhal\* AND (Corticosteroid\* OR cortico-steroid\* OR beclomethasone[tiab] OR beclazone[tiab] OR becotide[tiab] OR becloforte[tiab] OR budesonide[tiab] OR pulmicort\* OR fluticasone[tiab] OR flixotide[tiab] OR qvar[tiab] OR filair[tiab] OR aerobec[tiab] OR asmabec[tiab] OR becodisk\* OR triamcinolone[tiab] OR mometasone[tiab] OR flunisolide[tiab]))) OR ("Adrenal Cortex Hormones/administration and dosage"[Mesh] OR "AdrenalCortex Hormones/adverse effects"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/drug effects"[Mesh] OR "AdrenalCortex Hormones/drug therapy"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh] OR "AdrenalCortex Hormones/toxicity"[Mesh])))

## EMBASE

((inhal\* AND (corticosteroid\* OR cortico AND steroid\* OR beclomethasone:ab,ti OR beclazone:ab,ti OR becotide:ab,ti OR becloforte:ab,ti OR budesonide:ab,ti OR pulmicort\* OR fluticasone:ab,ti OR flixotide:ab,ti OR qvar:ab,ti OR filair:ab,ti OR aerobec:ab,ti OR asmabec:ab,ti OR becodisk\* OR triamcinolone:ab,ti OR mometasone:ab,ti OR flunisolide:ab,ti)) OR ICS\*:ab,ti) OR (bronchodilating agent'/de OR 'corticosteroid'/de)

## COCHRANE

1. inhal\* and (Corticosteroid\* or cortico steroid or beclomethasone or beclazone or becotide or becloforte or budesonide or pulmicort\* or fluticasone or flixotide or qvar or filair or aerobec or asmabec or becodisk\* or triamcinolone or mometasone or flunisolide):ti,ab,kw
2. ics:ti,ab,kw
3. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] this term only and with qualifier(s): [AD]
4. MeSH descriptor: [Bronchodilator Agents] this term only and with qualifier(s): [AD, TU]  
1-4/or

## LAMA

### MEDLINE

1. (((("Cholinergic Antagonists/administration and dosage"[Mesh] OR "Cholinergic Antagonists/adverse effects"[Mesh] OR "Cholinergic Antagonists/pharmacology"[Mesh] OR "Cholinergic Antagonists/therapeutic use"[Mesh] OR "CholinergicAntagonists/toxicity"[Mesh]) OR ("Scopolamine Derivatives/administration and dosage"[Mesh] OR "ScopolamineDerivatives/adverse effects"[Mesh] OR "Scopolamine Derivatives/pharmacology"[Mesh] OR "Scopolamine Derivatives/therapeutic use"[Mesh] OR "Scopolamine Derivatives/toxicity"[Mesh])) OR ("Muscarinic Antagonists/administration anddosage"[Mesh] OR "Muscarinic Antagonists/adverse effects"[Mesh] OR "Muscarinic Antagonists/pharmacology"[Mesh] OR "Muscarinic Antagonists/therapeutic use"[Mesh] OR "Muscarinic Antagonists/toxicity"[Mesh])) OR "tiotropium"[SupplementaryConcept]

2. "Spiriva"[TIAB] OR "tiotropium"[TIAB]
3. "long-acting muscarinic antagonist"[TIAB] OR "LAMA"[TIAB]
4. #1 OR #2 OR #3

## EMBASE

1. cholinergic receptor blocking agent'/exp OR 'scopolamine derivative'/exp OR 'muscarinic receptor blocking agent'/exp OR 'tiotropium bromide'/exp COCHRANE
2. spiriva':ab,ti OR 'tiotropium':ab,ti OR 'lama':ab,ti OR 'long-acting muscarinic antagonist':ab,ti
3. 1 OR 2

## COCHRANE

1. MeSH descriptor Cholinergic Antagonists explode all trees
2. MeSH descriptor Scopolamine Derivatives explode all trees
3. MeSH descriptor Muscarinic Antagonists explode all trees
4. (spiriva):ab,ti OR (tiotropium):ab,ti OR (lama):ab,ti OR (long-acting muscarinic antagonist):ab,ti
5. (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

## ICS/LABA

### MEDLINE

1. ("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH] OR "Anti-Asthmatic Agents"[MeSH]) AND ("adrenergic beta-2 receptor agonists"[MeSH] OR "bronchodilator agents"[MeSH]) AND "drug combinations"[MeSH]
2. "fluticasone, salmeterol drug combination"[Supplementary Concept] OR "fluticasone, salmeterol drug combination"[TIAB] OR "seretide"[TIAB] OR "fluticasone/salmeterol"[TIAB] OR "Androstadienes"[MeSH Terms] OR "budesonide/formoterol"[TIAB] OR "symbicort"[Supplementary Concept] OR "symbicort"[TIAB]
3. (("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[TIAB]) AND ("formoterol"[Supplementary Concept] OR "formoterol"[TIAB]) AND ("drug combinations"[MeSH] OR ("drug"[TIAB] AND "combinations"[TIAB]) OR "drug combinations" [TIAB] OR ("drug"[TIAB] AND "combination"[TIAB]) OR "drug combination" [TIAB])) OR (("fluticasone"[Supplementary Concept] OR "fluticasone"[TIAB]) AND ("salmeterol"[Supplementary Concept] OR "salmeterol"[TIAB] OR "Albuterol"[MeSH Terms] OR "Albuterol"[TIAB]) AND ("drug combinations"[MeSH] OR ("drug"[TIAB] AND "combinations"[TIAB]) OR "drug combinations"[TIAB] OR ("drug"[TIAB] AND "combination"[TIAB]) OR "drug combination"[TIAB]))
4. #1 OR #2 OR #3

## EMBASE

1. 'corticosteroid'/exp OR 'antiasthmatic agent'/exp AND 'beta 2 adrenergic receptor stimulating agent'/exp AND 'bronchodilating agent'/exp AND 'drug combination'/exp
2. 'fluticasone propionate plus salmeterol'/exp OR 'fluticasone propionate plus salmeterol xinafoate'/exp OR 'seretide':ab,ti OR 'androstane derivative'/exp OR 'budesonide plus formoterol'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate'/exp OR 'symbicort':ab,ti OR 'fluticasone/salmeterol':ab,ti OR 'budesonide/formoterol':ab,ti
3. 'formoterol'/exp AND 'budesonide'/exp AND ('drug combination'/exp OR 'drug combination':ab,ti)
4. 'fluticasone'/exp AND 'salmeterol'/exp AND ('drug combination'/exp OR 'drug combination':ab,ti)
5. 1-4/OR

## COCHRANE

1. (fluticasone):ti,ab,kw AND (salmeterol):ti,ab,kw AND MeSH descriptor Drug Combinations, this term only
2. (formoterol):ti,ab,kw AND (budesonide):ti,ab,kw AND MeSH descriptor Drug Combinations, this term only
3. (seretide):ti,ab,kw OR (symbicort):ti,ab,kw OR (fluticasone/salmeterol):ti,ab,kw OR (budesonide/formoterol):ti,ab,kw
4. 1-3/OR

## Ultra LABA

### MEDLINE

1. "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one"[Supplementary Concept] OR olodaterol[Supplementary Concept]
2. "onbrez"[tiab] OR "indacaterol"[All Fields] OR "olodaterol" [tiab] OR "Striverdi Respimat" [tiab] OR "BI-1744 CL" [tiab] OR "vilanterol" [tiab]
3. "indans/adverse effects"[Mesh Terms] OR "indans/pharmacology"[Mesh Terms] OR "indans/therapeutic use"[Mesh Terms] OR "quinolones/adverse effects"[Mesh Terms] OR "quinolones/pharmacology"[Mesh Terms] OR "quinolones/therapeutic use"[Mesh Terms]
4. "bronchodilator agents/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "bronchodilator agents/pharmacology"[Mesh Terms] OR "bronchodilator agents/therapeutic use"[Mesh Terms]
5. "adrenergic beta-2 receptor agonists/administration and dosage"[Mesh Terms] OR "adrenergic beta-2 receptor agonists/pharmacology"[Mesh Terms] OR "adrenergic beta-2 receptor agonists/therapeutic use"[Mesh Terms]
6. "Formoterol Fumarate"[mesh] OR "Salmeterol Xinafoate"[mesh] OR ("formoterol"[tiab] OR Salmeterol[tiab] OR Serevent[tiab] OR Xinafoate[tiab] OR Oxis[tiab] OR Foradil[tiab] OR "Formoterol Fumarate" [tiab])
7. 1-5/OR
8. #7 NOT (#6)

### EMBASE

onbrez'/syn OR 'beta 2 adrenergic receptor stimulating agent'/syn OR 'indacaterol'/syn

### COCHRANE

1. (onbrez):ti,ab,kw OR (indacaterol):ti,ab,kw
2. adrenergic beta-2 receptor agonists
3. #1 OR #2

## PDE4 Inhibitor

### MEDLINE

1. ("Phosphodiesterase 4 Inhibitors "[Mesh])
2. ("Roflumilast" [Supplementary Concept])
3. "Phosphodiesterase 4 Inhibitors"[tiab] OR "PDE4 inhibitor"[tiab] OR "roflumilast"[tiab] OR "daxas"[tiab]
4. 1-3/ OR

### EMBASE

1. 'phosphodiesterase iv inhibitor'/de OR 'roflumilast'/exp
2. 'phosphodiesterase iv inhibitor':ab,ti OR 'roflumilast':ab,ti OR 'pde 4 inhibitor':ab,ti OR 'daxas':ab,ti
3. 1 OR 2

### COCHRANE

1. MeSH descriptor Phosphodiesterase 4 Inhibitors explode all trees
2. (phosphodiesterase 4 inhibitor):ab,ti,kw or (PDE 4 inhibitor):ab,ti,kw or (roflumilast):ab,ti,kw or (daxas):ab,ti,kw
3. 1 OR 2

## Noninvasive ventilator (NIV)

### MEDLINE

1. ("Intubation, Intratracheal/utilization"[Mesh]) OR "Positive-Pressure Respiration/methods"[Mesh] OR ("Respiratory Insufficiency/etiology"[Mesh] OR "Respiratory Insufficiency/therapy"[Mesh])
2. (nasal\* OR mechanical\*) AND ventilat\*) OR non-invasive OR "non invasive" OR "positive pressure" OR positivepressure

"pressure support" OR "positive airway" OR "intermittent positive pressure" OR "airway\* pressure" OR "pressure-control" OR "volumecontrol\*" OR "bi-level" OR "ventilat\* support" OR "ippv" OR "nppv" OR "NIV"

3. #1 OR #2

## EMBASE

1. non invasive':ab,ti OR 'positive pressure':ab,ti OR 'positive pressure support':ab,ti OR 'positive airway':ab,ti OR 'intermittent positive pressure':ab,ti OR 'airway pressure':ab,ti OR pressure AND control:ab,ti OR volumecontrol\*:ab,ti OR 'bi level':ab,ti OR 'ventilator support':ab,ti OR ippv:ab,ti OR nppv:ab,ti OR niv:ab,ti
2. nasal\* OR mechanical\* AND ventilat\*
3. endotracheal intubation!/exp OR 'intermittent positive pressure ventilation'/exp OR 'respiratory failure'/de

## COCHRANE

1. ((nasal\* OR mechanical\*) AND ventilat\*) OR non-invasive OR "non invasive" OR "positive pressure" OR "positive pressure support" OR "positive airway" OR "intermittent positive pressure" OR "airway pressure" OR "pressure-control" OR "volumecontrol" OR "bi-level" OR "ventilator support" OR ippv OR nppv OR NIV:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
2. MeSH descriptor: [Intubation, Intratracheal] explode all trees and with qualifier(s): [UT]
3. MeSH descriptor: [Positive-Pressure Respiration] this term only and with qualifier(s): [MT]
4. MeSH descriptor: [Respiratory Insufficiency] this term only and with qualifier(s): [ET, TH]
5. #1-#4/OR

## Endobronchial valve

### MEDLINE

"non-surgical lung volume reduction"[TIAB] OR "endobronchial valve"[TIAB] OR "intra-bronchial valve"[TIAB] OR "polymeric lung volume reduction"[TIAB] OR "Biologic lung volume reduction" [TIAB] OR "bronchoscopic thermal vapor ablation"[TIAB] OR "exhale airway stent"[TIAB] OR "Bronchopulmonary stent"[TIAB] OR "Endoscopic lung volume reduction"[TIAB]

## EMBASE

1. lung resection!/exp OR 'bronchoscopy'/exp OR 'endoscopy'/mj
2. lung volume reduction surgery!/exp OR 'lung volume reduction surgery' OR 'lung, resected'/exp OR 'lung, resected' OR 'pneumectomy'/exp OR 'pneumectomy' OR 'pneumectomy' OR 'pneumectomy'/exp OR 'pneumectomy' OR 'pneumonic resection'/exp OR 'pneumonic resection' OR 'pneumoresection'/exp OR 'pneumoresection' OR 'pulmonary resection'/exp OR 'pulmonary resection' OR 'pulmonectomy'/exp OR 'pulmonectomy' OR 'resected lung'/exp OR 'resected lung' OR 'surgery, lung volume reduction'/exp OR 'surgery, lung volume reduction'
3. #1 OR #2

## COCHRANE

1. MeSH descriptor Bronchoscopy explode all trees
2. MeSH descriptor Endoscopy, this term only
3. MeSH descriptor Pneumectomy explode all trees
4. (lung resection):ti,ab,kw or (bronchoscopy):ti,ab,kw or (endoscopy):ti,ab,kw or (lung volume reduction surgery):ti,ab,kw or (pneumectomy):ti,ab,kw
5. (pulmonary resection):ti,ab,kw or (Bronchopulmonary stent):ti,ab,kw or (exhale airway stent):ti,ab,kw or (bronchoscopic thermal vapor ablation):ti,ab,kw or (Biologic lung volume reduction):ti,ab,kw
6. (polymeric lung volume reduction):ti,ab,kw or (intra-bronchial valve):ti,ab,kw or (endobronchial valve):ti,ab,kw or (non-surgical lung volume reduction):ti,ab,kw or (valve):ti,ab,kw
7. (#6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1)

1. 흡입지속성항콜린제 약제와 흡입 24시간지속성베타-2작용제 사이에 폐기능과 삶의 질 개선에 있어서 약제 간에 우열은 없으나, 흡입지속성항콜린제의 사용이 흡입24시간지속성베타-2작용제보다 급성악화의 빈도를 더욱 낮춰준다. 따라서 급성악화를 경험하는 환자에서는 흡입24시간지속성베타-2작용제보다 흡입지속성항콜린제의 사용을 권고한다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함)

Author, Publication year	Bartolome Celli et al. 2014
Title	Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 m g Therapy in COPD
Method	Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, randomized to 24 weeks of treatment with UMEC/VI 125/25 $\mu$ g, UMEC 125 $\mu$ g, VI 25 $\mu$ g, or placebo on in patients with moderate-to-severe COPD
Participants	N= (UMEC+VI/UMEC/VI/placebo=403/407/404/275) Inclusion criteria $\geq 40$ years, current or ex-smokers with a smoking history of at least 10 pack yrs  Exclusion criteria current diagnosis of asthma or other known respiratory disorder, clinically significant uncontrolled disease, an abnormal and significant electrocardiogram (ECG) or 24-h Holter finding or significantly abnormal clinical laboratory findings
Interventions	▶(UMEC/VI group) UMEC/VI 125/25 $\mu$ g once daily ▶(UMEC group) UMEC 125 $\mu$ g once daily ▶(VI group) VI 25 $\mu$ g once daily ▶(placebo group) once daily double-blind, over 24 weeks
Outcomes	Primary endpoint predose trough FEV <sub>1</sub> on treatment day 169 (least squares means [LSM] of FEV <sub>1</sub> values obtained 23 h and 24 h after dosing on treatment day 168).  Secondary outcomes weighted mean FEV <sub>1</sub> over 0 to 6 h postdose at day 168, time to onset of response during 0 to 6 h postdose on day 1, proportion of patients achieving an increase in FEV <sub>1</sub> of 12% and 0.200 L above baseline at any time during 0 to 6 h postdose on day 1, proportion of patients achieving an increase of 0.100 L above baseline in trough FEV <sub>1</sub> , peak FEV <sub>1</sub> , serial FEV <sub>1</sub> , and serial and trough FVC, Symptoms and Health-Related Quality of Life: Transition Dyspnea Index (TDI) score, weekly mean Shortness Of Breath With Daily Activity (SOBDA) score, rescue albuterol use, health-related quality of life Questionnaire (SGRQ), time to first COPD exacerbation.  ▶추적기간 - 25 weeks

Author, Publication year	Marc Decramer et al. 2014
Title	Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials
Method	two multicentre, randomised, blinded, double-dummy, parallel-group, active-controlled trials, randomly assigned to UMEC 125 $\mu$ g plus VI 25 $\mu$ g, UMEC 62.5 $\mu$ g plus VI 25 $\mu$ g, TIO 18 $\mu$ g, and either VI 25 $\mu$ g (study 1) or UMEC 125 $\mu$ g (study 2), in patients with moderate-to-severe COPD for 24 weeks
Participants	study1 N=(UMEC+VI 125+25 $\mu$ g/UMEC+VI 62.5+25 $\mu$ g/TIO/VI)=214/212/208/209 study2 N=(UMEC+VI 125+25 $\mu$ g/UMEC+VI 62.5+25 $\mu$ g/TIO/UMEC)=215/217/215/222 Inclusion criteria $\geq$ 40 years, current or ex-smokers with a smoking history of at least 10 pack yrs  Exclusion criteria hospital admission for COPD or pneumonia within the 12 weeks, diagnosis of asthma or other known respiratory disorder.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ UMEC/VI 125+25 <math>\mu</math>g group) UMEC/VI 125/25 <math>\mu</math>g once daily</li> <li>▶ UMEC/VI 62.5+25 <math>\mu</math>g group) UMEC/VI 62.5/25 <math>\mu</math>g once daily</li> <li>▶ (TIO group) TI 18 <math>\mu</math>g once daily</li> <li>▶ (VI group) VI 25 <math>\mu</math>g once daily</li> <li>▶ (UMEC group) 125 <math>\mu</math>g once daily</li> </ul>
Outcomes	blinded, double-dummy, over 24 weeks Primary endpoint : Trough FEV <sub>1</sub> on day 169. Secondary outcomes : weighted-mean FEV <sub>1</sub> over 0–6 h post-dose on day 168. : trough FEV <sub>1</sub> and 0–6 h post-dose weighted-mean FEV <sub>1</sub> at other timepoints : peak FEV <sub>1</sub> over 0–6 h post-dose on day 168, : trough FVC on day 169 : proportion of patients to achieve an increase in FEV <sub>1</sub> of 12% or more and 0·200 L or more above baseline during 0–6 h post-dose on day 1 : proportion of patients to achieve an increase in trough FEV <sub>1</sub> of 0·100 L or more above baseline on day 169.  : transition dyspnoea index (TDI) score, : proportion of TDI responders : Shortness of Breath with Daily Activity (SOBDA) diary score : proportion of SOBDA responders, St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score : proportion of SGRQ responders : rescue salbutamol use : time to first COPD exacerbation, ▶ 추적기간 - 25 weeks

Author, Publication year	Roland Buhl et al. 2015
Title	Tiotropium and Olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4)
Method	This 24-week, multinational, multicenter, double-blind, parallel-group study randomized to tiotropium+olodaterol 2.5/5 $\mu$ g or 5/5 $\mu$ g, tiotropium 2.5 $\mu$ g or 5 $\mu$ g, or olodaterol 5 $\mu$ g once-daily in patients with moderate-to- very severe COPD
Participants	<p>study a) N=(Olo5/Toi2.5/Tio5/Tio2.5+Olo5/Tio5+Olo5 = 431/448/455/462/466)</p> <p>study b) N=(Olo5/Toi2.5/Tio5/Tio2.5+Olo5/Tio5+Olo5 = 412/409/410/445/430)</p> <p>Inclusion criteria : <math>\geq 40</math> years, history of moderate to very severe COPD, current or ex-smokers with a smoking history of at least 10 pack yrs</p> <p>Exclusion criteria : abnormal baseline laboratory parameters, asthma, myocardial infarction within 1 yr, cardiac arrhythmia, active tuberculosis, bronchiectasis, cystic fibrosis, life-threatening pulmonary obstruction, hospitalised for heart failure, thyrotoxicosis, previous thoracotomy with pulmonary resection, regular use of daytime oxygen, currently enrolled in a pulmonary rehabilitation programme(or completed in the 6 weeks before screening)</p>
Interventions	<p>▶ (Olo group) : Olodaterol 5 <math>\mu</math>g once daily</p> <p>▶ (Tio group) : Tiotropium 2.5 <math>\mu</math>g once daily</p> <p>▶ (Tio group) : Tiotropium 5 <math>\mu</math>g once daily</p> <p>▶ (Tio + Olo group) : Tiotropium + Olodaterol 2.5/5 <math>\mu</math>g once daily</p> <p>▶ (Tio + Olo group) : Tiotropium + Olodaterol 5/5 <math>\mu</math>g once daily</p> <p>double-blind, over 52 weeks</p>
Outcomes	<p>Primary endpoint : FEV<sub>1</sub> from AUC0-3, trough FEV<sub>1</sub> and SGRQ total score at 24 weeks</p> <p>Secondary outcomes Overall incidence of adverse events SGRQ total score and FEV<sub>1</sub> completed on day1 and 12, 24 and 52 weeks</p> <p>▶ 추적기간 - 55 weeks</p>

Author, Publication year	Decramer, M. L., et al. 2013
Title	Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): A randomised, blinded, parallel-group study.
Method	12-week, identical, multicenter, multicentre, randomised, blinded, double-dummy, parallel group study in patients with severe COPD and at least one exacerbation within the previous year
Participants	N=(indacaterol 150 $\mu$ g/tiotropium 18 $\mu$ g = 1723/1721) once daily for 52 weeks Inclusion criteria : $\geq 40$ years , post BD FEV <sub>1</sub> 30~50%, FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7, current or ex-smokers with a smoking history of at least 10 pack yrs, history of one or more moderate or severe exacerbations in the previous 12 month  Exclusion criteria : BMI of less than 15 kg/m <sup>2</sup> or more than 40 kg/m <sup>2</sup> , respiratory tract infection, COPD exacerbation needing systemic corticosteroids within 6 weeks, history of asthma
Interventions	▶ (indacaterol group) 150 $\mu$ g once daily ▶ (tiotropium group) 18 $\mu$ g once daily
Outcomes	double-blind, over 12 weeks Primary endpoint : Indacaterol was non inferior to tiotropium for trough FEV <sub>1</sub> at week 12  Secondary outcomes Rate of exacerbations at week 52 : Tiotropium afforded greater protection from exacerbations, although the absolute number of events was small and the difference between treatments is of uncertain clinical importance  ▶ 추적기간 - 56 weeks
Author, Publication year	Donohue et al. 2010
Title	Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Indacaterol Versus Tiotropium
Method	Randomized to double-blind indacaterol 150 or 300 $\mu$ g or placebo, or Open-label tiotropium 18 $\mu$ g, all once daily, for 26 weeks in patients with moderate-to-severe COPD
Participants	N=(indacaterol 150 $\mu$ g/indacaterol 300 $\mu$ g/tiotropium 18 $\mu$ g = 416/416/415) once daily for 26 weeks Inclusion criteria - aged $\geq 40$ years - a smoking history of $\geq 20$ pack yrs
Interventions	▶ (indacaterol group) 150 $\mu$ g once daily ▶ (indacaterol group) 300 $\mu$ g once daily ▶ (tiotropium group) 18 $\mu$ g once daily
Outcomes	double-blind, over 26 weeks Primary endpoint : Trough FEV <sub>1</sub> (measured 24 h post dose, (mean of 23 h 10 min and 23 h 45 min post-dose measurements)) after 12 weeks of treatment.

Secondary outcomes

: Noninferiority of at least one indacaterol dose to tiotropium for trough FEV<sub>1</sub> at Week 12, Dyspnea assessed with TDI, SGRQ, diary cards to record symptoms, albuterol use, peak expiratory flow (pre medication)

Exacerbation

Safety

Adverse events & serious adverse events: vital signs, ECGs, potassium, glucose

▶ 추적기간

- 26 weeks

Author, Publication year	Buhl et al. 2011
Title	Blinded 12-week comparison of once-daily, indacaterol and tiotropium in COPD
Method	A 12-week, multicentre, randomised, parallel-group, blinded, double-dummy study, patients with moderate-to-severe COPD
Participants	N=(indacaterol 150 µg/tiotropium 18 µg = 794/799) once daily for 12 weeks Inclusion criteria - aged ≥40 years - a smoking history of ≥10 pack yrs - post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> between 30% and 80% of predicted value, and post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> to forced vital capacity (FVC) ratio less than 0.7
Interventions	▶ (indacaterol group) 150 µg once daily ▶ (tiotropium group) 18 µg once daily for 12 weeks
Outcomes	<b>Primary endpoint</b> : Non-inferiority of indacaterol to tiotropium in their effect on “trough” FEV <sub>1</sub> (mean of 23 h 10 min and 23 h 45 min post-dose measurements) after 12 weeks of treatment.  <b>Secondary outcomes</b> : Dyspnea assessed with TDI, SGRQ, FEV <sub>1</sub> and FVC, use of as-needed ( “rescue” ) salbutamol over 12 weeks, the percentage days with no COPD symptoms, nights with no awakenings and days of usual activities.  <b>Safety</b> Adverse events & serious adverse events: vital signs, ECGs, potassium, glucose  ▶ 추적기간 - 12 weeks

Author, Publication year	Bateman et al. 2013
Title	Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study
Method	Multicentre, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, 26-week trial, patients with moderate-to-severe COPD
Participants	N=(indacaterol 150 µg/indacaterol 110 µg+Glycopyrronium 50ug/Glycopyrronium 50ug/tiotropium 18 µg = 476/474/473/480) once daily for 26 weeks  Inclusion criteria - aged ≥40 years - a smoking history of ≥10 pack yrs - post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> between 30% and 80% of predicted value, and post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> to forced vital capacity (FVC) ratio less than 0.7

#### Exclusion criteria

- Pregnant women or nursing mothers.
  - Women of child-bearing potential.
  - Patients contraindicated for treatment with, or having a history of reactions/hypersensitivity to any of the following inhaled drugs, drugs of a similar class or any component thereof:
    - anticholinergic agents
    - long and short acting  $\beta$ 2-agonists
    - sympathomimetic amines
    - lactose or any of the other excipients
  - Patients with a history of long QT syndrome or whose corrected QT measured at Visit 2 (Day 14) (Fridericia method) is prolonged ( $>450$  ms for males and females) as confirmed by the central electrocardiogram assessor.
  - Patients who had a clinically significant abnormality on the Visit 2 ECG who in the judgment of the investigator were at potential risk if enrolled into the study (these patients were not re-screened).
  - Patients with Type I or uncontrolled Type II diabetes.
  - Patients who had not achieved an acceptable spirometry result at Visit 2 in accordance with the American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria for acceptability and repeatability.
- Patients who, in the judgment of the investigator, had a clinically relevant laboratory abnormality or a clinically significant condition such as (but not limited to):
- unstable ischemic heart disease, left ventricular failure (New York Heart association Class III and IV), history of myocardial infarction, arrhythmia (excluding chronic stable atrial fibrillation). Patients with such events not considered clinically significant by the investigator were considered for inclusion in the study
  - uncontrolled hypo- or hyperthyroidism, hypokalemia or hyperadrenergic state any condition which might compromise patient safety or compliance, interfere with evaluation, or preclude completion of the study.
- Patients unable to use an electronic patient diary.
  - Patients who were, in the opinion of the investigator unreliable or non-compliant.

#### COPD specific exclusion

- Patients requiring long term oxygen therapy ( $>15$  hours a day) on a daily basis for chronic hypoxemia.
- Patients who had a COPD exacerbation that required treatment with antibiotics, systemic steroids (oral or intravenous) or hospitalisation in the 6 weeks prior to Visit 1 or between Visit 1 and Visit 3.
- Patients who developed a COPD exacerbation during period between Visits 1 and 3 were not eligible but were permitted to be re-screened after a minimum of 6 weeks after the resolution of the COPD exacerbation.
- Patients who had a respiratory tract infection within 4 weeks prior to Visit 1. Patients who developed an upper or lower respiratory tract infection during the screening period (up to Visit 3) were not eligible, but were permitted to be re-screened 4 weeks after the resolution of the respiratory tract infection.
- Patients with concomitant pulmonary disease, e.g. pulmonary tuberculosis (unless confirmed by chest X-ray to be no longer active) or clinically significant bronchiectasis, sarcoidosis, interstitial lung disorder or pulmonary hypertension.
- Patients with lung lobectomy, lung volume reduction, or lung transplantation.
- Patients with any history of asthma indicated by (but not limited to) a blood eosinophil count  $>600/\text{mm}^3$  (at Visit 2) or onset of symptoms prior to 40 years. Patients without asthma but who had a blood eosinophil count  $>600/\text{mm}^3$  at Visit 2 were excluded.
- Patients with allergic rhinitis who used a H1 antagonist or intra-nasal corticosteroids intermittently (treatment with a stable dose is permitted).
- Patients with eczema (atopic), known high immunoglobulin E levels, or a known positive skin prick test in the last 5 years.
- Patients with known history and diagnosis of  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency.

- Patients who were participating in the active phase of a supervised pulmonary rehabilitation program.
- Interventions
- ▶ (indacaterol group) 150  $\mu$ g once daily
  - ▶ (indacaterol 110  $\mu$ g+Glycopyrronium 50  $\mu$ g) once daily
  - ▶ (tiotropium group) 18  $\mu$ g once daily
  - ▶ (Glycopyrronium group) 50  $\mu$ g once daily
- Outcomes
- double-blind, over 26 weeks

**Primary endpoint**

: Superiority in trough FEV<sub>1</sub> (defined as the mean of FEV<sub>1</sub> values at 23 h 15 min and 23 h 45 min post-dose) at week 26 for QVA149 versus its monocomponents indacaterol and glycopyrronium

**Secondary outcomes**

: TDI focal score and SGRQ total score at week 26, daily rescue medication use over 26 weeks for QVA149 versus placebo, to determine whether QVA149 was at least as effective as open-label tiotropium in terms of trough FEV<sub>1</sub> at week 26.

Effects of the treatments on dyspnoea, health status, patient symptoms, use of rescue medication, as well as other lung function end-points (area under the curve from 0 to 4 h (AUC0-4) for FEV<sub>1</sub>, peak FEV<sub>1</sub> and 12/24-h serial spirometry in a subset of patients) at different timepoints during the 26-week treatment period.

**Safety**

Adverse events and serious adverse events (SAEs) throughout the study, as well as assessment of ECGs, haematology, clinical chemistry, urinalysis, physical condition and vital signs (pulse and blood pressure).

▶ 추적기간

- 26 weeks

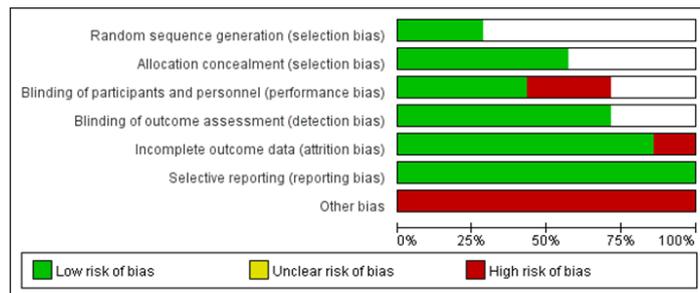


그림 1. Risk of bias summary.

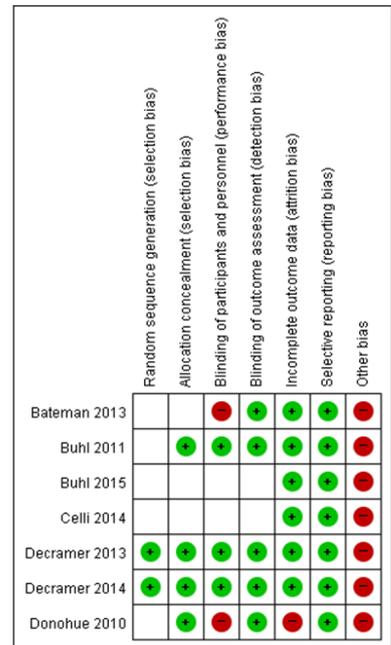


그림 2. Risk of bias graph

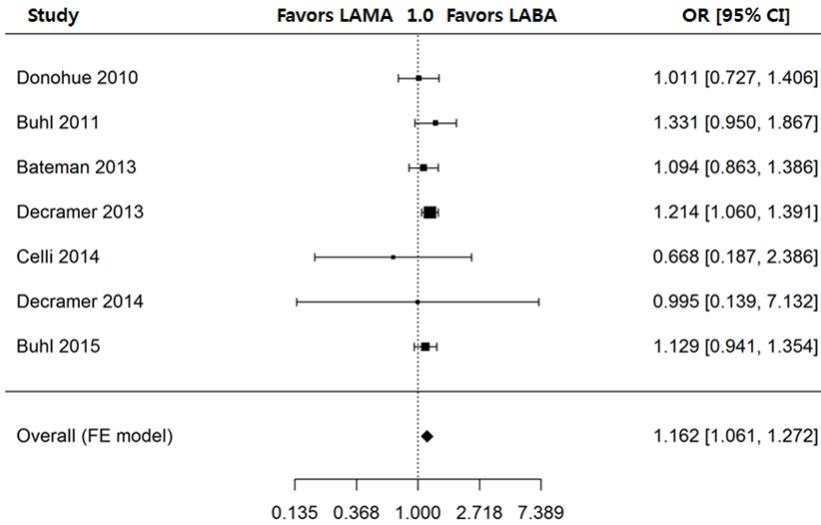


그림 3. COPD worsening.

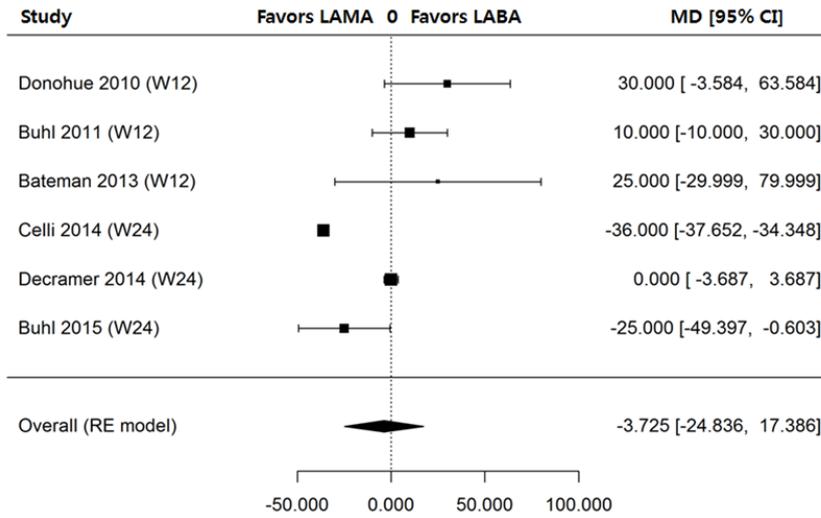


그림 4. Trough FEV<sub>1</sub> (mean difference, mL).

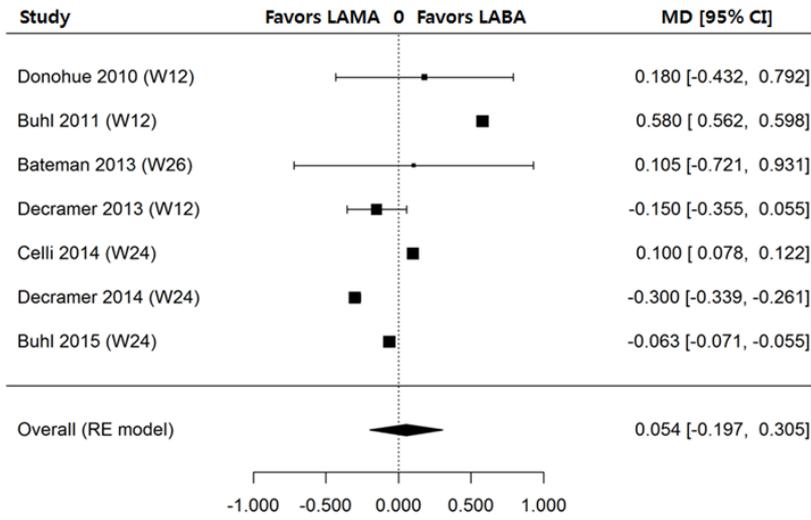


그림 5. TDI (mean difference).

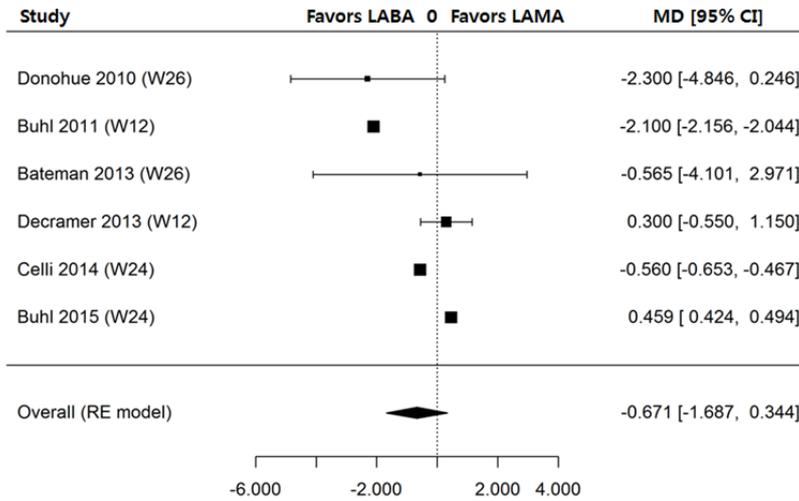


그림 6. SGRQ (mean difference).

## 2. COPD 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법이 흡입지속성기관지 확장제(흡입지속성베타-2작용제, 흡입지속성항콜린제) 단독요법보다 폐기능, 삶의 질 향상과 급성악화를 줄이므로 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함).

Author, Publication year	Calzetta et al, Eur Respir Rev 2017 Jan 17;26(143).
Title	LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment
Method	Systematic review, meta-analysis
PICO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Participants: stable COPD patients</li> <li>▶ Interventions: ultra LABA or LAMA (aclidinium, formoterol, glycopyrronium, indacaterol, olodaterol, tiotropium, umeclidinium or vilanterol)</li> <li>▶ Comparator: LABA/LAMA</li> <li>▶ Outcomes: trough forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and transition dyspnoea index (TDI)</li> </ul>
Searches	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ PubMed and Google Scholar</li> <li>▶ Further searches: www.clinicaltrials.gov, the EU Clinical Trials Register, the 2015 European Respiratory Society International Congress</li> <li>▶ up to April 15, 2016.</li> </ul>
Selection of studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 14 of studies (20 RCTs) with 20,329 patients</li> <li>1) <b>Mahler 2015</b>. FLIGHT1 and FLIGHT 2: efficacy and safety of QVA149 (indacaterol/glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 1068-1079.</li> <li>2) <b>Vincken 2014</b>. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 215-228.</li> <li>3) <b>Maltais 2014</b>. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. Ther Adv Respir Dis 2014; 8: 169-181.</li> <li>4) <b>ZuWallack 2014</b>. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 1133-1144.</li> <li>5) <b>Singh 2015</b>. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. Respir Med 2015; 109: 1312-1319.</li> <li>6) <b>Donohue 2013</b>. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. Respir Med 2013; 107: 1538-1546.</li> <li>7) <b>Celli 2014</b>. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. Chest 2014; 145: 981-991.</li> <li>8) <b>Decramer 2014</b>. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2014; 2: 472-486.</li> <li>9) <b>D'Urzo 2014</b>. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res 2014; 15: 123.</li> <li>10) <b>Singh 2014</b>. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med 2014; 14: 178.</li> <li>11) <b>Bateman 2013</b>. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013; 42: 1484-1494.</li> <li>12) <b>Buhl 2015</b>. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J 2015; 45: 969-979.</li> <li>13) <b>Donohue 2014</b>. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from</li> </ul>

Quality assessment of studies

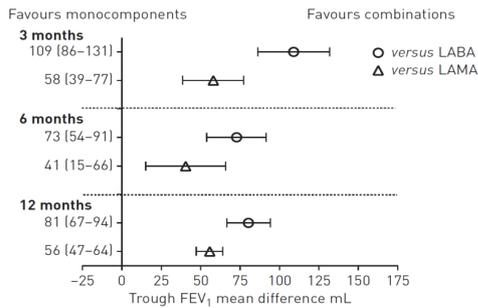
a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Respir Res* 2014; 15: 78, 14) *Wedzicha 2013*. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study, *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209. The risk of bias was assessed with the following items (Jadad score): randomization, double blinding, withdrawals and dropouts

The results of assessment were as below:

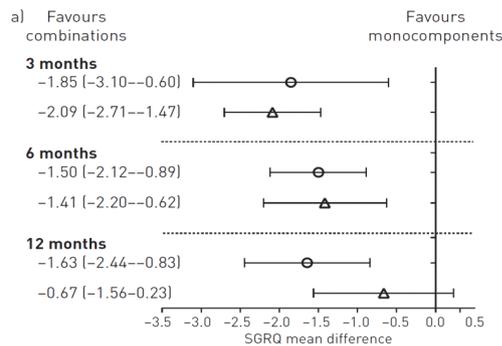
Jadad score	
Mahler 2015	5
Vincken 2014	4
Maltais 2014	4
ZuWallack 2014	3
Singh 2015	3
Donohue 2013	4
Celli 2014	4
Decramer 2014	5
D'Urzo 2014	3
Singh 2014	4
Bateman 2013	4
Buhl 2015	3
Donohue 2014	4
Wedzicha 2013	5

Results

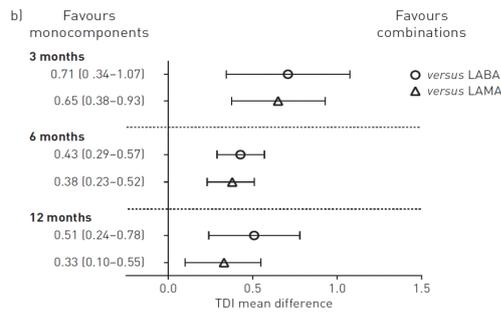
LABA/LAMA combinations were always more effective than the monocomponents in terms of the improvement in trough FEV<sub>1</sub>, TDI and SGRQ scores after 3, 6 and 12 months of treatment,



0) Trough FEV<sub>1</sub>



1) SGRQ



## 2) TDI

conclusion

We strongly believe that the effectiveness of dual bronchodilation should always be compared with at least one of the monocomponents included in the fixed-dose combinations.

### ▣ 자료추출 및 근거표

Author, Publication year	Oba et al. Thorax 2016;71:15-25
Title	Efficacy and safety of long-acting $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis
Method	Systematic review, meta-analysis
PICO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Participants: stable COPD patients</li> <li>▶ Interventions: ultra LABA or LAMA (aclidinium, formoterol, glycopyrronium, indacaterol, olodaterol, tiotropium, umeclidinium or vilanterol)</li> <li>▶ Comparator: LABA/LAMA</li> <li>▶ Outcomes: Exacerbations</li> </ul>
Searches	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ovid Medline database using the MeSH headings and keywords: randomised controlled trial AND Pulmonary Disease, Chronic Obstructive AND aclidinium, glycopyrronium, or tiotropium AND formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, or vilanterol OR QVA149.</li> <li>▶ Scopus, CINAHL and the internet including the online trial registries</li> <li>▶ Randomised control trials had to be of at least 12 weeks duration.</li> <li>▶ From 1946 to 21 May 2015</li> </ul>
Selection of studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 23 trials from 20 reports with a total of 27,172 randomised patients</li> <li>1) <b>Buhl 2015</b>. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J 2015;45:969-79.</li> <li>2) <b>Celli 2014</b>. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. Chest 2014;145:981-91.</li> <li>3) <b>Decramer 2014</b>. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2014;2:472-86.</li> <li>4) <b>D'Urzo 2014</b>. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res 2014;15:123</li> <li>5) <b>Maleki-Yazdi 2014</b>. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. Respir Med 2014;108:1752-60.</li> <li>6) <b>Singh 2014</b>. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med 2014;14:178.</li> <li>7) <b>ZuWallack 2014</b>. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat and tiotropium HandiHaler in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:1133-44.</li> </ul>

- 8) **Donohue 2013**. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46.
- 9) **Donohue 2014**. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014;15:78.
- 10) **DB2114417 2012**. An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A. 2012. [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search?study\\_ids=DB2114417#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search?study_ids=DB2114417#ps)
- 11) **DB 2114418 2014**. An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B. 2012. [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search?study\\_ids=2114418#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search?study_ids=2114418#ps)
- 12) **Vincken 2014**. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:215-28.
- 13) **Bateman 2013**. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
- 14) **Dahl 2013**. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107:1558-67.
- 15) **Wedzicha 2013**. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209
- 16) **Novartis A130 12012**. A 52-week treatment, multi-center, randomized, open label, parallel group study to assess the long term safety and tolerability of QVA149 (110 mcg indacaterol/50 mcg glycopyrrolate o.d.) using tiotropium (18 mcg o.d.) as an active control in Japanese patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2012. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?divisionId=2&productID=650&diseaseArealD=9>
- 17) **Mahler 2012**. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
- 18) **Tashkin 2019**. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25
- 19) **Vogelmeier 2008**. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
- 20) **Aaron 2007**. 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.

Quality assessment of studies

The risk of bias was assessed with the following items (Cochrane Risk of Bias, RoB):

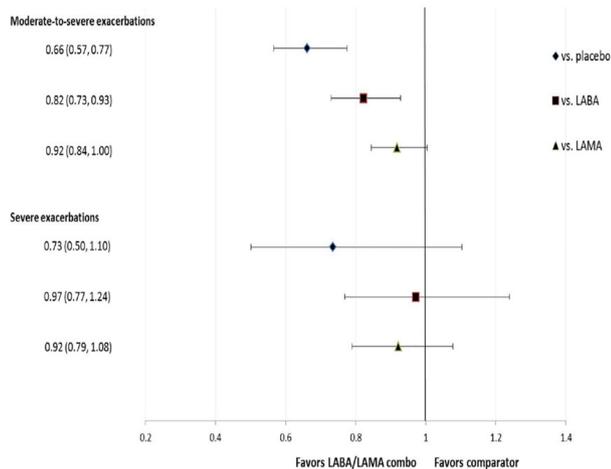
	Concealed allocation	ITT analysis	Blinding	Incomplete Outcome Data Addressed	Free of selective outcome reporting
Buhl 2015	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Celi 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Decramer 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
D'Urzo 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Maleki-Yazdi 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Singh 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
ZuWallack 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Donohue 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Donohue 2014	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes

DB2114417 2012	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
DB 2114418 2014	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Vincken 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bateman 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Dahl 2013	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes
Wedzicha 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Norvatis A130 12012	No	Yes	No	Yes	Unclear
Mahler 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Tashkin 2019	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Vogelmeier 2008	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Aaron 2007	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes

Results

LABA/LAMA combinations were associated fewer moderate-to-severe exacerbations compared with LABAs (HR 0,82 (95% CrI 0,73-0,93)), but not when compared with LAMAs (HR 0,92 (95% CrI 0,84-1,00)).

There were no significant differences in severe exacerbations associated with LABA/LAMA combinations compared with placebo, LABAs or LAMAs and there was a large degree of overlap in ranking.



**Figure 1.** Summary effects of LABA/LAMA combination versus comparators on COPD exacerbations, Note: HR (95% credible interval). LABA, long-acting  $\beta$ -agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist.

Conclusion

The combination therapy (LABA/LAMA) was the most effective strategy in moderate-to-severe exacerbation rates compare to LABA.

The LABA/LAMA effectiveness showed higher tendency in moderate-to-severe exacerbation rates compare to LAMA

### 3. 다군 COPD 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법이 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법보다 급성악화의 감소, 폐기능과 삶의 질 개선에 효과적으로 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함).

Author, Publication year	Horita 2017
Title	Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Method	We performed an electronic search of the Cochrane Airways Group Specialized Register (2 February 2016), ClinicalTrials.gov (4 June 2016), and the World Health Organization Clinical Trials Search Portal (4 June 2016), followed by a hand search (5 June 2016). We included individual randomized controlled trials, parallel-group trials, and cross-over trials comparing LAMA+LABA and LABA+ICS for stable COPD. The minimum accepted trial duration was one month and trials should have been conducted in an outpatient setting.
Participants	We included adults with a diagnosis of COPD according to GOLD guidelines (GOLD 2016). We did not set specific exclusion criteria involving comorbidities. We planned to exclude original studies focusing on asthma-COPD overlap.
Interventions	LAMA + LABA vs. LABA + ICS
Outcomes	<p><b>Primary outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exacerbations (participants with one or more).</li> <li>• Serious adverse events (participants with one or more).</li> <li>• St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score change from baseline (mean difference (MD))</li> <li>• Trough forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) change from baseline.</li> </ul> <p><b>Secondary outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonia (participants with one or more occurrences)</li> <li>• All-cause death</li> <li>• SGRQ total score change from baseline (4 points or greater)</li> <li>• Hospitalizations for COPD exacerbations (participants with one or more occurrences)</li> </ul>
Results	We included 11 studies comprising 9839 participants in our quantitative analysis. Compared to the LABA+ICS arm, the results for the pooled primary outcomes for the LAMA+LABA arm were as follows: exacerbations, OR 0.82 (95% CI 0.70-0.96, P=0.01); serious adverse events, OR 0.91 (95% CI 0.79-1.05, P=0.18); SGRQ total score change from the baseline, MD -1.22 (95% CI -2.52-0.07, P=0.06); and trough FEV <sub>1</sub> change from the baseline, MD 0.08 L (95% CI 0.06-0.09, P<0.0001). Compared to the LABA+ICS arm, the results for the pooled secondary outcomes for the LAMA+LABA arm were as follows: pneumonia, OR 0.57 (95% CI 0.42-0.79, P=0.0006); all-cause death, OR 1.01 (95% CI 0.61-1.67, P=0.88); and SGRQ total score change from the baseline of 4 points or greater (the minimal clinically important difference for the SGRQ is 4 points), OR 1.25 (95% CI 1.09-1.44, P=0.002).

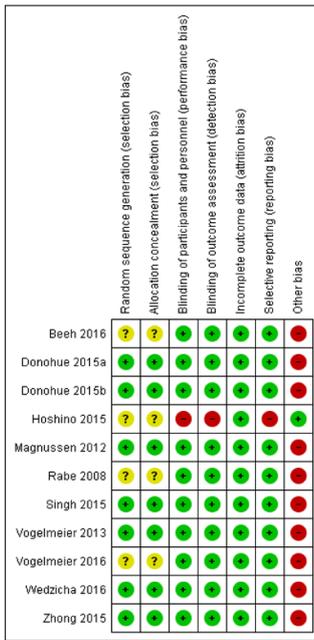
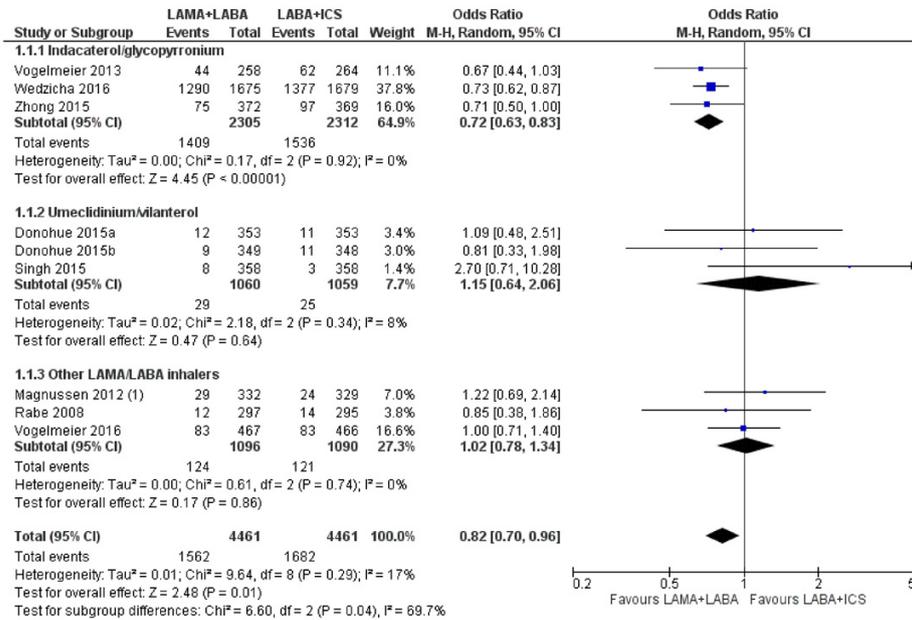


그림 1. Risk of bias summary.



**Footnotes**

(1) Magnussen 2012: Due to a unit-of-analysis error introduced by crossover design, confidence intervals might be widen in our analysis.

그림 2. Exacerbation.

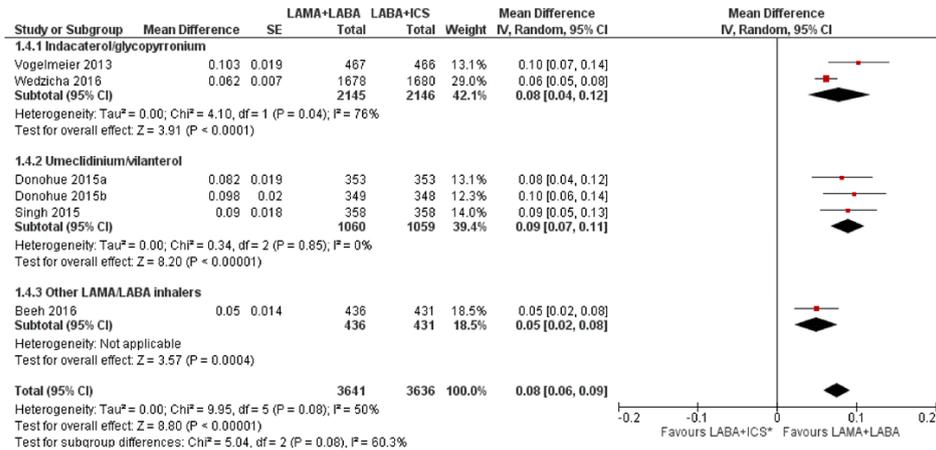


그림 3. Trough FEV<sub>1</sub> change from the baseline.

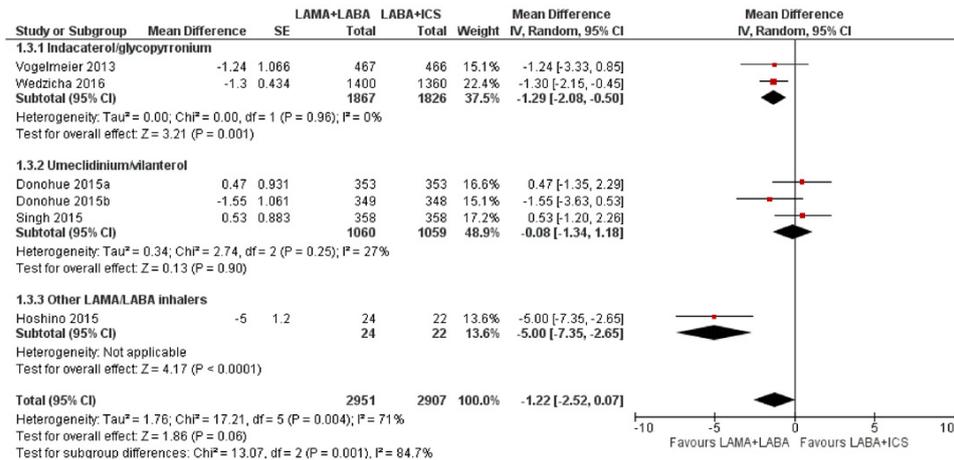


그림 4. SGRQ total score change from the baseline (mean difference).

#### 4. 급성 약화의 위험성이 적은 안정 상태 환자에서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법보다 흡입24시간지속성베타-2작용제를 우선 고려한다 (근거수준: 낮음, 권고강도: 약함).

Author, Publication year	Surya P Bhatt et al, International Journal of COPD 2017
Title	A randomized trial of once-daily fluticasone furoate/vilanterol or vilanterol vs placebo to determine effects on arterial stiffness in COPD
Method	Randomized double blind fluticasone furoate/vilanterol (FF/V) 100/25 μg, VI 25 μg, versus placebo
Participants	N=(중재군/비교군=135/154) <b>Inclusion criteria</b> COPD -aged 40 years old, FEV <sub>1</sub> /FVC ≤70%, FEV <sub>1</sub> ≤70%,

aPWV  $\geq 11,0$  m/s,  $\geq 10$  pack-years current or prior smoking history

**Exclusion criteria**

other respiratory disorders (including active tuberculosis or lung cancer), current severe heart failure, recent cardiovascular event (such as acute coronary syndrome or stroke, within the previous 6 months), uncontrolled hypertension, abnormal/clinically significant 12-lead electrocardiogram finding,

1-antitrypsin deficiency,

started, discontinued, and/or were receiving medications (such as anti-hypertensives, lipid-lowering agents, hypoglycemic agents or nitrates) without reaching a stable dose in the last 3 months

Interventions

▶ (중재군) fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25  $\mu$ g, 24 wks

▶ (비교군) VI 25  $\mu$ g, (placebo) 24 wks

Outcomes

**Primary endpoint**

change from baseline in aPWV at 24 weeks (day 168)

**Secondary outcomes**

morning trough FEV<sub>1</sub>

mean number of albuterol used during a 24-h period

Results

▶ 추적기간

- 1 wk (24 wks study F/U after 1 wk)

▶ Trough FEV<sub>1</sub> on day 84

(adjusted treatment difference in FEV<sub>1</sub> vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
0,142	0,086-0,198	135	0,082	0,027-0,138	154	

▶ Trough FEV<sub>1</sub> on day 168

(adjusted treatment difference in FEV<sub>1</sub> vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
0,155	0,095-0,215	135	0,082	0,023-0,141	154	

▶ Inspiratory capacity (IC) on day 84

(adjusted treatment difference in IC vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
0,092	-0,005~0,189	135	-0,018	-0,113~0,078	154	

▶ Inspiratory capacity (IC) on day 168

(adjusted treatment difference in IC vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
0,132	0,015~0,249	135	0,079	-0,035~0,193	154	

▶ Rescue medication use throughout the 168-day treatment period  
(adjusted treatment difference vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
-0,50	-0,76~-0,24	135	-0,47	-0,72~-0,22	154	

▶ SGRQ on day 84  
(adjusted treatment difference vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
-3,68	-6,33~-1,03	135	-1,92	-4,53~-0,73	154	

▶ SGRQ on day 168  
(adjusted treatment difference vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
-4,08	-7,53~-0,63	135	-2,56	-5,98~-0,86	154	

▶ CAT on day 84  
(adjusted treatment difference vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
-2,8	-4,1~-1,4	135	-1,3	-2,7~0,0	154	

▶ CAT on day 168  
(adjusted treatment difference vs placebo)

FF/VI 100/25 $\mu$ g			VI 25 $\mu$ g			P
mean	95%CI	N	mean	95%CI	N	
-1,2	-2,8~0,4	135	-0,3	-1,9~1,3	154	

Risk of Bias

Bias	Author's Judgement
Random sequence generation	Low risk
Allocation concealment	Low risk
Blinding of participants and personnel	Low risk
Blinding of outcome assessor	Low risk
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Low risk
Others: Industrial funding	High

Author, Publication year	Siler TM et al. 2016																																								
Title	A randomised, phase III trial of once-daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mg versus once-daily vilanterol 25 mg to evaluate the contribution on lung function of fluticasone furoate in the combination in patients with COPD																																								
Method	phase IIIa study multicentre, randomised, stratified (reversibility status), double-blind, parallel-group trial																																								
Participants	<b>N=(중재군/비교군=806/814)</b> <b>Inclusion criteria</b> aged $\geq 40$ years, with a COPD diagnosis a smoking history of $\geq 10$ pack-years $30 \leq FEV_1 < 70\%$ $FEV_1/FVC < 0.70$ at screening $\geq 1$ COPD exacerbation in the previous 12 months that required corticosteroids, antibiotics, and/or hospitalisation current symptoms of COPD (patient diary combined symptom score [breathlessness, cough, sputum, and night-time awakenings requiring rescue medication] of 4 on at least 5 of the 7 days immediately preceding randomisation) <b>Exclusion criteria</b> current diagnosis of asthma/active pulmonary disease other than COPD; lung volume reduction surgery within the previous 12 months; clinically significant abnormality on chest x-ray/computerised tomography scan not related to COPD; hospitalisation due to poorly controlled COPD that had not resolved at least 4 weeks prior to screening and at least 6 weeks following the last dose of systemic corticosteroids; poorly controlled COPD or a lower respiratory tract infection (LRTI) requiring antibiotics within the last 6 weeks; and a COPD exacerbation or LRTI (including pneumonia) during the run-in period																																								
Interventions	▶ (중재군) FF/VI 100/25 $\mu\text{g}$ qd for 12 weeks ▶ (비교군) VI 25 $\mu\text{g}$ qd for 12 weeks																																								
Outcomes	<b>Primary endpoint</b> change from baseline in trough (pre-bronchodilator/pre-dose) $FEV_1$ on treatment day 84, <b>Secondary outcomes</b> percentage of rescue-free 24-h periods over the entire 12-week treatment periodtime to first moderate/severe COPD exacerbation. Other ▶ 추적기간 - 12 wks study, no further F/U																																								
Results	▶ Symptom score_1 Breathlessness (week 1~12) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">FF/VI 100/25 <math>\mu\text{g}</math></th> <th colspan="3">VI 25 <math>\mu\text{g}</math></th> <th rowspan="2">P-value</th> </tr> <tr> <th>mean</th> <th>SD</th> <th>N</th> <th>mean</th> <th>SD</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.63</td> <td>0.020</td> <td>803</td> <td>1.69</td> <td>0.020</td> <td>804</td> <td>0.043</td> </tr> </tbody> </table> ▶ Symptom score_2 cough (week 1~12) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">FF/VI 100/25 <math>\mu\text{g}</math></th> <th colspan="3">VI 25 <math>\mu\text{g}</math></th> <th rowspan="2">P-value</th> </tr> <tr> <th>mean</th> <th>SD</th> <th>N</th> <th>mean</th> <th>SD</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.50</td> <td>0.018</td> <td>803</td> <td>1.49</td> <td>0.018</td> <td>804</td> <td>0.643</td> </tr> </tbody> </table>	FF/VI 100/25 $\mu\text{g}$			VI 25 $\mu\text{g}$			P-value	mean	SD	N	mean	SD	N	1.63	0.020	803	1.69	0.020	804	0.043	FF/VI 100/25 $\mu\text{g}$			VI 25 $\mu\text{g}$			P-value	mean	SD	N	mean	SD	N	1.50	0.018	803	1.49	0.018	804	0.643
FF/VI 100/25 $\mu\text{g}$			VI 25 $\mu\text{g}$			P-value																																			
mean	SD	N	mean	SD	N																																				
1.63	0.020	803	1.69	0.020	804	0.043																																			
FF/VI 100/25 $\mu\text{g}$			VI 25 $\mu\text{g}$			P-value																																			
mean	SD	N	mean	SD	N																																				
1.50	0.018	803	1.49	0.018	804	0.643																																			

▶ Symptom score\_3 sputum (week 1~12)

FF/VI 100/25 µg			VI 25 µg			P-value
mean	SD	N	mean	SD	N	
1.43	0,018	803	1.42	0,018	804	0,696

▶ Total Symptom score (week 1~12)

FF/VI 100/25 µg			VI 25 µg			P-value
mean	SD	N	mean	SD	N	
4.56	0,047	803	4.60	0,047	804	0,564

▶ Mean number of night-time awakenings requiring rescue medication

FF/VI 100/25 µg			VI 25 µg			P-value
mean	SE	N	mean	SE	N	
47,03%	1,070	806	44,41%	1,069	814	0,084

▶ Percentage of rescue-free 24-h periods

FF/VI 100/25 µg			VI 25 µg			P-value
mean	SD	N	mean	SD	N	
0,63	0,030	383	0,65	0,030	383	0,653

▶ Proportion of responders on SGRQ total score

FF/VI 100/25 µg			VI 25 µg			P-value
n	%	N	n	%	N	
408	55	737	351	48	730	0,006

▶ 약화 : FF/VI 100/25 mg group showed a 42% risk reduction in time to first moderate/severe COPD exacerbation, compared with the VI 25 mg group (95% CI 22-57; nominal p < 0,001) (EVENT 발생자수 기술 안됨)

▶ trough FEV<sub>1</sub> on day 84

FF/VI 100/25 µg qd			VI 25 µg qd			P-value
mean	SD	N	mean	SD	N	
1,404	0,0074	806	1,370	0,0075	814	0,001

▶ mean change of trough FEV<sub>1</sub> from baseline on day 84

FF/VI 100/25 µg qd			VI 25 µg qd			P-value
mean	SD	N	mean	SD	N	
0,116	0,0074	806	0,082	0,0075	814	0,001

Risk of Bias

Bias	Author's Judgement
Random sequence generation	Low risk
Allocation concealment	Low risk
Blinding of participants and personnel	Low risk
Blinding of outcome assessor	Low risk
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Unclear
Others: Industrial funding	High risk

Author, Publication year Title Jørgen Vestbo et al. 2016  
 Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial

Method double-blind randomised controlled, event driven study

Participants **N=(중재군/비교군=3079/3171)**  
**Inclusion criteria**  
 aged 40-80 years, with a COPD diagnosis  
 a smoking history of ≥10 pack-years  
 $50 \leq FEV_1 < 70\%$   
 $FEV_1/FVC < 0.70$  at screening  
 $mMRC \geq 2$   
 history, or be at increased risk, of cardiovascular disease.

**Exclusion criteria**  
 respiratory disorders other than COPD, lung reduction surgery, receiving long-term oxygen, oral corticosteroid therapy, severe heart failure (New York Heart Association Class IV or ejection fraction <30%), life expectancy less than 3 years, and end-stage chronic renal disease

Interventions ▶ (중재군) FF/VI 100/25  $\mu g$  qd DURATION : event-driven study in which follow-up continued until at least 1000 deaths had occurred.  
 ▶ (비교군) VI 25  $\mu g$  qd

Outcomes **Primary endpoint**  
 time to death from any cause  
**Secondary outcomes**  
 rates of decline in  $FEV_1$  on treatment  
 composite cardiovascular endpoint

Results ▶ 추적기간  
 - maximum 4 yrs, median 1.8 yrs (IQR 1.2~2.6 yrs)  
 ▶ 약화 :annual rate of moderate and severe exacerbations

	FF/VI 100/25 $\mu g$ qd		VI 25 $\mu g$ qd		P-value
	mean	4121	mean	4118	
약화	0,25		0,31		

▶ 약화 :annual rate of severe exacerbations

	FF/VI 100/25 $\mu g$ qd		VI 25 $\mu g$ qd		P-value
	mean	4121	mean	4118	
약화	0,05		0,06		

▶ Mortality

FF/VI 100/25 $\mu g$ qd			VI 25 $\mu g$ qd			P-value
n	%	N	n	%	N	
246	6,0	4121	265	6,4	4118	

\*두 군 간의 p-value는 기술 안됨.

▶ FEV<sub>1</sub> decline

FF/VI 100/25 $\mu$ g qd			VI 25 $\mu$ g qd			P-value
mean	SD	N	mean	SD	N	
38	2,4	4121	47	2,4	4118	

#### Risk of Bias

Bias	Author's Judgement
Random sequence generation	Low risk
Allocation concealment	Low risk
Blinding of participants and personnel	Low risk
Blinding of outcome assessor	Low risk
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Unclear
Others: Industrial funding	High risk

Author, Publication year	Dransfield et al. Lancet Respir Med 2013;1: 210-23
Title	Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD : two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials
Method	two replicate multicentre, randomised, double-blind parallel-group 1 year trials (study1 1622, study 2 1633)
Participants	<p><b>study I</b> FF/VI 50/25:FF/VI 100/25:FF/VI 200/25:VI(25)=408:406:402:409</p> <p><b>study II</b> N= FF/VI 50/25:FF/VI 100/25:FF/VI 200/25:VI 25=412:403:409:409</p> <p>▶ <b>Inclusion criteria</b> : <math>\geq 40</math> years, a history of COPD, a smoking history of <math>\geq 10</math> PYS, BD FEV<sub>1</sub>/FVC <math>&lt; 0,7</math> and a documented history of one or more moderate or severe disease exacerbations in the year before screening.</p> <p>▶ <b>Exclusion criteria</b>            asthma, <math>\alpha</math>-1 AT deficiency, BE, sarcoidosis, lung fibrosis, ILD, LVRS within the past year, chest X ray of pneumonia, within 30 days after oral steroids or oxygen for more than 12 h/d and those hospitalized for COPD within 12 weeks of the study.</p>
Interventions	<p>▶ (중재군) FF/VI (50/25ug) vs FF/VI (100/25) vs, FF/VI (200/25) once daily</p> <p>▶ (비교군) VI 25 <math>\mu</math>g vs Placebo</p>
Outcomes	<p>▶ <b>Primary endpoint</b>            yearly rate of moderate and severe exacerbations</p> <p>▶ <b>Secondary outcomes:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. time to first moderate or severe exacerbation</li> <li>2. annual rate of exacerbations requiring systemic/oral corticosteroids</li> <li>3. change in FEV<sub>1</sub> from pre-dose (trough) measure at randomisation to pre-dose (trough) measure at Week 52</li> </ol>
Results	<p>▶ 추적기간: Sept 25, 2009~Oct 31, 2011, duration 52 weeks</p> <p>▶ <b>acute exacerbation</b>            In study 1, no significant difference in exacerbation rate between FF/VI (200/25) and the VI group (0.90 vs 1.05 events/year; 0,9 [95%CI 0,7-1,0]).            In study 2, significantly fewer exacerbations in all FF/VI groups than in the VI only group (<math>p=0,0398</math> (50 <math>\mu</math>g), 0,0244 (100 <math>\mu</math>g), 0,0004 (200 <math>\mu</math>g)).            In the pooled analysis, significantly fewer moderate and severe exacerbations in FF/VI than VI group (0,0141 (50 <math>\mu</math>g), <math>&lt; 0,0001</math> (100 <math>\mu</math>g), 0,0003 (200)).            ## rate or moderate and severe exacerbations            FF/VI 50/25 <math>\mu</math>g Vs VI 25 (HR 0,85 (95% CI 0,76-1,13))</p>

FF/VI 100/25  $\mu$ g Vs VI 25 (HR 0,72 (95% CI 0,59-0,89))

FF/VI 200/25  $\mu$ g Vs VI 25 (HR 0,92 (95% CI 0,69-1,04))

▶ FEV<sub>1</sub>

1. trough FEV<sub>1</sub> at 52 weeks was slightly but significantly higher in all fluticasone furoate/vilanterol groups than in the vilanterol only group. Lung function was significantly increased at each timepoint assessed for each fluticasone furoate-vilanterol combination compared with vilanterol alone

conclusion

Addition of fluticasone furoate to vilanterol was associated with a decreased rate of moderate and severe exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbation, but was also associated with an increased pneumonia risk,

Risk of Bias

Bias	low risk
Random sequence generation	Low risk: A central randomisation schedule was generated using a validated computerised system GSK
Allocation concealment	Low risk, statistics and programming department of GlaxoSmithKline was not unmasked to any treatment allocations ahead of the database freeze,
Blinding of participants and personnel	low risk, Patient and investigators were masked to allocation, and the Ellipta dry powder inhalers were identical in appearance,
Blinding of outcome assessor	Blinding procedures was described
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Low risk
Others: Industrial funding	sponsored by GSK

Author, Publication year

Martinez FJ, et al. 2013

Title

Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mg) improves lung function in COPD:A randomised trial

Method

multicentre, randomised, stratified (by smoking status), placebo-controlled, double-blind,parallel-group study

Participants

**N=(중재군/비교군=204/203)**

**Inclusion criteria**

- age  $\geq$  40 years
- smoking history of  $\geq$ 10 pack-years
- post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC  $\leq$ 0,70
- postbronchodilator FEV<sub>1z</sub>  $\leq$ 70% predicted (NHANES III)
- a score of  $\geq$  2 on the mMRC scale
- No prior history of COPD exacerbations

**Exclusion criteria**

- any respiratory disorder other than COPD
- lung volume reduction surgery within the 12 months of screening
- acute worsening (subject-managed corticosteroid or antibiotic treatment or physician prescription) of COPD within 6 weeks of screening
- a hospitalisation for COPD in the 12 weeks
- a lower respiratory tract infection that required the use of antibiotics in the 6 weeks before screening
- the need for long-term oxygen therapy or nocturnal oxygen therapy (12 h/day).

Interventions

▶ (중재군) FF/VI 100/25 qd mg for 24 weeks

▶ (비교군) VI 25 mg qd for 24 weeks

Outcomes

**Primary endpoint**

1. weighted mean (wm) FEV<sub>1</sub> (0-4 h post-dose) on day 168
2. change from baseline in trough (23-24 h post-dose) FEV<sub>1</sub> on day 169

**Secondary outcomes**

- Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized (CRQSAS)

Results

- dyspnoea domain on day 168
- peak FEV<sub>1</sub> (0-4 h) on day 1
- time to 100 ml improvement from baseline in FEV<sub>1</sub> on day 1 (0-4 h)
- ▶ 추적기간
- 24 weeks
- ▶ 이분형 결과변수

	중재군		비교군		P-value
	n	N	n	N	
악화율	19	206	22	205	

	CRQ-SAS dyspnoea day 168	Peak FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> day 1
FF/VI 100/25 µg vs. VI 25 µg	0.17 (-0.04, 0.38)	0.005 (-0.025, 0.036)
FF/VI 100/25 µg vs. VI 25 µg	0.029 (-0.023, 0.081)	0.045 (-0.008, 0.097)

- ▶ difference of CRQ-SAS and Peak FEV<sub>1</sub>
- ▶ difference of weighted mean FEV<sub>1</sub> and trough FEV<sub>1</sub>

Risk of Bias

Bias	Author's Judgement
Random sequence generation	Low risk
Allocation concealment	Low risk
Blinding of participants and personnel	Low risk
Blinding of outcome assessor	low
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Low risk
Others: Industrial funding	high risk- GSK funding

Author, Publication year	Kerwin EM, et al. 2013
Title	A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mg; 100/25 mg) on lungfunction in COPD
Method	multicentre, randomised, stratified (by smoking status), placebo-controlled, double-blind, parallel-group study
Participants	<p><b>N=(중재군/비교군=206/205)</b></p> <p><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- age ≥ 40 years</li> <li>- smoking history of ≥10 pack-years</li> <li>- post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ≤0,70</li> <li>- postbronchodilator FEV<sub>1</sub> ≤70% predicted (NHANES III)</li> <li>- a score of ≥ 2 on the mMRC scale</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- any respiratory disorder other than COPD</li> <li>- lung volume reduction surgery within the 12 months of visit 1</li> <li>- poor controlled COPD : acute worsening (subject-managed corticosteroid or antibiotic treatment or physician prescription) of COPD within 6 weeks prior to visit 1, a hospitalisation for COPD in the 12 weeks prior to visit 1, a lower respiratory tract infection that required the use of antibiotics in the 6 weeks prior to visit 1</li> <li>- the need for long-term oxygen therapy or nocturnal oxygen therapy (12 h/day).</li> </ul>

- Interventions
- ▶ (중재군) FF/VI 100/25 qd mg for 24 weeks
  - ▶ (비교군) VI 25 mg qd for 24 weeks
- Outcomes
- Primary endpoint**
1. weighted mean (wm) FEV<sub>1</sub> (0-4 h post-dose) on day 168
  2. change from baseline in trough (23-24 h post-dose) FEV<sub>1</sub> on day 169
- Secondary outcomes**
- Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized (CRQSAS) dyspnoea domain on day 168
  - peak FEV<sub>1</sub> (0-4 h) on day 1
  - time to 100 ml improvement from baseline in FEV<sub>1</sub> on day 1 (0-4 h)
- ▶ 추적기간
- 24 weeks
- Results
- ▶ 이분형 결과변수

	중재군		비교군		P-value
	n	N	n	N	
악화율	19	206	22	205	

	CRQ-SAS dyspnoea day 168	Peak FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> day 1
FF/VI 100/25 µg vs. VI 25 µg	0.16 (-0.08, 0.40)	-0.003 (-0.030, 0.025)

- ▶ difference of CRQ-SAS and Peak FEV<sub>1</sub>
- ▶ difference of weighted mean FEV<sub>1</sub> and trough FEV<sub>1</sub>

Comparisons	wm FEV <sub>1</sub> (0-4 h) day 168	Trough FEV <sub>1</sub> day 169
FF/VI 100/25 µg vs. VI 25 µg	0.071 (0.021, 0.121)	0.048*** (-0.006, 0.102)

#### Risk of Bias

Bias	Author's Judgement
Random sequence generation	Low risk
Allocation concealment	Low risk
Blinding of participants and personnel	Low risk
Blinding of outcome assessor	low
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Low risk
Others: Industrial funding	high risk- GSK funding

#### ▣ 자료추출 및 근거표

Author, Publication year	Rossi et al, Eur Respir J 2014; 44: 1548-1556
Title	INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol vs salmeterol/fluticasone in moderate COPD
Method	double-blind, double-dummy, parallel-group, phase IV study, randomised
Participants	▶ N=(중재군/비교군=293/288) ▶ Inclusion criteria:aged ≥40 years with moderate COPD (stage II in GOLD 2010), received

SFC 50/500 mg twice a day via DPI, a smoking history of  $\geq 10$  PYS, bronchodilators  $FEV_1/FVC < 0.7$

▶ **Exclusion criteria :**

experienced a COPD exacerbation that required treatment with antibiotics and/or oral corticosteroids and/or hospitalisation in the year before the screening visit or during the run-in period, asthma, or receiving any other maintenance treatment for COPD on entry to the study

Interventions

- ▶ (중재군) indacaterol 150 mg once daily
- ▶ (비교군) SFC 50/500 mg twice daily.

Outcomes

- ▶ **Primary endpoint: trough FEV<sub>1</sub> after 12 weeks,** the non-inferiority of indacaterol 150 mg once daily to SFC 50/500 mg twice a day
- ▶ **Secondary outcomes:** trough FEV<sub>1</sub> at other visits; TDI and SGRQ-C total scores at weeks 12 and 26; and rescue medication use and COPD exacerbations assessed over 26 weeks.

Results

- ▶ 추적기간 : 26 week
- ▶ Trough FEV<sub>1</sub>  
a mean difference of 9 mL (95% CI -45-26 mL).
- ▶ TDI or SGRQ-C: NS at weeks 12 or 26,
- ▶ COPD exacerbation rates over 26 weeks : NS

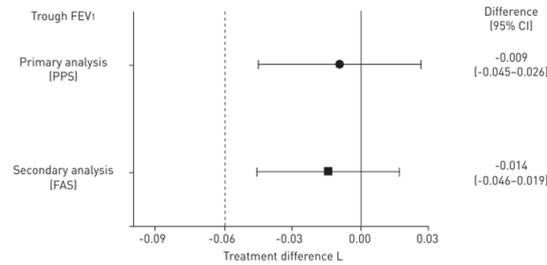


FIGURE 2 Least square mean  $\pm$  95% CI treatment differences for trough forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) (primary objective) after 12 weeks (per-protocol set (PPS) and full analysis set (FAS)). The non-inferiority margin was -0.06 L units (shown by the dashed line).

conclusion

This study demonstrated that patients with moderate COPD and no exacerbations in the previous year can be switched from SFC to indacaterol 150 mg with no efficacy loss.

Risk of Bias

Bias

low risk

Random sequence generation

Low risk: A central randomisation schedule was generated using a validated computerised system

Allocation concealment

Low risk, statistics and programming department of GlaxoSmithKline was not unmasked to any treatment allocations ahead of the database freeze.

Blinding of participants and personnel

low risk, Patient and investigators were masked to allocation, and the Ellipta dry powder inhalers were identical in appearance.

Blinding of outcome assessor

Low risk, Blinding procedures was described

Incomplete outcome data

Low risk, no missing data.

Selective reporting

Low risk, All expected outcomes were reported

Others: Industrial funding

Sponsored by Novartis.

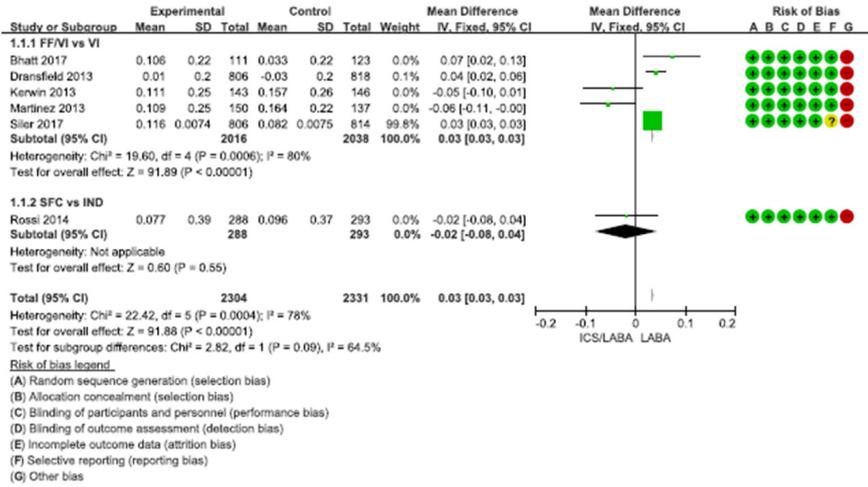


그림 1. Trough FEV<sub>1</sub>.

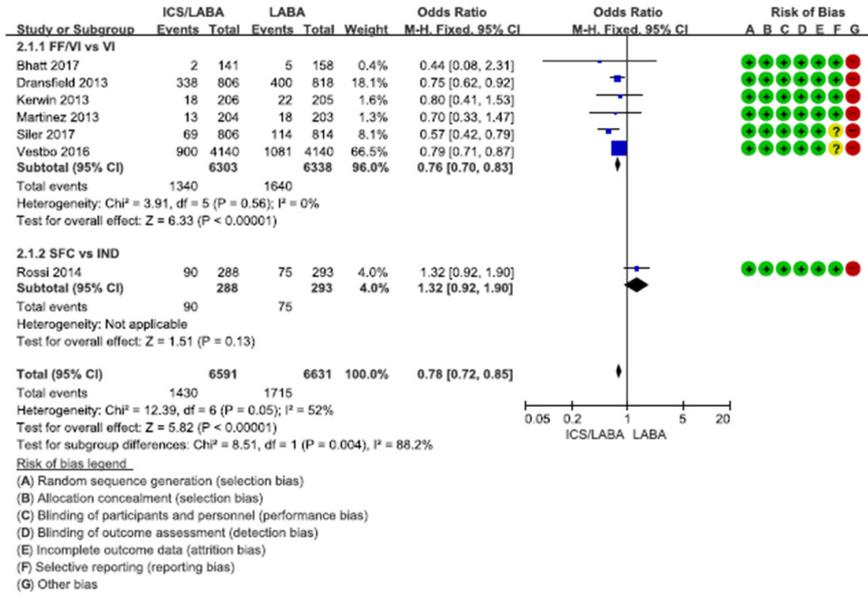


그림 2. Acute exacerbation.

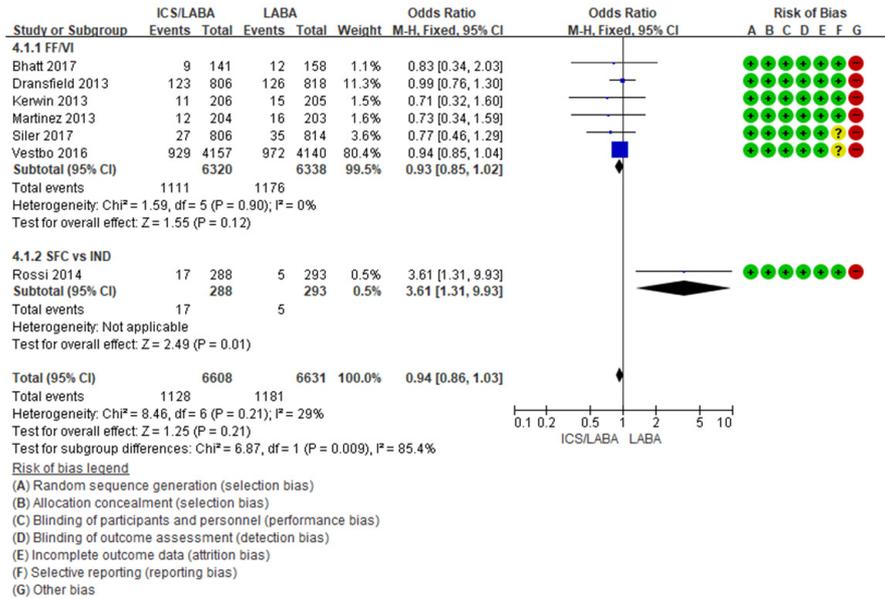


그림 3. Any adverse effects.

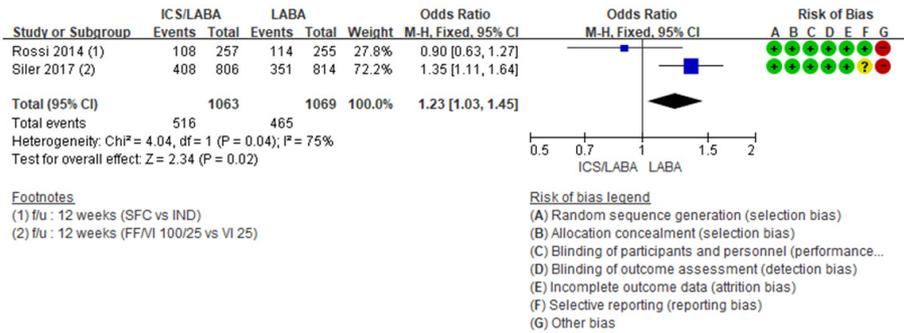


그림 4. SGRQ at 12 weeks.

5. 안정 상태 COPD 환자에서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법과 Tiotropium의 효과는 비슷하나 안정성을 고려하면 tiotropium을 우선 권고한다 (근거수준: 낮음, 권고강도: 강함)

Author, Publication year	Covelli et al, 2016
Title	Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol or tiotropium in subjects with COPD at cardiovascular risk
Method	Design: 12-week, randomized (1:1), blinded, stratified, double-dummy, parallel-group, active comparator study
Participants	N=(FFVI 100/25 mcg/TIO 18 mcg=310/313) <b>Population:</b> 623 participants were randomized to treatment with Fluticasone furoate/vilanterol (FFVI, 310) and tiotropium(TIO,313) <b>Inclusion criteria:</b> Patients aged > 40 years with COPD with a smoking history of >10 pack-years, postbronchodilator FEV <sub>1</sub> > 30% to <70% of predicted normal and FEV <sub>1</sub> /forced

vital capacity <0.70.

Subjects also had a history of CVD/a CVD event or had at least one current CV risk factor (hypertension, hypercholesterolemia, or treated diabetes). Female subjects were either postmenopausal or using effective contraception.

**Exclusion criteria:** Subjects were excluded if they had asthma or respiratory disorders other than COPD; recent (<12 months) lung resection; clinically significant abnormal chest X-ray, laboratory, Holter, or electrocardiogram (ECG) finding at screening; recent (<12 weeks) hospitalization for COPD; recent (<6 weeks) acute worsening of COPD requiring treatment with corticosteroids or antibiotics or lower respiratory tract infection requiring antibiotics; noncompliance, COPD exacerbation, or lower respiratory tract infection during the run-in period; cancer not in complete remission for >5 years; long-term or nocturnal oxygen therapy (> 12 h/day); or other diseases or contraindications that would put the subject at risk

Interventions

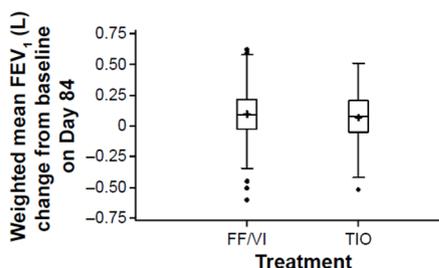
- ▶ **FF/VI 100/25 mcg** (BREQ™ [RELVAR™, REVINTY™], GlaxoSmithKline plc [GSK], London, UK) delivered via the ELLIPTA™ inhaler (GSK, London, UK)
- ▶ **TIO 18 mcg** (Spiriva®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) delivered from blister capsules by the HandiHaler® (Spiriva, Boehringer Ingelheim)

Outcomes

**Primary endpoint:** change from baseline in 24-hour weighted mean FEV<sub>1</sub> on Day 84  
**Secondary outcomes:** time to onset of bronchodilation, trough FEV<sub>1</sub>, other spirometry measures, rescue medication use, symptoms, quality of life (St George's Respiratory Questionnaire-COPD [SGRQ-C]), and health status (COPD Assessment Tests [CAT]) measures  
**Safety:** cardiovascular monitoring, cortisol excretion, COPD exacerbations, and adverse events, including prespecified drug effects

Results

- ▶ **Change from baseline in 24-hour weighted mean FEV<sub>1</sub> on Day 84**



FF/VI		TIO		P-value
LS mean change	N	LS mean change	N	
117 mL	310	95 mL	313	0.201

- ▶ Time to onset of action (postdose change from baseline of >100 mL) on treatment day 1

Time to onset	Number (%) of subjects	
	FF/VI	TIO
n	304	309
5 minutes	110 (36)	72 (23)
15 minutes	37 (12)	66 (21)
30 minutes	25 (8)	38 (12)
60 minutes	23 (8)	30 (10)
120 minutes	23 (8)	32 (10)
240 minutes	21 (7)	16 (5)
Increase of ≥ 100 mL not met	65 (21)	55 (18)

	FF/VI	TIO	LS mean change difference (95% CI)
Trough (predose) FEV <sub>1</sub> (L), n	268	249	
Baseline mean (SD)	1.35 (0.47)	1.35 (0.50)	
Day 84 mean (SD)	1.43 (0.50)	1.43 (0.51)	
LS mean change from baseline (SE)	0.098 (0.013)	0.093 (0.014)	0.005 (-0.029 to 0.039)
Trough (predose) IC (L), n	267	253	
Baseline mean (SD)	2.06 (0.60)	2.09 (0.62)	
Day 84 mean (SD)	2.13 (0.62)	2.20 (0.65)	
LS mean change from baseline (SE)	0.075 (0.022)	0.134 (0.023)	-0.059 (-0.115 to -0.002)
Trough (predose) FVC (L), n	268	249	
Baseline mean (SD)	2.67 (0.78)	2.68 (0.84)	
Day 84 mean (SD)	2.72 (0.82)	2.80 (0.84)	
LS mean change from baseline (SE)	0.050 (0.022)	0.133 (0.023)	-0.083 (-0.138 to -0.028)

▶ Other spirometry measures

▶ The difference between groups (FF/VI-TIO) in LS mean change from baseline in total SGRQ-C score

1. At weeks 4: -2.25 (95% CI -4.00 to -0.51)
2. At weeks 8: -2.84 (95% CI -4.70 to -0.99)
3. At weeks 12: -1.38 (95% CI -3.38 to 0.62)

▶ The difference between groups (FF/VI-TIO) in LS mean change from baseline in total CAT score

1. At weeks 4: -0.9 (95% CI -1.8 to 0.0)
2. At weeks 8: -0.7 (95% CI -1.6 to 0.2)
3. At weeks 12: -0.4 (95% CI -1.3 to 0.5)

▶ AE

	FF/VI (n=310)	TIO (n=313)
<b>AEs during treatment, n (%)</b>		
Any AE during treatment	113 (36)	99 (32)
Drug-related AE	21 (7)	12 (4)
AE leading to withdrawal <sup>b</sup>	6 (2)	14 (4)
Serious AEs	10 (3)	10 (3)
Fatal AEs	0	2 (<1)
<b>Most frequent<sup>c</sup> AEs, n (%)</b>		
Headache	18 (6)	23 (7)
Nasopharyngitis	16 (5)	13 (4)
Back pain	9 (3)	9 (3)
Oral candidiasis	9 (3)	5 (2)
<b>AEs of special interest,<sup>d</sup> n (%)</b>		
Cardiovascular effects	13 (4)	15 (5)
Local steroid effects/candidiasis	17 (5)	11 (4)
Hypersensitivity	5 (2)	4 (1)
LRTI excluding pneumonia	3 (<1)	4 (1)
Bone disorders/fractures	3 (<1)	1 (<1)
Pneumonia	3 (<1)	0
Ocular effects/glaucoma	0	1 (<1)

Risk of Bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation	Low risk	A central randomization schedule was generated using a validated computerized system (RandAll; GSK) and communicated with a validated computerized voice response system, the Registration and Medication Ordering System (RAMOS; GSK).
Allocation concealment	Unclear risk	Not described
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	A double-dummy design was adopted in the study to achieve blinding. Patients and investigators were all blinded to assigned treatment.
All outcomes		

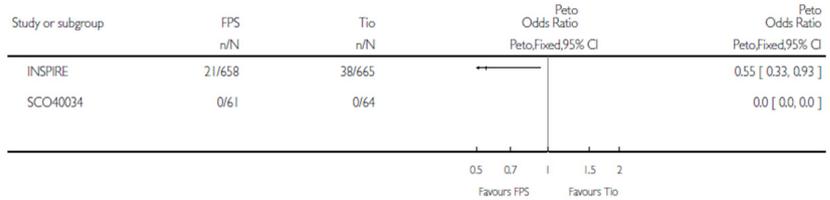
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Not described.
All outcomes		
Incomplete outcome data	Low risk	The withdrawal rates were low (FF/VI 6%, tiotropium 12%).
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Results for all listed primary and secondary outcomes were reported.
Others: Industrial funding	High risk	GSK sponsored this study and provided support for study design and data collection, analysis, and interpretation.

## ▣ 자료추출 및 근거표

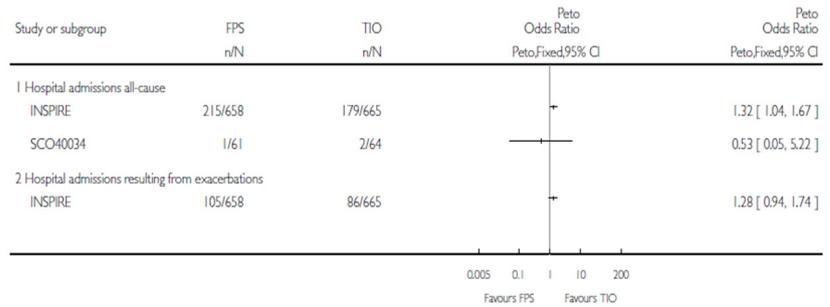
Author, Publication year	Welsh EJ, Cates CJ, Poole P, 2013 (Cochran)
Title	Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease (Review)
Method	<p>We identified trials using the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials, which is derived from systematic searches of bibliographic databases including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED and PsycINFO, and handsearching of respiratory journals and meeting abstracts. All records in the Specialised Register coded as 'COPD' were searched using the following terms: (tiotropium or spiriva) AND (((budesonide or uticasone or beclomethasone or mometasone or steroid* or corticosteroid*) and (formoterol or salmeterol or indacaterol or (beta* and agonist*))) or (symbicort or viani or seretide or advair or foster or fostair or inuvair or combination*))</p> <p>We included only randomised controlled trials with a parallel group design comparing the interventions. Studies were not excluded on the basis of blinding. We included studies of 12 weeks or more in duration.</p>
Participants	Populations with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. We only included studies where an external set of criteria had been used to screen participants for this condition (e.g. GOLD, ATS, BTS, TSANZ)
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Inhaled combination corticosteroid and long-acting beta2-agonist</b> (such as uticasone/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone/formoterol)</li> <li>▶ <b>Inhaled tiotropium bromide</b></li> </ul>
Outcomes	<p><b>Primary outcomes:</b> 1. Mortality (all-cause) 2. Hospital admission 3. Exacerbations; all-cause, requiring short courses of oral corticosteroids or antibiotics as defined by agreed criteria 4. Pneumonia</p> <p><b>Secondary outcomes:</b> 1. Quality of life (measured with a validated scale for COPD, e.g. St George's Respiratory Questionnaire, Chronic Respiratory Disease Questionnaire) 2. Symptoms 3. Forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) 4. Non-fatal serious adverse events 5. Adverse events 6. Withdrawals</p>
Results	<p>A total of 1528 participants were recruited into the three eligible studies (Fang 2008; INSPIRE; SCO40034). INSPIRE (1323 participants), SCO40034 (125 participants), Fang 2008 (80 patients).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ All-cause mortality in INSPIRE: more deaths on tiotropium (38/665 people) than on uticasone/salmeterol (21/658) (Peto odds ratio (OR) 0.55; 95% confidence interval (CI) 0.33 to 0.93). The number of withdrawals from each of the arms was 11 times larger than the observed number of deaths for participants on uticasone/salmeterol and seven times larger for participants on tiotropium.</li> <li>▶ All-cause hospital admissions in INSPIRE: more all-cause hospital admissions in patients on uticasone/salmeterol (215/658) than those on tiotropium (179/665) (Peto OR 1.32; 95% CI 1.04 to 1.67).</li> <li>▶ All-cause exacerbation in INSPIRE: uticasone/salmeterol compared to tiotropium (rate ratio (RR) 0.97; 95% CI 0.84 to 1.12)</li> <li>▶ pneumonia in INSPIRE, more cases of pneumonia in patients on uticasone/salmeterol</li> </ul>

(50/658) than in those on tiotropium (24/665) (Peto OR 2.13; 95% CI 1.33 to 3.40)

- ▶ Quality of life: Patients on uticasone/salmeterol reported better quality of life than those on tiotropium at two years from baseline (mean difference (MD) -2.07; 95% CI -4.02 to -0.12)
- ▶ SAE(non-fatal): uticasone/ salmeterol (194/658), tiotropium (141/665) (Peto OR 1.55; 95% CI 1.21 to 1.98)
- ▶ AE: uticasone/salmeterol (435/658), tiotropium (414/665) (Peto OR 1.18; 95% CI 0.94 to 1.48)

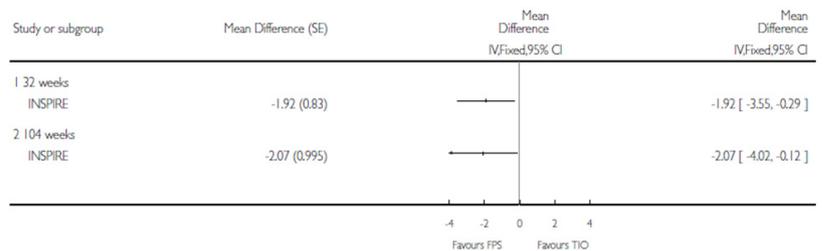
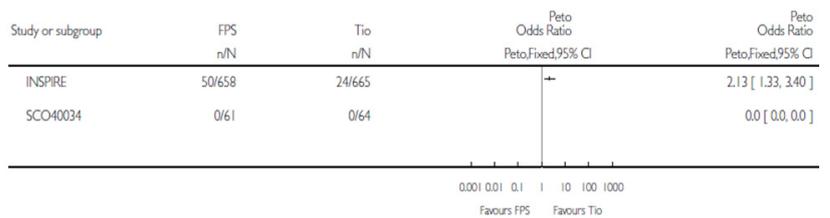
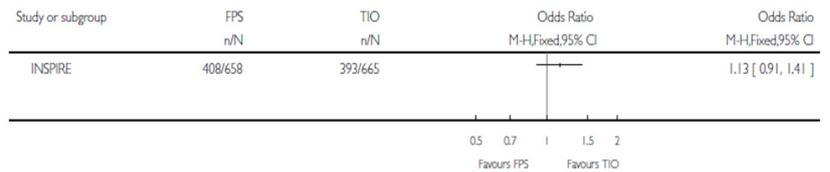


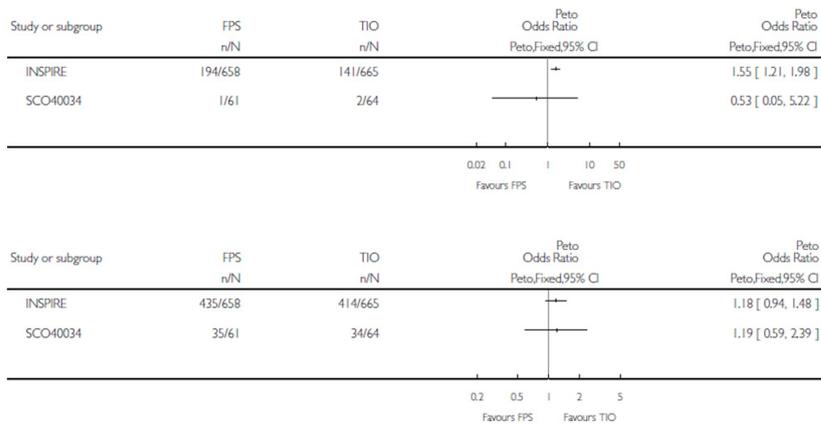
▶ Fluticasone/salmeterol (FPS) vs tiotropium (TIO), Mortality (all-cause)



▶ Fluticasone/salmeterol (FPS) vs tiotropium (TIO), Hospital admission

▶ Fluticasone/salmeterol (FPS) versus tiotropium (TIO),





Exacerbations (all-cause)

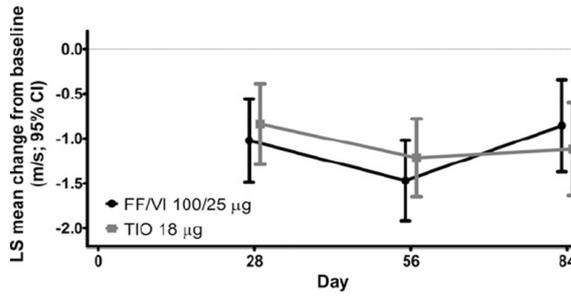
- ▶ Fluticasone/salmeterol (FPS) versus tiotropium (TIO), Pneumonia
- ▶ Fluticasone/salmeterol (FPS) versus tiotropium (TIO), QOL
- ▶ Fluticasone/salmeterol (FPS) versus tiotropium (TIO), SAE
- ▶ Fluticasone/salmeterol (FPS) versus tiotropium (TIO), AE

Conclusion

Since the proportion of missing outcome data compared to the observed outcome data is enough to induce a clinically relevant bias in the intervention effect, the relative efficacy and safety of combined inhalers and tiotropium remains uncertain.

▣ 자료추출 및 근거표

Author, Publication year	Pepin et al, 2014, Chest
Title	Long-Acting Bronchodilators and Arterial Stiffness in Patients With COPD
Method	<b>Design:</b> multicenter, randomized, blinded, double-dummy, parallel-group, 12-week study
Participants	<b>N=(FF/M 100/25 mcg/TIO 18 mcg = 127/130)</b> <b>Population:</b> 257 participants were randomized to treatment with Fluticasone furoate/vilanterol (FF/M, 127) and tiotropium (TIO, 130) <b>Inclusion criteria:</b> Patients aged > 40 years with a history of COPD, a current or prior history of > 10 pack-years of cigarette smoking, a post-albuterol/salbutamol FEV <sub>1</sub> < 70% of predicted normal, a FEV <sub>1</sub> /FVC ratio < 0.70, and a measured aPWV > 11.0 m/s, <b>Exclusion criteria:</b> Patients having active lung disease other than COPD, Poorly controlled COPD or clinical instability due to other causes. Patients taking long acting bronchodilators (within 48 hours of screening and thereafter) and ICS (within two weeks of screening and thereafter) other than FF/M and TIO were excluded.
Interventions	Patients changing anti-hypertensives and cholesterol or glucose lowering agents were excluded. ▶ <b>FF/M 100/25 mcg</b> (via ELLIPTA device; GlaxoSmithKline) ▶ <b>TIO 18 mcg</b> (via HandiHaler device; Boehringer Ingelheim GmbH)
Outcomes	<b>Primary endpoint:</b> Carotid-femoral aPWV(aortic pulse wave velocity) was measured at screening and on days 28, 56, and 84 <b>Secondary outcomes:</b> Change from baseline in trough FEV <sub>1</sub> and trough inspiratory capacity (prebronchodilator and predose) at the end of the treatment period (day 84). Central pulse pressure and AIx(augmentation index) were evaluated. All hemodynamic and vital sign measurements were performed between 6:00 a.m and 10:00 a.m. Health outcome assessments were conducted on days 1 and 84 <b>Safety:</b> Adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs), including pneumonia



► Change from baseline in Carotid-femoral aPWV on Day 84

FF/VI		TIO	
least square mean change	N	least square mean change	N
-0,859 m/s	127	-1,118 m/s	130

► The difference between groups (FF/VI-TIO) in LS mean change from baseline in Carotid-femoral aPWV on Day 84

: 0,259 m/s, not significant

Pulmonary Function	FF/VI, 100/25 µg (n = 127)	TIO, 18 µg (n = 130)
Trough FEV <sub>1</sub> at day 84		
No. <sup>a</sup>	117	122
No. <sup>b</sup>	112	112
LS mean, L	1.406	1.368
LS mean change, L (SE for mean/mean change)	0.117 (0.0221)	0.080 (0.0219)
FF/VI vs TIO		
Difference	0.037	
95% CI	-0.024, 0.099	
P value	.232	
Trough inspiratory capacity at day 84		
No. <sup>a</sup>	108	111
No. <sup>b</sup>	104	100
LS mean, L	2.227	2.158
LS mean change, L (SE for mean/mean change)	0.089	0.019
FF/VI vs TIO		
Difference	0.070	
95% CI	-0.045, 0.184	
P value	.231	

► Other spirometry measures

Adverse Events	FF/VI, 100/25 µg (n = 127)	TIO 18, µg (n = 130)
Any adverse event	31 (24)	34 (26)
Top five most commonly reported on-treatment adverse events <sup>a</sup>		
COPD (worsening or exacerbation)	5 (4)	7 (5)
Nasopharyngitis	5 (4)	4 (3)
Headache	3 (2)	5 (4)
Arthralgia	3 (2)	2 (2)
Dyspnea	3 (2)	1 (<1)
Supraventricular extrasystoles	1 (<1)	3 (2)
Back pain	1 (<1)	2 (2)
Asthenia	0	2 (2)
Most frequent adverse events (≥3% in either treatment group)		
COPD (worsening or exacerbation)	5 (4)	7 (5)
Nasopharyngitis	5 (4)	4 (3)
Headache	3 (2)	5 (4)

► AE

**Risk of Bias**

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation	Unclear risk	Not described
Allocation concealment	Unclear risk	Not described
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	A double-dummy design was adopted in the study to achieve blinding.
All outcomes		Patients and investigators were all blinded to assigned treatment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	low risk	The primary analysis was performed using mixed-model repeated-measures (MMRMs) analysis of covariance with terms for visit, treatment, age, sex, smoking status at screening, geographical region, baseline aPWV, and interaction terms of baseline by visit and treatment by visit.
All outcomes		
Incomplete outcome data	Low risk	88% (225 patients) completed the study. The percentage of patients who discontinued was similar in both groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Results for all listed primary and secondary outcomes were reported.
Others: Industrial funding	High risk	Employees of the sponsor GlaxoSmithKline (D. M., S. S., D. R.) were involved in the conception and design of the study, acquisition of data and analysis and interpretation of data, and developed the manuscript

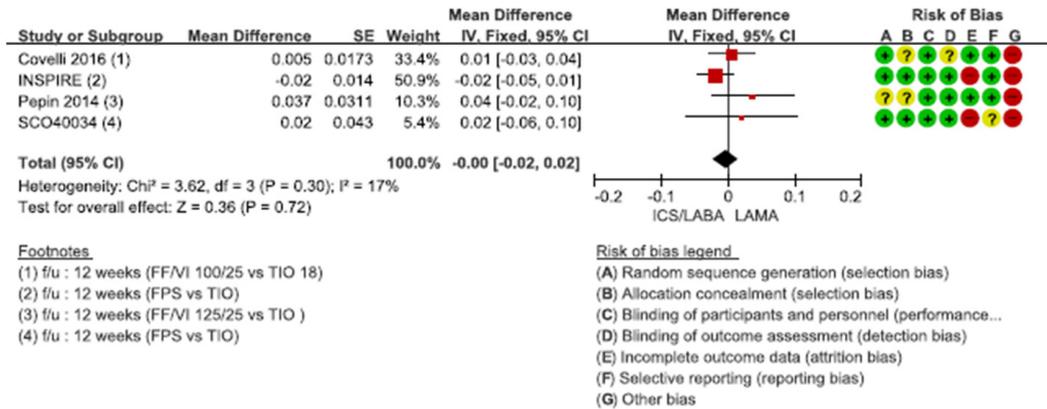


그림 1. Trough FEV<sub>1</sub> at 12 weeks.

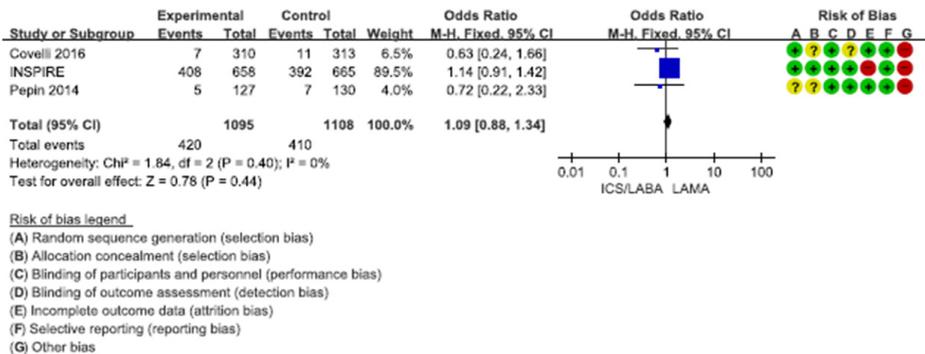
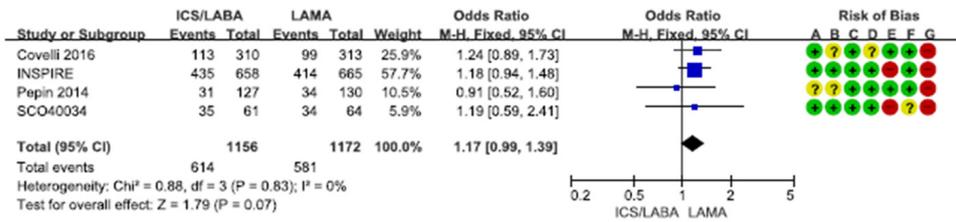


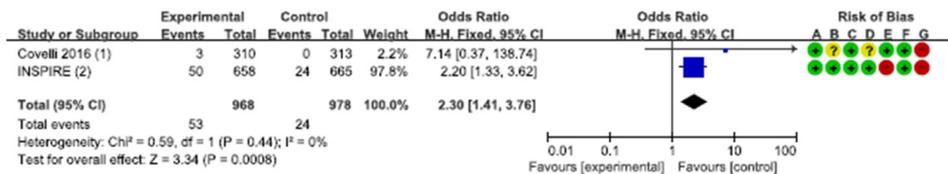
그림 2. Acute exacerbation.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

그림 3. Any adverse effect.



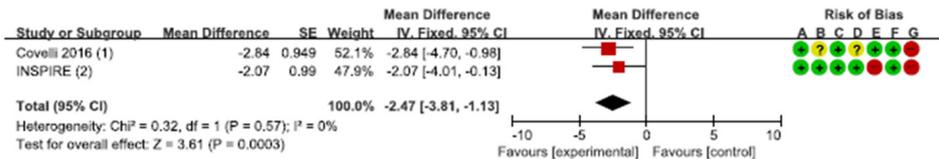
Footnotes

- (1) fu :12 weeks
- (2) fu : 2 years

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

그림 4. Pneumonia.



Footnotes

- (1) fu : 12 weeks
- (2) fu : 2 years

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

그림 5. SGRQ as Quality of life.

7. 다군 COPD 환자에서 흡입스테로이드, 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 3제 병합요법이 흡입스테로이드와 흡입지속성베타-2작용제 병합요법보다 중등도 이상의 급성악화를 줄이고, 폐기능과 삶의 질 개선시킴으로 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함).

Author, Publication year	Dave Singh, 2016
Title	Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial
Method	a randomised, parallel group, double-blind, active-controlled study
Participants	N=(Intervention/control=687/681) Inclusion criteria - post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV <sub>1</sub> ) of lower than 50%, one or more moderate-to-severe COPD exacerbation in the previous 12 months, COPD Assessment Test total score of 10 or more, and a Baseline Dyspnea Index focal score of 10 or less. Exclusion criteria - a diagnosis of asthma, or history of allergic rhinitis or atopy; a COPD exacerbation in the 4 weeks before screening or during the run-in period; clinically significant cardiovascular conditions or laboratory abnormalities; or unstable concurrent disease that might have affected efficacy or safety
Interventions	▶ (Intervention) beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) (100 ug, 6 ug, 12.5 ug) in two actuations twice daily ▶ (Control) beclometasone dipropionate and formoterol fumarate (BDP/FF) (100 ug, 6 ug) in two actuations twice daily
Outcomes	Primary endpoint pre-dose FEV <sub>1</sub> , 2-h post-dose FEV <sub>1</sub> , and Transition Dyspnea Index (TDI) focal score Secondary outcomes : SGRQ, moderate-severe AECOPD ▶ Follow up - 52 weeks
Author, Publication year	David A, 2017
Title	FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease a phase III, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicenter study
Method	a phase III, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicenter study
Participants	N=(Intervention/Control=911/899) Inclusion criteria - COPD aged $\geq$ 40 years defined as Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Group D: FEV <sub>1</sub> < 50% and COPD Assessment is TestTM $\geq$ 10, or patients with FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50-< 80% and COPD Assessment TestTM $\geq$ 10, and either $\geq$ 2 moderate exacerbations in the past year or $\geq$ 1 severe exacerbation in the past year. Patients were required to be receiving daily maintenance therapy for COPD for $\geq$ 3 months. Exclusion criteria - they had a current diagnosis of asthma causing their symptoms, or unresolved pneumonia or severe COPD exacerbation
Interventions	▶ (Intervention) once-daily triple therapy (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100 $\mu$ g/62.5 $\mu$ g/25 $\mu$ g) ▶ (Control) twice-daily ICS/LABA therapy (budesonide/formoterol 400 $\mu$ g/12 $\mu$ g)
Outcomes	Primary endpoint change from baseline in trough forced expiratory volume in 1 second (FEV <sub>1</sub> ) and in St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Total score Secondary outcomes reduction in mild, moderate, severe exacerbation rate ▶ Follow up - 52 weeks

Author, Publication year	Dave Singh, 2016
Title	Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial
Method	a randomised, parallel group, double-blind, active-controlled study
Participants	N=(Intervention/control=687/681) Inclusion criteria - post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV <sub>1</sub> ) of lower than 50%, one or more moderate-to-severe COPD exacerbation in the previous 12 months, COPD Assessment Test total score of 10 or more, and a Baseline Dyspnea Index focal score of 10 or less. Exclusion criteria - a diagnosis of asthma, or history of allergic rhinitis or atopy; a COPD exacerbation in the 4 weeks before screening or during the run-in period; clinically significant cardiovascular conditions or laboratory abnormalities; or unstable concurrent disease that might have affected efficacy or safety
Interventions	▶ (Intervention) beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) (100 ug, 6 ug, 12.5 ug) in two actuations twice daily ▶ (Control) beclometasone dipropionate and formoterol fumarate (BDP/FF) (100 ug, 6 ug) in two actuations twice daily
Outcomes	Primary endpoint pre-dose FEV <sub>1</sub> , 2-h post-dose FEV <sub>1</sub> , and Transition Dyspnea Index (TDI) focal score Secondary outcomes : SGRQ, moderate-severe AECOPD ▶ Follow up - 52 weeks

Author, Publication year	David A, 2017
Title	FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease a phase III, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicenter study
Method	
Participants	N=(Intervention/Control=911/899) Inclusion criteria - COPD aged $\geq$ 40 years defined as Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Group D: FEV <sub>1</sub> < 50% and COPD Assessment is TestTM $\geq$ 10, or patients with FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50-< 80% and COPD Assessment TestTM $\geq$ 10, and either $\geq$ 2 moderate exacerbations in the past year or $\geq$ 1 severe exacerbation in the past year. Patients were required to be receiving daily maintenance therapy for COPD for $\geq$ 3 months.. Exclusion criteria - they had a current diagnosis of asthma causing their symptoms, or unresolved pneumonia or severe COPD exacerbation
Interventions	▶ (Intervention) once-daily triple therapy (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100 ug/62.5 ug/25 ug) ▶ (Control) twice-daily ICS/LABA therapy (budesonide/formoterol 400 ug/12 ug)
Outcomes	Primary endpoint change from baseline in trough forced expiratory volume in 1 second (FEV <sub>1</sub> ) and in St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Total score Secondary outcomes reduction in mild, moderate, severe exacerbation rate ▶ Follow up - 52 weeks

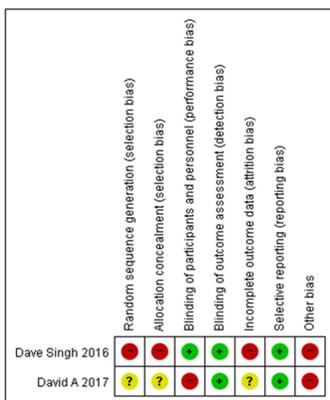


그림 1. Risk of bias summary.

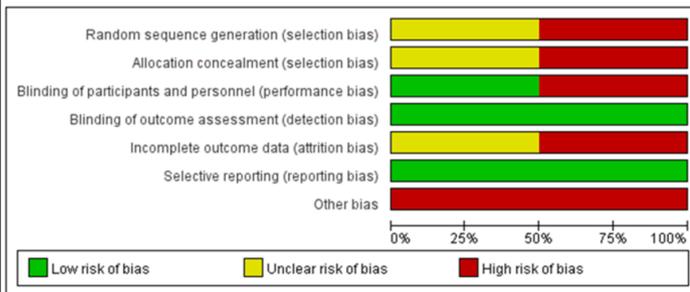


그림 2. Risk of bias graph.

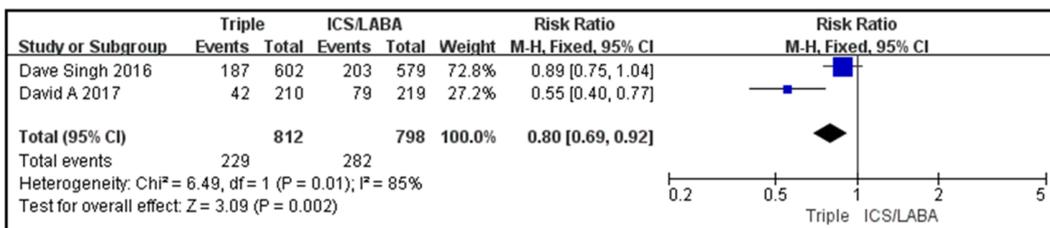


그림 3. Moderate-to-severe AECOPD events at 52 weeks.

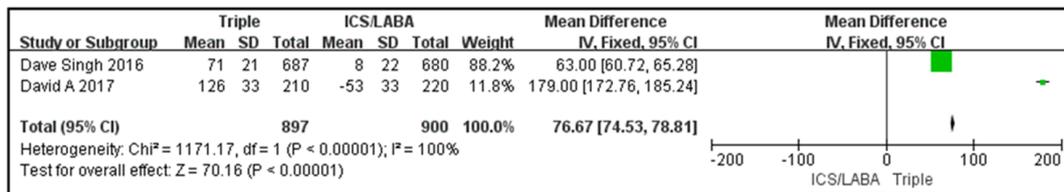


그림 4. Mean change from baseline FEV<sub>1</sub> at 52 weeks.

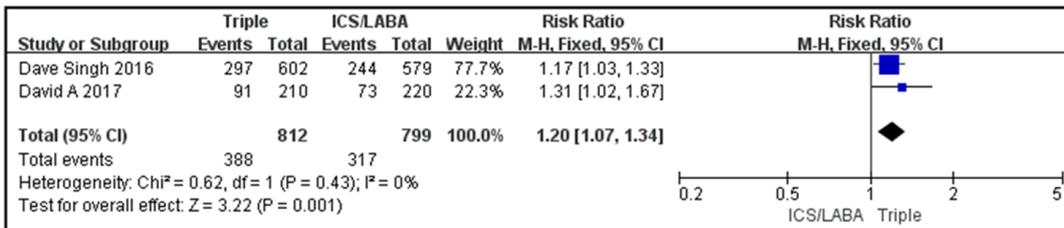


그림 5. SGRQ change (4 ≥ unit decrease from baseline in total score) at 52 weeks.

9. 다군 COPD 환자에서 흡입지속성베타-2작용제, 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제 3제 병합요법이 흡입지속성항콜린제 치료보다 중등도 이상의 급성악화를 줄이고, 폐기능과 삶의 질 개선에 효과적으로 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함).

Author, Publication year	Aron, 2007
Title	Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial
Method	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial
Participants	Population: 449 adults with a clinical history of moderate or severe COPD Baseline characteristics: mean age 68 years, COPD severity moderate to severe with mean FEV <sub>1</sub> predicted of 39%, 44% women Inclusion criteria: at least 1 exacerbation of COPD that required treatment with systemic steroids or antibiotics within the 12 months before randomisation; age older than 35 years; history of 10 or more pack-years of cigarette smoking; documented chronic airflow obstruction, with an FEV <sub>1</sub> /FVC ratio < 0.70 and a post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> < 65% of predicted value Exclusion criteria: history of physician-diagnosed asthma before 40 years of age; history of physician-diagnosed chronic congestive heart failure with known persistent severe left ventricular dysfunction; those receiving oral prednisone; those with a known hypersensitivity or intolerance to tiotropium, salmeterol or fluticasone-salmeterol; history of severe glaucoma or severe urinary tract obstruction, previous lung transplantation or lung volume reduction surgery or diffuse bilateral bronchiectasis; those who were pregnant or breastfeeding
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium + salmeterol + fluticasone: tiotropium, 18mcg once daily, plus fluticasone-salmeterol, 250/25 mcg/puff, 2 puffs twice daily</li> <li>• Tiotropium + salmeterol: tiotropium, 18 mcg once daily, plus salmeterol, 25 mcg/puff, 2 puffs twice daily</li> <li>• Tiotropium + placebo: tiotropium, 18 mcg once daily, plus placebo inhaler, 2 puffs twice daily</li> </ul>
Outcomes	Primary: proportion of participants with ≥ 1 exacerbation of COPD Secondary: mean number of COPD exacerbations per patient-year; total number of exacerbations that resulted in urgent visits to a healthcare provider or emergency department; number of hospitalisations for COPD; total number of hospitalisations for all causes; changes in health-related quality of life, dyspnoea or lung function

Author, Publication year	Cazzola, 2007
Title	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
Method	A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group trial over 12-weeks
Participants	Population: 90 participants with well-controlled COPD Baseline characteristics: mean age 66 years, Severe to very severe COPD with mean FEV <sub>1</sub> predicted of 38%, 11% women Inclusion criteria: baseline FEV <sub>1</sub> < 50%predicted and post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% following salbutamol 400 mcg according to the GOLD criteria of severity Exclusion criteria: current evidence of asthma as primary diagnosis; unstable respiratory disease requiring oral/parenteral corticosteroids within 4 weeks before the beginning of the study; upper or lower respiratory tract infection within 4 weeks of the screening visit; unstable angina or unstable arrhythmias; concurrent use of medications that affected COPD; evidence of alcohol abuse
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA/ICS comb + placebo: FSC 500/50 mcg Diskus, 1 inhalation twice daily + placebo Handihaler 1 inhalation once daily</li> <li>• Tiotropium+ placebo: tiotropium18mcgHandihaler, 1 inhalation once daily + placebo Diskus, 1 inhalation twice daily</li> </ul>

Outcomes

- Tiotropium + LABA/ICS comb: FSC 500/50 mcg Diskus, 1 inhalation twice daily + tiotropium 18 mcg Handihaler, 1 inhalation once daily

Mean change from baseline in pre-dose FEV<sub>1</sub> after 3-month treatment, change from baseline in VAS score assessing dyspnoea and in supplemental salbutamol

Author, Publication year Hanania, 2011

Title Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD

Method A randomised, double-blind, parallel-group, multi-centre study over 24-weeks

Participants Population: 342 adults with a clinical history of moderate to severe COPD  
 Baseline characteristics: mean age 61 years. Moderate to severe COPD with mean FEV<sub>1</sub> predicted of 56%  
 Inclusion criteria: age ≥ 40 years; diagnosis of COPD according to ATS-ERS criteria; history of 10 or more pack-years of cigarette smoking; post-albuterol FEV<sub>1</sub> > 40 to < 80% of predicted normal and post-albuterol FEV<sub>1</sub>/FVC ratio < 0.70 according to NHANES III reference values  
 Exclusion criteria: clinical diagnosis of respiratory disorder other than COPD; longterm oxygen; BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>; clinically significant and uncontrolled medical disorder; lung resection surgery within the past year; inability to give informed consent

Interventions

- Tiotropium 18 mcg once daily via HandiHaler + fluticasone/salmeterol 250/50 mcg via DISKUS twice daily
- Tiotropium 18 mcg once daily + placebo DISKUS twice daily

Outcomes

Primary: AM pre-dose FEV<sub>1</sub>  
 Secondary: 2 hours post-dose FEV<sub>1</sub>; AMpre-dose FVC; 2 hours post-dose FVC; AMpredose IC; domain scores on the CRQ-SAS; rescue albuterol use and healthcare utilisation for COPD exacerbations

Author, Publication year Hoshino, 2011

Title Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Method A randomised, open-label, parallel-group study over 12 weeks

Participants Population: 30 adults with COPD with post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7  
 Baseline characteristics: mean age 73 years; the proportions of participants at each disease stage, according to the GOLD criteria, were as follows: stage I, 10%; stage II, 33.3%; stage III, 36.6%; stage IV, 20%. Proportions of men and women were 14/0 (Tiotropium) and 14/2 (SFC + tiotropium)  
 Inclusion criteria: participants with COPDconfirmed on the basis of spirometry (postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7), smoking history of > 10 pack-years and no history of asthma or atopy as defined by a positive skin prick test to one or more common allergens. Participants were newly diagnosed with COPD or had not previously used tiotropium, OCS or ICS or LABA  
 Exclusion criteria: use of supplemental oxygen and respiratory infection or COPD exacerbation in the 12 weeks before commencement of the study

Interventions

- Tiotropium 18 mcg once daily
- SFC 50/250 mcg twice daily, in combination with Tio, 18 mcg once daily

Outcomes

Primary: analysis of airway dimensions  
 Secondary: mean change in FVC, FEV<sub>1</sub>, IC, FCR, RV/TLC and DLCO/VA after 3-months of treatment; change on the SGRQ

Author, Publication year Jung, 2012

Title Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study

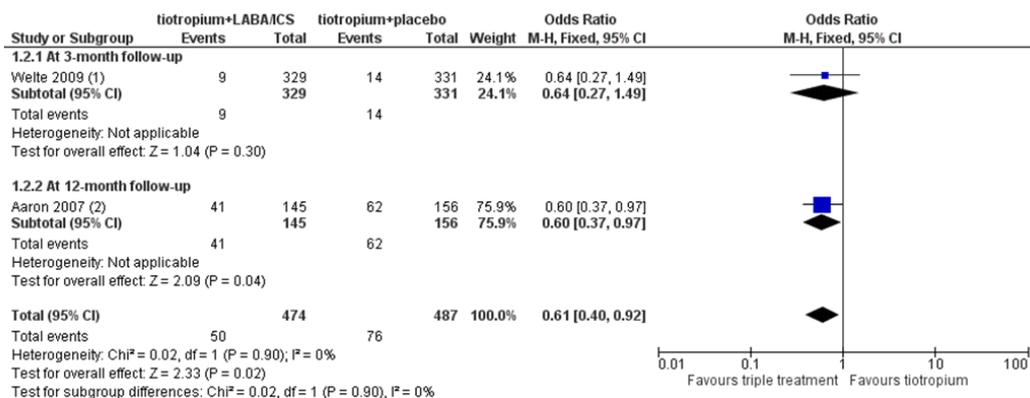
Method	A randomised, open-label, multi-centre, 2-arm, parallel study
Participants	Population: 479 participants with COPD Baseline characteristics: mean age 67 years. Moderate to very severe COPD with mean FEV <sub>1</sub> predicted of 50.8%, 98% men Inclusion criteria: participants diagnosed with COPD who had a post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> /FVC ratio < 0.70 and FEV <sub>1</sub> < 65% of predicted value in the past 1 year or at screening. Eligible participants were 40 to 80 years of age and had a smoking history of 10 or more pack-years Exclusion criteria: a history of physician-diagnosed asthma or a chronic respiratory disorder other than COPD that was clinically significant; any uncontrollable or serious disease that might affect participation in the study; use of systemic corticosteroids or immunosuppressants within 4 weeks before study entry; any malignant disease; a history of severe glaucoma, urinary tract obstruction or previous lung volume reduction surgery; women who were pregnant or lactating; known hypersensitivity or intolerance to tiotropium or FSC
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium (Spiriva HandiHaler), 18 mcg once daily</li> <li>• Tiotropium 18 mcg once daily + FSC (Seretide Diskus), 250/50 mcg/puff, 1 puff twice daily</li> </ul>
Outcomes	Primary: change in pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> (L) from baseline to week 24 Secondary: mean changes in pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> (L) from baseline to weeks 4, 8 and 16; mean changes in pre-bronchodilator inspiratory capacity (IC); FVC and percent predicted (% pred) values for FEV <sub>1</sub> ; mean changes in HRQoL; frequency of COPD exacerbations; exacerbations requiring hospitalisations, emergency room visits or outpatient clinic visits; hospitalisation rates for all causes

---

Author, Publication year	Welte, 2009
Title	Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease
Method	A randomised, double-blind, parallel-group, multi-centre trial.
Participants	Population: 660 participants with COPD eligible for LABA/ICS combination therapy, with pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> not exceeding 50% of predicted normal value and a history of exacerbations requiring systemic steroids and/or antibiotics Baseline characteristics: mean age 62 years. Moderate, severe or very severe COPD with mean FEV <sub>1</sub> predicted of 38%, 25% women Inclusion criteria: participants with COPD eligible for LABA/ICS combination therapy ≥ 40 years of age, with a clinical diagnosis of COPD and symptoms for ≥ 2 years; ≥ 1 COPD exacerbation in the previous 12 months requiring systemic steroids and/or antibiotics; current or previous smokers with a smoking history of ≥ 10 pack-years; forced expiratory volume in 1 second (FEV <sub>1</sub> ) ≤ 50% of predicted normal value and FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% pre-dose Exclusion criteria: worsening of COPD during run-in or within 4-weeks before visit 2 requiring hospitalisation; a course of OCS and/or ICS and/or antibiotics; use of ICS within 2 weeks before visit 2; use of oral/parenteral glucocorticosteroids within 4 weeks before visit 2; a history of asthma or any significant disease/disorder that, in the opinion of the investigator, may put the patient at risk or might influence results
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium + LABA/ICS comb: tiotropium (Handihaler) 18 mcg once daily + budesonide/formoterol (Symbicort Turbuhaler) 320/9 mcg 1 inhalation twice daily</li> <li>• Tiotropium + placebo: tiotropium 18 mcg once daily + placebo (identical Turbuhaler) twice daily</li> </ul>
Outcomes	Primary: change in pre-dose FEV <sub>1</sub> from randomisation (week 0) to full treatment period (mean FEV <sub>1</sub> at 1, 6 and 12 weeks of treatment) Secondary: pre-dose and post-dose spirometry measurements (pre-dose FVC and inspiratory capacity and post-treatment FEV <sub>1</sub> (5 and 60 min), FVC (5 and 60 min) and inspiratory capacity (60 min)) and SGRQ

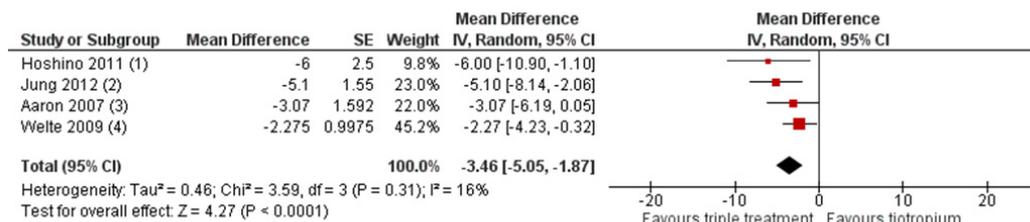
---

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Aaron 2007	+	+	+	?	+
Cazzola 2007	+	?	?	+	+
Hanania 2011	+	?	+	?	+
Hoshino 2011	?	?	?	?	+
Jung 2012	+	+	?	+	+
Welte 2009	+	+	+	+	+



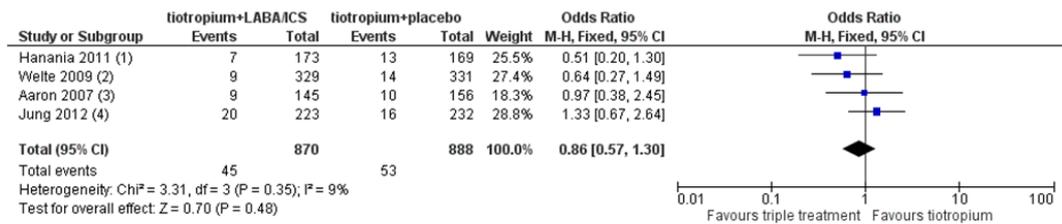
Footnotes  
 (1) Study population: severe or very severe COPD, FEV1 ≤ 50% predicted, ≥ 1 exacerbation in preceding year  
 (2) Study population: moderate or severe COPD, FEV1 < 65% predicted, ≥ 1 exacerbation in preceding year

그림 1. Tiotropium + LABA/ICS combination versus tiotropium + placebo, outcome: Hospital admission (all causes).



Footnotes  
 (1) Study population: mild to very severe COPD, mean FEV1 64.6 and 57.1% predicted, exacerbation status unknown  
 (2) Study population: moderate to very severe COPD (>50% moderate), FEV1 < 65% predicted, exacerbation status unknown  
 (3) Study population: moderate or severe COPD, FEV1 < 65% predicted, ≥ 1 exacerbation in preceding year  
 (4) Study population: severe or very severe COPD, FEV1 ≤ 50% predicted, ≥ 1 exacerbation in preceding year

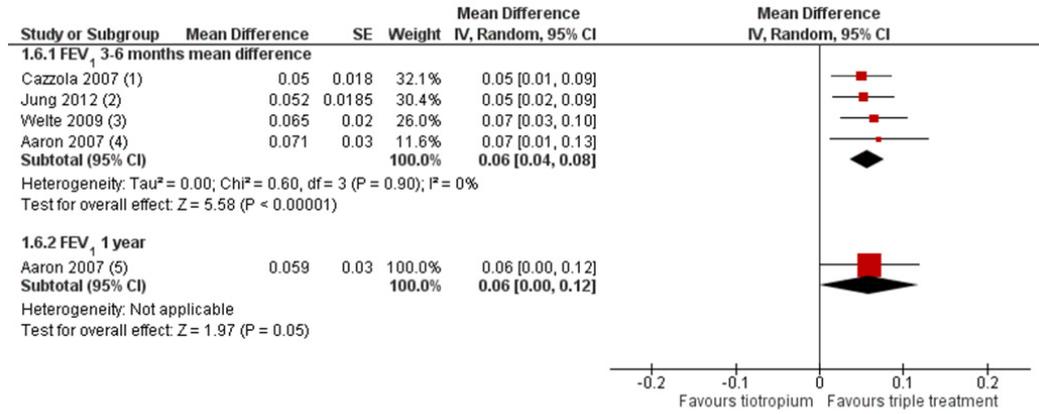
그림 2. Tiotropium + LABA/ICS combination versus tiotropium + placebo, outcome: Quality of life up to 6 months (SGRQ).



**Footnotes**

- (1) Study population: moderate or severe COPD (severe 37% and 28%), FEV1  $\geq 40$  to  $\leq 80\%$  predicted,  $\geq 1$  exacerbation in preceding year in 43% and 33%
- (2) Study population: severe or very severe COPD, FEV1  $\leq 50\%$  predicted,  $\geq 1$  exacerbation in preceding year
- (3) Study population: moderate or severe COPD, FEV1  $< 65\%$  predicted,  $\geq 1$  exacerbation in preceding year
- (4) Study population: moderate to very severe COPD ( $>50\%$  moderate), FEV1  $< 65\%$  predicted, exacerbation status unknown

**그림 3.** Tiotropium + LABA/ICS combination versus tiotropium + placebo, outcome: Serious adverse events all reported (non-fatal).



**1.6.2 FEV<sub>1</sub> 1 year**

Aaron 2007 (5)	0.059	0.03	100.0%	0.06	[0.00, 0.12]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>100.0%</b>	<b>0.06</b>	<b>[0.00, 0.12]</b>

Heterogeneity: Not applicable  
Test for overall effect:  $Z = 1.97$  ( $P = 0.05$ )

**Footnotes**

- (1) Study population: severe to very severe COPD, FEV1  $\leq 50\%$  predicted, exacerbation status unknown
- (2) Study population: moderate to very severe COPD ( $>50\%$  moderate), FEV1  $< 65\%$  predicted, exacerbation status unknown
- (3) Study population: severe or very severe COPD, FEV1  $\leq 50\%$  predicted,  $\geq 1$  exacerbation in preceding year
- (4) Study population: moderate or severe COPD, FEV1  $< 65\%$  predicted,  $\geq 1$  exacerbation in preceding year
- (5) Study population: moderate or severe COPD, FEV1  $< 65\%$  predicted,  $\geq 1$  exacerbation in preceding year

**그림 4.** Tiotropium + LABA/ICS combination versus tiotropium + placebo, outcome: FEV<sub>1</sub> pre-dose.

10. FEV<sub>1</sub>이 정상예측치의 50%미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서  
 흡입지속성베타-2작용제, 흡입스테로이드, PDE4억제제 병합치료가  
 흡입지속성베타-2작용제와 흡입스테로이드 병합치료보다 중등도 이상의 급성악화를  
 줄이고, 폐기능과 삶의 질 개선에 효과적으로 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함).

Author, Publication year	Martinez, Lancet, 2015
Title	Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial
Method	double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3-4 trial
Participants	<p><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 40 years of age or older with a smoking history of at least 20 pack-years and a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease with severe airflow limitation (confirmed by a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s [FEV<sub>1</sub>]/forced vital capacity [FVC] ratio &lt;0.70 and a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> of ≤50% predicted), symptoms of chronic bronchitis, and a history of at least two exacerbations in the previous year</li> <li>■ taking an inhaled corticosteroid-long acting β<sub>2</sub> agonist combination for 12 months before the study and a constant dose of an inhaled corticosteroid-long acting β<sub>2</sub> agonist fixed combination for at least 3 months before enrolment, with placebo tablet compliance of 80-125% during the 4-week baseline observation period and with a total cough and sputum score of 14 or higher (in which the score was a sum of daily scores on 4-point scales for cough and sputum) recorded in a daily diary during the week preceding the randomisation visit</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation that was ongoing during the baseline period</li> <li>■ a diagnosis of asthma or other major lung disease</li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ (중재군) once-daily roflumilast 500 μg + FDC ICS/LABA (no limit to the % of participants allowed LAMA treatment) per 52 weeks</li> <li>▶ (비교군) once-daily placebo + FDC ICS/LABA (no limit to the % of participants allowed LAMA treatment) per 52 weeks</li> </ul>
Outcomes	<p><b>Primary endpoint</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ the rate of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations per patient per year</li> <li>■ moderate exacerbations: needed treatment with oral or parenteral glucocorticosteroids (with or without antibiotics)</li> <li>■ severe exacerbations: needed hospital admission, led to death, or both</li> </ul> <p><b>Secondary outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> (change from randomisation during treatment)</li> <li>■ rate of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations per patient per year</li> </ul> <p>▶ 추적기간 1 year (52 weeks)</p>

Author, Publication year	Martinez, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016
Title	Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β <sub>2</sub> -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND). A Randomized Clinical Trial
Method	multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial
Participants	<p><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 40 years of age or older with severe to very severe COPD, chronic bronchitis, two or more exacerbations and/or hospitalizations in the previous year receiving</li> <li>■ ICS/LABA with or without LAMA daily for 3 months or longer</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria</b></p>

Interventions

- diagnoses of other lung diseases, moderate-to-severe liver impairment (Child-Pugh B or C), HIV or hepatitis infection, current diagnosis of asthma, cancer in the past 5 years,  $\alpha$  1-antitrypsin deficiency, a clinically significant cardiovascular condition, a resting QTc interval >470 ms, or a body mass index  $\geq$ 45 kg/m<sup>2</sup>
- ▶ (중재군) once-daily roflumilast 500  $\mu$ g + FDC ICS/LABA (+ up to 60% of participants allowed LAMA treatment) per 52 weeks
  - ▶ (비교군) once-daily placebo + FDC ICS/LABA (+ up to 60% of participants allowed LAMA treatment) per 52 weeks

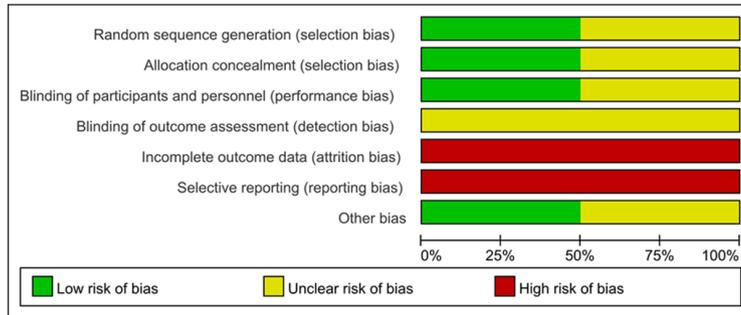
Outcomes

**Primary endpoint**

- rate of moderate or severe COPD exacerbations per patient per year
- Moderate COPD exacerbations – required oral or parenteral corticosteroid treatment
- Severe exacerbations – resulted in hospitalization and/or led to death

**Secondary outcomes**

- rate of severe exacerbations
  - rate of moderate or severe antibiotic-treated COPD exacerbations
  - mean change from baseline in predose FEV<sub>1</sub> over 52 weeks
- ▶ 추적기간  
1 year (52 weeks)



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Martinez 2015	+	+	+	?	●	●	+
Martinez 2016	?	?	?	?	●	●	?

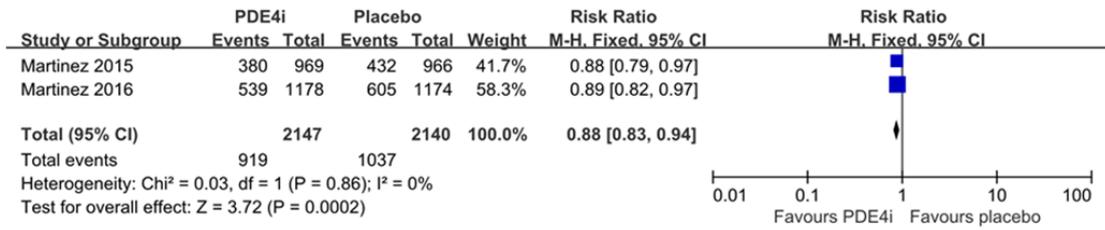


그림 1. The rate of moderate-to-severe COPD exacerbations per year.

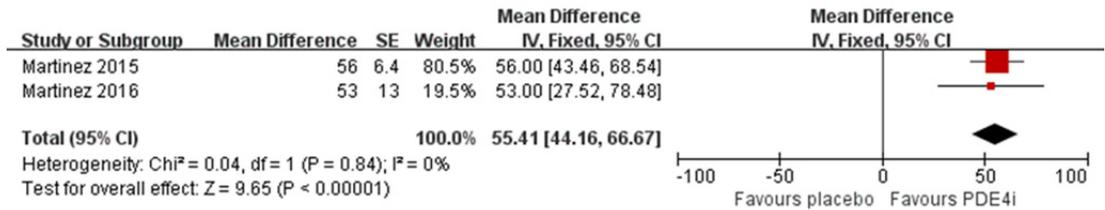


그림 2. The difference in mean change from baseline in predose FEV<sub>1</sub> at 52 weeks.

## 12. 만성 호흡 부전 상태의 COPD 환자에서 장기간의 비침습적 양압환기는 사망률을 감소시키므로 고려한다(근거 수준: 보통, 권고 강도: 약함)

(기간을 확대하여 2017년도 7월까지 COPD 환자에서 1년 이상 비침습적 양압환기를 적용한 경우를 대상으로 하였다.)

### • 근거표

#### 1. Casanova et al, 2000

---

Author, year publication	Casanova et al, 2000
Title	Long-term Controlled Trial of NocturnalNasal Positive Pressure Ventilation in Patients With Severe COPD
Method	prospectively randomized trial
Participants	1. 52 patients with severe COPD (FEV <sub>1</sub> < 45%) 2. Stable patients, no exacerbations in previous 3 months, PaCO <sub>2</sub> > 6.93 kPa
Interventions	Intervention: Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) plus "standard care" (96% patients with long term oxygen therapy (LTOT)) Control: standard care alone (93% patients with LTOT).
Outcomes	Mortality: 22 vs. 22 (%) Admission: 20 vs. 19 (number of patients) Withdrawal: 23 vs. 8 (%)

---

#### 2. Clini et al, 2002

---

Author, year publication	Clini et al, 2002
Title	The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients
Method	2-yr multicentric, prospective, randomised, controlled trial
Participants	90 Stable COPD patients, pH > 7.35, no exacerbations in previous 4 weeks, PaCO <sub>2</sub> > 6.6 kPa
Interventions	Intervention: NPPV+ LTOT (n=43) Control: LTOT alone (n=47).
Outcomes	Mortality: 18 vs. 17 (%) Admission: 6,996 (-4,30~18,29) Withdrawal: 19 vs. 32 (%)

---

#### 3. McEvoy et al, 2009

---

Author, year publication	McEvoy et al, 2009
Title	Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial
Method	A multicentre, open-label, randomised controlled trial
Participants	144 patients with stable COPD patients, PaCO <sub>2</sub> > 46 mmHg
Interventions	Intervention: 72 (NIV +LTOT) Control: 72 (LTOT alone)
Outcomes	Mortality: 55 vs. 63 (%) Withdrawal: 6 vs. 6 (%)

---

#### 4. Cheung et al. 2010

---

Author, year publication	Cheung et al. 2010
Title	A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease
Method	A pilot prospective randomised controlled study
Participants	47 Post-hospital COPD patients, PaCO <sub>2</sub> > 6 kPa
Interventions	Intervention: 23 home NIV Control: 24 CPAP
Outcomes	Mortality: 38,5 vs. 60,2 (%) Admission: 56 vs. 71 (days) at first readmission Withdrawal: 34 vs. 15 (%)

---

#### 5. Duiverman et al. 2011

---

Author, year publication	Duiverman et al. 2011
Title	Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled trial
Method	Randomized controlled with parallel- groups.
Participants	72 Stable COPD patients, no exacerbation in previous 4 weeks, PaCO <sub>2</sub> > 6,0 kPa
Interventions	Intervention: NIPPV + physical rehabilitation (PR) Control: PR
Outcomes	FEV <sub>1</sub> : 0,12 (0,02~0,21) Chronic respiratory questionnaire: -1,3 (-9,7~7,4) Withdrawal: 5 vs. 42 (%)

---

#### 6. Kohnlein et al. 2014

---

Author, year publication	Kohnlein et al. 2014
Title	Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial
Method	Investigator-initiated, prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial
Participants	195 stable GOLD stage IV COPD and a partial carbon dioxide pressure (PaCO <sub>2</sub> ) of 7 kPa (51 · 9 mm Hg) or higher and pH higher than 7 · 35
Interventions	Intervention: NPPV Control: LTOT
Outcomes	Mortality: 12 vs. 33 (%) Admission: 2,2 vs. 3,1 (number of admission) Withdrawal: 2 vs. 0 (%)

---

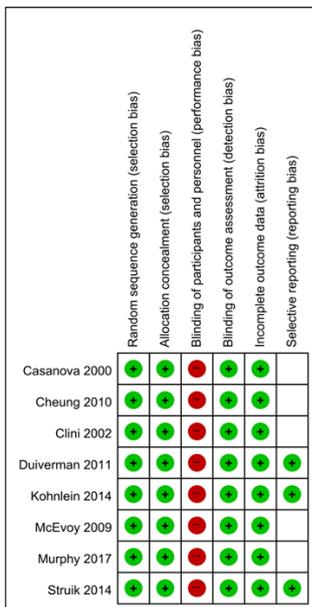
7. Struik et al. 2014

Author, year publication	Struik et al. 2014
Title	Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study
Method	randomised, controlled, parallel-group study
Participants	201 COPD patients admitted to hospital with acute respiratory failure and prolonged hypercapnia >48 h after termination of ventilatory support were randomised to NIV or standard treatment
Interventions	Intervention: NPPV Control: LTOT
Outcomes	Mortality: 30 vs. 29 (%) Chronic respiratory questionnaire : 0.01 (-0.4~0.4) Withdrawal: 25 vs. 24 (%)

8. Murphy et al. 2017

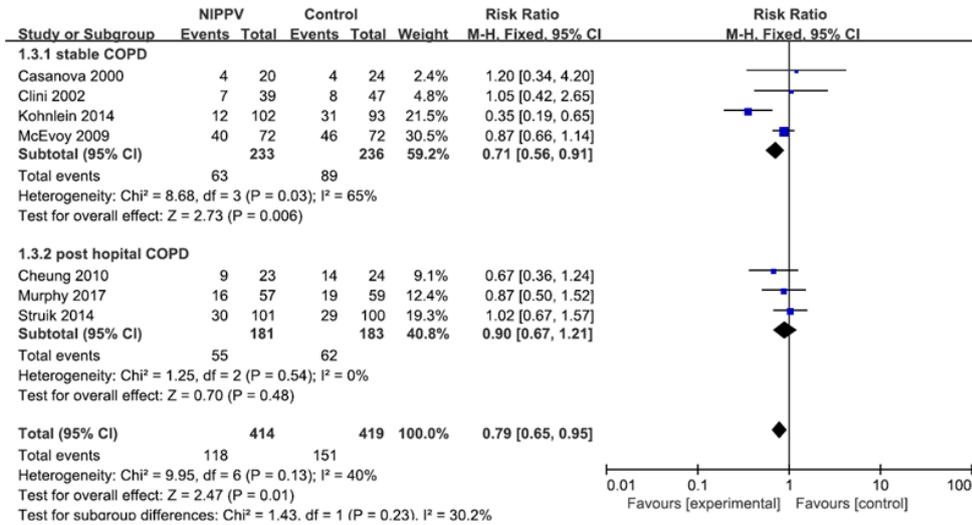
Author, year publication	Murphy et al. 2017
Title	Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial
Method	Randomized Clinical Trial
Participants	116 Post-hospital COPD patients, PaCO <sub>2</sub> > 53 mmHg
Interventions	Intervention: NPPV Control: LTOT
Outcomes	Mortality: 28 vs. 32 (%) Admission: 0,26 (0,11~0,61) Withdrawal: 9 vs. 22 (%)

• Risk of bias

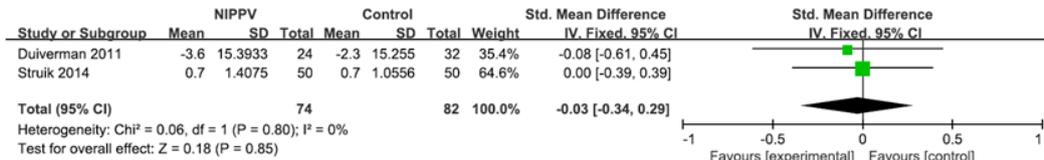


• Results

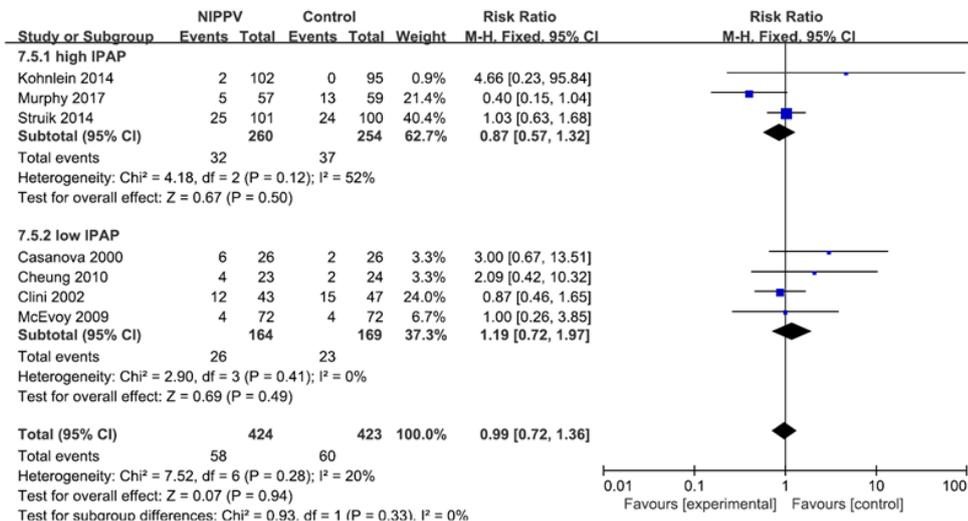
1. Mortality



2. Quality of life (CRQ-chronic respiratory questionnaire)



3. Withdrawal rate



### 13. 폐용적이 증가된 심한 폐기종 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술을 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함).

Author,	van Agteren JEM, Hnin K, Grosser D, Carson KV, Smith BJ
Year Publication	<b>Cochrane Database of Systematic Reviews 2017</b> , Issue 2, Art. No.: CD012158.
Title	Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease
Search Methods	Studies were identified from the Cochrane Airways Group Specialised Register (CAGR) and by hand searching of respiratory journals and meeting abstracts. All searches are current until 07 December 2016.
Type of studies	Randomized controlled trials (RCTs).
Participants	A total of fourteen RCTs comprising a total of 1979 participants
Interventions	BLVR procedures versus standard medical care
Outcomes	Primary outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub> change</li> <li>- Health-related quality of life (SGRQ score)</li> <li>- Mortality</li> </ul> Secondary outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exercise capacity (6 minute walk distance)</li> <li>- Adverse events</li> </ul>
Results	<p><b>AeriSeal</b></p> <p>One RCT of 95 participants found that AeriSeal compared to control led to a significant median improvement in FEV<sub>1</sub> (18.9%, interquartile range (IQR) -0.7% to 41.9% versus 1.3%, IQR -8.2% to 12.9%), and higher quality of life, as measured by the SGRQ (-12 units, IQR -22 units to -5 units, versus -3 units, IQR -5 units to 1 units), P = 0,043 and P = 0,0072 respectively. Although there was no significant difference in mortality (Odds Ratio (OR) 2,90, 95% CI 0,14 to 62,15), adverse events were more common for participants treated with AeriSeal (OR 3,71, 95% CI 1,34 to 10,24).</p> <p><b>Airway bypass stents</b></p> <p>Treatment with airway bypass stents compared to control did not lead to significant between-group changes in FEV<sub>1</sub> (0,95%, 95% CI -0,16% to 2,06%) or SGRQ scores (-2,00 units, 95% CI -5,58 units to 1,58 units), as found by one study comprising 315 participants. There was no significant difference in mortality (OR 0,76, 95% CI 0,21 to 2,77), nor were there significant differences in adverse events (OR 1,33, 95% CI 0,65 to 2,73) between the two groups.</p> <p><b>Endobronchial coils</b></p> <p>Three studies comprising 461 participants showed that treatment with endobronchial coils compared to control led to a significant between-group mean difference in FEV<sub>1</sub> (10,88%, 95% CI 5,20% to 16,55%) and SGRQ (-9,14 units, 95% CI -11,59 units to -6,70 units). There were no significant differences in mortality (OR 1,49, 95% CI 0,67 to 3,29), but adverse events were significantly more common for participants treated with coils (OR 2,14, 95% CI 1,41 to 3,23).</p> <p><b>Endobronchial valves</b></p> <p>Five studies comprising 703 participants found that endobronchial valves versus control led to significant improvements in FEV<sub>1</sub> (standardized mean difference (SMD) 0,48, 95% CI 0,32 to 0,64) and scores on the SGRQ (-7,29 units, 95% CI -11,12 units to -3,45 units). There were no significant differences in mortality between the two groups (OR 1,07, 95% CI 0,47 to 2,43) but adverse events were more common in the endobronchial valve group (OR 5,85, 95% CI 2,16 to 15,84).</p> <p><b>Intrabronchial valves</b></p> <p>In the comparison of partial bilateral placement of intrabronchial valves to control, one trial favoured control in FEV<sub>1</sub> (-2,11% versus 0,04%, P = 0,001) and one trial found no difference between the groups (0,9 L versus 0,87 L, P = 0,065). There were no significant differences</p>

in SGRQ scores (MD 2.64 units, 95% CI -0.28 units to 5.56 units) or mortality rates (OR 4.95, 95% CI 0.85 to 28.94), but adverse events were more frequent (OR 3.41, 95% CI 1.48 to 7.84) in participants treated with intrabronchial valves.

#### **Vapour ablation**

One study of 69 participants found significant mean between-group differences in FEV<sub>1</sub> (14.70%, 95% CI 7.98% to 21.42%) and SGRQ (-9.70 units, 95% CI -15.62 units to -3.78 units), favoring vapour ablation over control. There was no significant between group difference in mortality (OR 2.82, 95% CI 0.13 to 61.06), but vapour ablation led to significantly more adverse events (OR 3.86, 95% CI 1.00 to 14.97).

#### **Conclusion**

Results for selected BLVR procedures indicate they can provide significant and clinically meaningful short-term (up to one year) improvements in health outcomes, but this was at the expense of increased adverse events.

---





## 부록

- I. 폐활량측정법
- II. FVC에 대한 FEV<sub>6</sub>의 대체
- III. COPD-6 사용방법
- IV. COPD 진료지침 실행
- V. 호흡기장애 판정기준
- VI. COPD 치료약제
- VII. COPD 흡입 약제 사용법



## 1. 서론

1994년 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서 폐기능 검사의 실시 지침을 제시한 이후, 임상에서 시행하는 폐기능 검사는 이 지침을 따라 시행하였으나, 2005년도에 미국흉부학회와 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS)에서 폐기능 검사의 시행과 관독에 대한 표준화된 지침을 새로 마련하여 제시하였다. 폐활량계를 이용한 폐활량측정을 중심으로 폐활량계의 선택, 정도관리의 원칙 및 시행 방법과 관독에 대해 간단히 기술하고자 한다.

## 2. 폐활량계를 선택할 때 고려할 사항

폐활량계란 노력성 호기를 하면서, 여러 가지 폐기능 검사 수치들을 측정하는 기계이다. 폐활량을 정확하게 측정하고 관독하기 위해서는 표준화된 폐활량기계를 사용해야 한다. 기류제한 여부만 확인하기 위해서는 forced Vital Capacity Manoeuvre만을 시행할 수 있는 기계를 구입하여도 되지만, slow Vital Capacity 혹은 최대수의환기량(maximal voluntary ventilation)을 측정할 수 있는 기계를 구입하면 호흡기 질환을 감별하는 데 도움이 되며, 기관지확장제 투여 후 검사결과를 저장하고 관독할 수 있는 기계를 구입하면 천식의 감별 진단과 기류제한의 중증도를 분류하는데 도움이 된다. 그러나 여러 검사를 시행할 수 있는 기종의 가격이 고가인 점을 고려하면, 폐기능 검사를 통하여 어떤 정보를 얻을 것인가를 먼저 결정한 이후에 폐활량계를 선택하는 것이 좋다. 폐활량계 선택에서 고려할 사항은 다음과 같다.

### 1) 정확성

현재 국내에서 사용하고 있는 폐활량계의 대부분은 미국흉부학회와 유럽호흡기학회에서 추천하는 정확성의 기준을 만족하고 있고, 한국식품의약품안전청의 승인을 받은 기종이지만 정확성의 기준을 만족하는지 다시 한번 확인하는 것이 필요하다.

### 2) 그래프의 출력 여부

정확한 검사 수치를 얻기 위해서 폐활량측정을 한 후 volume-time curve와 flow-volume curve를 확인할 수 있어야 한다. 검사와 동시에 volume-time curve와 flow-volume curve를 화면을 통해 실시간으로 볼 수 있고, 결과지에 두 곡선이 출력 가능한 기종을 선택하는 것이 좋으나, 그렇지 못한 경우에는 최소한 화면을 통해 두 곡선을 확인할 수 있거나 결과지에 출력이 가능해야 한다. 피검자가 제대로 검사를 하지 않았다고 의심되는 경우에 volume-time curve와 flow-volume curve를 확인할 수 없는 폐활량계로는 정확하게 검사를 시행하였는지 확인할 방법이 없다.

### 3) 정도관리 가능 여부

최근에 사용하는 대부분의 폐활량계는 검사를 시행하면 자체적으로 정도관리를 시행하여 검사를 정확하고 재현성 있게 시행하였는지를 판정할 수 있게 되어있다. 가능하면 적합성과 재현성의 판정이 가능한 기종을 구입하는 것이 정확한 검사 결과를 얻는 데 도움이 된다. 최소한 적합성의 판정을 위해서 외삽용적(volume of extrapolation)을 계산하여 결과지에 출력이 가능한 기계인지를 확인하여야 하고, 결과지에 외삽용적이 출력되도록 기계회사에 요청하여야 한다.

### 4) 보고값과 정상예측식

폐기능을 정확하게 측정하기 위해서 폐기능 검사를 반복 시행하여, 재현성이 있는지를 확인하고, 제대로 된 검사수치

중 가장 큰 값을 택하여 보고하게 되어있다. 예를 들면, 노력성 호기법에 의한 폐활량 측정은 제대로 된 검사를 최소 3회 이상 얻을 때까지 최대 8회까지 시행해야 하는데, 이런 기능을 가지고 있고 여러 번 시행한 결과 중에서 최대값을 선택하여 보고하는 기능까지 가지고 있으면, 좋은 검사기라고 말할 수 있다. 그리고 폐활량계에서 우리나라 정상예측식을 사용하여 판독을 할 수 있으면 좋다.

### 3. 폐기능검사를 시행할 때 일반적으로 고려해야 할 사항

#### 1) 금기증

폐기능검사를 시행하는 일부 환자에서 신체적인 큰 노력이 필요하므로 심근경색이 17개월 이내에 발병된 경우는 검사를 시행해서는 안 된다. 그 이외에 다음과 같은 경우에도 정확한 검사 결과를 얻을 수 없기 때문에 금기증에 해당한다.

- 흉부 또는 복부 통증으로 협조가 안 되는 경우
- 마우스피스(mouthpiece)를 물면 구강 또는 얼굴에 통증이 생기는 경우
- 복압요실금이 있는 경우
- 치매나 의식의 저하로 협조가 안 되는 경우

#### 2) 폐기능검사 시행 전에 피해야 하는 것

정확한 검사 결과를 얻기 위해서 검사 시행 전 다음과 같은 사항을 확인하거나 안내문을 작성하여 알려 주어야 한다.

- 적어도 검사 1시간 이내에는 흡연을 하지 말아야 한다.
- 검사 4시간 이내에는 음주를 하지 말아야 한다.
- 검사 30분 이내에는 격렬한 운동을 하지 말아야 한다.
- 가슴과 복부를 조이는 옷을 입지 말아야 한다.
- 검사 2시간 이내에 과식을 하지 말아야 한다.

#### 3) 감염관리

**(1) 기사들에 대한 감염관리:** 오염된 검사기 표면에 노출되어 발생하는 감염의 전파를 예방하기 위해서 손을 씻거나 장갑을 착용해야 한다. 감염원에 노출되어 교차감염이 발생하는 것을 예방하기 위해서 마우스피스, 호흡관, 밸브 또는 폐활량측정기 표면을 직접적으로 만진 직후에는 바로 손을 씻어야 한다. 만약 검사자가 손을 베거나 상처가 있는 경우에는 오염된 장비를 조작할 때 장갑을 착용해야 한다. 한 환자의 검사가 끝나면 손을 씻어야 한다.

**(2) 교차감염관리:** 환자(피검사) 간의 교차감염을 막기 위해서 마우스피스, 호흡관, 밸브 등 많은 부분들을 정기적으로 소독하고 살균하여야 한다. 마우스피스, 노즈클립과 점막표면에 직접적으로 닿게 되는 장비도 소독, 살균되어야 하고 만약 1회용이라면 사용 후 버리도록 한다. 이러한 소독과 멸균의 적절한 횟수에 관한 지침은 지금까지 제시된 것이 없지만, 장비 표면에 배출된 공기에서 응축된 물방울이 보이면 오염된 것이므로 다시 사용하기 전에 소독하거나 살균해야 한다.

① 폐용적을 측정하는 폐활량계: Closed circuit method로 검사하는 경우에는 검사 전에 적어도 5회 이상 공기를 통과시켜 비말핵이 다 건조되게 한다. Open circuit method로 검사하게 되는 경우에는 호기 시에만 공기가 통과하고, 들이 마시지 않기 때문에 마우스피스만 새것으로 교환하면 된다.

② 결핵 전파의 방지: 공기 중 비말감염이 가능한 결핵이나 공기 감염 가능성이 높은 질환이 있는 환자를 검사할 경우에는 환기, 공기 여과 또는 공기의 자외선 조사 등의 방법을 시행해야 한다.

③ 각혈을 하거나 구강에 병변이 있는 경우: 각혈 환자 혹은 구강 점막에 상처가 있거나, 잇몸 출혈이 있는 환자들은 특히 조심하여야 한다. 튜브나 밸브는 다시 사용하기 전에 소독해야 하며, 폐기능 검사기 내부는 공인된 혈-감염 오염제

거약제를 사용하여 소독해야 한다.

④ 다른 감염성질환의 관리: 그 이외 전염성 감염 질환을 가진 환자를 검사할 때에는 전염 위험이 있는 환자를 검사하기 위한 단독의 장비를 확보하거나, 하루 중 마지막에 검사를 실시하고 끝나면 분해하여 소독한다. 검사자가 감염되는 것을 막기 위해 보호장구를 착용하고, 환자 자신의 방에서 검사를 시행하고 적절히 환기시키도록 한다.

⑤ 일회용 필터의 사용(disposable in-line filters): 일회용 필터를 이용하면 비교적 쉽게 감염을 막을 수 있으므로 검사 시 사용할 것을 권장한다<sup>1</sup>.

## 4. 표준화된 폐활량측정법

### 1) 서론

폐활량측정법은 피검자가 흡입하거나, 배출하는 공기의 양을 시간의 함수로 표시하는 것이므로 용량(volume)과 유량(flow)을 주로 측정하게 된다.

(1) 폐활량 측정의 적응증: 폐활량측정의 적응증은 다음과 같다(표 1).

(2) 폐활량계의 정도관리: 최소 하루 한번 정확한 용적의 syringe (3 liter calibrated syringe)로 검사 결과의 정확성을 확인해야 하는데 이 과정을 보정(calibration)이라고 한다. 만약 정확성에 문제가 있을 것으로 생각되면 하루 중 어느 때라도 다시 보정을 한다. 하루에 많은 수의 피검자를 대상으로 폐활량 측정을 하는 경우와 대기 중의 온도가 바뀌는 경우에는 하루에도 여러 차례 보정을 시행해야 한다.

(3) 폐활량측정

- 폐활량계의 보정 여부를 확인한다.
- 검사에 대해 설명한다.
- 환자에 대한 준비
  - 환자의 흡연력, 최근 병력 및 약물 복용 여부를 확인한다.
  - 정확한 체중과 신장을 측정한다.

표 1. 폐활량 측정의 적응증

#### 진단

- 호흡기계 관련 증상, 증후 및 비정상적인 검사 결과의 해석
- 질병이 폐기능에 미치는 영향의 평가
- 호흡기 질환의 위험성이 있는 사람의 선별검사
- 수술 전 위험성의 평가
- 예후 측정
- 운동 혹은 신체단련 프로그램을 시작하기 전 건강상태의 평가

#### 감시 혹은 관찰

- 치료 효과의 판정
- 질병의 진행에 따른 폐기능의 변화 측정
- 폐에 유해한 물질에 노출된 후 관찰
- 폐에 독성이 있다고 알려진 약물의 부작용 감시

#### 장애와 손상 정도의 평가

- 재활치료가 필요한 환자의 장애 평가
- 보험 가입자의 위험도 평가
- 법적 문제의 평가

#### 공중보건분야

- 역학조사 목적
- 정상 예측치를 구하기 위한 연구의 시행

#### 임상 연구

- 손을 씻는다.
- 환자에게 폐활량 측정에 대해 설명하고 시범을 보인다.
  - 머리를 약간 올린 상태에서 바른 자세를 취하고
  - 숨을 빠르게 끝까지 들이쉬고
  - 마우스피스를 제대로 물고
  - 숨을 최대한 세게 내쉬어야 함을 설명해 준다.

폐활량측정은 2가지 방법으로 시행할 수 있다. 마우스피스를 문 후 최대한 숨을 들이쉬 후 최대호기를 하는 것을 closed circuit method라 하고, 최대한 숨을 들이쉬 후 마우스피스를 물고 최대호기를 하는 것을 open circuit method라고 한다. 만약 일회용 필터를 사용하지 않을 경우에는 감염 방지를 위해 open circuit method로 검사를 시행해야 한다.

① 폐활량측정(closed circuit method)

- 바른 자세를 취하고
- 코마개를 착용한 후, 마우스피스를 새지 않게 문다.
- 숨을 빠르게 끝까지 들이 쉰 후 총폐용량에서 약 1초간 숨을 멈춘 후
- 더 이상 공기가 나오지 않을 때까지 최대한 숨을 내쉰다.
- 필요하면 자세하게 방법을 다시 설명해 준다.
- 같은 과정을 최소 3회 이상 반복해야 하는데, 8회 이상 할 필요는 없다.
- 검사 결과의 재현성을 평가하여 재현성의 기준을 충족할 때까지 더 시행한다.

② 폐활량측정(open circuit method)

- 바른 자세를 취하고
- 코마개를 착용한다.
- 숨을 빠르게 끝까지 들이 쉰 후 총폐용량에서 약 1초간 숨을 멈춘 후 마우스피스를 새지 않게 문다.
- 더 이상 공기가 나오지 않을 때까지 최대한 숨을 내쉰다.
- 필요하면 자세하게 방법을 다시 설명해 준다.
- 같은 과정을 최소 3회 이상 반복해야 하는데, 8회 이상 할 필요는 없다.
- 검사 결과의 재현성을 평가하여 재현성의 기준을 충족할 때까지 더 시행한다.

## 2) 폐활량측정의 정도관리

**(1) 적합성의 평가(within-maneuver evaluation):** 검사 시작 적합성의 판정기준으로 외삽용적(volume of extrapolation)을 측정하는데 FVC의 5% 미만이거나, 절대값으로는 0.15 L 미만이어야 한다. 외삽용적은 그림 1과 같은 방법으로 측정한다. 그러나 그래프를 보고 계산을 하는 것이 불가능하기 때문에, 실제로는 폐활량계에서 자동으로 계산 되고, 그 값을 확인할 수 있게 되어있다. 검사 종료의 적합성을 판정하기 위해 호기 시간을 측정하는데, 10세 미만의 어린이는 3초 이상이어야 하고, 10세 이상에서는 최소 6초 이상이어야 하며, 유량-시간 곡선에서 마지막 1초간 용량의 변화가 없어야 한다(0.025 L 이하). Flow-volume curve에는 그림 2~4에서 제시하는 것과 같은 허상(artifact)이 없어야 한다. 호기 첫 1초 사이에 기침을 하면 FEV<sub>1</sub>의 값은 신뢰할 수 없다.

**(2) 재현성의 평가(between maneuver criteria):** 가장 큰 FVC와 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 L 이하이고, 가장 큰 FEV<sub>1</sub>과 그 다음으로 큰 FEV<sub>1</sub> 값의 차이가 0.15 L 이하이어야 한다. 단, FVC가 1.0 L 이하인 경우에는 그 차이가 0.1 L 이하이어야 한다.

**(3) 적합성과 재현성의 판정기준의 요약**

- ① 적합성의 판정기준(within-maneuver criteria): 각 폐활량측정을 적합하게 시행하였다고 하기 위해서 다음과 같은

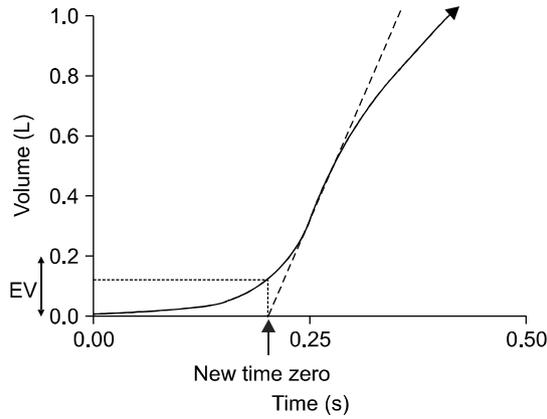


그림 1. 외삽용적(Volume of extrapolation: EV)의 측정법.

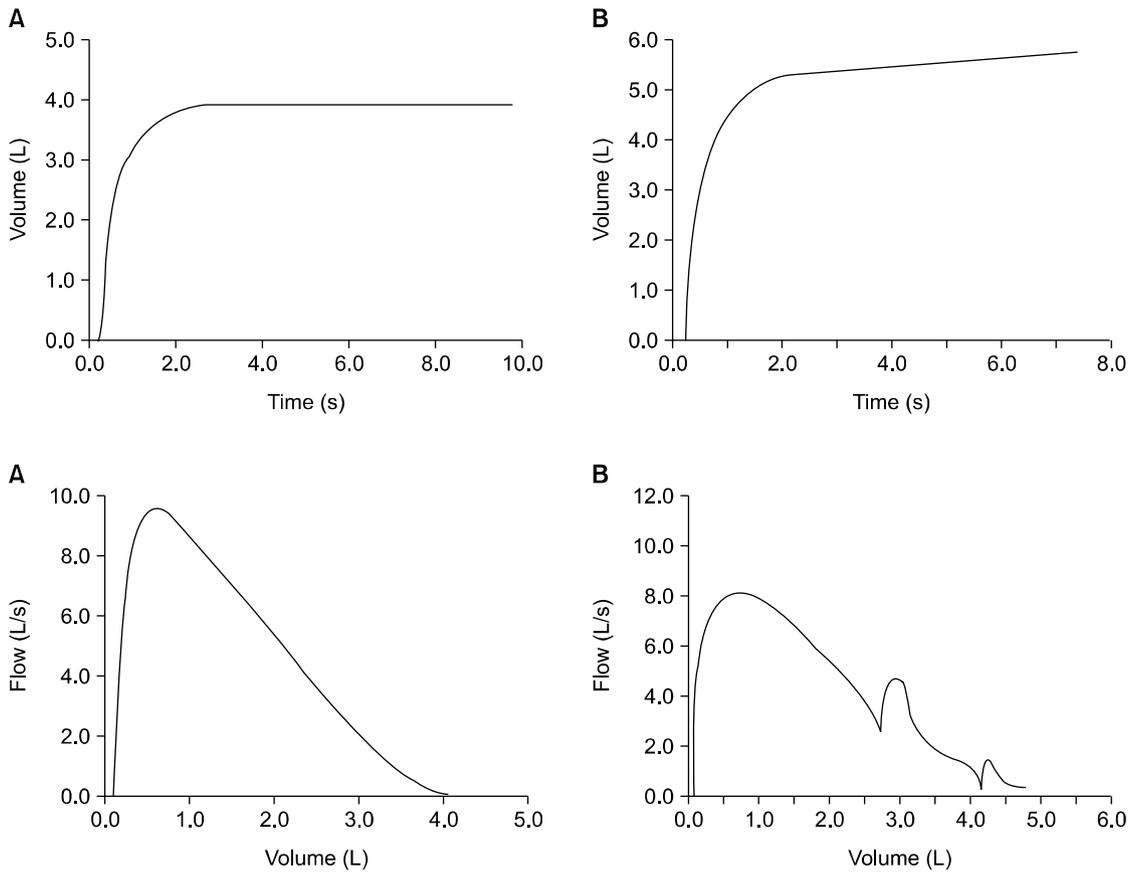


그림 2. (A) 적합한 검사. (B) 기침으로 인해 부적합한 검사.

기준을 만족해야 한다.

- 외삽용적이 FVC의 5% 미만이거나 0.15 L 미만이어야 한다.
- 호기의 기간이 6초 이상이어야 하고(어린이의 경우는 3초), volume-time curve에서 편평부가 존재해야 한다.

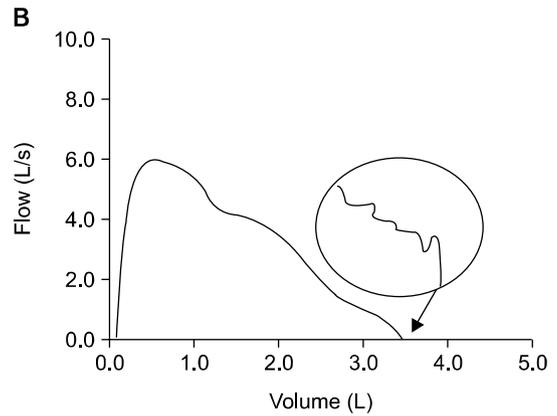
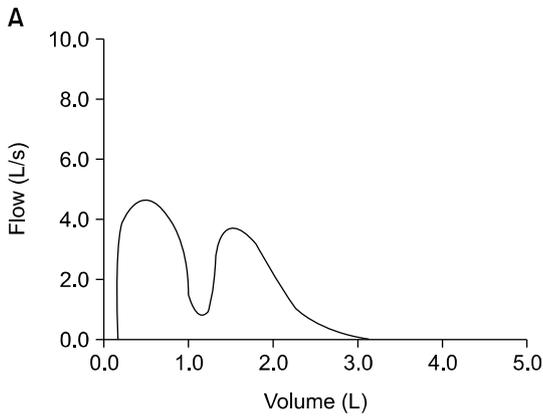
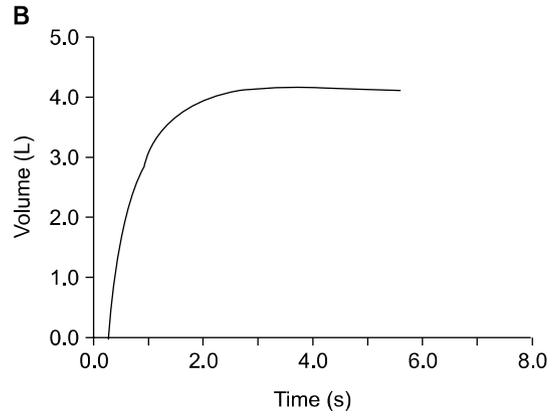
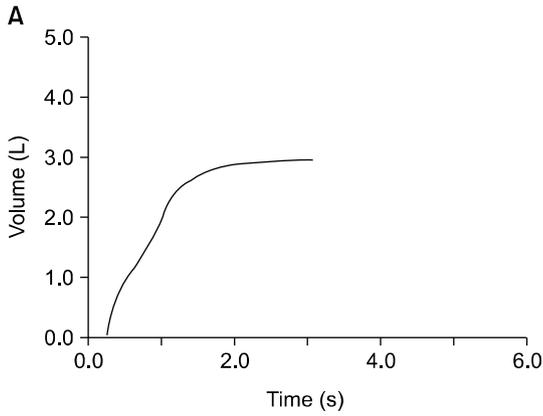


그림 3. (A) 협조가 안 되서 부적합한 검사. (B) 성대가 닫혀 부적합한 검사.

- 다음과 같은 허상(artifact)이 없어야 한다.
- 호기 1초 이내에 기침을 하는 경우(그림 2b)
- 검사 시 흡기와 호기를 최대한도로 하지 않은 경우(그림 3a)
- 측정결과 영향을 미칠 수 있는 성대의 폐쇄(그림 3b)
- 호기시 공기가 새는 경우(그림 4a)
- 마우스피스가 막힌 경우

② 재현성의 판정 기준(between-maneuver criteria): 적어도 적합한 3개의 폐활량 검사 수치를 구한 이후 다음과 같은 기준을 만족해야 한다.

- FVC의 최대값과 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 L 이하이고
- FEV<sub>1</sub>의 최대값과 그 다음으로 큰 FEV<sub>1</sub> 값의 차이가 0.15 L 이하이면
- 검사를 종료하게 되며, 이 두 기준을 만족하지 못하는 경우에는 만족할 때까지 추가 검사를 시행하는데, 최대 8회까지 검사를 시행한다. 단, 피검자가 검사를 더 이상 진행하지 못하는 경우나 시행하면 안 되는 경우에는 8회 이전에도 중단할 수 있다.
- 검사를 시행하여 수치가 최초 검사치 보다 20% 이상 감소하는 경우에는 검사를 중단시킨다. 적어도 적합한 3개의 폐활량 검사 수치를 저장해야 한다.

③ 결과 값의 저장: 위와 같은 방법으로 적합성과 재현성을 평가하고 결과값을 저장한다.

④ 기관지확장제검사(기도가역성검사)의 시행법: 숨을 끝까지 내쉰 후 살부타몰(salbutamol) 100  $\mu$ g을 흡입시킨

후 끝까지 들이쉬게 한다. 이 상태에서 숨을 5~10초간 참고, 이후 숨을 내쉰다. 위 과정을 30초 간격으로 4번 시행하여 총 400  $\mu\text{g}$ 을 흡입시킨다(2번 반복하여 총 200  $\mu\text{g}$ 을 흡입할 수도 있다). 이후 10분에서 15분 후에 폐활량을 측정한다<sup>2,3</sup>.

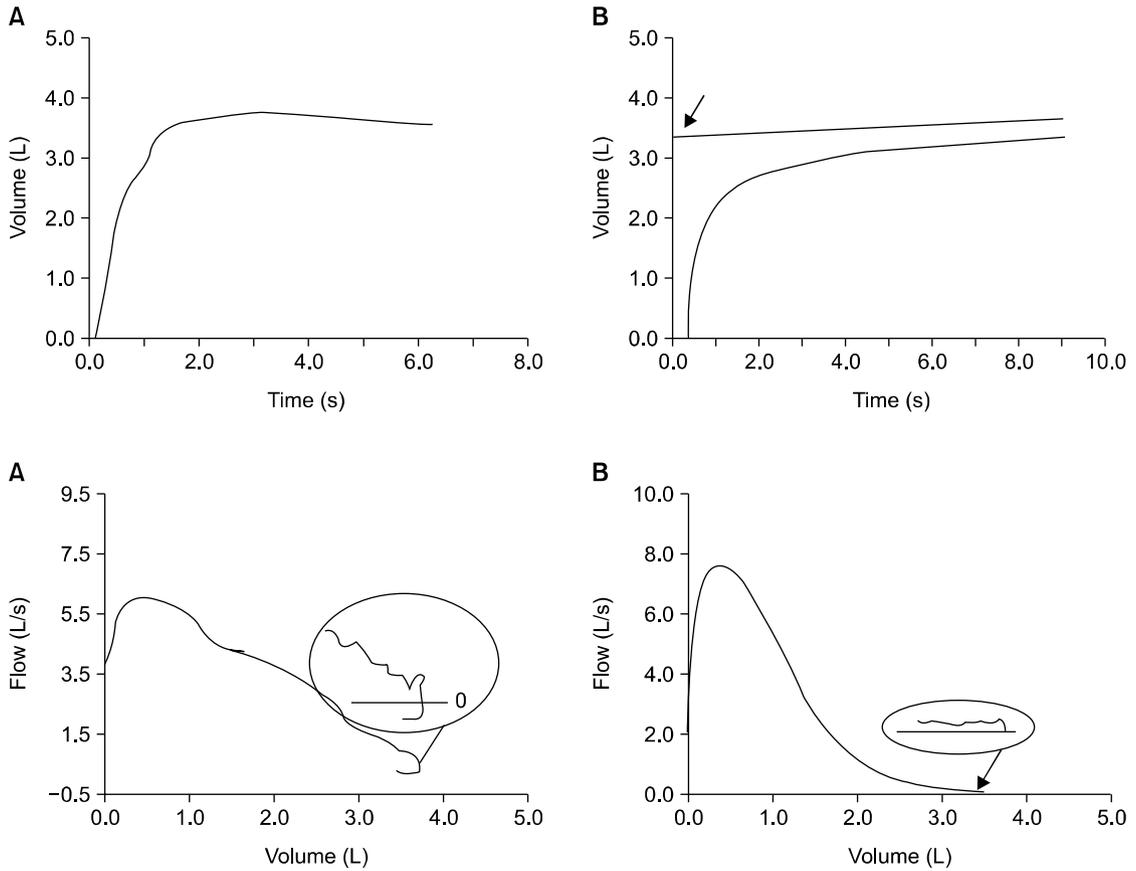


그림 4. (A) 공기의 누출로 인해 부적합한 검사. (B) 경한 기류제한(적합한 검사).

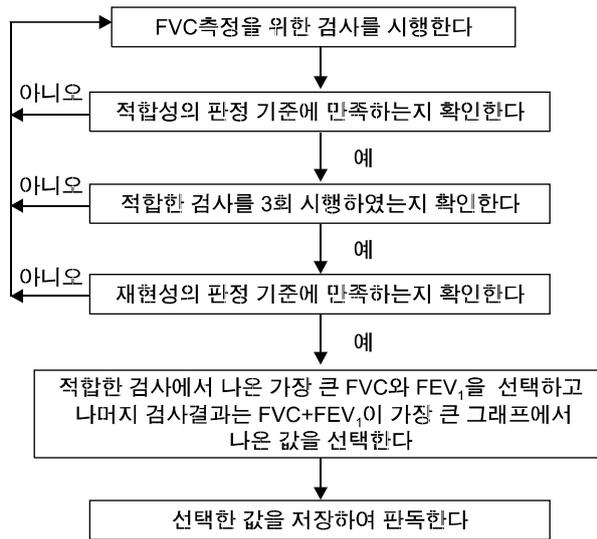


그림 5. 폐활량 검사 의 시행 방법 과 결과 저장.

## II FVC 에 대한 FEV<sub>6</sub> 의 대체

### 요점

- 일차 진료 에서 FVC 를 이용 한 폐활량 검사 는 의료진 이나 환자 입장에서 모두 쉽지 않은 검사로, 좀 더 간단하게 측정 할 수 있는 방법 으로 FEV<sub>6</sub> 가 FVC 를 대체 할 수 있다.
- FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> 를 이용 한 기도폐쇄 의 기준 은 73%로 한다.

### 1. 배경

일차 진료 에서 일반적 인 폐활량계 를 이용 한 폐활량 측정 은 폐활량 기계 구입 의 가격 부담, 긴 검사 시간, 기사 교육 의 부족, 그리고 폐활량 측정 의 정도 관리 측면 에서 어려움 이 많다. 또한, 연령 이 많은 노인들 중 특히 기도폐쇄 가 심한 환자 들은 전체 폐활량 검사 를 모두 시행 하기 에 어려움 이 있다. 따라서 기도폐쇄 를 선별 하거나 모니터링 을 위한 좀 더 간단 한 폐활량 검사 방법 이 필요 하다.

### 2. FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>

기도폐쇄 를 진단 하는 기준 은 FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 을 보통 사용 한다. 이 때, FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 대신 FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> < 0.73 으로 대체 하여 사용 할 수 있다.

FEV<sub>6</sub> 는 6초 동안 의 최대 노력 성 호기량 을 나타 내는 지표 로서 FVC 를 대체 할 수 있는 것으로 알려 져 있다. 우리나라 65세 이상 의 노인 환자 353명 을 대상 으로 FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% 를 기준 으로 FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> < 70% 의 기도폐쇄 성질 환 진단 을

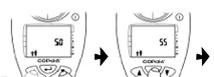
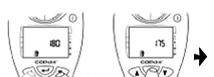
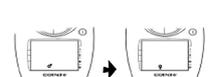
분석한 결과 91.4%의 민감도와 100%의 특이도를 나타냈다<sup>4</sup>. 국외 자료에 따르면, FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>를 이용하여 기도 폐쇄를 측정한 메타분석 결과, 89%의 민감도와 98%의 특이도의 검사 결과를 보여주었다<sup>5</sup>.

또한, FEV<sub>1</sub>과 FEV<sub>6</sub> 검사의 재현성을 비교해본 결과, FEV<sub>1</sub>의 2번 측정 값의 차이가 150 mL 미만인 경우에 적합한 재현성이 있다고 정의했을 때, 적합한 재현성을 보였던 경우는 FEV<sub>6</sub>에서 91.9%, FVC는 86%로 FEV<sub>6</sub>가 더 높게 나왔다<sup>6</sup>.

FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>를 이용하여 기도 폐쇄 여부를 진단하는 기준에 대한 연구로는, 11,676명을 대상으로 벨기에에서 진행했던 연구에서는 73%를 기준으로 했을 때 11,676명을 대상으로 94.4%의 민감도와 93.3%의 특이도를 나타냈다<sup>7</sup>. 3,878명의 60세 이상 노인 인구를 대상으로 노르웨이에서 진행했던 연구 결과 89%의 민감도와 97%의 특이도를 보였다<sup>8</sup>. 또한, 2,917명의 일본인을 대상으로 했던 연구에서는 72.4%를 기준으로 했을 때 96.1%의 민감도와 96.1%의 특이도를 나타냈다<sup>9</sup>.

기존 문헌들을 참고하여 우리나라에서도 73%를 기준으로 기도폐쇄를 정의하였다. 참고로 연구대상이 진료실 환자와는 다르지만 지역사회 40세 이상 한국인 약 15만 명에 대하여 수행한 전국 국민건강영양조사 연구 결과가 있다(참고문헌 정경수 등. Int J COPD 2016). FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> < 0.75를 사용하여 기도폐쇄를 진단하면 FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7을 황금표준(gold standard)으로 하였을 때 민감도 93.8% 그리고 특이도 94.8%를 보였다. 단, FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> 값이 0.70~0.75에서는 위양성이 나올 수 있어 주의해야 한다<sup>10</sup>.

### III COPD-6 사용방법

	<p>1 기계의 뒷면 덮개를 열고 AAA 배터리 2개를 삽입한다.</p>		<p>6 단방향 종이 마우스피스를 끼운다</p>
	<p>2 전원 스위치를 2초 가량 누른다.</p>		<p>7 × 3</p>
	<p>3 ▼▲를 이용하여 나이를 입력하고 ↓으로 확정한다</p>	<p>8 호흡을 고르다음 마우스피스를 입에 넣고 입술로 공기가 새어 나가지 않도록 마우스피스를 조인다. 6초간 가능한 최대한, 빨리 호흡을 내뿜는다. 총 3회 반복한다.</p>	
	<p>4 ▼▲를 이용하여 성장을 입력하고 ↓으로 확정한다</p>	<p>9 3회의 시도 중 가장 좋은 테스트 결과를 표시하며 이를 확인 하기위해 ↓를 누른다</p>	
	<p>5 ▼▲를 이용하여 성별 입력하고 ↓으로 확정한다</p>	<p>9 ↓를 누르면 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>6</sub>, FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> 페니이 순서로 결과가 나타난다.</p>	

### IV COPD 진료지침 실행

진료지침을 근거에 입각하여 잘 개발하는 것이 아주 중요하다. 하지만, 아무리 열심히 개발한 지침이라 하더라도

진료 현장에서 잘 사용하지 않는다면 의미가 없을 것이다. 따라서, 개발한 지침을 진료 현장에서 잘 사용하게 하도록 지침 개발 초기부터 이에 대해서 고려해야 한다. 전문가들은 지침을 잘 사용하는 것을 ‘지침 실행(implementation)’이라는 용어로 표현한다. 지침 실행이 개발 못지 않게 중요하므로 이번 COPD 진료지침 개정 과정에 지침을 실제로 사용하게 되는 개원의 대표와 정부(건강보험심사평가원)의 담당자 그리고 한국호흡기장애인협회가 참여하였다. 만성폐쇄성폐질환 진료지침 실행에 대해서 2011년에 근거창출임상연구국가사업단과 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터(대표 이상도)가 공동으로 시범사업을 시행하였다. 이 시범사업은 우리나라에서 지침 실행 부분에 첫 발을 디딘 점에서 의미가 있을 것으로 생각되어 소개한다.

## 1. 실행 지표(indicator) 선정

진료지침의 보급과 실행을 반영할 수 있는 지표를 선정하기 위하여 관련 우리나라 외 전문가들의 의견을 수렴하였으며 이와 함께 전문가 회의를 통해 performance outcome과 health outcome으로 나누어 평가를 하는 것이 좋겠다는 결론을 내렸다. COPD 지침의 확산과 보급 관련 performance outcome으로는 ‘폐기능검사 시행률’을 가장 중요한 지표로 선정하였다. 향후 health outcome에 대해서는 COPD에 의한 사망률, 입원을 등을 평가할 수 있겠다.

우리나라 전문가 의견 수렴 - 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 공동연구자 모임(2011. 10. 10)

국제 전문가 의견 수렴 - GOLD National Leaders 모임(2011. 9. 24)

## 2. 지침 따르기(adherence) 파악

건강보험심사평가원 자료를 분석하여 COPD 환자에서 폐기능검사 시행률을 분석할 수 있게 되었다.

## 3. 장애(barrier) 파악

Focused group interview를 통해 세 가지 측면에서 문제를 파악하였다.

### 1) 수행능력 부족

폐활량측정법은 일반의원에서 거의 사용하지 않으며, 사용한다고 하더라도 숙련자가 하지 않는 경우가 대부분이므로 정확도 및 신뢰도가 떨어진다.

### 2) 진료환경 열악

- 환자수가 적기 때문에 시설, 인력 가용이 어렵다
- 폐질환자는 폐기능 검사뿐만 아니라 CT, X-ray 검사가 모두 필요하나 시설을 모두 갖추기 어렵다
- 소모품비, 기계 업그레이드 비용이 들지만 비용 대비 이용이 많지 않다.

### 3) 보험정책

• 수가가 1만 원이라 시간 대비 비용이 적으며, 이마저도 심사평가원에서 과잉진료라고 판단되면 삭감된다(추후 확인 결과 일반적으로 삭감되지는 않는 것으로 판단되었다).

• 폐기능검사는 소모품비도 많이 들고, 기계 연식이 오래된 경우 업그레이드 또는 새 기계를 구매해야 하지만 비용 대비 이용이 많지 않은 어려움이 있다.

## 4. 전략(strategy) 설정

일차진료의 지침 실행 코호트 시범사업을 소규모로 시작하여 상기에서 논의된 지표, 지침 따르기, 장애 등을 현장에서 개선하고 피드백 받는 것이 첫 전략으로 중요하다.

일차진료의-전문학회-심사평가원 삼자협약이 지속적으로 필요하다.

## V 호흡기장애 판정기준

### 1. 장애진단기관 및 전문의

장애진단 직전 2개월 이상 진료한 의료기관의 내과(호흡기분과, 알레르기분과), 흉부외과, 소아청소년과, 결핵과 또는 산업의학과 전문의

### 2. 진료기록 등의 확인

장애진단을 하는 전문의는 원인질환 등에 대하여 1년 이상의 충분한 치료 후에도 장애가 고착되었음을 정기적 흉부X선 소견, 폐기능 검사, 동맥혈가스검사 등을 포함한 진단서, 소견서 진료기록 등으로 확인하여야 한다(필요시 환자에게 타병원 진료기록 등을 제출하게 한다).

### 3. 장애진단 및 재판정 시기

1) 현재의 상태와 관련한 최초 진단 이후 1년 이상이 경과하고, 최근 2개월 이상의 적극적인 치료에도 불구하고 호전의 기미가 거의 없는 만성 호흡기 질환의 경우에 장애를 진단한다.

2) 수술 또는 치료로 기능이 회복될 수 있다고 판단하는 경우에는 장애진단을 처치 후로 유보하여야 한다. 다만, 1년 이내에 우리나라 여건상 그 수술이 쉽게 행하여지지 아니하는 경우와 장애인의 건강상태 등으로 인하여 수술 등을 하지 못하는 경우는 예외로 하되, 우리나라 여건의 변화 등을 감안하여 필요한 시기를 지정하여 재판정을 받도록 하여야 한다.

3) 최초 장애 판정 후 매 2년마다 재판정을 받도록 한다. 단, 2회의 재판정(최초판정을 포함하여 연속 3회)에서 동급판정을 받은 경우에는 이후의 의무적 재판정에서 제외할 수 있다. 이 경우에도 의사의 판단에 의하여 장애상태의 변화가 예상되는 때에는 최종 판정일로부터 2년 이후의 일정한 시기를 정하여 재판정을 받도록 할 수 있다.

4) 폐이식의 경우는 재판정을 제외한다.

### 4. 판정 개요

1) 충분한 내과적 치료에도 불구하고 장애가 지속적으로 유지되는 만성 호흡기 질환임을 확인해야 한다.

2) 장애를 판정하기 위해서는 장애판정 직전 1년 이내에 ① 호흡곤란 정도 판정, ② 흉부X선 촬영, ③ 폐기능 검사, ④ 동맥혈 가스 검사 등에 의한 객관적인 검사소견이 있어야 하며, 이밖에 필요한 경우 호흡기질환에 따라 흉부 CT, 기관지내시경, 운동부하 폐기능 검사, 폐 환기-관류 동위원소 검사, 폐동맥 촬영술 등을 시행하여 정확한 진단을 하여야 한다.

3) 최소 2개월 이상의 반복적인 검사결과 중 양호한 상태의 검사결과로 판정한다.

4) 폐기능검사는 표준화된 검사에 의하며 1회 검사 시 3차례 시행된 검사결과 중 가장 좋은 검사결과를 기준으로 장애정도를 판정한다. 기관지확장제 반응검사를 동시에 시행하여야 한다. 다만, 외상이나 수술에 의한 경우에는 기관지확장제 반응검사를 시행하지 않을 수 있다.

(1) 폐기능검사는 기관지확장제 반응검사에 양성인 경우(예를 들어 기관지확장제로 FEV<sub>1</sub>이 12% 이상의 증가를 보이는 경우) 3개월 이상의 적극적인 치료 후 다시 평가한다.

(2) 3개월 이상 적극적인 치료에도 기관지확장제 반응검사에 양성인면서 폐기능이 호전이 없이 지속적으로 유지되었다면 판정을 할 수 있다.

장애등급	장애 정도
1급1호	- 폐나 기관지 등 호흡기관의 만성적인 기능부전으로 안정시에도 산소요법을 받아야 할 정도의 호흡곤란이 있고, 정상시의 폐환기 기능(1초시 강제호기량) 또는 폐확산능이 정상예측치의 25% 이하이거나, 산소를 흡입하지 않으면서 정상시 대기중에서 안정시에 동맥혈 산소분압이 55mmHg 이하인 사람
1급2호	- 만성호흡기 질환으로 인하여 기관절개관을 유지하고 24시간 인공호흡기로 생활하는 사람
2급	- 폐나 기관지 등 호흡기관의 만성적인 기능부전으로 집안에서의 이동시에도 호흡곤란이 있고, 정상시의 폐환기 기능(1초시 강제호기량) 또는 폐확산능이 정상예측치의 30% 이하이거나, 산소를 흡입하지 않으면서 정상시 대기중에서 안정시에 동맥혈 산소분압이 60mmHg 이하인 사람
3급	- 폐나 기관지 등 호흡기관의 만성적인 기능부전으로 평지에서의 보행시에도 호흡곤란이 있고, 정상시의 폐환기 기능(1초시 강제호기량) 또는 폐확산능이 정상예측치의 40% 이하이거나, 산소를 흡입하지 않으면서 정상시 대기중에서 안정시에 동맥혈 산소분압이 65mmHg 이하인 사람
5급1호	- 폐를 미식받은 사람
5급2호	- 늑막루가 있는 사람

(참고) 장애등급판정기준(보건복지부 고시 2015-188) 중 호흡기장애 부분 발췌함.

## VI COPD 치료 약제

성분명	상품명	제형	용량/단위	용법	부작용	참고사항	사진
흡입속효성베타-2작용제							
Salbutamol (Albuterol)	벤토린 에보할러	흡입제 (MDI)	100 $\mu$ g/puff 200 puffs/ea	1회 1~2 puffs씩 1일 4회 흡입 (1일 최대 8 puffs)	구강·인후 자극감, 기침, 폐질환, 기관지염, 후두염, 천명, 쉰 목소리, 인두염, 비충혈, 구강 인두 건조감, 두통, 진전, 신경과민, 졸음, 어지러움, 불면, 불안, 흥분, 운동과잉, 심계항진, 빈맥, 혈압 변동, 협심증, 부정맥, 말초혈관이완, 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 구내염, 미각이상, 설사, 두드러기, 발진, 혈관부종, 기관지경련, 구강인두부종, 저혈압, 허탈, 중증의 저칼륨혈증, 근육통, 근육경축, 드물게 근육 긴장감	<b>금기</b> 본 약제 혹은 교감신경흥분성 아민류 과민증, 비후성 심근병증	
	벤토린 네불	흡입액	2.5 mg/2.5 mL 2.5 mL/Amp	1회 5~10 mL를 4~6시간 간격으로 분무기를 이용하여 흡입	용액 0.5~1 mL를 최종 용적이 2~4 mL가 되도록 생리 식염수로 희석한 후, 1일 4회 분무기를 이용하여 흡입	<b>신중투여</b> 감상선기능 항진증, 고혈압, 심부전증, 부정맥 등 심질환, 당뇨병, 경련질환	 
	벤토린 흡입액	흡입액	5 mg/mL 20 mL/병				
흡입24시간지속성베타-2작용제							
Indacaterol	온브리즈 브리즈헬러	캡슐	150 $\mu$ g/C 300 $\mu$ g/C 30 C/ea	1일 1회 1캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입 최대 1일 1회 300 $\mu$ g	비인두염, 상기도 감염, 부비동염, 당뇨병 및 고혈당증, 두통, 감각이상, 허혈성, 심질환, 심방세동, 기침, 인후통, 콧물, 기도출혈, 근육 연축, 말초부종, 비심장 흉통	<b>금기</b> 본제 또는 본제 구성성분 과민증, 유당불내증	
						<b>신중투여</b> 천식, 심혈관성질환. 경련성장애, 갑상성 중독증, 베타-2작용제에 정상적으로 반응하는 자, 저칼륨혈증, 당뇨병	
경구지속성베타-2작용제							
Formoterol	아토크 정 등	정제	20 $\mu$ g/T 40 $\mu$ g/T	1회 1~2정을 1일 2회 복용 (1일 최대 160 $\mu$ g)	두통, 흥분, 초조, 수면장애, 미각이상, 어지러움증, 심계항진, 빈맥, 드물게 심부정맥, 협심증, QTc간격 연장, 혈압변동, 진전, 때때로 근육경련, 오심,	<b>금기</b> 본 약제 과민증, 6세 미만	

Procaterol      메프친 정 등      정제      25  $\mu$ g/T  
50  $\mu$ g/T

염산 프로카테롤로서 1회 50  $\mu$ g 1일 1회(취침 시) 또는 1일 2회(아침, 취침 시) 경구 투여

과민반응(기관지경축, 피진, 담마진, 소양증), 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증, 고혈당증, 대사성산증, 권태감

**신중투여**  
갑상선중독증, 크롬친화세포증, 비후성심근병증, 특발성 대동맥판하부 대동맥 협착증, 중증 고혈압, 동맥류, 중증 순환기계질환, 심실성 부정맥, 당뇨병, 저칼륨혈증, 중증 간경변증 환자, 임부, 수유부



Bambuterol      밤벡 정 등      정제      10 mg/T

1일 1회 1정(10 mg)을 취침 시 경구 투여, 필요 시 1~2주 후에 2정(20 mg)으로 증량

과민반응(기관지경축, 피진, 담마진, 소양증), 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증, 고혈당증, 대사성산증, 권태감



**속효성 항콜린제**

Ipratropium      아트로벤트 에어로솔      흡입제 (MDI)      20  $\mu$ g/puff  
15 mL/ea  
300 puffs/ea  
  
아트로벤트 유디비 흡입액      흡입액      250  $\mu$ g/mL  
1 mL/A  
500  $\mu$ g/2 mL  
2 mL/A

1회 2 puffs 씩 1일 3~4회 흡입  
  
1회 0.4~2.0 mL를 1일 4회 분무기를 이용하여 흡입

두통, 진정, 두중감, 어지러움, 피로, 불면, 감각이상, 졸음, 협조장애, 구역, 구토, 위장운동장애, 상복부통, 변비, 심계항진. 빈맥, 피부발진, 가려움 두드러기, 홍조, 탈모, 구갈, 구강건조, 혀의 마비, 혀의 균열, 인두부 불쾌감, 인두통, 구내염 피부발진, 입술·얼굴의 혈관부종, 두드러기, 후두경련, 아나필락시스양 반응, 심와부통, 기도 자극 증상, 기관지 수축, 쉼목소리, 메스꺼움, 부종, 흉통, 안구조절장애, 안구부작용, 뇨저류

**금지**  
본 약제 또는 아트로핀이나 그 유도체 과민증, 녹내장, 전립선 비대



**신중투여**  
방광경 폐쇄, 남성 섬유증

**흡입지속성항콜린제**

Tiotropium      스피리바 헨디헬러 (콤비팩, 리필팩)      캡슐      18  $\mu$ g/C  
30 C/ea

1일 1회 매일 같은 시간에 1 캡슐을 헨디헬러에 장착하여 흡입 (복용금지)

구강건조, 과민반응(혈관부종, 발진, 두드러기, 소양증), 변비, 빈맥, 심계항진, 심방세동, 모닐리아증, 부비동염, 인두염, 배뇨곤란, 뇨저류, 메스꺼움, 쉼목소리, 어지러움

**금지**  
본 약제 또는 아트로핀이나 그 유도체 또는 유당과민증 중증의 우유단백질 알레르기 환자



**신중투여**  
협우각녹내장, 전립선비

	스피리바 레스피맷	흡입액 (레스 피맷 흡입기 를 이용)	레스피맷 흡입 기에서 2번 분 사되는 용량이 1회 약물 용량임. 5 $\mu$ g/dose 60 doses/ea	카트리지는 레스 피맷 흡입기에만 삽입하여 사용 1일 권장량은 티 오토로피움으로 서 5 $\mu$ g임, 매일 같은 시간대에 1 일 1회 레스피맷 흡입기를 2번 분 사하여 투여	
Acclidinium	에클리라 제뉴에어	흡입제 (DPI)	400 $\mu$ g/dose 60 doses/ea	1회 1 dose 1일 2회 흡입	
Umeclidinium	인크루즈 엘립타	흡입제 (DPI)	62.5 $\mu$ g/dose 30 doses/ea	1회 1 dose 1일 1회 흡입	
Glycopyrronium Bromide	씨브리 흡입용 캡슐	흡입제 (DPI)	50 $\mu$ g/C 30 C/ea	1회 1 dose 1일 1회 흡입	
흡입지속성항콜린제/지속성베타-2작용제복합제					
Umeclidinium/V ilanterol	아노로 엘립타	흡입제 (DPI)	62.5/25 $\mu$ g /dose 30 doses/ea	1회 1 dose 1일 1회 흡입	흡입 지속성 베타2 작용제의 부작용과 지속성 항콜린제의 부작용 참조
Acclidinium/ Formoterol	듀어클리어 제뉴에어	흡입제 (DPI)	400/12 $\mu$ g /dose 60 doses/ea	1회 1 dose 1일 2회 흡입	
Glycopyrronium/ Indacaterol	조터나 브리즈 헬러	캡슐	50/110 $\mu$ g/C 30 C/ea	1일 1회 1캡슐 을 브리즈헬러에 장착하여 흡입	
Tiotropium/ Olodaterol	바헬바 레스피맷	흡입액 (레스 피맷 흡입기 를 이용)	5 /5 $\mu$ g / 2 dose 60 doses/ ea	1회 2 dose 1일 1회 흡입	
Methylxanthines					
Aminophylline	아미노 필린 정 등 아미노 필린 주 등	정제  주사제	100 mg/T  250 mg/ 10 mL 10 mL/A	1회 1정을 1일 3~4회 복용 1일 1~2회 250 mg을 생리식염 주사액(또는 포 도당 주사액)에 희석하여 5~10 분동안 천천히 정맥주사 하거 나, 1일 250~ 500 mg을 생리 식염수나 포도당 액에 희석하여 24시간동안 점 적 정맥주사	쇼크, 두통, 불면, 중 추신경계, 흥분, 어 지러움, 불안, 이명, 마비, 경련, 진전, 심 방, 혼수, 기외수축, 심계항진, 홍조, 안 면창백, 빈맥, 부정 맥, 구역, 구토, 식욕 부진, 소화불량, 복 부팽만감, 위자극, 설사, 복통, 피진, 가 러움증, 단백뇨, 혈 청요소산치 상승, 호 흡률 증가, 횡문근 융해증, CPK 상승, ALT, AST, ALP상 승, 부중
Theophylline	에테오필 캡셀 등	캡슐	100 mg/C 200 mg/C	1일 400~600 mg을 2회 분할 복용	아미노필린 참조

대, 또는 방광  
경 폐쇄, 중등  
증 또는 중증  
신부전, 뇨저  
류



**금기**  
흡입 지속성  
베타-2작용  
제와 흡입 지  
속성 항콜린  
제의 금기 참  
조

**신중투여**  
흡입 지속성  
베타-2 작용  
제와 흡입 지  
속성 항콜린  
제의 금기 참  
조

**금기**  
본 약제 또는  
잔틴계 약물  
과민증, 위십  
이지장궤양

**신중투여**  
간질, 갑상선  
기능 항진증,  
급성신염, 유  
소아, 고령자,  
심근경색, 비  
후성 심근병  
증, 빈맥성 부  
정맥

아미노필린  
참조

	유니필 서방정 등	정제	200 mg/T 400 mg/T	1회 400 mg을 1일 1회 저녁식 후 복용
Doxofylline	엑시마 정 등	정제	400 mg/T	1회 1정씩 1일 2~3회 투여

**금기**  
본제 또는 타  
잔틴계 유도  
체 과민증, 급  
성심근경색,  
저혈압, 수유  
부



Phosphodiesterase 4 (PDE4) 억제제 Roflumilast	닥사스 정	정제	500 μg/T	식사와 관계없이 1일 1정
---	-------	----	----------	----------------------

**금기**  
본제 주성분  
또는 첨가제  
성분 과민증,  
중등증 또는  
중증 간장애  
환자, 중증 면  
역학적 질환,  
중증 급성 감  
염성 질환, 압  
화자, 면역억  
제제 투여중  
인 자, 잠복성  
감염, 유행성  
심부전, 자살  
관념이나 행  
동과 관련된  
우울증 기왕  
력자, 갈락토  
오스불내성,  
Lapp 유당분  
해 효소 결핍  
증 또는 포도  
당-갈락토오  
스 흡수장애  
등 유전질환  
자



**신중투여**  
경증 간장애,  
저체중, 정신  
질환 또는 기  
왕력자, 정신  
과적 사건을  
일으킬 우려  
가 있는 의약  
품 투여자

흡입스테로이드/지속성베타-2작용제 복합제				
Budesonide/Fo rmetolerol	심비코트 터부헬러	흡입제 (DPI)	160/4.5 μg/dose 60 doses/ea 120 doses/ea 320/9 μg/dose	1일 2 doses 1일 2회 흡입  1회 1 dose 1일 2회 흡입

**금기**  
부데소니드  
또는 포르모  
테를 또는  
유당 과민증,  
6세미만



			60 doses/ea		
심비코트 라피헬러	흡입제 (MDI)	160/4.5 $\mu\text{g}/\text{puff}$ 120 puffs/ea		1 회 2 puff 1일 2회 흡입	
듀오레스피 스피로맥스	흡입제 (DPI)	160/4.5 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 120 dose/ea 320/9 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 60 dose/ea		1회 2 dose 1일 2회 흡입 1회 1 dose 1일 2회 흡입	
Futicasone/ Salmeterol	흡입제 디스크스 (DPI)	250/50 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 60 doses/ea		1회 1 dose 1일 2회 흡입	
		*100/50 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 500/50 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 도 있 으나 COPD에 는 250만 적용 가능			
플루테롤 흡입용캡슐 250	흡입제 (분말 캡슐)	250/50 $\mu\text{g}/\text{C}$ 60 C/ea		1회 1캡슐을 흡 입기에 장착 후 흡입 1일 2회	
에어플루잘 포스포로 250	흡입제 (DPI)	250/50 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 60 doses/ea		1회 1 dose 1일 2 dose	
Fluticasone/ Vilanterol	흡입제 (DPI)	100/40 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 30 doses/ea		1회 1 dose 1일 1회	

압, 변동, 진전, 근경련, 구강인두 칸디다 감염, 인후의 경미한 자극, 기침, 순목소리, 기관지경련, 타박상, 피진, 두드러기, 소양증, 피부염, 혈관부종, 저칼륨혈증, 고혈당, 전신적인 코르티코스테로이드 효과에 의한 증후 또는 증상 (부신기능의 저하 포함), 우울, 행동장애

순 목소리, 구강/인후 칸디다증, 피부 과민반응, 안면 및 구강인후 부종, 부신억제, 성장 지연, 골밀도 감소, 녹내장, 백내장, 중증 혈당변화, 저칼륨혈증, 바이러스성 위장염, 구역, 구토, 설사, 복통, 진정, 심계항진, 두통, 심부정맥, 비특이성 흉통 혈압, 맥박수 및 심전도 변화, 구강인후 자극, 기관지염, 천명, 질식, 관절통, 배통, 근경련/수축, 근육통/근염, 월경불순, 발적, 발진, 두드러기, 부종, 혈관부종, 자극감, 기관지 경련, 치통, 비염, 후두염

폐렴, 상기도 감염, 기관지염, 인플루엔자, 구강 및 인후의 칸디다증, 두통, 기외수축, 코인두염, 구강인두의 통증, 부비동염, 인두염, 비염, 기침, 발성장애, 복통, 관절통, 등통증, 골절, 복통, 발열

### 신중투어

이전의 전신스테로이드요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 어떤 이유라도 있는 경우에는 이 약으로 전환할 때 주의



### 금기

본 약제 성분에 과민증, 심장 부정속맥, 치료되지 않은 진균, 세균 또는 결핵감염, 중등증 내지 중증의 기관지 확장증, 유당 또는 우유에 Ig E 매개 알레르기 반응, 4세 미만



### 신중투어

심혈관 질환 (특히 관상동맥부전, 심장의 부정맥 및 고혈압), 고감신경흥분제 특이반응, 당뇨병, 갑상선 중독, 경련성 장애, 폐결핵, 치료되지 않은 저칼륨혈증



### 금기:

속효성 기관지확장제가 필요한 급성천식 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화, 이약의 성분에 과민 반응이 있는 경우, 중증의 우유단백질



Beclomethaone/ Formoterol	포스터	흡입제 (MDI)	100/6 $\mu$ g/puff 120 puffs/ea	1회 2 puffs 1일 2회 흡입
	포스터 넥스트할러	흡입제 (DPI)	100/6 $\mu$ g/dose 120 doses/ea	1회 2 dose 1일 2회 흡입

인두염, 구강칸디다증, 인플루엔자, 구강 진균감염, 인두칸디다증, 식도 칸디다증, 질칸디다증, 위장관염, 부비동염, 비염, 폐렴, 과립백혈구감소증, 혈소판감소증, 알러지성피부염, 과민반응, 부신기능저하, 저칼륨혈증, 고혈당증, 두통, 안절부절, 진전, 어지러움, 정신운동항진, 수면장애, 불안, 우울증, 공격성 행동변화, 녹내장, 백내장, 심계항진, QTc 간격연장, 심전도변화, 빈맥, 부정빈맥, 심방세동, 총혈, 흉조, 심실주기외수축, 협심증, 혈압변동, 발성장애, 기침, 인후자극, 천식발작, 기관지경련, 호흡곤란, 천식악화, 설사, 구강건조, 소화불량, 연하곤란, 입술 작열감, 구역, 미각이상, 소양증, 발진, 다한증, 두드러기, 혈관신경부종, 근육경련, 근육통, 성장지연, 신장염, 하지부종, CRP증가, 혈소판 증가, 유

알레르기가 있는환자, 갈락토오스 불내인성, 유당분해효소 결핍증, 포도당-갈락토오스 흡수장애 경우

**신중투여:** 중증심혈관계 질환자, 폐결핵환자 또는 만성감염/치료되지 않은 감염환자

### 금지

이약의 성분에 과민증의 기왕력이 있는 경우

### 신중투여

이전의 전신스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자, 심혈관계질환환자: 심장부정맥, 3도 방실차단, 빈맥, 특발성 대동맥관협착증, 비후성 폐색성심근병증, 중증심장질환, 금성 심근경색, 허혈성 심장질환, 울혈성 심부전, 폐색성 혈관질환, 동맥경화증, 동맥고혈압, 동맥류 등  
QTc 간격이 연장된환자, 감작성 중독증환자, 당뇨병 및 그 병력이



전신 스테로이드제

Predisolone	소론도 정 니소론 정 등	정제	5 mg/T	5~50 mg을 1~4회로 분할 복용
Methyl prednisolone	니소론엠정 메치론 정 등	정제	4 mg/T 16 mg/T	증상에 따라 초기용량으로 1일 4~48 mg을 1~4회로 분할 복용
	솔루-메드 를 주 등	주사제	125 mg/vial 500 mg/vial	1일 125~250 mg을 1~4회에 걸쳐 정맥주사

리지방산 증가, 인슐린 증가, 케톤체 증가, 혈중코티솔 감소, 골밀도 감소, 기관지경련, 등

있는 환자: 포모테를 투여가 혈당증가를 유발할 수 있음, 크롬침화성세포증환자, 치료되지 않는 저칼륨혈증환자, 폐결핵환자

**금지**

본 약제 또는 프레드니손 과민증, 전신진균 감염, 단순/대상포진, 수두, 생백신 투여환자

**신중투여**

유효 항균제가 존재하지 않는 감염증, 소화성 궤양, 단순 포진성 각막염, 정신병, 결핵질환, 후방백내장, 녹내장, 고혈압, 중증무기력증, 고령자

부종, 나트륨 저류, 칼륨 손실, 저칼륨알칼리혈증, 울혈성심부전, 고혈압, 근무력증, 대퇴골 및 상완골 말단의 무균성 괴사, 스테로이드성 근병증, 골다공증, 척추압박골절, 관절통, 간효소증가, 구역, 구토, 식욕부진, 식욕항진, 소화성 궤양, 궤장염, 궤양성 식도염, 창상치유 지연, 안면 홍반, 발한 이상, 점상출혈, 반상출혈, 자반, 여드름, 다모, 탈모, 색소침착, 경련, 현기증, 두통, 불면, 우울증, 쿠싱증후군, 월경이상, 소아성장억제, 부신기능부전, 백내장, 녹내장, 망막장애, 안구돌출



## VII COPD 흡입 약제 사용법

본 부록에서 사용하는 그림 및 내용에 대한 저작권은 회사에 있으며, 회사에서 사용 동의한 내용만을 게재하였습니다. 본 지침 기술팀과 회사와는 어떤 이해관계도 없으며, 기술 순서는 흡입기 형태에 따랐으며, generic formula는 제외하였습니다.

### 1. 건조분말흡입기 (dry power inhaler, DPI)

#### 1) 흡입 지속성 항콜린제/지속성 베타2 작용제 복합제 (long acting muscarinic antagonist/long acting $\beta$ agonist, LAMA/LABA)

상품명	성분명	용법
아노로 엘립타, Anoro ellipta	Umeclidinium / Vilanterol	1일 1회
조터나 브리즈헬러, Xoterna breezhaler	Glycopyrronium / Indacaterol	1일 1회
듀어클리어 제뉴에어, Duaklir genuair	Acidinium / Formoterol	1일 2회

#### (1) 아노로 엘립타

올바른 엘립타 흡입기 사용을 위한 안내서

### 하루 한번 흡입하는 아노로 엘립타 사용법



1 열고  
‘딸깍’소리가 날 때까지 덮개를 열고 최대한 편안하게 숨을 내쉰다.



2 마시고  
흡입구를 입술로 물고 숨을 깊게 들이마신다. 최소 3-4초간 숨을 참고, 천천히 내쉰다.



3 닫고  
덮개를 완전히 닫는다.

**! 주의사항<sup>1)</sup>**

- ✓ 손가락으로 공기구멍을 막거나 흡입기 안으로 숨을 내쉬지 마십시오.
- ✓ 약물 계수기는 한 번 흡입 시 1회씩 줄어듭니다.

의사의 별도 지시 사항 없이 약물 복용을 임의로 중단하지 마시기 바랍니다.

Reference: 1) GSK 제품 설명서

이 안내서는 아노로 엘립타를 처방받은 환자용 위해 제작되었습니다.  
 \* 위해 평가전 복용법을 자세히 읽어주세요. 의약품 사용 시 주의사항이 없거나 흡입기 사용법을 정확히 모르셨다면, 회사 또는 간호사, 약사와 상담해 주세요.  
 GSK 제품 사용 중 발생한 이상사(행부작용)은 080-901-4100 또는 lr-medical@lg-safety@gsk.com으로 보고해 주시기 바랍니다.

1) www.ellipta.co.kr

(2) 조터나 브리즈헬러

**듣고, 느끼고, 볼 수 있는<sup>1</sup>**  
**조터나™ 브리즈헬러®**

뚜껑

몸체

캡슐 챔버 막 흡입구

버튼

보호필름을 벗겨 깨냅니다.

절대 호일쪽을 누르지 않습니다.

**흡입기 (브리즈헬러)**                      **캡슐 꺼내기**

**!** 이 설명서는 조터나 브리즈헬러를 처방받은 환자분을 위하여 제작되었습니다.

- 이 설명서를 주의 깊게 읽고 지시사항에 따라 사용하시기 바랍니다.
- 문의사항이 있으시면 의사나 약사에게 문의해주시시오.

- 캡슐 준비: 분리선을 따라 플라스티 한 개를 분리한 후 보호필름을 벗깁니다. 이때, 캡슐을 호일쪽으로 누르지 않도록 합니다.
- 캡슐 꺼내기: 흡입하기 직전에 반드시 마른 손으로 캡슐을 플라스티에서 꺼냅니다.
- 가끔 캡슐의 작은 조각이 입으로 들어가 이 조각이 느껴질 수 있지만, 이는 삼키거나 흡입하여도 인체에 무해합니다.
- 흡입 후 짧은 기침을 하는 경우가 가끔 있으나, 우려하지 않아도 됩니다.

Reference: 1. 조터나 제품 허가서

**조터나™ 브리즈헬러® 흡입 시 올바른 사용법으로 더 큰 효과를 볼 수 있습니다!**

**1** 약물을 흡입기에 장착합니다.

흡입구를 짚어 브리즈헬러를 열고, 캡슐을 챔버에 넣습니다. 이후 "딱!" 소리가 나도록 흡입구를 닫습니다.

**3** 약물을 흡입합니다.

흡입 시 캡슐이 회전하는 소리가 들립니다. 흡입 후에는 최소 5-10초 또는 편안하게 숨을 참을 수 있는 한 오래 숨을 참습니다.

**2** 양쪽 버튼을 눌러 캡슐을 뚫습니다.

양쪽 버튼을 동시에 한 번만 눌러 캡슐을 뚫습니다. 여러 번 누를 경우, 캡슐이 부서져 흡입 시 조각이 느껴질 수 있습니다. 그리고 손을 돌려 몸체를 잡습니다.

**4** 빈 캡슐을 확인합니다.

흡입 완료 후, 빈 캡슐을 챔버에서 꺼냅니다.

### (3) 듀어클리어 제뉴에어

#### 흡입시 꼭 확인하세요!

제뉴에어는 흡입여부를 소리와 색으로 알려줍니다.

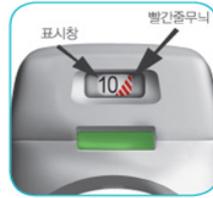


· 정상적으로 흡입이 완료되면, 녹색에서 적색으로 바뀝니다.

· 흡입시 '딱' 소리가 납니다.

#### 남은 용량 표시창

- 10단위로 떨어집니다.  
(60, 50, 40, 30, 20, 10, 0)
- 빨간색 줄무늬가 보이면, 마지막 용량이 가까워졌음을 의미하므로 새로운 약을 준비해야 합니다.



#### 잠김 장치

- 마지막 용량 사용시, 파란색 버튼이 아래로 눌러 잠깁니다.
- 마지막 용량은 잠김상태에서 흡입 가능합니다.



**1단계 준비.** 녹색 버튼을 완전히 아래로 눌렀다가 뺍니다. 흡입하기 전에 숨을 편안하게 내쉽니다.



· 수평으로 들고 버튼을 누릅니다.  
(옆에 휘잡아서 누르면 안됩니다.)



· 누른 손을 뺍니다.



· 적색창에서 녹색창으로 바뀝니다.

**2단계 흡입.** 흡입구에 입술을 밀착시키고 강하고 깊게 흡입합니다. 입을 떼 후 길게 숨을 참고, 코로 천천히 숨을 내쉽니다.



· 깊게 들이마십니다.



· 누르면 안됩니다.



· 녹색창에서 적색창으로 바뀝니다.

## 2) 지속성 항콜린제 (long acting muscarinic antagonist, LAMA)

상품명	성분명	용법
스피리바 핸드헬러, Spiriva handihaler	Tiotropium bromide	1일 1회
인크루즈 엘립타, Incruse ellipta	Umeclidinium bromide	1일 1회
에클리라 제뉴에어, Eklira genuair	Acclidinium bromide	1일 2회

### (1) 스피리바 핸드헬러

**스피리바<sup>®</sup> 사용방법**  
(티오프로피움) **Check List**

1. 흡입기 뚜껑을 엽니다.

2. 흡입구를 엽니다.

3. 스피리바 캡슐을 흡입기 중앙에 넣습니다.

4. 흡입구를 "딱" 소리가 날 때까지 닫습니다.

5. 녹색의 천공 단추를 눌렀다가 놓아 캡슐이 구멍을 뚫습니다.

6. 숨을 모두 내쉽니다.

7. 흡입구를 문고 숨을 깊게 들이 마십니다. 입을 떼고 5~10초간 숨을 참은 후 천천히 내쉽니다.

8. 다시 한 번 숨을 모두 내쉽니다.

9. 흡입구를 문고 숨을 깊게 들이 마십니다. 입을 떼고 5~10초간 숨을 참은 후 천천히 내쉽니다.

10. 흡입기를 문고 캡슐을 버립니다.

**Check한 부분을 중점적으로 복약지도 해 주십시오.**

초음 사용자 **yes**  
처음 사용하는 분에게는 모든 과정을 복약지도 해주세요.

**흡입기 사용법**

1. 천이 열리는 한 달에 한번 청소합니다.
2. 흡입기 뚜껑 및 흡입구를 7번 세척하고, 천이 열리는 한 달에 한번 씩 세척을 권장합니다.
3. 따뜻한 물과 부드러운 천으로 남아있는 약물 기구를 제거하십시오.
4. 남아 있는 물을 깨끗한 수건에 닦아내고, 흡입기 뚜껑, 흡입구 본체는 알코올 용액으로 닦아내고 건조하십시오.
5. 핸드헬러를 완전히 건조시키는 데 24시간의 소요되므로, 사용 후 직후의 청소를 하여 다음 사용에 더 건강이 증진되도록 합니다.

**yes** 스피리바<sup>®</sup> 핸드헬러를 잘 사용하고 계십니다. 계속 사용법에 따라 흡입하세요.

- (2) 인크루즈 엘립타 - 아노로 엘립타와 사용 방법은 동일하다.
- (3) 에클리라 제뉴에어 - 듀아클리어 제뉴에어와 사용 방법은 동일하다.

### 3) 지속성 베타2 작용제 (long acting $\beta$ agonist, LABA)

상품명	성분명	용법
온브리즈 브리즈헬러, Onbrez breezhaler	Indacaterol	1일 1회

- (1) 온브리즈 - 조터나 브리즈헬러와 사용 방법은 동일하다.

### 4) 흡입스테로이드/지속성 베타2 작용제 (inhaled corticosteroid/long acting $\beta$ agonist, ICS/LABA)

상품명	성분명	용법
세레타이드 디스크스, Seretide diskus	Fluticasone propionate/Salmeterol	1일 2회
렐바 엘립타, Relvar ellipta	Fluticasone furoate/Milanterol	1일 1회
심비코트 터부헬러, Symbicort turbuhaler	Budesonide/Formoterol	1일 2회
포스터 넥스트할러, Foster nexthaler	Beclomethasone/Formoterol	1일 2회

#### (1) 세레타이드 250 디스크스

올바른 디스크스 흡입기 사용을 위한 안내서

## 세레타이드 디스크스 사용법

- 남은 약물의 숫자를 확인한다.
- 손잡이를 돌려 흡입구가 나오게 한다.
- 레버를 딱 소리가 날 때까지 민다.
- 숨을 끝까지 내쉰다.
- 흡입구를 수평으로 물고 강하고 깊게 들이 마신다.
- 약 10초간 숨을 참은 후 천천히 내쉰다.
- 손잡이를 돌려 닫는다.
- 물로 입을 깨끗이 행군 후 뱉어내거나 양치질을 한다.

레버  
손잡이  
흡입구  
남은 횟수 확인 창

✓ 질병 및 치료에 관한 자세한 사항은 의사선생님과 상담해주세요.  
의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 합니다.

- (2) 렐바 100 엘립타 - 아노로 엘립타와 사용 방법이 동일하다.

(3) 심비코트 160 터부헬러

## 올바른 심비코트 사용방법

### 1 뚜껑열기



왼손은 아래쪽 빨간 부분을  
오른손으로는 하얀색 몸체를 잡고  
시계 반대방향으로 돌려서  
뚜껑을 엽니다.

### 2 약물 준비하기



왼손은 몸체를 똑바로 세워 잡고  
오른손으로 빨간 부분을 잡아  
오른쪽으로 끝까지 돌린 다음



이후 왼쪽으로  
**"딱"소리가 날 때까지** 돌립니다.  
(처음 새 약물을 사용 시에는 오른쪽 끝까지 돌아가  
있으므로, 왼쪽으로 돌린 후 오른쪽으로 돌리고 다시  
왼쪽으로 "딱"소리가 날 때까지 돌립니다.)

### 3 숨 내쉬기



숨을 깊게 공기 중으로 내쉽니다.  
(주의: 흡입구를 물은 상태에서  
숨을 내쉬지 않습니다.)

### 4 세게 흡입



흡입구를 입에 물고 강하고  
세게 들이 마십니다.

### 5 숨 참기



5-10초간 숨을 참습니다.

### 6 뚜껑닫기



심비코트 뚜껑을 시계방향으로  
돌려서 닫습니다.

### 7 입 헹구기



물로 입을 깨끗이 헹구어 냅니다.

### 심비코트 흡입 횟수

아침

저녁

추가(숨이 찰 경우)

회 흡입

회 흡입

회 흡입

▶ 남은 양은 용량 표시창의 숫자로 확인하세요.

용량 표시창  
약물 장전

- 용량 표시창 숫자는 20회 단위로 바뀝니다.
- 사용 시 **빨간 바탕이 나타나기 시작하면** 병원에 가서서 처방을 받으시고 새 제품을 준비하십시오.
- 빨간 바탕에 "0"이라는 숫자가 가운데 오면 흡입할 수 있는 약물이 없음을 의미합니다.

- 필요 없이 손잡이를 돌릴 경우에는 용량 표시창이 이동하므로 정확한 남은 양을 파악하기 어려우니 주의하십시오.

- ▶ 심비코트를 흔들 때 나는 소리는 방습제 소리이므로 터부헬러에 남아있는 약물과는 관계가 없습니다.
- ▶ 심비코트는 미세한 분말이기 때문에 흡입 시 약물의 맛이나 느낌이 없을 수도 있으나 설명된 사용 방법에 따르기만 하면 약물은 흡입되게 되어 있습니다.

#### (4) 포스터 넥스트할러

## 포스터® 넥스트할러 사용법

사용법 '열고-흡입하고-닫는' 간편한 3단계 흡입방법

**열고** → **흡입하고** → **닫기**

- 1** '딸깍' 소리가 날 때까지 덮개를 열고 숨을 최대한 내십니다.
- 2** 흡입구를 입술로 들고 '딸깍' 소리가 날 때까지 숨을 깊게 들이 마십니다. 5~10초간 숨을 참고, 천천히 내십니다.
- 3** 덮개를 닫으면서 잔량이 1회 줄어드는 것을 확인합니다.

**주의사항** 흡입기 사용 후에는 반드시 물로 입안을 헹궈 줍니다

흡입 확인법 다음과 같은 방법으로 흡입을 제대로 했는지 확인할 수 있습니다.

- 흡입 시 모든 용량을 흡입하면 '딸깍' 소리가 납니다.
- 흡입 후 덮개를 닫을 때 용량이 1회 감소합니다.
- 약물 특유의 맛을 느낄 수 있습니다.

## 2. 정량분무흡입기(metered dose inhaler, MDI)

상품명	성분명	용법
심비코트 라피헬러, Symbicort rapihaler	Budesonide/Formoterol	1일 2회
포스터, Foster	Beclomethasone/Formoterol	1일 2회

### 1) 심비코트 라피헬러

Symbicort Rapihaler® 사용설명서

1



라피헬러를 5초간 잘 흔들어줍니다.

2



뚜껑의 양쪽을 잡고 누르면서 당겨 엽니다.

3



흡입하기 전 숨을 편안하게 끝까지 내줍니다.

4



흡입구를 입에 물고 숨을 천천히 들이키면서 라피헬러의 뒷부분을 눌러줍니다.

5



흡입 후 5~10초 간 숨을 참은 후 코로 숨을 천천히 내줍니다.

6



두번째 흡입 시 1~5번의 과정을 반복합니다.

7



사용 후 라피헬러의 뚜껑을 닦아줍니다.

8



사용 후 입을 헹구줍니다. 이때 입을 헹군 물을 마시지 않습니다.

☑ 사용시 주의사항

- 1 라피헬러 흡입구를 향하여 숨을 내쉬지 않습니다.
- 2 라피헬러를 물에 씻지 않습니다. 흡입구 주변을 마른 티슈를 사용하여 닦아줍니다.
- 3 처음 사용하거나 일주일 이상 사용하지 않았을 경우 잘 흔들어서 공중에 2~3회 분사 후 사용합니다.

### 2) 포스터



## 포스터 사용설명서



1. 흡입기 뚜껑을 엽니다.



2. 흡입구가 아래쪽으로 가도록 잡습니다. (자세)

\*손힘이 약한 분의 경우 두 손으로 흡입기를 잡으세요.



3. 천천히 길게 숨을 끝까지 내줍니다.



4. 흡입구를 가볍게 문집니다. (깨끗하지 않도록 주의)



5. 서서히 숨을 들이쉬면서 동시에 흡입기의 뒷부분을 눌러 약물을 천천히 흡입합니다.



6. 흡입구를 떼고 약 10초간 숨을 참은 후 천천히 숨을 내줍니다. (숨을 참는 동작은 흡입한 약물이 코나 입으로 다시 나오지 않고 폐속으로 잘 들어가도록 합니다.)

한번 더 흡입하는 경우 약 30초 후 3번 동작부터 다시 반복합니다.

\*주의사항

- 포스터를 한번 더 흡입 시 약 30초 후 같은 동작을 반복합니다.
- 사용 후에는 반드시 물로 입안을 헹구어 내거나 양치질을 해야 합니다.

197

### 3. 소프트 미스트 흡입기(soft mist inhaler)

상품명	성분명	용법
스피리바 레스피맷, Spiriva respimat	Tiotropium bromide	1일 1회
바헬바 레스피맷, Vahelva respimat	Tiotropium/Olodaterol	1일 1회

## 바헬바™ 레스피맷® 흡입기 사용 방법

### TURN 돌리고 1

녹색뚜껑이 닫힌 상태에서 투명 몸체를 문고리 돌리듯이 오른쪽 방향으로 '딸깍' 소리가 날 때까지 반 바퀴 돌려줍니다.



매일 같은 시간대에  
“1일 1회, 1회당 2번 분사”



### PRESS 누르고 3

천천히, 깊게 숨을 내쉬 후,  
흡입기의 흡입구 끝 부분을 입술로 감싸 물립니다.  
흡입구 아래 회색의 억제방출버튼을 누르면서  
입으로 숨을 천천히 깊게 들이 마십니다.  
입술을 흡입구에서 떼 상태에서  
10초 정도 숨을 참았다가 천천히 내 쉽니다.



### OPEN 열고 2

흡입기 뒷면에 달려 있는  
녹색뚜껑을 완전히 열어줍니다.



# 바헬바™ 레스피맷® 흡입기 조립법

흡입기 처음 사용 시 이렇게 조립해 주세요!

**①** 녹색뚜껑이 닫힌 상태에서 안전 잠금 장치를 누르고 하부의 투명 몸체를 빼주세요.



**②** 카트리지의 좁은 쪽을 '딸깍' 소리가 날때까지 흡입기에 끝까지 밀어 넣고 단단히 고정해 주세요.



**③** 투명 몸체를 다시 끼우고 한 번 끼운 카트리지는 다시 빼내지 마세요.



**④** 녹색뚜껑이 닫힌 상태에서 라벨에 표시된 빨간색 화살표 방향으로 '딸깍' 소리가 날 때까지 투명 몸체를 반 바퀴 돌려주세요.



**⑤** 흡입기 윗면에 닫혀 있는 녹색 뚜껑을 완전히 열어주세요.



**⑥** 흡입기를 땅으로 향하게 하여 억제방출버튼을 눌러주세요. 녹색뚜껑을 다시 닫고 분사물이 보일 때까지 4, 5, 6번 과정을 세 번 더 반복해주세요.



▶ 처음 사용 시, ④~⑥번 3회 반복

## 바헬바™ 레스피맷® 흡입기 구조 설명



## 참고문헌

1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *The European respiratory journal* 2005;26:153-61.
2. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal* 2005;26:319-38.
3. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal* 2005;26:948-68.
4. Kim SH, Lee YD, Lee JY, Cho Y, Na DJ, MS H. The role of FEV6 in the diagnosis of obstructive airway disease for the old age. *J Korean Geriatr Soc* 2006;10:125-40.
5. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest* 2009;135:991-8.
6. Bellia V, Sorino C, Catalano F, et al. Validation of FEV6 in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax* 2008;63:60-6.
7. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6. *The European respiratory journal* 2006;27:378-83.
8. Melbye H, Medbo A, Crockett A. The FEV1/FEV6 ratio is a good substitute for the FEV1/FVC ratio in the elderly. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2006;15:294-8.
9. Kishi H, Shibata Y, Osaka D, et al. FEV6 and FEV1/FEV6 in Japanese participants of the community-based annual health check: the Takahata study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2011;50:87-93.
10. Morris ZQ, Huda N, Burke RR. The diagnostic importance of a reduced FEV1/FEV6. *Copd* 2012;9:22-8.



## 용어정리





## 진료지침에서 사용한 용어 및 그에 상응하는 동의어

지침용어	의학용어 <sup>5</sup> 판	영어	동의어1	동의어2	동의어3
50%정상예측치		50% predicted value	50%예측값	50%정상예측치	
air trapping	공기걸림	air trapping	공기포획	공기잡이, 공기 걸림, 공기 가둠	
CAT		CAT, COPD assessment test			
COPD	만성폐쇄폐질환	COPD	만성폐쇄성폐질환		
CT	컴퓨터단층촬영(술)	CT, computed tomography	전산화단층촬영		
FEV1		FEV1, forced expiratory volume in one second	1초간 강제호기량	1초간 노력성 호기량	1초간 최대노력 성호기량
FVC	강제폐활량	FVC, forced vital capacity	노력성폐활량	최대 노력성 폐활량	
genome wide association	전장유전체 연관분석	genome wide association			
ICS/LABA 복합제		ICS/LABA combination			
nasal prong		nasal prong	비관		
PDE4억제제		PDE4 inhibitor			
PPI	양성자펌프억제제	proton pump inhibitor	수소펌프저해제		
tachyphylaxis	빠른내성, 빠른면역화	tachyphylaxis	속성내성		
가래	가래	sputum	객담		
갑년		pack years	갑년		
결핵성파괴폐		TB destroyed lung	결핵성 파괴폐		
경구스테로이드		oral steroid	경구스테로이드		
교차비	교차비, 승산비	odds ratio			
기계환기		mechanical ventilation			
기관지확장제	기관지확장제	bronchodilator			
기도 내 플러그		luminal plug	기도 내 플러그	기도 내 마개	
기도폐쇄	기도폐쇄	airway obstruction			
기류제한		airflow limitation	기류제한		
기포절제술		bullectomy	기포절제술		
네블라이저		nebulizer	분무기		
늑간	갈비사이공간	intercostal	늑간		
당뇨병	당뇨병	diabetes mellitus			
대응비	대응비	odds			
대치요법	대치요법	replacement therapy			

지침용어	의학용어5관	영어	동의어1	동의어2	동의어3
동적 과다팽창	동적 과다팽창	dynamic hyperinflation	동적 과팽창		
만성염증		chronic inflammation			
맥박산소측정		pulse oxymetry			
메타분석	메타분석	meta-analysis			
메틸잔틴	메틸 크산틴	methylxanthine	메틸잔틴		
베타2작용제	베타2작용제	beta-2 agonist			
베타차단제	베타차단제	beta blocker			
벤투리마스크		venturi mask	벤투리 마스크		
병합요법	병합요법	combination therapy			
부담	짐, 부하	burden	(사회 경제적)영향	손실	부담
부분작용제		partial agonist			
분말흡입기		dry powder inhaler	분말흡입기		
비교위험도	비교위험도	relative risk			
비용-효과	비용-효과	cost-benefit			
비후		hypertrophy			
산소요법	산소요법	oxygen therapy	산소치료		
산증	산증	acidosis			
산혈증	산혈증	acidemia			
상담		counseling	카운슬링	상담	
세포독성T세포	세포독성 T세포	cytotoxic T cell	세포 독성 T 림프구		
소기도질환	소기도 질환	small airway disease		소기도 병변	
속효성		short-acting			
심부전	심장기능상실, 심부전	heart failure			
심혈관질환	심(장)혈관질환	cardiovascular disease	심장혈관질환		
악화, 급성악화	악화	exacerbation	급성악화		
압력손상	압력손상	barotrauma			
약물요법	약물요법	drug therapy			
엘라스틴	탄력소, 엘라스틴	elastin			
용량반응	용량반응	dose-response	용량반응		
위험인자		risk factor			
이환율	이환율, 이환	morbidity			
잔기량	잔기량, 남은공기량	residual volume			
장애보정생존년		DALY (disability-adjusted life year)	장애보정생존년		
정량흡입기	계량흡입기	meter-dose inhaler	정량흡입기		
정신사회적 중재		psychosocial intervention	정신사회적 중재		
중재	중재	intervention			

지침용어	의학용어5판	영어	동의어1	동의어2	동의어3
증식		hyperplasia			
지속성항콜린제	지속성뮤스카린대항제	LAMA	흡입용 지속성 항콜린제		
지속성베타작용제	지속성베타작용제	LABA	흡입용 지속성 베타-2 교감신경 항진제		
총폐용량	총폐용량, 온허파용량	total lung capacity			
최대호기유량	최대날숨유량	peak expiratory flow	최대호기유량		
추가요법		add-on therapy	추가요법		
코크란리뷰		Cochrane review			
탄성반동	탄성반동	elastic recoil			
테오필린	테오필린	theophylline			
트레드밀	답차, 트레드밀	Treadmill			
폐기능검사	폐기능검사	pulmonary function test			
폐용적		lung volume	폐용적		
폐용적축소수술		lung volume reduction surgery	폐용적축소수술		
폐용적축소술	폐용적축소술	lung volume reduction			
폐활량계	폐활량계	spirometer			
폐활량측정법	폐활량측정법	spirometry	폐활량측정		
허약	위약, 쇠약, 허약	weakness			
허혈성심장질환	허혈심장병	ischemic heart disease	허혈성심장질환		
혈류역학적		hemodynamic			
확산능	확산능	diffusing capacity			
환기/관류 불균형		V/Q mismatching			
흡기용적	들숨용적, 흡기용적	inspiratory capacity			
흡입보조기		spacer	흡입보조기		
흡입스테로이드		inhaled corticosteroid, ICS	흡입스테로이드	흡입용 스테로이드	





---

2018년 개정 지침과  
2014년 지침의 차이점





# 2018년 개정 지침과 2014년 지침의 차이점

2018년 개정 지침은 2014년 지침과 달리 아래와 같은 내용도 보완하여 새롭게 개정하였다.

2014년 개정지침장		2018년 개정후 문장		비고
쪽	소제목	쪽	소제목	
3	COPD의 정의와 기관	3	I. COPD의 정의와 기관	문구 수정 "안전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 기도와 폐실의 이상에 의해 발생하며 예방과 치료 가능하다. 매우 흔한 질환이기 때문에 전 세계적으로 심각한 사회 경제적 영향을 미친다. 급성 악화가 자주 발생하고 정상인에 비해 동반질환이 흔하여 COPD의 중증도와 예후에 영향을 미친다."
3		3		문구 추가 "하지만 <b>만성 호흡기 증상이 기류제한이 발생하기 전 나타날 수 있으며 급성 증상 악화 발생과 관련이 될 수</b> 있다는 것을 인지하고 있어야 한다. 또한 만성 호흡기 증상이 폐활량 검사가 정상인 사람에서도 나타날 수 있으며, <b>기류 제한이 없는 흡연자에서도 폐기종이나 기도 벽 비후, gas trapping으로 나타나는 폐 질환의 구조적 변화가 상당한 정도로 나타날 수 있다.</b> "
4	COPD의 의학-유병률	4	II. COPD로 인한 사회 경제적 부담과 역할 -1. COPD의 유병률	그림 교체 그림1-1 COPD에서 기류제한 발생 기전 - 식재 그라나 Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) 나 기타 다른 대규모 역학 연구에 의하면 COPD 환자는 2010년 3억 8천만명으로 추정되며 전 세계 유병률은 11.7% 정도로 평가된다. <sup>9</sup> 그리고 최근 2010년에 개정된 Global Burden of Disease (GBD)에서는 전세계적으로 3억 2천 8백만명의 COPD 환자가 있으며 이중 1억 6천 8백만명이 남성이며 1억 6천만 명이 여성이라고 보고하고 있다. <sup>10</sup> . . . 일년에 3백만명이 전세계에서 COPD로 사망하고 있다. <sup>11</sup> .
4	COPD의 의학-유병률	5		문구 추가 한국의 경우 비흡연 COPD의 가장 중요한 요인은 결핵과 전신 이다. <sup>18</sup> 결핵 과거력은 기도의 폐쇄와 제한성 폐 기능 변화와 관련이 있기 때문에 결핵이 흔한 지역에서는 폐기는 저하와 폐쇄성 폐질환의 중요한 원인으로 생각해야 한다"
4	COPD의 의학-유병률	5		문구 추가 2015년 국민건강영양조사에 의하면 40세 이상 성인에서 폐활량 검사에서 기관지 확장제 사용 전 FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7 이하 기준으로 기도 폐쇄가 있는 사람의 비율은 2015년 13.4%로서 2008년 13.4%과 비교하여 큰 변화가 없었으며, 남성 21.6% 여성 5.8%, 70세 이상에서는 남성 51.7%, 여성 13.6%로서 남성, 고령에서 COPD 유병률이 높다. 흡연율과 저소득층에서 유병률이 약간 더 높은 것으로 나타났다. <sup>21</sup> .

2014년		2018년		비고
쪽	소재목	개정문장	개정후 문장	
3	COPD의 정의와 기관	“비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성 염증에 의한 기도 폐쇄를 손상으로 인해 발생한다. 만성 염증의 가장 중요한 원인은 흡연이지만 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의해서도 생길 수 있다. 매우 흔한 질환이기 때문에 심각한 사회 경제적 영향을 미치며 일반적으로 계속 진행되지만 예방과 치료 가능하다. 급성 악화가 자주 발생하고 정상인에 비해 동반질환이 흔하여 COPD의 중증도와 예후에 영향을 미친다.”	“안전히 회복되지 않는 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 기도와 폐쇄의 이상에 의해 발생하며 예방과 치료 가능하다. 매우 흔한 질환이기 때문에 전 세계적으로 심각한 사회적 영향을 미친다. 급성 악화가 자주 발생하고 정상인에 비해 동반질환이 흔하여 COPD의 중증도와 예후에 영향을 미친다.”	문구 수정
3			하지만 <b>만성 호흡기 증상이 기류제한이 발생하기 전 나타날 수 있으며 급성 증상 악화 발생과 관련이</b> 될 수 있다는 것을 인지하고 있어야 한다. 또한 만성 호흡기 증상이 폐활량 감소가 정상인 사람에서도 나타날 수 있으며, <b>기류 제한이 없는 흡연자에서도 폐기종이나 기도 벽 비후, gas trapping으로 나타나는 폐 질환의 구조적 변화가 상당한 정도로 나타날 수 있다.</b>	문구 추가
4	COPD의 역학·유병률	그림 1-1 COPD에서 기류제한 발생 기전 - 식재	GOLD 2017 fig 1-1로 대체	그림 교체
4	COPD의 역학·유병률		그러나 Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) 나 기타 다른 대규모 역학 연구에 의하면 COPD 환자는 2010년 3억 8천만명으로 추정되며 전 세계 유병률은 11.7% 정도로 평가된다 <sup>9</sup> . 그리고 최근 2010년에 개정된 Global Burden of Disease (GBD)에서는 전세계적으로 3억 2천 8백만명의 COPD 환자가 있으며 이중 1억 6천 8백만명이 남성이며 1억 6천만 명이 여성이라고 보고하고 있다 <sup>10</sup> . 일년에 3백만명이 전세계에서 COPD로 사망하고 있다 <sup>11</sup> .	문구추가
4	COPD의 역학·유병률		한국의 경우 비흡연 COPD의 가장 중요한 요인은 결핵과 천식이다 <sup>18</sup> . 결핵 과거력은 기도의 폐쇄와 제한성 폐 기능 변화와 관련이 있기 때문에 결핵이 흔한 지역에서는 폐기는 저하와 폐쇄성 폐질환의 중요한 원인으로 생각해야 한다”	문구 추가
4	COPD의 역학·유병률		2015년 국민건강영양조사에 의하면 40세 이상 성인에서 폐활량 검사에서 기류제한이 있는 성인 FEV1/FVC < 0.7 이하 기준으로 기도 폐쇄가 있는 사람의 비율은 2015년 13.4%로서 2008년 13.4%와 비교하여 큰 변화가 없었으며, 남성 21.6% 여성 5.8%, 70세 이상에서는 남성 51.7%, 여성 13.6%로서 남성, 고령에서 COPD 유병률이 높다. 농어촌과 저소득층에서 유병률이 약간 더 높은 것으로 나타났다 <sup>21</sup> .	문구 추가

2014년		2018년		비고
쪽	소재목	개정문장	개정후 문장	
5	COPD의 의학-이환율		2015년 국민건강영양조사에서도 COPD로 진단받은 적이 있던 사람은 2.8%, 치료 받은 적이 있는 사람은 1.6%에 불과하며 그 동안의 노력에도 불구하고 한국에서의 COPD 인지도는 증가하지 않았으며 아직도 많은 환자가 진단과 치료가 되지 않은 상태로 있다는 것을 알 수 있다 <sup>17,21</sup> .	문구 추가
5	COPD의 의학-사망률		WHO의 평가에 의하면 6천 5백만 명의 중등도 이상의 COPD 환자가 있으며 2015년에는 COPD는 주요 사망 원인 4위로서 321만 명의 환자가 COPD로 인해 사망하여 이는 전체 사망의 5.6%를 차지하는 것으로 보고하고 있다. 90% 이상의 COPD 사망은 자살 또는 중간 소득 국가에서 발생한다. 2030년에는 COPD는 주요 사망원인 3위로 올라갈 것으로 예상되며 그와 관련된 질환으로 약 450만 명이 사망할 것으로 예상된다.	문구 추가
5	COPD의 의학-사망률		COPD의 연령 표준화 사망률은 22.9% (20~25.4)로 감소하였으나 총 사망은 2005년과 2015년 사이 유의하게 감소하지 않았다 <sup>22</sup> .	문구 추가
5	COPD의 의학-사망률		2015년 우리나라 통계청 자료에 의하면 10대 사망원인 중 만성 하기도 질환은 악성 신생물 (암), 심장 질환, 뇌혈관 질환, 폐렴, 고의적 자해(자살), 당뇨병에 이어 7위를 차지하고 있으며 10년 전에 비해 사망원인 순위가 8위에서 7위로 상승하였다. 만성 하기도 질환은 2005년 10만 명당 15.5명이 사망하였으나 2015년에는 14.8명이 사망하였으며 총 7,538명이 사망하였다.	문구추가
5	COPD의 의학-4. COPD로 인한 부담 1) 경제적 부담		2013년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 COPD로 인한 총 사회적 비용은 142만 명 환자에 대해 4억 4000만 달러가 지불된 것으로 추정된다. COPD의 직접 의료 비용은 2억 1400만 달러로서 인원 비용 9600만 달러, 외래치료 비용 7600만 달러, 약물 비용 4100만 달러로 이루어져 있다. 2013년 COPD로 인한 사망과 이환으로 인한 총 간접 비용은 1억 8200만 달러로 추정된다 <sup>23</sup> . 2008년에서 2013년 동안 COPD로 치료받고 있는 환자는 13.9% 증가하였는데 같은 기간 COPD 약물 비용은 78.2%로 증가하였다 <sup>24</sup> .	문구와 참고문헌 추가

2014년		2018년		개정후 문장		비고	
쪽	소제목	개정전문장	쪽	소제목	개정후 문장	쪽	비고
6	COPD의 역학-사회적 부담		7	II. COPD로 인한 사회경제적 부담과 역할 4. COPD로 인한 부담 2) 사회적 부담	2012년 한국 질병 부담 연구에 의하면 COPD의 10만 명당 DALYs는 1,305년 비진염성 결핵의 DALYs 중 6.21%를 차지했다. <sup>34</sup> 수명 손실년수(years of lost life, YLL)란 특정 원인에 의해 정상적으로 살 수 있는 나이를 얼마나 채우지 못하고 죽었는지를 측정하는 수치이며, 질병 손실년수(years lived with disability, YLD)는 질병으로 잃은 건강 년수이다. COPD는 남자의 경우 10만 명당 YLL 10위이며, YLDs 3위이다. 여성의 경우 10만 명당 YLL 13위, YLDs 3위를 차지하고 있어서 COPD로 인한 사망도 심각한 사회경제적 영향을 미치지만 장애로 인한 영향이 더 심각한 것을 알 수 있다. <sup>34</sup>	문구 추가	
6	질환 발생 및 진행에 관여하는 인자		8	III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자	GOLD 2017 Fig. 1-2 추가	그림 추가	
6	질환 발생 및 진행에 관여하는 인자	흡연력이나 환경적인 위험인자 노출이 개인마다 다르고, 성별에 따라서도 다를 수 있기 때문이다. 위험인자에 노출되는 시간은 수명이 길어질수록, 즉 고령일수록 많아질 것이다. 사회경제적 수준은 폐 성장과 관련있는 출생아의 몸무게(저체중아)에도 영향을 미칠 수 있다.	7		물론 흡연자인 COPD 환자에 비하여, 만성기류장애를 가진 비흡연자에서 증상이 더 작고 전신염증이 적다. 흥미로운 것은 만성기류장애가 없는 비흡연자보다 만성기류장애를 가진 비흡연자에서 호흡부전으로 인한, 시판물과 폐렴의 위험도가 증가하나 폐염이나 심혈관질환의 위험도 증가를 보이지 않는다. <sup>35</sup> 설명할 수 있는 이유는 흡연력이나 환경적인 위험인자 노출이 개인마다 다르고, 성별에 따라서도 다를 수 있으며 유전적인 요인이 위험인자가 COPD 발병에 영향을 미치는 데 관여할 수 있기 때문이다. 위험인자에 노출되는 시간은 수명이 길어질수록, 즉 고령일수록 많아질 것이다. 흡연이 미치는 영향과 함께, 과거에는 FEV1의 상대적인 급속한 감소가 COPD의 진행에 중요한 영향을 준다고 알려져 왔으나 <sup>40</sup> 최근 외국의 대규모 코호트의 연구결과에서 급속한 FEV1의 감소가 없더라도 젊은 나이에 FEV1이 감소 되어 있으면 COPD로 진행할 수 있다고 보고 되었다. 사회경제적 수준은 폐 성장과 관련 있는 출생아의 몸무게 (저체중아)에도 영향을 미칠 수 있다.	문구와 참고문헌 추가	
7	질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -2. 나이와 성별	담배의 영향에 대한 외국 보고에서는 여성이 더 취약한 것으로 일부 보고되고 있다. <sup>64,66</sup> .	8	III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -2. 나이와 성별	최근 동물과 사람 조직 검체를 이용한 연구에서 비슷한 흡연력에도 불구하고 남자보다 여자에서 소기도결핵이 더 많이 발생하는 것이 보고되었다. <sup>67,68</sup>	문장 끝에 문구와 참고문헌 추가	
7	질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -3. 폐 성장과 발달	일부 연구에서는 어린 시절의 호흡기 감염이 폐기능에 영향을 미친다고 보고하였다. <sup>60</sup> .	9	III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -3. 폐 성장과 발달	최고의 시로 다른 세계의 전향적 코호트를 대상으로 한 연구에서 COPD가 발생한 군의 50%는 시간에 따라 FEV1의 급속 악화에 의하였으며 나머지 50%는 비정상적인 폐 성장과 발달이 연관있다고 보고하였다. <sup>61</sup>	문장 끝에 문구와 참고문헌 추가	

2014년		2018년		비고	
쪽	소제목	개정전문장	개정후 문장		
7	질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -4. 외부 유해물질 2) 직업성 분진과 화학물질	7 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -4. 외부 유해물질 2) 직업성 분진과 화학물질	9 III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -4. 외부 유해물질 2) 직업성 분진과 화학물질	미국흉부학회(American Thoracic Society)의 보고에 의하면, 흡연과 연령을 보정하더라도, 탄광부, 채석작업자, 터널 작업자, 콘크리트 작업자 근무기간은 점진적인 폐기능 감소와 관련있다(FEV1: -7~8 mL/year)(67). 장기적인 직업적 유해인자 노출로 인한 폐기능 감소는 COPD 진단으로 이어지게 된다. 스웨스의 SAPALDIA 코호트연구(18~62세, 4,267명)에서 중등도이상의 COPD가 이러한 직업적 노출 정도와 관련이 있음을 보여주었는데, 직업적인 노출물체에 의한 COPD발생은 흡연자에서 31~32%, 비흡연자에서 43~56%를 차지하였다 <sup>68</sup> . 이러한 결과, 10~20% COPD 환자에서 호흡기증상이나 폐기능 저하가 직업적 노출과 관련 있다는 미국흉부학회(American Thoracic Society) 보고에 비해 다소 높기는 하지만	수정 및 추가
7	질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -4. 외부 유해물질 3) 실내 외 대기 오염	그러나, 이외의 다른 실외 대기 오염이 COPD를 일으키는지 명확하지 않다	9 III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -4. 외부 유해물질 3) 실내 외 대기 오염	그러나, 이외의 다른 실외 대기 오염이 COPD를 일으키는지 명확하지 않다. 그러나 대기오염이 폐의 상술과 발물에 중요한 역할을 하는 증거가 있다. 그 예로 이산화질소와 PM 2.5 의 미세 먼지가 가장 높은 곳에 사는 소아들의 폐기능을 가장 낮은 곳에 사는 소아들과 비교하였을 때 거의 5 배의 폐기능 감소가 관찰되었다 <sup>69</sup> . 중요한 것은 이산화질소와 PM 2.5 의 미세먼지가 감소하면 자체된 폐성장이 현격하게 완화되었다 <sup>73</sup>	문구와 참고문헌 추가
	질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -7. 만성기관지염	또한 만성기관지염을 가진 젊은 흡연자는 COPD 발생위험도가 증가할 수 있다.	10 III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자 -7. 만성기관지염	또한 만성기관지염을 가진 젊은 흡연자는 COPD 발생위험도가 증가할 수 있으며 만성기관지염 환자는 급성악화의 횟수와 중증도가 증가한다고 보고되었다 <sup>68)(81)</sup> .	문구 수정과 참고문헌 추가
	병리, 발병 및 병태생리 2. 발병 3) 염증세포	정상 폐기능을 가진 흡연자와 비교해서 COPD 환자의 기도와 폐실질에서는 세포독성 T세포가 증가된 염증반응이 나타난다 <sup>62)(85)</sup> . 이런 세포들은 호중구 및 대식세포와 함께 염증매개물질들을 분비하고 기도, 폐실질, 폐혈관의 구조를 유지하는 세포들에 영향을 미친다 <sup>69)</sup> .	11 IV. 병리, 발병 및 병태생리 -2. 발병 3) 염증세포	말초기도, 폐실질, 폐혈관에 기식세포의 수가 증가 하며 이와 함께 활성화된 중성구와 Tc1 Th17 LC3 세포와 같은 입과 수가 증가한다. 만성적으로 천식과 동반되어 있는 경우 호산구, Th2, 또는 ILCC와 같은 세포들이 증가해 있는 경우가 있다 <sup>80)(81)</sup> . 이런 세포들은 호중구 및 대식세포와 함께 염증매개물질을 분비하고 기도, 폐실질, 폐혈관의 구조를 유지하는 세포들에 영향을 미친다 <sup>69)</sup> .	문구 수정과 참고문헌 추가
	병리, 발병 및 병태생리 2. 발병 5) 기관지 주변과 사이질 섬유화		11 IV. 병리, 발병 및 병태생리 2. 발병 5) 기관지 주변과 사이질 섬유화	<b>5) 기관지 주변과 사이질 섬유화</b> 기관지 주변 섬유화와 사이질의 염증증가가 COPD와 무증상 흡연자에서 보고되고 있다 <sup>83)(85)</sup> . 흡연자 또는 COPD 에서 보이는 기도염증을 가진 사람에서 성장인자의 과도한 분비를 보일 수 있다(96). 염증이 섬유화의 발병을 진행시키거나 기도벽 자체의 반복되는 손상이 근육과 섬유조직의 과도한 생성을 유발한다 <sup>87)</sup> . 이것은 결과적으로 폐기능이 발병하도록 진행시킬 수 있는 소기도장애 와 폐쇄에 기여할 수 있다 <sup>88)</sup> .	5) 항목 추가

2014년		2018년		비고		
쪽	소제목	개정전문장	쪽	소제목	개정후 문장	
	병태, 발병 및 병태생리 2. 병태생리	기도 내강의 병리학적 변화로 인해 발생하는 염증과 맞춤형 치료의 협착은 주로 FEV1 감소로 나타나고, 폐기종에 의한 폐실질 손상은 FEV1 감소와 가스 교환(확산능) 장애를 주로 초래한다.	12	IV. 병태, 발병 및 병태생리 -3. 병태생리	또한 기도 협착과 더불어 소기도의 감소도 보고되고 있다. <sup>100</sup>	문장 끝에 추가
17	표 2-1	(이전에 포함되지 않음)	21	표 2-1	소아기 병력 출생 시 자폐증, 소아기 호흡기 감염	
19	2. 병력	(이전에 포함되지 않음)	22	2. 병력	위험인자 제거 가능성, 특히 금연	
37	베타-2작용제		41	II. 약물 치료 -1. 기관지확장제 2) 베타-2작용제 (1) 작용기전 및 효과:	Vilanterol과 olodaterol도 24시간 지속되는 흡입지속성베타-2작동제로서 위약에 비해 폐기능과 증상을 호전시키나 <sup>27,29,31</sup> , 국내에는 아직 단독투약제로 출시되지 않았다. 흡입지속성베타-2작동제들은 흡입지속성항콜린제인 tiotropium에 비해 증상, 삶의 질, 폐기능 개선 등은 동등한 효과를 보였으나 <sup>35,36,38,39</sup> 급성악화 예방에는 낮은 효과를 보였다 <sup>34-36</sup> .	문구와 참고문헌 추가
37	표 3-1. 우리나라에서 사용 가능한 흡입기 관지확장제 종류 및 제형	지속성항콜린제 (LAMA) 약제: Tiotropium 흡입제형: 18 µg/capsule, 30 capsule/ea (DPI), 2.5 µg/dose (soft mist inhaler) 작용시간(hour): 24	41	표 3-1. 우리나라에서 사용 가능한 흡입기관지확장제 종류 및 제형	지속성항콜린제(LAMA) 약제: Tiotropium bromide 흡입제형: 18 µg/capsule, 30 capsule/ea (DPI), 2.5 µg/dose (soft mist inhaler) 작용시간(hour): 24 약제: Umeclidinium bromide 흡입제형: 62.5 µg/dose, 30 dose/ea (DPI) 작용시간(hour): 24 약제: Acclidinium bromide 흡입제형: 400 µg/dose, 60 dose/ea (DPI) 작용시간(hour): 12	문구수정 및 문구추가
37	3) 항콜린제 (1) 작용기전 및 효과	항콜린제는 무스카린성 수용체(Muscarinic receptor)에서 아세틸콜린의 작용을 방해하여 기도 확장을 유도한다. 흡입성 항콜린제는 M2 및 M3 수용체에 작용하고, 흡입지속성항콜린제인 tiotropium은 M3와 M1 수용체에 대한 선택성이 높다. 흡입성항콜린제의 기관지확장 작용시간은 8시간 정도로 흡입성항콜린제보다 길며, 흡입지속성항콜린제는 약제에 따라 12시간 또는 24시간 이상이다. Acclidinium은 적어도 12시간 이상의 작용시간을 가지고 있으며, tiotropium과 glycopyrronium은 24시간 이상의 작용시간을 가지고 있다.	42	II. 약물 치료 -1. 기관지확장제 3) 항콜린제 (1) 작용기전 및 효과:	항콜린제는 기도 평활근의 M3 무스카린성 수용체(muscarinic receptor)에 대한 아세틸콜린의 기관지 수축 효과를 차단한다. 또한 ipratropium과 oxitropium같은 흡입성항콜린제는 잠재적으로 미주신경을 통해 기관지 수축을 유발시킬 수 있는 약제성 신경 수용체 M2를 차단한다. Tiotropium, acclidinium, glycopyrronium bromide 및 umeclidinium과 같은 흡입성항콜린제는 M3 무스카린성 수용체에 대한 결합 및 M2 무스카린성 수용체의 빠른 해리를 통해 기관지 확장제의 효과 지속 시간을 연장시킨다	문구수정 및 문구추가

2014년		2018년		비고
쪽	소제목	개정문장	소제목	개정후 문장
37-38	3) 항콜린제 (1) 작용기전 및 효과	<p>흡입지속성항콜린제인 tiotropium은 급성악화와 입원의 감소, 증상 및 삶의 질 호전을 가져오며 호흡재활의 효과를 향상시킨다. 대규모 장기연구에서 기존 치료에 tiotropium을 추가하는 것이 폐기능 저하속도를 감소시킨다는 증거는 없었으며, 심혈관 위험과의 연관성은 확인되지 않았다. 다른 대규모 연구에서 tiotropium이 salmeterol보다 급성악화의 빈도를 유의하게 감소시켰다. Acicidinium 1일 2회 요법은 중증증 혹은 중증 COPD 환자에서 위약에 비하여 폐기능, 건강 상태와 호흡곤란의 개선을 보이며, 400 ug 1일 2회 요법이 200 ug 1일 2회 요법보다 좀 더 나은 위함대비 효과를 보인다. 또한 acicidinium은 tiotropium과 비슷한 수준의 안정성과 효과가 있다. Acicidinium과 glycopyrronium은 폐기능과 호흡곤란의 개선은 tiotropium과 비슷한 효과를 보이고 있지만 다른 지표들에 대해서는 많은 연구가 없다.</p> <p>② 흡입지속성제제 - tiotropium</p>	<p>무작위 대조 연구에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면 흡입지속성 항콜린제인 ipratropium의 단독 요법은 폐기능, 건강 상태, 경구 스테로이드의 필요성 측면에서 흡입지속성베타2작용제에 비해 큰 이점을 보여주지 못하였다. 흡입지속성항콜린제 중, tiotropium과 umeclidinium은 하루에 1회 투여하고, acicidinium은 하루에 2회 투여하며, glycopyrronium은 나리에 따라 하루에 1회 혹은 2회 투여한다. 흡입지속성항콜린제(tiotropium) 요법은 증상과 건강 상태를 개선 시킨다. 또한 호흡재활 효과를 향상시키고, 급성악화 및 급성악화 관련 입원을 줄여준다. 임상 시험 결과, 흡입지속성 항콜린제(tiotropium) 요법이 흡입지속성 베타2작용제 요법에 비해 급성 악화에 더 좋은 효과를 나타냈다. COPD 환자 5,993명을 대상으로 한 장기인 임상 시험은 다른 표준 치료에 tiotropium을 추가한 요법이 폐기능 감소율에 아무런 영향을 미치지 못한 것으로 보고하였다.</p> <p>② 흡입지속성제제 -tiotropium bromide, umeclidinium bromide, acicidinium bromide</p>	<p>문구수정 및 문구추가</p>
38	3) 항콜린제 (2) 우리나라에서 사용 가능한 종류, 제형, 및 용량	<p>② 흡입지속성제제 - tiotropium</p>	<p>II. 약물 치료 -1. 기관지확장제 3) 항콜린제 (2) 우리나라에서 사용 가능한 종류, 제형 및 용량(표 3-1 참조)</p>	<p>문구수정 및 문구추가</p>
38	3) 항콜린제 (3) 부작용	<p>흡입항콜린제는 전신 흡수가 미미하고 치료 용량의 범위가 넓어 상대적으로 안전하게 사용할 수 있다.</p> <p>규칙적으로 ipratropium을 사용하는 경우 심혈관계 위험을 일부 증가시킨다는 보고가 있어 추가 연구가 필요하다.</p> <p>메타분석에서 tiotropium 약물은 Handihaler가 아닌 Respimat 용기를 이용하는 경우 유의하게 사망률 증가와 관련이 있다고 보고하였다. 하지만, TIOSPR 연구에서 tiotropium dry powder inhaler와 비교하여 Respimat soft mist inhaler를 통한 tiotropium의 사용은 사망률과 급성악화의 빈도에서 차이를 보이지 않았다.</p>	<p>흡입항콜린제는 흡수가 잘 안되기 때문에 이트로핀에서 관찰되는 전신 반응이 잘 나타나지 않는다. 흡입항콜린제는 치료 용량의 범위가 넓어 상대적으로 안전하게 사용할 수 있다.</p> <p>규칙적으로 ipratropium을 사용하는 경우 심혈관계 위험을 일부 증가시킨다는 보고가 있다.</p> <p>COPD 환자를 대상으로 한 대규모 장기인 임상 시험은 표준 치료에 tiotropium을 추가한 요법이 심혈관계 위험에 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다.</p> <p>Respimat 용기를 이용한 tiotropium 약제가 안전성에 대한 우려가 있었지만, TIOSPR 연구에서 tiotropium 헥사하이드라와 비교하여 Respimat soft mist inhaler를 통한 tiotropium의 사용은 사망률과 급성악화의 빈도에서 차이를 보이지 않았다.</p> <p>다른 흡입지속성항콜린제에 대한 안전성 정보가 적지만 부작용 비율은 낮고 일반적으로 비슷하다.</p>	<p>문구수정</p> <p>문구수정</p> <p>문구추가</p> <p>문구수정</p> <p>문구추가</p>

2014년		2018년		비고	
쪽	소재목	개정문장	소재목	개정후 문장	
38	기관지확장제병합요법		43 II. 약물 치료 -1. 기관지확장제 병합 요법(combination bronchodilator therapy)	흡입지속성베타2-작용제와, 흡입지속성항콜린제가, 하나의 흡입 기포 개발되어 여러 약제가 사용되고 있다. 흡입지속성기관지 확장제 병합요법은 위약보다 폐기능을 증가시키며 <sup>62</sup> , 단일 흡입지속성기관지확장제 사용과 비교에서 폐기능 상승 효과를 나타낸다 <sup>64,65</sup> . 흡입지속성기관지확장제 병합요법은 위약이나 단일 흡입지속성기관지확장제보다 호흡근관 개선, 삶의 질 개선과 급성악화의 빈도를 감소시켰다 <sup>66-68</sup> . 급성악화의 과거력이 있는 환자들을 대상으로 한 연구에서 흡입지속성기관지확장제 병합요법은 흡입스테로이드와 흡입지속성베타2-작용제 복합 요법에 비해 급성악화를 감소시켰다 <sup>69</sup> .	문구 수정과 참고문헌 추가
39		COPD에서 흡입스테로이드 단독 제제의 용량-반응 관계 및 안정성에 대해서는 잘 알려져 있지 않아 주로 친시 연구결과를 토대로 유추하고 있으며, COPD의 국소 혹은 전신염증에 대한 흡입스테로이드의 효과도 역시 논란이 많다.	II. 약물 치료 -2. 스테로이드 1) 흡입스테로이드 (inhaled corticosteroid, CS)	COPD의 국소, 혹은 전신 염증에 대한 흡입스테로이드 단독 사용의 효과에 대해서는 증거가 부족한 실정이며 논란이 있다.	문구 수정
39		폐기능이 정상에측치의 60%인 미만인 경우 증상 호전, 폐기능과 삶의 질 향상, 급성 악화, 감소를 위해 흡입스테로이드 사용을 추가할 수 있다. 일부 환자에서는 흡입스테로이드 치료를 중지하면 다시 악화되기도 한다. 흡입스테로이드 치료는 사망률과 FEV1의 지속적인 감소를 개선하지 못하였다		일부 연구들에서 COPD에서 흡입스테로이드 단독 사용은 위약군에 비해서 폐기능 개선이나 급성악화의 감소에 효과를 보였지만 그 효과가 지속기관지확장제 단독 사용에 비해서 우월한 정도는 아니었으며 사망률의 감소에는 유의한 효과를 보이지 못하였다 <sup>69,71</sup> . 또한 장기간 흡입스테로이드 유지하였을 때 지속적인 폐기능 개선은 기대되지 못하였다 <sup>72,73</sup> .	문구 수정
39		따라서 흡입스테로이드제제의 단독 투여는 친식이 동반된 중증복중군(Overlap syndrome) 등 특수한 임상 상황으로 한정되어야 한다.		효과와 부작용을 고려할 때, COPD에서 흡입기관지확장제가 포함되지 않는 흡입스테로이드단독 투여는 전신을 동반한 중증복중군(overlap syndrome) 등 특수한 임상 상황에 한정되어야 한다.	문구 수정
39		흡입스테로이드 투여 시 부작용도 같이 고려해야 하는데 구강진균증, 심 목소리, 피부에 멍이드는 것과 폐렴의 위험이 증가할 수 있다. Budesonide, fluticasone의 콜린도아 콜린톨에 관한 영향은 현재까지 확실하지 않다. 대만과 국내에서 장기간 고용량의 흡입스테로이드 투약이 결핵 발병과 관련이 있다는 연구결과가 있으나, 후향적인 코호트연구라는 제한점이 있다.		흡입스테로이드 국소 부작용으로 구인두 진균증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 기침 등도 있다. 고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하면 전신적 부작용이 나타날 수 있으며 피부 멍, 부신 억제, 골밀도 감소 등이 있다. 또한 COPD 환자에 서 흡입스테로이드는 폐렴의 발생을 증가시킨다.	흡입스테로이드 부작용을 국소와 전신 부작용으로 나누어 기술

2014년		2018년		비고
쪽	소제목	개정전문장	소제목	개정후 문장
39		중등도 이상COPD 환자에서 ICS/LABA 복합제가 흡입지속성 베타작용제 단독치료에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시키고 급성악화를 감소시킨다 <sup>107,108</sup>	II. 약물 치료 2. 스테로이드 2) 흡입스테로이드와 지속기관지확장제의 병합 요법(ICS and long acting bronchodilator combination)	중등도 이상이고 급성 악화가 있었던 COPD 환자에서 ICS/LABA 복합제가 흡입지속성베타작용제 단독치료에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시키고 급성 악화를 감소시킨다 <sup>107,108</sup>
39		대규모 전향적 연구에서 ICS/LABA 복합제가 위약에 비해 사망을 의미있게 감소시키지는 못했다 <sup>13</sup>		사망률을 일차적 결과로 본 대규모 전향적 연구에서 ICS/LABA 복합제가 위약에 비해 사망률을 의미있게 감소시키지는 못했다 <sup>107,9</sup>
40		이후 시행된 메타분석에서는 사망률 감소를 보고하였지만 향후 연구가 필요한 상태이다 <sup>109</sup>		식제
40		ICS/LABA 복합제는 tiotropium 단독치료보다 삶의 질 향상과 폐기능과 삶의 질을 향상시켰지만 급성악화를 감소시키지는 않았다		ICS/LABA 복합제는 tiotropium 단독치료보다 삶의 질 향상과 사망률의 감소가 있었으나 급성악화의 감소는 보이지 않았다 <sup>10</sup> . 하지만 tiotropium 단독치료군에서 연구를 마치지 못하고 탈락한 환자수가 ICS/LABA 복합제군보다 유의하게 높아서 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다 <sup>109,11</sup>
40		또한 흡입스테로이드를 포함한 병합요법은 폐렴의 위험성을 증가시킨다		ICS 쪽에서 기술하기로 함.
40		ICS/LABA 복합제와 흡입지속성항콜린제 상제 요법은 tiotropium 단독치료보다 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다 <sup>45,64,68</sup>		ICS/LABA 복합제와 tiotropium 3제병합요법은 tiotropium 단독 치료보다 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다 <sup>109,97</sup> . 그러나 사망률에는 차이가 없었고, 급성악화에 관한 결과는 연구마다 다양하여 향후 더 많은 연구가 필요하다 <sup>108</sup> .
40	3) 경구용스테로이드 (oral corticosteroid)	현재까지 장기간의 경구스테로이드투여가 COPD에 도움이 된다는 연구는 없다.	II. 약물 치료 2. 스테로이드 3) 경구용스테로이드 (oral corticosteroid)	최근 연구에서 ICS/LABA 복합제와 Glycopyrronium bromide (흡입지속성항콜린제) 3제 병합요법이 tiotropium 단독치료보다 폐기능과 삶의 질을 향상시키고, 급성 악화를 감소시켰다 <sup>69</sup> . 현재까지 장기간의 경구스테로이드 투여가 인정 시 COPD에 도움이 된다는 연구는 없다.
40	3) 경구용스테로이드 (oral corticosteroid)	그 외의 부작용에 대한 전향적인 연구는 제한적이지만 기화감염, 쿠싱 증후군, 당뇨병, 부신기능 부진, 골다공증 등 일반적인 스테로이드 부작용이 발생할 것으로 예상된다		그 외의 부작용에 대한 전향적인 연구는 제한적이지만 기화감염, 쿠싱 증후군, 당뇨병, 부신기능 부진, 골다공증 등 일반적인 스테로이드 부작용이 발생할 것으로 예상되며, 영양 및 호흡 재활에도 부정적인 영향을 끼치고 <sup>92,93</sup> , 일부에서는 오히려 높은 사망률을 보일 수도 있다 <sup>94-96</sup> .

2014년		2018년		비고
쪽	소제목	개정문장	소제목	개정후 문장
40	3. Phosphodiesterase (PDE4)억제제		45	II. 약물 치료 -3. Phosphodiesterase-4 (PDE4) 억제제 1) 작용기전 및 효과
40	3. Phosphodiesterase (PDE4)억제제			최근 항염증제로 분류되는 ICS와의 병합요법에서 추가적인 약화 예방효과에 대한 연구 결과가 발표되었다. 기류제한이 중등 이상인 환자를 대상으로 ICS/LABA +/- tiotropium과 함께 roflumilast 혹은 위안을 추가한 군을 52주간 치료하였다. Roflumilast 추가 투여군에서 중등도 이상의 악화와 악화로 인한 입원률 감소 효과가 있었다. <sup>107</sup> 한편 유사한 환자군에서 시행된 다른 연구에서는 roflumilast 군에서 악화를 감소하는 경향은 보였으나 통계적 유의성에 이르지지는 못하였다. 하지만 전년도 악화가 3회 이상이거나 중증 악화가 1회 이상인 환자에서는 유의한 악화 예방효과를 보였다. <sup>108</sup>
41	관고 박스	COPD 환자에서 예방적 항생제는 권고하지 않는다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함, 근거표 5)		국내 보험기준은 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV <sub>1</sub> 값이 정상 예측치의 50% 미만인 경우 또는 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우에는 투여조건서 참조하여 인정한다.
41	1) 예방접종	모든 COPD 환자에게 인플루엔자 백신 접종을 권장한다. COPD 환자에서 인플루엔자 백신은 입원이 필요한 정도의 기도 감염과 사망을 감소시켰으며 고령의 환자에서 더 효과적이다. 인플루엔자 바이러스는 거의 매년 환자의 수반이 일어나기 때문에, 이를 반영한 백신을 매년 10~12월에 접종한다. 폐렴구균 백신은 무작위대조임상시험과 대규모 관찰 연구에서 효과가 보고되었다.		국내보험기준 근거표 5 삭제
			45	모든 COPD 환자에게 인플루엔자 백신 접종을 권장한다. <sup>109</sup> COPD 환자에서 인플루엔자 백신은 입원이 필요한 하기도 감염과 사망을 감소시키며 <sup>110-113</sup> 고령의 환자에서 더 효과적이다. <sup>114</sup> 고령의 COPD 환자가 인플루엔자 백신 접종을 받으면 하혈성심결핍의 위험이 감소한다. <sup>115</sup> 65세 이상의 모든 COPD 환자에게 폐렴구균 백신 접종을 권장한다. 23가 폐렴구균 다당질백신(PPSV23)은 FEV <sub>1</sub> 40% 미만 혹은 동반질환(특히, 심장질환)을 지닌 65세 미만 COPD 환자의 지역사회획득 폐렴 발생이 감소한다. <sup>116</sup> 폐렴구균 단백 결합 백신(PCV 13)은 접종 후 2년까지 PPSV23보다 동등하거나 우월한 면역성을 보인다. <sup>117</sup> 한 연구에서 PCV 13은 65세 이상의 성인에서 백신형 지역사회획득 폐렴과 침습성 폐렴구균 질환의 예방에 유의한 효과가 있었으며, 이 효과는 최소 4년 이상 지속되었다. <sup>118</sup>
			45	II. 약물 치료 -4. 기타 약물적 치료 1) 예방접종
				모든 COPD 환자에게 인플루엔자 추가적인 약화 예방효과에 대한 연구 결과가 발표되었다. 기류제한이 중등 이상인 환자를 대상으로 ICS/LABA +/- tiotropium과 함께 roflumilast 혹은 위안을 추가한 군을 52주간 치료하였다. Roflumilast 추가 투여군에서 중등도 이상의 악화와 악화로 인한 입원률 감소 효과가 있었다. <sup>107</sup> 한편 유사한 환자군에서 시행된 다른 연구에서는 roflumilast 군에서 악화를 감소하는 경향은 보였으나 통계적 유의성에 이르지지는 못하였다. 하지만 전년도 악화가 3회 이상이거나 중증 악화가 1회 이상인 환자에서는 유의한 악화 예방효과를 보였다. <sup>108</sup>

2014년		2018년		비고	
쪽	소제목	개정문장	개정후 문장		
41	2) 항생제	최근 연구들에서 erythromycin, moxifloxacin, azithromycin이 인화 빈도를 감소시키는 결과를 보였으나, 아직 항생제의 역할은 불분명하다. 그러나 장기적인 항생제 사용은 부작용과 함께 약제 내성의 우려가 있어 인정 시 COPD 환자에게 예방적 항생제 처방을 권장하지 않는다.	II. 약물 치료 -4. 기타 약물적 치료 2) 항생제	1년 동안 azithromycin (250 mg/일 혹은 500 mg 주 3회) 혹은 erythromycin (600 mg 일일 2회)을 COPD 급성악화의 경향을 보이는 환자에게 투여했을 때 급성악화의 위험을 줄였다. 그러나 Azithromycin 투여는 항생제 내성과 청력이상 빈도를 증가시켰다. 첫은 약화를 동반한 단장기면지염 환자에게 moxifloxacin을 투여했을 때 급성악화 발생률을 감소시키지 못했다. COPD 급성악화를 예방하기 위한 항생제 지속투여의 효과 혹은 안정성에 대한 1년 이상의 연구 결과는 현재 없기 때문에 인정 시 COPD 환자에게 예방적 항생제 처방을 권장하지 않는다.	문구 수정
41	3) 점액용해제와 흡산화제	점액용해제를 사용하는 경우 폐기는 항상의 증가는 없었으나, 급성 악화의 빈도를 일부 감소시켰으며 잦은 악화나 반복적인 입원을 하는 환자에게 효과적이다. 하지만 이러한 효과는 매우 작아 일반적으로 사용하는 것을 권장하지는 않는다. 점액용해제인N-acetylcysteine이나 carbocysteine과 같은 약제는 항산화 효과를 가지며, 흡입 스테로이드제를 사용할지 않는 환자에게서 급성 악화를 감소시켰다.	II. 약물 치료 -4. 기타 약물적 치료 3) 점액용해제와 흡산화제	점액용해제인 N-acetylcysteine이나 carbocysteine과 같은 약제는 항산화 효과를 가지며, 흡입 스테로이드제를 사용하지 않는 환자에게서 급성 악화를 감소시키고 건강상태를 조금 호전시켰다.	문구 수정
41			II. 약물 치료 -4. 기타 약물적 치료 4) 항염증약제	Statin 치료의 적응증(대사장애질환 혹은 심혈관질환)을 동반하지 않은 COPD 환자들에게 statin을 투여했을 때 COPD 급성 악화를 예방하지 못했다. 하지만 Statin 치료의 적응증(대사장애질환 혹은 심혈관질환)을 가진 COPD 환자들에게 statin을 투여했을 때 COPD 급성악화와 사망률을 감소시켰다는 관찰연구가 있었다. 비타민 D의 보충이 COPD 급성악화를 감소시키지 못했다.	소제목 및 문구 추가
41	4) 진해제		5) 진해제		소제목 번호 수정
41	5) 혈관확장제		6) 혈관확장제	Sildenafil은 COPD 환자의 재발효과를 향상시키지 못했으며 폐동맥압도 상승시켰다. Tadalafil은 경증 폐고혈압을 지닌 COPD 환자의 운동능력 혹은 건강수준을 개선시키지 못했다.	소제목 번호 수정 및 문구 추가
41	6) 마약		7) 마약		소제목 번호 수정
43	2) 나곤 환자	그러나, 이들 연구는 환자의 증상이 악화되거나 급성악화가 발생한 환자를 대상으로 시행한 것은 아니며, 연구기간도 상대적으로 짧은 제한점이 있다.	2) 나곤 환자	또한 단독제제에 비해 유의하게 악화를 줄이는 결과를 보였다. 병합 요법이 단일요법에 비해 부작용이 유의하게 더 발생되지 않았다.	문구 수정

2014년		2018년		비고		
쪽	소재목	개정전문장	개정후 문장			
43	3) 다군 환자	<p>43 3) 다군 환자</p> <p>금연은 COPD 환자의 자연경과를 변화시킬 수 있으며, COPD 중증도와 관계없이 폐기능 감소를 늦출 수 있는 중요한 수단이다. 경증 증증의 COPD 환자를 1년 간 추적관찰한 연구에서 FEV1이 정상예측치의 60% 미만으로 감소된 경우가 금연자에서 유의하게 낮았다(흡연자 38%, 금연자 10%). COPD 환자에서 흡연아부에 따른 COPD 관련 이환율과 사망률에 대한 연구에서 금연은 폐기능의 중증도와 관계없이 FEV1의 감소를 완화시켰다. 또한 금연은 COPD 발생위험도, COPD 악화로 인한 입원율, COPD관련 사망률과 전체 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재</p> <p>7,372명의 COPD 환자를 대상으로 한 6개 연구의 메타분석에서 금연상담과 니코틴 대체요법의 병합치료가 장기금연성공률이 높았다</p> <p>금연상담과 니코틴 대체요법의 병합치료가 중재 없는 통상적 치료보다 장기금연성공률을 5배 증가시키며, 금연상담 단독 중재는 중재 없는 통상적 치료보다 장기금연성공률이 1.82배 높은 경향을 보였다. 3분간의 의료진에 의한 상담이 5~10%의 금연성공률을 가져올 수 있고 111 이것이 환자의 인성을 비로울 수도 있기 때문에 매년 금연을 권고한</p>	<p>48 3) 다군 환자</p> <p>흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. 이 약제는 ICS/LABA 복합제에 비해 폐기능 향상과 악화 감소에 우월한 효과를 보였다. 또한 ICS/LABA 복합제 사용 군에서 폐렴의 빈도가 증가하였다. 따라서 다군 환자에게 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. 다만 천식과 중독되어 있거나 혈중 호산구기 높은 환자에서는 ICS/LABA 복합제를 일차 약으로 고려해 볼 수 있다.</p> <p>3) 병합요법은 흡입지속성항콜린제 단독 약제나 ICS/LABA에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시켰고 악화를 유의하게 감소시켰다. 3) 병합요법과 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제 요법을 비교한 연구는 현재까지 없다.</p>	<p>진체적인 문구 수정</p>		
45	3) 다군 환자	<p>45 3) 다군 환자</p> <p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재</p> <p>금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>	<p>50 3) 다군 환자</p> <p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>	<p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>	<p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>	<p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>
45	3) 다군 환자	<p>45 3) 다군 환자</p> <p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재</p> <p>7,372명의 COPD 환자를 대상으로 한 6개 연구의 메타분석에서 금연상담과 니코틴 대체요법의 병합치료가 장기금연성공률이 높았다</p> <p>금연상담과 니코틴 대체요법의 병합치료가 중재 없는 통상적 치료보다 장기금연성공률을 5배 증가시키며, 금연상담 단독 중재는 중재 없는 통상적 치료보다 장기금연성공률이 1.82배 높은 경향을 보였다. 3분간의 의료진에 의한 상담이 5~10%의 금연성공률을 가져올 수 있고 111 이것이 환자의 인성을 비로울 수도 있기 때문에 매년 금연을 권고한</p>	<p>50 3) 다군 환자</p> <p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>	<p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>	<p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>	<p>금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중증도와 관계 없이 FEV1의 감소를 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원율, 사망률을 감소시켰다.</p> <p>2) 금연 중재 금연 상담, 니코틴 대체제, 금연약물</p>

2014년		2018년		비교			
쪽	소재목	개정전문장	개정후 문장	쪽	소재목		
46	3) 직업성위험요소	<p>또 금연상담과 니코틴 대체요법과 기권지활장제의 병행요법을 시행한 연구에서 치료군과 중재하지 않은대조군의 5년 금연성공률은 치료군이 높았고(비교위험도 4.0), 금연상담과 니코틴 대체요법과 위약의 병합요법을 시행한 치료군과 중재하지 않은 대조군의 5년 금연성공률은 역시 치료군이 높았다(비교위험도 4.19).</p> <p>금연상담과 항우울제 병행요법은 중재 없는 통상적 치료보다 3.32배, 금연상담 단독보다 1.83배 장기 금연성공률이 높았으며 항우울제 약제(bupropion, nortriptyline)간의 차이는 없었다. 금연상담 단독 중재는 중재 없는 통상적 치료보다 장기 금연성공률이 1.82배 높은 강함을 보였다.</p>	<p>III. 비임플 치료</p> <p>1-1. 위험요소 제거</p> <p>2) 금연</p> <p>(2) 금연 중재</p>	50	<p>III. 비임플 치료</p> <p>1-1. 위험요소 제거</p> <p>2) 금연</p> <p>(2) 금연 중재</p>	<p>각 니코틴 대체제의 효과를 비교하는 자료는 많지 않다. 최근 심근 경색이나 뇌경색이 있었던 경우에는 니코틴 대체제는 금기이며<sup>64</sup> 급성 심정지후군 후에는 확실한 자료는 부족하지만 고 정도 지난 후에 사용한다. 전자담배의 사용은 매우 증가되고 있으며 위약에 대하여는 효과가 있다는 보고가 있으나 다른 대체제와의 비교에는 의미 있는 차이는 보이지 않았고 장기간 사용의 효과와 안전성에 대하여도 연구가 부족한 실정이다</p> <p>Varenicline, bupropion, nortriptyline 등의 금연약물은 장기간 금연율을 상승시키며<sup>11</sup>, 니코틴 대체제와 비교하여 신경정신과적이거나 심혈관의 위험도를 높이지 않는다.<sup>12</sup> 904명의 흡연자를 대상으로 한 메타분석에서 varenicline 단독 사용에 비해니코틴 대체제와 함께 사용하였을 때 odd ratio 1.50으로 금연율이 높았으며, 특히, 약물 치료전에 니코틴 패치를 사용한 경우에 금연 성공률이 높았다.</p>	<p>변경 및 추가</p> <p>변경</p> <p>새로운 내용과 참고문헌 추가</p>
46	3) 직업성위험요소	<p>직업에서의 먼지, 연기, 가스 등의 노출을 줄이면 COPD 진행이 줄어든다는 것을 증명할 연구는 없다. 그러나 작업장에서 먼지, 가스 등에 지속적으로 노출되는 것을 피하려고 권고하는 것이 상식적이다.</p>	<p>III. 비임플 치료</p> <p>1-1. 위험요소 제거</p> <p>3) 직업성위험요소</p>	51	<p>흡연이 잘 알려진 COPD의 주요 위험요소지만, 지난 수년간 직업과 관련된 COPD에 대한 문헌보고 등에 따르면 15% 정도에 서는 직업과 관련하여 발생한다고 알려져 있다<sup>159</sup>. 분진, 화학물질, 가스에 대한 직업적 노출은 COPD의 위험 요소이며 여러 연구들에 의해 뒷받침되었다. 그 중에서 탄광부, 암석을 캐는 광부, 터널작업자, 콘크리트 제조작업자, 비탄광 산업근로자들에서 COPD의 발병이 가장 높은 것으로 나타났다<sup>160</sup>.</p> <p>무엇인지, 가스 및 자극제에 노출된 31만7천여 명의 스웨덴 건설노동자 코호트를 1971년부터 1988년까지 추적 관찰한 연구에 따르면 모든 인자들을 통제했음에도, 공기 중 노출이 있는 대상자들 중에 COPD로 인한 사망률이 증가했다. 또한 비흡연자에서도 COPD 발생이 유의하게 증가하여, 건설노동자들에서 직업노출은 COPD 사망률을 증가시켰다<sup>160</sup>. 10년 뒤 이들 코호트(1971-2011)를 분석했을 때 흡연자 뿐 아니라 비흡연자군에서 공기에 의한 노출의 경우 특히 사망률이 유의하게 높았다<sup>161</sup>. 최근 프랑스에서 시행된, 2004년부터 2012년까지 11개의 각기 다른 직업군에서 1,519명의 참여자를 나이, 성별, 흡연력으로 짝지어 연구에 의하면, 제련공에서만 유일하게 위험이 증가했다. 주로 작업에 사용된 금속은 주철과 알루미늄, 합금 등이었고 기계유지보수, 마감과 주조 등의 공정 작업이었다<sup>162</sup>.</p> <p>직업 관련 COPD는 예방이 중요함에도, 호습기 자극제의 제거와 무독성 약제로 대체하는 것이 최선이다. 대체가 불가능할 경우, 산업공정의 밀폐 공간 및 작업공간의 환기 개선과 같은 기술적 제어의 지속적인 유지관리가 유용하며, 효과는 떨어지지만 행정책인 통제나 개인보호장비에 대한 교육도 필요하다<sup>163</sup>.</p>	<p>변경 및 추가</p> <p>새로운 내용과 참고문헌 추가</p>	

2014년		2018년		비고	
쪽	소재목	개정전문장	개정후 문장		
46	4) 실내 및 야외 공기오염	실내 및 야외 공기오염에 의한 COPD의 발생위험을 감소시키기 위해 공기청정제, 문화의 변화 및 개인 스스로의 주의가 필요하다. 야외 공기오염이 심할 경우에는 질병예방의 위험성이 높으므로 가능한 야외 활동을 하지 않도록 한다. <sup>112</sup> 바이오 매스 연료에서 나오는 연기에 노출되는 것을 줄이는	III. 비약물 치료 -1. 위험요소 제거 4) 실내 및 야외 공기오염	대기오염(대기오염 또는 교통관련 대기오염) 및 실내 공기오염(간접흡연 및 바이오매스 연료 노출)이 COPD 발병과 인과관계에 대한 데이터는 부족하다. 그러나 야외 공기오염은 COPD 급성악화에 중요한 요인으로 작용하여 응급실 및 입원과 사망까지 유발한다고 알려져 있다. 야외 공기오염이 심할 경우에는 질병예방의 위험성이 높으므로 가능한 한 야외 활동을 하지 않도록 한다. 가정용 환기를 개선하고, 실내 바이오매스 연소 노출을 감소시키는 것은	문구 수정
49	산소요법	위의 기준을 만족하지 못하는 환자군에서 장기산소요법을 권할 만한 근거는 없다.  인정 시 산소분압이 70mmHg 이상인 환자에서도 비행 중 심한 저산소혈증이 발생할 수 있지만 대부분은 산소의 보충투여 없이 안전하게 비행할 수 있다.	III. 비약물 치료 -3. 산소요법과 비침습적 양압환기 1) 산소요법	장기산소요법을 시작한 환자는 2.3개월 후에 동맥혈가스 검사 또는 동맥혈산소포화도 검사를 시행하여 산소치로의 지속 필요성을 재평가 되어야 한다. 인정 시 중등도 저산소증(동맥혈 산소포화도 89~93%)이 있거나 운동시에만 저산소증(6분보행검사에서 5분 이상 산소포화도 80% 이상이고 10초 이상 산소포화도 90% 미만)이 있는 환자에서 장기 산소치로는 사망률이나 입원율을 낮추주지 못한다. <sup>2</sup>	추가내용
	비침습적양압환기	장기산소요법과 비침습적 양압환기를 병행할 경우 주간 동맥혈내 이산화탄소의 분압, 휴식시 호흡근관 및 삼의 질이 개선되고, 생선들이 호전될 수 있으나, 민원불과 폐기능에는 효과 없는 것으로 보고되었다. 따라서, 인정적인 COPD 환자들에서 비침습적 양압환기를 임상적으로 적용하는 것은 권고되지 않으며, 개별 환자의 상태에 따라 결정되어야 한다. 동맥혈 이산화탄소 분압이 55mmHg를 초과하면서, 기계환기 치료를 필요로 하는 심한 급성 과탄산혈증상 호흡부전이 빈번되는 환자들에서 선택적으로 고려될 수 있으며, 적절한 치료에도 불구하고 만성 과탄산혈증상 호흡부전이 반복되는 환자들에 대한 비침습적 양압환기의 적용 여부는 호흡기 전문의가 판단하여야 한다.	III. 비약물 치료 -3. 산소요법과 비침습적 양압환기 2) 비침습적 양압환기	인정 시 산소포화도가 95% 이상이거나 6분보행검사에서 84% 이상 유지될 경우 추가적인 평가 없이 비행이 가능할 수 있으나, 해수면에서의 인정 시 산소포화도로 비행 중 심한 저산소증 발생을 배제할 수 없어 주의하는 것이 중요하다.  비침습적 양압환기는 COPD 급성악화로 입원한 환자에서 사망률을 낮출 수 있는 표준 치료로 알려져 있지만, 만성 호흡부전 환자에서 장기간 사용할 경우의 효과는 아직 명확하지 않다.	추가 문구
		장기산소요법과 비침습적 양압환기를 병행할 경우 주간 동맥혈내 이산화탄소의 분압, 휴식시 호흡근관 및 삼의 질이 개선되고, 생선들이 호전될 수 있으나, 민원불과 폐기능에는 효과 없는 것으로 보고되었다. 따라서, 인정적인 COPD 환자들에서 비침습적 양압환기를 임상적으로 적용하는 것은 권고되지 않으며, 개별 환자의 상태에 따라 결정되어야 한다. 동맥혈 이산화탄소 분압이 55mmHg를 초과하면서, 기계환기 치료를 필요로 하는 심한 급성 과탄산혈증상 호흡부전이 빈번되는 환자들에서 선택적으로 고려될 수 있으며, 적절한 치료에도 불구하고 만성 과탄산혈증상 호흡부전이 반복되는 환자들에 대한 비침습적 양압환기의 적용 여부는 호흡기 전문의가 판단하여야 한다.	비침습적 양압환기는 금성악화로 입원 병력이 있는 일부 COPD 환자, 특히 지속적인 주간 과탄산혈증(동맥혈 이산화탄소 분압이 52 mmHg 이상)이 있는 COPD 환자에서 입원율을 낮추줄 가능성이 있다. <sup>14,15</sup> 그러나 만성 과탄산혈증이 있는 COPD 환자를 대상으로 비침습적 양압환기가 생존율 및 재입원을 낮출 수 있을지를 검증하는 몇몇 전향적 무작위 임상연구에서 서로 상반된 결과들이 나왔다. <sup>16-19</sup> 비침습적 양압환기는 반드시 기기의 사용법에 대해 숙련된 전문의의 지시에 의해 수행되어야 한다. <sup>20,21</sup>		

2014년		2018년		비고	
쪽	소제목	개정문장	소제목	개정후 문장	
50	기관지내시경폐용적측 술		III. 비약물 치료 4. 수술요법 2) 기관지내시경 폐용 적측술	기관지내시경 폐용적측술(코일, 혹은 벨브) 선택에 있어서 다음의 요소를 고려해야 한다: HFCT에서 폐기종의 정도와 패턴, HFCT에서 틱세보전(tissue integrity)에 의한 측정된 염색사이 축 부 활기의 여부, 내시경 풍선 폐색과 흐름 평가를 통한 생리적 평가와 활자화 시술자의 선호도. 틈세보전이 있고 염색사이 축부 활기가 없는 경우 기관지내시경 벨브와 코일이 유용하다. 틱세보전이 없고 염색사이 축부 활기가 있는 경우 기관지내시경 코일이 유용하다. 균일한 폐기종을 보이는 경우 수술을 통한 폐용적측술은 고려되지 않으나 기관지내시경 폐용적측술은 가능하다.	문구추가
50	폐이식		III. 비약물 치료 4. 수술요법 3) 폐이식	폐이식이 시행된 COPD 환자의 70% 이상에서 양측 폐이식을 시행받았다. COPD 환자, 특히 60세 이하에서 양측 폐이식은 단일 폐이식보다 생존율이 증가하였다. 중앙 생존율이 양측 폐이식을 받은 COPD 환자는 7년, 단일 폐이식을 받은 경우는 5년으로 보고하였다. <sup>2,22</sup>	문구추가
50	폐이식	폐이식 대상 기준은 BODE 지표 5점 이상이며, 폐이식 대기 기준은 BODE 지표 7~10점과 다음 중 최소 한 가지를 포함 한다. 급성 고탄산혈증( $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ )을 동반한 악화 병력 산소요법에도 불구하고 폐고혈압, 폐성심 또는 두 가지 모두를 가지고 있는 경우 FEV <sub>1</sub> 이 예측치의 20% 미만이면서 DLCO가 예측치의 20% 미만 또는 균일한 분포를 보이는 폐 기준. <sup>1,96</sup>	56	폐이식 이외 기준은 폐용적측술 대상이 아닌 경우, BODE 지표 5-6점, $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ 혹은 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 그리고, FEV <sub>1</sub> 이 예측치의 25% 미만이다 <sup>24</sup> . 폐이식 대기 기준은 BODE 지표 > 7점, FEV <sub>1</sub> < 15~20% 예측치, 지난 1년 동안 3번 이상의 급성악화, 급성 고탄산혈증을 동반한 중증악화와 중등도 이상의 폐고혈압이다 <sup>24</sup> .	문구 수정
51	V. 추적 관찰	<ul style="list-style-type: none"> <li>적어도 1년에 한 번 이상 폐활량검사를 시행한다.</li> <li>매 방문 시마다 흡연 상태를 평가하고 금연을 권고한다.</li> <li>매 방문 시마다 악화에 대한 순응도를 확인하고 흡입제 사용이 적절하지 평가한다.</li> <li>중증 환자나 빈번적인 악화를 보이는 환자는 전문자에게 의뢰하는 것을 고려한다.</li> </ul>	57	V. 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> <li>매 방문시마다 증상을 평가하고, 변화추세를 확인한다.</li> <li>적어도 1년에 한 번 이상 폐활량 측정법을 시행한다.</li> <li>6분보행검사는 예후예측에 도움이 된다.</li> <li>매 방문 시마다 흡연 상태를 평가하고 금연을 권고한다.</li> <li>매 방문 시마다 악화의 용량, 순응도, 흡입제 사용법, 치료효과와 부작용을 평가한다.</li> <li>중증 환자나 빈번적인 악화를 보이는 환자는 전문자에게 의뢰하는 것을 고려한다.</li> </ul>	요약 테이블 내용 수정

2014년		2018년		비고
쪽	소제목	쪽	소제목	
51	<p>증상 조건의 적절성</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 호흡곤란</li> <li>- 운동능력</li> <li>- 악화빈도 추정</li> </ul> <p>합병증 발생 여부</p> <p>약물치료 효과</p> <p>흡입제 사용법</p>	57	<p>V. 추적관찰</p>	<p>표 3-6 내용 수정</p>
			<p>증상조건의 적절성:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기침, 가래, 호흡곤란</li> <li>- 운동능력</li> <li>- CAT, mMRC</li> <li>- 수면장애</li> <li>- 급성악화병력</li> <li>- 빈도, 중증도, 원인</li> <li>- 환자의 영양 상태</li> <li>- 신체질량지수(BMI)</li> <li>- 6분보행검사</li> </ul> <p>방사선학적 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화농성 기래 있는 경우</li> </ul> <p>약물치료 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 현재 처방된 약물의 용량</li> <li>· 치료에 대한 순응도</li> <li>· 흡입제 사용법</li> <li>· 현재 치료의 효과</li> <li>· 치료 부작용</li> </ul> <p>등반질환에 대한 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 심혈관질환, 골다공증, 폐암 유발증 발생 여부</li> <li>· 합병증 발생 여부</li> </ul>	

2014년		2018년		비교		
쪽	소재목	개정문장	개정후 문장	쪽	소재목	
52	58	<p>(1) <b>증상에 대한 평가:</b> 매 방문마다 마지막 방문 이후의 기침, 가래, 호흡곤란, 피로감, 운동능력의 제한, 수면장애 등의 증상 변화에 대해 문의해야 한다. 객관적인 평가를 위해 mMRC 호흡곤란 점수, CAT 등을 이용할 수 있으며, 이와 같은 검사는 일회 측정보다 매 측정마다 변화 추세를 보는 것이 더 유용하다.<sup>183</sup></p> <p>(2) <b>출연 상태에 대한 평가:</b> 매 방문마다 현재 출연 상태와 노출 정도를 평가하고, 출연을 계속하는 경우 금연 프로그램에 참여 할 것을 강력히 권고한다. 금연에 대해서는 “3. 비약물 치료”의 “금연” 편을 참고한다.</p> <p>(3) <b>검사실 평가:</b> 적어도 1년에 한 번 이상 폐기능검사를 통해 폐기능의 저하 정도를 확인한다. 폐기능검사에서 중증 이상의 기류 제한이 있거나 연간 폐기능 저하가 COPD 환자의 연간 평균 감소량인 33 mL<sup>27</sup>보다 많은 경우 전문자에게 의뢰하는 것을 고려한다. 기능용량은 6분보행검사로 측정하며 이는 예후 예측에 도움이 된다.<sup>203,204</sup> . 안정 시 동맥혈가스 측정은 장기간 소투어로 증상호전 및 생존율상에 도움을 받을 수 있는 환자를 구별하는 데 도움이 된다.</p> <p>(4) <b>방사선학적 병력의 모니터링:</b> 증상악화가 명확하다면 방사선학적 검사를 시행한다. 화농성 가래를 동반한 급성악화가 반복된다면, 기관지확장제에 대한 검사를 시행한다.</p> <p>(5) <b>급성악화 병력의 모니터링:</b> 급성 악화의 빈도, 중증도 및 예후는 원인을 평가한다.<sup>227</sup> 갑작스런 호흡곤란의 악화, 기려양 증가 및 가래의 화농성에 대해 기록해야 하며, 기존 치료에 대한 반응, 예전에 없던 병의원 방문이나 응급의료기관 이용에 대해 확인한다. 급성악화의 중증도 정도는 기관지확장제, 부신피질호르몬과 항생제 치료 필요성으로 평가할 수 있다. 인원을 하였다면 입원한 병원, 입원 기간, 중환자실 입실 여부, 인공호흡기 사용이나 인공호흡기 사용 등에 대해 확인하고 기록한다. 최근 1년 동안 2회 이상 폐렴을 경험한 경우 전문의에게 의뢰하는 것을 고려한다.</p> <p>(6) <b>약물 치료에 대한 모니터링:</b> 적절한 약물 치료를 위해 매 추적 방문마다 현재 치료에 대한 모니터링이 필요하다. 즉, 현재 처방된 약물의 용량, 치료에 대한 순응도, 투여여야 한다. 평가 결과를 바탕으로 필요 시 출원제 사용법을 반복적으로 교육하고 약물의 용량을 조절하며 불필요한 약물 사용을 피하도록 치료를 적절하게 변경해야 한다.</p> <p>(7) <b>동반질환의 모니터링:</b> COPD 환자에서 동반질환은 흔하고 COPD와 관련된 장애를 심화시키며 치료를 어렵게 만들 수 있다. 특정 동반질환 관리에 대한 통합된 치료지침이 나올 때까지는 세부 질환 치료 지침에 근거하여 개별 문제를 찾아내고 치료한다.</p>	<p>V. 추적관찰</p> <p>-1. 질환의 진행과 합병증 발생 및 동반질환에 대한 모니터링</p>	<p>(1) <b>증상에 대한 평가:</b> 매 방문마다 마지막 방문 이후의 기침, 가래, 호흡곤란, 피로감, 운동능력의 제한, 수면장애 등의 증상 변화에 대해 문의해야 한다. 객관적인 평가를 위해 mMRC 호 호흡곤란 점수, CAT 등을 이용할 수 있으며, 이와 같은 검사는 일회 측정보다 매 측정마다 변화 추세를 보는 것이 더 유용하다.<sup>183</sup></p> <p>(2) <b>출연 상태에 대한 평가:</b> 매 방문마다 현재 출연 상태와 노출 정도를 평가하고, 출연을 계속하는 경우 금연 프로그램에 참여 할 것을 강력히 권고한다. 금연에 대해서는 “3. 비약물 치료”의 “금연” 편을 참고한다.</p> <p>(3) <b>검사실 평가:</b> 적어도 1년에 한 번 이상 폐기능검사를 통해 폐기능의 저하 정도를 확인한다. 폐기능검사에서 중증 이상의 기류 제한이 있거나 연간 폐기능 저하가 COPD 환자의 연간 평균 감소량인 33 mL<sup>27</sup>보다 많은 경우 전문자에게 의뢰하는 것을 고려한다. 기능용량은 6분보행검사로 측정하며 이는 예후 예측에 도움이 된다.<sup>203,204</sup> . 안정 시 동맥혈가스 측정은 장기간 소투어로 증상호전 및 생존율상에 도움을 받을 수 있는 환자를 구별하는 데 도움이 된다.</p> <p>(4) <b>방사선학적 병력의 모니터링:</b> 증상악화가 명확하다면 방사선학적 검사를 시행한다. 화농성 가래를 동반한 급성악화가 반복된다면, 기관지확장제에 대한 검사를 시행한다.</p> <p>(5) <b>급성악화 병력의 모니터링:</b> 급성 악화의 빈도, 중증도 및 예후는 원인을 평가한다.<sup>227</sup> 갑작스런 호흡곤란의 악화, 기려양 증가 및 가래의 화농성에 대해 기록해야 하며, 기존 치료에 대한 반응, 예전에 없던 병의원 방문이나 응급의료기관 이용에 대해 확인한다. 급성악화의 중증도 정도는 기관지확장제, 부신피질호르몬과 항생제 치료 필요성으로 평가할 수 있다. 인원을 하였다면 입원한 병원, 입원 기간, 중환자실 입실 여부, 인공호흡기 사용이나 인공호흡기 사용 등에 대해 확인하고 기록한다. 최근 1년 동안 2회 이상의 급성악화를 보인 경우는 전문의에게 의뢰하는 것을 고려한다.</p> <p>(6) <b>약물 치료에 대한 모니터링:</b> 적절한 약물 치료를 위해 매 추적 방문마다 현재 치료에 대한 모니터링이 필요하다. 즉, 현재 처방된 약물의 용량, 치료에 대한 순응도, 투여여야 한다. 평가 결과를 바탕으로 필요 시 출원제 사용법을 반복적으로 교육하고 약물의 용량을 조절하며 불필요한 약물 사용을 피하도록 치료를 적절하게 변경해야 한다.</p> <p>(7) <b>동반질환의 모니터링:</b> COPD 환자에서 동반질환은 흔하고 COPD와 관련된 장애를 심화시키며 치료를 어렵게 만들 수 있다. 수면무호흡증, 심부전, 허혈성 심장질환 등의 발생이나 악화를 시키는 증상을 기록하고 검사 및 치료한다. 심부전, 허혈성 심장질환, 부정맥, 골다공증, 우울증/불안, 폐암 등에 대해 모니터링 한다.</p>	58	<p>V. 추적관찰</p> <p>-1. 질환의 진행과 합병증 발생 및 동반질환에 대한 모니터링</p>

2014년		2018년		비교	
쪽	소제목	개정전문장	쪽	소제목	개정후 문장
53	VI. 수술 전 평가 및 수술	수술 후 호흡기 합병증은 중요하고 빈번하게 발생하며 급성 호흡부전, 폐감염증, 폐허탈 및 기류 제한의 악화 등이 포함된다. COPD 환자는 수술 후 호흡기 합병증의 위험이 증가한 대혈류 수술 시 3.0배, 흉부나 복부 수술 시 4.7배 증가, 합병증 발생은 수술의 중류나 마취 시간에 따라서도 좌우되지만 흡연, 불만 흡연, 불량한 전신 상태, 비만, COPD의 중증도가 주된 위험인자로 작용한다. <sup>165-167</sup> FEV1 단독으로는 수술 후 호흡기 합병증을 예측하는 데 한계가 있으며 <sup>168-170</sup> ,	59	VI. 수술 전 평가 및 수술	수술 후 호흡기 합병증은 중요하고 빈번하게 발생하며 급성 호흡부전, 폐감염증, 폐허탈 및 기류 제한의 악화 등이 포함된다. COPD 환자는 수술 후 호흡기 합병증의 위험이 증가한다. 불만 흡연, 불만 흡연, 불량한 전신 상태, 비만, COPD의 중증도가 주된 위험인자로 작용한다. <sup>228-231</sup> FEV1 단독으로는 수술 후 호흡기 합병증을 예측하는 데 한계가 있으며 <sup>232-235</sup> ,
63	I. 정의	COPD의 급성악화는 'COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일매일의 변동범위를 넘어서 치료악화의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태'로 정의할 수 있다	73	I. 정의	COPD의 급성악화는 'COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일매일의 변동범위를 넘어서 치료악화의 추가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태'로 정의할 수 있으며, 경증, 중증증, 중증 악화로 분류할 수 있다. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 경증 악화: 속호성기관지확장제 치료만 필요한 경우</li> <li>• 중증증 악화: 속호성기관지확장제와 항생제 또는 경구스테로이드 치료가 필요한 경우</li> <li>• 중증 악화: 응급실 방문이나 입원이 필요한 악화로 급성 호흡부전을 동반할 수 있다.</li> </ul>
64	III. 원인	없음	74	III. 원인과 위험인자	가장 흔하게 분리되는 바이러스는 감기의 원인인 리노바이러스이며, 악화 시작 후 1주일까지 발견된다. <sup>21</sup> 바이러스와 관련된 급성 악화는 종종 입원을 요할 정도로 심하고 오래 지속되기도 한다. <sup>5</sup>
64	III. 원인	없음			급성악화에서는 가래 양이 증가될 수 있는데 화농성 가래가 동반되는 경우 가래 내 세균 증가가 보고되었다. <sup>19,21,27</sup> 급성악화를 보이는 상등수의 환자에서는 호산구 증가가 동반되는데, <sup>28-30</sup> 가래 호산구 증가와 바이러스 감염이 관련이 있으며 <sup>19</sup> , 가래 또는 혈액 호산구 증가된 경우 전신 스테로이드 치료에 반응이 좋을 수 있지만 <sup>31</sup> , 이에 대해서는 추가 연구가 필요하다.
64	III. 원인	COPD 환자의 일부에서 일년에 2회 이상 악화가 발생하는 환자가 있는데 이를 "짙은 악화자"라는 표현형(phenotype)으로 분류하기도 한다			급성악화를 경험하였던 COPD 환자가 다음에도 급성악화가 발생하기 쉽고 향후 악화 발생을 예측하는 가장 중요한 인자이다. COPD 환자의 일부에서 일년에 2회 이상 악화가 발생하는 환자가 있는데 이를 "짙은 악화자"라는 표현형(phenotype)으로 분류하기도 한다. <sup>24</sup> 다른 급성악화 발생 위험인자들로는 폐동맥/대동맥 직경의 비율이 1보다 큰 경우 <sup>33</sup> , 흉부 CT 촬영에서 폐기종의 중증도와 기도벽 두께의 증가 <sup>34</sup> , 그리고 만성기관지염이 있는 경우이다. <sup>35,36</sup>
64	IV. 증상 및 진단 VI. 중증도 평가 및 입원의 기준		74	IV. 진단과 중증도평가	소제목 변경

2014년		2018년		비고	
쪽	소제목	개정문장	쪽	소제목	개정후 문장
64	V. 감별진단	폐렴, 울혈심부전, 기흉, 흉수 저류, 폐색전증, 부정맥 등은 COPD의 급성악화와 증상이 비슷하여 혼동을 일으킬 수 있다.	없음	없음	하위 소제목 삭제와 문구 삭제
64	IV. 증상 및 진단	COPD 급성악화의 증상은 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 가래색의 변화이다. 그리고 현재 COPD 급성악화의 진단은 전적으로 환자증상의 급성변화(메일-메일)의 일상적인 증상변화의 범위를 벗어난)을 기준으로 한다. 앞으로 연구결과에 따라 급성악화의 생체지표(biomarker)들이 급성악화의 원인진단에 유용하게 이용될 수 있을 것이다	74	IV. 진단과 중증도평가	COPD 급성악화를 진단하기 위해서는 호흡기증상의 급성변화라는 주관적 증상과 함께 이로 인한 치료악화의 변경이라는 객관적인 면이 필요하다. 환자의 증상은 스스로 평가하는 데 있어서 객관성을 유지하기 어렵지만, 급성악화로 인한 의뢰기관 방문이나 치료악제를 추가하는 경우는 더욱 객관적인 평가가 가능하기 때문이다
64	VI. 중증도 평가 및 입원의 기준	COPD의 급성악화는 중증도가 다양하며, 대부분의 급성악화는 외래에서 치료가 가능한 가벼운 악화이다.	없음	없음	문구 삭제
65	VI. 중증도 평가 및 입원의 기준	표 4-1.입원적응증 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 증상이 매우 심한 경우</li> <li>• 기류제한이 심한COPD</li> <li>• 새로 발생한 진찰소견(부종, 청색증)</li> <li>• 심각한동반질환(특히 심혈관질환)</li> <li>• 잦은 악화</li> <li>• 고령</li> <li>• 입차치료에 반응하지 않는 급성악화</li> <li>• 가족이나 주위 사람의 도움을 기대하기 어려운 경우</li> </ul>	75	IV. 진단과 중증도평가 3. 감사조건	표 4-1. 입원 적응증 · 증상이 매우 심한 경우(급격히 악화되는 안정 시 호흡곤란, 의식 변화) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 급성호흡부전</li> <li>• 새로 발생한 진찰소견(청색증, 부종)</li> <li>• 초기치료에 반응하지 않는 급성악화</li> <li>• 심각한 동반질환(특히 심혈관질환)</li> <li>• 가족이나 주위 사람의 도움을 기대하기 어려운 경우</li> </ul>
66	VII. 약물치료	없음	75	V. 약물치료	COPD의 급성악화에서 가장 흔히 쓰이는 3가지 약제는 기관지 확장제, 스테로이드제 및 항생제이다
66	VII. 약물치료	속효성베타2작용제 혹은 속효성항콜린제가 많이 쓰인다. 안정 시 치료에 많이 쓰이는 지속성기관지확장제의 치료효과는 명확히 증명된 바 없으며, 속효성기관지확장제 투여 시 내블라아자와, 후대용 흡입기를 이용하는 경우 치료효과의 차이는 없다	75	V. 약물치료 1. 기관지확장제	속효성항콜린제와 동시 혹은 단독으로 속효성베타2작용제를 COPD의 급성악화의 치료에서 가장 먼저 사용할 수 있다. 속효성기관지확장제 투여 시 내블라아저 또는 장강식 흡입기(스페이스) 사용과 무관을 사용할 수 있는데, 투여 방법 간에 치료효과(FEV1)의 차이는 없다
66	VII. 약물치료	없음	76	없음	COPD의 급성악화에서 안정 시 치료에 많이 쓰이는 지속성기관지확장제의 치료 효과는 명확히 증명된 바 없다. 적절한 흡입이 가능한 경우 급성악화 동안에도 안정 시 치료악제를 지속하거나 퇴원 이전 가능한 한 빨리 재개하는 것을 권고한다
66	VII. 약물치료	테오필린을 비롯한 메틸잔틴계 기관지확장제는 속효성베타2작용제 혹은 속효성항콜린제의 효과가 만족스럽지 못할 경우 고려해 볼 수 있다	없음	없음	테오필린을 비롯한 메틸잔틴계 기관지확장제의 정맥투여는 유의한 부작용을 이유로 급성악화에서 권고하지 않는다

2014년		2018년		비고
쪽	소제목	개정문장	개정후 문장	
66	VI. 약물치료	없음	76 V. 약물치료 2. 스테로이드제	<p>최근 프레드니솔론 40 mg을 5일간 사용하는 단기치료도 치료 효과 및 부작용면에서 대등하다는 연구결과도 있으며<sup>43</sup></p> <p>최근의 몇몇 연구들은 급성악화에서 혈중 호산구 수치가 낮은 환자의 경우 높은 환자들에 비해 전신테로이드의 효과가 작을 수 있음을 시사하였다<sup>34,46</sup>.</p> <p>기침과 화농성 가래의 증가를 동반한 증증 이상의 급성악화 환자에서는 항생제 치료를 고려해야 한다</p> <p>또한, 비침습적 혹은 침습적 기계환기가 필요한 환자를 대상으로 한 연구에서 항생제 치료가 사망률을 낮추고 2차적인 병원성 폐렴의 빈도를 낮추었기 때문에<sup>41</sup>, 기계환기를 필요로 하는 환자에서도 항생제 치료를 고려해야 한다.</p> <p>결론적으로, COPD 급성악화 환자에서 호흡관 안약, 가래양, 가래 화농성 증가라는 3가지 주요 증상을 모두 만족시키는 경우 또는 가래 화농성 증기를 포함한 2가지 주요 증상을 만족하는 경우 또는 기계호흡이 필요한 경우에서 항생제를 처방하여야 하며, 5~7일간의 투여를 권고한다<sup>52</sup>. 이때, 항생제의 선택은 각 지역 세균의 항생제내성 패턴에 근거해야 하며, 초기 경험적 치료에는 aminopenicillin-clavulanic acid, 2, 3세대 cephalosporin, 또는 차세대 macrolide를 사용할 수 있다. 특히, 65세 이상, FEV1 50% 미만, 잦은 악화, 심장질환 동반 등의 위험인자를 갖고 있는 경우에는 fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, zafloxacin 등), Pseudomonas 감염의 위험인자가 있는 경우에는 anti-pseudomonal antibiotics (ciprofloxacin, anti-pseudomonal cephalosporin 등)을 초기 치료부터 고려할 수 있다.<sup>33,54</sup></p> <p>잦은 악화 및 중증 기류 제한을 보이는 경우, 기계환기가 필요한 경우에는 그림 음성 균주 또는 내성 균주에 의한 감염 가능성이 있으므로, 가래 혹은 기타 호흡기 검체를 채취하여 세균 배양 검사를 진행해야 한다. 투여 경로의 선택은 경구 투여가 가능한 상태인지, 항생제의 약동학적 특성 등에 근거하여야 하지만, 경구 투여를 원칙으로 한다</p>
		따라서 화농성가래를 동반한 급성악화 환자나 기계환기가 필요한 환자는 항생제 치료를 고려해야 한다	76 V. 약물치료 3. 항생제	
		없음	76 V. 약물치료 4. 보조약물치료	<p>새로 작성 및 참고문헌 추가</p> <p>새로 작성 및 참고문헌 추가</p> <p>문구 수정</p> <p>새로 작성 및 참고문헌 추가</p> <p>새로 작성</p>

2014년		2018년		비고	
쪽	소재목	개정문장	소재목	개정후 문장	
		없음	VI. 호흡보조요법 -1. 산소요법	최근 COPD 환자의 급성악화시 정맥혈을 이용하여 혈중 중탄산염 농도나 pH를 확인하는 것이 등맥혈가스검사 결과와 간혹만 한다는 연구가 있었다 <sup>66)</sup> . 하지만 이 연구에 포함된 대부분의 환자들이 pH 7.3 이상으로 비교적 강한 환자들이었으며, 기도 폐쇄 정도는 확인되지 않았고, PCO2의 정맥혈과 동맥혈의 일치는 낮았다. 그러므로 급성호흡부전의 상태에서 등맥혈가스검사 대신 정맥혈가스검사의 유용성에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.	새로 작성 및 참고문헌 추가
67	VI. 호흡보조요법	포 4-3. 비침습적 기계환기의 적응증 다음 중 한 가지에 해당될 때 · 호흡산증(pH≤7.35 또는 PaCO2≥45 mmHg), 호흡보조근의 사용, 역설적 복근운동, 또는 늑간수축(흉곽)이 관찰될 정도의 심한 호흡곤란	VI. 호흡보조요법 -3. 비침습적 기계환기	COPD 급성악화로 입원한 급성호흡부전 환자의 초기치료로는 침습적 기계환기보다 비침습적 기계환기 치료가 선호된다.	새로 작성
		없음	VI. 호흡보조요법 -4. 침습적 기계환기	포 4-3. 비침습적 기계환기의 적응증 다음 중 한 가지에 해당될 때 · 호흡산증(pH≤7.35 또는 PaCO2≥45 mmHg) · 호흡보조근의 사용, 역설적 복근운동, 또는 늑간수축(흉곽)이 관찰될 정도의 심한 호흡곤란 · 산소치료에도 불구하고 저산소혈증 지속	문구 추가
68	VI. 호흡보조요법	침습적 기계환기의 주된 위험성으로는 ventilator associated pneumonia (특히 해당 중환자실의 다제내성균 비율이 높은 경우), 압력손상, 그리고 자발호흡으로 이탈실패 등이 있다		하지만 초기치료로 비침습적 기계환기법을 이용하다가 실패하여 침습적 기계환기를 시행한 경우, 초기부터 침습적 기계환기 치료를 받았던 환자나 비침습적 기계환기 치료가 끝난 환자에 비해 유병률, 입원기간 및 사망률이 더 높았다는 보고도 있다	문구 수정
68	VI. 호흡보조요법	많은 수의 COPD 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 호흡부전을 동반한 COPD 환자의 원내사망률은 17~49%였다. 생존자의 경우에도 12개월 이내에 추가적인 사망이 보고되었는데, 특히 침습적 기계환기 전 폐기능이 낮은 경우(FEV1 <30%), 동반질환이 있는 경우, 호흡곤란으로 외출이 불가능했던 환자들이 이에 해당되었다. 반면, 동반질환이 없는 COPD 환자가 감염과 같은 회복가능한 원인에 의하여 호흡부전이 발생하였거나 비교적 신체활동이 가능하였고 재입원 소요법의 적응증에 해당되지 않았던 환자들은 침습적 기계환기 치료 후 관찰 회복되었다		침습적 기계환기의 주된 위험으로는 환기관련패렴(특히 해당 중환자실의 다제내성균 비율이 높은 경우), 압력손상, 그리고 기관지 폐쇄 및 기계환기 이탈 실패 등이 있다	문구 삭제

2014년		2018년		비고	
쪽	소제목	개정전문장	소제목	개정후 문장	
68	VI. 호흡보조요법	기계환기를 하고 있는 환자는 기계환기에 대한 의존성이 생길 수 있다. 호흡 일과 이를 충족시키기 위한 호흡근 능력의 불균형이 주요한 원인이다	VI. 호흡보조요법 4. 침습적 기계환기	한 대규모 연구에 따르면 동맥혈 이산화탄소농도 50 mmHg 이상의 고탄산혈증을 보인 급성호흡부전 OOPD 환자의 원내 사망률은 11%였고, 퇴원 후에도 추가적인 사망이 보고되어 6개월 1년 2년 사망률은 각각 33%, 43%, 49%로 점차 증가하였다. <sup>4)</sup>	새로 작성 및 참고문헌 추가
68	IX. 퇴원과 추적관찰	악화된 COPD 환자에게 최적의 재입원기간을 결정할 수 있는 임상자료는 충분하지 않다. 퇴원하기 전 병원에서 환자들은 반드시 지속성기관지확장제를 사용하여야 한다(지속성기관지확장제±흡입스테로이드).	VI. 퇴원과 추적관찰	기계환기를 받고 있던 환자는 기계환기에 대한 의존성이 생길 수 있다. 호흡 일과 호흡근 능력 사이에 불균형이 발생하게 되는데, 이것이 기계환기 이탈 실패의 주요 원인이자 COPD 급성악화의 원인, 중등도, 치료 및 임상적 경과가 환자 개인에 따라 다르므로, 퇴원 후 호흡 일과 호흡근 능력 사이에 불균형이 발생할 수 있다.	문구 수정
68	IX. 퇴원과 추적관찰	퇴원기준은 표 4-5와 같고, 퇴원 시 평가해야 할 체크리스트 항목은 표 4-6, 퇴원 4~6주 후 평가해야 할 항목은 표 4-7에 기술하였다. 그 후의 경과관찰은 안정적인 OOPD 환자와 같으며 금연교육과 각각 치료제의 효과관찰, 폐활량 측정치 변화에 대한 관찰 등이 필요하다.	VI. 퇴원과 추적관찰	COPD 급성악화의 원인, 중등도, 치료 및 임상적 경과가 환자 개인에 따라 다르므로, 퇴원 후 호흡 일과 호흡근 능력 사이에 불균형이 발생할 수 있다.	문구 수정
68	IX. 퇴원과 추적관찰	퇴원한 환자가 다시 입원하는 경우가 있는데 과거의 입원병력, 경구스테로이드사용, 장기적인 재택산소요법, 삶의 질 저하, 일상의 육체적 활동 감소 등이 재입원을 예측할 수 있는 위험 인자이다	없음	없음	문구 삭제
68	IX. 퇴원과 추적관찰	표 4-5, 퇴원기준 • 지속성기관지확장제±흡입스테로이드를 사용할 수 있다. • 속효성베타-2작동제 투여 간격이 4시간 이상이다. 밤을 가 로질러 걸어도 좋다. • 식사가 가능하고, 호흡관란으로 인해 자주 깨지 않고 숙면을 취한다. • 12~24시간동안 임상적으로 안정적 상태를 유지한다. • 동맥혈가스측정 결과가 12~24시간 동안 안정적이다. • 환자는 간병인, 보호자가 약물 사용법을 완전히 이해한다. • 추적관찰, 가정관리에 대해 논의와 결정이 되었다(방문간호사, 산소요법, 식사제공 등). • 퇴원 후에도 환자가 집에서 성공적으로 치료가 가능하다고 환자, 가족, 의사 모두 확인하는 상태이다.	표 4-5, 퇴원기준 4. 침습적 기계환기	그러나 COPD 급성악화로 인한 재입원을 예측할 수 있는 위험 인자로 과거의 입원 병력, 경구스테로이드 사용, 장기 재택산소요법, 삶의 질 저하, 일상의 육체적 활동 감소 등을 들 수 있다. COPD 급성악화에서 사망은 환자의 나이, 호흡산중의 유무, 기계환기의 필요성 및 불안과 우울을 포함한 동반질환과 관계가 있다	문구 수정
68	IX. 퇴원과 추적관찰	표 4-5, 퇴원기준 • 지속성기관지확장제±흡입스테로이드를 사용할 수 있다. • 속효성베타-2작동제 투여 간격이 4시간 이상이다. 밤을 가 로질러 걸어도 좋다. • 식사가 가능하고, 호흡관란으로 인해 자주 깨지 않고 숙면을 취한다. • 12~24시간동안 임상적으로 안정적 상태를 유지한다. • 동맥혈가스측정 결과가 12~24시간 동안 안정적이다. • 환자는 간병인, 보호자가 약물 사용법을 완전히 이해한다. • 추적관찰, 가정관리에 대해 논의와 결정이 되었다(방문간호사, 산소요법, 식사제공 등). • 퇴원 후에도 환자가 집에서 성공적으로 치료가 가능하다고 환자, 가족, 의사 모두 확인하는 상태이다.	없음	없음	표 삭제

2014년		2018년		비고
쪽	소재목	개정문장	개정후 문장	
69	IX. 퇴원과 추적관찰	<p>표 4-6. 퇴원시 평가해야 할 체크리스트 항목</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 가장에서 효과적인 약물치료의 가능여부</li> <li>· 흡입기사용능력의 재평가</li> <li>· 유지요법의 교육</li> <li>· 스테로이드와 항생제 복용에 대한 교육</li> <li>· 재택산소요법의 필요성 평가</li> <li>· 4~6주 안에 추적 방문 계획수립</li> <li>· 동반질환 관리 계획수립과 추적관찰</li> </ul>	<p>표 4-5. 급성악화 환자의 퇴원 시 평가해야 할 체크리스트 항목</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 모든 임상적 사실 및 검사 결과의 검토 정도 확인</li> <li>· 유지 치료 및 질병에 대한 환자의 이해 정도 확인</li> <li>· 흡입기 사용 숙련도 재평가</li> <li>· 스테로이드, 항생제와 같은 급성악화 약물의 중지여에 대한 확인</li> <li>· 장기 산소 치료의 필요성에 대한 검토</li> <li>· 동반질환과 추적 관찰에 대한 정보 제공</li> <li>· 추적 관찰에 대한 확인: 빠른면 4주 이내, 늦어도 12주 이내에 환자의 상태에 따라 계획</li> <li>· 모든 임상적 또는 검사 결과의 이상 소견에 대해 확인</li> </ul>	표 목구 수정
69	X. 퇴원과 추적관찰	<p>표 4-7. 퇴원 4~6주 후 추적방문시 평가해야 할 항목</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일상생활능력</li> <li>· FEV<sub>1</sub> 측정</li> <li>· 흡입기사용능력의 재평가</li> <li>· 치료요법에 대한 이해도 평가</li> <li>· 장기적인 재택산소요법, 가정용 네뮐라이저 필요성 재평가</li> <li>· 육체활동능력 평가</li> <li>· CAT 또는 mMRC</li> <li>· 동반질환 상태</li> </ul>	<p>표 4-5. 급성악화 환자의 퇴원 시 평가해야 할 체크리스트 항목</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 모든 임상적 사실 및 검사 결과의 검토 정도 확인</li> <li>· 유지 치료 및 질병에 대한 환자의 이해 정도 확인</li> <li>· 흡입기 사용 숙련도 재평가</li> <li>· 스테로이드, 항생제와 같은 급성악화 약물의 중지여에 대한 확인</li> <li>· 장기 산소 치료의 필요성에 대한 검토</li> <li>· 동반질환과 추적 관찰에 대한 정보 제공</li> <li>· 추적 관찰에 대한 확인: 빠른면 4주 이내, 늦어도 12주 이내에 환자의 상태에 따라 계획</li> <li>· 모든 임상적 또는 검사 결과의 이상 소견에 대해 확인</li> </ul>	표 삭제
		<p>없음</p>	<p>없음</p>	<p>새로 작성 및 첨가된 추가</p>
	79	VI. 퇴원과 추적관찰	<p>VI. 퇴원과 추적관찰</p>	<p>VI. 퇴원과 추적관찰</p>

퇴원 시점에 고려해야 할 사항으로 질병에 대한 교육, 약물의 최적화, 흡입기 사용의 숙련도, 동반질환에 대한 평가와 적절한 관리, 조기 호흡재활, 원격 모니터링과 지속적인 추적 관찰 등 이 있다.<sup>89</sup> 이러한 조치가 COPD 급성악화로 인한 재입원 및 단기 사망률을 줄일 수 있는지<sup>90,91</sup>와 비용 대비 효과적이지 에<sup>92</sup> 대한 근거는 부족하지만, 퇴원하기 전에 이런 조치를 취하 는 것이 임상적으로 타당하다. COPD 급성악화 이후에 조기 재활은 사망률 증가와 관련이 있다는 보고가 있지만<sup>93</sup>, 다른 메 터분석에서는 퇴원 후 조기 재활이 생존율을 증가시킬 수 있다 고 보고하였다.<sup>94</sup> 따라서, 급성악화로 입원 중에 호흡재활을 시 행 치를 퇴원 후 3주 이내에 시작하는 것을 권고한다.<sup>95</sup> COPD 급성악화로 입원한 환자는 퇴원 후 1달 이내에 추적 관찰하 는 것이 필요하며, 이러한 조기 추적 관찰이 급성악화 관련 된 재입원을 감소시킨다.<sup>96</sup> 조기 추적 관찰이 되지 않는 환자들에서 90일 사망률이 증가됨이 알려졌고, 환자의 생존도 저하 의뢰 관련 점근성이나 사회적 지지가 낮고, 중증 질환 상태를 반영하는 것으로 보인다.<sup>97</sup> 조기 추적 관찰을 통해 악화와 신소 치료 등에 대한 검토를 할 수 있으며, 특히 산소포화도와 동맥혈가스분석을 통해 장기 산소 치료의 필요성을 평가할 수 있다. 또한 악재 변경이 필요 한 부분(항생제와 스테로이드 치료)이 있는지 평가할 수 있다. 안정 상태에서 환자의 증상, 폐기능, BODE 점수를 이용한 이후 예측 등을 위해서 3개월 후 추적 관찰을 권유한다.<sup>98</sup> 퇴원 직후 시행한 검사에 비해 퇴원 후 임상 시간 후 동반질환(산소 포화도 와 동맥혈가스분석)을 통해 장기 산소 치료의 필요성에 대하여 더 정확하게 결정할 수 있다. 반복적인 악화 및 입원이 필요한 환자에서는 기관지확장제이나 폐기능이 동반되어 있는지 CT 를 이용한 평가가 필요하다.<sup>99,100</sup> 또한 동반질환의 존재 여부와 적절한 치료 상태에 대한 평가도 필요하다.

2014년		2018년		비고
쪽	소제목	개정전문장	개정후 문장	
		없음	<p>표 4-6. 급성악화 퇴원 1~4주 후 추적방문 시 평가해야 할 항목</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 일상생활 수행능력 평가</li> <li>• 치료 약제 검토</li> <li>• 흡입기 사용 숙련도 재평가</li> <li>• 장기 산소 치료 필요성 검토</li> <li>• 신체활동능력 평가</li> <li>• COPD 증상에 대한 평가(CAT 또는 mMRC)</li> <li>• 동반질환에 대한 평가</li> </ul> <p>표 4-7. 급성악화 퇴원 12~16주 후 추적방문 시 평가해야 할 항목</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 일상생활 수행능력 평가</li> <li>• 치료 약제 검토</li> <li>• 흡입기 사용 숙련도 재평가</li> <li>• 장기 산소 치료 필요성 재검토</li> <li>• 신체활동능력 평가</li> <li>• FEV<sub>1</sub> 측정</li> <li>• COPD 증상에 대한 평가(CAT 또는 mMRC)</li> <li>• 동반질환에 대한 평가</li> </ul>	표 새로 작성
80	VI. 퇴원과 추적관찰	<p>80 VI. 퇴원과 추적관찰</p>	<p>80 VI. 퇴원과 추적관찰</p>	
69 X. 예방		<p>COPD의 급성악화를 예방하는 것으로 알려진 방법은 아래와 같다</p>	<p>COPD 급성악화로 인한 입원 치료 후에는 추가 악화를 예방하기 위해서 적절한 조치가 시작되어야 한다. COPD 급성악화 위험과 빈도를 줄일 수 있는 것으로 알려진 방법들은 다음과 같다.</p>	<p>문구 수정</p>
69 X. 예방		<p>1. 비약물치료</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 호흡재활치료: 퇴원 후 신체운동을 포함한 호흡재활치료는 재입원 위험을 78% 감소시킨다는 분석 결과가 있다.</li> <li>• 금연</li> <li>• 예방접종</li> </ul> <p>2. 약물치료</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 지속성기관지확장제: 지속성베타2작용제, 지속성항콜린제, 흡입스테로이드</li> <li>• PDE4억제제: roflumilast가 1년 이내 급성악화 병력이 있는 FEV<sub>1</sub> &lt; 50%, 만성기관지염 환자에서 급성악화 빈도를 17% 감소시키는 효과가 있음이 보고되었다.</li> </ul>	<p>표 4-8. 급성악화 예방을 위한 약물 또는 비약물적 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 기관지확장제                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• 흡입지속성베타2작용제</li> <li>• 흡입지속성항콜린제</li> <li>• 흡입지속성베타2작용제 및 흡입지속성항콜린제의 병합</li> </ul> </li> <li>• 스테로이드포함 약제                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• 흡입지속성베타2작용제 및 흡입스테로이드 병합</li> <li>• 흡입지속성베타2작용제 및 흡입지속성항콜린제 및 흡입스테로이드 병합</li> </ul> </li> <li>• 항염증약제                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roflumilast</li> </ul> </li> <li>• 감염 예방                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• 예방접종</li> </ul> </li> <li>• 장기간의 macrolides                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucoregulators</li> </ul> </li> <li>• N-acetylcysteine</li> <li>• Carbocysteine</li> <li>• 기타                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• 금연</li> <li>• 호흡재활</li> <li>• 폐용적축소술</li> </ul> </li> </ul>	<p>문구 수정 후 표로 새로 작성</p>

2014년		2018년		비고
쪽	소제목	쪽	소제목	
	개정전문장		개정후 문장	
77	2009년 우리나라 건강보험심사평가원 자료에 따르면 COPD 환자의 동반질환의 대략적인 이환율은 표 5-1과 같다.	87	다른 질환의 증증도를 더 악화시키는 경우도 있다. COPD의 후 유증, 예를 들면 신체활동 저하 또는 지속적인 흡연에 의해 동반질환의 위험이 높아질 수 있다. COPD와 동반질환의 관련성 유무와 상관 없이, COPD 환자의 관리에 있어서 동반질환을 발견하고 치료하는 것은 필수적이다. 더욱 중요한 것은, COPD와 관련된 증상을 공유한 질환, 예를 들면 호흡근관을 호소하는 심부전이나 폐암, 피곤하고 활동력 저하로 나타나는 우울증이 증증 과소평가될 수 있다는 점이다.	문장과 표 5-1 삭제 문구 수정
77	COPD 증상과 비슷한 증상을 일으키는 동반질환의 경우 종종 진단이 지연되기도 한다. 예를 들면, 심부전 또는 폐암에서 나타나는 호흡근력이러든지 우울증 때 나타나는 피로감과 신체활동 감소는 COPD 때문이라고 생각하여 간과하게 되는 경우가 있다. COPD의 증증도와 상관 없이 동반질환은 흔하고 때로는 증상 악화 시 감별진단하기 어려울 수 있다. 예를 들면, COPD와 심부전이 동시에 있는 환자라면 COPD 악화 시 심부전도 악화되기 마련이다.		동반질환은 COPD 증증도와 상관 없이 흔하고 종종 감별진단이 어려울 수 있다. 예를 들면, COPD와 심부전을 가진 환자에게 COPD 악화가 심부전 악화를 동반하기도 하고, 심부전 악화가 COPD 악화를 동반하기도 한다. 많은 동반질환이 COPD에 악 영향을 미치지 않지만, COPD 자체도 다른 질환의 예후에 악영향을 미친다. 심부전이나 관상동맥우회로이식술과 같은 심장시술을 위해 입원한 환자기 COPD를 동반한 경우 이환율과 사망률이 훨씬 높다.	문구 수정
77	COPD와 동반질환의 관련성 유무와 상관 없이 COPD 환자를 치료할 때 COPD 뿐만 아니라 동반질환도 같이 찾아서 치료해야 하며, 동반 질환 중 흔하고 치료가 가능한 질환을 우선적으로 치료해야 한다.		삭제	
77-80	심혈관질환은 COPD의 주요 동반질환으로 가장 흔하면서 가장 중요한 질환이다 <sup>2</sup> . 심혈관질환 중 다음 4가지 질환이 특히 중요하다.	87	I. 심혈관질환	심혈관질환은 COPD의 흔하고 중요한 동반질환이다. <sup>8,9</sup> 심혈관 질환은 5가지(허혈성심장질환, 심부전, 부정맥, 말초혈관질환, 고혈압)로 나누어 다루고자 한다.

2014년		2018년		비고	
쪽	소제목	개정전문장	소제목	개정후 문장	
80	1. 허혈성심장질환	<p>COPD 환자에게 허혈성심장질환이 많이 발생하는데, 이 경우 예후에 나쁜 영향을 줄 수 있다. 예컨대, COPD 환자에게 심근손상이 발생한 경우 COPD 악화로 잘못 추정하여 허혈성 심장질환의 증상을 간과하기 쉽기 때문에 진단이 늦어지는 경향이 있다.</p> <p>1) COPD 환자의 허혈성심장질환 치료</p> <p>COPD가 있을 때 허혈성심장질환을 다르게 지원해야 한다는 근거가 없으므로 허혈성심장질환의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 허혈성심장질환 환자 중 상당수가 협심증을 치료하기 위해 또는 심근경색 후에 베타단백제를 처방 받게 된다. COPD 환자에게는 선택적인 베타-1차단제가 안전한 것으로 알려져 있으나<sup>6</sup>, 이는 상대적으로 소수를 대상으로 한 단기 연구에 근거한 권고사항이다. 그렇다고 하더라도 중증COPD 환자에게 허혈성심장질환 치료제로 선택적인 베타1-차단제를 처방할 때 기대되는 이득이 잠재적인 위험보다 크다.</p> <p>2) 허혈성심장질환 환자의 COPD 치료</p> <p>허혈성심장질환이 있을 때 COPD 치료를 다르게 해야 한다는 근거가 없으므로, COPD 진료지침에 따라 치료해야 한다. 이 권고는 COPD 환자만을 대상으로 한 대규모 장기 연구결과에 기초한 것으로, COPD와 허혈성심장질환이 동시에 있는 환자에 대한 대규모 장기 연구는 아직 없다. 불안정협심증 환자에게 COPD 악제 처방에 관한 연구자료는 아직 없지만, 불안정협심증 환자에게 고용량의 베타작용제 처방은 피하는 것이 바람직하다.</p>	<p>1. 심혈관질환</p> <p>2. 허혈성심장질환</p>	<p>- 모든 COPD 환자에게 개개인의 위험인자에 따라 허혈성심장질환의 가능성을 고려해야 한다. 심혈관질환의 위험은 세계적으로 50대는 위험도 계산기에 의해 평가할 수 있고, 현재 진료 지침에 따라 치료를 시작할 수 있다.</p> <p>- COPD의 급성악화 동안에 허혈성심장질환을 가진 경우 심근손상의 위험이 증가한다. 심장 트로포닌 수치만 상승되어 있어도 30일 사망률과 장기 사망률이 높았다고 한다.</p> <p>- 허혈성심장질환의 치료는 COPD 동반 유무와 상관 없이 진료 지침에 따라야 한다.</p>	<p>하위 소제목 삭제와 문구 수정</p>

2014년		2018년		비고
쪽	소재목	개정문장	쪽	소재목
78- 심부전 79	개정문장	<p>심부전은 COPD의 흔한 동반질환이다. COPD 환자 중 30%가 만성 시에도 어느 정도 심부전을 동반하고 있고, 심부전 약제는 COPD 악화 시 중요한 개별질환 중 하나이다. 심부전 환자 중 30%는 COPD를 동반하고, COPD를 동반한 급성심부전 환자는 그렇지 않은 경우보다 입원율이 높다. FEV1은 심부전 환자의 사망을 예측하는 주요 인자 중 하나이다. 심부전, COPD, 전색은 공통적으로 숨찬 증상을 일으키는 질환이어서 임상사가 혼동할 수 있으므로, 이들 질환이 동반되었는지 진단하고 관리하는 데 세심한 주의가 필요하다.</p> <p>1) COPD 환자의 심부전 치료 COPD가 있을 때 심부전을 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 심부전 진료지침에 따라 치료해야 한다. 심부전 환자에게 선택적 베타-1차단제는 생존율을 높이는 치료로 알려져 있지만, 지금까지는 COPD가 동반되면 베타차단제를 잘 투여하지 않았다. 그러나, 허혈성심장질환과 마찬가지로 심부전을 동반한 COPD 환자에도 선택적 베타-1차단제가 가진 환자가 선택적 베타-1차단제인 bisoprolol 치료를 받았을 때 FEV1은 감소하였으나 증상과 삶의 질에는 악영향이 없었다는 보고가 있다. 따라서, 심부전이 있는 COPD 환자에게는 작용에 해당하면 베타차단제를 처방하고 비선택적 베타차단제보다는 선택적 베타-1차단제를 처방하는 것이 바람직하다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 7). 중증 COPD 환자라도 심부전이 있는 경우 선택적 베타-1차단제 치료로 얻는 이득이 잠재적 위험보다 분명히 크다.</p> <p>2) 심부전 환자의 COPD 치료 심부전 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD 진료지침에 따라 치료해야 한다. 허혈성심장질환과 마찬가지로, 이러한 권고안은 심부전과 COPD를 동시에 갖고 있는 환자에 대한 대규모 장기 연구결과에 기초한다. 한 관찰 연구에 따르면 심부전 환자 중 흡연배타적용제로 치료를 받는 경우 사망률과 입원율이 증가하였다. 따라서, COPD 환자 중 중증 심부전을 동반하고 있는 경우 흡연배타적용제 처방에는 주의가 필요하다.</p>	87	<p>I. 심혈관질환 -1. 심부전</p>
	개정후 문장	<p>- COPD 환자에서 수축기 또는 이완기 심부전의 유병률은 20~70%로, 매년 3~4%에서 심부전이 발생하고 있다. 심부전발생은 사망의 독립적인 예측인자로 알려져 있다.</p> <p>- 심부전을 진단하지 못한 경우 COPD 악화와 증상이 비슷하거나 COPD 악화를 동반할 수 있다. 고이산화탄소혈증이 동반된 호흡부전으로 인공호흡기 치료를받는 COPD 환자의 40%에서 좌심실기능부전의 증거가 있다고 한다.</p> <p>- COPD가 있다고 만성심부전을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없다. 심부전 환자에게 베타-1차단제는 생존율을 높이는 치료로서 권고된다. 그러나, COPD 환자에게 베타-1차단제 사용이 안전하다고 증명되었음에도 불구하고 COPD 환자에게 베타-1차단제 처방이 기피되는 경향이 있다. COPD 환자에게 베타-1차단 베타-1차단제를 처방하여야 한다.</p> <p>- 급성심부전은 심부전 진료지침에 따라 치료하여야 한다. COPD 악화뿐만 아니라 급성폐부증을 동반한심부전에 의해 고이산화탄소혈증이 동반된 호흡부전 환자에게는 전통적인 치료와 함께 비침습적양압환기를 적용하면 환자의 예후가 개선된다</p>		<p>하위 소재목 삭제와 문구 수정</p>

2014년		2018년		비고	
쪽	소제목	개정문장	소제목	개정후 문장	
79	심방세동	<p>심방세동은 가장 흔한 부정맥으로, COPD 환자에게 심방세동의 발생률이 높은 편이다. COPD와 심방세동이 같이 있으면 더 숨차고 힘들어하기 때문에 임상적으로 중요하다.</p> <p>1) COPD 환자의 심방세동 치료 COPD 환자의 심방세동을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없으므로 심방세동은 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 베타차단제를 투약한다면, 선택적 베타-1차단제가 더 바람직하다.</p> <p>2) 심방세동 환자의 COPD 치료 COPD 치료는 통상의 진료지침에 따른다. 그러나, 심방세동 환자에게 COPD 약제 사용에 대한 연구 결과는 아직 없고, COPD 임상시험에서는 심방세동 환자를 흔히 제외한다. 고용량 베타-2작용제를 투여하면 심장 박동수가 조절되지 않을 수 있다는 점을 고려하여야 한다.</p> <p>1) COPD 환자의 고혈압 치료 COPD 환자의 고혈압을 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 통상의 고혈압 진료지침에 따라 치료해야 한다. 최근 고혈압 진료지침에서 선택적인 베타차단제 치료의 역할은 명확하지 않다. COPD 환자에게 베타차단제를 처방한다면, 선택적인 베타-1차단제가 바람직하다.</p> <p>2) 고혈압 환자의 COPD 치료 고혈압 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로, COPD 치료는 COPD 진료지침에 따라야 한다.</p>	<p>I. 심혈관질환 -3. 부정맥</p>	<p>- 부정맥은 COPD 환자에게 흔하고, 부정맥 환자에게 COPD도 흔하다. 심방세동이 흔한 부정맥으로 FEV<sub>1</sub>과 직접적인 관련이 없다.</p> <p>- 심한 증상이 악화되고 호수하는 COPD 환자에게 흔히 심방세동이 발견된다. 심방세동이 COPD 악화를 초래할 수도 있고, COPD 악화가 심방세동을 유발할 수도 있다.</p> <p>- 심방세동이 있다고 COPD 치료가 바뀌어서는 안 된다. 예전에 은지속성베타-2작용제, 항콜린제, 및 례인스테로이드제에 대해 허용 가능한 안정성이 입증되었다. 그럼에도 불구하고 속효성베타-2작용제와 티오필린을 사용할 때는 심방세동을 촉발하거나 심방세동이 있을 때 심실맥박수를 조절하기 어려울 수 있으므로 주의해야 한다.</p>	<p>하위 소제목 삭제와 문구 수정</p>
79	고혈압	<p>1) COPD 환자의 고혈압 치료 COPD 환자의 고혈압을 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 통상의 고혈압 진료지침에 따라 치료해야 한다. 최근 고혈압 진료지침에서 선택적인 베타차단제 치료의 역할은 명확하지 않다. COPD 환자에게 베타차단제를 처방한다면, 선택적인 베타-1차단제가 바람직하다.</p> <p>2) 고혈압 환자의 COPD 치료 고혈압 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로, COPD 치료는 COPD 진료지침에 따라야 한다.</p>	<p>I. 심혈관질환 -5. 고혈압</p>	<p>- 적절한 조절된 고혈압에서 나타나는 이완기 기능장애는 운동 시 증상을 일으킬 수 있고, COPD 악화 시 보이는 증상과 비슷하여 COPD 환자가 임원하게 될 수 있다. 이러한 연구결과는 기저질환으로 고혈압을 가진 COPD 환자에서 혈압을 잘 조절하는 것이 중요하다는 것을 말해준다.</p> <p>- 고혈압은 COPD의 동반 유무와 상관 없이 진료지침에 따라 치료해야 한다. 현재 고혈압 진료지침에서 선택적인 베타차단제가 중요한 역할을 하는 것 같지는 않다.</p> <p>- COPD도 고혈압 유무와 상관 없이 진료지침에 따라 치료해야 한다.</p>	<p>하위 소제목 삭제와 문구 수정</p>
	심초혈관질환	없음	<p>I. 심혈관질환 -4. 심초혈관질환</p>	<p>- 심초혈관질환은 하지 동맥을 마는 동맥경화질환이다. 말초혈관질환은 흔히 동맥경화성 심장질환과 관련되어 있으며, COPD 환자에게 기능적인 활동 제한을 일으키고 삶의 질을 저하시킨다.</p> <p>- COPD 환자로 이루어진 대규모 코호트 연구 결과 COPD 환자의 8.8%가 심초혈관질환을 가지고있어서, COPD가 아닌 대조군의 심초혈관질환 유병률이 1.8%인 것과 비교할 때 유병률이 높았다.</p> <p>- 심초혈관질환을 가진 COPD 환자는 심초혈관질환이 없는 COPD 환자보다 기능적 예비량이 줄어든다고 건강상태가 악화된다. 임상에는 COPD 환자에서 혈관질환의 위험이 있는 경우 심초혈관질환의 가능성을 고려하고 그 기능장애에 대해 잘 이해하고 있어야 한다.</p>	<p>새로 작성</p>

2014년		2018년		비고		
쪽	소제목	개정문장	소제목	개정후 문장		
80	골다공증		89	II. 골다공증	스테로이드 사용, 나이, 흡연력, 현재 흡연 및 COPD 악화에 대해 보정을 하더라도 골밀도의 저하와 골절이 COPD 환자에게 흔히 발생한다 <sup>44,45</sup> .	문구와 참고문헌 추가
81	불안과 우울증	COPD의 나쁜 예후와 연관이 있다	89	III. 불안과 우울증	COPD의 불리한 예후와 연관이 있다	수정
81	불안과 우울증				2014년에 발표된 메타 분석에서 불안과 우울증은 COPD 환자에서 입원 위험성을 의미 있게 증가시킨다는 것을 보여주었고, 스페인에서 시행한 코호트 연구 결과 우울 불만이 중등도 이상의 빈번한 급성 악화와 깊은 관련이 있었다(OR=2.28) <sup>61</sup> .	문구와 참고문헌 추가
81	불안과 우울증		90		2016년에 발표된 NICE 지침은 기분 증상의 심각도에 따라 저강도(저조 프로그램) 혹은 고강도(개인 혹은 집단 인지행동치료)의 심리사회적 중재를 권고하고 있다. <sup>76</sup>	문구와 참고문헌 추가
82	폐암		90	IV. 폐암	COPD와 폐암의 밀접한 연관성은 여러 연구를 통해 입증되어 있다 <sup>4,9,80-82</sup> . 기류제한보다 폐기종이 폐암 발생과의 연관성이 높으며 <sup>83,84</sup> , 기류제한과 폐기종이 모두 있으면 폐암의 발생 위험성이 매우 높아진다. 나이와 흡연력이 많을수록 폐암의 발생 위험성은 더욱 증가한다. <sup>85</sup>	문구와 참고문헌 추가
82	폐암				COPD 환자에서 폐암 발생을 예방할 수 있는 가장 좋은 방법은 금연이다. <sup>86</sup>	문구와 참고문헌 추가
82	폐암	미국에서 55세에서 74세까지 30년간 이상의 과거 또는 현재 흡연자를 대상으로 1년마다 저선량 흉부 CT로 폐암 선별검사를 한 경우 단순 흉부선을 촬영한 경우보다 폐암사망률과 전체사망률을 낮추었다는 보고가 있다.			55세에서 74세까지 30년간 이상의 현재 흡연자 혹은 금연 기간이 15년 미만인 과거 흡연자를 대상으로 저선량 흉부 CT를 사용하여 폐암 선별검사를 시행한 경우 환자의 생존율이 향상되었다.	수정
82	폐암				이러한 적응증에 해당하지는 환자에게 저선량 흉부 CT 시행을 권고하고 있지만 모든 국가에서 시행하고 있지는 않다. 그 이유는 양성 결절의 과진단에 대한 우려, 양성 결절에 대한 조직 생검으로 발생하는 사망률과 이환율, 환자의 불안감, 부적절한 추적 검사 등이 있다.	문장 추가
79	대사증후군과 당뇨병	대사증후군과 당뇨병은 COPD 환자에서 흔히 발생하며, 당뇨병은 COPD 환자의 예후에 나쁜 영향을 미칠 가능성이 있다.	90	V. 대사증후군과 당뇨병	- 대사증후군과 당뇨병은 COPD 환자에서 흔히 발생한다. 국내 연구에서 COPD 환자의 당뇨병 유병률은 16.8%로 COPD가 없는 군의 10.5%에 비해 높다 <sup>88</sup> . 만성 전신염증과 흡연이 COPD와 인슐린 저항성 모두에 영향을 주는 것으로 보인다. <sup>89</sup> - 당뇨병은 COPD 환자의 예후에 나쁜 영향을 미친다 <sup>90</sup> . 당뇨병이 있는 경우 COPD 급성악화 시 입원 기간 및 사망률이 증가한다 <sup>91</sup> .	문구 수정과 참고문헌 추가

2014년		2018년		비고											
쪽	소재목	개정전문장	개정후 문장	쪽	소재목										
80	대사증후군과 당뇨병	<p>1) COPD 환자의 당뇨병 치료 COPD 환자의 당뇨병을 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 당뇨병은 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 그러나, 중증 COPD 환자의 경우 당뇨병을 관리하기 위해 체질량지수(body mass index, BMI) 21 kg/m<sup>2</sup> 이하로 체중을 줄이는 것은 추천하지 않는다.</p> <p>2) 당뇨병 환자의 COPD 치료 당뇨병 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD는 통상의 경우와 같이 치료해야 한다.</p> <p>위식도역류질환은 COPD 환자에게 흔하고, 급성악화의 위험을 높이는 요인 중 하나로 추정하고 있다. 우리나라 COPD 환자의 위식도역류질환의 유병률은 28%로 추정된다.</p>	<p>V. 대사증후군과 당뇨병</p> <p>- COPD 환자의 당뇨병을 다르게 치료해야 하는 근거는 없으므로 당뇨병 진료지침에 따라 치료한다. 당뇨병 환자의 COPD는 COPD 진료 지침에 근거하여 치료한다. 그러나, 중증 COPD 환자의 경우 당뇨병을 관리하기 위해 체질량지수를 21 kg/m<sup>2</sup> 이하로 줄이는 것은 추천하지 않는다. 당뇨병이 있는 COPD 환자에서 고지혈증 치료를 위해 statin을 사용하였을 때 COPD로 인한 입원과 사망을 감소시켰다는 보고가 있다<sup>92</sup>.</p>	80	대사증후군과 당뇨병	<p>1) COPD 환자의 위식도역류질환 치료 COPD 환자의 위식도역류질환을 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 위식도역류질환의 치료 원칙에 따라 치료해야 한다. COPD 환자에게 위식도역류질환의 치료제인 proton pump inhibitors (PPI)를 투약하였을 때 급성악화의 위험을 낮춘다는 소규모 전향적 연구 결과가 있으나, 확실하지 않다.</p> <p>2) 위식도역류질환 환자의 COPD 치료 위식도역류질환 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD 진료지침에 따라 치료해야 한다. COPD 약제 중 일부가 위식도역류를 악화시킨다는 연구 결과가 있으나, 확실하지 않다.</p>	80	위식도역류질환	<p>- 위식도역류질환은 COPD 환자에게 흔히 동반되며<sup>93,94</sup>, COPD 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고, 급성악화의 위험을 높인다<sup>95-100</sup>. 우리나라 COPD 환자의 위식도역류질환의 유병률은 28%로 추정된다<sup>95</sup>. COPD와 위식도역류질환은 모두 흡연에 영향을 받는 질환으로<sup>91</sup>, COPD 환자의 폐가 과도하게 팽창되어 흉강과 복강 내 압력 차이가 증가하면 미세출혈을 일으킬 것으로 추정된다<sup>94,102</sup>.</p>	80	위식도역류질환	<p>- COPD 환자의 위식도역류질환을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없으므로 위식도역류질환의 치료 원칙에 따라 치료한다. COPD 환자에게 위식도역류질환의 치료제인 양성자펌프억제제를 투약하였을 때 급성악화의 위험을 낮춘다는 소규모 전향적 연구 결과가 있으나<sup>95</sup>, 증거가 충분하지 않다. 위식도역류질환 환자의 COPD는 COPD 진료지침에 따라 치료한다. COPD 약제 중 일부가 위식도역류를 악화시킨다는 연구결과가 있으나, 확실하지 않다.</p>	80	위식도역류질환	<p>문구 수정과 참고문헌 추가</p>
82	기관지확장증	<p>통상의 COPD 지침에 기관지확장증에 대한 일반적인 치료원칙을 추가하여 치료해야 한다.</p>	<p>COPD 환자의 기관지확장증 치료는 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다.</p>	82	기관지확장증	<p>COPD 환자의 기관지확장증 치료는 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다.</p>	82	기관지확장증	<p>수정 및 문구 추가</p>						
82	기관지확장증	<p>일부 환자에게는 좀더 적극적이고 장기간의 항생제치료가 필요할 수 있지만, COPD는 통상적으로 치료해야 한다.</p>	<p>기관지확장증이 동반된 일부 COPD 환자는 적극적으로 장기간의 항생제 치료가 필요할 수 있다. 흡인 스테로이드는 세균 감염이 있거나 반복적인 하기도 감염이 있는 환자에서는 사용을 피해야 하는 경우도 있다.</p>	82	기관지확장증	<p>기관지확장증이 동반된 일부 COPD 환자는 적극적으로 장기간의 항생제 치료가 필요할 수 있다. 흡인 스테로이드는 세균 감염이 있거나 반복적인 하기도 감염이 있는 환자에서는 사용을 피해야 하는 경우도 있다.</p>	82	기관지확장증	<p>수정 및 문구 추가</p>						

2014년		2018년		비고
쪽	소재목	개정전문장	개정후 문장	
없음	폐쇄수면무호흡증과 COPD·수면무호흡 증복증후군	91	VIII. 폐쇄수면무호흡증과 COPD·수면무호흡 증복증후군	<p>새로 작성</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COPD 환자에게 수면의 질 저하는 매우 흔한 문제이며, COPD가 진행할수록 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>107</sup></li> <li>- 폐쇄수면무호흡증은 반복적인 상기도의 폐쇄로 수면 중 저산소증과 고이산화탄소혈증이 유발되는 질환이다. 폐쇄수면무호흡증의 국내 유병률은 남성에서 4.5%, 여성에서 3.2%로 외국과 비슷한 수치를 보인다.<sup>108</sup></li> <li>- COPD 환자에게 폐쇄수면무호흡증이 동반된 경우를 COPD·수면무호흡 증복증후군이라고 하며, 단독 질환에 비해 삶의 질이 떨어지고, 보다 심한 야간 말초산소포화도 저하를 보이며<sup>109</sup>, 이로 인해 심장부정맥과<sup>110</sup> 폐동맥고혈압 발생이 증가한다.<sup>111,112</sup></li> <li>- 폐쇄수면무호흡증은 COPD 환자의 급성악화, 입원, 사망률 증가와 관련 있으며<sup>113,114</sup>, COPD·수면무호흡 증복증후군 환자에게 지속적인 양압기(continuous positive airway pressure, CPAP) 치료 시 COPD의 급성악화와 사망률 감소가 보고되었다.<sup>115,116</sup></li> </ul>
없음	다중질환의 일부로서 COPD	92	IX. 다중질환의 일부로서 COPD	<p>새로 작성</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 노인 인구가 늘어지면서 많은 사람들이 2가지 이상의 질환을 동시에 가지고 있고, COPD는 다중질환의 주요질환이다.</li> <li>- 다중질환자는 여러 가지 질환에 의한 증상을 가지고 있어서, 증상과 징후가 복합적이고, 만성 상태뿐만 아니라 급성 상태에서 여러 가지 요인에 의한 증상과 징후가 나타나게 된다.</li> <li>- 다중질환의 일부로서 COPD를 다르게 치료해야 한다는 증거는 없으며, 단일질환으로 COPD 환자를 치료한 경험에서 나온 모든 증거를 유념해야 한다.</li> <li>- 여러 양제에 노출될 수 있으므로 가능한 한 치료를 단순화시켜야 한다.</li> </ul>
140. FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub>	한국인을 대상으로 한 연구는 없지만, 기존 문헌들을 참고하여 우리나라에서도 73%를 기준으로 기도폐쇄를 정의하였다. 그러나, 기도폐쇄 정도가 미약한 환자에서는 FEV <sub>6</sub> 가 FVC를 대체할 경우 위음성 결과가 나올 수 있어 주의해야 한다. <sup>10</sup>	178.	II. FVC에 대한 FEV <sub>6</sub> 의 대체 -2. FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub>	<p>기도폐쇄를 진단하는 기준은 FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0.7을 보통 사용한다. 이 때, FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0.7 대신 FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> &lt; 0.73으로 대체하여 사용할 수 있다.</p> <p>기존 문헌들을 참고하여 우리나라에서도 73%를 기준으로 기도폐쇄를 정의하였다. 참고로 연구대상이 진료실 환자와는 다른 지역사회 40세 이상 한국인 약 15만 명에 대하여 수행한 전국 국민건강양조사 연구 결과가 있다(참고문헌 정경수 등 Int J COPD 2016). FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> &lt; 0.75를 사용하여 기도폐쇄를 진단하면 FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0.7을 황금표준(gold standard)으로 하였을 때 민감도 93.8% 그리고 특이도 94.8%를 보였다. 단, FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> 값이 0.70~0.75에서는 위양성이 나올 수 있어 주의해야 한다.<sup>10</sup></p>
144. 호흡기장애판정기준 표	01, 2, 3, 5급 총 4개의 등급으로 나눔	182.	V. 호흡기장애판정기준 -4. 판정 개요	<p>1급 1호, 2호로 세분 5급1호, 2호로 세분</p>



## COPD 진료지침 2018 개정

ISBN: 979-11-953666-9-9 93510

발행일 : 2018년 2월 8일

발행인 : 김영균

편집장 : 김영균 / 안중현

편집위원 : 구현경 / 김기욱 / 김덕겸 / 김영삼 / 김우진 / 김유일 / 김은경 / 김인애  
김태형 / 김희규 / 김현정 / 나승원 / 리원연 / 문지용 / 명준표 / 민경훈  
박동아 / 박성주 / 박소영 / 박용범 / 박진경 / 박혜운 / 박혜경 / 박혜정  
변민광 / 심윤수 / 신경철 / 엄수정 / 오연목 / 오진영 / 유광하 / 윤희규  
이서영 / 이승준 / 이재승 / 이정규 / 이지현 / 이진국 / 이진화 / 이창훈  
임성용 / 정인아 / 정지예 / 조원경 / 최주환 / 최혜숙 / 홍윤기 / 황용일

감수위원 : 박명재 / 박인원 / 송형규 / 신경철 / 심재정 / 안중현 / 어수택 / 오연목  
유광하 / 유용규 / 유철규 / 이명구 / 인광호 / 임성철 / 정만표 / 정성환

발행처 : 대한결핵 및 호흡기학회  
서울특별시 서초구 반포대로 58 101동 605호  
(서초동, 서초아트자이)  
E-mail: katrd@lungkorea.org

문의처 : 대한결핵 및 호흡기학회  
Tel) 02-575-3825, Fax) 02-572-6683



2018개정  
**COPD 진료지침**

