

COPD 2014개정

진료지침



Chronic Obstructive Pulmonary Disease

제작



대한결핵 및 호흡기학회

COPD 진료지침 개정위원회

후원



근거창출임상연구국가사업단

만성폐쇄성폐질환 임상진료지침 개정

만성기도폐쇄성질환 임상연구네트워크



COPD 진료지침

2014 개정

제작 : 대한결핵 및 호흡기학회
COPD 진료지침 개정위원회

후원 : 근거창출임상연구국가사업단
만성폐쇄성폐질환 임상진료지침 개정
만성기도폐쇄성질환 임상연구네트워크

요약본

COPD 진료지침 2014 개정 (요약본)

단원1. 정의, 역학, 원인, 기전

단원2. 진단 및 평가

단원3. 안정 시 COPD 치료

단원4. COPD의 급성악화

단원5. COPD와 동반질환

COPD 진료지침 2014 개정(요약본)

단원1 정의, 역학, 원인, 기전

- 정의: COPD는 비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성염증에 의한 기도와 폐실질 손상으로 인해 발생한다.
- 역학: COPD는 전 세계적으로 유병률과 사망률이 매우 높은 질환으로 심각한 사회경제적 부담을 준다. 위험인자에 대한 노출이 줄지 않고 있으며 인구 고령화로 인해 계속 증가할 것으로 예상된다.
- 원인: COPD는 흡연, 실내외 대기오염, 사회경제적 상태, 호흡기감염 등 외부인자와 유전자, 연령, 성별, 기도과민반응, 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 위해서 폐활량측정이 필요하다.
- COPD 치료를 위해 폐기능, 호흡곤란정도 및 악화력을 평가한다. 이 평가에 따라 COPD환자를 가, 나, 다군으로 분류한다.
- COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암 등의 타질환 동반시에 불량한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.
- 중증증후군은 천식 및 COPD의 특징을 함께 보이는 경우를 지칭한다.

COPD 환자분류

FEV1 (% 정상예측치)

지난해 악화횟수

미만 60%	(다)	
이상	(가)	(나)

mMRC 0~1
CAT < 10

mMRC ≥ 2
CAT ≥ 10

증상 (mMRC 또는 CAT 점수)

≥2 또는 입원할 정도로
심한 악화 ≥1

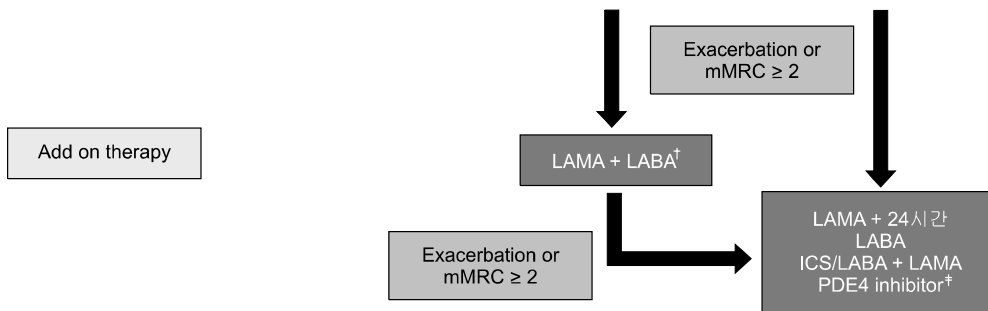
0~1

mMRC 2란 호흡곤란 정도가 “평지를 걸을 때 숨이 차서 동년배보다 천천히 걷거나, 자신의 속도로 걸어도 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다”이다. mMRC 본문 21쪽 표 2-4, CAT 본문 22쪽 그림 2-2참조.

단원3 안정 시 COPD 치료

• 안정 시 COPD의 약물 단계치료

	FEV ₁ ≥ 60% pred. and 0~1 exacerbation/year		FEV ₁ < 60% pred. or ≥ 2 exacerbation/year or history of AE COPD* related admission (다군)
	mMRC 0~1 or CAT < 10 (가군)	mMRC ≥ 2 or CAT ≥ 10 (나군)	
	Short-acting beta2-agonist as required		
First choice	Short-acting beta2-agonist as required	LAMA or LABA [†]	LAMA or 24시간 LABA or ICS/LABA or LABA + LAMA



*AE COPD: Acute exacerbation of COPD.

[†]24시간 LABA 포함.

[†]FEV₁ < 50% 정상예측치, 만성기관지염, 악화병력이 있는 환자군.

LABA: Long Acting Bronchodilator, LAMA: Long Acting Muscarinic antagonist.

- **가군 환자:** 증상 조절을 위해 흡입속효성기관지확장제를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- **나군 환자:** 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- **다군 환자:** 흡입지속성항콜린제 또는 흡입 24시간지속성베타-2 작용제, LABA+LAMA 혹은 ICS/LABA 복합제를 처방한다.
- 다군 환자에서 앞서 기술한 약제를 처방하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 환자의 증상 호전 여부와 부작용 발생 유무를 관찰하면서 기존의 여러 약제를 병합하여 처방할 수 있다. 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 병합하거나, ICS/LABA 복합제에 흡입지속성항콜린제를 추가하여 처방할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- PDE4억제제는 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이고 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택약제에 추가하여 처방할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).

단원4 COPD의 급성악화

- COPD의 급성악화는 COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태이다.
- 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 예후에 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.
- 심혈관질환은 COPD 환자의 주요 동반질환으로, 가장 흔하고 가장 중요하다.
- 골다공증과 우울증도 흔한 동반질환으로, 종종 진단이 지연되어 건강상태와 예후에 악영향을 미친다.
- 폐암은 COPD 환자에게 빈번히 발생하고, 경증 COPD 환자의 가장 흔한 사망원인이다.

지침 개정 참여자 및 역할

COPD 진료지침 개정위원회

운영위원회(Steering Committee)

김관형 (가톨릭대 의정부성모병원)
성상규 (대한개원내과의사회)
심영수 (건강보험심사평가원)
어수택 (순천향대 서울병원)
유지홍 (강동경희대병원)
유철규 (서울대 병원)
이상도 (울산대 서울아산병원)
정기석 (한림대 성심병원)

박인원 (중앙대 병원)
송형규 (한국호흡기장애인협회)
심재정 (고려대 구로병원)
용석중 (연세원주의대 원주세브란스기독병원)
유진목 (대한개원내과의사회)
이관호 (영남대 병원)
임성철 (전남대 병원)

학술위원회(Scientific Committee)

강신명 (가천대 길병원)
구현경 (인제대 일산 백병원)
김덕검 (서울대 보라매병원)
김상하 (연세원주의대 원주세브란스기독병원)
김소리 (전북대 병원)
김유일 (전남대 병원)
김이형 (경희대 병원)
김제형 (고려대 안산병원)
김태형 (한양대 구리병원)
김휘정 (원광대 병원)
문지용 (한양대 구리병원)
박명재 (경희대 병원)
박성주 (전북대 병원)
박승용 (전북대 병원)
박정웅 (가천대 길병원)
박진경 (원광대 병원)
박혜윤 (성균관대 삼성서울병원)
서지영 (성균관대 삼성서울병원)
신승수 (아주대 병원)
엄수정 (부산동아대 병원)
유광하 (건국대 병원)
윤영순 (동국대 일산병원)
윤희일 (분당서울대 병원)
이상열 (고려대 안암병원)
이영석 (인제대 부산 백병원)

고영춘 (광주기독 병원)
김기욱 (부산대 병원)
김도진 (순천향대 부천병원)
김세원 (가톨릭대 여의도성모병원)
김영삼 (연세대 세브란스병원)
김은경 (차의과대 분당 차병원)
김정현 (차의과대 분당 차병원)
김창환 (한림대 강동성심병원)
김현정 (고려대 근거중심의학연구소)
김희규 (고신대 병원)
민경훈 (고려대 구로병원)
박성우 (순천향대 부천병원)
박소영 (한림대 강동성심병원)
박용범 (한림대 강동성심병원)
박종숙 (순천향대 부천병원)
박혜경 (인제대 일산 백병원)
변민광 (연세대 강남세브란스병원)
신경철 (영남대 병원)
심윤수 (한림대 강남성심병원)
오연목 (울산대 서울아산병원)
윤성호 (조선대 병원)
윤형규 (가톨릭대 여의도성모병원)
이명구 (한림대 춘천성심병원)
이세원 (울산대 서울아산병원)
이재형 (을지대 을지병원)

이종덕 (경상대 병원)
이진국 (가톨릭대 서울성모병원)
이진화 (이화여대 목동병원)
임성용 (성균관대 강북삼성병원)
임채만 (울산대 서울아산병원)
정지예 (연세대 세브란스병원)
천은미 (이화여대 목동병원)
최상봉 (인제대 상계 백병원)
최은영 (영남대 병원)
허은영 (서울대 보라매병원)

이지현 (차의과대 분당 차병원)
이진우 (서울대 병원)
이창훈 (서울대 병원)
임성철 (전남대 병원)
정인아 (국립중앙의료원)
조은정 (부산대 병원)
최강현 (충북대 병원)
최유진 (건양대 병원)
최혜숙 (동국대 경주병원)
황용일 (한림대 성심병원)

Chapter 별 초고 작성자 및 피어리뷰

정의, 역학, 원인, 기전

윤형규, 김유일, 황현규

진단 및 평가

신경철, 임성철, 김도진, 오연목, 김영삼, 이상엽, 김휘정

안정시 COPD 진료

박용범, 유광하, 김덕겸, 김휘정, 이세원, 박성주, 최강현, 이명구,
박정용, 강신명, 윤성호, 김창환, 이종덕, 최유진, 신경철

COPD 급성악화

윤호일, 박명재, 이진국, 고영춘, 이창훈, 천은미

COPD 동반질환

이진화, 이재형, 김태형, 고영춘, 장중현

부록

오연목, 김영삼, 유광하

사무국

이상도 (만성기도폐쇄성질환 임상연구센터)
김송희 (만성기도폐쇄성질환 임상연구센터)
오연목 (만성기도폐쇄성질환 임상연구센터)

간 행 사

대한결핵 및 호흡기학회가 2008년에 시행한 전국실태조사에 의하면 우리나라 40세 이상 인구의 COPD 유병률이 13%로 높게 조사되었으며, 통계청 자료에 의하면 COPD는 우리나라 10대 주요 사망원인 중 하나입니다. 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 호흡기학회는 그 동안 학회 주도로 COPD 진료지침을 제시한 바 있습니다. 반면 COPD 진료지침 2014 개정작업에는 대한결핵 및 호흡기학회 뿐만 아니라 대한개원내과의사회, 건강보험심사평가원 및 호흡기장애인 협회가 함께 참여하였습니다. 대학병원 호흡기내과 뿐만 아니라 내과개원의 선생님, 건강보험심사평가원 등 여러 보건의료 전문가들의 의견과 함께 환자의 입장도 반영된 진료지침으로 개정하게 된 것을 매우 뜻 깊게 생각합니다.

COPD 진료지침 2014 개정작업에 참여하신 여러 선생님들의 노고에 감사드리며 지원해 주신 근거창출임상연구국가사업단(만성폐쇄성폐질환 임상진료지침 개정)에게도 감사 말씀을 드립니다.

새롭게 개정된 진료지침이 일선에서 COPD 환자를 진료하시는 선생님들께 큰 도움이 되기를 바랍니다.

대한결핵 및 호흡기학회
회 장 전영준
이사장 유지홍

간 행 사

대한결핵 및 호흡기학회에서는 2012년 회원 여러분이 참여하여 진료현장에서 활용할 수 있는 COPD 진료지침을 발간한 바 있습니다. 이번에 지난 2년간의 새로운 연구 결과들을 토대로 보다 발전된 COPD 진료지침 2014 개정판을 발간하게 되었습니다.

이번 개정 작업에는 대한결핵 및 호흡기학회, 건강보험심사평가원, 대한내과개원의사협의회, 호흡기장애인협회 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 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 유지홍 위원장님과 여러 참여 선생님들께 진심으로 감사드립니다.

대한결핵 및 호흡기학회
COPD 연구회장 이상도

목 차

요약본	i
간행사	viii
머리말	xii
단원1. 정의, 역학, 원인, 기전	1
I. COPD의 정의와 개관	3
II. COPD의 역학	4
III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자	6
IV. 병리, 발병 및 병태생리	8
단원2. 진단 및 평가	15
I. 진단	17
II. 질병의 평가	21
III. 천식 및 COPD의 중복증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome - ACOS)	25
IV. 감별진단	29
단원3. 안정시 COPD 치료	33
I. 서론	35
II. 약물 치료	36
III. 비 약물 치료	44
IV. 조기 COPD 치료 전략	50
V. 추적 관찰	51
VI. 수술 전 평가 및 수술	52
단원4. COPD의 급성악화	61
I. 정의	63
II. 의미와 중요성	63
III. 원인	64
IV. 증상 및 진단	64
V. 감별진단	64

VI. 중증도 평가 및 입원의 기준	64
VII. 약물치료	66
VIII. 호흡보조요법	66
IX. 퇴원과 추적관찰	68
X. 예방	69
단원5. COPD와 동반질환	75
I. 심혈관질환	77
II. 대사증후군과 당뇨병	79
III. 위식도역류질환	80
IV. 골다공증	80
V. 불안과 우울증	81
VI. 폐암	82
VII. 감염질환	82
VIII. 기관지확장증	82
지침 개정 과정	87
I. 지침의 범위와 목적	89
II. 개발의 엄격성	89
III. 지침 보급 계획	91
IV. 지침 개정 일지	91
V. 진료지침의 갱신 절차	93
VI. 편집의 독립성 및 재정지원	93
PICO 및 근거표	95
I. PICO	97
II. 권고 사항의 근거표	101
부록	131
I. 폐활량측정법	133
II. FVC에 대한 FEV ₆ 의 대체	140
III. COPD-6 사용방법	141
IV. COPD 진료지침 실행	141
V. 호흡기장애 판정기준	142
VI. COPD 치료약제(MDI: Metered Dose Inhaler, DPI: Dry Powder Inhaler)	144
VII. 흡입제 사용법 및 부록	149
용어정리	159
2014년 개정 지침과 2012년 지침의 차이점	164

머 리 말

COPD는 우리나라 유병률 및 사망률이 높은 주요 만성질환입니다. 하지만, COPD에 대한 질병 인지도가 매우 낮아서 적절한 관리와 치료를 받는 환자가 적습니다. COPD에 대한 효과적인 치료 방법이 잘 확립되어 있음에도 불구하고 적절한 치료가 수행되고 있지 못하고 있는 현 상황을 시급히 개선해야 합니다. 본 COPD 진료지침이 이러한 상황을 개선하는데 도움이 되기를 기대합니다.

지난 2005년 대한결핵 및 호흡기학회 회원 여러분이 참여하여 COPD 진료지침을 개발한 지 벌써 9년이 지났습니다. 그 동안 COPD의 진단 및 치료에 대한 연구가 많이 수행되었고, 이 연구를 토대로 진료 현장에서 활용할 수 있는 근거가 축적되었습니다. 이에 대한결핵 및 호흡기학회에서는 COPD 진료지침을 실제 진료 현장에서 널리 활용할 수 있게 2012년 대폭 개정하게 되었습니다. 이번 2014년 개정은 지난 2년간 추가된 내용을 담았습니다.

이번 개정 작업에 대한결핵 및 호흡기학회뿐만 아니라 대한내과개원의사협의회와 건강보험심사평가원도 같이 참여하여 일선에서 COPD 환자를 진료하는 선생님들께 실제적인 도움이 되는 지침을 만들고자 노력하였습니다. 본 지침은 국제 COPD 진료지침 격인 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)의 주요 내용을 반영하였습니다. 이 중 가장 중요한 것은 치료 약제를 선택하는 기준으로 폐기능뿐만 아니라 호흡곤란 증상과 악화력을 함께 평가하여 치료 약제를 결정한다는 것입니다. 이는 그 동안 축적된 수많은 연구 결과에 근거한 것입니다. 본 지침은 외국 지침을 참고하되 그대로 번역하지 않고 우리나라 연구 결과를 반영하여 새로 작성하였고 근거에 입각하여 작성하려고 노력하였습니다.

본 개정 지침이 COPD 환자를 진료하는 현장에서 많이 활용되기를 진심으로 바랍니다.

정의, 역학, 원인, 기전

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

요점

- 정의: COPD는 비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성염증에 의한 기도와 폐실질 손상으로 인해 발생한다.
- 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)와 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.

“비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성 염증에 의한 기도와 폐실질 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 치료가 가능하다. 급성 악화가 자주 발생하고 정상인에 비해 동반질환이 흔하여 COPD의 중증도와 예후에 영향을 미친다(그림 1-1).”

COPD의 특징인 비가역적 기류제한은 장기간에 걸쳐 진행된다. 기류 제한은 소기도질환과 폐실질 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 소기도질환이 주된 이상인 경우(chronic bronchitis predominant type)도 있고 폐실질 파괴인 폐기종이 주된 이상인 경우(emphysema predominant type)도 있다.

그 동안 폐기종이나 만성기관지염이 COPD를 대표하는 용어로 많이 쓰여 왔다. 하지만 이 두 용어는 각각 조직학적으로 또는 임상적으로 정의되는 용어로서 COPD의 특징 중 일부분만을 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.

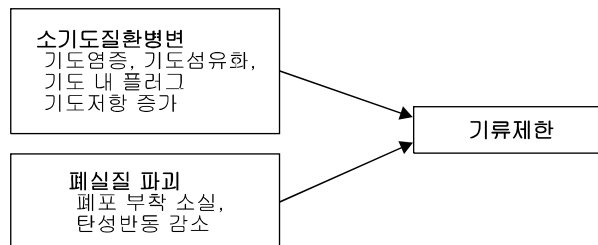


그림 1-1. COPD에서 기류제한 발생 기전.

II

COPD의 역학

COPD는 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 나타내는 질환으로 사회 경제적인 부담이 계속 증가하고 있다^{1,2}. COPD의 유병률, 사망률, 이환율은 국가마다 다르며 한 국가 내에서도 집단마다 차이가 있다. COPD의 유병률은 흡연율과 직접적인 상관관계가 있지만 일부의 나라(특히 후진국)에서는 대기 오염, 직업적 노출, 바이오매스 사용에 의한 실내 공기 오염도 중요한 원인이다³.

COPD의 유병률은 수십 년에 걸쳐 증가되어 왔다. 이는 계속되는 COPD 위험인자에 대한 노출과 전 세계적인 인구 고령화에 의한 것으로 향후 이러한 추세는 계속될 것으로 보인다². 노화 자체가 COPD의 위험인자이며 노화에 의한 기도와 폐 실질의 변화는 COPD의 폐 병변과 비슷한 점이 많다⁴.

1. COPD의 유병률

WHO에 따르면 2007년 기준으로 전 세계적으로 약 2억 천만명(210 million)이 COPD에 걸렸을 것으로 추정된다⁵. COPD의 유병률은 연구방법이나 적용된 COPD 진단기준에 따라 각 연구별로 많은 차이를 보이고 있지만 GOLD 기준인 $FEV_1/FVC < 0.7$ 을 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 있다⁶. 폐활량측정법에 의한 유병률과 진단받은 과거력이 많은 차이를 보이는 것은 COPD가 전세계적으로 낮게 진단되고 있으며 인지도도 낮다는 것을 의미한다⁷.

공통적으로 COPD는 흡연자나 과거 흡연자에서 많이 발생하며 40세 이상의 인구에서, 그리고 남성에서 여성에 비해 많이 발생한다^{6,8}. 대개 흡연에 의해 발생하지만 BOLD 연구에 의하면 흡연하지 않은 사람의 3~11%에서도 COPD에 이환되어 있다⁹. 남미에서 COPD 유병률을 조사한 PLATINO 연구에 의하면¹⁰ 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 흡연자였다¹¹.

일반적으로 흡연과 관련되어 70~80% 정도의 COPD가 발생하며 나머지 흡연과 관련되어 있지 않은 원인에 의해 20~30%가 발생한다.

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 있다¹¹. 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 차지하였다¹².

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^{8,10,13}. COPD의 이환율은 심혈관질환, 근골격계질환, 당뇨 등 COPD와 관련되어 중복 이환되는 만성질환에 의해 영향을 받는다. 이들 동반질환은 환자의 건강상태에 영향을 미치며 COPD 치료를 어렵게 한다. 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. 결론적으로 한국의 COPD의 대부분은 거의 진단과 치료가 되지 않고 있다는 것을 알 수 있다¹¹.

3. COPD의 사망률

COPD 진단이 일관성 있게 내려지지 않고 있으며 실제보다 매우 낮게 진단, 치료되고 있기 때문에 COPD 사망률은 실제보다 낮게 보고되고 있다^{14,15}. COPD가 주 사망원인임에도 불구하고 이차적인 사망원인으로 평가되거나 누락되는 경우도 많다. 하지만 이러한 한계에도 불구하고 COPD는 대부분의 나라에서 매우 중요한 사망원인이다. Global Burden of Disease Study에 의하면 전세계적으로 COPD는 1990년 사망원인 6위였지만 2020년에는 3위가 될 것이라고 예측하고 있으며 2030년에는 사망원인 4위를 차지할 것으로 예측하고 있다². 이러한 사망률의 증가는 흡연 인구의 증가, 심혈관질환이나 감염성질환으로 인한 사망의 감소, 고령 인구의 증가 때문인 것으로 보인다. WHO에 의하면 2005년 300만명 이상이 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 사망하였다¹⁶. 일본의 경우 사망원인 10위이지만 COPD를 앓고 있는 노인인구가 늘어나고 있기 때문에 앞으로 더욱 증가할 것으로 보인다.

2010년 우리나라 통계청 자료에 의하면¹⁷ COPD에 의한 사망은 질병 코드를 기준으로 조사한 경우 2000년도에 남자 2,120명, 여자 1,209명, 합계 3,329명이 사망하였으며, 2010년도에는 남자 3,526명, 여자 1,476명, 합계 5,002명이 사망하였다. 2010년 만성하기도질환이 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 명 당 3,732명이 사망한다¹⁷.

4. COPD로 인한 부담

1) 경제적 부담

COPD로 인해 많은 사회경제적 부담이 발생한다. 우리나라의 경우 2010년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 2,840억원 정도가 COPD 치료를 위한 직접 의료비용으로 지출되었으며 일인당 의료비용은 2009년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 약 323만원에 달하며 최근 급격히 증가하고 있다¹². 유럽의 경우 전체 의료 예산의 6%가 호흡기 질환에 의해 지출되는데 이중 COPD에 의한 지출이 56% (38조원)를 차지한다¹⁸. 미국의 경우 COPD로 인한 경제적 비용은 2010년 499억 달러였으며 직접적인 의료 경비는 매년 295억 달러에 달하는 것으로 평가된다¹⁶. 급성악화가 전체 COPD 관련 의료비용 중 가장 큰 비중을 차지한다¹⁶.

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^{1,19} 질병에 의한 조기사망과 장애로 인한 손실의 합을 의미한다.

1990년 COPD는 전 세계적으로 12번째 DALYs 손실의 원인이었으나 2030년에는 7번째 중요원인이 될 것으로 예상된

다². 우리나라의 경우 COPD에 의한 DALYs는 2002년 10만 명 당 270년으로 10위였으나 2007년에는 10만 명 당 550년으로 7위로 순위가 오르며 5년 동안 급격한 상승을 보였다²⁰. 우리나라의 흡연을 변동과 고령화를 감안할 때 이러한 추세는 앞으로도 계속될 것으로 보인다.

III 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자

COPD 위험인자로 가장 중요하고 잘 알려진 것은 흡연이다. 이외에 직업성 분진이나 화학물질, 대기 오염, 낮은 사회 경제적 수준, 만성기관지염이나 호흡기 감염 등이 있다(표 1-1). 이런 다양한 위험인자로 인해, 비흡연자에서도 만성 기류폐쇄가 발생할 수 있다²¹⁻²⁴.

질환 발생은 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. 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.

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 상호간 연관성에 대한 장기간 추적 관찰연구가 향후 필요하다.

1. 유전자

선천성 알파-1 항트립신 결핍증은 가장 잘 알려진 유전적 위험인자이지만²⁵, 아주 일부분을 차지하고 있다. 우리나라에서는 알파-1 항트립신 결핍증이 거의 없는 것으로 알려져 있었으나²⁶, 최근 증례보고²⁷가 되어서 젊은 나이에 발생한 COPD 환자에서는 이러한 질환을 의심해 볼 필요가 있다.

심한 COPD 환자의 자녀들에 대한 연구에서²⁸, 가족력에 의한 질환 발생 위험성이 있으며 이러한 위험성은 유전적인 인자와 환경적인 인자가 질환 발생에 함께 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다. 일부 보고에서는 하나의 유전자 이상으로도 폐기능 감소와 관련성이 있을 수 있으며²⁹, 최근 genome wide association 연구들에서도 질환 발생과 관련있는 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 상태이다³⁰⁻³³.

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

2. 나이와 성별

노령은 위험인자로 대개 간주되고 있으며, 우리나라 연구에서도 나이는 위험인자의 하나로 알려져 있다^{11,34}. 그러나 건강한 노화가 COPD 발생을 유발하는지는 불분명하다.

우리나라의 성별에 따른 COPD 유병률은 여성보다 남성에서 더 높으며, 2008년 국민건강영양 조사에 따르면 흡연력을 보정한 후에도 남성에서 COPD 위험도가 높았다¹¹. 이것은 성별(남성)이 하나의 위험인자로 작용할 수 있음을 시사한다. 그러나, 최근 선진국에서 남녀 COPD 유병률이 거의 유사하다³⁵. 성별에 따른 COPD 발생 차이의 원인으로 성별에 따른 흡연율의 차이, 성별에 따른 기도 크기나 두께의 차이³⁶, 또는 담배의 해로운 영향에 대한 감수성의 차이³⁷⁻³⁹ 등이 제시되고 있다. 담배의 영향에 대한 외국 보고에서는 여성이 더 취약한 것으로 일부 보고되고 있다³⁷⁻³⁹. 이러한 COPD 위험인자로서의 나이와 성별의 명확한 역할에 대해서는 향후 추가 연구가 필요하다.

3. 폐 성장과 발달

폐 성장에 영향을 주는 인자는 모두 COPD 발생 위험을 높일 수 있다. 예를 들면, 출생시 몸무게는 성인이 되었을 때 FEV₁값과 서로 양의 상관관계를 보였고⁴⁰, 일부 연구에서는 어린 시절의 호흡기 감염이 폐기능에 영향을 미친다고 보고하였다⁴¹.

4. 외부 유해물질

1) 흡연

흡연은 전세계적으로 가장 흔한 위험인자이다. 흡연자는 호흡기 증상이 더 흔하며, 연간 FEV₁ 감소 정도도 더 심하고, 사망률도 비흡연자에 비해 높다⁴². 담배 종류(파이프, 일반적인 담배인 쉐넬, 마리화나 등)에 상관없이 관련된 담배 제품은 모두 위험인자로 작용한다⁴³. 간접 흡연도 호흡기 증상과 COPD를 초래할 수 있다^{44,45}. 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^{46,47}. 스위스의 SAPALDIA 코호트연구(18~62세, 4,267명)에서 중등도이상의 COPD가 이러한 직업적노출 정도와 관련이 있음을 보여주었다. 최근 보고에 의하면(미국 NHANES III 조사연구; 30~75세, 약 10,000명) 직업이나 작업장과 관련된 COPD는 전체 환자 중 약 19.2%에 이르렀고, 비흡연자 COPD 중에서는 31.1%를 차지하였다⁴⁸. 이러한 결과는, 10~20% COPD 환자에서 호흡기 증상이나 폐기능 저하가 직업적 노출과 관련 있다는 미흉부학회(American Thoracic Society) 보고와 비슷하다. 작업장의 유해 환경이 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 땀감으로 사용하는 경우 실내 공기 오염이 발생된다. 이러한 실내 공기 오염도 COPD의 중요한 위험인자로 작용할 수 있다^{49,50}. 약 30억의 세계 인구가 이러한 동식물 물질이나 석탄 등을 요리, 난방 혹은 가정의 에너지원으로 이용하고 있다. 그러므로, 전세계적으로 많은 인구가 폐질환에 대한 위험에 노출되어 있는 상태이다^{49,50}. 도시의 높은 공기 오염 물질들도 폐질환자에게 악영향을 초래할 수 있다. 자동차 매연과 같은 석유 연소 물질에 의한 공기 오염은 폐기능 감소를 초래할 수 있다^{51,52}. 그러나, 이외의 다른 실외 오염이 COPD를 일으키는 지 명확하지 않다. 오염 물질에 대해 단기간 많은 양에 노출될 때와 작은 양으로 장기간 노출되었을 때 어떤

영향을 미치는지 등에 대해서도 명확하게 알려진 바는 없다.

5. 사회경제적 수준

빈곤은 COPD의 위험인자로, 사회경제적 수준이 낮을수록 폐질환 발생위험도는 높아진다^{34,53}. 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. 천식 및 기도과민성

천식은 COPD의 위험인자로 작용할 수 있다. 일부 역학 연구에서 흡연과 상관없이 천식환자에서 COPD 발생위험도는 12배 이상 높았다⁵⁴. 또 다른 장기적 연구에서도 천식환자의 약 20%에서 비가역적인 기류제한과 폐확산능 감소가 발생함을 보고하였다⁵⁵. 기도과민성도 COPD의 중요한 위험인자로, 기도과민성은 천식 없이도 존재할 수 있고, 폐기능의 과도한 감소와도 관련이 있다⁵⁶. 유럽에서 시행된 연구에서 흡연은 전체 대상자 중 39%, 기도과민성은 15%에서 중요한 COPD 위험인자로 작용하였다⁵⁷.

7. 만성기관지염

만성기관지염에 대한 초기 연구에서는 폐기능 감소와 연관성이 없다고 하였으나, 최근 연구에서는 기도 분비물이 많은 경우는 폐기능 저하와 관련성이 있다고 보고되었다^{58,59}. 또한 만성기관지염을 가진 젊은 흡연자는 COPD 발생 위험도가 증가할 수 있다⁵⁹.

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 보여주었다⁵⁷. 그러나, COPD 발생에 미치는 영향은 아직 명확하지 않다.

HIV 감염은 흡연에 의한 폐기종 발생을 촉발할 수 있고⁶⁰, 결핵도 COPD 발생 위험인자로 알려져 있다. 더불어, 결핵은 COPD와 감별해야 할 질환이자, COPD 환자에서 동반될 수 있는 질환 중의 하나이다⁶¹.

IV 병리, 발병 및 병태생리

담배연기와 유해물질은 폐 염증 반응을 초래하고, 이들 염증 반응으로 인한 폐실질 파괴와 정상 복귀 시스템의 파괴로 폐기종과 소기도 섬유화를 초래할 수 있다. 이런 병리학적 변화로 air trapping과 기류제한을 초래한다⁶².

1. 병리

COPD는 기도, 폐실질과 폐 혈관계에서 병리학적 변화가 발생한다⁶³. 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 단백분해효소 등 여러 기전에 의한 염증반응으로 병리학적 변화를 초래한다. 금연 이후에도 염증반응은 지속되는데, 이러한 지속적인 염증반응의 정확한 기전은 알려지지 않았다⁶⁴.

1) 산화 스트레스

담배 연기나 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 발생하며⁶⁵, 이러한 산화스트레스는 COPD 발병에 관여한다⁶⁶.

2) 단백분해효소 및 항단백분해효소의 불균형

COPD 환자에서 증가되어 있는 단백분해효소는 여러 염증세포나 기도 상피세포에서 유래한다. 단백분해효소는 폐 실질 결합조직의 주요 성분인 엘라스틴을 파괴하여 폐기종을 초래하며 이는 비가역적이다. 이러한 단백분해효소와 결합 조직 파괴 작용을 방어하는 항단백분해효소 사이의 불균형은 COPD를 초래할 수 있다⁶⁷.

3) 염증세포

정상 폐기능을 가진 흡연자와 비교해서 COPD 환자의 기도와 폐실질에서는 세포독성 T세포가 증가된 염증반응이 나타난다^{62,68}. 이런 세포들은 호중구 및 대식세포와 함께 염증매개물질을 분비하고 기도, 폐실질, 폐혈관의 구조를 유지하는 세포들에 영향을 미친다⁶⁹.

4) 염증매개물질

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

5) 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 있다⁷⁰. 그러나, 일부 COPD 환자는 천식 양상을 보이며, 호산구가 증가된 천식 염증반응과 혼재되어 나타날 수 있다.

3. 병태생리

기도 내강의 병리학적 변화로 인해 발생하는 폐기능 감소는 주로 FEV₁ 감소로 나타나고, 폐기종에 의한 폐실질 손상은 FEV₁ 감소와 가스 교환(폐확산능) 장애를 주로 초래한다.

1) 기류제한과 air trapping

소기도의 염증, 섬유화 및 기도내 삼출물 정도는 FEV₁ 감소, FEV₁/FVC 감소와 관련이 있다⁶⁹. 소기도 폐쇄는 호기시 air trapping이 점차적으로 심해져 결국 과다팽창을 일으킨다. 폐기종은 주로 가스 교환 장애와 관련이 있지만, 기도에 붙어있는 폐포의 손상은 호기시 air trapping과도 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 있다⁷¹.

말초 기도에 작용하는 기관지확장제는 air trapping을 줄여 폐용적을 감소시켜주고 증상과 운동 능력을 향상시켜 줄 수 있다⁷¹.

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 환기욕구(ventilatory drive) 저하와도 관련이 있다. 이러한 환기저하는 이산화탄소 저류를 초래한다. 폐포환기 저하와 폐혈관 기능적 단위의 감소는 폐 환기/관류 이상을 초래한다⁷².

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 단백질 분해 효소는 점액 과분비를 촉진시키고, 대부분 epidermal growth factor receptor (EGFR) 활성화를 통해서 작용을 나타낸다⁷³.

4) 폐동맥 고혈압

질환 후기에 나타날 수 있으며, 주로 저산소증에 의한 폐 소동맥 수축으로 발생한다. 폐동맥 수축은 혈관 내막 증식, 평활근 비후 및 증식을 초래하여 구조적 변화를 일으킨다⁷⁴. 폐기종에서 폐모세혈관 면적의 감소도 폐동맥압 증가에 관여한다. 점진적인 폐동맥 고혈압은 우심실 비대를 초래하고 이후에는 우심실 부전을 일으킬 수 있다.

5) COPD 악화

호흡기 증상의 악화는 주로 세균이나 바이러스 감염, 주위 환경의 오염 물질 등에 의해서 초래된다. 악화시에는 폐 과다팽창 및 air trapping이 증가하고 기류제한이 더욱 악화되어 호흡곤란이 심해진다⁷⁵. 폐 환기/관류 불균형의 악화로 저산소혈증이 생길 수 있다⁷⁶. 폐렴, 폐동맥색전증, 급성 심부전증 등이 합병되었을 때 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 있다⁷⁷. COPD 환자의 기류제한과 폐 과다팽창은 심장기능에 영향을 미칠 수 있고⁷⁸, 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 있다⁷⁷.

참고문헌

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-743.
4. 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;6:614-617.
5. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J* 2010;36:995-1001.
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-532.
7. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-1738.
8. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-465.
9. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
10. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-1881.
11. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* (Carlton, Vic.) 2011;16:659-665.
12. Kim C, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:737-743.
13. Schirmer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
14. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
15. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-67.
16. 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.
17. 통계청. 2010년 사망원인통계 결과. 대전: 통계청, 2011.
18. Society ER. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd, 2003.
19. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
20. Oh IH, Yoon SJ, Kim EJ. The burden of disease in Korea. *J Korean Med Assoc* 2011;54:646-652.
21. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-763.
22. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
23. Celli BR, Halbert RJ, Nardiyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-1372.
24. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-1244.
25. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-2236.
26. Kim CH, Yim JJ, Yoo CG, et al. Alpha-antitrypsin genotypes in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2005;10:223-228.

27. 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;31:294-297.
28. 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;164:1419-1424.
29. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-2608.
30. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-534.
31. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet* 2009;5:e1000429.
32. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
33. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.
34. Kim DS, Kim YS, Jung KS, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-847.
35. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
36. Kim YI, Schroeder J, Lynch D, et al. Gender differences of airway dimensions in anatomically matched sites on CT in smokers. *COPD* 2011;8:285-292.
37. Sørheim 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;65:480-485.
38. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010;36:1034-1041.
39. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, 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;184:414-420.
40. 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;60:851-858.
41. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
42. Kohansal R, Martinez-Camblor 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;180:3-10.
43. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-774.
44. 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;4:7.
45. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U, 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;150:1222-1228.
46. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-469.
47. 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;185:1292-300.
48. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-135.
49. 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;27:542-546.
50. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoğlu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
51. 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;158:289-298.

52. 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;187:721-7.
53. Jung YM, Lee H. [Chronic obstructive pulmonary disease in Korea: prevalence, risk factors, and quality of life]. *J Korean Acad Nurs* 2011;41:149-156.
54. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
55. 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;58:322-327.
56. 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;153:1802-1811.
57. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-897.
58. 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;153:1530-1535.
59. 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;64:894-900.
60. Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-395.
61. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010;15:623-628.
62. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-688.
63. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364: 709-721.
64. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-2454.
65. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien 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;178:592-604.
66. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-188.
67. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:361-367.
68. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-826.
69. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-2653.
70. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, 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;167:418-424.
71. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-236.
72. 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* 2009;106:1902-1908.
73. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-996.
74. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-814.
75. 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;26:420-428.
76. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-1291.
77. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185.
78. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-227.

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 위해서 폐활량측정이 필요하다.
- COPD 치료를 위해 폐기능, 호흡곤란정도 및 악화력을 평가한다. 이 평가에 따라 COPD환자를 가, 나, 다군으로 분류한다.
- COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암 등의 타질환 동반시에 불량한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.
- 중증증후군은 천식 및 COPD의 특징을 함께 보이는 경우를 지칭한다.

I 진단

COPD는 흡연 및 위험인자 노출력이 있는 40세 이상의 성인에서 호흡곤란, 기침, 가래가 만성적으로 있는 경우 의심해야하며, 폐활량측정법으로 진단한다. 폐활량측정법을 하여 $FEV_1/FVC < 0.70$ 이면 기류제한이 있다고 할 수 있는데, COPD가 기류제한을 보이는 대표적인 질환이지만, 천식, 결핵성폐과피, 기관지확장증 등에서도 보일 수 있다. COPD 환자의 정확한 진단을 위해, 기관지확장제를 흡입한 후에 폐활량을 측정하여, 기류제한 유무를 확인 한다.

기관지확장제 가역성 검사는 이전의 생각과는 달리, 가역성 정도가 천식과의 감별 진단 및 치료반응의 예측에 별로 도움이 되지 않는다.

기류제한을 정의하는 방법에 FEV_1/FVC 가 0.70 미만으로 하는 방법과 정상하한치(lower limits of normal) 미만으로 하는 방법이 있는데 본 지침에는 0.70 미만으로 하는 방법으로 정의한다. 이 경우 정상하한치 방법과 비교하여 노인에게서는 COPD를 더 많이 진단하게 되며 45세 이하에서는 덜 진단하게 된다.

1. 증상

COPD의 특징적 증상은 만성적이고 진행성인 호흡곤란, 기침, 가래이다. 특히 흡연 등 위험인자에 노출된 적이 있는 경우 이런 증상의 원인 질환을 진단하기 위해 검사를 해야 하고 적절한 치료를 해야 한다. COPD 환자에서 기침과 가래가 기류제한보다 수년전에 먼저 발생하는 경우도 있고, 일부 환자에서는 기침이나 가래없이 기류제한만 발생하기도 한다. 비록 COPD 정의를 기류제한으로 하고 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 하여 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

표 2-2. 만성기침의 원인 질환

흉곽 내 질환	COPD 천식 폐암 결핵, 결핵성 파괴폐 기관지확장증 간질성 폐질환 좌심부전 특발성 기침
흉곽 외 질환	알레르기성 비염, 부비동염 위식도역류, 후인두역류 안지오텐신전환 효소억제제(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

기침이 만성적으로 지속되는 것이 COPD의 첫 증상인데 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 환자에서 상당한 기류제한에도 불구하고 기침증상이 없는 경우도 있다. 표 2-2는 만성기침의 여러 원인 질환에 대해 정리한 것이다.

3) 가래

COPD 환자에서 흔히 기침한 후에 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.

만성기관지염은 2년 연속으로 3개월 이상 가래를 동반한 기침을 하는 것으로 정의한다. 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 켹켹거리는 소리를 천명이라고 하는데 목에서 들리기도 한다. 천명은 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 정확한 위치를 알기 어렵다.

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 환자의 병력 청취를 자세히 해야 한다.

- ① 흡연이나 직업력으로 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 수 년 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 지원여부

3. 신체검사

신체검사가 중요하기는 하지만 진단에는 별로 도움이 되지 않는다. 기류제한을 나타내는 신체적 징후(sign)는 폐기능

표 2-3. 폐활량측정법 시행 시 주의할 사항

준비

- 폐활량계는 최소 하루 한 번 정확한 용적의 주사기로 보정(calibration)을 시행해야 한다.
- 폐활량검사법의 금기에 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 volume-time curve와 flow-volume curve를 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 FEV₁과 그 다음으로 큰 FEV₁ 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 FEV₁과 FVC 중 가장 큰 값을 선택하여 검사 결과의 판정에 이용한다.

기관지확장제 투여 후 검사의 시행법

- 숨을 끝까지 내쉬 후 살부타몰(Salbutamol) 100 μ g을 흡입 시킨 후 끝까지 들이쉬게 한다. 이 상태에서 숨을 5~10초간 참고, 이후 숨을 내쉰다. 위 과정을 30초 간격으로 4번 시행하여 총 400 μ g을 흡입시킨다(2번 반복하여 총 200 μ g을 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 FEV₁/FVC < 0.70이면 기류제한이 있다고 확진할 수 있다.

FVC 대신 FEV₆ 사용

- 일차 진료에서 FVC를 이용한 폐활량검사는 의료진이나 환자 입장에서 모두 쉽지 않은 검사로, 좀 더 간단하게 측정할 수 있는 방법으로 FEV₆가 FVC를 대신할 수 있다.
- FEV₁/FEV₆를 이용한 기류제한의 기준은 0.70이 아니라 0.73으로 한다.

이 심하게 나빠져야 나타나며 민감도와 특이도가 낮다. COPD 환자에게 징후가 다양하게 나타날 수 있지만 그 징후가 없다고 하여 COPD가 아니라고 하지 못한다.

4. 폐활량측정법(spirometry)

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

폐활량측정법을 통하여 FVC (노력성폐활량), FEV_1 (1초간 노력성호기량)을 측정하고 1초간 FEV_1/FVC 비를 계산한다. 기류제한이 심할수록 이 수치가 낮아지고, 0.70 미만일 경우 기류제한이 있다고 정의한다(그림 2-1). 폐활량측정법에 의한 검사 결과를 해석하는데 있어서 우리나라 정상인의 추정 예측치와 비교하여 판독하는 것을 추천한다¹.

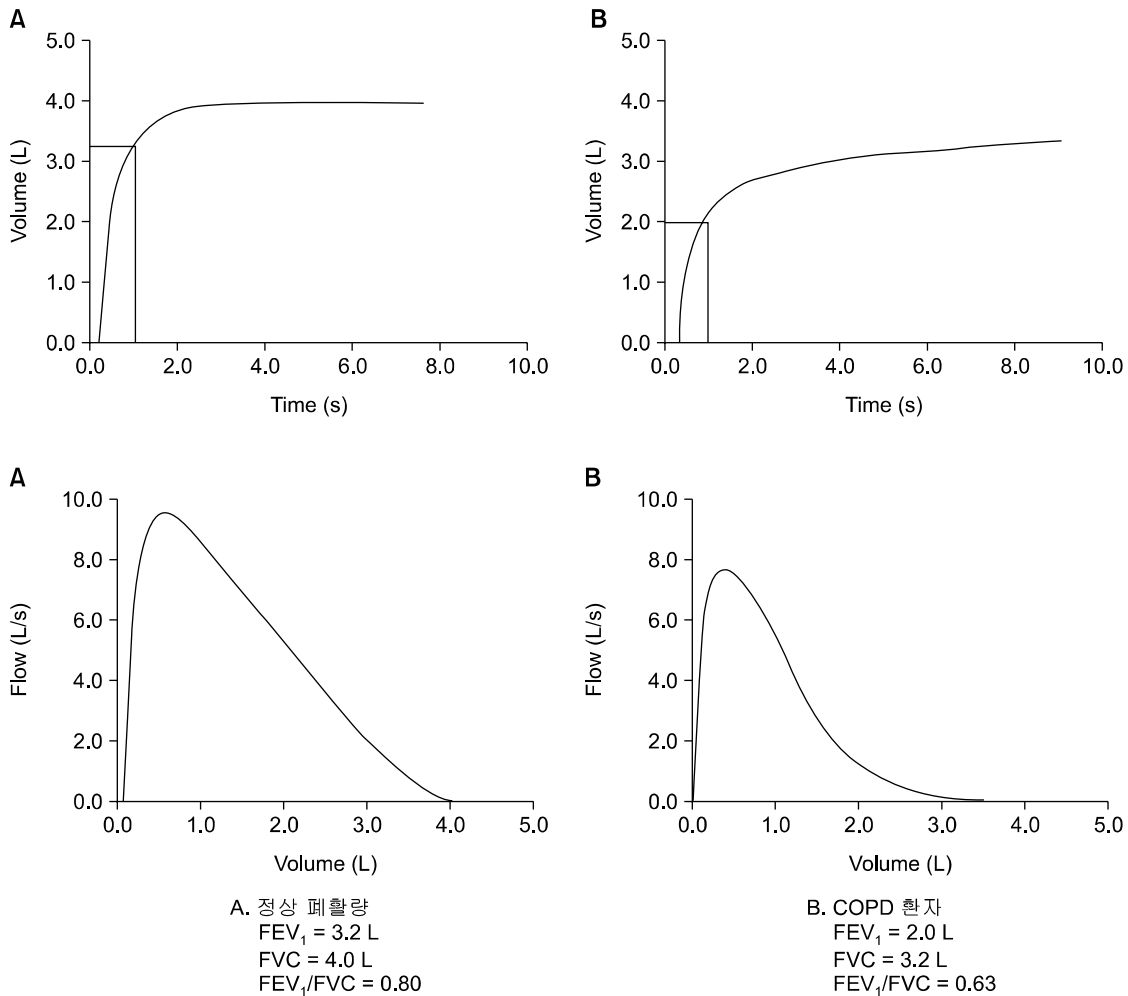


그림 2-1. (A) 정상 폐기능검사. (B) COPD 환자(FEV_1 와 FVC 모두 감소).

1. 증상 평가(Assessment of Symptoms)

COPD 환자의 증상을 평가하는데, 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)을 이용한다(표 2-4, 그림 2-2).

1) 호흡곤란 평가

호흡곤란의 정도는 mMRC를 이용하여 평가하는데, 이를 이용하여 측정한 호흡곤란점수는 환자의 건강상태를 평가하는 다른 도구(평가방법)를 이용한 검사결과와 비교적 일치하며 호흡곤란점수가 높을수록 예후가 더 나빠서 사망위험도가 더 커진다².

2) 삶의 질 평가

COPD 환자의 삶의 질을 평가하는 방법이 개발되었는데 CAT이다. CAT는 영국에서 개발한 것을 한국어로 번역하였고 한국어 번역판에 대한 타당성이 검증되어 임상현장에서 사용할 수 있다³.

CAT는 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.

2. 폐활량측정법에 의한 평가

COPD 환자를 폐활량측정법 결과에 따라서 분류할 수 있다. FEV₁을 정상예측치와 비교하여 60% 이상인가, 60% 미만인가에 따라서 분류하고, 이에 따라 치료 약제를 선택한다. 하지만, 폐활량측정법 결과에 따라 중증도를 분류하는 기준은 임의적이어서 Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)에서는 본 지침과 달리 FEV₁ 50%를 기준으로 치료 약제를 선택한다. GOLD의 분류는 GOLD 1, 2, 3, 4로 분류하는데 GOLD1은 FEV₁ ≥ 80%이고 GOLD2는 50% ≤ FEV₁ < 80%이며, GOLD3는 30% ≤ FEV₁ < 50%, GOLD4는 FEV₁ < 30%이다.

COPD 환자에게 폐활량측정법을 시행할 때 엄밀하게는 속효성 기관지확장제(예: 살부타몰 400 μg)를 흡입한 후 측정한다.

FEV₁이 감소할수록 건강관련 삶의 질이 나빠지는 경향이 있지만, FEV₁이 동일하더라도 환자마다 삶의 질의 편차가 커서, FEV₁이 환자의 호흡곤란이나 삶의 질 정도와의 일치율은 그리 높지 않다. 즉, 진단 당시 환자들의 FEV₁이 서로

표 2-4. mMRC 호흡곤란 점수

mMRC 호흡곤란점수	호흡곤란 내용
0	힘든 운동을 할 때만 숨이 차다.
1	평지를 빨리 걷거나, 약간 오르막길을 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 걷거나, 몇 분 동안 걸으면 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다.
4	숨이 너무 차서 집을 나설 수 없거나, 옷을 입거나 벗을 때도 숨이 차다.

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

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 최대화하는데 사용될 수 있습니다.

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

예: 나는 매우 행복하다 (0) (✓) (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 항상 기침을 한다	
나는 가슴에 전혀 가래가 없다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	나는 가슴에 가래가 가득 차 있다	
나는 전혀 가슴이 답답함을 느끼지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	나는 가슴이 아주 답답함을 느낀다	
나는 언덕이나 계단을 오를 때 전혀 숨이 차지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	나는 언덕이나 계단을 오를 때 아주 숨이 차다	
나는 집에서 활동하는 데 전혀 제약을 받지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	나는 집에서 활동하는데 많은 제약을 받는다	
폐질환에도 불구하고 나는 외출하는 데 자신이 있다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	폐질환으로 인하여 나는 외출하는데 전혀 자신이 없다	
나는 잠을 깊이 잔다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	폐질환으로 인하여 나는 잠을 깊이 자지 못한다	
나는 기운이 왕성하다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	나는 전혀 기운이 없다	
							총점	

본 평가지는 한자본의 진료에 도움이 되고자 글락소미스클라인에서 제작되었습니다.
진료 및 질환과 관련된 부분은 의사선생님과 상담해주시십시오.

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

1202-STD-10-227-PA

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

비슷하더라도 호흡곤란 증상은 경미하기도 하고 반대로 아주 심하기도 하여 다양하다. 따라서, 폐활량측정법 기준에 추가하여 호흡곤란 증상에 대해서도 평가해야 한다^{4,5}.

3. 악화 위험 평가

급성 악화는 호흡기증상이 매일매일의 일상적인 변화 정도를 벗어나서 약제를 추가해야 할 정도로 증상이 나빠진 급성상태를 의미한다. 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 있었던 경우 년 1회라도 고위험으로 분류한다.

기류제한이 심해짐에 따라 급성악화 빈도가 증가하고 입원, 사망도 증가한다⁶⁻⁸.

4. 동반질환 평가

COPD는 오랫동안 흡연한 사람이 중년 이상 또는 고령이 되어 발생하기 때문에 흡연이나 고령과 관련된 여러 질환을 많이 동반한다⁹. COPD 자체도 체중감소, 영양 불균형, 골격근육의 기능 저하 등 폐 외의 전신적 증상이 나타나는 경우가 있다¹⁰. 근육 기능저하는 활동저하, 영양부족, 염증, 저산소증 등이 그 원인이며, 결과적으로 COPD 환자는 운동 능력이 저하되고 삶의 질이 나빠진다. 근육 기능저하는 운동 능력 저하 원인 중 교정이 가능하다¹¹.

COPD 환자가 자주 동반하는 질환은 심혈관질환, 당뇨병, 대사증후군, 골다공증, 우울증, 폐암 등이다. COPD 자체가 이러한 질환의 위험성을 증가시킬 수 있는데, 폐암이 대표적인 예이다¹²⁻¹⁵. 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 미친다¹⁶. 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.

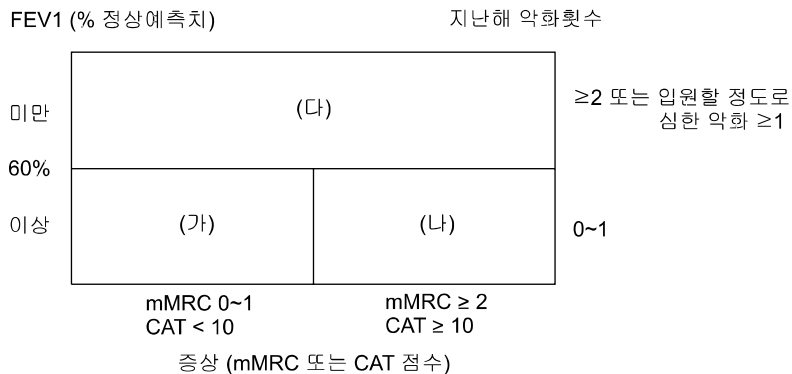


그림 2-3. COPD 종합 평가(증상, FEV₁, 악화). 기준: 위험 낮음, 증상 경함. FEV₁ 60% 이상이고 지난 해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 0~1 (또는 CAT 점수가 10 미만)인 경우이다. **나군: 위험 낮음, 증상 심함.** FEV₁ 60% 이상이고 지난 해에 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 2 이상(또는 CAT 점수가 10 이상)인 경우이다. **다군: 위험 높음.** mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV₁ 60% 미만에 해당하거나 또는 지난 해에 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.

참고. 악화(=급성 악화)는 호흡기증상이 매일매일의 일상적인 변화 정도를 벗어나서 약제를 추가해야 할 정도로 증상이 나빠진 급성상태를 의미한다. 여기서 약제는 항생제 또는 스테로이드를 말한다.

6. 추가 검사

1) 영상검사

흉부X선 검사는 COPD를 진단하는 데 유용하지는 않지만 COPD와 비슷한 증상이 있는 다른 질환을 확인하거나 COPD와 동반된 다른 호흡기질환(결핵성괴괴폐, 기관지확장증, 흉막질환, 폐섬유증 등)이나 골격계질환(척추측만증 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 일반적으로 추천하지 않지만 COPD 진단이 분명하지 않을 때 감별진단을 하거나 동반질환을 찾는 데 도움이 될 수 있다. 또한 폐용적축소술과 같은 치료를 고려한다면 폐기종의 분포가 치료 적합성을 판단하는 데 중요하므로 CT가 도움이 된다¹⁷.

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 Air trapping이라 한다. Air trapping은 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 환자 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 및 동맥혈 가스검사

말초산소포화도 측정(pulse oximetry)을 하여 환자의 산소포화도를 평가하거나, 산소요법 대상이 되는지 평가하는 데 이용할 수 있다. FEV₁이 35% 미만인 COPD 환자 또는 호흡부전이나 우심부전의 징후가 있는 모든 COPD 환자에게 말초산소포화도 측정을 해야 한다. 만약 말초산소포화도가 92% 미만이라면 동맥혈가스검사를 시행해야 한다¹⁸.

4) 운동검사

보행거리(walking distance) 측정이나 심폐운동부하검사는 운동능력 장애(disability)를 객관적으로 측정할 수 있으며 질병의 진행을 평가하고 예후를 예측할 수 있는 중요한 지표이다¹⁹. 보행검사는 장애정도나 호흡재활 효과를 평가하는 데 유용한데, 왕복걷기(shuttle walk test)나 6분보행검사(6-minute walk test) 등이 있다²⁰⁻²². 운동부하검사는 호흡곤란을 호소하는 다른 질환을 감별진단하는 데도 이용할 수 있다(심장질환 등). 또한, 환자의 신체활동을 모니터링하여 예후를 평가할 수 있다²³.

5) 복합점수(composite score)

FEV₁, 보행거리(walking distance)나 최대산소섭취량(peak oxygen consumption)을 이용하여 평가한 운동능력(exercise tolerance)과 더불어 체중감소, 동맥혈산소분압감소 등은 COPD 환자의 사망위험도가 높음을 의미하는 지표들이다. 앞서 언급한 여러 지표를 복합적으로 사용하여 COPD의 중증도를 평가할 수 있는 비교적 간단한 방법이 제시되었는데 BODE 지표가 그것이다.

BODE 지표는 체질량지수(body mass index), 기류제한(obstruction of airflow), 호흡곤란(dyspnea), 그리고 운동능력(exercise)으로 구성된 복합점수로서, 각 항목을 단독으로 사용하는 것보다 생존을 예측하는 데 훨씬 더 좋은 지표이다²⁴. 좀 더 간단한 평가도구로 운동검사가 포함되지 않은 다른 방법도 있다.

요점

- 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 중복지증후군(ACOS)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다²⁵⁻²⁷. 즉, 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 폐기종, 지속적인 기류제한을 함께 갖는 증후군이다. 두 질환은 기도염증이라는 공통된 병태생리를 가지고 있다²⁸. 40세 이상, 특히 노인에서는 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 기도질환 환자를 천식과 COPD로 구분하기가 쉽지 않다. 그럼에도 불구하고 천식, COPD, ACOS의 혼란 특징들은 구분이 가능하며 천식과 COPD의 감별 진단 및 ACOS의 가능성을 가늠해 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^{26,27,29}. 폐기능 검사를 기준으로 하면, 기관지 확장제 투여 후 $FEV_1/FVC < 70\%$ 인 비가역성 기류제한을 보이면서 메타콜린 혹은 만니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다²⁶. ACOS의 폐활량 측정 소견을 천식, COPD와 비교하여 표 2-7에 제시하였다. 스페인 연구자들은 그 외에 임상양상을 추가하여 주 진단기준으로 1) 기관지확장제 투여 후 $FEV_1 \geq 15\%$ 이면서 ≥ 400 mL의 증가 2) 가래 내 호산구 증가 3) 40세 이전의 천식 진단을, 부 진단기준으로 1) 총 IgE의 증가 2) 아토피 과거력 3) 기관지확장제 투여 후 FEV_1 이 $\geq 12\%$ 이면서 ≥ 200 mL의 증가가 2번 이상 나타남을 제시하였고, 이중 주 진단기준이 2개 이상이거나 주 진단기준이 1개이면서 부 진단기준이 2개 이상 충족되면 ACOS로 진단할 것을 제시하였다²⁷. 또 다른 연구자들은 주 진단기준으로 1) 같은 환자에서 천식과 COPD를 모두 진단 받은 경우 2) 아토피의 과거력 혹은 증명된 검사 결과 3) 40세 이상 4) 기관지확장제 투여 후 $FEV_1 < 80\%$ 이면서 $FEV_1/FVC < 70\%$ 를, 부 진단기준을 기관지확장제 투여 후 $FEV_1 \geq 15\%$ 또는 $\geq 12\%$ 이면서 ≥ 200 mL인 경우로 제시하였다²⁹. 이런 진단기준들은 모두 ACOS에 아주 예민하지도, 그렇다고 매우 특이하지도 않은 단점을 갖고 있다.

3. 유병률과 위험인자

ACOS의 유병률에 대해서는 연구가 많지 않은 편이며 연구마다 ACOS의 정의가 달라 아직까지 정확한 유병률을 제시하는데 한계가 있다. 현재까지 연구 결과에서 공통적으로 관찰되는 점은 ACOS의 유병률이 결코 낮지 않다는 것이다. 문헌마다 차이는 있지만 폐쇄성 폐질환환자 중 ACOS의 유병률은 약 15~55%이며²⁶, 나이와 성별에 따라 차이가 있다. ACOS 발병의 위험인자로 10갑년 이상의 흡연, 아토피, 유년기의 중증천식, 고령 등이 있다²⁹. 고령에서 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 두 질환의 감별이 어려우며, 많은 환자들이 ACOS의 소견을 보인다.

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 종종 운동, 감정변화, 먼지 혹은 알레르기항원 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 ₁ 이 호전될 수 있으나, 기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC <0.7 은 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 (주요 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 일시적으로 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"/> 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"/> 40세 이후 발생 <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(기관지 확장제 투여 후 FEV ₁ /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 (수 년에 걸쳐 진행) <input type="checkbox"/> 속효성기관지확장제는 제한된 증상 호전만을 제공
<input type="checkbox"/> 정상	<input type="checkbox"/> 심한 과팽창
기도질환의 중후군적 진단: 표 2-6 사용법 천식과 COPD를 가장 잘 감별해 주는 특징을 나열함. 한 환자에 대해 해당사항에 대해 박스에 체크했을 때 천식이나COPD에 대해 3가지 이상 해당하면, 그 진단을 시사함. 양쪽 수가 비슷하다면, ACOS를 고려해야 함	

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 상당부분 중복됨을 알 수 있다. 또한 기본적으로 두 질환

표 2-7. 천식, COPD, ACOS에서의 폐활량 측정

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

표 2-8. 천식과 COPD 감별 시 사용되는 특수 검사

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

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 혼한 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 낮으며³⁰, 잦은 악화를 경험하였다³¹. 또한 ACOS가 아닌 COPD 환자와 비교해도 훨씬 더 자주 응급실에 방문하였고 자주 입원 하였으며, 의료비 지출도 많았다³². 미국 NHANES III 대상 환자를 수년간 추적관찰 한 결과 천식이나 COPD 환자에 비해 유의하게 사망률이 높았다³³.

6. 치료

약물치료뿐만 아니라 금연, 호흡재활, 인플루엔자 및 폐렴구균 백신접종과 동반질환의 치료를 같이 병행해야 한다³⁴.

흡연은 호흡기증상을 증가시키며 연간 FEV₁ 감소 정도를 가속화 시키고, 흡입스테로이드와 전신스테로이드 치료 효과를 감소시키므로 금연을 강력하게 권고한다. 아토피가 있다면 알레르기항원 회피요법도 고려한다.

천식과 COPD 환자들에 대한 약물치료 연구에서 ACOS 환자들은 제외되어 있고 ACOS 환자들을 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구가 없어서 효과적인 약물치료에 대한 근거가 부족하다. 일반적으로 ACOS 환자들에서 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 + 흡입지속형베타작용제 + 흡입항콜린제의 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 증가시키는지에 대한 근거가 부족하며, 폐렴 발생과의 연관성에 대한 근거도 부족하다. ACOS 환자들에서 흡입지속형베타작용제 단독사용이 사망 위험을 증가시키는지에 대해서도 주의 깊은 관찰과 추가연구가 필요하다.

천식환자에서 흡입스테로이드가 이환율과 사망률 감소에 가장 중요한 약제이기 때문에 천식이나 ACOS 가능성이 높고 COPD의 가능성이 불확실할 경우 천식 진료지침에 따라 흡입스테로이드 +/- 흡입지속성베타작용제 사용을 추천하며, 흡입 지속성베타작용제의 단독 사용은 피한다. COPD 가능성이 높은 경우는 흡입지속성베타작용제/ 흡입지속성항콜린제 +/- 흡입스테로이드 사용을 추천하며, 흡입스테로이드의 단독 사용은 피하는 것이 좋다. 치료에 반응이 없거나 증상이 지속되는 경우, 진단이 불확실한 경우, 비정상적인 증상과 징후가 있는 경우와 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, FEV₁ >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.

COPD와 감별해야 할 질환을 표 2-9에 제시하였다.

표 2-9. COPD와 감별해야 할 질환

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

※ 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.

참고문헌

1. Choi JK, Paek D, Lee JO. Normal predictive values of spirometry in Korean population. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:230-242.
2. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-1440.
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;69:171-176.
4. 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;320:1297-1303.
5. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59-63.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
7. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. 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;374:1171-1178.
8. 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. *Respir Res* 2009;19:59.
9. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-2107.
10. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
11. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-S40.
12. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:613-617.
13. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-507.
14. Stavem K, Aaser E, Sandvik L et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25:618-625.
15. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-518.
16. Mannino DM, Thom D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
17. 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;348:2059-2073.
18. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-340.
19. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-887.
20. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-222.
21. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-1024.
22. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-540.
23. Waschi B KA, Holz O, Muller KC, Meyer T, Wats H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-342.
24. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.
25. Feldman C. Bronchiectasis: new approaches to diagnosis and management. *Clinics in Chest Medicine* 2011 Sep;32(3): 535-546.
26. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-735.

27. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumologia* 2012;48:331-337.
28. Bleecker ER. Similarities and differences in asthma and COPD. The Dutch hypothesis. *Chest* 2004;126:93S-95S; discussion 159S-161S.
29. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert review of clinical pharmacology* 2013;6:197-219.
30. Kauppi P, Kupiainen H Fau - Lindqvist A, Lindqvist A Fau - Tammilehto L, Tammilehto L Fau - Kilpelainen M, Kilpelainen M Fau - Kinnula VL, Kinnula VI Fau - Haahtela T, Haahtela T Fau - Laitinen T, Laitinen T. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life.
31. Hardin M, Silverman Ek Fau - Barr RG, Barr Rg Fau - Hansel NN, Hansel Nn Fau - Schroeder JD, Schroeder Jd Fau - Make BJ, Make Bj Fau - Crapo JD, Crapo Jd Fau - Hersh CP, Hersh CP. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011 Sep 27;12:127.
32. Rhee CK, Yoon Hk Fau - Yoo KH, Yoo Kh Fau - Kim YS, Kim Ys Fau - Lee SW, Lee Sw Fau - Park YB, Park Yb Fau - Lee JH, Lee Jh Fau - Kim Y, Kim Y Fau - Kim K, Kim K Fau - Kim J, Kim J Fau - Oh YM, Oh Ym Fau - Lee SD, Lee SD. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014 Apr;11(2):163-170.
33. Diaz-Guzman E, Khosravi M Fau - Mannino DM, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011 Dec;8(6):400-407.
34. Mc Donald VM, Simpson Ji Fau - Higgins I, Higgins I Fau - Gibson PG, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011 Jan;40(1):42-49.

안정 시 COPD 치료

- I. 서론
- II. 약물 치료
- III. 비 약물 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-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- 나군 환자: 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 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(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 병용한다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함).
- 다군 환자에서 흡입지속성항콜린제, 흡입 24시간지속성베타-2작용제, ICS/LABA 복합제 또는 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제를 처방한다. 약제간의 우열은 없으므로 환자의 선호도와 부작용을 고려하여 약물을 선택한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함).
- 다군 환자에서 흡입지속성항콜린제, 흡입 24시간지속성베타-2작용제, ICS/LABA 복합제 또는 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제를 처방하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 환자의 증상 호전 여부와 부작용 발생 유무를 관찰하면서 기존의 여러 약제를 병합하여 처방할 수 있다. 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 병합하거나, ICS/LABA 복합제에 흡입지속성항콜린제를 추가하여 처방할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- ICS/LABA 복합제에 흡입지속성항콜린제를 추가하는 것은 폐기능, 삶의 질을 향상시키고 급성 악화를 줄일 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- PDE4억제제는 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이고 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택약제에 추가하여 처방할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).

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 FEV₁의 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 권장하며(근거수준: 중등도, 권고수준: 강함), 지속적인 증상이 있는 경우 흡입지속성기관지확장제를 권장한다(근거수준: 높음, 권고수준: 강함).
- FEV₁이 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 사용한다(근거수준: 낮음, 권고수준: 강함).
- 흡입속효성기관지확장제 사용 중 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우에는 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제를 사용한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- FEV₁이 정상예측치의 60% 이상이고 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이나 CAT 10점 이상의 증상이 있는 환자는(나군 환자) 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함) 또는 흡입지속성항콜린제를 사용한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- 나군과 다군 환자에서 기관지확장제 초기 선택할 때 흡입24시간지속성베타-2작용제 Indacaterol과 흡입지속성항콜린제 Tiotropium 약제를 사용할 수 있다. 약제간 우열은 없으므로 환자의 선호도와 부작용을 고려하여 약물을 선택한다(근거수준: 높음, 권고강도: 중간, 근거표 1).
- 나군과 다군 COPD 환자에서 흡입항콜린제 중 Tiotropium, Acclidinium과 Glycopyrronium 약제를 일차약제로 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 2).
- 흡입지속성항콜린제와 흡입24시간지속성베타-2작용제 병용치료가 흡입지속성항콜린제 또는 흡입24시간지속성 베타-2작용제 단독치료보다 폐기능과 증상개선에 효과적이다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 3).

1) 소개

일반적으로 기도 평활근의 긴장도를 변화시켜서 FEV₁을 포함한 폐기능을 개선하는 약제를 기관지확장제라고 말하며¹, 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 FEV₁의 연간 감소를 저하와 사망률 개선에 도움이 된다는 증거는 아직까지 없다²⁴. 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^{5,6}. 하지만 FEV₁의 개선 정도로 운동능력의 향상 정도를 예측할 수는 없다. 기관지확장제는 FEV₁ 개선을 기준으로 용량-반응 관계를 살펴볼 때, 용량 증가에 따른 효과가 상대적으로 작은 반면 약제의 독성은 약물 용량에 비례하여 증가한다⁷⁻⁹.

흡입약물을 사용하는 경우 약물이 효과적으로 전달되도록 사용방법에 대한 교육이 반드시 필요하다¹⁰. 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)를 사용하기 힘든 경우에는 흡입보조기(스페이스, spacer)가 도움이 될 수 있다. 네블라이저는 가격이 비싸고 적절한 유지관리가 필요하기 때문에 안정 시 치료에는 추천하지 않는다¹¹.

2) 베타-2작용제

(1) 작용기전 및 효과: 베타-2교감신경 수용체를 자극하여 cyclic AMP를 증가시키고 기도평활근수축을 억제한다.

표 3-1. 우리나라에서 사용 가능한 흡입기관지확장제 종류 및 제형

약제	흡입제형	네불라이저용 용액	작용 시간(hour)
속효성베타-2작용제 (SABA) Salbutamol (albuterol)	100 μ g/dose, 200 dose/ea (MDI)	2.5 mg/2.5 mL/A 5 mg/mL/vial	4~6
흡입24시간지속성베타-2작용제 (LABA) Indacaterol	150 μ g/capsule 300 μ g/capsule (DPI)		24
속효성항콜린제 (SAMA) Ipratropium bromide		250 μ g/mL/1 mL/A 500 μ g/2 mL/A	6~8
지속성항콜린제 (LAMA) Tiotropium	18 μ g/capsule, 30 capsule/ea (DPI), 2.5 μ g/dose (soft mist inhaler)		24

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

흡입속효성베타-2작용제는 FEV₁의 호전과 증상을 개선시킬 수 있어 증상 조절을 위해 필요 시 사용할 수 있다¹². 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 감소시킨다¹³⁻¹⁶. Indacaterol은 효과가 24시간 이상 지속되어 하루 한번 사용하는 흡입지속성베타-2차단제다. 폐기능 향상의 효과는 Indacaterol이 1일 2회 투여하는 지속성베타-2차단제보다 우월하며, 기존의 tiotropium과는 비슷하다. Indacaterol은 FEV₁, 호흡곤란 정도 및 삶의 질 측면에서 유의한 개선 효과를 보인다^{17,18}.

(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 발생한다¹⁹. 임상적 의미는 명확하지 않으나 약제 투여 후 경미한 동맥혈 산소분압 저하가 일어날 수 있다^{20,21}. 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^{18,22-24}.

3) 항콜린제

(1) 작용기전 및 효과: 항콜린제는 무스카린성 수용체(Muscarinic receptor)에서 아세틸콜린의 작용을 방해하여 기도 확장을 유도한다. 흡입속효성약물은 M2 및 M3 수용체에 작용하고, 흡입지속성항콜린제인 tiotropium은 M3와 M1 수용체에 대한 선택성이 높다²⁵. 흡입속효성항콜린제의 기관지확장 작용시간은 8시간 정도로 흡입속효성베타-2작용제보다 길며, 흡입지속성항콜린제는 약제에 따라 12시간 또는 24시간 이상이다. Acridinium은 적어도 12시간 이상의 작용시간을 가지고 있으며, tiotropium과 glycopyrronium은 24시간 이상의 작용시간을 가지고 있다.

흡입지속성항콜린제인 tiotropium은 급성악화와 입원의 감소, 증상 및 삶의 질 호전을 가져오며²⁶ 호흡재활의 효과를 향상시킨다²⁷. 대규모 장기연구에서 기존 치료에 tiotropium을 추가하는 것이 폐기능 저하속도를 감소시킨다는 증거는

없었으며, 심혈관 위험과의 연관성은 확인되지 않았다²⁸. 다른 대규모 연구에서 tiotropium이 salmetrol보다 급성악화의 빈도를 유의하게 감소시켰다^{29,30}. Acclidinium 1일 2회 요법은 중등증 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 위험대비 효과를 보인다. 또한 acclidinium은 tiotropium과 비슷한 수준의 안정성과 효과가 있다. Acclidinium³¹⁻³⁵과 glycopyrronium^{32,36-38}은 폐기능과 호흡곤란의 개선은 tiotropium과 비슷한 효과를 보이고 있지만 다른 지표들에 대해서는 많은 연구가 없다.

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

- ① 흡입속효성제제 - ipratropium bromide
- ② 흡입지속성제제 - tiotropium

(3) 부작용: 흡입항콜린제는 전신 흡수가 미미하고 치료 용량의 범위가 넓어 상대적으로 안전하게 사용할 수 있다. 주된 부작용은 구강 건조증이다. 배뇨장애가 보고되었으나 인과 관계는 명확하지 않다. Ipratropium 사용자의 경우 쓴 맛이나 금속 맛을 호소하기도 한다. 규칙적으로 ipratropium을 사용하는 경우 심혈관계 위험을 일부 증가시킨다는 보고가 있어 추가 연구가 필요하다^{39,40}. 메타분석에서 tiotropium 약물을 Handihaler가 아닌 Respimat 용기를 이용하는 경우 유의하게 사망률 증가와 관련이 있다고 보고하였다⁴¹. 하지만, TIOSPIR 연구에서 tiotropium dry powder inhaler와 비교하여 Respimat soft mist inhaler를 통한 tiotropium의 사용은 사망률과 급성악화의 빈도에서 차이를 보이지 않았다⁴². 안면 마스크를 사용하여 흡입항콜린제를 사용하는 경우 눈에 직접 접촉되면 급성 녹내장을 악화시킬 수 있다.

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 사용한다⁴³.

흡입지속성베타-2작용제와 병용 시에는 FEV₁과 호흡곤란이 의미있게 호전되었으며⁴⁴, 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).

5) 기관지확장제 병합요법(combination bronchodilator therapy)

흡입베타-2작용제 혹은 흡입항콜린제 단일 약제만으로 증상이 호전되지 않는 환자들에게 흡입베타-2작용제와 흡입항콜린제, 흡입베타-2작용제와 테오필린, 흡입항콜린제와 테오필린 같은 서로 다른 약제들간의 병합요법을 할 수 있다.

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

테오필린 용량을 증가시켜야 되는 경우	테오필린 용량을 감소시켜야 되는 경우
<ul style="list-style-type: none"> • 흡연 • 항경련제 • Rifampicin • Alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> • 고령 • 동맥혈 저산소혈증($PaO_2 < 45$ mmHg) • 호흡성 산증 • 울혈성심부전 • 간 경화증 • Erythromycin • Quinolone 항생제 • Cimetidine • 바이러스 감염

서로 다른 기전과 작용기간을 가지는 기관지확장제를 병용하는 경우 부작용은 거의 비슷하거나 오히려 적게 나타나면서 기관지확장 정도는 상승시킬 수 있다. 흡입속효성베타-2작용제와 흡입항콜린제를 90일까지 병용하였을 때 속성내성은 나타나지 않으면서 각 약제를 단독으로 사용하였을 경우보다 FEV₁의 개선이 크게, 지속적으로 나타났다. 또한 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 같이 사용하는 경우 단독 사용 시보다 FEV₁ 증가, 호흡곤란의 감소와 삶의 질 향상을 보였지만, 급성악화를 감소시키지는 못하였다^{33,45-48}. Glycopyrronium과 indacaterol 복합제(QVA149)는 중증도 이상의 COPD환자에서 흡입항콜린제를 사용한 환자보다 호흡곤란, 삶의 질과 폐기능의 개선을 나타내었지만⁴⁹, 급성악화의 예방 효과에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 상태이다⁵⁰. 중등증 이상이면서 작년 한해동안 급성악화가 없었던 COPD환자에서 QVA149는 고용량의 ICS와 LABA 복합제와 비교하여 폐기능 개선에 더 효과적이었으며, 부작용은 비슷하였다⁵¹.

2. 스테로이드

- 폐기능이 정상예측치의 60%인 미만인 경우 증상 호전, 폐기능과 삶의 질 향상, 급성 악화 감소를 위해 흡입스테로이드 사용을 추가할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함).
- ICS/LABA 복합제는 단독 제제에 비해 폐기능 향상, 삶의 질 개선에 효과적이다.
- COPD 환자에서 fluticasone furoate/vilanterol 복합제 사용을 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 4).
- mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV₁이 정상 예측치의 60% 미만이거나 지난 1년 동안 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 환자는(대군 환자) 흡입지속성항콜린제, 흡입24시간지속성베타-2작용제, ICS/LABA 복합제 또는 흡입지속성베타-2작용제 와 흡입지속성항콜린제 복합제 사용을 일차치료로 권장한다. 약제간에 우열이 없으므로 환자의 선호도와 부작용을 고려하여 약물을 선택한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함).
- 흡입지속성항콜린제, 흡입24시간지속성베타-2작용제, ICS/LABA 복합제의 사용에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 지속되거나 급성악화가 발생하는 경우 기존의 여러 약제를 병합하여 사용할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).
- COPD 환자에게 흡입 및 경구스테로이드의 장기간 단독 사용은 권장하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함).

1) 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)

COPD에서 흡입스테로이드 단독 제제의 용량-반응 관계 및 안정성에 대해서는 잘 알려져 있지 않아 주로 천식 연구 결과를 토대로 유추하고 있으며, COPD의 국소 혹은 전신 염증에 대한 흡입스테로이드의 효과도 역시 논란이 많다. 따라서 흡입스테로이드제제의 단독 투여는 천식이 동반된 중복 증후군(Overlap syndrome) 등 특수한 임상 상황으로 한정되어야 한다.

폐기능이 정상예측치의 60%인 미만인 경우 증상 호전, 폐기능과 삶의 질 향상, 급성 악화 감소를 위해 흡입스테로이드 사용을 추가할 수 있다^{13,52,53}. 일부 환자에서는 흡입스테로이드 치료를 중지하면 다시 악화되기도 한다. 흡입스테로이드 치료는 사망률과 FEV₁의 지속적인 감소를 개선하지 못하였다^{2,4,13,54}.

흡입스테로이드 투여 시 부작용도 같이 고려해야 하는데 구강 진균증, 쉰 목소리, 피부에 멍이 드는 것과 폐렴의 위험이 증가할 수 있다^{13,55-57}. Budesonide⁵⁴, fluticasone⁵⁸의 골밀도와 골절률에 관한 영향은 현재까지 확실하지 않다. 대만과 국내에서 장기간 고용량의 흡입스테로이드 투약이 결핵 발병과 관련이 있다는 연구결과가 있으나, 후향적인 코호트연구라는 제한점이 있다^{59,61}.

표 3-3은 국내에서 사용 가능한 스테로이드가 포함된 COPD 흡입용 약제이다.

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

병합요법(흡입지속성항콜린제, 흡입지속성베타-2작용제, 흡입스테로이드)은 FEV₁이 60% 미만인 환자들에게 투여하였을 때, 증상완화, 폐기능과 삶의 질을 개선하며, 급성 악화의 빈도를 감소시킬 수 있다¹³. 중등도 이상 COPD 환자에서 ICS/LABA 복합제가 흡입지속성베타작용제 단독치료에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시키고 급성 악화를 감소시킨다^{13,52,53}. 대규모 전향적 연구에서 ICS/LABA 복합제가 위약에 비해 사망률을 의미있게 감소시키지는 못했다¹³. 이후

표 3-3. 우리나라에서 사용 가능한 ICS가 포함된 COPD 치료 약제

약제	흡입제형	용법
Budesonide/Formoterol	160/4.5 μ g (DPI)	1회 1~2 doses씩 1일 2회 흡입
	320/9 μ g (DPI)	1회 1 doses씩 1일 2회 흡입
Fluticasone/Salmeterol	250/50 μ g (DPI)	1회 1 doses씩 1일 2회 흡입
	500/50 μ g (DPI)	1회 1 doses씩 1일 2회 흡입
	125/25 μ g (MDI)	1회 2 doses씩 1일 2회 흡입
	250/25 μ g (MDI)	1회 2 doses씩 1일 2회 흡입

DPI=dry powder inhaler, MDI=metered dose inhaler

시행된 메타분석에서는 사망률 감소를 보고하였지만 향후 연구가 필요한 상태이다⁶². ICS/LABA 복합제는 tiotropium 단독치료보다 호흡곤란을 감소시키고 폐기능과 삶의 질 향상시켰지만 급성악화를 감소시키지는 않았다^{58,63}. 또한 흡입스테로이드를 포함한 병합용법은 폐렴의 위험성을 증가시킨다. ICS/LABA 복합제와 흡입지속성항콜린제 삼제요법은 tiotropium 단독치료보다 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다^{45,64-68}. 그러나 폐렴 발생률, 사망률에는 차이가 없었고, 급성악화에 관한 결과는 연구마다 다양하여 향후 더 많은 연구가 필요하다⁶⁹.

3) 경구용스테로이드(oral corticosteroid)

현재까지 장기간의 경구스테로이드 투여가 COPD에 도움이 된다는 연구는 없다. 반면, COPD 환자에서 장기간 경구스테로이드를 투여하는 경우 스테로이드 근병증을 유발하여 호흡 부전까지 야기할 수 있다⁷⁰⁻⁷². 그 외의 부작용에 대한 전향적인 연구는 제한적이지만 기회감염, 쿠싱 증후군, 당뇨병, 부신기능 부전 등 일반적인 스테로이드 부작용이 발생할 것으로 예상된다.

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. Phosphodiesterase4 (PDE4)억제제

• PDE4억제제는 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만인면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택약제에 추가하여 사용할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).

1) 작용기전 및 효과

PDE4억제제는 세포 내 cAMP의 분해를 억제하여 항염증 효과를 나타낸다. Roflumilast는 항염증 작용이 확인되어 PDE4억제제 중 처음으로 허가를 받은 약물로⁷³⁻⁷⁶ 기관지 확장제가 아니지만 FEV₁과 삶의 질 향상을 시킨다⁷³⁻⁸⁰. FEV₁이 정상예측치의 50% 미만인면서 만성기관지염과 악화 병력이 있는 환자에서 급성악화를 감소시키고⁷⁵⁻⁷⁷, 흡입지속성기관지확장제에 추가 사용하는 경우 위약에 비해 폐기능 개선과 급성악화의 빈도를 줄였다. 사후분석에서 흡입스테로이드와 추가 사용하였을 때 급성악화의 빈도를 줄이는 것으로 보고하였다.

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 회복된다⁷³⁻⁷⁷.

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, 근거표 5).

1) 예방접종

모든 COPD 환자에게 인플루엔자 백신 접종을 권장한다⁸¹. COPD 환자에서 인플루엔자 백신은 입원이 필요한 정도의 기도 감염과 사망을 감소시켰으며 고령의 환자에서 더 효과적이다⁸². 인플루엔자 바이러스는 거의 매년 항원의 소변이가 일어나기 때문에, 이를 반영한 백신을 매년 10~12월에 접종한다⁸³. 폐렴구균 백신은 무작위대조임상시험과 대규모 관찰 연구에서 효과가 보고되었다^{81,83}.

2) 항생제

최근 연구들에서 erythromycin, moxifloxacin, azithromycin이 악화 빈도를 감소시키는 결과를 보였으나⁸⁴⁻⁸⁷, 아직 항생제의 역할은 불분명하다. 그러나 장기적인 항생제 사용은 부작용과 함께 약제 내성의 우려가 있어 안정 시 COPD 환자에게 예방적 항생제 처방을 권장하지 않는다.

3) 점액용해제와 항산화제

점액용해제를 사용하는 경우 폐기능 향상의 증거는 없었으나, 급성 악화의 빈도를 일부 감소시켰으며 잦은 악화나 반복적인 입원을 하는 환자에게 효과적이다⁸⁸. 하지만 이러한 효과는 매우 작아 일반적으로 사용하는 것을 권장하지는 않는다. 점액용해제인 N-acetylcysteine이나 carbocysteine과 같은 약제는 항산화 효과를 가지며, 흡입 스테로이드제제를 사용하지 않는 환자에서 급성 악화를 감소시켰다^{89,91}.

4) 진해제

기침은 COPD 환자에게 불편한 증상이지만 중요한 방어적인 역할을 한다⁹². 따라서 안정 시 COPD 환자에게 진해제의 규칙적인 사용은 권장하지 않는다. 특히 코데인처럼 호흡 중추를 억제하는 마약류 진해제의 사용은 가능한 피하도록 하고, 부득이하게 사용하는 경우 각별히 주의해야 한다.

5) 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^{93,94}. 따라서 혈관확장제(흡입 Nitric oxide, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, alpha-blockers)는 권고하지 않는다. 최근 원발성 폐동맥고혈압에 사용되는 혈관표적치료제(Endothelin receptor antagonist, PDE5억제제, prostanoid analogs)도 COPD와 연관된 폐동맥고혈압 치료에 권고하지 않는다⁹⁵.

6) 마약

경구 및 정주 마약은 매우 심한 COPD 환자의 호흡곤란을 감소시키는데 효과가 있지만, 심각한 이상반응을 초래할 수 있다^{77,96-100}.

5. 각 군 환자별 약물 치료(그림 3-1, 3-2)

1) 가군 환자(FEV₁이 정상예측치의 60% 이상이고, 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 mMRC 0~1단계 사이의 호흡곤란이나 CAT 10점 미만의 경미한 증상이 있는 환자)

흡입속효성기관지확장제의 경우 폐기능을 호전시키고 호흡곤란을 감소시키는 효과가 있어 일차 치료로 권장한다.

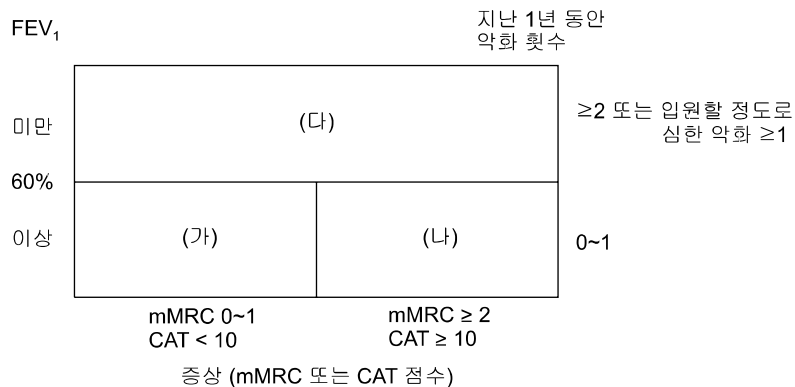


그림 3-1. COPD 종합 평가(증상, FEV₁, 악화). **가군: 위험 낮음, 증상 경함.** FEV₁ 60% 이상이고 지난 해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 0~1 (또는 CAT 점수가 10 미만)인 경우이다. **나군: 위험 낮음, 증상 심함.** FEV₁ 60% 이상이고 지난 해에 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 2 이상 (또는 CAT 점수가 10 이상)인 경우이다. **다군: 위험 높음.** mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV₁이 정상 예측치의 60% 미만이거나 지난 1년 동안 2회 이상 급성악화가 있었거나 COPD로 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.

	FEV ₁ ≥ 60% pred. and 0~1 exacerbation/year		FEV ₁ < 60% pred. or ≥ 2 exacerbation/year or history of AE COPD* related admission (다군)
	mMRC 0~1 or CAT < 10 (가군)	mMRC ≥ 2 or CAT ≥ 10 (나군)	
	Short-acting beta2-agonist as required		
First choice	Short-acting beta2-agonist as required	LAMA or LABA [†]	LAMA or 24시간 LABA or ICS/LABA or LABA + LAMA

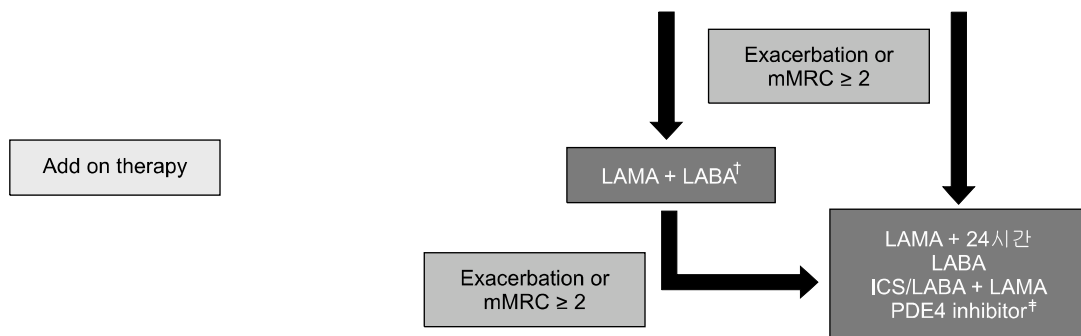


그림 3-2. 안정 시 COPD의 약물 단계치료.

*AE COPD: Acute exacerbation of COPD.

[†]24시간 LABA 포함.

[‡]FEV₁ < 50% 정상예측치, 만성기관지염, 악화병력이 있는 환자군.

LABA: Long Acting Bronchodilator, LAMA: Long Acting Muscarinic antagonist.

약물 치료에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 발생하거나 급성악화가 발생하는 경우 흡입속효성베타-2작용제와 흡입속효성항콜린제를 병합하여 사용하거나 흡입지속성기관지확장제를 사용할 수 있다. 가군 환자만을 대상으로 진행된 연구는 거의 없기 때문에 가군 환자에 대한 치료 근거는 상당히 약하다.

2) 나군 환자(FEV₁이 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-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)와 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 나군 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 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 병합하여 사용할 수 있다. 다만 연구기간이 짧아 병합 요법을 시행하는 환자는 그 효과를 주의 깊게 확인할 필요가 있다.

나군 환자에서 흡입지속성기관지확장제 단독 사용에도 불구하고 환자의 증상 호전이 없거나 악화가 발생하는 경우 병합요법을 권장한다. 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 같이 사용하는 경우 단독 사용 시보다 FEV₁ 증가, 호흡곤란의 감소와 삶의 질 향상을 보였다. 그러나 이들 연구는 환자의 증상이 악화되거나 급성악화가 발생한 환자를 대상으로 시행한 것은 아니며, 연구 기간도 상대적으로 짧은 제한점이 있다.

3) 다군 환자(mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV₁이 정상 예측치의 60% 미만이거나 지난 1년 동안 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 환자)

흡입지속성항콜린제, 흡입24시간지속성베타-2작용제, ICS/LABA 복합제, 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. ICS/LABA 복합제 사용군은 흡입지속성항콜린제를 사용한 군보다 항생제가 필요한 정도의 급성악화 빈도가 많았으며, 흡입지속성항콜린제를 사용한 군은 ICS/LABA 복합제 사용 군보다 경구스테로이드가 필요한 급성악화의 빈도가 많았다. 전체적으로 ICS/LABA 복합제의 사용은 흡입지속성항콜린제에 비해 악화 회수를 줄이지 못하였고 두 약제간의 우열은 없었다. ICS/LABA 복합제 사용 군에서 폐렴의 빈도가 증가하였다. ICS/LABA 복합제와 흡입24시간지속성베타-2작용제를 직접 비교한 연구는 없다.

다군 환자에서 흡입지속성항콜린제, 흡입24시간지속성베타-2작용제, LABA+LAMA, ICS/LABA 복합제의 사용에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 지속되거나 급성악화가 발생하는 경우 기존의 여러 약제를 병합하여 사용할 수 있다. ICS/LABA 복합제에 흡입지속성항콜린제를 추가하는 삼제병합요법은 흡입지속성항콜린제 단독 약제보다 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다. 삼제병합요법과 ICS/LABA 복합제를 직접 비교한 논문은 없다. UPLIFT 연구의 사후분석에서 삼제병합요법이 ICS/LABA 복합제에 비해 1년, 4년 후의 폐기능과 삶의 질을 개선시키고 급성악화와 그로 인한 입원을 감소시켰으나 사망률은 차이가 없었다. 삼제병합요법과 흡입24시간지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제의 병합요법을 비교한 연구는 현재까지 없다.

PDE4억제제는 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이고 중증 환자에서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 기존 약물에 추가하여 사용할 수 있다. 흡입지속성기관지확장제에 추가하는 경우 위약에 비해 폐기능을 개선시키고 급성악화의 빈도를 줄였다. PDE4억제제는 오심, 설사, 체중 감소 등의 부작용이 있어 사용 시 주의를 요하며 대부분의 부작용은 약물 중단 3개월 내에 호전된다. 메틸잔틴 약물과 병용 투여해서는 안 된다.

- 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, 자가학습 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 때마다 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. 현재까지의 연구에서 환자교육이 폐기능 및 운동능력을 호전시키지는 못했으나 질병에 대처하는 기술과 능력 및 건강상태는 호전시킬 수 있었다¹⁰¹. 환자교육을 통해서 COPD 악화에 대한 환자의 대처 방법을 개선할 수 있다. 임종에 대한 논의도 임종 시 치료방향을 결정하는데 도움을 준다¹⁰². 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: 질환의 특징, 질환을 진행하게 하는 위험인자 및 악화요인, 건강을 유지하는데 환자와 의료진의 역할을 이해시키는 것이 매우 중요하다. 환자교육은 환자 개개인의 요구와 수준에 맞게 실시하며 실행하기 쉽고 실용적이어야 한다. COPD를 치료할 때 의사와 환자간의 자유로운 소통은 매우 중요하다. 의사는 환자와 공감하고, 환자에게 주의를 기울이며 환자의 불안과 두려움에 신경을 쓰고, 각 환자에게 맞춤치료를 제공한다. 환자로 하여금

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

흡입제 치료를 계속 유지하도록 교육하는 것은 COPD의 악화로 인한 입원 및 사망위험을 감소시킨다¹⁰³.

(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 입중에 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 워크샵까지 다양한 형태로 이루어질 수 있다. 자가 치료에 대한 효과는 자료가 많지 않지만, 캐나다에서 COPD에 대한 포괄적인 교육이 질병악화, 입원 및 의료시설 이용을 줄일 수 있었다는 보고가 있었다¹⁰¹.

여러 교육 형태와 함께 제공되는 인쇄 자료는 교육 효용성이 있지만, 인쇄 자료를 배포하는 것만으로는 효과를 기대할 수 없다. 서로 질문할 수 있는 작은 워크샵 형태의 교육이 가장 효과적이다¹⁰⁴. 인지치료나 행동변화 등과 같은 행동치료적 접근이 자가치료 기술습득과 지속적인 운동프로그램 참여에 더 효과적이다.

(3) 환자 교육 프로그램의 비용효과: 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 어렵다¹⁰⁵. 외래에서 시행한 COPD에 대한 환자 교육이 환자의 건강과 12개월간의 의료비용을 줄였다는 보고가 있으나¹⁰⁶ 추가 연구가 필요한 상황이다.

2) 금연

(1) 금연의 효과: 금연은 COPD 환자의 자연경과를 변화시킬 수 있으며, COPD 중증도와 관계없이 폐기능 감소를 늦출 수 있는 중요한 수단이다. 경증-중등증의 COPD 환자를 11년 간 추적관찰한 연구에서 FEV₁이 정상예측치의 60% 미만으로 감소된 경우가 금연자에서 유의하게 낮았다(흡연자; 38%, 금연자; 10%). COPD 환자에서 흡연 여부에 따른 COPD 관련 이환율과 사망률에 대한 연구에서 금연은 폐기능의 중증도와 관계없이 FEV₁의 감소율을 완화시켰다. 또한 금연은 COPD 발생위험도, COPD 악화로 인한 입원율, COPD관련 사망률과 전체 사망률을 감소시켰다¹⁰⁷. 이런 효과는 금연의 기간과 누적된 흡연량에 따라 변화한다. 그러므로 모든 COPD 환자의 흡연력을 파악해서 갑년 형식(pack-years)으로 기록한다.

(2) 금연 중재: 7,372명의 COPD 환자를 대상으로 한 6개 연구의 메타분석에서 금연상담과 니코틴 대체요법의 병합치료가 장기 금연성공률이 높았다¹⁰⁸. 현재까지 어떤 형태의 니코틴 대체요법이 더 효과적인가에 대한 증거는 부족하다.

금연상담과 니코틴 대체요법의 병합치료가 중재 없는 통상적 치료보다 장기 금연성공률을 5배 증가시키며, 금연상담과 항우울제 병합요법은 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 경향을 보였다.

또한 금연상담과 니코틴 대체요법과 기관지확장제의 병합요법을 시행한 연구에서 치료군과 중재하지 않은 대조군의 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).

전화 및 개별 상담과 항우울제인 bupropion을 병합한 치료군과 위약을 병합한 대조군에서 장기 금연성공률은 치료군에서 15.7%, 대조군에서 9.0%로 비교위험도는 1.74배 치료군에서 우월하였다¹⁰⁹.

Varenicline은 $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor의 부분작용제로서, 경도-중등도의 504명의 COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 위약군에 비해서 12주 금연성공률이 42.3%로서 8.4배, 52주 성공률이 18.6%로서 4.0배 높았다¹¹⁰.

3분간의 의료진에 의한 상담이 5~10%의 금연성공률을 가져올 수 있고¹¹¹ 이것이 환자의 인생을 바꿀 수도 있기 때문에 매번 금연을 권고한다.

※담배를 끊게 하는 5단계 전략: ‘5A’

- ① ASK: 모든 환자에게 매번 방문 때마다 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

작업장에서의 먼지, 연기, 가스 등의 노출을 줄이면 COPD 진행이 줄어든다는 것을 증명한 연구는 없다. 그러나 작업장에서 먼지, 가스 등에 지속적으로 노출되는 것을 피하라고 권고하는 것이 상식적이다.

4) 실내 및 야외 공기오염

실내 및 야외 공기오염에 의한 COPD의 발생위험을 감소시키기 위해 공공정책, 문화의 변화 및 개인 스스로의 주의가 필요하다. 야외 공기오염이 심할 경우에는 질병악화의 위험성이 높으므로 가능한 야외 활동을 하지 않도록 한다¹¹². 바이오 매스 연료에서 나오는 연기에 노출되는 것을 줄이는 것은 전세계 COPD 환자의 유병률을 낮추는데 매우 중요하며, 효과적인 환기시설, 공기오염이 적은 요리난로, 연통 사용 등 실내오염을 줄이는 노력이 필요하다. 멕시코 여성을 대상으로 하여 바이오 매스 연료 사용 시 연기를 외부로 배출시키는 연통이 달린 요리난로를 1년간 사용하는 경우 호흡기 증상 및 FEV₁ 감소 속도를 줄였다는 보고가 있다¹¹³. 스위스에서 11년간의 대기 PM₁₀ 농도와 사람들의 거주지 및 폐기능 자료를 분석하여, 대기 PM₁₀ 농도와 FEV₁ 감소 속도, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%}와 역상관계가 있으며, PM₁₀ 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 감소하면 FEV₁의 연간 감소속도를 9%, FEF_{25-75%}의 연간 감소속도를 16% 줄일 수 있다고 보고하였다¹¹⁴.

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

표 3-5. 호흡재활 치료의 효과

운동능력의 향상
호흡곤란 감소
건강과 관련된 삶의 질의 향상
병원 입원 횟수와 입원기간의 감소
COPD와 관련된 불안과 우울증의 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-항진제 효과증대

데 있다¹¹⁵. 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 포함해야한다. 이런 문제들은 서로 복합적으로 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 않는다¹¹⁶.

1) 호흡재활을 위한 환자 선택

모든 병기의 COPD 환자들이 운동프로그램을 통하여 운동 능력이 향상되고, 호흡곤란, 피로감 등의 증상이 완화될 수 있다¹¹⁷. 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.

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 선택하는데 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 생리학적인 지표를 측정하여 판단할 수 있다. 좀 더 간단한 방법은 6분 보행검사 같이 본인이 조절해서 일정한 시간 동안 걷는 거리를 측정하는 방법이 있다. 왕복걷기검사는 보편적인 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 건널 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^{118,119}. 아직 호흡재활 효과를 유지하기 위한 프로그램은 개발되어 있지 않으며¹²⁰, 호흡재활 프로그램에 참여하지 못한 환자들에게 하루 20분 정도 걷기를 권하고 있다. 이런 걷기 방법이 검증된 것은 아니지만 일부 관찰연구에서 유용성이 제시되었다¹²¹. 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 인자이다¹²²⁻¹²⁴.

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 정답이 되어 있지 않는 상태이다¹²⁵.

(3) 교육: 거의 대부분의 호흡재활 프로그램에는 교육 요소가 포함되어 있으나 교육 자체가 호흡 재활 후 관찰되는 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 분석하는데 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 보고하였다¹²⁶. 그러나 우리나라 여건 상 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^{127,128}.

3. 산소요법과 비침습적 양압환기

· 안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전 환자에게 장기간 산소투여(하루 15시간 이상)는 생존율을 높일 수 있다(근거수준: 중등도, 권고수준: 강함).

1) 산소요법

안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전 환자에게 장기간 산소투여(하루 15시간 이상)는 생존율을 높일 수 있다¹²⁹. 장기산소요법은 다음과 같은 환자에게 적용한다.

- (1) 고탄산혈증 여부와 관계없이 동맥혈산소분압(PaO₂)이 최소 55 mmHg 이하이거나 산소포화도(SaO₂)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. 위의 기준을 만족하지 못하는 환자군에서 장기산소요법을 권장할 만한 근거는 없다¹³⁰.

장기산소요법을 받고 있는 대부분의 만성호흡부전환자에서 항공여행은 비교적 안전하지만 비행 중에 동맥혈산소분압을 최소한 50 mmHg 이상 유지하여야 한다. 기존의 연구에 따르면 중등도-중증 저산소증 환자에서 nasal prong으로 분당 3L의 산소를 보충하거나 벤투리 마스크로 31%의 산소를 공급하면 이 정도의 산소분압을 유지할 수 있다¹³¹. 안정 시 산소분압이 70 mmHg 이상인 환자에서도 비행 중 심한 저산소혈증이 발생할 수 있지만 대부분은 산소의 보충투여 없이 안전하게 비행할 수 있다^{132,133}. 그러나 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 있다¹³⁴.

2) 비침습적 양압환기

COPD 환자들은 환기 부조화로 인해서 만성적인 호흡부전이 발생할 수 있다. 비침습적 양압환기는 장기산소요법을 포함한 적극적인 치료에도 불구하고, 지속적인 증상, 고탄산혈증 및 야간 저환기가 있고, 이로 인해 입원이 잦은 COPD 환자들에서 잠재적인 효과가 있을 수 있다¹³⁵. 비침습적 양압환기는 호흡근의 만성적인 피로를 개선하고¹³⁶, 저산소증을 동반한 야간 저환기의 빈도를 감소시킴으로써 수면 시간 및 효율을 증가시키며¹³⁷, 호흡중추를 재설정시켜 주간 고탄산혈증을 개선하는 효과가 있다¹³⁸. 그러나, 비침습적 양압환기가 COPD 환자들의 호흡곤란, 운동 능력, 삶의 질, 가스 교환, 수면의 질, 입원률 및 생존률 등을 유의하게 개선시킨다는 명확한 임상적 근거는 없다^{139,140}. 최근 시행된 체계적 문헌 고찰에 따르면, 단기적으로 가스 교환 및 운동 능력을 개선하나, 장기적인 사망률, 폐기능, 운동 능력 및 가스 교환에 미치는 효과가 없으며¹³⁵, 비침습적 양압환기를 야간에만 적용한 경우에도 유의한 효과가 없는 것으로 분석되었다¹⁴¹. 장기산소요법과 비침습적 양압환기를 병행할 경우 주간 동맥혈내 이산화탄소의 분압, 휴식시 호흡곤란 및 삶의 질이 개선되고¹⁴², 생존률이 호전될 수 있으나¹⁴³, 입원률과 폐기능에는 효과가 없는 것으로 보고되었다¹⁴². 따라서, 안정적인 COPD 환자들에서 비침습적 양압환기를 일상적으로 적용하는 것은 권고되지 않으며, 개별 환자의 상태에 따라 결정되어야 한다¹⁴⁰. 동맥혈 이산화탄소의 분압이 55 mmHg를 초과하면서, 기계환기 치료를 필요로 하는 심한 급성 고탄산혈증성 호흡부전이 반복되는 환자들에서 선택적으로 고려될 수 있으며¹⁴⁰, 적절한 치료에도 불구하고 만성 고탄산혈증성 호흡부전이 지속되는 환자들에 대한 비침습적 양압환기의 적용 여부는 호흡기 전문가가 판단하여야 한다¹³⁹. COPD로 인한 만성호흡부전의 경우와 달리, COPD와 폐쇄수면무호흡이 동반된 중복증후군 환자들에서는 지속성기도양압이 생존률과 입원 위험도를 명확히 개선시킨다^{140,144}.

4. 수술요법

- 폐기종이 주로 상엽에 위치한 환자이면서 치료 전 운동능력이 낮은 환자에서 폐용적축소술은 약물치료에 비해 생존율을 증가시킨다.
- 폐기종 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술을 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 6).

1) 폐용적축소술(lung volume reduction surgery, LVRS)

폐용적축소술은 폐과다팽창을 감소시키기 위해 폐의 일부분을 절제하는 수술적인 방법¹⁴⁵으로 횡격막을 포함한 호흡근의 기계적인 효율성을 증진시켜 좀 더 효과적으로 호흡에 필요한 압력을 생성한다^{146,147}. 또한 폐용적축소술은 폐의 탄성반동을 증진시켜 호기 유속을 증가시키고, 급성악화를 감소시킨다¹⁴⁸. 비용효과분석에서 폐용적축소술이 경제적인을 보였다¹⁴⁹. 약물치료와는 달리 폐기종이 주로 상엽에 있는 환자와 재할치로 후 낮은 운동능력을 보인 환자에서 폐용적축소술은 생존율(54% vs. 39.7%)을 향상시켰다¹⁵⁰. 폐용적축소술은 재할치로 후 높은 운동능력을 보인 환자에서 삶의

질과 운동능력은 향상되었지만 생존율 향상은 없었다. 한편, FEV₁이 예측치의 20% 이하이고 HRCT에서 균일한 폐기종을 보이거나 DL_{CO}가 예측치의 20% 미만인 중증폐기종환자에서는 약물치료에 비해 폐용적축소술 후 사망률이 더 높았다¹⁵¹.

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

사후분석을 통해 중증기류제한(FEV₁ 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 있으며¹⁵², 최적의 기술과 환자군 선택을 위한 추가적인 연구결과가 필요한 상태이다.

3) 폐이식

적절하게 선택된 고도중증 COPD 환자에서 폐이식은 삶의 질을 개선시켰다^{153,154}. 폐이식 후 COPD 환자에서 발생하는 흔한 합병증은 수술 후 사망률과는 별도로 급성 이식거부반응, 폐색성 세기관지염, Cytomegalovirus, 진균(*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*) 또는 세균(*Pseudomonas*, *Staphylococcus species*) 등에 의한 기회감염이 있으며 또한 림프증식성 질환이 발생한다¹⁵⁵. 폐이식은 공여장기의 한계와 비용으로 제한받는다. 폐이식 대상 기준은 BODE 지표 5점 이상이며, 폐이식 대기 기준은 BODE 지표 7~10점과 다음 중 최소 한 가지를 포함한다. 급성 고탄산혈증(PaCO₂ > 50 mmHg)을 동반한 악화 병력; 산소요법에도 불구하고 폐고혈압, 폐성심 또는 두 가지 모두를 가지고 있는 경우; FEV₁이 예측치의 20% 미만이며 DL_{CO}가 예측치의 20% 미만 또는 균일한 분포를 보이는 폐기종¹⁵⁶.

4) 기포절제술(bullectomy)

기포절제술은 기포성폐기종(bullous emphysema)에서 시행해온 오래된 수술방법이다. 가스교환에 참여하지 않는 큰 공기집을 제거함으로써 주변의 눌려있던 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 COPD진단을 받은 적이 있고, 2.1%만이 약물치료를 받고 있다¹⁵⁷. 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 관찰된다¹⁵⁸. 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(2기국

민건강영양조사), 10갑년 이상에서(4기국민건강영양조사) COPD 유병률이 급격히 증가하였다¹⁵⁹. 일반인을 대상으로 COPD 선별검사를 시행하는 경우 사망률, 합병증 감소에 대한 이득이 없었고 비용 효과면에서도 실효성이 없었다^{160,161}. 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 효과적이다¹⁶². 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^{13,28}. 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 추적 관찰

- 적어도 1년에 한 번 이상 폐활량검사를 시행한다.
- 매 방문 때마다 흡연 상태를 평가하고 금연을 권고한다.
- 매 방문 때마다 약물에 대한 순응도를 확인하고 흡입제 사용이 적절한지 평가한다.
- 중증 환자나 반복적인 악화를 보이는 환자는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다.

COPD 환자는 정기적인 추적 관찰이 필수적이다. 적절한 치료를 하더라도 폐기능이 점차 저하되기 때문에 정기적으

표 3-6. COPD 환자의 추적 관찰시 평가 항목 요약

	모든 COPD 환자	추가 평가 항목(FEV ₁ < 30% 예측치인 경우)
임상적 평가	<ul style="list-style-type: none"> • 흡연 상태 및 금연 의지 • 증상 조절의 적절성: <ul style="list-style-type: none"> - 호흡곤란 - 운동능력 - 악화 빈도 추정 • 합병증 발생 여부 • 약물 치료 효과 • 흡입제 사용법 • 전문가 의뢰 필요성 • 호흡재활 필요성 	<ul style="list-style-type: none"> • 폐성심(cor pulmonale) 발생 여부 • 장기산소요법의 필요성 • 환자의 영양 상태 • 우울증 발생 여부
측정치	<ul style="list-style-type: none"> • 1초간 강제호기량(FEV₁) 및 강제폐활량(FVC) • 신체질량지수(BMI) • mMRC 호흡곤란 점수 • CAT 	<ul style="list-style-type: none"> • 동맥혈 산소포화도(SaO₂)

로 추적 관찰하면서 치료 변경을 결정하고 합병증 발생을 확인하는 것이 필요하다. 표 3-6은 COPD 환자의 추적 관찰 시 필요한 평가 항목을 기술하였다.

1) 질환의 진행에 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 변화 추세를 보는 것에 더 유용하다¹⁶³.

(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. 비 약물 치료”의 “2. 금연”편을 참고한다.

(3) **검사:** 적어도 1년에 한번 이상 폐기능검사를 통해 폐기능의 저하 정도를 확인한다. 폐기능검사에서 중증 이상의 기류 제한이 있거나 빠른 폐기능 저하를 보이는 환자는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다(5년간 500 mL 이상 감소되는 경우 빠른 진행을 보이는 환자로 분류한다).

2) 급성악화 병력의 모니터링

급성 악화의 빈도, 중증도 및 예상되는 원인을 평가한다¹⁶⁴. 갑작스런 호흡곤란의 악화, 가래량의 증가 및 가래의 화농성에 대해 기록해야 하며, 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 사용이나 인공호흡기 사용 등에 대해 확인하고 기록한다. 최근 1년 동안 2회 이상의 급성악화를 보인 경우는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다.

3) 약물 치료에 대한 모니터링

적절한 약물 치료를 위해 매 추적 방문마다 현재 치료에 대한 모니터링이 필요하다. 즉 치료에 대한 순응도, 흡입제 사용법, 현재 치료의 효과, 그리고 치료 부작용에 대한 평가가 이루어져야 한다. 평가 결과를 바탕으로 필요 시 흡입제 사용법을 반복적으로 교육하고 약물의 용량을 조절하며 불필요한 약물 사용을 피하도록 치료를 적절하게 변경해야 한다.

4) 동반질환의 모니터링

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.

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 수술시 3.0배, 흉부나 복부 수술시 4.7배 증가). 합병증 발생은 수술의 종류나 마취 시간에 따라서도 좌우되지만 흡연, 불량한 전신 상태, 비만, COPD의 중증도가 주된 위험인자로 작용한다¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. FEV₁ 단독으로는 수술 후 호흡기 합병증을 예측하는 데 한계가 있으며¹⁶⁸⁻¹⁷⁰, 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 폐기능 검사를 통하여 환자의 위험인자를 확인하여야 한다. 비록 폐기능검사의 가치에 대해서는 논쟁의 여지가 있지만, 폐절제의 대상이 되는 모든 COPD 환자는 기본 폐기능검사 뿐 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^{171,172}. 폐절제술 후 합병증의 위험은 수술 전 폐기능이 낮거나(FEV₁ 또는 DL_{CO}가 예측치의 30~40% 미만) 운동능력이 저하된 경우(peak VO₂ < 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. Caverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall, 1995:419-424.
2. 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;320:1297-1303.
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;272:1497-1505.
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. *Lancet* 1999;353:1819-1823.
5. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-840.
6. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-656.
7. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-855.
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. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-1191.
9. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airway disease. *BMJ* 1988;297:1506-1510.
10. Al-Showair RA, Tarsin WY, AssiKH, Perason SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and dose training help? *Respir Med* 2007;101:2395-2401.
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;91:804-807.
12. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-136.
13. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-789.
14. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Plesis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dur Respir J* 1997;10:815-821.
15. Cazzola M, Matera MG, 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;89:357-362.
16. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
17. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-162.
18. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-279.
19. 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;98:811-815.
20. Khoulkaz 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;160:1028-1030.
21. 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;176:350-355.
22. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9. doi: 10.1136/thx.2009.125435.
23. 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.
24. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
25. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical

- profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-464.
26. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002876.
27. 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. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-136.
28. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
29. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009157
30. Vogelmeier C1, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-1103.
31. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-836.
32. Kerwin E1, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-1114.
33. Beier J, Kirsten A-M, Mroz R, et al. Efficacy and Safety of Acridinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIIb Study. *COPD* 2013;10:511-522.
34. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Gil EG, Caracta C. One-Year Extension Study of ACCORD COPD I: Safety and Efficacy of Two Doses of Twice-daily Acridinium Bromide in Patients with COPD. *COPD* 2013;10:500-510.
35. Gelb AF, Tashkin DP, Make BJ, Zhong X, Gil EG, Caracta C. Long-term safety and efficacy of twice-daily acridinium bromide in patients with COPD. *Respir Med* 2013;107:1957-1965.
36. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: The GLOW3 trial. *International Journal of COPD* 2012;7:503-513.
37. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: The GLOW5 study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14(1).
38. D'Urzo A, Kerwin E, Overend T, D'Andrea P, Chen H, Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: Pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Current Medical Research and Opinion* 2014;30:493-508.
39. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium-the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-1099.
40. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
41. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
42. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-1501.
43. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;58:1849-1858.
44. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-1670.
45. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or with salmeterol/fluticasone for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-555.
46. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD008989.
47. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: The SHINE study. *European Respiratory Journal* 2013;42:1484-1494.
48. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: The GLOW6 study. *International Journal of COPD* 2014;9:215-228.

49. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium(QVA 149) for the treatment of COP: a systematic review. *Chest*. 2014 Feb 20. doi: 10.1378/chest.13-2807.
50. 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.
51. Vogelmeier CF, Bateman ED, PallanteJ, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:51-60.
52. 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.
53. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-456.
54. Pauwels RA, Lofdahl CG, LaitinenLA, 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;340:1948-1953.
55. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-2416.
56. 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;169:219-229.
57. Calverly PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-512.
58. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19e26.
59. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-1024.
60. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-1113.
61. Chung WS, Chen YF, Hsu JC, Yang WT, Chen SC, Chiang JY. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case-control study. *Int J Clin Pract* 2014 May 18.
62. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta₂-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 10;11:CD003794. doi: 10.1002/14651858.CD003794.pub4.
63. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta₂-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD007891.
64. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA, et al. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:40-47.
65. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding with salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:95-101.
66. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-598.
67. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-750.
68. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012;106:382-389.
69. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta₂(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008532.
70. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1958-1964.
71. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-16.
72. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-802.
73. 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;366:563-571.
74. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-694.
75. 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;176:154-161.
76. 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.
77. 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. *Br J Dis Chest* 1987;81:287-292.
78. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD002309.
79. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011;38:553-560.
80. Lee SD, Hui DS, Mahayiddin AA, et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: A randomized placebo-controlled trial. *Respirology* 2011;16:1249-1257.
81. 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-S93.
82. 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. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-125.
83. 질병관리본부. 2011 예방접종 대상 감염병의 역학과 관리. <http://nip.cdc.go.kr/index.do>.
84. Black P, Staykova T, Chacko E, Ram FS, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004105.
85. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-1147.
86. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
87. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-698.
88. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001287.
89. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-2018.
90. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-1560.
91. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013;144:106-118.
92. 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-181S.
93. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-440.
94. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52(Suppl 3):S16-S21.
95. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-1263.
96. 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;57:939-944.
97. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:926-931.

98. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44:387-390.
99. 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. *N Engl J Med* 1981;305:1611-1616.
100. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1877-1880.
101. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585-591.
102. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1055-1059.
103. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64:939-943.
104. 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;9:237-252.
105. 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;339:1517-1520.
106. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004;52:259-266.
107. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008;32:844-853.
108. 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;34:634-640.
109. 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.
110. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-599.
111. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152:518-521.
112. Seo JH, Ha EH, Lee BE, et al. The effect of PM10 on respiratory-related admission in Seoul. *J KOSAE* 2006;22:564-573.
113. Romieu I, Riojas-Rodríguez H, Marrón-Mares AT, Schilman 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;180:649-656.
114. 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;357:2338-2347.
115. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-1413.
116. Egan C, Deering BM, Blake C, et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012;106:1671-1679.
117. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003793. Review.
118. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003793.
119. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-145.
120. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:880-888.
121. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J* 2010;36:292-300.
122. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797.
123. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-966.

124. Gorecka 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;52:674-679.
125. Ferreira IM, Brooks D, White J, et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000998.
126. Cho WK, Kim DS, Choe KH, et al. Assessment of effect of pulmonary rehabilitation on skeletal muscle metabolism by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1040-1050.
127. Yoon SH, Na JO, Jegal YJ, et al. Development of the home-based pulmonary rehabilitation program for patients with chronic lung disease. *Tuberc Respir Dis* 2002;52:597-607.
128. Na JO, Kim DS, Yoon SH, et al. A simple and easy home-based pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic lung diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:30-36.
129. 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;138:179-187.
130. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32-37.
131. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101:638-641.
132. Gong H. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992;101:1104-1113.
133. Gong H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:980-986.
134. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjerve OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15:635-639.
135. Group CW. 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.
136. 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;3:502-508.
137. 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;152:538-544.
138. Plant PK, Elliott MW. Chronic obstructive pulmonary disease * 9: management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;58:537-542.
139. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. London 2010.
140. McKim DA, Road J, Avendano M, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society* 2011;18:197-215.
141. 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;6:CD002878.
142. 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;20:529-538.
143. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-566.
144. 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;182:325-331.
145. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-116; discussion 16-19.
146. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-1585.
147. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-1990.
148. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-722.

149. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007;131:823-832.
150. 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;82:431-443.
151. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-1083.
152. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-1244.
153. 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;29:1104-1118.
154. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
155. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-774.
156. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.
157. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-665.
158. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622-629.
159. Lee SW, Yoo JH, Park MJ, et al. Early diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis* 2011;70:293-300.
160. Qaseem A, Snow V, 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;147:633-638.
161. Lin K, Watkins B, 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;148:535-543.
162. Anthonisen NR, Skeans MA, 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;142:233-239.
163. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-654.
164. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-142.
165. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-172.
166. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-944.
167. Trayner E, Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85:1129-1139.
168. Appleberg M, Gordon L, Fatti LP. Preoperative pulmonary evaluation of surgical patients using the vitalograph. *Br J Surg* 1974;61:57-59.
169. Kocabas A, Kara K, Ozgur G, Sonmez H, Burgut R. Value of preoperative spirometry to predict postoperative pulmonary complications. *Respir Med* 1996;90:25-33.
170. Celli BR, Rodriguez KS, 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;130:12-15.
171. Brunelli A, Charloux A, 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.
172. Colice GL, Shafazand S, 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-177S.

COPD의 급성악화

- I. 정의
- II. 의미와 중요성
- III. 원인
- IV. 증상 및 진단
- V. 감별진단
- VI. 중증도 평가 및 입원의 기준
- VII. 약물치료
- VIII. 호흡보조요법
- IX. 퇴원과 추적관찰
- X. 예방

요점

- COPD의 급성악화는 COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태이다.
- 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.

COPD의 급성악화는 증상이 평상 시보다 갑자기 악화된 상태를 말하며, 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 가래색의 변화 등이 특징이다.

I 정의

COPD의 급성악화는 ‘COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태’로 정의할 수 있다¹⁻⁴.

II 의미와 중요성

급성악화는 COPD 자연경과에 다음과 같은 악영향을 줄 수 있다.

- 삶의 질 악화^{5,6}
- 증상과 폐기능 악화(회복되는데 수 주 정도 필요)⁴
- 폐기능 감소의 가속화^{7,8}
- 사망률의 유의한 증가^{9,10}
- 사회-경제적 비용의 증가¹¹

그러므로 급성악화의 예방과 악화초기의 적절한 치료가 COPD에 의한 부담을 줄이는 데 중요하다¹².

급성악화 환자 중 고탄산혈증이 동반된 경우 입원사망률이 10%에 이르며¹³ 기계환기치료가 필요했던 경우 1년 사망률이 40% 정도이다. 또한 입원한 환자의 3년 사망률이 약 49%에 이르는 등 COPD 환자의 예후에 매우 심각한 영향을 미치고 있다^{9,11,13-15}. 우리나라 통계는 아직 발표된 것이 없으나 우리나라의 유병률이 외국과 크게 다르지 않음을 고려하면 사망률도 큰 차이가 나지 않을 것으로 추정된다.

III 원인

급성악화의 원인은 여러 가지이나 가장 흔한 원인은 기도감염(바이러스와 세균)이다¹⁶⁻¹⁹. COPD의 급성악화 시 기관지내시경으로 채취한 하기도 검체의 최소 50%에서 세균이 동정되었다²⁰. 그러나 COPD의 안정기에도 환자들의 하기도에는 세균집락이 높은 비율로 나타난다. 다른 연구는 안정기에 비해 급성악화 시 세균수의 증가나 악화 전에 없던 새로운 균주가 동정되어 급성악화와 기도감염이 관련있음을 보고하였다^{17,21}. 대기오염도 급성악화의 원인이 될 수 있으나²²⁻²⁴ 급성악화의 약 1/3은 악화의 원인을 확인할 수 없다. COPD 환자의 일부에서 일년에 2회 이상 악화가 발생하는 환자군이 있는데 이를 “잡은 악화자”라는 표현형(phenotype)으로 분류하기도 한다²⁵. COPD 환자에서 호흡기증상 특히 호흡곤란을 악화시킬 수 있는 다른 호흡기질환(폐렴, 울혈성 심부전, 기흉, 흉수 저류, 폐색전증, 부정맥)이 동시에 발생할 경우 급성악화와 혼동될 수 있는데^{1,4} 이들 질환에 대한 적절한 감별진단이 필요하다. 또한 COPD의 유지요법 치료를 중지하는 것도 급성악화의 원인이 된다.

IV 증상 및 진단

COPD 급성악화의 증상은 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 가래색의 변화이다^{6,26}. 그리고 현재 COPD 급성악화의 진단은 전적으로 환자증상의 급성변화(매일-매일의 일상적인 증상변화의 범위를 벗어난)를 기준으로 한다. 앞으로 연구결과에 따라 급성악화의 생체지표(biomarker)들이 급성악화의 원인진단에 유용하게 이용될 수 있을 것이다^{27,28}.

V 감별진단

폐렴, 울혈심부전, 기흉, 흉수 저류, 폐색전증, 부정맥 등은 COPD의 급성악화와 증상이 비슷하여 혼동을 일으킬 수 있다.

VI 중증도 평가 및 입원의 기준

COPD의 급성악화는 중증도가 다양하며, 대부분의 급성악화는 외래에서 치료가 가능한 가벼운 악화이다^{25,29,30}. 따라서 일단 급성악화로 진단되면 중증도를 평가하여 입원치료가 필요한지 판단하는 것이 중요하다. 중증도 평가에 도움이 되는 병력, 진찰소견 및 검사는 다음과 같다.

1. 병력

- 과거 급성악화의 빈도 및 중증도

- 안정 시 기류제한의 중등도
- 증상악화의 기간 및 정도
- 동반질환여부(특히 심장질환)
- 현재 치료약제
- 재택산소요법 여부

2. 진찰 소견

- 부호흡근 사용
- 역설적 호흡운동(paradoxical chest wall movement)
- 청색증
- 말초부종
- 혈류역학적 불안정
- 의식변화

3. 검사소견

- 맥박산소측정: 산소포화도가 90% 미만이면 입원치료를 고려하여야 하며, 호흡부전이 의심되는 경우 반드시 동맥혈 가스분석을 해야한다.
- 흉부X선사진: 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 있다³¹.

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

표 4-1. 입원 적응증

- 증상이 매우 심한 경우
- 기류제한이 심한 COPD
- 새로 발생한 진찰소견(부종, 청색증)
- 심각한 동반질환(특히 심혈관질환)
- 잦은 악화
- 고령
- 일차치료에 반응하지 않는 급성악화
- 가족이나 주위 사람의 도움을 기대하기 어려운 경우

VII 약물치료

1. 기관지확장제

속효성베타작용제 혹은 속효성항콜린제가 많이 쓰인다³¹. 안정 시 치료에 많이 쓰이는 지속성기관지확장제의 치료효과는 명확히 증명된 바 없으며, 속효성기관지확장제 투여 시 네블라이저와 휴대용 흡입기를 이용하는 경우 치료효과의 차이는 없다³².

테오필린을 비롯한 메틸잔틴계 기관지확장제는 속효성베타작용제 혹은 속효성항콜린제의 효과가 만족스럽지 못할 경우 고려해 볼 수 있다³³⁻³⁵.

2. 스테로이드제

급성악화 시 전신스테로이드는 회복기간과 재원기간을 줄이고, 폐기능과 동맥혈 산소분압을 개선시킬 뿐 아니라 이후의 악화를 줄이는 효과가 있다^{36,37}. 치료용량은 프레드니솔론 기준으로 하루 30~40 mg을 10~14일 사용한다. 스테로이드제의 경구투여는 주사투여에 비해 치료효과가 떨어지지 않는다³⁸.

또한 네블라이저로 부테소나이드를 흡입할 경우 경구스테로이드제와 대등한 효과를 거둔다는 연구결과도 있다³⁹.

3. 항생제

급성악화의 많은 경우가 바이러스 감염에 의한 것이므로 이론적으로 일부의 급성악화만이 항생제 치료의 적응이 된다^{40,41}. 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, 단기사망률을 감소시키는 것으로 분석되고 있지만, 이러한 연구는 대부분 화농성 가래가 있는 중증 급성악화 환자에서 시행되었던 점을 유념할 필요가 있다⁴²⁻⁴⁴.

따라서 화농성가래를 동반한 급성악화 환자나 기계환기가 필요한 환자는 항생제 치료를 고려해야 한다.

VIII 호흡보조요법

1. 산소요법

산소 COPD 악화 시 치료의 핵심적인 요소이다. 급성악화 환자의 산소요법의 목표는 산소포화도를 88~92% 정도로 유지하는 것이다⁴⁵. 일단 산소요법이 시작되면 30~60분 후에 동맥혈가스검사를 하여 이산화탄소의 축적없이 적절한 산소농도에 도달했는지 점검한다. COPD 환자의 경우 고농도 산소를 주게되면 이산화탄소 축적이 발생할 수 있으므로 투여하는 산소농도가 너무 높지 않도록 주의하여야 한다. 벤투리 마스크는 nasal prong보다 더 정확하게 산소를 조절하여 공급할 수 있는 장치이나 환자가 nasal prong에 비해 좀더 불편감을 느끼는 단점이 있다³¹.

2. 환기보조

COPD 급성악화 환자들중 일부는 즉각적인 중환자실 입원이 필요하다(표 4-2). 급성악화 환자에게 적용할 수 있는 기계환기는 비침습적(코 또는 안면 마스크를 이용) 또는 침습적(구강기도관 또는 기관절개술을 이용) 환기법이 있다. 급성호흡부전환자에게 호흡자극제(respiratory stimulants)는 권고되지 않는다⁴⁶.

3. 비침습적 기계환기

여러 무작위대조시험에 따르면 급성호흡부전에서 비침습적 기계환기법의 성공률은 80~85% 정도로 보고되었다⁴⁷⁻⁵⁰. 비침습적 기계환기는 호흡산증을 개선시키고(pH 증가 및 PaCO₂ 감소) 호흡수 및 호흡곤란의 정도, ventilator associated pneumonia와 같은 합병증을 줄이며 입원기간을 단축시킨다. 더욱 중요한 점은 비침습적 기계환기를 통해 기도삽관율을 낮췄을 뿐만 아니라 사망률을 감소시켰다^{48,51-53}. 비침습적 기계환기의 기준은 표 4-3과 같다⁴⁷.

4. 침습적 기계환기

침습적 기계환기를 해야 하는 적응증은 표 4-4와 같으며, 비침습적 기계환기에 실패한 경우도 포함된다⁵⁶. 최근 비침습적 기계환기법에 대한 치료경험이 증가함에 따라 침습적 기계환기의 적응증에 해당되는 상황에서도 비침습적 기계환기법으로 치료에 성공하는 경우가 많아지고 있다. 따라서 침습적 기계환기의 적응증에 해당되는 경우에도 비침습적

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(PaO₂ < 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^{31,49,54,55}

- 다음 중 한 가지에 해당될 때
- 호흡산증(pH ≤ 7.35 또는 PaCO₂ ≥ 45 mmHg), 호흡보조근의 사용, 역설적 복근운동, 또는 늑간수축(함물)이 관찰될 정도의 심한 호흡곤란

표 4-4. 침습적 기계환기의 적응증

- 비침습적 기계환기법을 환자가 견디지 못하거나 치료에 실패한 경우
- 호흡정지 또는 심정지
- 의식저하가 동반된 일시적 호흡정지 혹은 숨을 헐떡거릴 때
- 의식상태의 저하 또는 정신운동초조(psychomotor agitation)
- 다량의 흡인
- 가래를 배출할 능력이 없는 경우
- 맥박수가 50회 미만이면 의식이 저하되어 있는 경우
- 수액치료나 승압제에도 불구하고 심한 혈류역학장애가 호전되지 않는 경우
- 중증 심실성 부정맥
- 비침습적 기계환기법을 견디지 못하는 환자 중 치명적인 저산소증이 있는 경우

기계환기법을 선택적으로 고려해 볼 수 있다⁵⁶.

중증 COPD 환자에게 침습적 기계환기는 환자의 회복 가능성, 치료에 대한 의지, 그리고 중환자실의 가용성을 고려하여야 한다. 가능하다면 환자가 나빠지기 전에 미리 치료에 대한 의지가 있는지 확인해 두는 것이 필요하다. 침습적 기계환기의 주된 위험성으로는 ventilator associated pneumonia (특히 해당 중환자실의 다제내성균 비율이 높을 경우), 압력손상, 그리고 자발호흡으로 이탈실패 등이 있다.

일부 의견과 달리 호흡부전에 빠진 COPD 환자의 급성사망률은 COPD 이외의 원인으로 기계환기를 받고 있는 환자들보다 높지 않다는 보고도 있다⁵⁷. 그럼에도 불구하고 일부 COPD 환자들 경우 사망률이 높을 것이라는 선입견 때문에 기도삽관 및 중환자실 치료를 받지 못하는 경우도 있다⁵⁸. 많은 수의 COPD 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 호흡부전을 동반한 COPD 환자의 원내 사망률은 17~49%였다⁹. 생존자의 경우에도 12개월 이내에 추가적인 사망이 보고되었는데, 특히 침습적 기계환기 전 폐기능이 낮은 경우($FEV_1 < 30\%$), 동반질환이 있는 경우, 호흡곤란으로 외출이 불가능했던 환자들이 이에 해당되었다. 반면, 동반질환이 없는 COPD 환자가 감염과 같은 회복가능한 원인에 의하여 호흡부전이 발생하였거나 비교적 신체활동이 가능하였고 재택산소요법의 적응증에 해당되지 않았던 환자들은 침습적 기계환기 치료 후 잘 회복되었다.

COPD 환자에서 기계환기의 이탈은 매우 어렵고 자칫 위험할 수 있다. 기계환기를 하고 있는 환자는 기계환기에 대한 의존성이 생기는데 호흡 일과 이를 충족시키기 위한 호흡근 능력의 불균형이 주요한 원인이다⁵⁹. 그러나 가스교환은 COPD 환자에게 이탈에 큰 장애가 되지 않았다^{60,62}. 기계환기로부터 이탈은 매우 어렵고 장기간 시간이 소요되는 과정인데 어떤 방법의 이탈이 가장 적절한 것인지(pressure support 또는 T-piece trial)는 아직 논란이 많다^{63,65}. 이탈에 실패한 COPD 환자에게 비침습적 기계환기는 이탈에 도움이 되고, 재삽관을 예방하며 사망률을 감소시킨다^{54,66}. 또한 spontaneous breathing trial 기간 중 고이산화탄소혈증을 보였던 환자들에게 발관 후 조기에 비침습적 기계환기법을 시행하였을 경우 호흡부전의 위험성을 낮추고 90일 사망률을 낮춘다^{61,66}.

IX 퇴원과 추적관찰

악화된 COPD 환자에서 최적의 재원기간을 결정할 수 있는 임상자료는 충분하지 않다. 퇴원하기 전 병원에서 환자들은 반드시 지속성기관지확장제를 사용하여야 한다(지속성기관지확장제±흡입스테로이드). 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 COPD 환자와 같으며 금연교육과 각각 치료제의 효과관찰, 폐활량 측정치 변화에 대한 관찰 등이 필요하다. 퇴원한 환자가 다시 입원하는 경우가 있는데 과거의 입원병력, 경구스테로이드사용, 장기적인 재택산소요법, 삶의 질 저하, 일상의 육체적 활동 감소 등이 재입원을 예측할 수 있는 위험인자이다.

저산소혈증이 동반되었던 급성악화 환자에서 동맥혈가스와 맥박산소측정은 퇴원 전과 퇴원 3개월 후에 측정하여야

표 4-5. 퇴원기준

- 지속성기관지확장제±흡입스테로이드를 사용할 수 있다.
- 속효성베타-2작용제 투여 간격이 4시간 이상이다. 방을 가로질러 걸어도 된다.
- 식사가 가능하고, 호흡곤란으로 인해 자주 깨지않고 숙면을 취한다.
- 12~24시간동안 임상적으로 안정적 상태를 유지한다.
- 동맥혈가스측정 결과가 12~24시간 동안 안정적이다.
- 환자(또는 간병인, 보호자)가 약물 사용법을 완전히 이해한다.
- 추적관찰, 가정관리에 대해 논의와 결정이 되었다(방문간호사, 산소요법, 식사제공 등).
- 퇴원 후에도 환자가 집에서 성공적으로 치료가능하다고 환자, 가족, 의사 모두 확신하는 상태이다.

표 4-6. 퇴원시 평가해야 할 체크리스트 항목

- 가정에서 효과적인 약물치료의 가능여부
- 흡입기 사용능력의 재평가
- 유지요법의 교육
- 스테로이드와 항생제 복용에 대한 교육
- 재택산소요법의 필요성 평가
- 4~6주 안에 추적방문 계획수립
- 동반질환 관리 계획수립과 추적관찰

표 4-7. 퇴원 4~6주 후 추적방문시 평가해야 할 항목

- 일상생활능력
- FEV₁ 측정
- 흡입기 사용능력의 재평가
- 치료요법에 대한 이해도 평가
- 장기적인 재택산소요법, 가정용 네불라이저 필요성 재평가
- 육체활동능력 평가
- CAT 또는 mMRC
- 동반질환 상태

한다. 만약 환자가 저산소증이 지속된다면 장기적인 산소요법을 시작해야 한다. 그러나 급성악화증의 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.

퇴원 전에는 특히 인플루엔자 백신 투여 계획과 흡입기의 사용방법에 대한 지식, 악화증상을 스스로 인지하는 법 등을 교육하여 앞으로 악화를 예방하고 조기에 인지할 수 있게 해야 한다.

악화를 줄일 수 있다고 알려진 치료약제를 고려해야 하며 환자가 지속적인 장애를 가지고 있다면, 사회적인 문제에 대해서 논의를 하고 주로 돌보게 될 보호자를 분명히 정해주면 향후 치료에 도움이 된다.

X

예방

COPD의 급성악화를 예방하는 것으로 알려진 방법은 아래와 같다.

1. 비약물치료

- 호흡재활치료: 퇴원 후 신체운동을 포함한 호흡재활치료는 재입원 위험을 78% 감소시킨다는 분석 결과가 있다⁶⁷.
- 금연
- 예방접종

2. 약물치료

- 지속성기관지확장제: 지속성베타작용제, 지속성항콜린제

- 흡입스테로이드
- PDE4억제제: roflumilast가 1년 이내 급성악화 병력이 있는 $FEV_1 < 50\%$, 만성기관지염 환자에서 급성악화 빈도를 17% 감소시키는 효과가 있음이 보고되었다⁶⁸.

참고문헌

- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-1238.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-1613.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
- Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-142.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-364.
- Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-241.
- 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;60:925-931.
- Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-S59.
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-1303.
- Connors AF, 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). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.
- 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.
- 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;274:1852-1857.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-1121.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-1320.
- McManus TE, Marley AM, Baxter N, et al. Respiratory viral infection in exacerbations of COPD. *Respir Med* 2008;102:1575-1580.
- 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. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-1008.
- 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 Arch Chest Dis* 1998;53:262-267.
- Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-471.
- Sint T, Donohue JF, Ghio AJ. Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inhal Toxicol* 2008;20:25-29.
- Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-596.
- Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:233-243.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl*

- J Med 2010;363:1128-1138.
25. Allegra L, Blasi F, Diano P, et al. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:742-747.
27. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:269-278.
28. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:867-874.
29. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-338.
30. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
31. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
32. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-1744.
33. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1328-1333.
34. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
35. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311:349-353.
36. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-460.
37. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-2625.
38. 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;132:1741-1747.
39. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-667.
40. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-1623.
41. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2011;38:1250-1251.
42. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-766.
43. 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* 2001;358:2020-2025.
44. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. 2000. *Chest* 2009;136:e30.
45. 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.
46. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care [Internet]. Available from: <http://guidanceni-ceorguk/CG101/Guidance/pdf/English> 2010.
47. 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;116:521-534.
48. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-822.
49. 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.
50. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-770.
51. 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* 1993;341:1555-1557.
52. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-1806.
53. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-1935.
54. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-291.
55. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-1458.
56. 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 Med* 2002;28:1701-1707.
57. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-355.
58. 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.
59. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-1123.
60. 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;75:730-738.
61. 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. *Ann Intern Med* 1998;128:721-728.
62. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1246-1250.
63. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-350.
64. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-1353.
65. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
66. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-1088.
67. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD005305.
68. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-694.

COPD와 동반질환

- I. 심혈관질환
- II. 대사증후군과 당뇨병
- III. 위식도역류질환
- IV. 골다공증
- V. 불안과 우울증
- VI. 폐암
- VII. 감염질환
- VIII. 기관지확장증

요점

- COPD 환자는 예후에 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.
- 심혈관질환은 COPD 환자의 주요 동반질환으로, 가장 흔하고 가장 중요하다.
- 골다공증과 우울증도 흔한 동반질환으로, 종종 진단이 지연되어 건강상태와 예후에 악영향을 미친다.
- 폐암은 COPD 환자에게 빈번히 발생하고, 경증 COPD 환자의 가장 흔한 사망원인이다.

COPD 환자는 흔히 예후에 영향을 줄 수 있는 다른 질환을 동반한다^{1,55}. 2009년 우리나라 건강보험심사평가원 자료에 따르면 COPD 환자의 동반질환의 대략적인 이환율은 표 5-1과 같다. 이들 질환 중 일부는 COPD와 상관 없이 독립적으로 발생하지만, 일부는 흡연과 같은 위험인자를 공유하거나 서로 발생위험을 높이는 경우도 있다. COPD의 특징인 전신염증은 다른 동반질환에서도 흔히 나타나고, 이는 COPD와 다른 동반질환을 연결시켜 주는 기전으로 생각된다². COPD 환자는 COPD 자체 때문에 동반질환이 발생할 위험이 증가할 수도 있는데, 예를 들면 COPD 환자가 숨이 차서 잘 움직이지 않으면 골격근이 약해지고 결국 골다공증이 심해지게 된다.

COPD 증상과 비슷한 증상을 일으키는 동반질환의 경우 종종 진단이 지연되기도 한다. 예를 들면, 심부전 또는 폐암에서 나타나는 호흡곤란이라든지 우울증 때 나타나는 피로감과 신체활동 감소를 COPD 때문이라고 생각하여 간과하게 되는 경우가 있다. COPD의 중증도와 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.

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

표 5-1. 우리나라 COPD 환자의 동반질환 이환율(N=192,496)*

동반질환	환자 수	이환율(%)
고혈압	97,672	51%
당뇨병	48,189	25%
허혈성심장질환	35,021	18%
심부전	36,736	19%
대사증후군	33,323	17%
골다공증	17,572	9%
우울증	17,313	9%

*근거창출임상연구국가사업단의 지원을 받아 분석된 결과임.

I 심혈관질환

심혈관질환은 COPD의 주요 동반질환으로, 가장 흔하면서 가장 중요한 질환이다². 심혈관질환 중 다음 4가지 질환이

특히 중요하다.

1. 허혈성심장질환

COPD 환자에게 허혈성심장질환이 많이 발생하는데, 이 경우 예후에 나쁜 영향을 줄 수 있다^{3,4}. 예컨대, COPD 환자에게 심근손상이 발생한 경우 COPD 악화로 잘못 추정하여 허혈성심장질환의 증상을 간과하기 쉽기 때문에 진단이 늦어지는 경향이 있다⁵.

1) COPD 환자의 허혈성심장질환 치료

COPD가 있을 때 허혈성심장질환을 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 허혈성심장질환의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 허혈성심장질환 환자 중 상당수가 협심증을 치료하기 위해 또는 심근경색 후에 베타차단제를 처방 받게 된다. COPD 환자에게는 선택적인 베타-1차단제가 안전한 것으로 알려져 있으나⁶, 이는 상대적으로 소수를 대상으로 한 단기 연구에 근거한 권고사항이다. 그렇다고 하더라도 중증 COPD 환자에게 허혈성심장질환 치료제로 선택적인 베타-1차단제를 처방할 때 기대되는 이득이 잠재적인 위험보다 크다.

2) 허혈성심장질환 환자의 COPD 치료

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 것으로⁷, COPD와 허혈성심장질환이 동시에 있는 환자에 대한 대규모 장기 연구는 아직 없다. 불안정성협심증 환자에게 COPD 약제 처방에 관한 연구자료는 아직 없지만, 불안정성협심증 환자에게 고용량의 베타작용제 처방은 피하는 것이 바람직하다.

2. 심부전

심부전은 COPD의 흔한 동반질환이다. COPD 환자 중 30%가 안정 시에도 어느 정도 심부전을 동반하고 있고⁸, 심부전 악화는 COPD 악화 시 중요한 감별질환 중 하나이다. 심부전 환자 중 30%는 COPD를 동반하고⁹, COPD를 동반한 급성심부전 환자는 그렇지 않은 경우보다 입원율이 높다¹⁰. FEV₁은 심부전 환자의 사망을 예측하는 주요 인자 중 하나이다¹¹. 심부전, COPD, 천식은 공통적으로 숨찬 증상을 일으키는 질환이어서 임상 의사가 혼동할 수 있으므로, 이들 질환이 동반되었는지 진단하고 관리하는 데 세심한 주의가 필요하다.

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 않았다¹². 그러나, 허혈성심장질환과 마찬가지로 심부전을 동반한 COPD 환자에게도 선택적 베타-1차단제가 안전할 것으로 여겨지고 있다^{6,56,57}. 심부전과 COPD를 동시에 가진 환자가 선택적 베타-1차단제인 bisoprolol 치료를 받았을 때 FEV₁은 감소하였으나 증상과 삶의 질에는 악영향이 없었다는 보고가 있다¹³. 따라서, 심부전이 있는 COPD 환자에게는 적응증에 해당하면 베타차단제를 처방하고 비선택적 베타차단제보다는 선택적 베타-1차단제를 처방하는 것이 바람직하다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 7)¹⁴. 중증 COPD 환자라도 심부전이 있는 경우 선택적 베타-1차단제 치료로 얻는 이득이 잠재적 위험보다 분명히 크다.

2) 심부전 환자의 COPD 치료

심부전 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD 진료지침에 따라 치료해야 한다. 허혈성심장 질환과 마찬가지로, 이러한 권고안은 심부전과 COPD를 동시에 갖고 있는 환자에 대한 대규모 장기 연구결과에 기초한다^{7,58,59}. 한 관찰 연구에 따르면 심부전 환자 중 흡입베타작용제로 치료를 받는 경우 사망률과 입원율이 증가하였다¹⁵. 따라서, COPD 환자 중 중증 심부전을 동반하고 있는 경우 흡입베타작용제 처방에는 주의가 필요하다.

3. 심방세동

심방세동은 가장 흔한 부정맥으로, COPD 환자에게 심방세동의 발생률이 높은 편이다¹⁶. COPD와 심방세동이 같이 있으면 더 숨차고 힘들어하기 때문에 임상적으로 중요하다.

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.

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.

4. 고혈압

고혈압은 COPD 환자에게 발생하는 가장 흔한 동반질환으로, 환자의 예후에 영향을 미친다².

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.

2) 고혈압 환자의 COPD 치료

고혈압 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로, COPD 치료는 COPD 진료지침에 따라야 한다.

II

대사증후군과 당뇨병

대사증후군과 당뇨병은 COPD 환자에서 흔히 발생하며, 당뇨병은 COPD 환자의 예후에 나쁜 영향을 미칠 가능성이 있다¹⁷.

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/m² 이하로 체중을 줄이는 것은 추천하지 않는다.

2) 당뇨병 환자의 COPD 치료

당뇨병 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD는 통상의 경우와 같이 치료해야 한다.

III 위식도역류질환

위식도역류질환은 COPD 환자에게 흔하고^{18,19}, 급성악화의 위험을 높이는 요인 중 하나로 추정하고 있다^{20-24,60}. 우리나라 COPD 환자의 위식도역류질환의 유병률은 28%로 추정된다⁶⁰. 위장관질환이 흔한 우리나라에서 COPD 환자에게 위식도역류 가능성을 문진하고 위내시경 등 검사를 통해 감별 진단하여 치료하는 것은 COPD 환자의 삶의 질을 향상시킬 것이다.

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 낮췄다는 소규모 전향적 연구 결과가 있으나²⁵, 확실하지 않다.

2) 위식도역류질환 환자의 COPD 치료

위식도역류질환 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD 진료지침에 따라 치료해야 한다. COPD 약제 중 일부가 위식도역류를 악화시킨다는 연구결과가 있으나, 확실하지 않다.

IV 골다공증

골다공증은 COPD의 주요 동반질환이지만², 종종 간과되어 진단이 지연되거나 진단되지 못해서²⁶, 전신상태와 예후를 악화시킨다. 골다공증은 COPD의 다른 표현형보다 폐기종과 관련이 있다는 연구결과가 있다²⁷. 골다공증은 체질량지수²⁸ 및 (지방을 제외한) 근육량의 감소와 관련이 깊다²⁹.

1) COPD 환자의 골다공증 치료

골다공증은 골다공증 진료지침에 따라 치료해야 한다. COPD 환자의 골다공증을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없다.

2) 골다공증 환자의 COPD 치료

골다공증 환자의 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD 진료지침에 따라 치료해야 한다. 흡입트리

암시노론(triamcinolone)이 골다공증과 관련이 있다는 연구결과가 있는 반면³⁰, EUROSCOP 연구에서는 흡입부테소나이드(budesonide)와 골다공증 사이에 관련성이 없었고³¹ TORCH 연구에서도 흡입플루티카손(fluticasone)과 골다공증이 관련이 없었다고 하였다³². 역학조사 결과 흡입스테로이드와 골절은 관련성이 있었지만, COPD 중증도 및 악화와 그 치료를 모두 고려하여 분석한 결과는 아니었다.

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

V 불안과 우울증

불안과 우울증은 COPD의 주요 동반질환이며³³⁻³⁶, COPD의 나쁜 예후와 연관이 있다^{35,37}. COPD 환자에게 두 질환의 발병은 젊은 연령, 여성, 흡연, FEV₁ 감소, 기침, 높은 SGRQ 점수, 심혈관질환의 과거력, 높은 교육 수준 및 낮은 수입, 동반질환의 개수와 연관성이 있었다^{33,36,61,62}.

COPD 환자에서는 COPD가 아닌 대조군에 비해 우울증의 발생 위험도가 증가함이 알려져 있는데, 미국, 호주, 네덜란드에서 시행한 연구를 보면 COPD 환자의 우울증 교차비(odds ratio, OR)가 각각 3.21, 4.26, 4.38로 조사되었고³⁸⁻⁴⁰, 2011년 메타 분석에 의하면 COPD 환자의 우울증 유병률은 24.6%, 대조군은 11.7%로, 교차비가 2.81로 밝혀져, COPD 환자가 우울증을 많이 동반한다는 것을 알 수 있다⁴¹.

2009년 건강보험심사 청구자료(표 5-1)에서 COPD 환자의 우울증 이환율이 9%로 보고되었으나, 여러 임상연구 결과 우리나라 COPD 환자에서 우울증 유병률은 17~55%로 일반인의 15.3%보다 높아서^{42-45,52}, COPD 환자에게 우울증이 제대로 진단되지 못하고 있음을 알 수 있다. COPD 환자에서 우울증의 빈도는 잦은 악화⁶⁴ 및 COPD의 중증도 등 질병 관련 요인 이외에도 일상생활 수행 능력 및 사회적 능력 등과도 연관성을 보인다⁶⁵. 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 COPD Assessment Test (CAT) 결과 10점 이상을 보이고 있어서 삶의 질이 나쁘다는 것을 알 수 있다^{44,46}. 2013년 발표된 국내 코호트 연구에서는 CAT 점수와 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 점수간에 유의한 상관관계가 확인되어, CAT 점수 21점 이상 혹은 활력 점수 이상의 경우 우울증을 의심해야 한다고 하였다⁶⁶. 또한, 최근의 메타 분석 결과는 COPD 자체가 우울증의 위험성을 1.69배 증가시키며 사망률도 1.83배로 증가시킴을 보여주었다⁶⁷. 따라서 COPD 환자에게 우울증에 대한 선별검사가 필요하며, 우울증 선별을 위해서 한글화된 8가지 도구 중 하나를 사용할 수 있다⁴⁷. 그 중 문항수가 적고 환자가 스스로 기입하는 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 한국어판^{48,49}이 우리나라 진료 현실에 가장 적합할 것으로 생각된다⁴⁷.

1) COPD 환자의 불안과 우울증 치료

COPD 환자가 불안과 우울증을 동반한 경우 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 최근 호흡재활 대상인 COPD 환자에서 개별화된 우울증 치료가 우울증 증상과 호흡곤란 증상 모두 유의한 호전을 보였다는 보고가 있었으며⁶⁸, COPD 환자의 우울증 치료에 대해서 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다⁵⁰.

2) 불안과 우울증 환자의 COPD의 치료

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^{69,70} 있으므로, 호흡재활의 잠재적 효과를 강조하는 것이

종겠다⁵¹.

VI 폐암

폐암은 COPD 환자에게 빈번히 발생하며, 경증 COPD환자의 가장 흔한 사망원인이다⁵². 미국에서 55세에서 74세까지 30갑년 이상의 과거 또는 현재 흡연자를 대상으로 1년마다 저선량 흉부 CT로 폐암 선별검사를 한 경우 단순 흉부X선을 촬영한 경우보다 폐암사망률과 전체사망률을 낮추었다는 보고가 있다⁵³. 폐암의 치료에만 치중하여 동반된 COPD의 발견이나 치료에 소홀하지 않도록 주의해야 한다.

1) COPD 환자의 폐암 치료

COPD 환자가 폐암을 동반하는 경우 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 폐암은 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 그러나, COPD 환자 중 폐기능 감소가 심한 경우 수술이 가능한 병기라도 폐암 수술을 받지 못하는 경우가 있다.

2) 폐암 환자의 COPD의 치료

폐암 환자에게 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD는 통상의 경우와 같이 치료하여야 한다.

VII 감염질환

중증 감염질환(특히 호흡기감염)은 COPD 환자에게 흔히 발생한다⁵⁴.

1) COPD 환자의 감염질환 치료

마크로라이드 항생제는 테오필린의 혈중농도를 증가시킨다. 이 경우를 제외한다면, COPD 환자의 감염질환을 다르게 치료해야 한다는 근거는 없다. 그러나, 급성악화로 항생제를 반복적으로 투여하면 항생제 내성균이 발생할 위험이 높기므로, 중증감염의 경우 적극적인 배양검사가 필요하다.

2) 감염질환 환자의 COPD 치료

감염질환 환자에게 COPD를 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 COPD는 통상의 경우와 같이 치료해야 한다. 다만 흡입스테로이드를 사용하는 환자에게 폐렴이 재발하는 경우, 반복되는 감염의 원인이 흡입스테로이드 때문인지 확인하기 위해 약제를 중단해 볼 수 있다.

VIII 기관지확장증

기관지확장증 환자 중 일부에서 지속적인 기류제한이 나타나지만, COPD 환자에서 CT를 시행하는 경우가 많아지면

서 이전에 발견되지 않았던 기관지확장증을 진단하는 경우가 늘고 있다⁷¹. 남성 기관지확장증을 발견하는 경우는 드물지만, 경증의 관모양 기관지확장증부터 좀 더 심한 정맥류형 기관지확장증 등의 다양한 기관지확장증을 볼 수 있다. 기관지확장증이 동반된 경우 COPD 급성악화의 기간과⁷² 사망률이⁷³ 증가하는 것으로 알려져 있지만, 기관지확장증의 각 아형이 미치는 영향이 다른지는 알려져 있지 않다.

1) COPD 환자의 기관지확장증 치료

통상의 COPD 지침에 기관지확장증에 대한 일반적인 치료원칙을 추가하여 치료해야 한다. 급성악화를 예방하기 위해 장기간 경구 또는 흡입항생제를 치료하는 것이 기관지확장증이나 흡입스테로이드치료를 하는 것보다 우월한지는 확실하지 않다.

2) 기관지확장증 환자의 COPD치료

일부 환자에게는 좀더 적극적이고 장기간의 항생제치료가 필요할 수 있지만, COPD는 통상적으로 치료해야 한다.

참고문헌

1. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-1257.
2. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-212.
3. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599-605.
4. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. 2010;7:5-10.
5. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-1247.
6. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003566.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-725.
8. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-1894.
9. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:684-690.
10. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361-369.
11. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:685-691.
12. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2010;12:17-24.
13. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-298.
14. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-1787.
15. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123:1964-1969.
16. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-1016.
17. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
18. 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;134:1223-1230.
19. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001;119:1043-1048.
20. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
21. 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;105:1531-1536.
22. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest* 2006;130:1096-1101.
23. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:253-256.
24. 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;105:1531-1536.

25. 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;57:1453-1457.
26. 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;4:22-29.
27. 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;176:1208-1214.
28. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-657.
29. 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;170:1286-1293.
30. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-1909.
31. 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;340:1948-1953.
32. 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;136:1456-1465.
33. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-611.
34. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-1211.
35. 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. *Arch Intern Med* 2007;167:60-67.
36. 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.
37. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-234.
38. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:409-416.
39. Wilhelm K, Mitchell P, Slade T, Brownhill S, Andrews G. Prevalence and correlates of DSM-IV major depression in an Australian national survey. *J Affect Disord* 2003;75:155-162.
40. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005;26:242-248.
41. 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. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:217-223.
42. 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;65:191-197.
43. Ryu YJ, Chun EM, Sim YS, Lee JH. Depression and anxiety in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc respir dis* 2007;62:11-18.
44. 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;140:542A.
45. Cho HJ, Chae JH, Jun TY. The overview of clinical assessment tools for depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:110-121.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). 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>.
47. Hwang YI, Kim HJ, Won WY, et al. Screening for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Korean J Med* [in press].
48. 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;28:114-119.
49. 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;9:275-281.

50. 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>.
51. 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. *Br J Sports Med* 2007;41:29-33.
52. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
53. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
54. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008;134:46-53.
55. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012;142:1126-33.
56. Mainguy V, Girard D, Maltais F, et al. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Cardiology* 2012;110:258-63.
57. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between beta-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012;67:977-84.
58. 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.
59. 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.
60. 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 Pulmonary Medicine* 2013;13:51.
61. 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.
62. 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.
63. Joo H, Park J, Lee SD, Oh YM. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a population-based study. *Journal of Korean Medical Science* 2012;27:901-6.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.



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 (남녀모두, 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 2014 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(95p 검색식 참조). 날짜와 용어의 제한은 하지 않았으며 다만 연구설계를 무작위대조군 연구와 체계적 고찰로 제한하였다.

문헌검색방법은 원칙적 약물과 비약물치료로 구분하였으며 약물치료의 경우 일차문헌과 체계적 고찰을 모두 검토 대상으로 하였으며 약물 이외의 치료방법에 대한 경우는 체계적 고찰을 검토대상문헌으로 하여 append systematic review를 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 두명의 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(단 한 개 국내 문헌은 open label 연구는 국내 현실을 고려할 때 매우 의미 있는 연구로 고찰에 포함하였다).

(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.

언어와 연도는 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, 이명구, 김덕검, 이세원, 김휘정, 이종덕, 박성주, 최유진, 최강현, 박정웅, 윤성호, 강신명, 김창환

운영위원회: 유지홍, 이상도, 김관형, 박인원, 정상규, 송형규, 심영수, 심재정, 어수택, 용석중, 유진목, 유철규, 이관호, 임성철, 정기석

(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 진행중

인준 요청 기관: 대한천식 및 알레르기학회, 대한의학회, 대한개원내과의사회, 대한가정의학과 의사사회, 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, 대한가정의학과 의사사회, 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 2014 개정” 개발은 2013년 12월부터 10월까지 대한결핵 및 호흡기학회, 대한개원내과의사회, 건강보험심사평가원, 한국호흡기장애인협회 등의 참여로 10여개월의 과정을 통해 이루어졌다. 대한결핵 및 호흡기학회를

중심으로 2013년 12월 COPD 진료지침 개정위원회는 운영위원회, 학술위원회, 사무국을 구성하여 진료지침 개정 작업을 진행하였다.

개정본의 권고문 및 지침은 최근 COPD 분야의 주요 이슈에 대하여 2012년 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 2014 개정본은 2012 개정본과 함께 Therapeutic Option과 Management of Stable COPD를 별개의 Chapter로 구성하였다. 또한 mMRC와 CAT를 소개하였다. 치료 영역의 key recommendation을 구성하는 내용에 대해서는 PICO를 만들고 필요한 경우 체계적 문헌고찰을 진행하였다. 부록에는 일차 진료의 선생님들이 폐기능 검사를 쉽게 할 수 있도록 매뉴얼을 기술하였고 현행법의 COPD 장애등급 기준을 담았다. 천식이 동반된 중북중후군은 ‘천식 진료지침 2014 개정본’ 내용과 동일하게 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 기계구입 비용 부담과 검사를 시행하는 기사들의 교육 등 많은 번거로움이 있어 COPD 6을 폐활량 검사 대신 사용할 수 있는 방안으로 검토하였고 FEV₆가 FVC를 대체할 수 있다고 의견을 모았다. 또한 COPD 가정관리 방법, COPD 진료지침 보급, 확산 및 실행에 대한 내용도 부록에 담기로 하였다. “COPD 진료지침 2014 개정본”은 운영위원회와 학술위원회의 연구자들이 개정 초안을 완성하여, COPD 진료지침 2014 개정 공청회를 통하여 호흡기 학회원 및 유관기관의 의견을 반영하고자 노력하였다.

개정 진행 일지(2013~2014년)

- 12월: COPD 및 천식 진료지침 개정위원회 준비 모임
- 1월 20일: Scientific Committee 1차 미팅
 - 지침개정 원칙, 방법, 조직 결정
 - 2012년 개정본을 기반으로 home ventilator, 호흡재활 보강
- 2월 15일: Scientific Committee 2차 미팅
 - 용어 및 양식통일, 피어리뷰 도입, 다학제 범위 및 지역 학회원 참여 넓히기, 호흡재활 지침을 다른 별도의 개발과정으로 다학제 참여로 진행하기.
 - 지침개정위원회 구성 및 역할
- 3월 3일: 기술팀 미팅
 - 업그레이드 된 타 COPD 진료지침 참고하여 4월말까지 초고 완성
- 4월 11일: COPD 및 천식 진료지침개정위원회 전체 모임
 - 팀별 경과 보고,
 - 흡입제 사용법, 호흡재활 보험급여 진행에 호흡기장애인 협회 협조 논의,
 - 개정전후 변화표 명확히 하기
- 4월 18일: PICO팀 모임
 - Evidence Table 양식 통일
- 5월 31일: Scientific Committee 3차 미팅_편집모임
 - CAT을 호흡곤란 지수 기술 논의, ACOS를 단원 2. 진단 및 평가에 넣기로 함.
- 6월 16일: Peer Review 시작
- 6월 29일: 단원별 초고자 지침 전체 검토 모임
- 7월 14일: Steering Committee 3차 및 Scientific Committee 4차 미팅

초안 완성 검토

8월: 회람 및 의견수렴/수정 (1차) - 유관학회

9월 27일: 개정지침 공청회 (서울아산병원 융합연구관 지하 소강당 12:30 ~ 14:00)

10월 초: 공청회 의견수렴/수정 (2차)

10월 말: 최종본 출판 및 추계 호흡기 학회 보고

12 ~ 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 보건복지부 근거창출 임상연구국가 사업단(만성기도폐쇄성질환 임상연구네트워크 및 만성폐쇄성폐질환 임상진료지침 개정) 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A102065 & HI10C2020).

지침개발그룹 구성원들의 상충되는 이해관계나 잠재적인 이해관계는 없음.

제약회사의 재정 지원을 받지 않았음.



PICO 및 근거표

I. PICO

II. 권고 사항의 근거표



1. COPD 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입24시간지속성베타-2작용제의 임상적 효과가 차이가 있는가?
2. COPD 환자에서 Tiotropium, Acclidinium, Glycopyrronium 약제간 임상적 효과가 차이가 있는가?
3. COPD 환자에서 흡입지속성항콜린제와 흡입24시간지속성베타-2작용제 병합요법이 흡입지속성항콜린제의 단독 요법에 비하여 임상적 효과의 차이가 있는가?
4. COPD 환자에서 Fluticasone furoate plus vilanterol이 위약에 비해 임상적 효과가 있는가?
5. ICS/LABA 복합제와 흡입지속성항콜린제 삼제병합요법이 흡입24시간지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 병합요법보다 임상적 효과의 차이가 있는가? (해당 중재에 대한 임상연구가 없음)
6. PDE4I + LAMA가 LAMA에 비해 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서 임상적 효과가 있는가? (해당 중재에 대한 임상연구가 없음)
7. PDE4I + LABA가 LABA에 비해 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서 임상적 효과가 있는가? (해당 중재에 대한 임상연구가 없음)
8. PDE4I + ICSLABA가 ICSLABA에 비해 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서 임상적 효과가 있는가? (해당 중재에 대한 임상연구가 없음)
9. COPD 환자에서 예방적 항생제는 COPD 악화예방에 도움이 되는가?
10. COPD 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술이 임상적 효과가 있는가?
11. COPD 환자에서 적응증이 있는 경우 Cardioselective beta-blockers는 안전하게 사용할 수 있는가?

검색식(해당 검색원 별로 제시)

NEW LABA

MEDLINE

1. "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one"[Supplementary Concept]
2. "onbrez"[tiab] OR "indacaterol"[All Fields]
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. 6. 1-5/OR
7. (("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])
8. (((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt])) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])) 2556208
9. 6 AND 7 AND
10. (("Indans/administration and dosage"[Mesh:NoExp] OR "Indans/adverse effects"[Mesh:NoExp] OR "Indans/pharmacol-

ogy"[Mesh:NoExp] OR "Indans/therapeutic use"[Mesh:NoExp])) OR ("Quinolones/administration and dosage"[Mesh:NoExp] OR "Quinolones/adverse effects"[Mesh:NoExp] OR "Quinolones/pharmacology"[Mesh:NoExp] OR "Quinolones/therapeutic use"[Mesh:NoExp])

11. 1 OR 2 OR 4 OR 5 OR 10
12. 11 AND 7 AND 8
13. "adrenergic beta-2 receptor agonists"[Mesh Terms]
14. 1 OR 2 OR 10 OR 13)
15. 14 AND 7 AND
16. 15+Publication date from 2009/01/01 to 2012/06/20

COCHRANE

1. MeSH descriptor Emphysema explode all trees
2. Pulmonary Disease, Chronic Obstructive:ti,ab,kw or (emphysema):ti,ab,kw or (chronic bronchitis):ti,ab,kw or (chronic obstructive lung disease):ti,ab,kw or (obstructive lung disease):kw
3. (obstructive pulmonary disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw
4. MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees 1804 #5 (#1 OR (2 AND 3) OR #4)
5. (1 OR 2 OR 3 OR 4) 9270
6. (onbrez):ti,ab,kw OR (indacaterol):ti,ab,kw
7. adrenergic beta-2 receptor agonists
8. ((7 OR#8) AND 6)

EMBASE

1. 'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR randomly:ab,ti OR trial:ab,ti OR groups:ab,ti OR 'drug therapy':lnk NOT ('animals'/exp NOT 'humans'/exp)
2. '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)
3. 'onbrez'/syn
4. 'beta 2 adrenergic receptor stimulating agent'/syn
5. 'indacaterol'/syn
6. 3-5/or
7. 6 and 2 and 1
8. 7 AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py)

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 "Cholinergic Antagonists/toxicity"[Mesh]) OR ("Scopolamine Derivatives/administration and dosage"[Mesh] OR "Scopolamine Derivatives/adverse effects"[Mesh] OR "Scopolamine Derivatives/pharmacology"[Mesh] OR "Scopolamine Derivatives/therapeutic use"[Mesh] OR "Scopolamine Derivatives/toxicity"[Mesh])) OR ("Muscarinic Antagonists/administration and dosage"[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"[Supplementary Concept] 11100
2. "Spiriva"[TIAB] OR "tiotropium"[TIAB]
3. "long-acting muscarinic antagonist"[TIAB] OR "LAMA"[TIAB]
4. 1-3/OR
5. COPD AND HSSS AND 4

EMBASE

1. 'cholinergic receptor blocking agent'/exp OR 'scopolamine derivative'/exp OR 'muscarinic receptor blocking agent'/exp OR 'tiotropium bromide'/exp
2. 'spiriva':ab,ti OR 'tiotropium':ab,ti OR 'lama':ab,ti OR 'long-acting muscarinic antagonist':ab,ti
3. 1OR2
4. 3+RCT+COPD

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)
6. 5 AND COPD

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] OR
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]))
4. 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]))
5. 1 OR 2
6. 5 AND COPD AND HSSS

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
6. 5 NOT 'animal experiment'/de
7. 'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR randomly:ab,ti OR trial:ab,ti OR groups:ab,ti OR 'drug therapy':lnk NOT ('animals'/exp NOT 'humans'/exp)
8. '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)
9. 6 AND 7 AND 8 971

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 301
4. 1-3/OR
5. MeSH descriptor Emphysema explode all trees
6. MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees
7. (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 7
8. (COPD):ti,ab,kw
9. (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
10. 4 AND 9

PDE 4 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
5. (((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt])) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])) 2
6. ("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])
7. 4 AND 5 AND 6

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. 8 OR 9
4. '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) 111,493
5. 'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR randomly:ab,ti OR trial:ab,ti OR groups:ab,ti OR 'drug therapy':lnk OR 'clinical trial'/exp NOT ('animals'/exp NOT 'humans'/exp)
6. 10 AND 11 AND 12

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. (14 OR 15)
4. (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
5. MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees
6. MeSH descriptor Emphysema explode all trees
7. (20 OR 21 OR 22)

8. (16 AND 20)
9. 21/LIMIT TRIAL

II 권고 사항의 근거표

- 1) 나균과 다균 환자에서 기관지확장제 초기 선택할 때 흡입24시간지속성베타-2작용제 Indacaterol과 흡입지속성항콜린제 Tiotropium 약제를 사용할 수 있다. 약제간 우열은 없으므로 환자의 선호도와 부작용을 고려하여 약물을 선택한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1).

Author, year publication	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 μ g or placebo, or Open-label tiotropium 18 μ g, all once daily, for 26 weeks in patients with moderate-to-severe COPD
Participants	[GOLD] moderate-to-severe COPD Inclusion <ul style="list-style-type: none"> - aged ≥ 40 years - a smoking history of ≥ 20 pack yrs
Interventions	Indacaterol 150 or 300 mg or placebo, or Open-label tiotropium 18 mg, all once daily, for 26 weeks
Outcomes	Primary endpoint Trough FEV ₁ (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 ₁ 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

Author, year publication	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.
Participants	[GOLD] moderate-to-severe COPD Inclusion <ul style="list-style-type: none"> - aged ≥ 40 years - a smoking history of ≥ 10 pack yrs - post-bronchodilator FEV₁ between 30% and 80% of predicted value, and post-bronchodilator FEV₁ to forced vital capacity (FVC) ratio less than 0.7
Interventions	Indacaterol 150 μ g or tiotropium 18 μ g, all once daily, for 12 weeks
Outcomes	Primary endpoint Non-inferiority of indacaterol to tiotropium in their effect on “trough” FEV ₁ (mean of 23 h 10 min and 23 h 45 min post-dose measurements) after 12 weeks of treatment.

Secondary outcomes

Dyspnea assessed with TDI, SGRQ, FEV₁ 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.

Safety

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

Author, year publication	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
Participants	<p>[GOLD] moderate-to-severe COPD</p> <p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - aged ≥ 40 years - a smoking history of ≥ 10 pack yrs - post-bronchodilator FEV₁ between 30% and 80% of predicted value, and post-bronchodilator FEV₁ to forced vital capacity (FVC) ratio less than 0.7 <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnant women or nursing mothers (pregnancy confirmed by positive urine pregnancy test) • 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: <ul style="list-style-type: none"> - anticholinergic agents - long and short acting β_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. <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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): <ul style="list-style-type: none"> - 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.

	<ul style="list-style-type: none"> • Patients unable to use an electronic patient diary. • Patients who were, in the opinion of the investigator unreliable or non-compliant.
	<p>COPD specific exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 α-1 antitrypsin deficiency. • Patients who were participating in the active phase of a supervised pulmonary rehabilitation program.
Interventions	2:2:2:2:1 ratio (via interactive response technology) to treatment with double-blind QVA149 (indacaterol 110 μg /glycopyrronium 50 μg), indacaterol 150 μg , glycopyrronium 50 μg , open-label tiotropium 18 μg or placebo.
Outcomes	<p>Primary endpoint</p> <p>Superiority in trough FEV_1 (defined as the mean of FEV_1 values at 23 h 15 min and 23 h 45 min post-dose) at week 26 for QVA149 versus its monocomponents indacaterol and glycopyrronium.</p> <p>Secondary outcomes</p> <p>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_1 at week 26.</p> <p>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 (AUC_{0-4}) for FEV_1, peak FEV_1 and 12/24-h serial spirometry in a subset of patients) at different timepoints during the 26-week treatment period.</p> <p>Safety</p> <p>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).</p>

Author, year publication	Decramer 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	Multicentre, randomised, blinded, double-dummy, parallel group study
Participants	<p>[GOLD] severe COPD</p> <p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - aged ≥ 40 years - a smoking history of ≥ 10 pack yrs - post-bronchodilator FEV₁ between 30% and 50% of predicted value, and post-bronchodilator FEV₁ to forced vital capacity (FVC) ratio less than 0.7 - a documented history of one or more moderate or severe exacerbations in the previous 12 months. <p>Exclusion</p> <p>Patients with a bodymass index of less than 15 kg/m² or more than 40 kg/m², a respiratory tract infection or COPD exacerbation needing systemic corticosteroids within 6 weeks of the screening visit (visit two), or a history of asthma.</p>
Interventions	One-to-one ratio to receive once-daily indacaterol maleate (150 μ g; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) or tiotropium bromide (18 μ g; Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Germany) for a 52 week treatment period
Outcomes	<p>Primary endpoint</p> <p>Indacaterol was noninferior to tiotropium for trough forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) at week 12</p> <p>Secondary outcomes</p> <p>Indacaterol was noninferior to tiotropium for rate of exacerbations at week 52</p> <p>Safety</p> <p>Adverse events & serious adverse events (including admissions to hospital and deaths), vital signs, laboratory assessments, blood test results, and ECGs.</p>

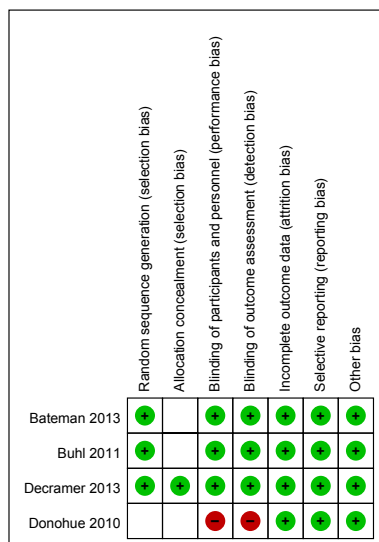


그림 1. Risk of bias summary.

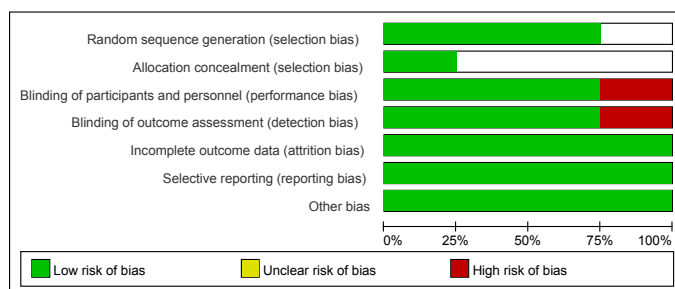


그림 2. Risk of bias graph.

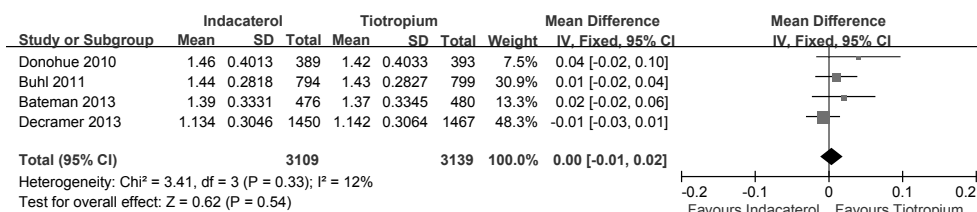
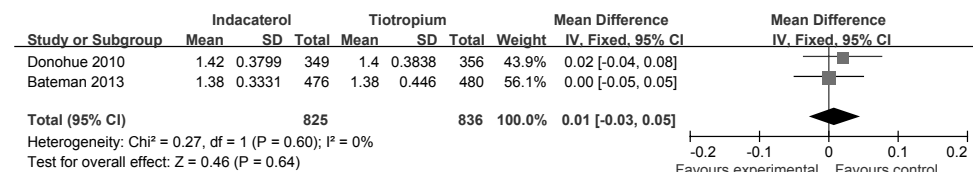
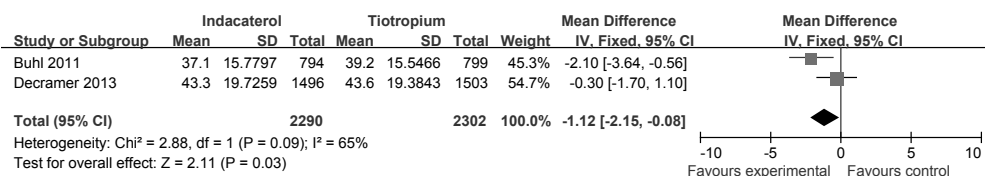
그림 3. Trough FEV₁ at 12th week.그림 4. Trough FEV₁ at 26th week.

그림 5. SGRQ at 12th week.

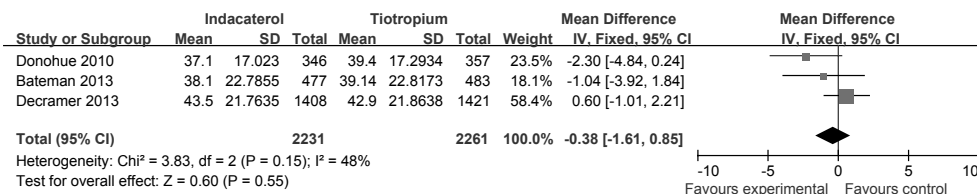


그림 6. SGRQ at 26th week.

Indacaterol compared to Tiotropium for COPD

Patient or population: patients with COPD

Settings:

Intervention: Indacaterol

Comparison: Tiotropium

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Tiotropium	Indacaterol				
Trough FEV ₁ at 12th week		The mean trough fev1 at 12th week in the intervention groups was 0 higher (0,01 lower to 0,02 higher)		6,248 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	
Trough FEV ₁ at 26th week		The mean trough fev1 at 26th week in the intervention groups was 0,01 higher (0,03 lower to 0,05 higher)		1,661 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	
SGRQ at 12th week		The mean sgrq at 12th week in the intervention groups was 1.12 lower (2,15 to 0,08 lower)		4,592 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
SGRQ at 26th week		The mean sgrq at 26th week in the intervention groups was 0,38 lower (1,61 lower to 0,85 higher)		4,492 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval.

GRADE Working Group grades of evidence.

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

2) 나균과 다균 COPD 환자에서 흡입항콜린제 중 tiotropium, aclidinium과 glycopyrronium 약제를 일차약제로 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 2).

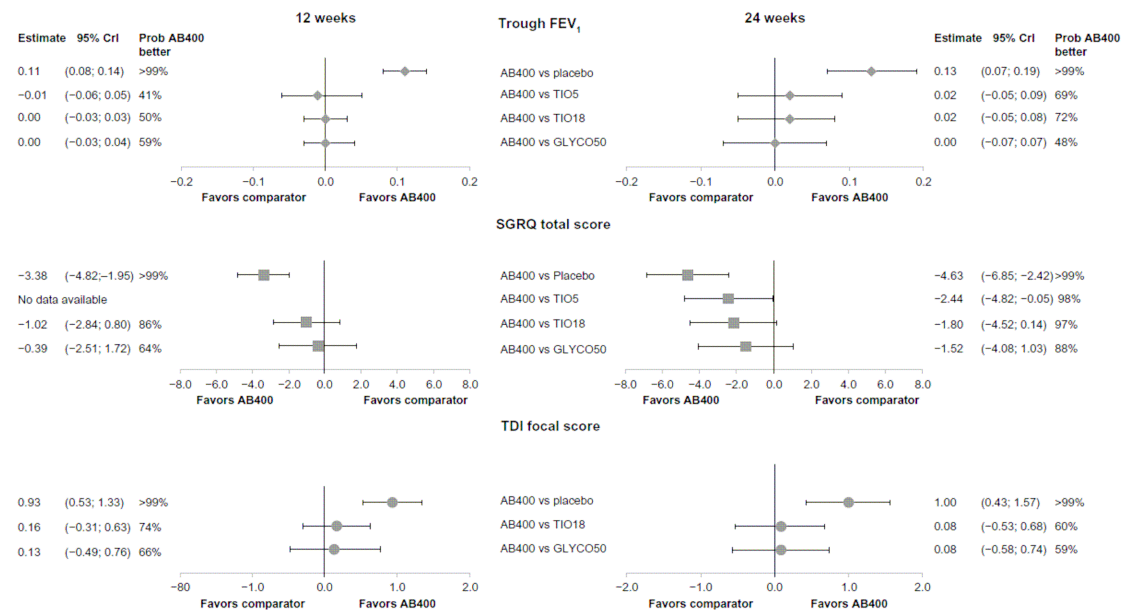
Author, year publication	Karabis et al. 2013
Title	Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis
Methods	A systematic review was performed to identify RCTs evaluating aclidinium 400 μ g twice daily (BID), glycopyrronium 50 μ g once daily (OD), tiotropium 18 μ g OD, or tiotropium 5 μ g OD in adults with moderate-to-severe COPD. The outcomes of interest were: trough forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁); St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score and proportion of patients achieving \$4 unit change; Transition Dyspnea Index (TDI) focal score and proportion of patients achieving \$1 point change. The results were synthesized by means of a Bayesian NMA. Study design: RCTs with study duration more than 10 weeks
Participants	Adults with COPD, as defined by GOLD guidelines. ¹ Studies with high proportions (>30%) of mild and/or very severe patients were excluded.
Interventions	Interventions: aclidinium 400 μ g BID, glycopyrronium 50 μ g OD, tiotropium 18 μ g OD, or tiotropium 5 μ g OD, administered using any inhalation device. Comparators: Studies that compare any of the intervenagainst each other or placebo.
Outcomes	Outcomes of interest included the following: trough Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV ₁) at 12 weeks and 24 weeks; St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (atleast four units) in SGRQ total score at 12 weeks and 24 weeks; Transition Dyspnea Index (TDI) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (at least one unit) in TDI focal score at 12 weeks and 24 weeks. Studies reporting outcomes within 2 weeks of the time point of interest, ie, between 10~14 weeks and 22~26 weeks, were included, and the outcomes were grouped as 12 and 24 weeks, respectively.
Results	Twenty-one studies (22,542 patients) were included: aclidinium 400 μ g BID (three studies); tiotropium 5 μ g OD (three studies); tiotropium 18 μ g OD (13 studies); and glycopyrronium 50 μ g OD (two studies). Regarding trough FEV ₁ at 24 weeks, aclidinium demonstrated comparable efficacy to tiotropium 5 μ g (difference in change from baseline [CFB]), (0.02 L [95% credible interval CrI -0.05, 0.09]); tiotropium 18 μ g (0.02 L [95% CrI -0.05, 0.08]); and glycopyrronium (0.00 L [95% CrI -0.07, 0.07]). Aclidinium resulted in higher improvement in SGRQ score at 24 weeks, compared to tiotropium 5 μ g (difference in CFB, -2.44 [95% CrI -4.82, -0.05]); and comparable results to tiotropium 18 μ g (-1.80 [95% CrI -4.52, 0.14]) and glycopyrronium (-1.52 [95% CrI -4.08, 1.03]). Improvements in TDI score were comparable for all treatments.

Base case; results of the NMA for all treatments versus placebo

	Trough FEV ₁		SGRQ total score		SGRQ % responders		TDI focal score		TDI % responders	
	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks
	Diff CFB (95% CrI)	Diff CFB (95% CrI)	Diff CFB (95% CrI)	Diff CFB (95% CrI)	Odds ratio	Odds ratio	Diff CFB (95% CrI)	Diff CFB (95% CrI)	Odds ratio	Odds ratio
TIO 5	0.12 (0.07, 0.16)	0.11 (0.08, 0.15)	-2.20 (-3.10, -1.30)	-2.45 (-3.18, -1.71)		1.44 (1.27, 1.63)				
TIO 18	0.11 (0.10, 0.12)	0.11 (0.09, 0.13)	-2.37 (-3.48, -1.25)	-2.45 (-3.18, -1.71)	1.82 (1.32, 2.53)	1.50 (1.24, 1.83)	0.77 (0.53, 1.02)	0.92 (0.71, 1.13)	1.69 (1.29, 2.23)	1.67 (1.42, 1.97)
GLYCO	0.11 (0.08, 0.13)	0.13 (0.09, 0.17)	-2.99 (-4.53, -1.45)	-3.11 (-4.38, -1.84)		1.56 (1.16, 2.09)	0.80 (0.32, 1.27)	0.92 (0.59, 1.25)		1.69 (1.38, 2.07)
AB 400	0.11 (0.08, 0.14)	0.13 (0.07, 0.19)	-3.38 (-4.82, -1.95)	-4.63 (-6.85, -2.42)	1.75 (1.34, 2.27)	1.94 (1.38, 2.73)	0.93 (0.53, 1.33)	1.00 (0.43, 1.57)	1.99 (1.53, 2.60)	1.58 (1.13, 2.33)

Abbreviations: AB 400, aclidinium 400 μ g bromide twice daily; CFB, change from baseline; CrI, credible interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; GLYCO, glycopyrronium 50 μ g bromide once daily; NMA, network meta-analysis; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire; TDI, Transition Dyspnea Index; TIO 5, tiotropium 5 μ g bromide once daily; TIO 18, tiotropium 18 μ g bromide once daily.

Forest plot of base case network meta-analysis results for Acclidinium



Author, year	D'Urzo et al.
publication	
Title	Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial
Methods	Design: 26 weeks (+7 day pre-screening period and 14 day run-in) multi-centre, double-blind, placebo-controlled study
Participants	Population: 822 participants were randomised to glycopyrronium (552) and placebo (270) Inclusion criteria: Patients with COPD with a smoking history of >10 pack-years, postbronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) <80% and . 30% predicted normal and FEV ₁ /forced vital capacity <0.70 Exclusion criteria: lower respiratory tract infection within 6 weeks, concomitant pulmonary disease, history of asthma, lung cancer or long QT syndrome or QTc >450 ms (males) or >470 (females), symptomatic prostatic hyperplasia, bladder-neck obstruction, moderate/ severe renal impairment, urinary retention, narrow angle glaucoma and history of alpha-1 antitrypsin deficiency. Patients were also excluded if they were participating in a supervised pulmonary rehabilitation programme, had contraindications for tiotropium or ipratropium or had experienced adverse reactions to inhaled anticholinergics
Interventions	1. Glycopyrronium bromide 50 qd (LAMA) 2. Placebo (PBO) Inhaler device: low-resistance single-dose dry-powder inhaler (Breezhaler) Allowed co-medications: inhaled/intranasal corticosteroids and H1 antagonists were permitted in patients stabilized on them prior to study entry. Patients were required to cease taking long-acting bronchodilator therapy before beginning the run-in period
Outcomes	The primary outcome measure was trough FEV ₁ at Week 12. Secondary outcome measures included breathlessness on the transition dyspnoea index (TDI) and health-related quality of life (HRQoL) according to the St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) at Week 26, time to first moderate or severe COPD exacerbation and mean daily rescue medication use over 26 weeks
Notes	Funding: Novartis Identifier(s): NCT01005901

Risk of bias**Bias**

Random sequence

Authors' judgement

Low risk

Support for judgement

Randomized in a 2:1 ratio [sequence generation not described,

generation(selection bias)		but industry funded so presumed electronic]
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not described
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) [clinicaltrials.gov]
All outcomes		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Dropout was relatively even and around 20% in both groups. Efficacy was based on centralized spirometry and assessed in the full analysis set (FAS), which included all randomized patients who received at least one dose of study drug; patients were analysed according to the treatment to which they were randomized. The last observation of pre-dose trough FEV ₁ was carried for missing values
All outcomes		
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Full results were available from the published report and on clinicaltrials.gov in accordance with the protocol

Author, year publication	Kerwin et al, 2012	
Title	Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study	
Methods	Design: 52 weeks (+7 day pre-screening period and 14 day run-in) multi-centre, double-blind, placebo-controlled with open-label tiotropium arm, parallel group study	
Participants	<p>Population: 1066 participants were randomised to glycopyrronium (529), open-label tiotropium (268), and placebo (269)</p> <p>Inclusion criteria: Patients with COPD with a smoking history of >10 pack-years, postbronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) <80% and .30% predicted normal and FEV₁/forced vital capacity <0.70</p> <p>Exclusion criteria: lower respiratory tract infection within 6 weeks, concomitant pulmonary disease, history of asthma, lung cancer or long QT syndrome or QTc >450 ms (males) or >470 (females), symptomatic prostatic hyperplasia, bladder-neck obstruction, moderate/ severe renal impairment, urinary retention, narrow angle glaucoma and history of alpha-1 antitrypsin deficiency. Patients were also excluded if they were participating in a supervised pulmonary rehabilitation programme, had contraindications for tiotropium or ipratropium or had experienced adverse reactions to inhaled anticholinergics</p>	
Interventions	<p>1. Glycopyrronium 50 qd (LAMA)</p> <p>2. Tiotropium 18 qd (LAMA) - open-label</p> <p>3. Placebo (PBO)</p> <p>Inhaler device: Glycopyrronium and placebo were delivered via the Breezhaler, Tiotropium was delivered open-label via the HandiHaler</p> <p>Allowed co-medications: In addition to the study treatment, concomitant medications (inhaled or intranasal corticosteroids and H1 antagonists) were permitted in patients who had been stabilised on a recommended and constant dose prior to study entry. Patients were provided with a salbutamol/albuterol inhaler to be used as rescue medication during the study</p>	
Outcomes	The primary efficacy variable was trough FEV ₁ following 12 weeks of treatment. Secondary variables included dyspnoea measured using the TDI at week 26 and health status according to the total score on SGRQ at week 52, time to first moderate or severe COPD exacerbation and mean daily rescue medication use over 52 weeks	
Notes	<p>Funding: Novartis</p> <p>Identifier(s): NCT00929110</p>	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were randomised 2:1:1 ratio [sequence generation not described, but industryfunded so presumed electronic]
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not described

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Blinding procedures were sound, but tiotropium was delivered open label which introduced bias for these comparisons
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	A higher percentage of patients in the placebo group discontinued (28,3%), compared with the patients in NVA237 (22,3%) and tiotropium groups (23,1%). Efficacy was assessed in the full analysis set (FAS) which included all randomised patients who received at least one dose of the study drug; patients in the FAS were analysed according to the treatment to which they were randomised
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Full results were available from the published report and on clinicaltrials.gov in accordance with the protocol

Author, year publication	Beeh et al. 2012	
Title	Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: The GLOW3 trial	
Methods	Design: 3 weeks, with a 14-day washout randomized placebo controlled cross-over design	
Participants	Population: A total of 108 patients were randomized into the study Inclusion criteria: aged ≥ 40 years, had a smoking history of at least 10 pack-years, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) of $< 80\%$ and $\geq 40\%$ of predicted normal, and post-bronchodilator FEV ₁ /forced vital capacity (FVC) of $< 70\%$ Exclusion criteria: Patients with lower respiratory tract infection within the previous 6 weeks, required oxygen for chronic hypoxemia, concomitant pulmonary disease, history of asthma, history of malignancy within the previous 5 years (except localized basal cell carcinoma of the skin), history of long QT syndrome, QTc > 450 ms for males or > 470 ms for females, symptomatic prostatic hyperplasia, bladder-neck obstruction, moderate/severe renal impairment, urinary retention, narrow-angle glaucoma, or history of alpha-1 anti-trypsin deficiency. Patients who had experienced adverse reactions to inhaled anticholinergic agents, long- and short-acting β_2 -agonists or sympathomimetics, were unable to use any of the study devices or perform spirometry procedures, were involved in the active phase of a supervised pulmonary rehabilitation program, women of child-bearing potential not using an accepted form of contraception, pregnant women, and nursing mothers	
Interventions	1. Glycopyrronium 50 qd (LAMA) 2. Placebo - cross-over	
Outcomes	Primary outcome: effect of NVA237 50 μ g on exercise tolerance versus placebo after 3 weeks of treatment (Day 21). Secondary outcomes: Spirometrically measured IC at isotime IC at rest (post-dose, pre-SMET) and at peak during SMET (immediately prior to patient stopexercise), 21 peak and trough FEV ₁ and FVC measured by spirometry, functional residual capacity (FRC), residual volume (RV), total lung capacity (TLC), and specific airway conductance (sGAW) measured using plethysmography, exertional dyspnea (Borg CR10 Scale [®]) during SMET, and leg discomfort (Borg CR10 Scale [®]) during SMET after 3 weeks of treatment, Dyspnea and leg discomfort measure	
Notes	Funding: Novartis Identifier(s): NCT01154127	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomised, not defined but industry funded
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not described
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	unclear	Blinding procedures was not described
Incomplete outcome data	Low risk	A blinded, interim sample size re-estimation was performed

(attrition bias)		after 24 patients completed the study
All outcomes		
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes were fully reported on clinicaltrials. gov

Author, year publication	Chapman et al, 2014
Title	A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: The GLOW5 study
Methods	Design: a multicenter, blinded, double-dummy, parallel group, 12-week study
Participants	Population: A total of 980 patients were screened, 657 patients were randomized (glycopyrronium: 327; tiotropium: 330) Inclusion criteria: men and women ≥ 40 years of age, with moderate-to-severe stable COPD (GOLD) Stage II or III according to the 2010 GOLD guidelines), who were current or ex-smokers with a smoking history of at least 10 pack-years, and a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) $\geq 30\%$ and $< 80\%$ of predicted and post-bronchodilator FEV ₁ /forced vital capacity (FVC) < 0.70 at screening. Exclusion criteria: respiratory tract infection within 4 weeks prior to screening; COPD exacerbations requiring treatment with antibiotics and/or oral corticosteroids and/or hospitalization 6 weeks prior to screening; concomitant pulmonary diseases other than COPD; clinically significant cardiovascular disease (such as, but not limited to, unstable ischemic heart disease, New York Heart Association class III/IV left ventricular failure, myocardial infarction, arrhythmia [including paroxysmal atrial fibrillation]); history of asthma, diabetes, malignancy of any organ system, long QT syndrome or QTc > 450 ms at screening, symptomatic prostatic hyperplasia, bladder-neck obstruction, moderate/severe renal impairment, urinary retention, narrow-angle glaucoma, a known history of alpha-1 antitrypsin deficiency; participation in the active phase of a supervised pulmonary rehabilitation program; and contraindications for tiotropium or ipratropium, or history of adverse reactions to inhaled anticholinergics
Interventions	1. Glycopyrronium 50 μ g o.d 2. Tiotropium 18 μ g qd
Outcomes	The primary efficacy objective of the study was to demonstrate the non-inferiority of glycopyrronium versus tiotropium for the parameter trough FEV ₁ (defined as the mean of the 23 h 15 min and the 23 h 45 min postdose values), following 12 weeks of treatment. A key secondary objective was to demonstrate the superiority of glycopyrronium versus tiotropium on trough FEV ₁ after 12 weeks of treatment, if the primary objective of noninferiority was demonstrated. Other secondary objectives were to evaluate the effect of glycopyrronium versus tiotropium on spirometric outcomes (FVC, peak FEV ₁ , FEV ₁ area under the curve from 0~4 h [FEV ₁ AUC0-4h] inspiratory capacity [IC]), and on breathlessness measured using Transition Dyspnea Index (TDI) focal score, health status according to the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score, daily rescue medication use, COPD exacerbations and COPD symptoms over 12 weeks of treatment.
Notes	Funding: Novartis Identifier(s): NCT01613326

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation(selection bias)	Low risk	An automated, interactive, voice-response technology was used to assign randomization numbers to patients
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Study sites were instructed to ensure that glycopyrronium and placebo to glycopyrronium were only administered via the Breezhaler [®] device and that tiotropium and placebo to tiotropium were only administered via the HandiHaler [®] device.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	A double-dummy design was adopted in the study to achieve blinding. Randomization data were kept strictly confidential until the time of unblinding, and were not accessible by anyone involved in the conduct of the study. Blinding was
All outcomes		

Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	achieved by specifying that the study medications be dispensed by a third party not involved in other aspects of the study, and by the use of study drugs that were similar in appearance, with the same schedule of administration
All outcomes		96% (630 patients) completed the study. The percentage of patients who discontinued was similar in both groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Full results were available from the published report and on clinicaltrials.gov in accordance with the protocol

3) 흡입지속성항콜린제와 흡입24시간지속성베타-2작용제 병용치료가 흡입지속성항콜린제 또는 흡입24시간지속성 베타-2작용제 단독치료보다 폐기능과 증상개선에 효과적이다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 3).

Indacaterol + Tiotropium vs Tiotropium

Author, year publication	Mahler et al. 2012	
Title	Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison	
Methods	Design: Amulti-centre, multi-national, randomised, double-blind, parallel-group study from March 2009 to March 2010. The trial included 186 study centres in 14 countries: Argentina (10), Australia (6), Colombia (5), Denmark (5), Germany (25), Greece (4), Guatemala (5), Mexico (5), Peru (6), Philippines (2), South Africa (6), Spain (13), Turkey (13), and USA (81)	
Participants	<p>Population: 1,134 patients with a clinical history of moderate or severe COPD as defined by GOLD guidelines, were randomised to tiotropium+ indacaterol (570) and tiotropium (564)</p> <p>Baseline Characteristics: Mean age 64 years, 67% male, mean FEV₁ 1.3 L, mean FEV₁ predicted 49%, 47 pack-years smoking history.</p> <p>Inclusion Criteria: Men and women aged ≥40 years with moderate-to-severe COPD, with a smoking history ≥10 pack-years and post-bronchodilator FEV₁ ≤65% and ≥30% predicted and FEV₁/FVC <70%.</p> <p>Exclusion Criteria: Patients who have received systematic corticosteroids and/or antibiotics and/or was hospitalised for a COPD exacerbation in the 6 weeks prior to screening or during the run-in period or had a respiratory tract infection within 6 weeks prior to screening. Patients with concomitant pulmonary disease, a history of asthma, diabetes Type I or uncontrolled diabetes Type II, lung cancer or a history of lung cancer, a history of certain cardiovascular comorbid conditions</p>	
Interventions	<p>1. Indacaterol 150 µg through single-dose dry powder inhaler (SDDPI), once daily+tiotropium 18 µg through SDDPI Handihaler, once daily</p> <p>2. Placebo to indacaterol+tiotropium 18 µg through SDDPI Handihaler, once daily</p>	
Outcomes	<p>Primary: Standardised area under the curve (AUC) FEV₁ between 5 min and 8 h postdose after 12 weeks of treatment.</p> <p>Secondary: Trough FEV₁ on day 1 and after 12 weeks treatment, FEV₁ AUC (5 min~8 h) day 1, FEV₁ AUC (5 min~4 h) on day 1 and after 12 weeks of treatment, resting inspiratory capacity (IC), use of albuterol as rescue medication, safety (adverse events and serious adverse events)</p>	
Results		
ITT analysis	Indacaterol+tiotropium	Placebo+tiotropium
Number	570	561
Age	64.0±9.07	63.4±9.22
Sex (M)	70%	67%
Ethnicity (Caucasian)	78.2	76.8
FEV ₁ %predicted (postBD)*	48.3 (9.70)	48.9 (11.46)

FEV ₁ /FVC (postBD)*	46,4 (9,74)	45,8 (10,00)
FEV ₁ reversibility (%)*	16,5 (14,48)	17,3 (17,13)
Differences between indacaterol+tio vs. tio+placebo		
FEV ₁ AUC 5 min~8 h		
COPD severity - moderate		120 ml (90~160)
- severe		130 ml (100~160)
Smoking status - ex smoker		120 ml (90~150)
- current smoker		130 ml (100~170)
ICS use - non-users		120 ml (90~160)
- users		130 ml (100~160)
Trough FEV ₁		
COPD severity - moderate		90 ml (50~130)
- severe		70 ml (30~110)
Smoking status - ex smoker		70 ml (40~110)
- current smoker		80 ml (40~130)
ICS use - non-users		70 ml (30~110)
- users		80 ml (50~120)
Patient reported symptoms and use of as-needed salbutamol		
Change from baseline symptom score (full 24h)	-2,1 (0,20)	-1,6 (0,21)
Change from baseline symptom score (day-time)	-1,2 (0,10)	-0,9 (0,10)
Change from baseline symptom score (night-time)	-1,0 (0,10)	-0,8 (0,10)
Change from baseline salbutamol use (puff/day)	-2,5 (0,17)	-1,3 (0,17)
Days during treatment with no salbutamol use (%)	43,2 (1,91)	34,2 (1,93)
Adverse events (%)		
Cough	10,4	3,7
Muscle spasm	2,3	0
Plasma potassium <3,5 mmol/L	2,3	2,1
Systolic BP-high	2,3	0,5
QTc interval (absolute value)	3,2	2,9

*Post-salbutamol for FEV₁ % and FEV₁/FVC and pre/post salbutamol for reversibility.

Risk of Bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation	Low risk	A patient randomisation list was produced by the IVRS provider using a validated system that automates the random assignment of patient numbers to randomisation numbers
Allocation concealment	Low risk	The randomisation numbers were linked to the different treatment arms, which in turn were linked to medication numbers. A separate medication randomisation list was produced by or under the responsibility of Novartis Drug Supply Management using a validated system that automates the random assignment of medication numbers to medication packs containing each of the study drugs
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Patients, investigator staff, persons performing the assessments, data analysts and the Novartis trial team were all blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Persons performing the assessments were blinded.
Exacerbations Incomplete outcome data	Low risk	The withdrawal rates were low and even (tiotropium+indacaterol 6,8%, tiotropium 6,2%)

Selective reporting (reporting bias) Low risk Results for all listed primary and secondary outcomes were reported

Author, year publication	Mahler et al. 2012
Title	Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison
Methods	Design: A multi-centre, multi-national, randomised, double-blind, parallel-group study from April 2009 to February 2010. The trial included 182 study centres in 11 countries: Argentina (9), Canada (16), Colombia (3), Czech Republic (9), Hungary (4), India (9), Netherlands (6), Philippines (3), Slovakia (10), Spain (11), and USA (102)
Participants	Population: 1142 patients with a clinical history of moderate or severe COPD as defined by GOLD guidelines, were randomised to tiotropium+indacaterol (572) and tiotropium (570) Baseline Characteristics: Mean age 63 years, 65% male, mean FEV ₁ 1.3 L, mean FEV ₁ predicted 49%, 46 pack-years smoking history. Inclusion Criteria: Men and women aged ≥40 years with moderate-to-severe COPD, with a smoking history ≥10 pack-years and post-bronchodilator FEV ₁ ≤65% and ≥30% predicted and FEV ₁ /FVC <70%. Exclusion Criteria: Patients who have received systematic corticosteroids and/or antibiotics and/or was hospitalised for a COPD exacerbation in the 6 weeks prior to screening or during the run-in period or had a respiratory tract infection within 6 weeks prior to screening. Patients with concomitant pulmonary disease, a history of asthma, diabetes Type I or uncontrolled diabetes Type II, lung cancer or a history of lung cancer, a history of certain cardiovascular comorbid conditions
Interventions	1. Indacaterol 150 µg through single-dose dry powder inhaler (SDDPI), once daily+tiotropium 18 µg through SDDPI Handihaler, once daily 2. Placebo to indacaterol+tiotropium 18 µg through SDDPI Handihaler, once daily
Outcomes	Primary: Standardised area under the curve (AUC) FEV ₁ between 5min and 8h postdose after 12 weeks of treatment. Secondary: Trough FEV ₁ on day 1 and after 12 weeks treatment, FEV ₁ AUC (5 min~8 h) day 1, FEV ₁ AUC (5 min~4 h) on day 1 and after 12 weeks of treatment, resting inspiratory capacity (IC), use of albuterol as rescue medication, safety (adverse events and serious adverse events)

Results		
ITT analysis	Indacaterol+tiotropium	Placebo+tiotropium
Number	572	570
Age	63.1±8.83	62.84±8.98
Sex (M)	63%	68%
Ethnicity (Caucasian)	77.8%	79.3%
FEV ₁ %predicted (postBD*)	48.6 (9.74)	48.6 (9.76)
FEV ₁ /FVC (postBD*)	47.0 (10.21)	47.2 (9.53)
FEV ₁ reversibility (%)*	16.3 (15.85)	16.5 (16.27)
Differences between indacaterol+tio vs. tio+placebo		
FEV ₁ AUC 5 min~8 h		
COPD severity - moderate		130 ml (90~160)
- severe		110 ml (80~140)
Smoking status - ex smoker		140 ml (110~170)
- current smoker		90 ml (50~120)
ICS use - non-users		140 ml (100~170)
- users		100 ml (70~140)
Trough FEV ₁		
COPD severity - moderate		90 ml (60~120)
- severe		60 ml (30~90)
Smoking status - ex smoker		80 ml (60~110)
- current smoker		60 ml (20~90)
ICS use - non-users		90 ml (60~120)
- users		60 ml (30~90)

Patient reported symptoms and use of as-needed salbutamol		
Change from baseline symptom score (full 24 h)	-2,2 (0,21)	-1,5 (0,21)
Change from baseline symptom score (day-time)	-1,1 (0,12)	-0,8 (0,12)
Change from baseline symptom score (night-time)	-1,0 (0,12)	-0,7 (0,12)
Change from baseline salbutamol use (puff/day)	-2,1 (0,17)	-1,4 (0,17)
Days during treatment with no salbutamol use (%)	38,7 (1,94)	33,6 (1,92)
Adverse events (%)		
Cough	9,1	4,4
Muscle spasm	0,3	1,1
Plasma potassium <3,5 mmol/L	1,6	1,4
Systolic BP-high	0,7	0,4
QTc interval (absolute value)	1,8	2,6

*Post-salbutamol for FEV₁ % and FEV₁/FVC and pre/post salbutamol for reversibility.

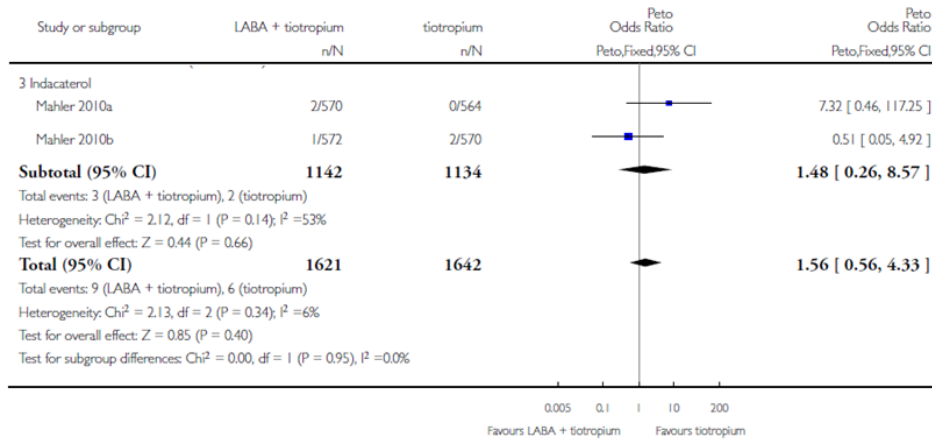
Risk of Bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation	Low risk	A patient randomisation list was produced by the IVRS provider using a validated system that automates the random assignment of patient numbers to randomisation numbers
Allocation concealment	Low risk	The randomisation numbers were linked to the different treatment arms, which in turn were linked to medication numbers. A separate medication randomisation list was produced by or under the responsibility of Novartis Drug Supply Management using a validated system that automates the random assignment of medication numbers to medication packs containing each of the study drugs
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Patients, investigator staff, persons performing the assessments, data analysts and the Novartis trial team were all blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Persons performing the assessments were blinded.
Incomplete outcome data	Low risk	The withdrawal rates were low and even (tiotropium+indacaterol 5,1%, tiotropium 6,5%)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Results for all listed primary and secondary outcomes were reported.

Comparison 1 LABA plus tiotropium versus tiotropium, Outcome 4 Mortality (all cause).Review: Long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease

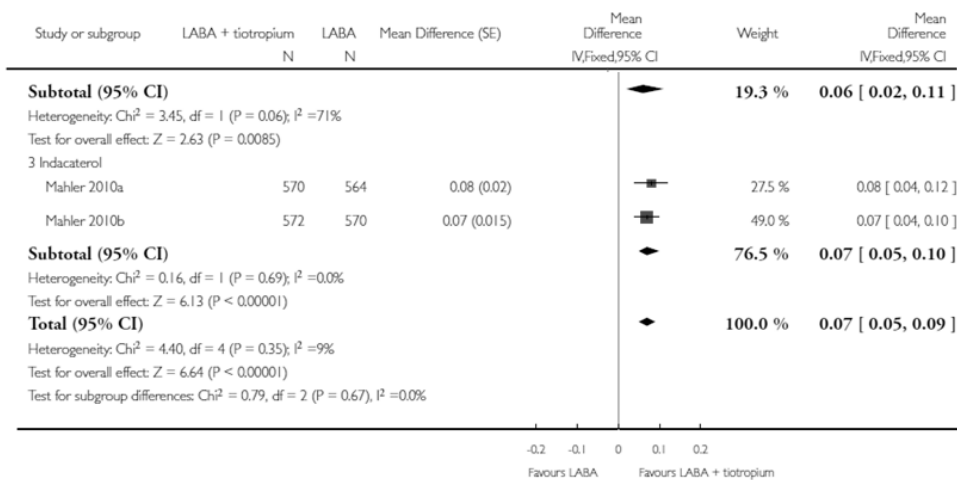
Comparison: 1 LABA plus tiotropium versus tiotropium

Outcome: 4 Mortality (all cause)

**Comparison 1 LABA plus tiotropium versus tiotropium, Outcome 6 Trough FEV1.**Review: Long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 1 LABA plus tiotropium versus tiotropium

Outcome: 6 Trough FEV1

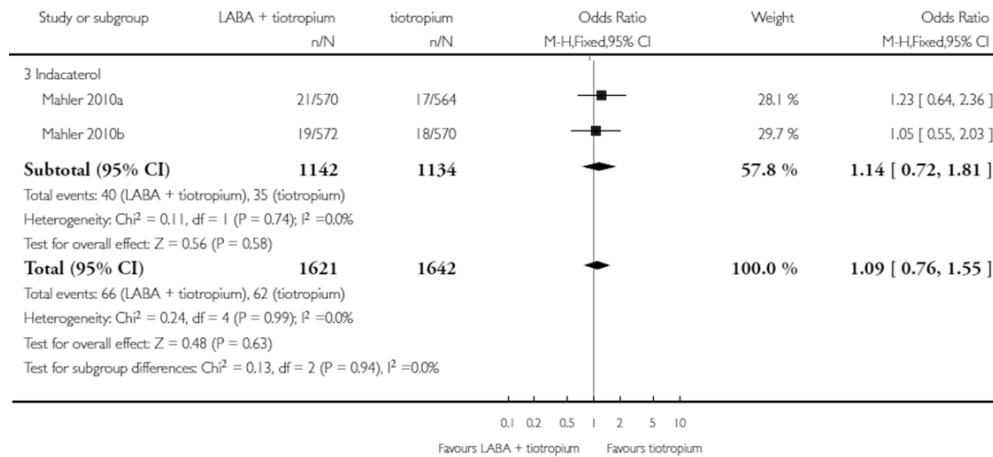


Comparison 1 LABA plus tiotropium versus tiotropium, Outcome 8 Serious adverse event (non-fatal).

Review: Long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 1 LABA plus tiotropium versus tiotropium

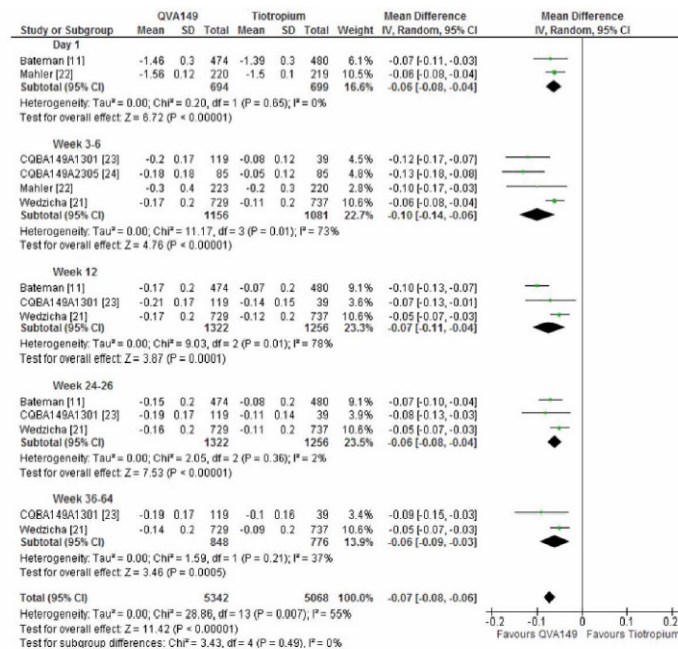
Outcome: 8 Serious adverse event (non-fatal)



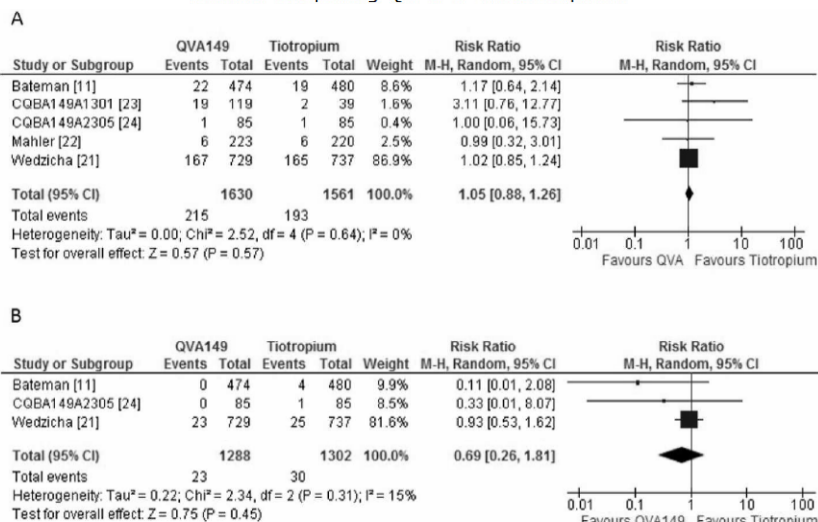
QVA149 vs LAMA (Tiotropium or Glycopyrronium)

Author, year publication	Rodrigo et al, 2014
Title	Efficacy and Safety of a fixed-dose combination of Indacaterol and Glycopyrronium (QVA149) for the Treatment of COPD : a Systemic Review
Methods	<p>We identified published studies from MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS and the Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) (January 2014) database using the terms “QVA149” or “Ultibro” or “indacaterol” or “glycopyrronium” or “longacting beta2-agonists” or “long-acting antimuscarinics” and “chronic obstructive pulmonary disease.” Also, we performed a search of relevant files from the drugs manufacturer’s database (http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp). The search was without language restriction and included unpublished studies. Trials published solely in abstract form were excluded because the methods and results could not be fully analyzed.</p> <p>Systematic review of randomized, placebo-controlled or cross-over trials (3~64 weeks).</p>
Participants	<p>To be included, studies had to meet all the following criteria:</p> <p>1) adult patients aged ≥40 years with stable moderate to severe COPD according GOLD 2009 guidelines 2) comparison of inhaled QVA149 vs, tiotropium, or glycopyrronium or indacaterol; 3) randomized (parallel group or cross-over) controlled trials of ≥3 weeks of duration</p>
Interventions	Inhaled QVA149 vs, tiotropium, or glycopyrronium or indacaterol;
Outcomes	<p>Primary outcomes</p> <p>Pulmonary function in terms of trough or pre-dose forced expiratory volume in the first second (FEV₁), Safety in terms of frequency of severe AEs (SAEs) serious cardiovascular events (SCVEs)</p> <p>Secondary outcomes</p> <p>Dyspnea (Transition Dyspnea Index [TDI] total score), health status (St George’s Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score) rescue medication use, COPD exacerbations, withdrawals (total, and due to AEs)</p>
Results	<p>Five trials (4,842 patients) were included. Compared with tiotropium, QVA149 showed a significant increase in trough FEV₁ (70 mL, p<0.0001), and a decreased of the use of rescue medication (−0.63 puffs/day, p<0.0001). QVA149 had a 19% greater likelihood of experiencing a minimal clinical important difference (MCID) in TDI (Number needed to treat for benefit [NNTB]=11), and a 16% greater likelihood of achieving a MCID in St. George Respiratory Questionnaire [SGRQ]</p>

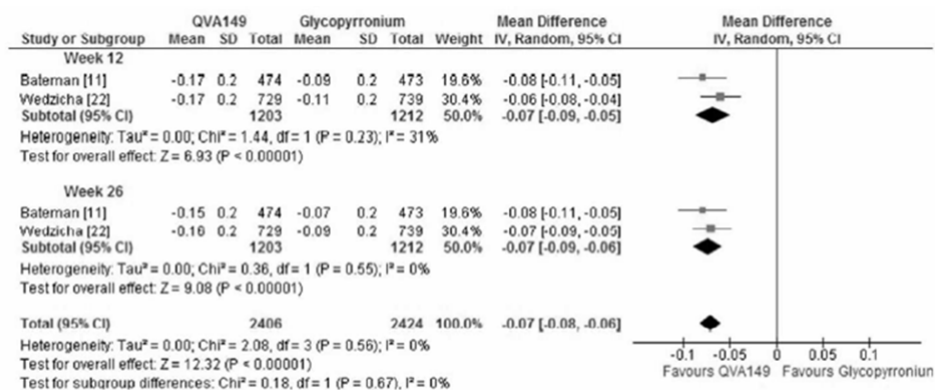
(NNTB=11). Similarly, QVA149 vs. glycopyrronium showed a significant increase in trough FEV₁ (70 mL, $p < 0.0001$), a significant reduction in rescue medication use (-0.59 , $p < 0.0001$) and a significant increase in the rate of patients achieving a MCID in the SGRQ (NNTB=12). QVA149 showed similar levels of safety and tolerability to both comparators.



Pooled Mean Difference for trough FEV₁ (change from baseline) with 95% confidence intervals of eligible studies comparing QVA149 vs. tiotropium.

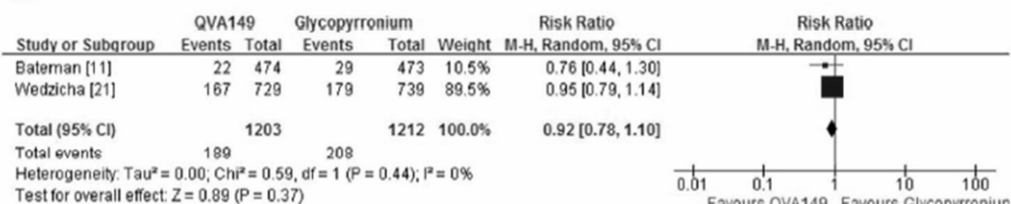


Pooled Relative Risk for the number of patients with severe adverse events (Panel A), and severe cardiovascular events (Panel B) with 95% confidence intervals of eligible studies comparing QVA149 vs. tiotropium.

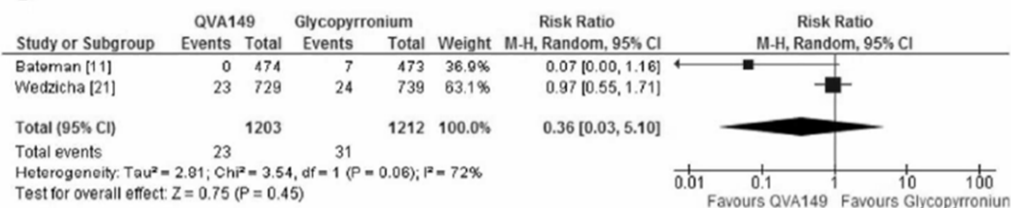


Pooled Mean Difference for trough FEV1 (change from baseline) with 95% confidence intervals of eligible studies comparing QVA149 vs. glycopyrronium.

A



B



Pooled Relative Risk for the number of patients with severe adverse events (Panel A), and severe cardiovascular events (Panel B) with 95% confidence intervals of eligible studies comparing QVA149 vs. glycopyrronium.

Table 2. QVA149 vs. Tiotropium on secondary COPD outcomes.

Outcome	Studies	n	Estimate	Effect (95% CI)	I ² (p)
Total TDI score at weeks at the end of treatment: mean change from baseline	11,22	1,397	MD	-0.57 (-0.88, -0.27)	0 (0.0002)
Percent of patients with a minimally clinically important difference in TDI at week 26 (≥ 1 points)	11,22	1,307	RR	1.19 (1.03, 1.37)	22 (0.01)
Mean change from baseline in health status (SGRQ) at the end of treatment	11,21	2,315	MD	-2.64 (-5.15, -0.14)	0 (0.04)
Percent of patients with minimally clinically important difference in SGRQ at end of treatment (≥ 4 points)	11,21	1,384	RR	1.16 (1.09, 1.23)	0 (0.0001)
Rescue medication use (puffs/day)	11,21	2,080	MD	-0.63 (-0.77, -0.48)	80 (0.0001)
Patients with COPD exacerbations	11,21	1,400	RR	0.91 (0.84, 0.99)	26 (0.03)
Any adverse event	11,21-24	3,181	RR	1.01 (0.95, 1.06)	15 (0.83)
Total withdrawals	11,21-24	3,191	RR	1.00 (0.74, 1.37)	31 (0.98)
Withdrawals due to adverse events	11,21,23	2,578	RR	1.13 (0.53, 2.41)	40 (0.75)

Table 3. QVA149 vs. Glycopyrronium on secondary COPD outcomes.

Outcome	Studies	n	Estimate	Effect (95% CI)	I ² (p)
Mean change from baseline in health status (SGRQ) at the end of treatment	11,21	2,308	MD	-2.18 (-4.69, -0.33)	0 (0.04)
Percent of patients with minimally clinically important difference in SGRQ at end of treatment (≥ 4 points)	11,21	2,339	RR	1.14 (1.01, 1.31)	40 (0.04)
Rescue medication use (puffs/day)	11,21	2,087	MD	-0.59 (-0.72, -0.47)	70 (0.0001)
Patients with COPD exacerbations	11,21	2,411	RR	0.93 (0.88, 0.99)	4 (0.04)
Any adverse event	11,21	2,415	RR	0.95 (0.83, 1.08)	35 (0.45)
Total withdrawals	11,21	2,405	RR	0.87 (0.75, 1.01)	0 (0.08)
Withdrawals due to adverse events	11,21	2,413	RR	0.71 (0.36, 1.38)	25 (0.31)

4) COPD 환자에서 fluticasone furoate/vilanterol 복합제 사용을 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 4).

Boscia et al., 2012

방법	Randomized, double-blind, placebo-controlled study (8 centers)	
참여자	치료군: 34 subjects in FF/VI (50/25 ug) vs 33 subjects in FF/VI (100/25) vs. 31 subjects in FF/VI (200/25) 대조군: 51 subjects in placebo 입적기준: aged 40 years, COPD, postbronchodilator FEV ₁ ≤70%, FEV ₁ /FVC ≤0.7, ≥10 pack-years of cigarette smoking, ≥2 MMRC 배제기준: Current diagnosis of asthma (unless also currently diagnosed with COPD), α1-antitrypsin deficiency, lung volume reduction surgery, hospitalization due to poorly controlled COPD within 12 weeks, poorly controlled COPD, unable to withhold albuterol/salbutamol or ipratropium for the 4-hour period before spirometry testing, long-term oxygen therapy. 장소: USA	
처치	처치약: FF/VI (50/25ug) vs FF/VI (100/25) vs. FF/VI (200/25) 대조약: Placebo	
결과	a) Weighted mean FEV ₁ change (0 to 24 hrs over period days 28~29) 0.177 FF/VI (50/25ug) vs 0.164 FF/VI (100/25) vs 0.18 FF/VI (200/25) vs -0.056 placebo b) Trough FEV ₁ Difference 0.211 FF/VI (50/25ug) vs 0.177 FF/VI (100/25 ug) and 0.189 FF/VI (200/25) vs placebo c) overall incidence of on-treatment AEs 10%~12% with FF/VI vs 4% with placebo d) No clinically or statistically significant differences for serum glucose or potassium e) No significant effects on vital signs, ECG, or 24-hour serial serum cortisol	
비고		
비뚤림위험 평가		
비뚤림	판단	판단의 근거
1. 무작위배정	Low	The central randomization schedule was generated by the sponsor by using a validated computerized system (RandALL). Patients were randomized to treatment by using an automated, telephone-based Registration and Medication Ordering System (RAMOS).
2. 배정은폐	Low	Neither the patient nor the study investigator knew which study medication the patient was receiving.
3. 눈가림	Low	RCT double blind placebo control
4. 불완전한 결과	Low	No missing data
5. 선택적 결과보고	Low	All expected outcomes were reported

Kerwin et al., 2013

방법	Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study (9 countries, 221 centres)	
참여자	치료군: 206 subjects in FF/VI (50/25 ug) vs 206 subjects in FF/VI (100/25) 대조군: 207 subjects in placebo 입적기준: 40 years of age, clinical diagnosis of COPD, smoking 10 PY, a post-BD FEV ₁ /FVC <0.70, a post-BD FEV ₁ ≤70% predicted (NHANES III), and a score of 2 mMRC 배제기준: asthma or other non-COPD respiratory disorders; lung volume reduction surgery within 12 months, poorly controlled COPD, lower respiratory tract infection that required the use of antibiotics within 6 weeks prior to visit 1, the need for long-term oxygen therapy or nocturnal oxygen therapy (>12 h/day) 장소: Chile, Estonia, Germany, Japan, Korea, Philippines, Poland, Russian Federation, and the United States	
처치	처치약: FF/VI (50/25 ug) vs FF/VI (100/25), 24 weeks 대조약: Placebo	

결과	a) Weighted mean FEV ₁ change (0 to 24 hrs over period days 168) 0.192 FF/VI (50/25 ug) and 0.173 FF/VI (100/25) vs placebo b) Trough FEV ₁ Difference 0.129 FF/VI (50/25 ug) and 0.115 FF/VI (100/25) vs placebo c) CRQ-SAS dyspnea 0.19 FF/VI (50/25 ug) and 0.30 FF/VI (100/25) vs placebo d) Peak FEV ₁ 0.148 FF/VI (50/25 ug) and 0.139 FF/VI (100/25) vs placebo e) overall incidence of on-treatment AEs 54% FF/VI (50/25 ug) and 55% FF/VI (100/25) vs 48% placebo f) overall incidence of on-treatment SAEs 3% FF/VI (50/25 ug) and 5% FF/VI (100/25) vs 5% placebo *No safety signal was observed	
비고		
비뚤림위험 평가		
비뚤림	판단	판단의 근거
1. 무작위배정	Low	A central randomisation schedule was generated using a validated computerised system (RandAll; GlaxoSmithKline, London, UK) and subjects were randomised using the Registration and Medication Ordering System (RAMOS; GlaxoSmithKline, London, UK) to register the subject, randomise the subject, and receive medication assignment information.
2. 배정은폐	Unclear	Not suggested
3. 눈가림	Low	RCT double blind placebo control
4. 불완전한 결과	Low	No missing data
5. 선택적 결과보고	Low	All expected outcomes were reported

Martinez et al., 2013

방법	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (8 countries)
참여자	치료군: 204 subjects in FF/VI (100/25 ug) vs 205 subjects in FF/VI (200/25) 대조군: 205 subjects in placebo 입적기준: clinical diagnosis of COPD, an age ≥ 40 years, a smoking history of ≥ 10 pack-years, a post-bronchodilator FEV ₁ /FVC ≤ 0.70 , a post-bronchodilator FEV ₁ $\leq 70\%$ predicted) and a score of 2 on mMRC. No prior history of COPD exacerbations was required for subjects to be eligible to enter the study. 배제기준: 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, or a hospitalisation for COPD in the 12 weeks, or 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). 장소: Czech Republic, Germany, Japan, Poland, Romania, Russian Federation, Ukraine, and the United States
처치	처치약: FF/VI (100/25 ug) vs FF/VI (200/25), 24 weeks 대조약: Placebo
결과	a) Weighted mean FEV ₁ change (0 to 24 hrs over period days 168) 0.214 FF/VI (100/25 ug) and 0.209 FF/VI (200/25) vs placebo b) Trough FEV ₁ Difference 0.144 FF/VI (100/25 ug) and 0.131 FF/VI (200/25) vs placebo c) CRQ-SAS dyspnea 0.24 FF/VI (100/25 ug) and 0.1 FF/VI (200/25) vs placebo d) Peak FEV ₁ 0.152 FF/VI (100/25 ug) and 0.141 FF/VI (200/25) vs placebo e) overall incidence of on-treatment AEs

45% FF/VI (100/25ug) and 45% FF/VI (200/25) vs 47% placebo
 f) overall incidence of on-treatment SAEs
 6% FF/VI (100/25ug) and 7% FF/VI (200/25) vs 5% placebo
 *No safety signal was observed

비고

비뚤림위험 평가

비뚤림

1. 무작위배정

판단

Low

판단의 근거

A central randomisation schedule was generated using a validated computerized system (RandAll; GlaxoSmithKline, London, UK) and subjects were randomized using the Registration and Medication Ordering System (RAMOS; GlaxoSmithKline, London, UK) to register the subject, randomise the subject and receive medication assignment information.

2. 배정은폐

Unclear

Not suggested

3. 눈가림

Low

RCT double blind placebo control

4. 불완전한 결과

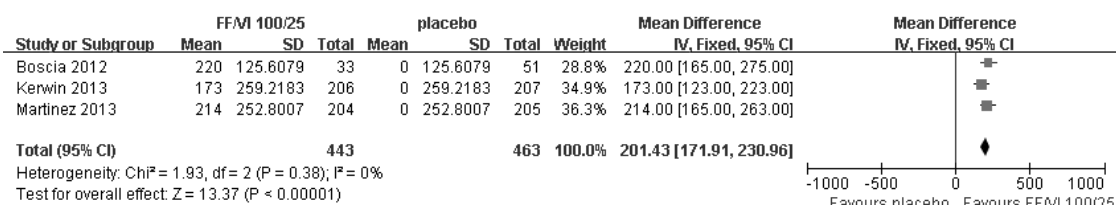
Low

No missing data

5. 선택적 결과보고

Low

All expected outcomes were reported



5) COPD 환자에서 예방적 항생제는 권고하지 않는다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함, 근거표 5).

Author, year publication	Herath, 2013
Title	Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Methods	Randomised controlled trials of antibiotic versus placebo. Trials comparing different antibiotics head-to-head will form the basis of another review. We planned to include cluster randomised trials and crossover trials.
Participants	We included studies of adults (older than 18 years of age) with a diagnosis of COPD, as defined by the American Thoracic Society, European Respiratory Society or GOLD, with airflow obstruction evident by spirometry (post-bronchodilator FEV ₁ of less than 80% of the predicted value and an FEV ₁ /FVC of 0.7 or less). The review included studies only if they confirmed diagnosis with lung function testing (spirometry). We excluded studies of patients with bronchiectasis, asthma or genetic diseases such as cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia (which can also in the long term give chronic airflow limitation as part of a secondary process). Where we encountered trials that included patients with these diseases in addition to patients with COPD, we only extracted the data for the patients with COPD, where the data were presented separately.
Interventions	Oral antibiotics including penicillin (amoxycillin, amoxicillin, clavulanic acid), tetracycline (doxycycline, tetracycline), quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin), macrolides (clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, azithromycin) and sulphonamides (co-trimoxazole) administered in appropriate daily doses at least three times a month for a period of at least three months.
Outcomes	Primary outcomes 1. Number of exacerbations, using an accepted definition. This included total numbers of patients with exacerbations as well as the frequency of exacerbations in the study period. 2. Health-related quality of life, using an accepted measure such as the St Georges Respiratory

Questionnaire (SGRQ) or Chronic Respiratory Diseases Questionnaire (CRQ)

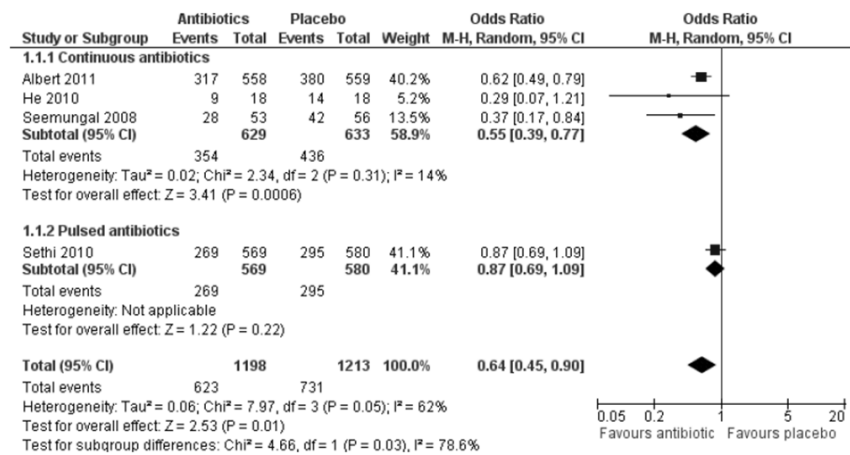
Secondary outcomes

1. Duration and severity (using an accepted definition) of exacerbations
2. Days of disability (defined as days where the participant was unable to undertake normal activities)
3. Frequency and duration of hospital admissions
4. Reduction in lung function from baseline as measured by FEV₁ and FVC
5. Drug resistance as measured by microbial sensitivity
6. Death due to all-cause mortality as well as due to respiratory causes
7. Adverse effects

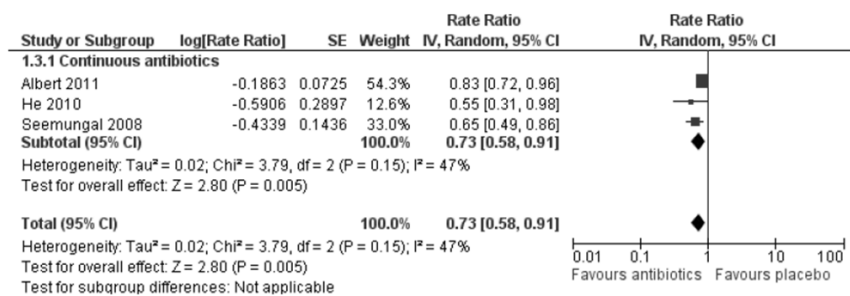
Results

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Number of people with one or more exacerbations	4	2411	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.64 [0.45, 0.90]
1.1 Continuous antibiotics	3	1262	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.55 [0.39, 0.77]
1.2 Pulsed antibiotics	1	1149	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.87 [0.69, 1.09]
2 Number of patients with one or more exacerbations on continuous antibiotics (regardless of blinding)	4	1371	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.31 [0.13, 0.72]
2.1 Continuous antibiotics	4	1371	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.31 [0.13, 0.72]
3 Rate of exacerbation per patient per year	3		Rate Ratio (Random, 95% CI)	0.73 [0.58, 0.91]
3.1 Continuous antibiotics	3		Rate Ratio (Random, 95% CI)	0.73 [0.58, 0.91]
4 Time to the first exacerbation			Other data	No numeric data
4.1 Continuous antibiotic			Other data	No numeric data
4.2 Pulsed antibiotics			Other data	No numeric data
5 COPD exacerbations according to severity of COPD (Gold staging system)			Other data	No numeric data
5.1 Continuous antibiotics			Other data	No numeric data
5.2 Pulsed antibiotics			Other data	No numeric data
6 HRQOL, SGRQ (total score)	3	1962	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.78 [-2.95, -0.61]
7 HRQOL, SGRQ (symptoms)	2	1926	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-3.75 [-5.48, -2.01]
8 HRQOL, SGRQ (impact)	2	1926	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.71 [-3.10, -0.32]
9 HRQOL, SGRQ (activity)	2	1926	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.81 [-2.26, 0.63]
10 Duration of exacerbation			Other data	No numeric data
10.1 Continuous antibiotics			Other data	No numeric data
10.2 Pulsed antibiotics			Other data	No numeric data
11 Frequency of hospital admissions			Other data	No numeric data
11.1 Continuous antibiotics			Other data	No numeric data
11.2 Pulsed antibiotics			Other data	No numeric data
12 All cause mortality	3	2841	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.67, 1.19]
13 Respiratory related mortality	2	2266	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.18 [0.63, 2.18]
14 Serious adverse events	4	2411	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.88 [0.73, 1.07]
15 Adverse events: respiratory disorders	2	2266	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.83 [0.52, 1.31]
16 Adverse events: gastrointestinal disorders	4	2408	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.58 [1.01, 2.47]
17 Adverse events: QTc prolongation	1		Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected
18 Adverse events: hearing impairment	1		Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected
19 Adverse events: musculoskeletal disorders	1		Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected
20 Adverse events: hypersensitivity/skin rash	2	1258	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.63 [0.63, 4.26]
21 Adverse events: nervous system disorders	1		Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected

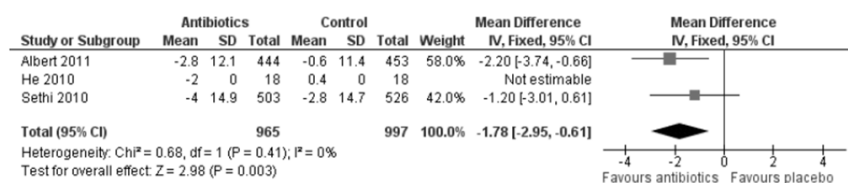
Forest plot of comparison: I Antibiotics versus placebo, outcome: I.1 Number of people with one or more exacerbations.



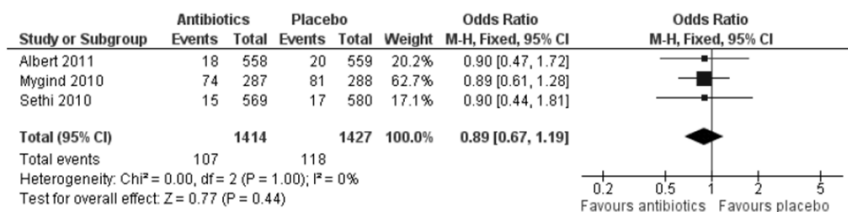
Forest plot of comparison: I Antibiotics versus placebo, outcome: I.3 Rate of exacerbation per patient per year.



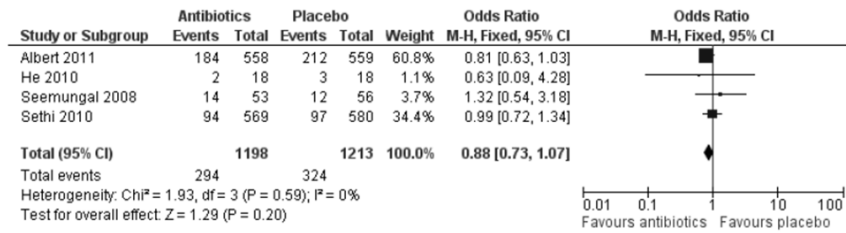
Forest plot of comparison: I Antibiotics versus placebo, outcome: I.6 HRQOL, SGRQ (total score).



Forest plot of comparison: I Antibiotics versus placebo, outcome: I.12 All cause mortality.



Forest plot of comparison: 1 Antibiotics versus placebo, outcome: 1.14 Serious adverse events.



6) 폐기종 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술을 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 6).

Author, year publication	Sciurba et al, 2010
Title	A Randomized Study of endobronchial Valves for Advanced Emphysema
Method	Multi-center (US), prospective, randomized, controlled trial conducted for 12 months to evaluate the safety and effectiveness of unilateral endobronchial valve (EBV) treatment.
Participants	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - an age of 40 to 75 years - a diagnosis of heterogeneous emphysema - FEV₁ of 15 to 45% of the predicted value, TLC >100% of the predicted value, RV >150% of the predicted value - BMI of 31.1 or less for men or 32.3 or less for women - PaCO₂ <50 mm Hg and PaO₂ >45 mmHg - post-rehabilitation 6-minute walk distance of at least 140 m. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - carbon monoxide diffusing capacity <20% of the predicted value - the presence of giant bullae - α1-antitrypsin deficiency - previous thoracotomy - excessive sputum - severe pulmonary hypertension - active infection - unstable cardiac conditions.
Interventions	Therapy using the Zephyr EBV (Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA) (treatment group, n=220 patients) or standard medical care (control group, n=101).
Outcomes	<p>Primary endpoint</p> <p>The percent change in the FEV₁ and distance on the 6-minute walk test in the EBV group</p> <p>Secondary outcomes</p> <p>Patients' quality of life, as measured on the St. George's Respiratory Questionnaire, incremental cycle exercise capacity; dyspnea, as measured on the Modified Medical Research, daily oxygen use</p> <p>Safety was assessed by difference in the rate of a composite of six major complications (death, empyema, massive hemoptysis, pneumonia distal to valves, pneumothorax or air leak of more than 7 days' duration) at 6 months.</p>

Results

1. Primary and secondary efficacy outcomes (Change from baseline at 6 months)

	EBV (n=220)	Control (n=101)	Between-group difference in change from baseline	p
FEV ₁				
Mean (%)	4.3 (1.4 to 7.2)	-2.5 (-5.4 to 0.4)	6.8 (2.1 to 11.5)	0.005
Mean (ml)	34.5 (10.8 to 58.3)	-25.4 (-48.3 to -2.6)	60.0 (21.5 to 98.4)	0.002
Predictive value	1.0 (0.2 to 1.8)	-0.9 (-1.7 to -0.1)	1.9 (0.5 to 11.2)	0.007
6-min walk distance				
Median (%)	2.5 (-1.1 to 6.1)	0-3.2 (-8.9 to 2.4)	5.8 (0.5 to 11.2)	0.04
Median (m)	9.3 (-0.5 to 19.1)	-10.7 (-29.6 to 8.1)	19.1 (1.3 to 36.8)	0.02
Mean change in cycle ergometry peak workload from baseline (W)	0.6 (-1.5 to 2.7)	-3.2 (-4.5 to -1.9)	3.8 (0.1 to 7.5)	0.05
Median change in supplemental oxygen use from baseline (L/day)	0.0 (-117.3 to 117.3)	0.0 (-148.2 to 148.2)	-12.0 (-76.7 to 52.7)	0.005
Mean change in SGRQ from baseline	-2.8 (-4.7 to -1.0)	0.6 (-1.8 to 3.0)	-3.4 (-6.7 to 0.2)	0.04
Mean change in mMRC dyspnea score from baseline	-0.1 (-0.21 to 0.09)	0.2 (0.01 to 0.37)	-0.3 (-0.5 to -0.01)	0.04

2. Major adverse events at 90 days

	EBV (n=214)	Contrl (N=87)	p
Patients with any event in the composite of major complications	9 (4.2 [1.9~7.8])	0 (0 [0.0~4.2])	0.06
Death	2 (0.9 [0.1~3.3])	0 (0 [0.0~4.2])	1.00
Cardiovascular event			
Arrhythmia	2 (0.9 [0.1~3.3])	0 (0 [0.0~4.2])	1.00
Congestive heart failure	0 (0 [0.0~1.1])	1 (1.1 [0.0~6.2])	0.29
Coronary artery disease	2 (0.9 [0.1~3.3])	1 (1.1 [0.0~6.2])	1.00
Pulmonary or thoracic event			
COPD exacerbation			
With hospitalization	17 (7.9 [4.7~12.4])	1 (1.1 [0.0~6.2])	0.03
Without hospitalization	3 (1.4 [0.3~4.0])	0 (0 [0.0~4.2])	0.56
Pulmonary infection	4 (1.9 [0.5~4.7])	0 (0 [0.0~4.2])	0.33
Respiratory failure	3 (1.4 [0.3~4.0])	0 (0 [0.0~4.2])	0.56
Pneumonia			
Not distal to valve	5 (2.3 [0.8~5.4])	2 (2.3 [0.3~8.1])	1.00
Distal to valve	2 (0.9 [0.1~3.3])	NA	NA
New or worsening hypercapnia	2 (0.9 [0.1~3.3])	0 (0 [0.0~4.2])	1.00
Hypoxemia	3 (1.4 [0.3~4.0])	0 (0 [0.0~4.2])	0.56
Hemoptysis	12 (5.6 [2.9~9.6])	0 (0 [0.0~4.2])	0.02
Pneumothorax or air leak			
Duration of >7 days	3 (1.4 [0.3~4.0])	(0 [0.0~4.2])	0.56
Expanding	3 (1.4 [0.3~4.0])	0 (0 [0.0~4.2])	0.56
Stable	3 (1.4 [0.3~4.0])	0 (0 [0.0~4.2])	0.56
Empyema	0 (0 [0.0~1.7])	0 (0 [0.0~4.2])	NA

Non-cardiac chest pain	1 (0,5 [0,0~2,6])	0 (0 [0,0~4,2])	1,00
Implant-related event			
Valve expectoration, aspiration, or migration	10 (4,7 [2,3~8,4])	NA	NA
Formation of bronchial granulation tissue	5 (2,3 [0,8~5,4])	NA	NA
Bronchial trauma	1 (0,5 [0,0~2,6])	NA	NA

Risk of Bias

Bias	Authors' judgement
Random sequence generation	High risk
Allocation concealment	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Low risk
Others	Unclear

Author, year publication	Herth, 2012
Title	Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort
Method	Multi-center (Europe), prospective, randomized, controlled trial conducted for 12 months to evaluate the safety and effectiveness of unilateral endobronchial valve (EBV) treatment.
Participants	Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> - an age of 40 to 75 years - a diagnosis of heterogeneous emphysema - FEV₁ of 15 to 45% of the predicted value, TLC >100% of the predicted value, RV >150% of the predicted value - BMI of 31,1 or less for men or 32,3 or less for women - PaCO₂ <50 mm Hg and PaO₂ >45 mmHg - post-rehabilitation 6-minute walk distance of at least 140 m. Exclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> - carbon monoxide diffusing capacity <20% of the predicted value - the presence of giant bullae - α1-antitrypsin deficiency - previous thoracotomy- excessive sputum - severe pulmonary hypertension - active infection - unstable cardiac conditions.
Interventions	Therapy using the Zephyr EBV (Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA) (treatment group, n=111 patients) or standard medical care (control group, n=60).
Outcomes	Clinical effectiveness <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ - 6MWD test - cycle ergometry workload - health-related quality of life (SQRQ) Safety <ul style="list-style-type: none"> - rates of major complications (death, empyema, hemoptysis, pneumonia distal to valves, pneumothorax, ventilator-dependent respiratory failure, COPD exacerbation)

Results

Clinical effectiveness

Outcomes	EBV (n=111)	Control (n=60)	p
FEV ₁ (%)			
6 months	7±20	0,5±19	0,067
12 months	6±26	-2±20	0,0499
Cycle ergometry (W)			
6 months	2±14	-3±10	0,04
12 months	1±13	5±12	0,03
6 MWD (m)			
12 months	15±91	10±78	0,696
SGRQ			
6 months	10±78	0,3±13	0,047

Safety (Serious complications, 0~386 days)

	EBV (n=111)	Contrl (N=60)
Death	6 (5.4%)	4 (6.7%)
COPD exacerbation		
With hospitalization	55	18
Without hospitalization	71	52
Respiratory failure	10	6
Pneumonia		
Not distal to valve	13	2
Distal to valve	7	0
Hemoptysis	14	1
Pneumothorax or air leak (>7 days)	7	0
Empyema	0	0

Risk of Bias

Bias	Authors' judgement
Random sequence generation	High risk
Allocation concealment	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Low risk
Others	Unclear

Author, year publication	Valipour et al, 2014
Title	A Randomized Study of endobronchial Valves for Advanced Emphysema
Method	Multi-center (US and Europe), prospective, randomized, controlled trial conducted for 12 months to evaluate the safety and effectiveness of unilateral endobronchial valve (EBV) treatment.
Participants	Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> - an age of 40 to 75 years, - a diagnosis of heterogeneous emphysema - FEV₁ of 15 to 45% of the predicted value, TLC >100% of the predicted value, RV >150% of the predicted value - BMI of 31,1 or less for men or 32,3 or less for women - PaCO₂ <50 mm Hg and PaO₂ >45 mmHg

- post-rehabilitation 6-minute walk distance of at least 140 m.

Exclusion criteria

- carbon monoxide diffusing capacity <20% of the predicted value
- the presence of giant bullae
- α 1-antitrypsin deficiency
- previous thoracotomy
- excessive sputum
- severe pulmonary hypertension
- active infection
- unstable cardiac conditions.

Interventions Therapy using the Zephyr EBV (Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA) (treatment group, n=284 patients) or standard medical care (control group, n=132).

Outcomes Clinical effectiveness measures were obtained 6 months after the intervention. These included FEV₁, the 6-min walk test, cycle ergometry workload and health-related quality of life (assessed using the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)).
Safety was evaluated by determining the rates of major complications (including death), a composite of pulmonary adverse events, cardiovascular events and implant-related adverse events

Results

1. Clinical efficacy at 6 month according to fissure status

Clinical and functional outcomes (cut-off)	Treatment group			Control group (n=132)
	Complete fissure (n=110)	Incomplete fissure (n=174)	p-value	
FEV ₁ (12% pred)	46,7%	15,8%	<0,001	16,5%
6MWD (26 m)	45,3%	42,1%	0,352	35,5%
SGRQ (4 point)	41,7%	44,4%	0,394	30,2%
mMRC (1 point)	35,7%	32,8%	0,385	14,7%
BODE index (1 point)	41,0%	46,9%	0,242	24,7%

2. Most important adverse events at 6 months according to fissure status

	Treatment group			Control group (n=132)
	Complete fissure (n=110)	Incomplete fissure (n=174)	p-value	
Pulmonary adverse events	71	72	0,547	51
Pneumothorax	4,1%	2,0%	0,356	0,7%
Respiratory failure	4,1%	3,6%	0,522	2,6%
Implant-related adverse events	13	11	0,378	NA
Pneumonia distal to valve	6,5%	2,6%	0,157%	NA
Cardiovascular events	4,1%	6,1%	0,300	6,6%

Risk of Bias

Bias	Authors' judgement
Random sequence generation	High risk
Allocation concealment	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk
Incomplete outcome data	Low risk
Selective reporting	Low risk
Others	Unclear

7) COPD 환자에서 적응증이 있는 경우 Cardioselective beta-blockers 사용을 고려한다(근거 수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 7).

Title	Cardioselective beta blocker for chronic obstructive pulmonary disease
Search Methods	A comprehensive search of the Cochrane Airways Group Specialised Register (derived from systematic searches of CENTRAL, MEDLINE, EMBASE and CINAHL) was carried out to identify randomised blinded controlled trials from 1966 to August 2010. We did not exclude trials on the basis of language
Participants	Randomised, blinded, controlled trials of single dose or longer duration that studied the effects of cardioselective beta-blockers on the forced expiratory volume in one second (FEV ₁) or symptoms in patients with COPD. Participants studied were those with COPD, defined as a disease state with chronic airway obstruction according to the guidelines of the ATS, or with a baseline FEV ₁ of less than 80% normal predicted value. Participants were not included or excluded on the basis of reversibility of their airway obstruction
Interventions	The main intervention studied was the use of intravenous or oral cardioselective beta-blockers versus placebo or other interventions, given either as a single dose or for an extended period. A second intervention studied was the administration of a beta2-agonist, either intravenously or by inhalation, given after the study medication or placebo.
Outcomes	(1) the change in FEV ₁ from baseline in response to study group or placebo, (2) FEV ₁ response to beta2-agonist administered after placebo or study drug, and (3) reported symptoms during the trial, such as wheezing, dyspnea, or COPD exacerbation, for study drug or placebo For single-dose trials the beta-agonist was given one hour after the administration of an intravenous agent, and three to six hours after an oral agent was given.
Results	Forest plot of comparison: 없음 Eleven studies of single-dose treatment and 11 of treatment for longer durations, ranging from 2 days to 16 weeks, met selection criteria. Cardioselective beta-blockers, given as a single dose or for longer duration, produced no change in FEV ₁ or respiratory symptoms compared to placebo, and did not affect the FEV ₁ treatment response to beta2-agonists. Subgroup analyses revealed no significant change in results for those participants with severe chronic airways obstruction, those with a reversible obstructive component, or those with concomitant cardiovascular disease.
Conclusion	Cardioselective beta-blockers, given to patients with COPD in the identified studies did not produce adverse respiratory effects. Given their demonstrated benefit in conditions such as heart failure, coronary artery disease and hypertension, cardioselective beta-blockers should not be routinely withheld from patients with COPD.



부록

- I. 폐활량측정법
- II. FVC에 대한 FEV₆의 대체
- III. COPD-6 사용방법
- IV. COPD 진료지침 실행
- V. 호흡기장애 판정기준
- VI. COPD 치료약제(MDI: Metered Dose Inhaler, DPI: Dry Powder Inhaler)
- VII. 흡입제 사용법 및 부록

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 판독에 대한 표준화된 지침을 새로 마련하여 제시하였다. 폐활량계를 이용한 폐활량측정을 중심으로 폐활량계의 선택, 정도관리의 원칙 및 시행 방법과 판독에 대해 간단히 기술하고자 한다.

2. 폐활량계를 선택할 때 고려할 사항

폐활량계란 노력성 호기를 하면서, 여러 가지 폐기능 검사 수치들을 측정하는 기계이다. 폐활량을 정확하게 측정하고 판독하기 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 판독할 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 얻는데 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 검사

수치 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 일부환자에서 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 호기시에만 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 오염제거 약제를 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 권장한다¹⁾.

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 보정여부를 확인한다.
- 검사에 대해 설명한다.
- 환자에 대한 준비
 - 환자의 흡연력, 최근 병력 및 약물 복용 여부를 확인한다.

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

- 정확한 체중과 신장을 측정한다.
- 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 묻다.
- 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 묻다.
- 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-manoeuvre evaluation): 검사 시작 적합성의 판정기준으로 외삽용적(Volume of extrapolation)을 측정하는데 FVC의 5% 미만이거나, 절대값으로는 0.15 Liter 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 liter 이하). Flow volume curve에는 그림 2~그림 4에서 제시하는 것과 같은 허상(artifact)이 없어야 한다. 호기 첫 1초 사이에 기침을 하면 FEV₁의 값은 신뢰할 수 없다.

(2) 재현성의 평가(between manoeuvre criteria): 가장 큰 FVC와 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 Liter 이하이고, 가장 큰 FEV₁과 그 다음으로 큰 FEV₁ 값의 차이가 0.15 Liter 이하이어야 한다. 단, FVC가 1.0 Liter 이하인 경우에는 그 차이가 0.1 Liter 이하이어야 한다.

(3) 적합성과 재현성의 판정기준의 요약

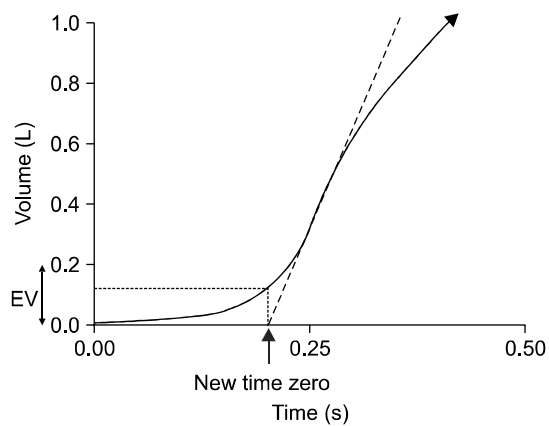


그림 1. 외삽용적(Volume of extrapolation: EV)의 측정법.

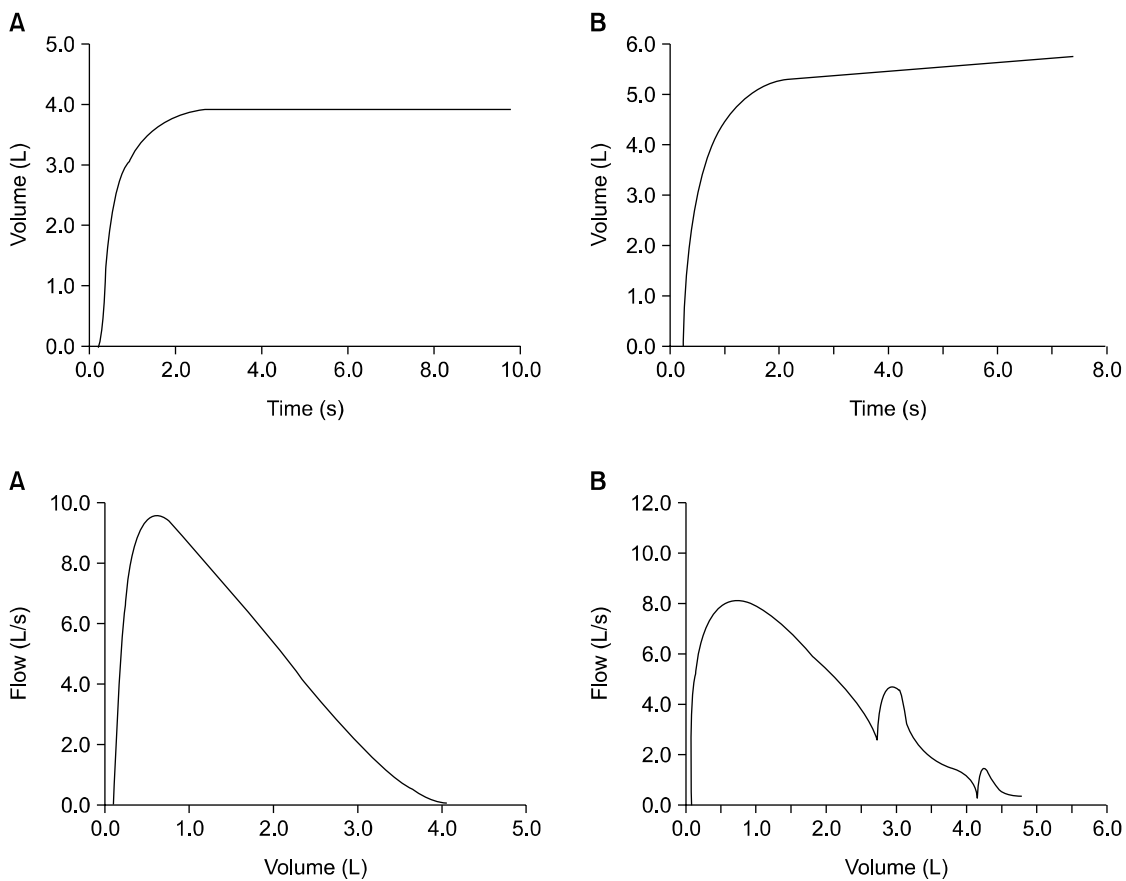


그림 2. (A) 적합한 검사. (B) 기침으로 인해 부적합한 검사.

① 적합성의 판정기준(within-manoeuve criteria): 각 폐활량측정을 적합하게 시행하였다고 하기 위해서 다음과 같은 기준을 만족해야 한다.

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

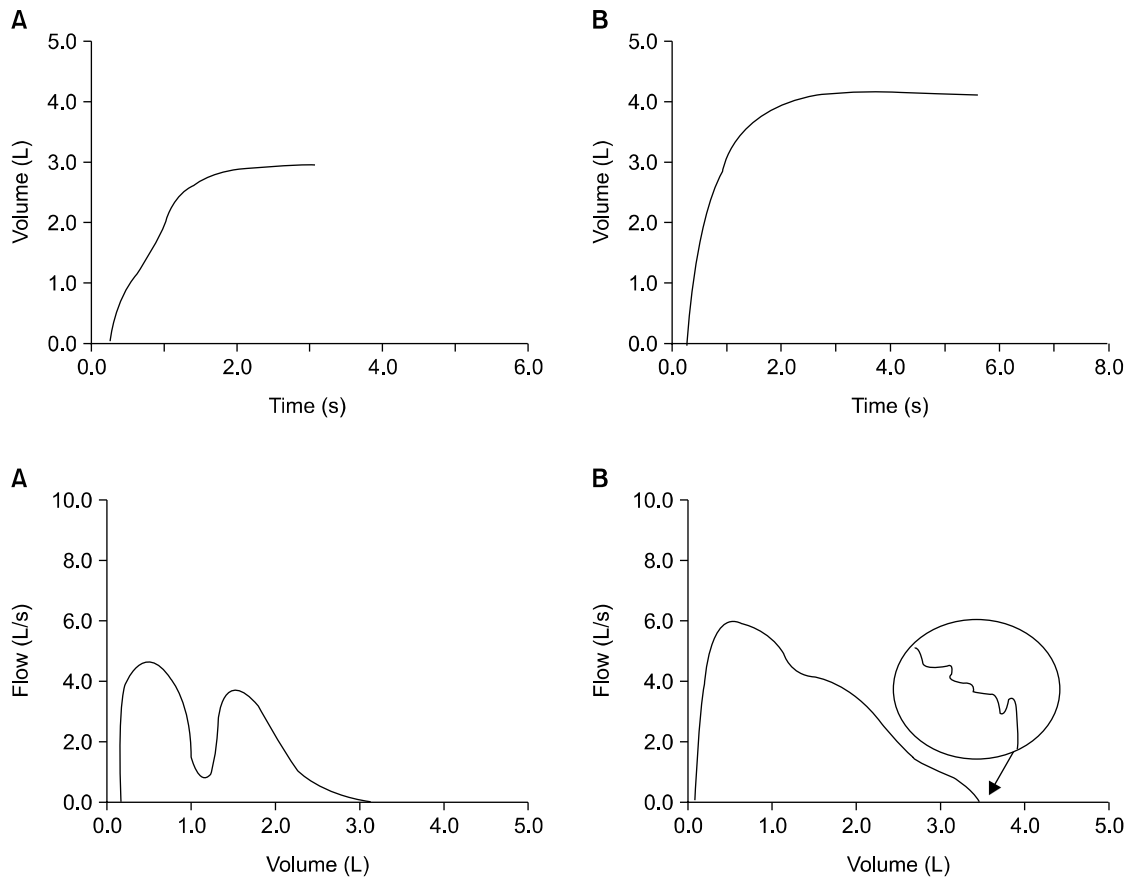


그림 3. (A) 협조가 안 되서 부적합한 검사. (B) 성대가 닫혀 부적합한 검사.

• 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-manoevre criteria): 적어도 적합한 3개의 폐활량 검사 수치를 구한 이후 다음과 같은 기준을 만족해야 한다.

- FVC의 최대값과 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 Liter 이하이고
- FEV₁의 최대값과 그 다음으로 큰 FEV₁ 값의 차이가 0.15 Liter 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 이전 검사의 20% 이상 감소하는 경우에는 검사를 중단시킨다. 적어도 적합한 3개의 폐활량 검사 수치를 저장해야 한다.

③ 결과 값의 저장: 위와 같은 방법(그림 5)으로 적합성과 재현성을 평가하고 결과값을 저장한다.

④ 기관지확장제 투여 후 검사의 시행법: 숨을 끝까지 내쉰 후 살부타몰(Salbutamol) 100 μ g을 흡입 시킨 후 끝까지

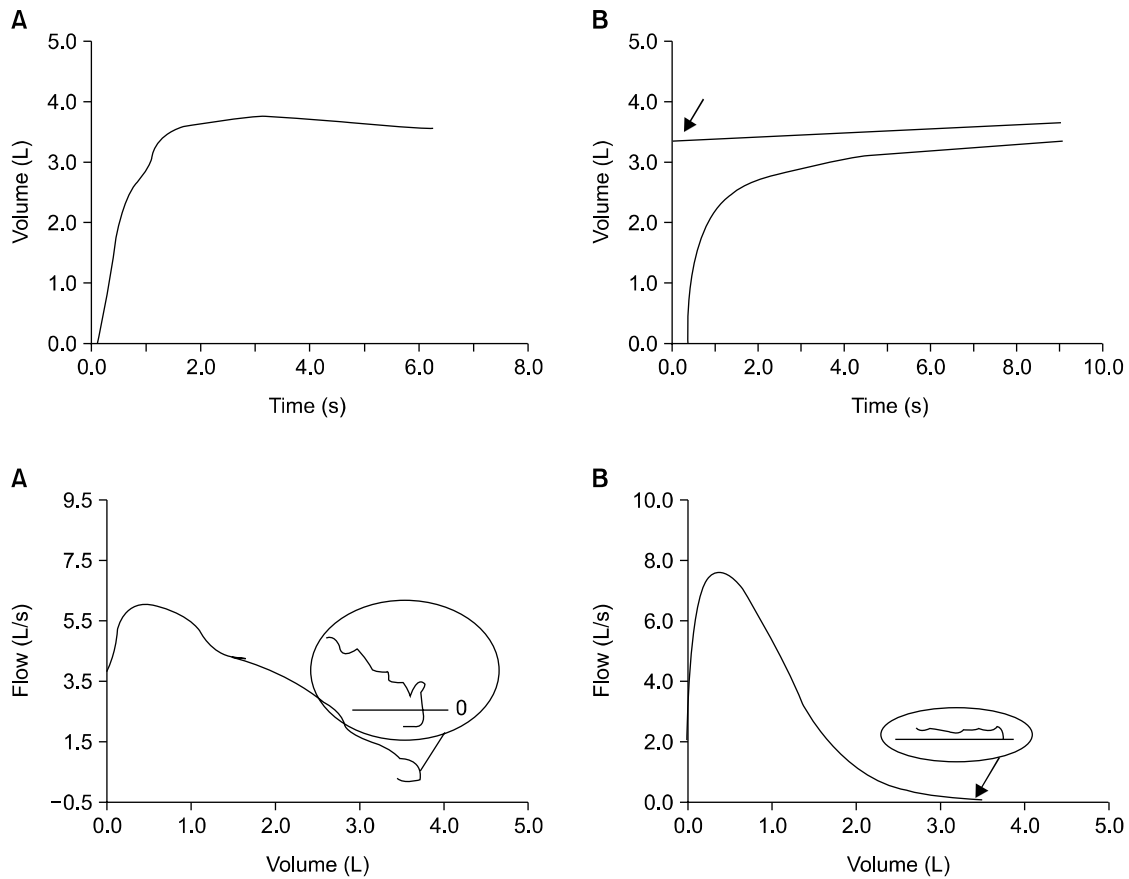


그림 4. (A) 공기의 누출로 인해 부적합한 검사. (B) 경한 기류제한(적합한 검사).

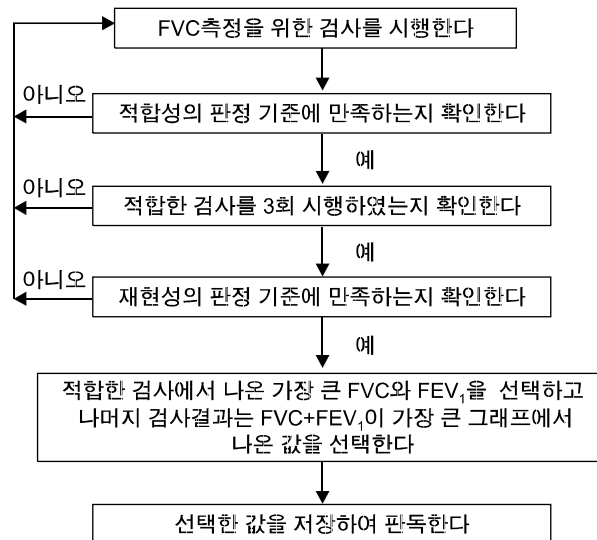


그림 5. 폐활량 검사의 시행 방법과 결과 저장.

들이쉬게 한다. 이 상태에서 숨을 5~10초간 참고, 이후 숨을 내쉰다. 위 과정을 30초 간격으로 4번 시행하여 총 400 μ g 을 흡입시킨다(2번 반복하여 총 200 μ g을 흡입할 수도 있다). 이후 10분에서 15분 후에 폐활량을 측정한다^{2,3}.

II FVC에 대한 FEV₆의 대체

권고 사항(Key Points)

- 일차 진료에서 FVC를 이용한 폐활량 검사는 의료진이나 환자 입장에서 모두 쉽지 않은 검사로, 좀 더 간단하게 측정할 수 있는 방법으로 FEV₆가 FVC를 대체할 수 있다.
- FEV₁/FEV₆를 이용한 기도폐쇄의 기준은 73%로 한다.

1. 배경





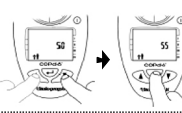
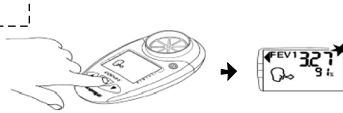
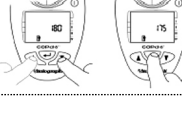
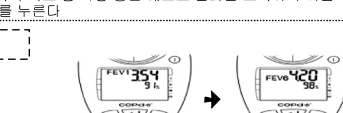
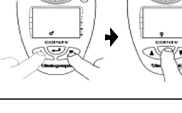
일차 진료에서 일반적인 폐활량계를 이용한 폐활량 측정은 폐활량 기계 구입의 가격 부담, 긴 검사 시간, 기사 교육의 부족, 그리고 폐활량 측정의 정도 관리 측면에서 어려움이 많다. 또한, 연령이 많은 노인들 중 특히 기도폐쇄가 심한 환자들은 전체 폐활량 검사를 모두 시행하기에 어려움이 있다. 따라서 기도폐쇄를 선별하거나 모니터링을 위한 좀더 간단한 폐활량 검사 방법이 필요하다.

2. FEV₁/FEV₆

6초 동안의 최대 노력성 호기량을 나타내는 FEV₆가 FVC를 대체할 수 있는 것으로 알려져 있다. 우리나라 65세 이상의 노인 환자 353명을 대상으로 FEV₁/FVC < 70%를 기준으로 FEV₁/FVC < 70%의 기도폐쇄성질환 진단율을 분석한 결과 91.4%의 민감도와 100%의 특이도를 나타냈다⁴. 국외 자료에 따르면, FEV₁/FEV₆를 이용하여 기도 폐쇄를 측정한 메타분석 결과, 89%의 민감도와 98%의 특이도의 검사 결과를 보여주었다⁵. 또한, FEV₁과 FEV₆ 검사의 재현성을 비교해 본 결과, FEV₁의 2번 측정 값의 차이가 150 mL 미만인 경우에 적합한 재현성이 있다고 정의했을 때, 적합한 재현성을 보였던 경우는 FEV₆에서 91.9%, FVC는 86%로 FEV₆가 더 높게 나왔다⁶. FEV₁/FEV₆를 이용하여 기도 폐쇄 여부를 진단하는 기준에 대한 연구로, 11,676명을 대상으로 벨기에에서 진행했던 연구에서는 73%를 기준으로 했을 때 94.4%의 민감도와 93.3%의 특이도를 나타냈다⁷. 3,878명의 60세 이상 노인 인구를 대상으로 노르웨이에서 진행했던 연구 결과 89%의 민감도와 97%의 특이도를 보였다⁸. 또한, 2,917명의 일본인을 대상으로 했던 연구에서는 72.4%를 기준으로 했을 때 96.1%의 민감도와 96.1%의 특이도를 나타냈다⁹. 한국인을 대상으로 한 연구는 없지만, 기존 문헌들을 참고하여 우리나라에서도 73%를 기준으로 기도폐쇄를 정의하였다. 그러나, 기도폐쇄 정도가 미약한 환자에서는 FEV₆가 FVC를 대체할 경우 위음성 결과가 나올 수 있어 주의해야 한다¹⁰.

III

COPD-6 사용방법

1		기계의 뒷면 덮개를 열고 AAA 배터리 2개를 장착한다.	6		단방향 종이 마우스피스를 끼운다.
2		전원 스위치를 2초가량 누른다.	7		×3
3		▲를 이용하여 나이를 입력하고 ↓으로 확정한다.	8		3회의 시도 중 가장 좋은 테스트 결과를 표시하며 이를 확인 하기 위해 ↓를 누른다.
4		▲를 이용하여 신장을 입력하고 ↓으로 확정한다.	9		↓를 누르면 FEV ₁ , FEV ₆ , FEV ₁ /FEV ₆ , 폐나이 순서로 결과가 나타난다.
5		▲를 이용하여 성별 입력하고 ↓으로 확정한다.			

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 선정하였

다. 향후 health outcome에 대해서는 COPD에 의한 사망률, 입원률 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

폐활량검사는 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 1만원이라 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

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 검사시 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 FEV₁이 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	장애정도
1급	폐나 기관지 등 호흡기관의 만성적인 기능부전으로 안정시에도 산소요법을 받아야 할 정도의 호흡곤란이 있고, 정상시의 폐환기 기능(1초시 강제호기량)이 정상예측치의 25% 이하이거나, 산소를 흡입하지 않으면서 정상시 대기중에서 안정시에 동맥혈 산소분압이 55 mmHg 이하인 사람
2급	폐나 기관지 등 호흡기관의 만성적인 기능부전으로 집안에서의 이동시에도 호흡곤란이 있고, 정상시의 폐환기 기능(1초시 강제호기량)이 정상예측치의 30% 이하이거나, 산소를 흡입하지 않으면서 정상시 대기중에서 안정시에 동맥혈 산소분압이 60 mmHg 이하인 사람
3급	폐나 기관지 등 호흡기관의 만성적인 기능부전으로 평지에서의 보행시에도 호흡곤란이 있고, 정상시의 폐환기 기능(1초시 강제호기량)이 정상예측치의 40% 이하이거나, 산소를 흡입하지 않으면서 정상시 대기중에서 안정시에 동맥혈 산소분압이 65 mmHg 이하인 사람
5급	폐를 이식받은 사람

(참고) 장애등급판정기준(보건복지부 고시 2011-91) 중 호흡기장애 부분 발췌함.

VI COPD 치료약제(MDI: Metered Dose Inhaler, DPI: Dry Powder Inhaler)

성분명	상품명	제형	용량/단위	용법	부작용	참고사항	사진
속효성 베타₂ 작용제							
Salbutamol (Albuterol)	벤토린 에보할러	흡입제 (MDI)	100 µg/dose 200 doses/ea	1회 1~2 puffs 씩 1일 4회 흡입 (1일 최대 8 puffs)	구강·인후 자극감, 기침, 폐질환, 기관 지염, 후두염, 천명, 순목소리, 인두염, 비출혈, 구강인두 건조감, 두통, 진전, 신경과민, 졸음, 어 지러움, 불면, 불안, 흥분, 운동과잉, 심 계항진, 빈맥, 혈압 변동, 협심증, 부정 맥, 말초혈관이완, 식욕부진, 구역, 구 토, 구갈, 구내염, 미 각이상, 설사, 두드 러기, 발진, 혈관부 종, 기관지경련, 구 강인두부종, 저혈압, 허탈, 중증의 저칼 륨혈증, 근육통, 근 육경련, 근육경축, 드물게 근육 긴장감	금기 본 약제 혹은 교감신경흥분 성 아민류 과 민증, 비후성 심근병증	
	벤토린 네불	흡입액	2.5 mg/2.5 mL 2.5 mL/A	1회 5~10 mL 를 4~6시간 간 격으로 분무기를 이용하여 흡입	용액 0.5~1 mL 를 최종 용적이 2~4 mL가 되 도록 생리 식염 수로 희석한 후, 1일 4회 분무기 를 이용하여 흡 입		
	벤토린 흡입액	흡입액	5 mg/mL 20 mL/병			신중투여 갑상선기능 항진증, 고혈 압, 심부전증, 부정맥 등 심 질환, 당뇨병, 경련질환	
흡입 24시간 지속성 베타₂-작용제							
Indacaterol	온브리즈 브리즈헬러	캡슐	150 µg/C 300 µg/C	1일 1회 1캡슐 을 브리즈헬러 (흡입기)에 장착 하여 흡입 최대 1일 1회 300 µg	비인두염, 상기도 감염, 부비동염, 당 뇨병 및 고혈당증, 두통, 감각이상, 허 혈성, 심질환, 심방 세동, 기침, 인후통, 콧물, 기도출혈, 근 육 연축, 말초부종,	금기 본제 또는 본 제 구성성분 과민증, 유당 불내증	

경구 지속성 베타2-작용제

Formoterol	아토크 정	정제	20 μ g/T 40 μ g/T
Procaterol	메프친 정	정제	25 μ g/T 50 μ g/T
Bambuterol	밤벡 정	정제	10 mg/T

1회 1~2정을 1일 2회 복용(1일 최대 160 μ g)
염산 프로카테롤로서 1회 50 μ g 1일 1회(취침시) 또는 1일 2회(아침, 취침시) 경구 투여
1일 1회 1정(10 mg)을 취침시 경구 투여, 필요시 1~2주 후에 2정(20 mg)으로 증량

비-심장 흉통

두통, 흥분, 초조, 수면장애, 미각이상, 어지러움증, 심계항진, 빈맥, 드물게 심부정맥, 협심증, QTc간격 연장, 혈압변동, 진전, 때때로 근육경련, 오심, 과민반응(기관지경축, 피진, 담마진, 소양증), 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증, 고혈당증, 대사성산증 권태감

신중투여

천식, 심혈관성질환, 경련성장애, 갑상성 증독증, 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 자, 저칼륨혈증, 당뇨병

금기

본 약제 과민증, 6세 미만

신중투여

갑상선증독증, 크롬친화세포증, 비후성심근병증, 특발성 대동맥판막부 대동맥 협착증, 중증 고혈압, 동맥류, 중증 순환기계질환, 심실성 부정맥, 당뇨병, 저칼륨혈증, 중증 간경변증 환자, 임부, 수유부



속효성 항콜린제

Iprratropium	아트로벤트 에어로솔	흡입제 (MDI)	20 μ g/dose 15 mL/ea 300 doses/ea
	아트로벤트 유디비 흡입액	흡입액	250 μ g/mL 1 mL/A 500 μ 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, 천명소리, 메스꺼움, 부종, 흉통, 안구조절장애, 안구부작용, 뇨저류

금기

본 약제 또는 아트로핀이나 그 유도체 과민증, 녹내장, 전립선 비대

신중투여

방광경 폐쇄, 남성 섬유증



지속성 항콜린제

Tiotropium 스피리바 캡슐 18 μ g/C
30 C/ea

스피리바
핸디헬러
(콤비팩, 리
필팩)

1일 1회 매일 같
은 시간에 1 캡
슐을 핸디헬러에
장착하여 흡입
(복용금지)

구강건조, 과민반응
(혈관부종, 발진, 두
드러기, 소양증), 변
비, 빈맥, 심계항진,
심방세동, 모닐리아
증, 부비동염, 인두
염, 배뇨곤란, 뇨저
류, 메스꺼움, 신목
소리, 어지러움

금기

본 약제 또는
아트로핀이나
그 유도체 또
는 유당과민
증

신중투여

협우각축내
장, 전립선비
대, 또는 방광
경폐쇄, 중등
증 또는 중증
신부전



Tiotropium

스피리바
레스피맷

흡입액
(레스
피맷
흡입기
를 이
용)

레스피맷 흡입기
에서 2번 분사되
는 용량이 1회 약
물 용량임.

카트리지는 레스
피맷 흡입기에만
삽입하여 사용
1일 권장량은 티
오토로피움으로
서 5 μ g임
매일 같은 시간
대에 1일 1회 레
스피맷 흡입기를
2번 분사하여 투
여

**Methylxanthines**

Aminophylline 아미노필린 정제 100 mg/T
아미노필린 주사제 250 mg/10 mL
10 mL/A

아미노필린
정
아미노필린
주

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
망, 혼수, 기외수축,
심계항진, 홍조, 안
면창백, 빈맥, 부정
맥, 구역, 구토, 식욕
부진, 소화불량, 복
부팽만감, 위자극,
설사, 복통, 피진, 가
려움증, 단백뇨, 혈
청요산치 상승, 호
흡율 증가, 횡문근
융해증, CPK 상승,
ALT, AST, ALP상
승, 부종

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



Theophylline 에테오필카프 캡슐 100 mg/C
셀 200 mg/C

유니필 서
방정

정제 200 mg/T
400 mg/T

1일 400~600
mg을 2회 분할
복용

1회 400 mg을
1일 1회 저녁식
후 복용

Doxofylline 액시마 정 정제 400 mg/T

1회 1정씩 1일
2~3회 투여

구역, 구토, 상복부
통증, 소화불량, 가
슴쓰림, 두통, 어지
럼증, 떨림, 호흡곤
란, 빈맥, 기외수축,
자극과민증, 불면증,

아미노필린 참조
아미노필린
참조

금기

본제 또는 타
크산틴유도체
과민증, 급성
심근경색, 저
혈압, 수유부



Phosphodiesterase 4 (PDE4) 억제제

Roflumilast 닥사스 정 정제 500 μ g

식사와 관계없이
1일 1정

과혈당증, 단백뇨

체중감소, 식욕감소, 불면, 두통, 설사, 구역, 복통, 과민반응, 불안, 떨림, 어지러움, 심계항진, 위염, 구토, 위·식도 역류성 질환, 소화불량, 발진, 근육연축 및 근쇠약, 근육통, 등통증, 권태감, 무력증, 피로, 여성형 유방증, 우울증, 신경과민, 미각이상, 기도 감염(폐렴 제외), 혈변, 변비, 감마글루타밀전이 효소 상승, 아스파르테이트 아미노산전이효소 증가, 두드러기, 혈중 크레아티닌포스포키나제 증가

금기

본제 주성분 또는 첨가제 성분 과민증, 중등증 또는 중증 간장애 환자, 중증 면역학적 질환, 중증 급성 감염성 질환, 암 화학, 면역억제제 투여중인 자, 점막성 감염, 유행성 심부전, 자살 관념이나 행동과 관련된 우울증 기왕력자, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해 효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등 유전질환자



신중투여

경증 간장애, 저체중, 정신 질환 또는 기왕력자, 정신과적 사건을 일으킬 우려가 있는 의약품 투여자

금기

부데소니드 또는 포르모테롤 또는 유당 과민증, 6세 미만

신중투여

이전의 전신스테로이드요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 어떤 이유라도 있는 경우



흡입 스테로이드/지속성 베타2-작용제 복합제

Budesonide 심비코트 흡입제 80/4.5 μ g/dose
+ 터부헬러 (DPI) 60 doses/ea
Formoterol 160/4.5 μ g/dose 60 doses/ea
120 doses/ea
320/9 μ g/dose 60 doses/ea

1회 1~2 doses
씩 1일 2회 흡입
1회 1~2 doses
씩 1일 2회 흡입
1회 1 dose
씩 1일 2회 흡입
(중증천식, COPD)
1일 최대
Formoterol 용
량 36 μ g

두통, 동요, 불안, 신경질, 오심, 수기, 수면장애, 미각장애, 동계, 빈맥, 심방세동, 심실상빈맥, 기외수축, 협심증, 혈압, 변동, 진전, 근경련, 구강인두 칸디다 감염, 인후의 경미한 자극, 기침, 쉼 목소리, 기관지경련, 타박상, 피진, 두드러기, 소양증, 피부염, 혈관부종, 저칼륨혈증, 고혈당, 전신적인 코르티코스

					테로이드 효과에 의한 증후 또는 증상 (부신기능의 저하 포함), 우울, 행동장애	에는 이 약으로 전환할 때 주의	
Futicasone + Salmeterol	세레타이드 디스커스	흡입제 (DPI)	100/50 μ g/dose 60 doses/ea	1회 1 dose씩 1일 2회 흡입(경증 천식)	순목소리, 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	금기 본 약제 성분에 과민증, 심장 부정속맥, 치료되지않은 진균, 세균 또는 결핵감염, 중등증 내지 중증의 기관지 확장증, 유당 또는 우유에 IgE 매개 알레르기 반응, 4세 미만	
			250/50 μ g/dose 60 doses/ea	1회 1dose 씩 1일 2회 흡입 (중등증 천식, COPD)			
			500/50 μ g/dose 60 doses/ea	1회 1 dose씩 1일 2회 흡입 (중증 천식, COPD)			
	세레타이드 에보할러	흡입제 (MDI)	50/25 μ g/dose 120 doses/ea	1회 2 puff 씩 1일 2회 흡입(경증 천식)			신중투여 심혈관 질환 (특히 관상동맥부전, 심장의 부정맥 및 고혈압), 고감도 신경흥분제 특이반응, 당뇨병, 갑상선 중독, 경련성 장애, 폐결핵, 치료되지 않은 저칼륨혈증
			125/25 μ g/dose 120 doses/ea	1회 2 puff 씩 1일 2회 흡입(중등증 천식, COPD)			
			250/25 μ g/dose 120 doses/ea	1회 2 puff 씩 1일 2회 흡입 (중증 천식, COPD)			
전신 스테로이드제							
Prednisolone	소론도 정 니소론 정	정제	5 mg/T	5~50 mg을 1~4회로 분할 복용	부종, 나트륨저류, 칼륨손실, 저칼륨알칼리혈증, 울혈성 심부전, 고혈압, 근무력증, 대퇴골 및 상완골 말단의 무균성 괴사, 스테로이드성 근병증, 골다공증, 척추압박골절, 관절통, 간효소증가, 구역, 구토, 식욕부진, 식욕항진, 소화성 궤양, 궤장염, 궤양성식도염, 창상치유 지연, 안면 홍반, 발한이상, 점상출혈, 반상출혈, 자반, 여드름, 다모, 탈모, 색소침착, 경련, 현기증, 두통, 불면, 우울증, 쿠싱증후군, 월	금기 본 약제 또는 프레드니손 과민증, 전신진균 감염, 단순/대상포진, 수두, 생백신 투여환자	
Methyl prednisolone	메드롤 정	정제	4 mg/T 16 mg/T	증상에 따라 초기용량으로 1일 4~48 mg을 1~4회로 분할 복용			
	솔루-메드롤 주	주사제	125 mg/vial 500 mg/vial	1일 125~250 mg을 1~4회 분할하여 30분에 걸쳐 정맥주사			
						신중투여 유효 항균제가 존재하지 않는 감염증, 소화성 궤양, 단순 포진성 각막염, 정신병, 결핵질환, 후방백내장, 녹내장, 고혈압, 중증무기력증, 고령자	



경이상, 소아성장억
제, 부신기능부전,
백내장, 녹내장, 망
막장애, 안구돌출

VII 흡입제 사용법 및 부록

벤토린[™] 에보말린[™] 사용설명서



1. 흡입구의 뚜껑을 열고 그림과 같이 흡입구가 아래쪽으로 가도록 쥐고 3~4회 흔들립니다.



2. 천천히 숨을 끝까지 내쉰 후,



3. 약물이 입 밖으로 새어 나가지 않도록 흡입구를 양 입술로 물고 그림과 같이 흡입기 윗부분을 세게 누르면서 동시에 천천히 깊게 숨을 들이마십니다.

*** 이때 흡입기를 누름과 동시에 숨을 들여마셔야 약물이 제대로 폐에 들어갈 수 있게 됩니다.**

1 --- 2 --- 3 --- 4 ---
5 --- 6 --- 7 --- 8 ---
9 --- 10 ---



4. 흡입기를 입에서 떼고, 입을 다물고 될 수 있는 한 오랫동안 숨을 멈추었다가



5. 천천히 숨을 내쉽니다.
한번 더 흡입을 해야 할 때는 약 30초간의 간격을 두고 위 동작을 반복합니다.
사용 후에는 뚜껑을 닫으십시오.

2



흡입구를 엽니다.

3



스피리바 캡슐을 흡입기 중앙에 넣습니다.

4



흡입구를 "딱" 소리가 날 때까지 닫습니다.

1



흡입기 뚜껑을 엽니다.

**Check한 부분을
중점적으로 복약지도 해 주십시오.**

처음 사용자 ☒ yes

처음 사용하는 분에게는 모든 과정을 복약지도 해주세요.

5



녹색의 천공 단추를 눌렀다가 놓아 캡슐에 구멍을 뚫습니다.

스피리바® 사용방법

(티오프로피움) Check List

10



흡입구를 열어 캡슐을 버립니다.

흡입기(핸디헬러)의 청소방법



- 1 핸디헬러는 한 달에 한 번 청소합니다.
- 2 흡입기 뚜껑 및 흡입구를 깨끗이하고, 천공버튼을 들어 올려서 움직임을 가동하십시오.
- 3 따뜻한 물로 핸디헬러를 헹구어 남아있는 약물 가루를 제거하십시오.
- 4 남아 있는 물을 깨끗한 수건에 털어내고, 흡입기 뚜껑, 흡입구 몸체는 알린 채로 두어 공기 중에서 건조시킵니다.
- 5 핸디헬러를 완전히 건조시키는 데 24시간이 소요되므로, 사용 후 직후에 청소를 하여 다음 사용할 때 건조가 충분히 되도록 합니다.

6



숨을 모두 내쉽니다.

9



흡입구를 물고 숨을 길게 들어 마십니다. 입을 떼고 5~10초간 숨을 참은 후 천천히 내쉽니다.

8



다시 한 번 숨을 모두 내쉽니다.

7



흡입구를 물고 숨을 길게 들어 마십니다. 입을 떼고 5~10초간 숨을 참은 후 천천히 내쉽니다.

☒ yes 스피리바® 핸디헬러를 잘 사용하고 계십니다. 계속 사용법에 따라 흡입하세요.

서울시 중구 남대문로 5가 68A-11 연세재단 세브란스 빌딩 1층 (000-753) 한국 비탈거 인제약품(주)
http://www.bltr.co.kr TEL. 080-222-0110 2010-12-SPI+08-PA-343

SPIRIVA®
(tiotropium)

Life. To be continued. 



SPIRIVA[®] Respimat[®] 사용방법

(tiotropium) Soft Mist[®] Inhaler

카트리지를 스피리바 레스피맷 흡입기에 끼우는 방법



초록색 뚜껑(A)을 닫은채로 안전 손잡이(E)를 누르고 투명 몸체(F)를 빼내십시오.



카트리지(G)를 박스 안에서 꺼내십시오.

카트리지의 좁은 부분의 끝을 딸깍 소리가 날때까지 흡입기로 밀어 넣으십시오.



확실히 들어갔는지 확인하기 위해 평평한 바닥에 카트리지를 놓으시고 부드럽게 위에서 아래로 눌러 주십시오.

카트리지가 흡입기 안에 한번 들어가면 다시 빼내지 마십시오.



투명 몸체(F)를 다시 끼우고, 한번 끼운 것은 다시 빼내지 마십시오.

스피리바 레스피맷을 맨 처음 사용 하실 때 준비사항



초록색 뚜껑(A)이 닫혀있는지 확인하시고, 스피리바 레스피맷을 똑바로 세워서 잡으십시오.

투명 몸체(F)를 라벨에 있는 빨간색 화살표가 가리키는 방향으로 딸깍 소리가 날때까지 반 바퀴 돌리십시오.



초록색 뚜껑(A)을 열어서 충분히 뒤로 젖히십시오.



스피리바 레스피맷을 땅으로 향하게 하여 약제 방출 단추(D)를 누르신 후 초록색 뚜껑(A)을 다시 닫으십시오.

5,6,7번의 과정을 하얀색 분사물이 보일때까지 반복하십시오. 흡입기가 잘 준비되어 있는지 여부를 확실하게 하기 위해, 다시 5,6,7번의 과정을 3번 더 반복하십시오.



이제 스피리바 레스피맷을 사용할 준비가 끝났습니다.

지금 반복하신 과정들은 스피리바 레스피맷 사용횟수에 영향을 미치지 않습니다. 이 준비 과정을 마친 후에도 흡입기 안에는 30회(60번) 사용할 수 있는 충분한 양이 들어 있습니다.

만약 한번이라도 사용하시고 난 후 7일 동안 사용하지 않으셨다면, 스피리바 레스피맷을 땅으로 향하게 하여 약제 방출 단추를 누르십시오.

만약 한번이라도 사용하시고 난 후 21일 동안 사용하지 않으셨다면 5번에서 7번 과정을 진행하여 약물이 분사되는 것을 확인하시고, 그 후 5번에서 7번 과정을 3번 더 반복하십시오.



SPIRIVA[®] Respimat[®] 사용방법

(tiotropium) Soft Mist[®] Inhaler

스피리바 레스피맷 사용법

스피리바 레스피맷은 1일 1회 사용하고, 1회 사용하실 때 2번을 들이마시도록 되어있습니다.



1 약물이 우연히 분사되는 것을 예방하기 위하여, 초록색 뚜껑(A)이 닫혀있는지 확인하시고 스피리바 레스피맷을 똑바로 세워서 잡으십시오.
투명 몸체(B)를 라벨에 있는 빨간 색 화살표 방향으로 딱딱 소리가 날 때까지 반 바퀴 돌리십시오.



2 초록색 뚜껑(A)을 충분히 젖혀서 여십시오. 천천히 그리고 깊게 숨을 내시고 통풍관(C)을 제외한 마우스피스를 입술로 꼭 무십시오. 스피리바 레스피맷을 목구멍의 뒤쪽으로 향하도록 하십시오. 숨을 입으로 천천히 그리고 깊게 들이쉬면서 약물 방출 버튼(D)을 누르고 할 수 있는 최대한 천천히 숨을 들이십시오. 10초 정도 또는 편안할 정도로 숨을 참고 계십시오.

3 1, 2번의 과정을 한번 더 진행하십시오.

다시 스피리바 레스피맷 흡입기를 사용하실 때까지 초록색 뚜껑(A)을 잘 닫아 두십시오.

언제 새 스피리바 레스피맷을 사용할까요?



스피리바 레스피맷 흡입기는 30일 분량(60번)이 들어있습니다. 약물 표시기를 통해 대략적으로 몇 회 더 사용할 수 있는지를 확인하실 수 있습니다.

약물 표시기의 화살표가 빨간 색 구역에 들어가게 되면 대략적으로 7일 정도(14번 분량) 사용 분량이 남았다는 것을 의미합니다.

이때에는 새로운 스피리바 레스피맷을 처방 받아 구비해 놓으셔야 합니다.

약물 표시기가 빨간 색 구역의 맨 끝으로 가게 되면(30일, 60번 분량이 사용되었다는 의미입니다) 스피리바 레스피맷 흡입기가 비었다는 것을 뜻하여 자동적으로 잠금상태가 되어 이때에는 투명 몸체가 더 이상 들어가지 않게 됩니다. 한번 사용한 스피리바 레스피맷은 약물이 남아 있더라도 최초 사용 후 3개월이 경과하였으면 사용하실 수 없습니다.

아래의 상황을 참고하세요.

상 황	이 유	해 결 법
투명 몸체가 쉽게 들어가지 않을 경우	1) 스피리바 레스피맷이 이미 사용할 준비가 되어 있는 상태일 수 있습니다. 2) 이미 30일 이상을 사용해서 자동적으로 잠금현상이 일어났을 수 있습니다.	1) 스피리바 레스피맷을 지금 상태에서 그냥 사용하실 수 있습니다. 2) 새로운 스피리바 레스피맷을 사용하셔야 합니다. 자동적으로 잠금현상이 일어났을 수 있습니다.
약물 방출 단추가 잘 눌러지지 않을 경우	투명 몸체가 들어가지 않은 상태일 수 있습니다.	투명 몸체를 딱 소리가 날때까지 반바퀴 정도 빨간색 화살표 표시대로 돌리십시오.
투명 몸체를 돌린 후 다시 제자리로 돌아오는 경우	투명 몸체가 충분히 돌려지지 않았을 수 있습니다	투명 몸체를 딱 소리가 날때까지 반바퀴 정도 빨간색 화살표 표시대로 돌리십시오.
투명 몸체를 돌릴 때, 딱 소리가 난 후에도 더 들어가는 경우	약물 방출 단추가 눌러져 있거나 투명 몸체를 너무 많이 돌렸을 수 있습니다.	초록색 뚜껑이 닫혀 있는 상태로 딱 소리가 날때까지 반 바퀴만 돌리십시오.



온브리즈® 브리즈헬러 사용방법

온브리즈® 브리즈헬러는 1일 1회 사용합니다

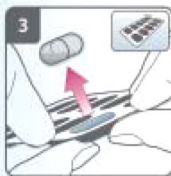


브리즈헬러의 뚜껑을 위로 당겨 분리한다.



브리즈헬러 열기

브리즈헬러를 단단히 잡고 흡입구를 젖혀서 브리즈헬러를 연다.



캡슐 준비

흡입하기 직전에 마른 손으로 캡슐을 블리스터에서 꺼낸다.



캡슐 넣기

캡슐을 브리즈헬러의 캡슐 챔버에 넣는다.
캡슐을 흡입구에 직접 넣어서는 안 된다.



브리즈헬러 닫기

"딱" 소리가 나도록 브리즈헬러를 닫는다.



캡슐 뚫기

브흡입구가 위를 향하도록 브리즈헬러를 잡고, 양쪽의 버튼을 동시에 완전히 눌러 캡슐을 뚫는다. 이 동작은 단 한번만 한다.
캡슐이 뚫릴 때 "딱" 소리가 나야 한다.

Once Daily
onbrez
breezhaler
indacaterol inhalation powder

세레타이드™ 디스크스™ 사용방법

- 아래에 표시되어 있는 각 부분의 이름을 확인하고 다음 지시에 따라 사용하십시오.



1. 손잡이를 이용하여 '딱' 소리가 날때까지 몸체를 돌립니다.



2. 그림과 같이 흡입구와 작동레버가 나옵니다. 이 작동레버를 오른쪽으로 '딱' 소리가 날 때까지 돌립니다.



3. 디스크스를 입에 물고 한번에 빠르게 들이마십니다.



4. 흡입하고 나면 손잡이를 원래 상태로 돌려서 닫습니다.

주의) 그림 2. 작동레버를 오른쪽 끝까지 돌리면 흡입구가 열려있는 것을 볼 수 있습니다. 이 때 포낭 속의 분말이 흡입구 부분에 위치하게 되고, 들이마시면 약이 폐로 들어가게 됩니다. 작동레버를 당긴다고 해서 약이 자동으로 분사되는 것은 아닙니다.

※ 흡입한 후에는 반드시 물로 입안을 행구어 내거나 양치질을 해야합니다.

심비코트 사용 설명서

1. 돌려서 뚜껑열기

심비코트의 뚜껑을 돌려서 열도록 합니다.



2. 약물 준비하기

왼손은 몸체를 똑바로 세워 잡고 오른손으로 **빨간** 부분을 잡아 **오른쪽**으로 끝까지 돌린 후 다시 **왼쪽**으로 딱 소리가 날 때까지 돌립니다. (처음 사용시에는 오른쪽 끝까지 돌아가 있습니다.)



3. 세게 흡입

숨을 내쉬는 후에 흡입구를 입에 물고 세게 흡입한 후, 숨을 5초간 참습니다.



4. 돌려서 뚜껑닫기

심비코트의 뚜껑을 돌려 닫습니다.



이것만은 꼭! 알아두세요

▶ 마우스를 들고 숨을 내쉬지 말아 주십시오.

▶ 심비코트를 흔들 때 나는 소리는 방습제 소리이므로 터부렐러에 남아있는 약물과는 관계가 없습니다.

▶ 용량표시창 숫자는 20회 단위로 바뀝니다.

▶ 사용시 적색 바탕이 나타나기 시작하면 병원에 가셔서 처방을 받으시고 새 제품을 준비하십시오.

▶ 0표시가 가운데에 나타나면 약물이 없음을 의미합니다.



MEMO

심비코트

아침

외 흡입

저녁

외 흡입

숨이 잘 경우 추가

외 흡입

AstraZeneca

서울시 강남구 테헤란로 942-10 제1 2층 11호 TEL: 02-2188-0800 / FAX: 02-2188-0852 www.symbicort.com www.AstraZeneca.co.kr
* 보다 자세한 사항은 아스트라제네카(주) (TEL: 02-2188-0800)로 문의하시기 바랍니다.

참고문헌

1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:153-161.
2. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
3. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968.
4. Kim SH, Lee YD, Lee JY, Cho Y, Na DJ, Han MS. The role of FEV₆ in the diagnosis of obstructive airway disease for the old age. *J Korean Geriatr Soc* 2006;10:125-140.
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;135:991-998.
6. Bellia V, Sorino C, Catalano F, et al. Validation of FEV₆ in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax* 2008;63:60-66.
7. Vandervoort J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV₁/FEV₆ and FEV₆. *Eur Respir J* 2006;27:378-383.
8. Melbye H, Medbø A, Crockett A. The FEV₁/FEV₆ ratio is a good substitute for the FEV₁/FVC ratio in the elderly. *Prim Care Respir J* 2006;15:294-298.
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. *Intern Med* 2011;50:87-93.
10. Morris ZQ, Huda N, Burke RR. The diagnostic importance of a reduced FEV₁/FEV₆. *COPD* 2012;9:22-28.



용어정리



진료지침에서 사용한 용어 및 그에 상응하는 동의어

지침용어	의학용어 5판	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	만성폐쇄성폐질환	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	의학용어 5판	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		
베타-2작용제	베타-2작용제	beta-2 agonist			
베타차단제	베타차단제	beta blocker			
벤투리 마스크		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		
소기도 질환	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	용량 반응		
위험인자		risk factor			
이환율	이환율, 이환	morbidity			
잔기량	잔기량, 남은공기량	residual volume			
장애보정생존년		DALY (disability-adjusted life year)	장애보정생존년		
정량흡입기	계량흡입기	meter-dose inhlaer	정량흡입기		
정신사회적 중재		psychosocial intervention	정신사회적 중재		
중재	중재	intervention			

지침용어	의학용어 5판	영어	동의어1	동의어2	동의어3
증식		hyperplasia			
지속성항콜린제	지속성무스카린대항제	LAMA	흡입용 지속성 항콜린제		
지속성베타작용제	지속성베타작용제	LABA	흡입용 지속성 베타-2 교감신경항진제		
총폐용량	총폐용량, 온허파용량	total lung capacity			
최대호기유량	최대날숨유량	peak expiratory flow	최대호기유량		
추가요법		add-on therapy	추가요법		
코크란 리뷰		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	



2014년 개정 지침과 2012년 지침의 차이점



2014년 개정 지침과 2012년 지침의 차이점

2014년 개정 지침은 2012년 지침과 달리 아래와 같은 내용을 보완하여 새롭게 개정하였다.

2012년 지침					2014년 지침					비고
쪽	소제목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소제목	단락	줄	개정 후 문장	
3	COPD의 정의와 개관	1	2	흡연이 가장 중요한 원인이지만 직업적 노출 ...	3	COPD의 정의와 개관	1	3	만성 염증의 가장 중요한 원인은 흡연이지만 직업적 노출 ...	수정
3	COPD의 정의와 개관	3	1-2	흡연이 COPD의 가장 중요한 원인이지만 직업성 유해기스 노출, 실내 공기 오염, 감염 등에 의해서도 발생할 수 있다	3	COPD의 정의와 개관	3	1-2	바로위에서 언급된 내용으로 삭제해도 좋을듯 함.	삭제
3	COPD의 정의와 개관	3	7	경우도 있다. (emphysema predominant type).	3	COPD의 정의와 개관	3	6	경우(emphysema predominant type)도 있다.	추가
4	COPD의 유병률	1	1	약 2억 천만 명이	4	COPD의 유병률	1	1	약 2억 천만명(210 million)이	
4	1. COPD의 유병률	4			4	1. COPD의 유병률	4	3	마지막줄 추가) 2009년 한국 건강보험심사평가원 자료에 의하면 총 192,496명이 COPD로 치료받고 있었으며 평균 연령은 69.3세, 이중 남성이 63.1%를 차지하였다. (Kim et al, Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea, INT J TUBERC LUNG DIS 18(6) in press)	문구 및 참고문헌 추가됨
5	4. COPD로 인한 부담 1) 경제적 부담	1	2	직접 의료비용으로 지출되었다.	5	4.COPD로 인한 부담	1	2-3	지출되었으며 일반당 의료비용은 2009년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 약 323만원에 달하며 최근 급격히 증가하고 있다.(Kim et al, Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea, INT J TUBERC LUNG DIS 18(6) in press)	문구 및 참고문헌 추가됨
5	2) 사회적 부담	2	1	DALY	5	2) 사회적 부담	1	1	DALYs	추가
7	2) 직업성 분진과 화학물질	1	1	직업성 노출 물질들(유기물, 무기물, 화학물질, 가스나 매연 등)도 위험인자이다. 최근보고에	7	2) 직업성 분진과 화학물질	1	1	위험인자이다. 스위스의 SAPALDIA 코호트연구(18-62세, 4,267명)에서 중등도이상의 COPD가 이러한 직업적노출 정도와 관련이 있음을 보여주었다. 최근 보고에...(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 RespirCrit Care Med 2012;185:1292-300)	문구 및 참고문헌 추가

2012년 지침				2014년 지침				비고		
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소재목	단락	줄	개정 후 문장	비고
8	8. 호흡기 감염	1	1	어린이 시절의 심한 호흡기 감염은 성인이 되었을때 폐기능 저하와 호흡기 증상 발생과 연관성이 있다	8	8. 호흡기 감염	1	1	유럽 호흡기 건강조사에 전식이 없는 20-44세 환자 4,636명을 대상으로 실시한 코호트연구(1차 1991-1993, 2차 1999-2002)에서 어린 시절의 심한 호흡기 감염은 성인이 되었을 때 폐기는 저하와 호흡기 증상 발생과 연관성이 있음을 보여주었다.	추가
8	3) 실내 외 대기 오염			도시의 높은 공기 오염 물질들도 폐질환자에게 악영향을 초래할 수 있다. 자동차 매연과 같은 석유 연소 물질에 의한 공기 오염은 폐기는 감소를 초래할 수 있다	13	참고문헌		52번	(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;187:721-7)	참고문헌 추가
10	2) 가스교환 장애	1	2	호흡일 증가	10	2) 가스교환 장애	1	2	호흡일(work of breathing) 증가	추가
11	참고문헌	12번		in press	11	참고문헌	12번		Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Jun;18(6):737-43	PubMed 등록됨
17	요점	1	1	COPD를 의심해야 하는 경우는 흡연력과 호흡곤란, 기침, 가래가 있으면서 나이가 40세 이상인 경우이다.	17	요점	전체	1	COPD를 의심하는 경우는 40세 이상의 성인에서 흡연 등 위험인자에 노출된 적이 있으면서 호흡곤란, 기침, 가래를 만성적으로 동반하는 경우이다.	수정
17	요점	전체	2	폐활량측정법이 필요하다.	17	요점	전체	2	폐활량측정이 필요하다.	삭제
17	요점	전체	3	COPD를 치료하는 데 폐기능과 호흡곤란 정도 그리고 악화력을 평가	17	요점	전체	3	COPD치료를 위해 폐기능, 호흡곤란정도 및 악화력을 평가	
17	요점	전체	5	COPD 환자는 타 질환을 동반하는 경우 예후가 나쁘기 때문에 심혈관질환, 골다공증, 우울증, 폐암 등이 있는지 평가한다.	17	요점	전체	5	COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암등의 타 질환 동반시에 불리한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.	수정
17	진단	1	1-2	COPD를 의심해야 하는 경우는 흡연력과 함께 호흡곤란, 기침, 가래가 있으면서 나이가 40세 이상인 경우이다(표 2-1). 이런 경우 COPD를 진단하기 위해서 폐활량측정법이 필요하다.	17	진단	1	1-2	COPD는 흡연 및 위험인자 노출력이 있는 40세 이상의 성인에서 호흡곤란, 기침, 가래가 만성적으로 있는 경우 의심해야하며, 폐활량측정법으로 진단한다.	수정
17	진단	1	3	있다고 하고 기류제한을 보이는 질병은 COPD가 대표적이며 그 외 전식, 결핵성폐파괴, 기관지확장증 등이 있다.	17	진단	1	3	있다고 할수 있는데, COPD가 기류제한이 있는 대표적인 질환이지만, 전식, 결핵성폐파괴, 기관지확장증에서도 보일 수 있다.	
17	진단	1	4	COPD를 진단할 때 엄밀하게는 기관지확장제를 흡입한 후 폐활량측정법을 하여 기류제한 유무를 확인한다.	17	진단	1	4	COPD 환자의 정확한 진단은, 기관지확장제를 흡입한후 폐활량을 측정하여, 기류제한 유무를 확인 한다.	

2012년 지침				2014년 지침				비고	
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소재목	단락		줄
17	진단	2	1	기관지확장제 기역성 검사는 전에 생각하였던 것과는 달리 기역성 정도가 전식과 개별 진단하거나 치료반응을 예측하는데 별로 도움이 되지 않는다.	17	진단	2	1	기관지확장제 기역성 검사는 이전의 생각과는 달리, 기역성 정도가 전식과의 개별 진단이나 치료반응을 예측하는데 별로 도움이 되지 않는다.
17	진단	3	2	방법이 있다. 본 지침에서는 이 비가 0.70 미만으로 정의한다.	17	진단	3	2	방법이 있는데 본 지침에는 0.70미만으로 하는 방법으로 정의한다.
17	증상	1	2	이런 증상이 어떤 질병 때문에 생기게 되었는지 찾기 위해 검사를	17	증상	1	2	이런 증상의 원인 질환을 진단하기 위해 검사를
17	증상	1	2-3	어떤 COPD 환자는 기침과 가래가 기류제한이 생기기 수년 전 먼저 발생한다. 반면, 어떤 환자는 기침이나 가래 없이 기류제한만 발생하기도 한다.	17	증상	1	2-3	COPD 환자에서 기침과 가래가 기류제한보다 수년전에 먼저 발생하는 경우도 있고, 일부 환자에서는 기침이나 가래없이 기류제한만 발생하기도 한다.
17	증상	1	4	환자들은 상기 증상 때문이거나 아니면 급성 악화	17	증상	1	4	환자들은 기침 가래 등의 증상때문에 혹은 호흡곤란의 급성악화
17	COPD를 의심해야 하는 지표	표2-1		흡연, 분진, 가스노출력	17	1. 진단증상	표2-1		흡연 분진, 가스 노출력
17	COPD를 의심해야 하는 지표	표2-1			17	1. 진단증상	표2-1		현재 흡연력 또는 과거 흡연력
17	COPD를 의심해야 하는 지표	표2-1			17	1. 진단증상	표2-1		특히 COPD 형태력
18	2) 기침	1	2	나중에는	18	2) 기침	1	2	시간이 경과하면
18	2) 기침	1	2-3	기침할 때 가래가 있기도 하지만 없기도 하다. 어떤 경우 상 당히 기류제한이 있는데도 기침이 없기도 하다.	18	2) 기침	1	2-3	기침할 때 가래가 동반되기도 한다. 일부 환자에서 상당한 기류제한에도 불구하고 기침증상이 없는 경우도있다.
18	3) 가래	1	1	COPD 환자는 흔히 기침한 후에 소량의 끈끈한 가래가 나온 다.	18	3) 가래	1	1	COPD 환자에서 흔히 기침한 후에 소량의 끈끈한 가래가 등 빈된다.
		1	2	증상은 구별할 필요가 있다.			1	2	증상은 구별되어야 한다.
		2	1	또 구별할 질병으로는 가래가 다량으로 아주 많은 경우 기관지확장증이 있는지 확인하는 것이 좋다.			2	1	또한 가래가 아주 많은 경우 기관지확장증 유무를 확인하는 것이 좋다.
		3	2	있고 그렇지 않아서 기류제한이 없는 경우도 있다.			3	2	있고, 기류제한이 없는 경우도 있다.

2012년 지침				2014년 지침				비고		
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소재목	단락	줄	개정 후 문장	
18	4) 천명과 흉부 압박 감	1	1	천명은 가슴에서 췌췌거리는 소리를 말하며 목에서 들리기도 한다.	18	4) 천명과 흉부 압박 감	1	2	가슴에서 췌췌거리는 소리를 천명이라고 하는데 목에서 들리기도 한다.	
		2	1	흉부 압박감은 흔히 운동한 후 에 오며 정확한 부위를 알기 어렵다.			2	1	흉부 압박감은 흔히 운동한 후 또는 새벽이나 아침에 오며 정확한 위치를 알기 어렵다.	문구 추가
		1	1	이런 증상이 있으면 예후가 나쁘므로	18	5) 중증 COPD의 추가적인 특징	1	1	이런 증상이 있으면 예후가 나쁘기 때문에	
		2	2	다른 질환(예: 결핵, 폐암)이 함께 있기 때문일 수도			2	2	다른 질환(예: 결핵, 폐암)이 동반되어 있기 때문일 수도	
19	2. 병력	1	1	COPD가 의심되는 환자에 대해서 병력 청취를 자세히 해야 한다	19	2. 병력	1	1	COPD가 의심되는 환자의 병력 청취를 자세히 해야 한다.	
22	3. 악화 위험 평가	1	4	또한, 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 경우도 고위험으로 분류한다.	22	3. 악화 위험 평가	2	4	또한, 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 경우 년 1회라도 고위험으로 분류한다.	문구 추가
23	5. COPD 중합 평가	그림 2-3	4	지난 해에 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 경우이다.	23	5. COPD 중합 평가	그림 2-3	4	지난 해에 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.	문구 추가
23	5. COPD 중합 평가	그림 2-3	표	≥2	23	5. COPD 중합 평가	그림 2-3		≥2 또는 입원할 정도로 심한 악화 ≥1	추가
24	2) 폐용적 과 폐확산능	1	2	air trapping	24	2) 폐용적 과 폐확산능	1	2	Air trapping	대문자 수정
24	III. 천식 및 COPD의 중복증후군	6		천식 및 COPD의 중복증후군 (Overlap Syndrome of Asthma and COPD)	25	III. 천식 및 COPD의 중복증후군			천식 및 COPD의 중복증후군 (Asthma COPD Overlap Syndrome- ACOS)	전체내용 수정
29	요점	표	근거표 1-10번		35	요점	표		모두삭제	
29	요점	6		다균 환자에서 흡입지속성항콜린제 또는 흡입24시간지속성 베타-2작용제를 처방하거나 ICS/LABA 복합제를 처방하는 중에도	35	요점	6		다균 환자에서 흡입지속성항콜린제, 흡입 24시간지속성 베타-2작용제, ICS/LABA 복합제 또는 흡입지속성 베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제를 처방하는 중에도	
30	1. 기관지 확장제	표(1-4 단락)	근거표 1, 2, 3, 4		36	1. 기관지 확장제	표		삭제	

2012년 지침				2014년 지침				비고
쪽	소재목	단락	줄	쪽	소재목	단락	줄	
개정 전 문장				개정 후 문장				
30	1. 기관지 확장제	표 (5단락)		36	1. 기관지 확장제	표	전체 삭제	
<ul style="list-style-type: none"> • 나곤 환자에서 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성 베타-2작용제를 사용하는 중에 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성 베타-2작용제 포함)를 병용한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함, 근거표 5). 				<ul style="list-style-type: none"> • 나곤과 다곤 환자에서 기관지확장제 초기 선택할 때 흡입 24시간지속성베타-2작용제 Indacaterol과 흡입지속성항콜린제 Tiotropium 약제를 사용할 수 있다. 약제간 우열은 없으므로 환자의 선호도와 부작용을 고려하여 약물을 선택한다(근거수준: 높음, 권고강도: 중간, 근거표 1). • 나곤과 다곤 COPD 환자에서 흡입항콜린제 중 Tiotropium, Acridinium과 Glycopyrronium 약제를 일차 약제로 권고한다. (근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 2). • 흡입지속성항콜린제와 흡입24시간지속성베타-2작용제 병용치료가 흡입지속성항콜린제 또는 흡입24시간지속성 베타-2작용제 단독치료보다 폐기능과 증상개선에 효과적이다. (근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 3). 				문구추가
30	1. 기관지 확장제	표 (5단락)		36	1. 기관지 확장제	표 (5단락)		
30	1) 소개	1	7	36	1) 소개	1	7	
30	1) 소개	2	3	36	1) 소개	2	3	삭제
31	1) 소개	3	3	36				
31	2) 베타-2 작용제 (1) 작용 기전 및 효과	1	6	37	2) 베타-2 작용제 (1) 작용 기전 및 효과	1	5	
31-2	(3) 부작용	1	6	37	(3) 부작용	1	5-6	새문구추가

2012년 지침				2014년 지침				비고
쪽	소재목	단락	줄	쪽	소재목	단락	줄	
개정 전 문장				개정 후 문장				
32	3) 항콜린제 (1) 작용기전 및 효과	1	4	37	3) 항콜린제 (1) 작용기전 및 효과	1	4	흡입지속성항콜린제는 약제에 따라 12시간 또는 24시간 이상이다. Acclidinium은 적어도 12시간 이상의 작용시간을 가지고 있으며, tiotropium과 glycopyrronium은 24시간 이상의 작용시간을 가지고 있다.
32	3) 항콜린제 (1) 작용기전 및 효과	2	3	38	3) 항콜린제 (1) 작용기전 및 효과	2	3	다른 대규모 연구에서 tiotropium과 salmeterol보다 급성악화의 빈도를 유의하게 감소시켰다 ^{142,143} . Acclidinium 1일 2회 오버는 중증증 혹은 중증 COPD 환자에서 위약에 비하여 폐기능, 건강 상태와 호흡근력의 개선을 보이며, 400 ug 1일 2회 오버가 200 ug 1일 2회 오버보다 좀 더 나은 위험대비 효과를 보인다. 또한 acclidinium은 tiotropium과 비슷한 수준의 안정성과 효과가 있다. Acclidinium ¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ 과 glycopyrronium ¹⁴⁸⁻¹⁵² 은 폐기능과 호흡근력의 개선은 tiotropium과 비슷한 효과를 보이고 있지만 다른 지표들에 대해서는 많은 연구가 없다.
32	(3) 부작용	1	4-5	38	(3) 부작용	1	4-5	메타분석에서 tiotropium 약물은 Handihaler가 아닌 RespiMat 용기를 이용하는 경우 유의하게 사망률 증가와 관련이 있다고 보고하였다 ²⁸ . 하지만, TIOSPIR 연구에서 tiotropium dry powder inhaler와 비교하여 RespiMat soft mist inhaler를 통한 tiotropium의 사용은 사망률과 급성악화의 빈도에서 차이를 보이지 않았다 ¹⁵³ .
33	5) 기관지 확장제 병합요법	1	6-7	39	5) 기관지 확장제 병합요법	1	4-11	흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 같이 사용하는 경우 단독 사용 시보다 FEV ₁ 증가, 호흡근력의 감소와 삶의 질 향상을 보였지만, 급성악화를 감소시키지는 못하였다 ^{51,145} . Glycopyrronium과 indacaterol 복합제 (QVA149)는 중증도 이상의 COPD환자에서 흡입항콜린제를 사용한 환자보다 호흡근력, 삶의 질과 폐기능의 개선을 나타내었지만 ¹⁵⁷ , 급성악화의 예방 효과에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 상태이다 ¹⁵⁸ . 중증증 이상이면서 자년 한해동안 급성악화가 없었던 COPD환자에서 QVA149는 고용량의 ICS와 LABA 복합제와 비교하여 폐기능 개선에 더 효과적이었으며, 부작용은 비슷하였다 ¹⁵⁹ .
33	2. 스테로이드	표		39	2. 스테로이드	표 내	4	COPD 환자에서 fluticasone furoate/vilanterol 복합제 사용을 고려한다(근거수준: 낮은, 권고강도: 약함, 근거표 4).
33	2. 스테로이드	표	6	39	2. 스테로이드	표	6	ICS/LABA 복합제 또는 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제 사용을

2012년 지침				2014년 지침				비고		
쪽	소제목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소제목	단락	줄	개정 후 문장	
34	2) 흡입스 테로이드와 지속기관지확장제의 병합요법				39	2) 흡입스 테로이드와 지속기관지확장제의 병합요법	1	4-5	대규모 전향적 연구에서 ICS/LABA 복합제가 위약에 비해 사망률을 의미있게 감소시키지는 못했다 ³ . 이후 시행된 메타 분석에서는 사망률 감소를 보고하였지만 향후 연구가 필요한 상태이다 ¹⁶⁰ .	문구 추가
35	4. 기타 약물 치료	표 내		• 인플루엔자(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 11)와 폐렴구균 백신(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 12)은 모든 COPD 환자에게 접종해야 한다.	41	4. 기타 약물 치료	표 내		근거표 11, 12 삭제 • COPD 환자에서 예방적 항생제는 권고하지 않는다(근거수준: 보통, 권고강도: 강함, 근거표 5).	삭제 및 추가
36	5. 각 군 환자별 약물 치료	그림 3-1		≥2	42	5. 각 군 환자별 약물 치료	그림 3-1	표 내	≥2 또는 입원할 정도로 심한 악화 ≥1	
36	5. 각 군 환자별 약물 치료	그림 3-1		4 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 경우이다	42	5. 각 군 환자별 약물 치료	그림 3-1	4	입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.	
36-37	2) 나균자	2		Indacaterol과 tiotropium의 병합요법이 tiotropium을 단독 사용한 경우에 비해 폐기능 및 증상이 호전되었다. 그러나 이들 연구는 환자의 증상이 악화되거나 급성악화가 발생한 환자를 대상으로 시행한 것은 아니며, 연구 기간도 상대적으로 짧은 제한점이 있다. Indacaterol을 사용한 군에서 기침이 더 많았다. Indacaterol과 tiotropium 병합요법과 Indacaterol 단독 약제를 비교한 연구는 현재까지 없다.	43	2) 나균자	2	2-3	흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 같이 사용하는 경우 단독 사용 시보다 FEV ₁ 증가, 호흡근력의 감소와 삶의 질 향상을 보였다. 그러나 이들 연구는 환자의 증상이 악화되거나 급성악화가 발생한 환자를 대상으로 시행한 것은 아니며, 연구 기간도 상대적으로 짧은 제한점이 있다.	삭제 및 추가
37	3) 다균자	2		1 흡입24시간지속성베타-2작용제, ICS/LABA 복합제의	43	3) 다균자	2	1	흡입24시간지속성베타-2작용제, LABA+LAMA, ICS/LABA 복합제의	
37	III 비 약물 치료	표 4		근거표 13.	44	III 비 약물 치료	표 4	4	삭제	
41	2. 육체적 활동/호흡 재활치료	1			46	2. 육체적 활동/호흡 재활치료	1	5-6	그러나 호흡재활을 통한 운동능력의 향상이 반드시 일상생활의 신체활동 증가로 전환되지는 않는다.	추가
42	(2) 영양상담	1		3-5 고칼로리 섭취가 운동능력 증가와 관련 있다는 일부 보고가 있지만 영양공급 하나만으로는 충분하지 않다 ¹⁶³ . COPD 환자에게 단백동화스테로이드의 사용은 체중을 증가시키고 체질량을 높이지만 운동능력을 향상시키는 효과는 없다.	47	(2) 영양상담	2	1-3	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 ¹⁶³ .	삭제 후 추가

2012년 지침				2014년 지침				비고					
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장				쪽	소재목	단락	줄	개정 후 문장	
42	3. 산소요법과 기계환기	표	2	근거표 14.				48	3. 산소요법과 비침습적 양압환기	표	2	삭제	제목변경 전체수정
42	2) 기계환기 기초조	전체	전체	안정된 고도중증 COPD 환자에서 비침습적 기계환기의 사용이 증가하고 있다. 주간에 고탄산혈증이 확인된 환자에서 장기산소요법과 비침습적 기계환기 병행 사용이 가능하다 ¹⁰⁹ . 이 방법은 생존율을 향상시키지만 삶의 질을 향상시키지는 못한다 ¹⁰⁹ . 그러나 COPD와 폐쇄성 수면무호흡증이 동반된 환자에서는 지속성양압환기(CPAP)사용이 생존율과 입원 위험도 모두에서 명백한 이득이 있다 ¹¹⁰ .				49	2) 비침습적 양압환기	전체	전체	COPD 환자들은 환기 부족으로 인해서 만성적인 호흡부전이 발생할 수 있다. 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 ¹ . 비침습적 양압환기는 호흡근의 만성적인 피로를 개선하고 ² , 저산소증을 동반한 야간 저환기의 빈도를 감소시킴으로써 수면 시간 및 호흡을 증가시키며 ³ , 호흡중추를 재설정시켜 주간 고탄산혈증을 개선하는 효과가 있다 ⁴ . 그러나 비침습적 양압환기가 COPD 환자들의 호흡근관, 운동 능력, 삶의 질, 기스 교환, 수면의 질, 입원률 및 생존율 등을 유의하게 개선시킨다는 명확한 임상적 근거는 없다 ^{5,6} . 최근 시행된 체계적 문헌 고찰에 따르면, 단기적으로 기스 교환 및 운동 능력을 개선하나, 장기적인 사망률, 폐기능, 운동 능력 및 기스 교환에 미치는 효과가 없으며 ¹ , 비침습적 양압환기를 야간에만 적용한 경우에도 유의한 효과가 없는 것으로 분석되었다 ⁷ . 장기산소요법과 비침습적 양압환기를 병행할 경우 주간 동맥혈 내 이산화탄소 농도, 후식시 호흡근관 및 삶의 질이 개선되고 ⁸ , 생존율이 호전될 수 있으나 ⁹ , 입원률과 폐기능에는 효과가 없는 것으로 보고되었다 ⁹ . 따라서, 안정적인 COPD 환자들에서 비침습적 양압환기를 일상적으로 적용하는 것은 권고되지 않으며, 개별 환자의 상태에 따라 결정되어야 한다 ⁹ . 동맥혈 이산화탄소의 분압이 55 mmHg를 초과하면, 기계환기 치료를 필요로 하는 심한 급성 고탄산혈증상에서, 호흡부전이 반복되는 환자들에서 선택적으로 고려될 수 있으며 ⁶ , 적절한 치료에도 불구하고 만성 고탄산혈증상 호흡부전이 지속되는 환자들에 대한 비침습적 양압환기의 적용 여부는 호흡기 전문의가 판단하여야 한다 ⁹ . COPD로 인한 만성호흡부전의 경우와 달리, COPD와 폐쇄수면무호흡이 동반된 증복후군 환자들에서는 지속성기도양압이생존률과 입원 위험도를 명확히 개선시킨다 ^{6,10} .	
49-54	참고문헌			1~137.				49	4. 수술요법	표	내		추가
								59	참고문헌				(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 6). 참고문헌 추가 (138~)

2012년 지침				2014년 지침				비고	
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소재목	단락		줄
60	4. 침습적 기계환기	2	1	일부 의건과 달리 호흡부전에 빠진 COPD 환자의 급성시망률은 COPD 이외의 원인으로 기계환기를 받고 있는 환자들보다 낮지 않다는 보고도 있다	67	4. 침습적 기계환기	2	1	일부 의건과 달리 호흡부전에 빠진 COPD 환자의 급성시망률은 COPD 이외의 원인으로 기계환기를 받고 있는 환자들보다 높지 않다는 보고도 있다
69		1	4	다른 질환에서도 흔히 나타나고, COPD와 다른 동반질환을	77		1	4	다른 동반질환에서도 흔히 나타나고, 이는 COPD와 다른 동반질환을
69		2	1	예를 들면, 심부전과 폐임에서 나타나는 호흡곤란이라든지	77		2	1	예를 들면, 심부전 또는 폐임에서 나타나는 호흡곤란이라는 삽입
70	심혈관질환	1	1	심혈관질환은 COPD의 주요 동반질환으로, 가장 흔하고 가장 중요한	77	심혈관질환	1	1	심혈관질환은 COPD의 주요 동반질환으로, 가장 흔하면서 수정
71	1) COPD 환자의 심부전 치료	1	7	비밀직하다 ¹⁴ .	78	1) COPD 환자의 심부전 치료	1	7	비밀직하다(근거수준:낮음, 권고강도: 약함, 근거표 7) ¹⁴ . 추가
72	COPD 환자의 경우 체질량지수	1	2	중증 COPD 환자의 경우 체질량지수	80	COPD 환자의 당뇨병 치료	1	2	중증 COPD 환자의 경우 당뇨병을 관리하기 위해 체질량지수 추가
72	위식도역류질환	1	2	위식도역류질환은 COPD 환자에게 흔하고 ^{18,19} 급성악화의 위험을 높이는 요인 중 하나로 추정하고 있다 ^{23,24} . 위장관질환이 흔한 우리나라에서 위식도역류 기능성을 문진하고 위내시경 등 감사를 통해 개별 진단하여 치료하는 것은 COPD 환자의 삶의 질을 향상시킬 것이다.	80	위식도역류질환	1	2	위식도역류질환은 COPD 환자에게 흔하고 ^{18,19} 급성악화의 위험을 높이는 요인 중 하나로 추정하고 있다 ^{23,24} . 우리나라 COPD 환자의 위식도역류질환의 유병률은 28%로 추정된다. 위장관질환이 흔한 우리나라에서 COPD 환자에게 위식도역류 기능성을 문진하고 위내시경 등 감사를 통해 개별 진단하여 치료하는 것은 COPD 환자의 삶의 질을 향상시킬 것이다. 추가 및 수정
73	불안과 우울증	1	2-3	심혈관질환의 과거력과 연관성이 있었다	81	불안과 우울증	1	2-3	심혈관질환의 과거력, 높은 교육 수준 및 낮은 수입, 동반질환의 개수와 연관성이 있었다 추가
73	불안과 우울증	2	1	우울증은 COPD의 주요 동반질환일 뿐 아니라 COPD 환자에게 우울증이 발생할 위험도 증가한다.	81	불안과 우울증	2	1	COPD 환자에서는 COPD가 아닌 대조군에 비해 우울증의 발생 위험도가 증가함이 알려져 있는데, 변경

2012년 지침				2014년 지침				비고		
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소재목	단락	줄	개정 후 문장	
73	불안과 우울증	3	1~	2009년 건강보험심사 청구자료(표 5-1)에서 COPD 환자의 우울증 이환율이 9%로 보고되었으나, 여러 임상연구 결과 우리나라 COPD 환자의 우울증 유병률은 17~38%로 일반인보다 높아서 ⁴²⁻⁴⁵ , COPD 환자에게 우울증이 제대로 진단되지 못하고 있음을 알 수 있다. 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 COPD Assessment Test (CAT) 결과 10점 이상을 보이고 있어서 삶의 질이 나쁘다는 것을 알 수 있다. ^{44,46} 따라서 COPD 환자에게 우울증에 대한 선별검사가 필요하며, 우울증 선별을 위해서 한글화된 8가지 도구 중 하나를 사용할 수 있다. ⁴⁷	81	불안과 우울증	3	1~	2009년 건강보험심사 청구자료(표 5-1)에서 COPD 환자의 우울증 이환율이 9%로 보고되었으나, 여러 임상연구 결과 우리나라 COPD 환자의 우울증 유병률은 17~55%로 일반인의 15.3%보다 높아서 ⁴²⁻⁴⁵ , COPD 환자에게 우울증이 제대로 진단되지 못하고 있음을 알 수 있다. COPD 환자에서 우울증의 빈도는 잦은 악화와 COPD의 중증도 등 질병과 관련 이외에도 일상 생활 수행 능력 및 사회적 능력 등과도 연관성을 보인다. 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 COPD Assessment Test (CAT) 결과 10점 이상을 보이고 있어서 삶의 질이 나쁘다는 것을 알 수 있다. ^{44,46} 2013년 발표된 국내 코호트 연구에서는 CAT 점수와 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 점수간에 유의한 상관관계가 확인되어, CAT 점수 21점 이상 혹은 활동 점수 이상의 경우 우울증을 의심해야 한다고 하였다. 또한, 최근의 메타 분석 결과는 COPD 자체가 우울증의 위험성을 1.69배 증가시키며 사망률도 1.83배로 증가 시켰음을 보여주었다. 따라서 COPD 환자에게 우울증에 대한 선별검사가 필요하며, 우울증 선별을 위해서 한글화된 8가지 도구 중 하나를 사용할 수 있다. ⁴⁷	수정 및 추가
73	COPD 환자의 불안과 우울증 치료	1	2~	COPD 환자가 불안과 우울증을 동반한 경우 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다. COPD 환자의 우울증 치료에 대해서 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다 ⁵⁰ .	81	1) COPD 환자의 불안과 우울증 치료	1	2~	COPD 환자가 불안과 우울증을 동반한 경우 다르게 치료해야 한다는 근거가 없으므로 통상의 진료지침에 따라 치료해야 한다. 최근 호흡재활 대상인 COPD 환자에서 개별화된 우울증 치료가 우울증 증상과 호흡곤란 증상 모두 유의한 호전을 보였다는 보고가 있었으며, COPD 환자의 우울증 치료에 대해서 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다 ⁵⁰ .	추가
73	불안과 우울증 환자의 COPD의 치료	1	2	일반적으로 신체 운동이 우울증에 효과가 있다는 보고가 있으므로, 호흡재활의 잠재적 효과를 강조하는 것이 좋겠다 ⁵¹ .	81	2) 불안과 우울증 환자의 COPD의 치료	1	2	일반적으로 신체 운동이 우울증에 효과가 있다고 하며, COPD 환자의 호흡재활 프로그램이 우울증으로 진단된 환자에서 유의한 호전을 가져왔다는 연구 결과도 있으므로, 호흡재활의 잠재적 효과를 강조하는 것이 좋겠다 ⁵¹ .	
74	폐임	1	3-4		82	폐임	1	3-4	폐임의 치료에만 치중하여 동반된 COPD의 발견이나 치료에 소홀하지 않도록 주의해야 한다.	새로 추가

2012년 지침				2014년 지침				비고	
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장					
쪽	소재목	단락	줄	개정 후 문장					
77	참고문헌			82	VII 기관지 확장증	전체	전체	기관지확장증 환자 중 일부에서 지속적인 기류제한이 나타나지만, COPD 환자에서 CT를 시행하는 경우가 많아지면서 이전에 발견되지 않았던 기관지확장증을 진단하는 경우가 늘고 있다 ⁷¹ . 남성 기관지확장증을 발견하는 경우는 드물지만, 경증의 권모양 기관지확장증부터 좀 더 심한 정맥류형 기관지확장증 등의 다양한 기관지확장증을 볼 수 있다. 기관지확장증이 동반된 경우 COPD 급성악화의 기간과 ⁷² 사망률이 ⁷³ 증가하는 것으로 알려져 있지만, 기관지확장증의 각 아형이 미치는 영향이 다른지는 알려져 있지 않다. 1) COPD 환자의 기관지확장증 치료 통상의 COPD 지침에 기관지확장증에 대한 일반적인 치료원칙을 추가하여 치료해야 한다. 급성악화를 예방하기 위해 정기간 경구 또는 흡입항생제를 치료하는 것이 기관지확장증이나 흡입스테로이드치료를 하는 것보다 우월한지는 확실하지 않다. 2) 기관지확장증 환자의 COPD치료 일부 환자에게는 좀더 적극적인 장기간의 항생제치료가 필요할 수 있지만, COPD는 통상적으로 치료해야 한다. 55번-73번 참고문헌 추가	새로 추가
		86							새로 추가
89	PICO 및 근거표			95	PICO 및 근거표	전체	전체		
82	1. 지침 사용 대상자	1	1	89	1. 지침 사용 대상자	1	1	지침 사용 대상자는 한국에서 COPD 환자를 진료하는 의사를 주 대상으로 하였고 정부관계자, 간호사, 의과대학생, 환자, 일반인등도 사용할 수 있다.	
84	1. 지침 보급 대상			91	1. 지침 보급 대상	2	1	유관기관: 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 보건복지부, 질병관리본부, 국회도서관, 한국호흡기장애인협회	
84	지침 개정 일시			91	지침개정 일시			전체수정	
86	진료지침의 갱신 절차			93	진료지침의 갱신 절차	1	1, 2	정기적으로 COPD 진료지침 개정위원회를 개최하여 진료지침 갱신 계획을 할 예정이다. - 매년 초 새로운 근거를 검토하여 갱신여부를 개정위원회에서 결정.	

2012년 지침				2014년 지침				비고	
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소재목	단락		줄
86	편집의 독립성 및 재정지원			본 COPD 진료지침 개정은 보건복지부 근거창출 임상연구 국가사업단의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A102065).	93	편집의 독립성 및 재정지원	1	1	본 COPD 진료지침 개정은 보건복지부 근거창출 임상연구 국가사업단 및 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A102065 & H110C2020).
153	1 폐활량측정법 2. 폐활량계를 선택할 때 고려할 사항	1	2	제대로 된 폐활량계를 구입하는 것이 중요하다.	133	2. 폐활량계를 선택할 때 고려할 사항	1	2	표준화된 폐활량기계를 사용하여 한다.
			5	검사를 시행한 후 결과를				5	검사결과를
			6	가격은 비싸기 때문에,				6	가격의 가격이 고가인 점을 고려하면,
			7	그리고 폐활량계를 구입하기 전, 다음과 같은 부분을 확인하면 도움이 된다.				7	폐활량계 선택에서 고려할 사항은 다음과 같다.
153	1) 정확성	1	1	현재 시판되어	133	1) 정확성	1	1	현재 국내에서
			2-3	기계이다. 그러나 폐활량계를 구입하기 전에, 정확성의 기준을 만족하는 기계인지를 먼저 확인하는 것이 필요하다.				2-3	기종이지만 정확성의 기준을 만족하는지 다시 한번 확인하는 것이 필요하다.
154	4) 보고값과 정상에 속식	1	4	가능까지 가지고 있으면, 가장 좋은 검사기라고 말할	133	4) 보고값과 정상에 속식	1	3	가능까지 가지고 있으면, 좋은 검사기라고 말할
154	1) 금기증	1	1	폐기능검사는 일부 환자들에서 물리적으로 큰 노력이 필요하므로 1달 이내에 심근경색이 있었던 경우는 검사를 시행해서는 안 된다.	134	1) 금기증	1	1	폐기능검사를 시행하는 일부환자에서 신체적인 큰 노력이 필요하므로 심근경색이 17개월 이내에 발병된 경우는 검사를 시행해서는 안 된다.
154	2) 폐기능 검사 시행 전에 피해야 하는 것	1	1	정확한 검사 결과를 얻기 위해서 검사 시행 전 다음과 같은 사항을 시행하였는지 확인하거나 안내문을 작성하여 알려 주어야 한다.	134	2) 폐기능 검사 시행 전에 피해야 하는 것	1	1	정확한 검사 결과를 얻기 위해서 검사 시행 전 다음과 같은 사항을 확인하거나 안내문을 작성하여 알려 주어야 한다.
155	4. 표준화된 폐활량측정법 1) 서론	1	1	표시하는 것이다. 그러므로 용량(volume)과	135	4. 표준화된 폐활량측정법 1) 서론	1	1	표시하는 것이므로 용량(volume)과

2012년 지침				2014년 지침				비고	
쪽	소재목	단락	줄	개정 전 문장	쪽	소재목	단락	줄	개정 후 문장
160		2	3	15분 후에 다시 폐활량을 측정한다 ^{2,3} .	140		1	2	15분 후에 폐활량을 측정한다 ^{2,3} .
160	1. 배경	1	3	환자들은 전체 폐활량 검사를 모두 시행하기 것이 육체적으로 큰 부담이 된다. 이러한 단점들을 고려하여, 기도폐쇄를 선별하거나	140	1. 배경	1	3	환자들은 전체 폐활량 검사를 모두 시행하기에 어려움이있다. 따라서 기도폐쇄를 선별하거나
160	2. FEV ₁ /FEV ₆	1	1	대체할 수 있는 것으로 보고되고 있다.	140	2. FEV ₁ /FEV ₆	1	1	대체할 수 있는 것으로 알려져 있다.
			5-6	적합한 재현성을 보인다라고 정의했을 때, 적합한 재현성을 보였던 경우는 FEV ₆ 에서 91.9%, 그리고 FVC는			5-6	적합한 재현성이 있다고 정의했을 때, 적합한 재현성을 보였던 경우는 FEV ₆ 에서 91.9%, FVC는	
			7	여부를 진단하는 기준에 대해 연구한 결과,			7	여부를 진단하는 기준에 대한 연구로,	
			9	89%의 민감도와 97%의 특이도를 보여주었다 ⁸ . 한편, 2,917명의 일반인			9	89%의 민감도와 97%의 특이도를 보였다 ⁸ . 또한, 2,917명의 일반인을	
			10-	항후 한국인을 대상으로 적절한 기준을 검토해야 할 필요가 있으나, 기존 문헌들을 참고했을 때 우리나라에서도 73%를 기준으로 기도폐쇄를 정의하기로 하였다. 그러나, 기도폐쇄 정도가 미약한 환자에서는 FEV ₆ 가 FVC를 대체할 경우 위음성 결과가 나올 수 있음을 주의해야 한다 ¹⁰ .			10-	한국인을 대상으로 한 연구는 없지만, 기존 문헌들을 참고하여 우리나라에서도 73%를 기준으로 기도폐쇄를 정의하였다. 그러나, 기도폐쇄 정도가 미약한 환자에서는 FEV ₆ 가 FVC를 대체할 경우 위음성 결과가 나올 수 있어 주의해야 한다 ¹⁰ .	
161	IV COPD 진료지침 실행	6		대표와 정부건강보험심사평가원의 담당자가 참여하였다.	141	IV COPD 진료지침 실행	2	2	대표와 정부건강보험심사평가원의 담당자 그리고 한국호흡 기증에인협회가 참여하였다.
161	IV COPD 진료지침 실행	7		만성폐쇄성폐질환 진료지침 실행에 대해서 2011년에 근거창 출임상연구국가사업단(장 하대석)과	141	IV COPD 진료지침 실행	3	1	만성폐쇄성폐질환 진료지침 실행에 대해서 2011년에 근거창 출임상연구국가사업단과
162	2. 지침 따르기 (adherence) 파악	1		건강보험심사평가원 자료를 분석하여 COPD 환자에서 폐기 능검사 시행률을 분석하는 연구를 진행하고 있다.	142	2. 지침 따르기 (adherence) 파악	1	1	건강보험심사평가원 자료를 분석하여 COPD 환자에서 폐기 능검사 시행률을 분석할 수 있게 되었다.
162	4. 전략 (strategy) 설정	1		일차진료의 지침 실행 코호트 시범사업을 소규모로 시작하여 삼기에서 논의된 지표, 지침 따르기, 장애 등을 현장에서 개선하고 피드백 받는 것이 첫 전략으로 중요할 것이다.	142	4. 전략 (strategy) 설정	1	1	일차진료의 지침 실행 코호트 시범사업을 소규모로 시작하여 삼기에서 논의된 지표, 지침 따르기, 장애 등을 현장에서 개선하고 피드백 받는 것이 첫 전략으로 중요하다. 일차진료의 전문학회-심사평가원 삼자협의가 지속적으로 필요하다.

COPD 진료지침 2014 개정

ISBN: 978-89-85348-90-4 92510

발 행 일 : 2014년 10월 24일

발 행 인 : 유지홍

편 집 장 : 유지홍 / 이상도

편집위원 : 강신명 / 고영춘 / 구현경 / 김기욱 / 김덕겸 / 김도진 / 김상하 / 김세원
김소리 / 김영삼 / 김유일 / 김은경 / 김이형 / 김정현 / 김제형 / 김창환
김태형 / 김현정 / 김희경 / 김희규 / 문지용 / 민경훈 / 박명재 / 박성우
박성주 / 박소영 / 박승용 / 박용범 / 박정웅 / 박종숙 / 박진경 / 박혜경
박혜윤 / 변민광 / 서지영 / 신경철 / 신승수 / 심윤수 / 엄수정 / 오연목
유광하 / 윤성호 / 윤영순 / 윤형규 / 윤호일 / 이명구 / 이상엽 / 이세원
이영석 / 이재형 / 이종덕 / 이지현 / 이진국 / 이진우 / 이진화 / 이창훈
임성용 / 임성철 / 임채만 / 정인아 / 정지예 / 조은정 / 천은미 / 최강현
최상봉 / 최유진 / 최은영 / 최혜숙 / 허은영 / 황용일

감수위원 : 김관형 / 박인원 / 성상규 / 송형규 / 심영수 / 심재경 / 어수택 / 용석중
유지홍 / 유진목 / 유철규 / 이관호 / 이상도 / 임성철 / 정기석

발 행 처 : 대한결핵 및 호흡기학회
서울특별시 서초구 반포대로 58 101동 605호
(서초동, 서초아트자이)
E-mail: katrd@lungkorea.org

문 의 처 : 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터
Tel) 02-3010-4652, Fax) 02-3010-4650