

대한결핵 및 호흡기학회

COPD 진료지침

2024 개정

COPD 진료지침 개정위원회

목차

목차.....	2
추천사.....	8
간행사.....	9
1단원. 정의, 역학, 원인, 기전.....	10
I. COPD의 정의와 개관.....	10
1. COPD의 표현형.....	10
2. COPD의 병인형.....	11
II. COPD로 인한 사회 경제적 부담과 역학.....	11
1. COPD의 유병률.....	12
2. COPD의 이환율.....	13
3. COPD의 사망률.....	13
4. COPD로 인한 부담.....	13
III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자.....	14
1. 유전적 인자.....	15
2. 나이(노화)와 성별.....	15
3. 폐 성장과 발달.....	16
4. 환경적 위험 인자.....	16
IV. 병리, 발병 및 병태생리.....	19
1. 병리.....	19
2. 발병.....	20
3. 병태생리.....	21
2단원. 진단 및 평가.....	31
I. 진단.....	31
II. 증상과 신체진찰.....	31
1. 증상.....	31
2. 병력.....	34
3. 신체검사.....	35
4. 폐활량측정법(spirometry).....	35
III. 질병의 평가.....	37
1. 증상 평가(Assessment of Symptoms).....	38
2. 폐활량측정법에 의한 평가.....	40

3. 악화 위험 평가.....	40
4. 혈액 호산구 수치.....	40
5. 동반질환 평가.....	41
6. COPD 종합 평가.....	41
7. 추가 검사.....	42
IV. PRE-COPD, GOLD 0, PRISM.....	43
1. Pre-COPD.....	44
2. GOLD stage 0 (at risk).....	44
3. Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm).....	44
4. COPD의 조기 진단 전략.....	45
V. YOUNG COPD.....	46
VI. 천식 및 COPD의 중복지증후군(Asthma COPD Overlap, ACO).....	46
VII. 감별진단.....	46
3단원. 약물 치료.....	56
I. 소개.....	57
1. 약물의 분류와 특성.....	57
II. 흡입기관지확장제.....	59
1. 베타-2작용제.....	59
2. 항콜린제.....	61
III. 기관지확장제 병합요법(Combination Bronchodilator Therapy).....	62
IV. 흡입스테로이드.....	63
1. 흡입스테로이드(Inhaled corticosteroid, ICS).....	63
V. 네블라이저.....	67
VI. 경구제.....	68
1. Phosphodiesterase-4 (PDE4) 억제제.....	68
2. 항생제.....	68
3. 점액용해제와 항산화제 (Mucolytics and Antioxidant).....	69
4. 면역 증강제(Immunostimulating agent).....	69
5. 경구용스테로이드(oral corticosteroid).....	69
6. 테오필린.....	70
7. 항염증약제.....	71
8. 진해제.....	71
9. 혈관확장제.....	71
10. 마약.....	71
VII. 점액 과분비 조절.....	71
1. 약물적 치료.....	72

2. 비약물적 치료.....	74
VIII. 생물학제제 (BIOLOGICS).....	74
IX. 치료 중 추적 관찰.....	75
1. 질환의 진행과 합병증 발생에 대한 추적.....	76
2. 약물 치료에 대한 모니터링.....	77
3. 동반질환에 대한 평가.....	77
X. 약물 치료 요약(그림 3-3, 3-4).....	78
1. 저위험군 환자(지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 입원할 정도로 심한 악화가 없었던 환자).....	78
2. 고위험군 환자(지난 1년 동안 급성악화가 2회 이상 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 환자).....	78
4단원. 비약물 치료.....	98
I. 위험 요소 제거.....	99
1. 금연.....	99
2. 직업성 위험요소.....	100
3. 실내 및 야외 공기오염.....	101
II. 신체 활동 증대와 호흡재활치료.....	101
1. 호흡재활을 위한 환자 선택.....	102
2. 호흡재활 프로그램의 구성요소.....	103
3. 평가와 경과 관찰.....	104
4. 국내 호흡재활치료 현황.....	105
III. 환자 교육과 자가 관리.....	105
IV. 원격재활과 디지털헬스.....	107
V. 대증치료, 완화치료, 영양공급.....	108
VI. 백신.....	109
VII. 재택산소치료와 재택인공호흡기.....	110
VIII. 수술 치료와 내시경 치료.....	112
1. 수술 치료.....	112
2. 내시경 치료.....	113
IX. 수술 전 평가 및 수술.....	114
5단원. 급성악화.....	130
I. 정의.....	130
1. 정의와 분류.....	130
2. 의미와 중요성.....	131
II. 감별할 질환.....	131

III. 원인과 위험인자.....	132
IV. 중증도 평가.....	133
V. 약물치료.....	136
1. 기관지확장제.....	136
2. 스테로이드제.....	136
3. 항생제.....	137
4. 보조약물치료.....	138
VI. 호흡보조요법.....	138
1. 산소요법.....	138
2. 환기보조.....	138
3. 비침습적 기계환기.....	139
4. 침습적 기계환기.....	139
VII. 퇴원과 추적관찰.....	140
VIII. 악화의 예방.....	142
6단원. 동반질환.....	154
I. 심혈관질환.....	154
1. 심부전.....	154
2. 허혈성 심장 질환.....	154
3. 부정맥.....	155
4. 말초동맥질환.....	155
5. 고혈압.....	155
II. 골다공증.....	155
III. 불안과 우울증.....	156
IV. 폐암.....	158
1. 폐암 선별검사.....	158
2. 흡입스테로이드와 폐암 발생.....	159
V. 대사증후군과 당뇨병.....	160
VI. 위식도역류질환.....	160
VII. 기관지확장증.....	160
VIII. 결핵성파괴폐.....	161
IX. 인지장애.....	161
X. 폐쇄수면무호흡과 COPD-수면무호흡 중복지증후군.....	162
XI. 노쇠.....	163
XII. 다중질환의 일부로서 COPD.....	163
7단원. 지침 개정 과정.....	178

I. 지침의 범위와 목적	지침의 범위와 목적	178
1. 지침 사용 대상자		178
2. 진료지침이 다루는 인구집단		178
II. 개발의 엄격성		178
1. 지침 개발 목적		178
2. 지침 개정 방법		178
III. 지침 보급 계획		180
1. 지침 보급 대상		180
2. 지침 보급 방법		181
IV. 지침 개정 일지		181
V. 진료지침의 갱신 절차		181
VI. 편집의 독립성 및 재정지원		181
8단원. PICO 및 근거표		182
I. PICO		182
9단원. 부록		202
I. COVID-19와 COPD		202
1. 서론		202
2. COPD환자에서 COVID-19 발생의 위험과 예후		202
3. COVID-19 예방을 위한 권고사항		203
4. COVID-19 유행 시기 COPD 치료		203
5. COPD 환자에서 COVID-19 치료		205
II. 폐활량측정법		207
1. 서론		207
2. 폐활량계를 선택할 때 고려할 사항		207
3. 폐기능검사를 시행할 때 일반적으로 고려해야 할 사항		208
4. 표준화된 폐활량측정법		209
III. FVC에 대한 FEV ₆ 의 대체		215
1. 배경		215
2. FEV ₁ /FEV ₆		215
IV. COPD-6 사용방법		216
V. 호흡기장애 판정기준		216
1. 장애진단기관 및 전문의		216
2. 진료기록 등의 확인		216
3. 장애진단 및 재판정 시기		216
4. 판정 개요		217

VI. COPD 치료 약제	218
VII. COPD 흡입 약제 사용법	228
1. 건조분말흡입기(<i>Dry power inhaler, DPI</i>).....	228
2. 정량분무흡입기(<i>Metered dose inhaler, MDI</i>).....	236
3. 소프트 미스트 흡입기(<i>soft mist inhaler</i>).....	237

추천사

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)는 전 세계적으로 유병율과 사망률이 매우 높은 질환으로 이로 인한 사회 경제적 부담이 매우 크다고 할 수 있습니다. 과거 흡연에 의해서 발생하는 질환이라는 개념에서 실내외 대기 오염, 호흡기 감염, 폐 성장 등 다양한 원인에 의해서 발생하는 질환으로 확대되면서 이러한 상황은 더욱더 심각해질 것이라고 예상하고 있습니다. 따라서 COPD의 진단, 치료, 예방 등에 대한 전반적인 사항을 근거에 기반하여 잘 정리하여 일선 임상 현장에서 COPD를 진료하고 있는 의료진 및 관련 전문가에게 전달하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있습니다.

대한결핵 및 호흡기학회 COPD 진료지침위원회에서는 2005년부터 국내외 COPD 연구결과 및 COPD 진료지침, COPD 치료약제에 대한 보험급여 상황, 그리고 COPD 전문가의 의견을 근거로 하여 COPD 진료지침을 마련하여 일선 임상 현장에서 COPD 진료, 교육, 정책 마련에 도움이 되도록 노력하여 왔습니다. 특히, 지난 2018년 개정 COPD 진료지침에서 제시한 종합평가를 통한 COPD 환자의 '가, 나, 다' 분류 및 그에 따른 치료 방향 제시는 최근 동일한 내용의 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report의 COPD 환자의 'A, B, E' 분류 및 그에 따른 치료 방향 제시 발표에 수년 전 앞서 발표하여 이미 국내 임상 현장에서 적용할 수 있도록 권고한 바 우리 학회의 COPD 진료지침이 COPD 임상 진료를 선도하는 역할을 하고 것으로 보고 있고, 이번 개정된 COPD 진료지침 역시 그러한 내용을 담고 있는 것으로 알고 있습니다.

그동안 COPD 진료지침 개정을 이끌어 주신, COPD 진료지침 개정위원장 박용범 교수, COPD 연구회 회장 김덕겸 교수와 COPD 진료지침 개정에 참여해 주신 COPD 진료지침 개정위원회 교수님들께 감사의 인사를 드리며, 이번 개정된 COPD 진료지침이 COPD 진단, 치료, 예방을 위해 항상 애써 주시는 모든 분들에게 좋은 자료가 되기를 바라겠습니다.

대한결핵 및 호흡기학회

회장 박재용

이사장 정만표

간행사

지난 COPD 진료지침 개정 이후 국내외 COPD 연구와 COPD 진료지침 등에서 COPD 정의, 병인에 따른 분류, Pre-COPD, Ealy COPD, Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) 등의 제시, 종합 평가를 통한 환자의 분류 및 그에 따른 치료 방향 설정과 조정, COPD 치료 약제, COPD 급성악화의 정의와 평가 및 처치, 호흡재활 등 다양한 이슈에 대한 연구 결과와 전문가 의견들이 발표되었습니다.

이번 COPD 진료지침 개정위원회에서는 이러한 다양한 연구 결과와 국외 진료지침, 그리고 전문가 의견을 종합하고 논의하여 지침 내용을 정리하였고, 약물요법에 분야는 핵심질문(PICO)를 만들어 체계적 문헌고찰을 진행하여 중요 권고사항을 구성하였습니다.

개정된 COPD 진료 지침의 가장 중요한 개정 내용은 그동안 연구결과, 전문가 의견, 국내 COPD 치료약제 보험급여 상황, 일선 임상 현장에서의 COPD 환자 진료 및 관리 등을 모두 고려하여, 종합평가를 통한 COPD 환자의 분류를 기존 '가, 나, 다' 분류에서 '고위험군, 저위험군'으로 분류하고 그에 따른 치료 방향의 설정을 개정한 것입니다. COPD 병인에 따른 분류, COPD 조기 진단, Pre-COPD, Ealy COPD, Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)의 정의와 관리 방안, COPD 급성악화 정의와 평가 처치, 호흡재활 등에 대한 최신 연구결과 및 권고사항을 추가 혹은 보완하였습니다.

COPD 진료지침 개정 작업에 참여해 주신 모든 분들께 감사드리며, 이번 진료 지침이 COPD 환자의 진료 및 예방을 위해 일선 임상 현장에 계시는 의료진과 관련 분야에서 활동하고 계시는 모든 분들에게 큰 도움이 되기를 바랍니다.

대한결핵 및 호흡기학회

COPD 진료지침 개정위원장 박용범

COPD 연구회장 김덕겸

1단원. 정의, 역학, 원인, 기전

- 정의: 기도나 폐포의 이상(기관지염, 세기관지염, 폐기종)으로 인해 공기의 흐름(기류)이 제한되며 이로 인해 만성적인 호흡기 증상(숨참, 기침, 가래)을 보이는 폐의 질환이다. 기도와 폐포의 이상은 다양한 원인에 의해 생기며, 기류의 제한은 지속적이고 꾸준히 진행될 수 있다
- 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. "기도나 폐포의 이상(기관지염, 세기관지염, 폐기종)으로 인해 공기의 흐름(기류)이 제한되며 이로 인해 만성적인 호흡기 증상(숨참, 기침, 가래)을 보이는 폐의 질환이다. 기도와 폐포의 이상은 다양한 원인에 의해 생기며, 기류의 제한은 지속적이고 꾸준히 진행될 수 있다^{1,2}."

1. COPD의 표현형

COPD의 특징인 지속적인(비가역적인) 공기의 흐름(기류) 제한은 긴 시간에 걸쳐 진행된다. 기류 제한은 소기도 질환과 폐 실질의 파괴(폐기종)가 복합적으로 작용하여 생긴다. 소기도에 만성염증이 생기면 기도 섬유화와 같은 구조적 변화가 생겨 소기도가 좁아지게 된다^{3,4}. 폐 실질의 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^{5,6}. 소기도 이상과 폐실질 파괴는 대부분 같이 동반되지만 환자에 따라 소기도 질환이 주된 이상인 경우(chronic bronchitis pre-dominant type)도 있고 폐실질 파괴인 폐기종이 주된 이상인 경우(emphysema predominant type)도 있다. 그동안 폐기종이나 만성기관지염이 COPD를 대표하는 용어로 많이 쓰여 왔다. 하지만 이 두 용어는 각각 조직학적으로 또는 임상적으로 정의되는 용어로서 COPD의 특징 중 일부분만을 대변한다. 폐기종이나 만성기관지염이 환자의 특성에 따라 임상적으로 주된 표현형이 되지만 폐기종이나 만성기관지염이 있다고 모두 COPD 환자인 것은 아니다.

하지만 만성 호흡기 증상이 기류제한이 발생하기 전 나타날 수 있으며 급성 증상 악화 발생과

관련이 될 수 있다는 것을 인지하고 있어야 한다^{7,8}. 또한 만성 호흡기 증상이 폐활량 검사가 정상인 사람에서도 나타날 수 있으며, 기류 제한이 없는 흡연자에서도 폐기종이나 기도 벽 비후, 공기 걸림으로 나타나는 폐 질환의 구조적 변화가 상당한 정도로 나타날 수 있다⁹.

2. COPD의 병인형

COPD를 담배를 포함한 오염물질에 의한 비정상적인 염증 반응만으로 정의하면 비흡연 COPD와 같이 다른 원인에 의한 COPD를 모두 COPD 정의에 포함시키기 어렵고, COPD 치료 또한 특정 원인의 COPD만을 대상으로 연구할 수밖에 없었다. 이는 현실에 존재하는 다양한 원인의 COPD를 정의하고 치료법을 개발/연구하는데 한계가 되어 다양한 COPD의 원인을 정의하고 분류할 필요성이 대두되었다(표 1-1)^{2, 7, 10}. 특히 국내의 높은 폐결핵의 유병율로 인해 감염에 의한 COPD는 임상적으로 중요하다.

표1-1. COPD 병인형(etiotypes) 분류(taxonomy)

병인 유형	영문 약자	설명
유전(genetic)	COPD-G	알파1-항트립신(alpha1-antitrypsin) 결핍 등 유전적 이상
발달장애(abnormal development)	COPD-D	미숙아, 조산아, 기관지폐형성이상
천식(asthma)	COPD-A	소아천식 등 장기간의 천식 이환
감염(infection)	COPD-I	소아기의 호흡기감염, 폐결핵, 사람면역결핍바이러스
흡연(cigarette)	COPD-C	담배 흡연, 태아/소아/성인기의 간접흡연, 전자담배
바이오매스와 대기오염 노출(pollution)	COPD-P	실내공기오염, 대기오염, 스모그, 산불, 직업적인 노출
원인 미상(unknown)	COPD-U	불분명한 원인
복합적인 병인(mixed causes)	COPD-M	2가지 이상의 병인이 존재

II. COPD로 인한 사회 경제적 부담과 역학

COPD는 대표적인 만성 호흡기 질환으로 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 나타낸다.¹¹ 또한, 고혈압, 당뇨병 등 타 만성질환과 비교하여 질병으로 인한 개인 생활 능력 저하가 두드러지는 것

으로 나타나며 이는 막대한 사회적, 경제적인 자원의 소모를 초래한다.¹² 전통적으로 흡연이 COPD를 유발하는 주요한 요소로 알려져 있지만, COPD의 발생에는 그 외에도 유전적 소인, 폐 성장 장애와 같은 개인적 소인, 실내 및 대기 오염 물질에 노출 빈도와 같은 환경적인 소인이 복합적으로 작용한다.¹³ 세계적으로 인구가 증가하고 고령화가 진행됨에 따라 COPD의 유병률은 지속적으로 증가되고 있다.¹⁴ 한국은 저출산과 함께 전례 없는 고령화 속도를 보이고 있어 COPD 환자가 빠르게 늘어날 것으로 보인다. 하지만 아직까지도 한국에서는 COPD에 대한 인식이 낮아 COPD로 진단을 받는 환자의 수는 일부에 그치고 있다.¹⁵

1. COPD의 유병률

COPD의 유병률은 나라마다 다르며 같은 국가에서도 유병률을 산출하는데 이용한 자료와 COPD 정의에 따라 차이를 보인다.¹⁶ 2019년 개정된 Global Burden of Disease (GBD)에 의하면 30세에서 39세 성인에서 GOLD 기준 ($FEV_1/FVC < 0.8$) 으로 정의된 COPD의 유병률은 10.3%였다.¹⁷ 이를 절대치로 환산하면 전 세계적으로 약 3억 9천만명이 COPD를 갖고 있을 것으로 보인다. COPD 유병률에 대한 가장 낮은 추산치는 스스로 보고한 의사로 부터 COPD를 진단받은 비율로 대부분의 나라에서 대략 6% 미만의 유병률을 보여준다.¹⁸ 한국의 경우도 유사하며 2015년 COPD를 진단 받고 치료 받은 사람은 2.8%, 1.6%에 불과했다.¹⁹ 또한 한 국내연구에서 40세 이상 남성 흡연자를 대상으로 COPD에 대해 알고 있는지 설문을 통하여 조사하였는데 24.8% 만이 COPD에 대해 알고 있었다.²⁰ 이는 전반적으로 COPD에 대한 인식이 부족하고 진단이 충분히 이루어지고 있지 않음을 보여준다. COPD의 유병률은 흡연자 및 과거 흡연자, 40세 이상의 인구, 그리고 남성에서 확연히 높게 나타난다. PLATINO 연구에서 나이에 따라 유병률이 가파르게 상승하는 것을 보여 주었고,²¹ BOLD 연구에서는 남성에서의 유병률이 여성보다 1.4배 가량 높게 나타났다 (11.8% vs. 8.5%).²² 하지만 BOLD 연구에서 흡연하지 않은 사람의 3~11%에서도 COPD에 이환되었음을 보여 주었는데, 이는 COPD가 온전히 흡연에 의해서만 발생하는 질환은 아니며 다양한 유형이 있음을 강조하는 최근 학계의 주장을 뒷받침 할 수 있는 결과이다.²² 가장 최근에 조사된 우리나라에서 COPD에 대한 위험인자는 나이의 증가, 남성, 흡연력, 저소득, FEV₁의 감소, 결핵 과거력이 있었다.²³ 이 중 결핵은 한국에서 발생하는 비흡연 COPD의 가장 중요한 요소로 꼽힌다.²⁴ 결핵의 과거력은 기도의 폐쇄와 폐기능 변화와 관련이 있기 때문에 한국처럼 결핵이 흔한 지역에서는 COPD의 중요한 원인이다.^{25, 26}

한국에서 COPD의 유병률은 다른 나라에서 보다 높게 나타난다. 이는 높은 흡연률 및 결핵의 유병률, 상대적으로 심한 대기 오염 정도, 개발도산국 시절 바이오매스의 과도한 연소 등이 영향을 미쳤을 가능성이 높다. 2015년 부터 2019년도의 국민건강영양조사를 이용한 연구에 따르면 한국의 COPD 유병률은 40세 이상 인구에서 GOLD 기준 ($FEV_1/FVC < 0.7$) 으로 12.9%였다.²³ 과거의 기록을 살펴보면 2002년도의 유병률이 17.2%,²⁷ 2008년 및 2015년의 유병률이 13.4% 였는데,¹⁹ 2000년대 초반과 비교하여 2010년대 접어들며 한국에서 COPD 유병률은 감소를 보였으나 이후에는 비슷한 수준으로 유지되고 있음을 알 수 있다. 또한, 70세 이상 인구에서 약 30%가 GOLD 기준으로 COPD로 진단되었다.²³ 앞으로 고령인구가 늘어날 것으로 예상됨에 따라 COPD의 유병률

뿐 아니라 절대 환자수의 증가가 예상된다.

저개발국에서는 흡연자가 증가하고 있으며 선진국에서는 노인인구가 증가하고 있기 때문에 전 세계적인 COPD의 유병률 또한 향후 30년 동안 계속 증가할 것으로 생각된다.²⁸

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.^{21, 29, 30} COPD의 이환율은 심혈관질환, 근골격계질환, 당뇨 등 흡연, 노화, COPD와 관련되어 중복 이환되는 만성질환에 의해 영향을 받는다. 이들 동반질환은 환자의 건강상태에 영향을 미치며 COPD 치료를 어렵게 한다.³¹

3. COPD의 사망률

COPD의 진단은 일관성 있게 내려지지 않고 있으며 실제보다 매우 낮게 진단되고 치료되고 있기 때문에 COPD의 사망률은 실제보다 낮게 보고되고 있다.^{32,33} COPD가 주 사망원인임에도 불구하고 이차적인 사망원인으로 평가되거나 누락되는 경우도 많다. 또한 COPD의 사망과 관련된 데이터가 일관되지 않은 질병 코드를 이용해서 조사되는 등 결과에 오류를 만드는 요인들에 대해서도 관련 자료를 해석할 때 주의해야 한다. 하지만 이러한 한계에도 불구하고 COPD는 대부분의 나라에서 매우 중요한 사망원인이다. 예컨대 2011년 미국에서 COPD는 주요 사망원인 3위를 차지했다. 이러한 사망률의 증가는 흡연 인구의 증가, 심혈관질환이나 감염성질환으로 인한 사망의 감소, 고령 인구의 증가 때문인 것으로 보인다. Global Burden of Disease Study에 의하면 전세계적으로 COPD는 1990년 사망원인 6위였지만 2019년에는 3위로 나타났다.³⁴ 이러한 점들을 고려할 때 대략 연간 3백만명 가량 COPD로 사망하는 것으로 추정할 수 있다. 지속적인 COPD 유병률 증가로 인해 2060년에는 COPD로 인한 사망자가 연간 5백 6십만명에 달할 것으로 보인다.³⁵

우리나라의 경우 COPD로만 분류된 통계는 없으나 2015년 기준 사망원인 7위를 기록하였다.³⁶ 연령이 높을수록 COPD로 인한 사망이 증가하는데 80세 이상에서는 전체 사망원인 중 5위를 차지하고 있으며 10만 명당 3,732명이 사망한다.³⁷ 2015년 우리나라 통계청 자료에 의하면 10대 사망원인 중 만성 하기도 질환은 악성 신생물(암), 심장 질환, 뇌혈관 질환, 폐렴, 고의적 자해(자살), 당뇨병에 이어 7위를 차지하고 있으며 10년 전에 비해 사망원인 순위가 8위에서 7위로 상승하였다. 만성 하기도 질환은 2005년 10만 명당 15.5명이 사망하였으나 2015년에는 14.8명이 사망하였으며 총 7,538명이 사망하였다.

4. COPD로 인한 부담

1) 경제적 부담

COPD로 인해 심각한 사회경제적 부담이 발생한다.^{38,39} 우리나라의 경우 2010년 건강보험심사

평가원 자료에 의하면 2,840억 원 정도가 COPD 치료를 위한 직접 의료비용으로 지출되었으며 일인당 의료비용은 2009년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 약 323만 원에 달하며 최근 급격히 증가하고 있다.⁴⁰ 2013년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 COPD로 인한 총 사회적 비용은 142만 명 환자에 대해 4억 4000만 달러가 지불된 것으로 추정된다. COPD의 직접 의료 비용은 2억 1400만 달러로서 입원 비용 9600만 달러, 외래치료 비용 7600만 달러, 약물 비용 4100만 달러로 이루어져 있다. 2015년 심평원 데이터로 추산된 COPD에 의한 직, 간접 비용은 12억 4천 5백만 달러에 달한다. 이중 간호비가 39%, 생산력 손실비가 32.7%, 직접 의료비가 20%로 추산되었다.⁴¹

유럽의 경우 전체 의료 예산의 6%가 호흡기 질환에 의해 지출되는데 이중 COPD에 의한 지출이 56% (38조 원)를 차지한다.⁴² 미국의 경우 COPD에 의한 의료비 증가가 예상되며, 향후 20년 동안 연간 400억 달러에 달하는 손실이 COPD 와 관련되어 발생할 것으로 보인다.⁴³ 향후 COPD에 의한 의료비를 추정한 모델은 여성이 남성보다 더 많은 의료비 지출과 삶의 질 저하를 보일 것으로 예상된다.⁴⁴ 급성악화가 전체 COPD 관련 의료비용 중 가장 큰 비중을 차지한다.⁴⁵ COPD의 중증도와 의료 비용과는 직접적인 상관 관계가 있는데 COPD의 중증도가 증가하면 입원이나 산소치료 등이 필요하게 되므로 의료 비용도 증가하게 된다.⁴⁶

2) 사회적 부담

질병에 의한 사회적 손실을 나타내는 지표는 일반적으로 장애보정 생존년(disability-adjusted life year, DALYs)을 사용하는데²⁸ 이는 질병에 의한 조기사망과 장애로 인한 손실의 합을 의미한다. 1990년 COPD는 전 세계적으로 12번째 DALYs 손실의 원인이었으나 2030년에는 7번째 주요원인이 될 것으로 예상된다.¹⁶ 한국인의 질병부담 연구 (Korean Burden of Disease, KBD)에 따르면, 우리나라의 경우 COPD에 의한 DALYs는 2002년 10만 명당 270년으로 10위였으나 2007년에는 10만 명당 550년으로 7위로 순위가 오르며 5년 동안 급격한 상승을 보였다. 우리나라의 흡연을 변동과 고령화를 감안할 때 이러한 추세는 앞으로도 계속될 것으로 보인다. 2012년 한국 질병 부담 연구에 의하면 COPD의 10만 명당 DALYs는 1,305년 비전염성 질환의 DALYs 중 6.21%를 차지했다.⁴⁷ 국내에 대한 GBD 데이터에 따르면 2016년 COPD에 의한 DALY는 10만 명당 461년으로 KBD로 산출된 수치와 비교해서는 낮았으나 1990년부터 2016년까지 지속적으로 상승하였다.³⁶ 이는 10만명당 DALYs가 정체 감소 추세인 세계의 여러 국가와는 차이가 있는 양상으로 다른 나라에 비해 사회적 부담의 비중이 커지고 있음을 알 수 있다.

III. 질환 발생 및 진행에 관여하는 인자

COPD는 삶의 전주기에 걸쳐 발생하는 폐 손상, 폐의 성장 및 노화에 영향을 미치는 복잡하고 역동적인 유전-환경 상호작용에 의해 발생한다.^{6, 48} 따라서 평생(Time)에 걸쳐 일어나는 유전적인 배경 (G, genetic background)과 여러 환경적 위험 인자(E, environmental risk factor)의 상호작용을 이해하려는 노력이 필요하다. GETomics는 COPD 발생에 이러한 복합적이고 역동적인 시간에 따른

유전과 환경의 상호 작용을 반영하기 위해서 고안된 개념이다^{6, 48}. GETomics에 의하면 유전과 환경의 상호작용의 결과물은 유전과 환경뿐 아니라 시간에 의해서도 영향을 받게 되는데, 이 때 시간이라는 개념은 특정 상호작용이 발생하는 개인의 나이와 생의 주기 초기에 접하게 되는 유전과 환경의 상호작용 모두에 의해 결정된다^{6, 48}.

1. 유전적 인자

선천성 알파-1 항트립신 결핍증은 가장 잘 알려진 유전적 위험인자이지만⁴⁹, 아주 일부분을 차지하고 있다. 우리나라에서는 알파-1 항트립신 결핍증이 거의 없는 것으로 알려져 있었으나⁵⁰, 최근 증례보고⁵¹가 있어 젊은 나이에 발생한 COPD 환자에서는 이러한 질환을 의심해 볼 필요가 있다.

심한 COPD 환자의 자녀들에 대한 연구에서 가족력에 의해 COPD가 발생할 수 위험성이 있으며 이러한 위험성은 유전적인 인자와 환경적인 인자가 질환 발생에 함께 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다⁵². 가장 잘 알려진 COPD의 유전적 위험인자는 SERPINA1 유전자로 serine 유전적 alpha-1 항트립신 결핍(hereditary deficiency of alpha-1 antitrypsin [AATD])를 유발할 수 있다⁴⁹. 유럽인들을 대상으로 시행한 20개의 연구의 체계적 고찰에 의하면 AAPD PiZZ 유전형은 COPD 환자의 0.12% (범위 0.08-0.24%)로 보고되었다⁵³.

현재까지 수백개의 폐기능 감소와 COPD의 위험 인자로 알려진 유전적 변이(예: matrix metalloproteinase 12 [MMP-12], glutathione S-transferase, alpha nicotinic acetylcholine receptor gene, hedge-hog interacting protein [HHIP] gene 등)가 보고되었다^{54, 55}. 그러나 이들 유전자의 개별 유전자의 영향력이 작을 뿐 아니라 COPD의 발생에 직접적인 영향을 미치는지 아니면 다른 연관 유전자를 반영하는 지표인지에 대해서는 여전히 밝혀져야 할 부분이 많다.

2. 나이(노화)와 성별

고령은 COPD의 위험인자로 간주되고 있으며, 우리나라 연구에서도 나이는 위험인자의 하나로 알려져 있다^{15, 23}. 그러나 건강한 노화 자체에 의해서 인지 아니면 나이 들에 따른 위험인자의 노출 증가가 COPD 발생을 유발하는지는 불분명하다. 하지만, 기도와 폐실질의 노화가 COPD와 연관된 구조적인 변화와 비슷한 변화를 일으키며, COPD에서 가속화된 노화가 관찰된다. 예로 한 전향적 연구는 가속화된 텔로미어의 단축이 COPD 환자에서 폐가스의 교환의 악화, 폐의 과폐창, 모든 원인에 의한 사망 위험 증가와 연관이 있으며, 나이와 연관된 면역세포 DNA의 후성유전학적 변화는 COPD 환자에서 악화와 사망의 위험을 증가시킨다고 보고하였다⁵⁶.

우리나라를 포함해서 전세계적으로 COPD 유병률은 남자에서 더 높다¹⁷. 2015-2019년 국민건강영양 조사자료를 활용한 최근 연구에 의하면 우리나라의 COPD 유병률은 40세 이상 성인 남자에서 19.9% 여자에서 6.4%였는데, 이러한 차이는 흡연력을 보정한 후에도 의미가 있었다(보정 오즈비 = 2.64)¹¹. 이러한 연구 결과는 성별(남성)이 COPD 발생의 위험인자로 작용할 수 있음을 시사

한다. 성별에 따른 COPD 발생 차이의 원인으로 성별에 따른 흡연율의 차이, 성별에 따른 기도 크기나 두께의 차이, 담배의 해로운 영향에 대한 감수성의 차이 등이 제시되고 있다⁵⁷⁻⁶⁰.

3. 폐 성장과 발달

그림 1-1⁶¹에서 보는 것과 같이 폐는 20-25세 (여성의 경우 더 일찍)까지 자라서 이 때 가장 높은 폐기능을 갖는다. 이 후 상대적으로 짧은 고원부(plateau)를 가지다가 생리학적인 폐의 노화에 따라 폐기능의 감소가 나타난다(그림 1-1, Trajectory 1, TR1). 이러한 정상적인 폐기능의 궤도는 폐성장의 저하, 고원부의 단축, 폐기능 저하의 급속화에 의해 영향을 받게 된다. 폐성장이 정상이더라도 급격하게 폐기능이 감소하거나(TR3), 폐기능 감소가 정상이더라도 폐성장의 저하되는 경우(TR4), COPD가 발생할 수 있다(그림 1-1).

폐 성장에 영향을 주는 인자는 모두 COPD의 발생 위험을 높일 수 있는데, 특히 어린 시절의 불리한 인자들(childhood disadvantage factors)은 COPD 발달의 핵심 위험 인자이다. 예를 들면, 출생 시 몸무게는 성인이 되었을 때 FEV₁값과 서로 양의 상관관계를 보이며⁶² 어린 시절의 호흡기 감염은 폐기능에 큰 영향을 미친다. 최근의 서로 다른 세 개의 전향적 코호트를 대상으로 한 연구에서 COPD가 발생한 군의 50%는 시간에 따라 FEV₁의 급속 악화에 의하였으며 나머지 50%는 비정상적인 폐성장과 발달과 관련(폐기능 감소는 정상)이 있음을 보고하였다⁶¹.

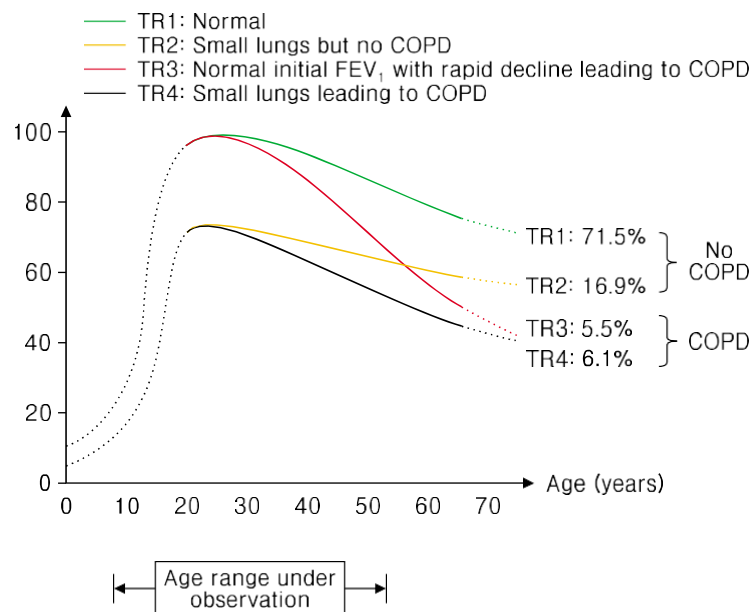


그림 1-1. 기저 FEV₁과 폐기능 감소속도에 따른 FEV₁의 변화 분포도⁶¹

4. 환경적 위험 인자

1) 흡연

흡연은 전세계적으로 가장 흔한 COPD의 위험 인자이다. 일반적으로 흡연자는 호흡기 증상이 더 흔하게 동반되며, 연간 FEV₁ 감소 정도도 더 심하고, 사망률도 비흡연자에 비해 높다⁶³⁻⁶⁵. 담배

종류(파이프, 일반적인 담배인 쉐련, 마리화나 등)에 상관없이 담배 제품은 모두 위험인자로 작용한다⁶⁶. 간접 흡연도 호흡기 증상과 COPD를 초래할 수 있다. 임신 중 흡연도 태아의 폐 성장과 면역계에 영향을 주어 태아에게 위험인자가 될 수 있다⁶⁷. 하지만, 심한 흡연자에서도 50% 미만에서만 COPD가 발생하는 점과 전 세계적으로 절반 정도가 흡연 이외의 원인에 의해 발생한다는 점을 고려할 때, 흡연 이외의 원인에 대한 관심이 필요하다.

2) 바이오매스 노출

흡연이 COPD의 가장 중요한 위험인자로 알려지게 된 것은 주로 고소득국가에서 대부분의 연구가 시행된 것과 연관이 있다. 저/중소득국가에서 시행된 연구가 증가함에 따라 비흡연 관련 위험인자가 전세계적으로 보았을 때는 더 중요하다는 것이 밝혀졌다⁶⁸. 고소득국가에서 흡연이 COPD 발생에 70% 이상을 기여한다고 생각되는 반면, 저/중소득국가에서는 흡연이 약 30-40% 정도만 관련된다⁶⁸. 저/중소득 국가가 전세계적으로 COPD의 질병부담의 80% 이상을 차지하는 것을 고려할 때 비흡연 위험인자들은 전세계 COPD의 질병부담의 약 50% 이상에 기여할 것으로 생각된다⁶⁸.

나무, 가축 분뇨, 작물 잔여물, 그리고 석탄 등을 특히 덮개가 없거나 잘 기능하지 못하는 난로 등에서 태울 때 발생하는 집안 공기 오염은 저/중소득국가에서 COPD 발생의 주요한 원인이다⁶⁹. 이러한 바이오매스의 노출은 가난과 영양 부족 등과 함께 기도와 폐실질의 손상의 위험을 증폭할 수 있다.

일반적으로 흡연과 연관된 COPD와 비교하여 비흡연 COPD는 여성에서 더 흔하며, 더 젊은 연령층이 많으며, 비슷하거나 좀더 나은 증상과 삶의 질을 보이며, 폐기능의 감소 속도가 느리며, 기도의 상피세포에서 중성구가 낮은 반면 호산구가 높은 경향성을 가지고, 비슷한 폐기능 지표를 보이나 소기도의 폐쇄가 영상의학적으로나 충격진동법(impulse oscillometry)에서 더 잘 나타나며, 폐기종이 더 적으며, 대식세포의 세균의 식세포작용은 비슷하게 감소되어 있다⁷⁰⁻⁷³. 비흡연 COPD의 주된 분자생물학적 기전으로는 염증, 산화 스트레스, 기도의 재구성과 폐의 노화를 들 수 있다. 하지만 아직도 비흡연 COPD에 대해 알려져 있는 바가 없기 때문에 향후 이 분야에 대한 연구가 필요하다.

3) 직업성 분진과 화학물질

직업성 노출 물질들(유기물, 무기물, 화학물질, 가스나 매연 등)로 인한 폐기능의 감소는 COPD를 발생시킬 수 있다. 최근 김 등이 시행한 국내 연구에 의하면 COPD 환자의 약 25%가 직업성 노출이 있었으며 이 중 화학 물질의 노출이 가장 흔하였다⁷⁴. 이 연구에 의하면, 직업성 노출이 있었던 COPD 환자는 없었던 COPD 환자와 비교하여 삶의 질이 더 낮았고, 악화가 더 많았으며, 폐기능 저하가 더 빨랐다⁷⁴. 이외에도 다양한 물질(실리카, 면화, 자동차 매연 등의 먼지 노출)의 직업적 노출과 연관된 COPD 사례가 국내에서 보고되었다^{75, 76}. 국내 강원도의 시멘트 공장 주변 지역에서 거주자를 대상으로 시행한 한 연구에 의하면 131명(평균 74세)의 비흡연자 중에 약 60%가 COPD를 가지고 있었다. 이는 건강영양조사 자료를 활용한 비슷한 연령층의 COPD 유병률(70

대에서 약 30%)²³보다 월등히 높은 수치로, 직접적인 직업성 분진 노출뿐 아니라 간접적인 노출도 COPD의 원인이 될 수 있음을 시사한다⁷⁷.

4) 대기 오염

대기 오염 물질은 미세먼지(PM, particulate matter), 오존, 질소와 황의 산화물, 중금속, 및 다른 온실 가스를 일컫는다. 대기 오염은 특히 중간/저소득 국가에서 COPD의 주된 원인으로, 특히 비흡연자에서 대기 오염의 노출은 COPD 발생의 주된 원인으로 알려져 있다. 대기 오염의 호흡기 위험은 용량 의존적이며 안전 역치가 없다. 대기 오염 정도가 낮은 나라에서도 만성적인 PM_{2.5}와 이산화질소의 노출은 소아에서 폐성장을 저해하고 특히 COPD의 위험인자를 가지고 있는 성인의 폐기능을 빨리 저하시킬 수 있다⁷⁸. 대기 오염은 또한 COPD의 악화, 입원 및 사망의 위험을 증가시킨다⁷⁹⁻⁸¹. 따라서 실내외 공기질 관리는 COPD 예방과 관리에 핵심적인 요소이다.

5) 사회경제적 수준

빈곤은 COPD의 위험인자로, 사회경제적 수준이 낮을수록 COPD의 유병률은 높아진다^{23, 82}. 국민건강영양조사를 활용한 국내 연구에 의하면 최저생계비 미만의 월 소득을 가진 인구 중 약 19%가 COPD를 가지고 있었던 반면, 그 이상의 소득을 가진 인구에서는 약 9%가 COPD를 가지고 있었다⁸². 최저생계비 미만의 월 소득을 가진 COPD 환자는 그렇지 않은 환자보다 폐기능이 더 낮았고, 교육 수준이 더 낮았으며, 동반질환이 더 많았다⁸². 그러나 빈곤한 경우에 어떤 요인이 폐질환 발생에 관여하는지는 잘 알려져 있지 않고, 사회경제적 수준이 실내 공기 오염에 대한 노출 정도, 밀집 상태, 영양상태, 감염과 연관되는지는 아직 명확하지 않다.

6) 천식과 기도과민성

천식은 COPD의 위험인자로 작용할 수 있다. 일부 역학 연구에서 흡연과 상관없이 천식환자에서 COPD 발생위험도는 12배 이상 높았다⁸³. 또 다른 장기적 연구에서도 천식환자의 약 20%에서 비가역적인 기류제한과 폐확산능 감소가 발생함을 보고하였다⁸⁴. 기도과민성도 COPD의 중요한 위험인자로, 기도과민성은 천식 없이도 존재할 수 있고, 폐기능의 과도한 감소도 관련이 있다⁸⁵. 유럽에서 시행된 연구에서 기도과민성의 인구기여위험도는 15%로 흡연의 39% 다음으로 중요한 COPD 위험 인자였다⁸⁶. 국민건강영양조사를 활용한 국내 연구에 의하면 천식이 존재할 경우 COPD를 가지고 있을 보정 오즈비가 3.39배 더 높았다²³.

7) 만성기관지염

만성 기관지염의 전통적인 정의는 두 연속된 해 동안 3개월/년 이상의 만성 기침과 객담 배출이 있는 상태로 COPD 이외에 설명할만한 다른 원인이 없는 경우에 해당된다. 이러한 정의를 이용했을 때, 만성폐쇄성폐질환 환자에서 만성기관지염은 유병률은 27-35%정도로 알려져 있다⁸⁷. 국내 COPD 코호트에서는 외국에 비해 11.5%로 상대적으로 낮은 유병률을 보였다⁸⁸. 만성기관지염에 대한 초기 연구에서는 폐기능 감소와 연관성이 없다고 하였으나, 최근 연구에서는 기도 분비물이 많은 경우는 폐기능 저하와 관련성이 있다고 보고되었다^{89, 90}. 천식이 없고 폐기능이 정상인

젊은 성인에서 만성 기침과 객담의 존재는 흡연 유무와 상관없이 COPD 발생의 위험인자였다⁹¹. 50세 미만의 성인에서 기류제한 없는 만성기관지염은 COPD의 장기 위험의 민감도를 증가시키는 조기 위험 인자였다⁹⁰. MUC5AC와 MUC5B가 모두 흡연자에서 만성기관지염 증상과 연관이 있지만 폐기능 저하, 증상의 증가, 악화 빈도의 증가와 밀접하게 연관이 있는 것은 객담의 MUC5AC였다⁹². COPD 환자에서도 만성 객담 배출은 낮은 폐기능, FEV1의 빠른 감소와 연관이 있었다⁸⁹ 인종에 따라 COPD 환자에서 만성기관지염의 유병율을 다를 것으로 생각된다. COPDGene과 KOCOSS 연구를 비교한 한 연구에 의하면 백인에 비해 한국인에서 3개월이상 만성 기침과 객담을 호소하는 보정 유병율이 낮았다⁹³.

8) 호흡기 감염

유럽 호흡기 건강조사에 천식이 없는 20~44세 환자 4,636명을 대상으로 실시한 코호트 연구(1차 1991~1993, 2차 1999~2002)에서 어린 시절의 심한 호흡기 감염은 성인이 되었을 때 폐기능 저하와 호흡기 증상 발생과 연관성이 있음을 보여주었다⁸⁶. 결핵도 COPD 발생 위험인자로 알려져 있다. 23개의 연구를 분석했을 때, 결핵은 COPD의 위험을 약 2.59배 (통합 오즈비 2.59; 95% CI, 2.12-3.15) 증가시켰고, 이전 폐결핵을 앓았던 환자에서 COPD의 통합 유병률은 21% (95% CI, 16-25%)였다⁹⁴. 국민건강영양 조사를 활용한 최근 국내연구에 의하면 과거 결핵의 기왕력이 있는 경우 COPD를 가지고 있을 보정 오즈비가 1.4배 증가하였다^{23, 95}. 최근 국내 연구에 의하면 특히 흉부 X-ray에 결핵의 흔적을 남긴 과거 결핵은 약 1/4에서 기류 제한을 발생시키는 것으로 밝혀졌다⁹⁶. HIV 감염도 COPD의 위험인자로 11개의 연구를 분석했을 때, HIV 감염은 통합 오즈비 1.14 (95% CI, 1.05-1.25)배의 COPD 발생과 연관이 있었다⁹⁷.

IV. 병리, 발병 및 병태생리

담배연기 등 유해물질에 장기간 노출은 만성 염증을 발생시키며 이로 인해 폐실질의 파괴(폐기종)와 기도 점액의 과분비와 섬유화(소기도의 협착)가 초래되어 그 결과 기류제한과 공기 걸림(air trapping)이 발생한다. 그 밖에 폐혈관의 변화와 급성악화의 발생, 전신적인 동반질환이 질병의 발생과 진행에 영향을 미친다.

1. 병리

폐실질(parenchyma), 소기도, 혈관의 병리학적인 변화는 초기 만성폐쇄성폐질환 환자뿐만 아니라 무증상의 흡연자에서도 나타난다. 이러한 변화는 흡연을 중단한 후에도 진행될 수 있다⁹⁸.

1) 폐실질

만성폐쇄성폐질환 환자의 소기도와 폐실질, 폐혈관에는 대식세포(macrophage)와 활성화된 중성구(neutrophils), 림프구(lymphocyte)가 증가하여 있다. 이들 염증세포들은 정상 구조를 이루는 세포들과 상호작용하여 화학물질인자(chemotactic factor)로 작용하는 다양한 염증매개체를 분비하여

전신 순환계로부터 또 다른 염증세포들을 불러모아 염증을 증폭시키게 된다^{99, 100}. 결과적으로 이러한 염증세포와 상피세포에서 분비되는 단백질분해효소들에 의해 탄성력을 유지하는 결합조직(connective tissue)의 주요 성분인 엘라스틴이 파괴되어 폐기종을 발생시키게 된다^{101, 102}.

2) 소기도

만성염증과 그로 인한 반복적인 기도벽의 손상은 성장인자들의 과도한 분비를 초래하여 기관지 평활근의 비대(hypertrophy)와 섬유화를 발생시킨다^{103, 104}. 소기도의 섬유화는 만성폐쇄성폐질환 환자뿐 아니라 무증상의 흡연자에서도 나타나는 병리학적 변화이다¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

3) 혈관

정상 폐기능의 흡연자나 경도의 기류제한을 가진 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 혈관 내막의 과형성(intimal hyperplasia) 및 평활근의 비대와 과형성 등의 혈관의 이상이 나타날 수 있다¹⁰⁹⁻¹¹³.

2. 발병

COPD에서 병리학적 변화는 기도, 폐 실질 및 혈관에서 나타나는 염증성, 구조적 변화로 기도 폐쇄의 중증도와 비례한다⁹⁸.

1) 염증성 변화

만성폐쇄성폐질환 환자의 폐에서 나타나는 염증은 담배 연기와 같은 만성적인 자극원에 대한 정상적인 염증 반응의 변형(modification)에서 비롯된다. 담배 연기나 여러 흡입 물질들에 의해 대식세포, 호중구와 같은 염증세포가 활성화되면 산화 물질(예: Hydrogen peroxide, 8isoprostane)이 생성되어^{114, 115} 만성폐쇄성폐질환 환자들의 호기 가스 응축물, 가래 및 혈액 내에 축적된다^{100, 116}.

염증은 금연 후에도 지속될 수 있는데, 그 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 이외에도 자가항원(autoantigen)이나 폐 미생물 군집(microbiome)의 교란이 영향을 주는 것으로 알려져 있다^{105, 117}. 비흡연자 만성폐쇄성폐질환에서의 염증 반응의 기전은 정확히 알려지지 않았다.

2) 구조적 변화

단백분해효소(protease)는 염증 세포 및 기도 상피세포에서 분비되어 폐 결합 조직의 엘라스틴(elastine)을 파괴하는데, 이로 인해 폐기종이 초래되나 이것 만으로 기도의 변화를 설명하는 데에는 한계가 있다¹⁰². 또한, 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐에서는 단백질분해효소와 그 길항작용을 하는 항단백분해효소(antiprotease) 사이의 불균형이 관찰된다¹⁰¹.

기관지 주변의 섬유화 및 사이질의 음영증가가 만성폐쇄성폐질환 환자 및 무증상 흡연자에서 나타나는 것으로 보고되었다¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. 흡연자와 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 성장 인자의 과도한 생산이 일어난다¹¹⁸. 염증은 섬유화를 진행시키고 반복적인 기도 벽 손상은 근육 및 섬유 조직의 과도한 생성을 유발하는데¹⁰³, 이는 소기도 폐쇄에 기여할 수 있다¹⁰⁴.

3. 병태생리

1) 기류제한 및 기체 걸림

기류제한은 소기도 질환과 실질 파괴로 인해 발생한다. 만성적인 염증에 의한 소기도의 구조 변화 및 협착, 소기도 내 삼출물, 폐실질의 파괴는 소기도와 폐포의 연결을 손상시키고 폐의 탄성 반동(elastic recoil)을 감소시킨다. 이러한 변화는 호기 시 기도의 개방을 저해하고, 소기도의 손실로 인해 기류 폐쇄 및 점액 섬모 기능 장애(mucociliary dysfunction)가 발생한다³. 일련의 변화들로 강제 호기 시 폐의 공기 배출이 제한되면서 FEV1 및 FEV1/FVC 비율을 감소하고 폐 내 기체 걸림 및 폐 과팽창이 발생한다¹¹⁹. 과팽창으로 인한 폐 탄성 반동의 손실은 흡기 용적을 감소시키고 운동 시 추가적인 폐 과팽창을 유발하는데, 이로 인해 운동 시 호흡곤란 및 운동 능력 제한이 일어난다¹²⁰⁻¹²². 또한 폐 과팽창은 횡격막과 같이 호흡에 관여하는 근육들의 효율적인 수축을 저해한다¹²³.

2) 기체 교환 장애

기도, 폐포 및 폐 순환의 구조적 이상은 비정상적인 환기-관류 (VA/Q) 분포를 유발하여 저산소혈증과 고탄산혈증을 일으킨다¹²⁴. 또한 폐기종에 의한 실질 파괴는 폐 확산 능력(DLco)의 감소로 이어진다. 이러한 기체 교환 장애는 질병이 진행함에 따라 악화된다.

3) 폐동맥 고혈압

혈관에서도 만성염증에 의한 변화가 나타나 내피 세포의 기능 장애를 유발한다 ^{125 126}. 폐기종에 의한 폐 모세혈관계(capillary bed)의 손상과 저산소증에 의한 폐 소동맥 수축은 주로 만성폐쇄성폐질환의 후기에 나타난다. 진행성 폐동맥 고혈압은 우심실 비대를 일으키고, 결국 우심실 부전까지 초래할 수 있다. (폐성심, Cor pulmonale)¹²⁷. 컴퓨터 단층촬영(CT)에서 측정된 폐동맥의 직경은 병의 악화 위험과 관련이 있는 것으로 나타났다¹²⁸.

4) 악화

증상 악화는 여러가지 요인들에 의해 유발될 수 있는데, 박테리아 또는 바이러스에 의한 호흡기 감염, 환경 오염 물질, 그 외 알려지지 않은 요인들이 있다. 악화 중에는 기도 및 전신의 염증이 증가하고 기체 걸림의 증가로 인해 과팽창이 악화되는데, 이로 인해 호흡곤란이 악화되고 환기-관류 (VA/Q) 분포의 이상으로 고탄산혈증 및 저산소혈증이 심화된다^{129 130}. 폐렴, 심부전과 같은 질환에 의해서도 만성폐쇄성폐질환은 악화되거나 악화된 것처럼 보일 수 있다¹³¹.

5) 동반질환

대부분의 만성폐쇄성폐질환 환자는 만성적인 동반질환과 위험인자들을 가지고 있다¹³². 기류 폐쇄 및 과팽창은 우측 심장의 기능에 영향을 미친다¹²⁹. 증가된 염증매개물질들은 골격근 소모 및 악액질(cachexia)의 진행에 기여하고 다양한 동반질환(허혈성 심질환, 심부전, 골다공증, 빈혈, 당뇨병, 대사 증후군 등)을 발생 또는 악화시킨다¹³³.

참고문헌

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2024.
2. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1317-25.
3. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
4. Rath AK, Sahu D, De S. Oscillometry-Defined Small Airway Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2024;87:165-75.
5. Mitzner W. Emphysema--a disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med* 2011;365:1637-9.
6. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022;10:512-24.
7. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022;400:921-72.
8. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:819-37.
9. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPDGene((R)) 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019;6:384-99.
10. Kim SH, Moon JY, Min KH, Lee H. Proposed Etiotypes for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Controversial Issues. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2024;87:221-33.
11. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2022;399:2227-42.
12. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
13. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma 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.
14. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019;381:1257-66.
15. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive

- pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
16. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
 17. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:447-58.
 18. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
 19. Hwang YI, Park YB, Yoo KH. Recent Trends in the Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017;80:226-9.
 20. Hwang YI, Park YB, Yoon HK, Kim TH, Yoo KH, Rhee CK, et al. Male current smokers have low awareness and optimistic bias about COPD: field survey results about COPD in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:271-7.
 21. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
 22. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
 23. Kim SH, Lee H, Kim Y, Rhee CK, Min KH, Hwang YI, et al. Recent Prevalence of and Factors Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Rapidly Aging Society: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2015-2019. *J Korean Med Sci* 2023;38:e108.
 24. Lee SW, Kim YS, Kim DS, Oh YM, Lee SD. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2011;26:268-73.
 25. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75.
 26. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J* 2015;46:1104-12.
 27. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
 28. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
 29. Aizawa H. [Epidemiology of COPD in Japan: NICE study (Nippon COPD Epidemiology Study)]. *Nihon Rinsho* 2007;65:599-604.

30. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
31. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015;148:138-50.
32. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
33. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-7.
34. Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
35. Agusti A, Bohm M, Celli B, Criner GJ, Garcia-Alvarez A, Martinez F, et al. GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists. *Clin Res Cardiol* 2024;113:195-204.
36. An TJ, Yoon HK. Prevalence and socioeconomic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the Korean Medical Association* 2018;61:533-8.
37. Korea S. The result of causes of death statistics in 2010. Daejeon: Statistics Korea 2011.
38. Chen S, Kuhn M, Prettner K, Yu F, Yang T, Barnighausen T, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob Health* 2023;11:e1183-e93.
39. Pham HQ, Pham KHT, Ha GH, Pham TT, Nguyen HT, Nguyen THT, et al. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2024;87:234-51.
40. Kim C, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Lee SW, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:737-43.
41. Lee EG, Rhee CK. Epidemiology, burden, and policy of chronic obstructive pulmonary disease in South Korea: a narrative review. *J Thorac Dis* 2021;13:3888-97.
42. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? *Eur Respir J* 2003;22:869.
43. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:235-45.
44. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* 2021;159:1400-10.
45. Agarwal D. COPD generates substantial cost for health systems. *Lancet Glob Health* 2023;11:e1138-e9.
46. Lokke A, Lange P, Lykkegaard J, Ibsen R, Andersson M, de Fine Licht S, et al. Economic

- Burden of COPD by Disease Severity - A Nationwide Cohort Study in Denmark. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:603-13.
47. Yoon J, Seo H, Oh IH, Yoon SJ. The Non-Communicable Disease Burden in Korea: Findings from the 2012 Korean Burden of Disease Study. *J Korean Med Sci* 2016;31 Suppl 2:S158-S67.
 48. Lee H, Sin DD. GETting to know the many causes and faces of COPD. *Lancet Respir Med* 2022;10:426-8.
 49. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
 50. Kim CH, Yim JJ, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, Han SK, et al. Alpha-antitrypsin genotypes in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2005;10:223-8.
 51. 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;31:294-7.
 52. 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;164:1419-24.
 53. Blanco I, Diego I, Bueno P, Perez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of alpha(1)-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020;29.
 54. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
 55. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019;95:53-62.
 56. Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Garcia-Bello MA, Mayato D, Gonzalvo F, Ayra-Plasencia J, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res* 2021;22:56.
 57. Kim YI, Schroeder J, Lynch D, Newell J, Make B, Friedlander A, et al. Gender differences of airway dimensions in anatomically matched sites on CT in smokers. *COPD* 2011;8:285-92.
 58. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
 59. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muino A, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010;36:1034-41.
 60. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5.
 61. Lange P, Celli B, Agusti A. Lung-Function Trajectories and Chronic Obstructive Pulmonary

- Disease. *N Engl J Med* 2015;373:1575.
62. 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;60:851-8.
 63. Kohansal R, Martinez-Cambolor 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.
 64. Leem AY, Park B, Kim YS, Chang J, Won S, Jung JY. Longitudinal decline in lung function: a community-based cohort study in Korea. *Sci Rep* 2019;9:13614.
 65. Park YS, Park S, Lee CH. The Attributable Risk of Smoking on All-Cause Mortality in Korean: A Study Using KNHANES IV-VI (2007-2015) with Mortality Data. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2020;83:268-75.
 66. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
 67. 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.
 68. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022;10:497-511.
 69. Mortimer K, Montes de Oca M, Salvi S, Balakrishnan K, Hadfield RM, Ramirez-Venegas A, et al. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty? *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26:206-16.
 70. Choi JY, Kim JW, Kim YH, Yoo KH, Jung KS, Lee JH, et al. Clinical Characteristics of Non-Smoking Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Findings from the KOCOSS Cohort. *COPD* 2022;19:174-81.
 71. Rodriguez Garcia C, Ruano-Ravina A, Perez Rios M, Martin Gisbert L, Varela-Lema L, Candal-Pedreira C, et al. Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review. *Respir Med* 2023;214:107284.
 72. Lee SH, Hwang ED, Lim JE, Moon S, Kang YA, Jung JY, et al. The Risk Factors and Characteristics of COPD Among Nonsmokers in Korea: An Analysis of KNHANES IV and V. *Lung* 2016;194:353-61.
 73. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, Pyasi K, Vincent V, Kajale SS, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020;21:50.
 74. Kim Y, Park TS, Kim TH, Rhee CK, Kim C, Lee JS, et al. Impact of Previous Occupational Exposure on Outcomes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pers Med* 2022;12.
 75. Cho Y, Lee J, Choi M, Choi W, Myong JP, Kim HR, et al. Work-related COPD after years of

- occupational exposure. *Ann Occup Environ Med* 2015;27:6.
76. Lee HP, Koh DH, Lee EC. Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cases Evaluated by Workers' Compensation in Korea. *Korean Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2009;21:53-62.
 77. Lee H, Hong Y, Lim MN, Bak SH, Kim MJ, Kim K, et al. Inflammatory biomarkers and radiologic measurements in never-smokers with COPD: A cross-sectional study from the CODA cohort. *Chron Respir Dis* 2018;15:138-45.
 78. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, Lin CQ, Chuang YC, Chan J, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health* 2018;2:e114-e25.
 79. Kang S, Hong YS, Park J, Kang D, Kim H, Lee J, et al. Air pollution and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study in South Korea. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231176175.
 80. Choi J, Shim JJ, Lee MG, Rhee CK, Joo H, Lee JH, et al. Association Between Air Pollution and Viral Infection in Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Korean Med Sci* 2023;38:e68.
 81. Lee J, Jung HM, Kim SK, Yoo KH, Jung KS, Lee SH, et al. Factors associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, based on big data analysis. *Sci Rep* 2019;9:6679.
 82. Lee YS, Oh JY, Min KH, Lee SY, Kang KH, Shim JJ. The association between living below the relative poverty line and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2019;11:427-37.
 83. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
 84. 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;58:322-7.
 85. 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;153:1802-11.
 86. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Anto JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
 87. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
 88. Choi JY, Yoon HK, Park SJ, Park YB, Shin KC, Na JO, et al. Chronic bronchitis is an independently associated factor for more symptom and high-risk groups. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1335-41.
 89. 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;153:1530-5.
90. 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.
 91. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Anto JM, Kunzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9.
 92. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017;377:911-22.
 93. Park HY, Lee H, Kang D, Choi HS, Ryu YH, Jung KS, et al. Understanding racial differences of COPD patients with an ecological model: two large cohort studies in the US and Korea. *Thorax* 2021;76:1022-1029.
 94. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021;9:390.
 95. Lee JH, Kim S, Kim YJ, Lee SW, Lee JS, Oh YM. COPD Risk Factor Profiles in General Population and Referred Patients: Potential Etiotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:2509-20.
 96. Park HJ, Byun MK, Lee J, Kim CY, Shin S, Kim Y, et al. Airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease are common in pulmonary tuberculosis even without sequelae findings on chest X-ray. *Infect Dis (Lond)* 2023;55:533-42.
 97. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6:e193-e202.
 98. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009;4:435-59.
 99. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:71-86.
 100. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27.
 101. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S49-52.
 102. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016;71:105-6.
 103. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:368-75.
 104. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-

- remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:668-72.
105. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45.
 106. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008;39:1275-94.
 107. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011;364:897-906.
 108. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016;315:672-81.
 109. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908-13.
 110. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014;23:350-5.
 111. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, Fuld MK, Saha PK, Hansdottir S, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:652-61.
 112. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7485-90.
 113. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
 114. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
 115. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, Navas-Acien A, Sussan T, Merali S, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1196-207.
 116. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1207-24.
 117. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007;13:567-9.
 118. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1327-34.
 119. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-

- airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
120. 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;177:622-9.
 121. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
 122. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
 123. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, Albers F, Deng Q, Iqbal A, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1351-61.
 124. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)* 2009;106:1902-8.
 125. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1000-11.
 126. Zhang L, Liu Y, Zhao S, Wang Z, Zhang M, Zhang S, et al. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:1365-79.
 127. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, Troester N, Tornoyos A, Douschan P, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 2022;162:202-12.
 128. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
 129. 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;26:420-8.
 130. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.
 131. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-8.
 132. Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376-84.
 133. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.

2단원. 진단 및 평가

- COPD를 의심하는 경우는 성인에서 흡연과 같은 다양한 위험 인자에 노출된 적이 있으면서 호흡곤란, 기침, 가래를 만성적으로 동반하는 경우이다.
- COPD를 진단하기 위해서는 폐활량측정이 필요하다.
- COPD 치료를 위해 폐기능, 호흡곤란정도, 악화력 혈액 호산구 수치를 평가한다. 이 평가에 따라 COPD환자를 고위험군과 저위험군으로 분류한다.
- COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암 등의 동반질환이 있는 경우에 불량한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.
- 천식-COPD중복(asthma-COPD overlap, ACO)은 천식 및 COPD의 특징을 함께 보이는 경우를 지칭한다.

I. 진단

COPD는 흡연을 포함하여 기도나 폐실질의 이상을 초래하는 다양한 위험인자에 노출된 성인에서 호흡곤란, 기침, 가래가 만성적으로 있는 경우 의심해야 하며, 폐활량측정법으로 진단한다^{7, 134}. 폐활량측정 결과 $FEV_1/FVC < 0.70$ 이면 기류제한이 있다고 할 수 있는데, COPD 환자의 정확한 진단을 위해서는 기관지확장제를 투여한 후에 폐활량을 측정하여 기류제한 유무를 확인한다.

II. 증상과 신체진찰

1. 증상

만성적 호흡곤란은 COPD의 가장 특징적인 증상이다. 객담을 동반한 기침은 30%까지의 환자들에게 동반된다. 이러한 증상은 매일 변할 수도 있으며 기류제한이 발생하기 수년 전에도 먼저 생길 수 있다. COPD의 위험 인자가 있는 환자가 이러한 증상들을 호소하면 원인을 파악하기 위한 평가를 진행해야 된다. 기류제한은 이러한 증상이 없을 때도 발생할 수 있고 반대로 증상이 있어도 기류제한이 없을 수도 있다. 비록COPD가 기류제한으로 정의되고 있지만 환자들이 의학적으로 도움을 구하는 것은 일반적으로 이러한 증상으로 인해 기능적 장애에 의해 결정된다. 즉 만성적이 호흡기 증상이 있거나 일시적으로 호흡기 증상이 급성 악화를 경험할 때 환자들이 의료 기관을 찾게 된다. (표 2-1).

표 2-1. COPD를 의심해야 하는 지표

아래와 같은 임상적 지표들이 있을 경우 폐기능 검사를 포함하여 COPD에 대한 진단적 평가를 시행해야 한다. 이 지표들이 다수 있다면 COPD 가능성이 높아진다.

호흡곤란	시간이 지남에 따라 진행함 운동시 심해짐 지속적임
반복적인 천명음	
만성 기침	간헐적이거나 마른 기침일 수도 있음
반복적인 하기도 감염	
위험 인자를 가지고 있음	흡연 실내 오염원 (요리, 난방 등) 직업적 노출 (먼지, 증기, 가스, 매연, 화학물질) 숙주 인자 (유전, 선천 기형, 저체중, 조산, 영유아기 반복적 폐감염 등)

표 2-2. COPD 이외에 만성기침의 원인 질환

흉곽 내 질환	천식
	폐암
	결핵, 결핵성파괴폐
	기관지확장증
	간질성 폐질환
	좌심부전
	특발성 기침
흉곽 외 질환	알레르기성 비염
	후비루 증후군
	상기도 기침 증후군
	위식도역류, 후인두역류
	약물 (예시: 안지오텐신전환효소억제제 [ACEi])

1) 호흡곤란

호흡곤란은 COPD 환자의 가장 중요한 증상이며, 장애 및 불안증의 주 원인이다¹³⁵. COPD 환자들은 호흡곤란을 '숨차다', '숨쉬기 힘들다', '숨쉬기 답답하다', '숨을 헐떡인다' 등 다양하게 표현한다. 호흡곤란은 모든 단계의 COPD 환자에게서 높은 빈도로 관찰된다¹³⁶. 특히, 운동을 포함한 신체활동을 할 경우에 더욱 잘 발생한다. 한 연구에 따르면 1차 의료 기관에서 진료하는 COPD 환자의 40% 이상이 중등도 이상의 호흡곤란을 호소하는 것으로 나타났다¹³⁷.

2) 만성기침

만성기침이 COPD의 첫 증상일 수 있으나, COPD 환자는 흡연 또는 유해 환경의 노출 때문이라고 무시하는 경우가 흔하다. 기침은 처음에는 간헐적이지만 시간이 경과하면 매일 있게 되며 때로는 하루 종일 지속되기도 한다. 기침할 때 가래가 동반될 수도 있고 마른 기침을 할 수도 있다¹³⁸. 일부 환자들은 상당한 기류제한에도 불구하고 기침증상이 없는 경우도 있다. 표 2-2에서와 같이 COPD 이외에 만성기침의 원인이 되는 여러 질환에 대해 감별이 필요하다. 중증 COPD 환자에서 기침으로 인한 흉곽내 압력 증가로 기침 중 실신을 할 수도 있고, 기침 발작으로 늑골 골절이 발생할 수도 있다. 국내 COPD 코호트에서는 23.4% 환자가 만성기침을 보였고, 다변량 분석에서 만성기침은 낮은 폐기능, 심한 호흡곤란, 낮은 삶의 질, 급성악화의 위험 인자다¹³⁹.

3) 가래

COPD 환자에서 기침한 후에 흔히 소량의 끈끈한 가래가 동반된다. 다른 원인 질환 없이 가래가 3개월 이상 2년 연속 있으면 만성기관지염으로 정의한다¹⁴⁰. 다만 만성기관지염의 정의가 임의로 제안이 된 것이어서 만성기관지염이 COPD 환자에서 생기는 가래를 모두 반영할 수는 없다. 환자마다 가래를 뱉아내거나 삼키는 등 습관이 다르기 때문에 가래의 생성 정도를 객관적으로 평가하는 것은 어려울 수 있다. 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 연관성이 약하나 세균성 악화가 시작됨을 의심할 수 있다^{141, 142}.

4) 천명과 흉부 압박감

천명과 흉부 압박감은 COPD 환자에게만 있는 특이적인 증상이 아니다. 가슴에서 썹썹거리는 소리를 천명이라고 하는데 목에서 들리기도 한다. 천명은 변이성이 있으며, 어느 날은 있다가 다른 날은 없기도 하며 심지어는 하루 중에도 있다 없다 한다. 환자가 천명을 느끼기도 하며 청진할 때만 들리기도 한다. 보통 천명은 호기 때 들리지만 흡기 때에 들리기도 한다. 흉부 압박감은 흔히 운동한 후 또는 새벽이나 아침에 발생하는데 흉부의 한 부위에 국한되지 않으며, 늑간근육의 수축으로 인해 생길 수 있다. 천명음이나 흉부 압박감이 없다고 COPD를 진단에서 배제할 수 있는 것은 아니며, 마찬가지로 이러한 증상이 있다고 천식을 진단할 수는 없다¹⁴³.

5) 피로

피로는 주관적으로 느끼는 피곤함이며 COPD 환자들이 흔하게 호소하는 증상 중 하나이다¹⁴⁴. COPD 환자들은 주로 “전반적으로 피곤하다” 혹은 “기운이 빠져나가는 것 같다” 와 같은 방식으로 피로감을 호소한다^{145, 146}. 피로는 환자가 일상 생활을 수행하는데 영향을 미치고 삶의 질을 저하시킨다.

6) 중증 COPD의 추가적인 특징

피로, 체중감소, 식욕부진은 중증 COPD 환자에서 흔한 증상이다¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ 12-14. 이런 증상이 있으면 불량한 예후를 보일 수 있다. 하지만 다른 질환(예: 결핵, 폐암)에서도 유사한 증상이 발생할 수 있기 때문에 주의해야 한다. 또한, 발목 부종이 폐성심(cor pulmonale)의 증상일 수 있다. 우울이나 불안 증상을 병력 청취 때 포함시키는 것이 좋은데, 그 이유는 우울증과 불안증이 COPD 환자에서 흔하며 악화와 삶의 질 저하와 관련 있기 때문이다^{150, 151}.

2. 병력

COPD가 의심되는 환자는 병력 청취를 자세히 해야 한다.

- ① 흡연이나 직업으로 분진 및 가스에 장기간 노출 (실내/실외)
- ② 과거 병력: 생애 주기 전반기의 사건들(조산, 저체중 출산, 임신 중 어머니의 흡연, 영유아기 간접 흡연), 호흡기 질환(천식, 알레르기, 부비동염이나 비염), 소아기의 호흡기 감염(결핵, HIV 등)
- ③ COPD나 다른 만성 호흡기 질환의 가족력
- ④ 증상 발현 양상: COPD는 보통 성인이 되고나서 발병한다. 환자 대부분은 병원을 찾기 수 년 전부터 호흡곤란이 증가하고, 감기가 자주 걸리거나 오래가며, 사회적으로 고립되고, 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, 우울 및 불안, 종양 등 활동을 제한할 수 있는 동반질환들
- ⑧ 환자에 대한 가족 지원여부
- ⑨ 위험인자 제거 가능성, 특히 금연

3. 신체검사

신체진찰은 환자를 진료함에 있어 매우 중요한 부분이나 COPD 환자를 진단하는데 핵심적인 역할을 하지는 못한다. 기류제한을 나타내는 신체적 징후 들(signs)은 폐기능이 심하게 나빠질 때까지 대개 나타나지 않아서, 민감도와 특이도가 낮다^{152, 153}. COPD 환자에서 징후가 다양하게 나타날 수 있지만 그 징후가 없다고 하여 COPD를 배제하지 못한다.

4. 폐활량측정법(spirometry)

폐활량측정법은 기류제한을 확인하는데 있어 가장 객관적이고 재현성 있는 검사방법이다. 최대 호기유량(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^{154, 155}.

폐활량측정법을 통하여 FVC (노력성폐활량), FEV₁ (1초간 노력성호기량)을 측정하고 1초간 FEV₁/FVC 비를 계산한다. 기류제한이 심할수록 이 수치는 낮아진다 (그림 2-1). 임계값에 대해서는 다양한 의견이 있으나 GOLD에서는 여전히 0.70 미만일 경우를 기류제한이 있다고 정의한다. 이 기준은 매우 간단하며 여러 연구에서 광범위하게 사용되고 있음을 고려했을 때 여전히 유효한 기준으로 삼을 수 있다. 다만, 고정된 값 (0.7 미만)을 이용할 경우 COPD가 젊은 성인에서는 과소 진단 될 수 있고 노인에서는 과진단 될 수 있음을 고려해야 한다^{156, 157}. 추정 예측치의 경우 폐활량측정법에 의한 검사 결과를 해석하는데 있어서 우리나라 정상인의 예측치를 이용하여 판독하는 것을 추천한다^{158, 159}.

표 2-3. 폐활량측정법 시행 시 주의할 사항

준비

- 폐활량계는 기술적 오류를 확인하기 위한 호기 곡선을 확인할 수 있거나 혹은 불충분한 검사를 확인하고 이유를 찾아낼 수 있는 자동 프롬프트가 장착되어 있어야 한다.
- 폐활량 검사의 보조자는 검사를 지도해주기 위해 적절한 폐활량 검사법과 정도 관리에 대해 충분한 교육을 받아야 한다.
- 측정치의 저평가와 진단의 오류를 줄이기 위해 환자는 최대한으로 노력하여 검사 해야 한다.

수행

- 폐활량측정법은 표준화된 방법으로 시행해야 한다(부록 참조).
- 호기 용적/시간 곡선은 매끄럽게 기록되어야 하며 불규칙하지 않아야 한다.
- 흡기와 호기사이에 멈추는 간격은 1초 미만이어야 한다.
- 검사는 용적이 평형에 다다를 수 있을 정도로 충분히 긴 시간 동안 진행해야 한다. 중증 환자의 경우 15초 이상이 소요될 수 있다.
- 재현성을 판정하기 위해서는 적합한 검사를 3회 이상 시행하여야 한다.
- FVC 와 FEV₁ 은 3회 측정된 값중 가장 큰 값으로 기록한다. 세 번의 측정된 값은 5% 혹은 150mL 이상의 차이가 나지 않아야 한다.
- FEV₁ 과 FVC 의 비는 적합하게 이루어진 검사 중 FVC 와 FEV₁의 합이 가장 큰 값으로 산출한다.

기관지확장제검사

- 기관지 확장제는 400mcg SABA, 160mcg SAMA, 혹은 두 가지를 혼합하여 사용할 수 있다.
- SABA를 예시로 들면, 숨을 끝까지 내쉰 후 살부타몰(Salbutamol) 100 μ g을 흡입시킨 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.
- SAMA 혹은 혼합제의 경우 30-45분 이후에 다시 폐활량을 측정한다.
- 경과 관찰 목적으로 폐활량 검사가 의뢰된 이미 기관지 확장제를 사용하고 있는 환자는 검사 목적으로 꾸준히 사용하고 있는 치료를 중단할 필요 없다.

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 폐활량측정법은 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.

-- 최근 개발된 블루투스 기능을 이용한 휴대용 폐기능 검사기기를 이용한 기류제한 유무 평가는 해석에 주의가 필요하며 추가 연구 결과

들이 요구된다

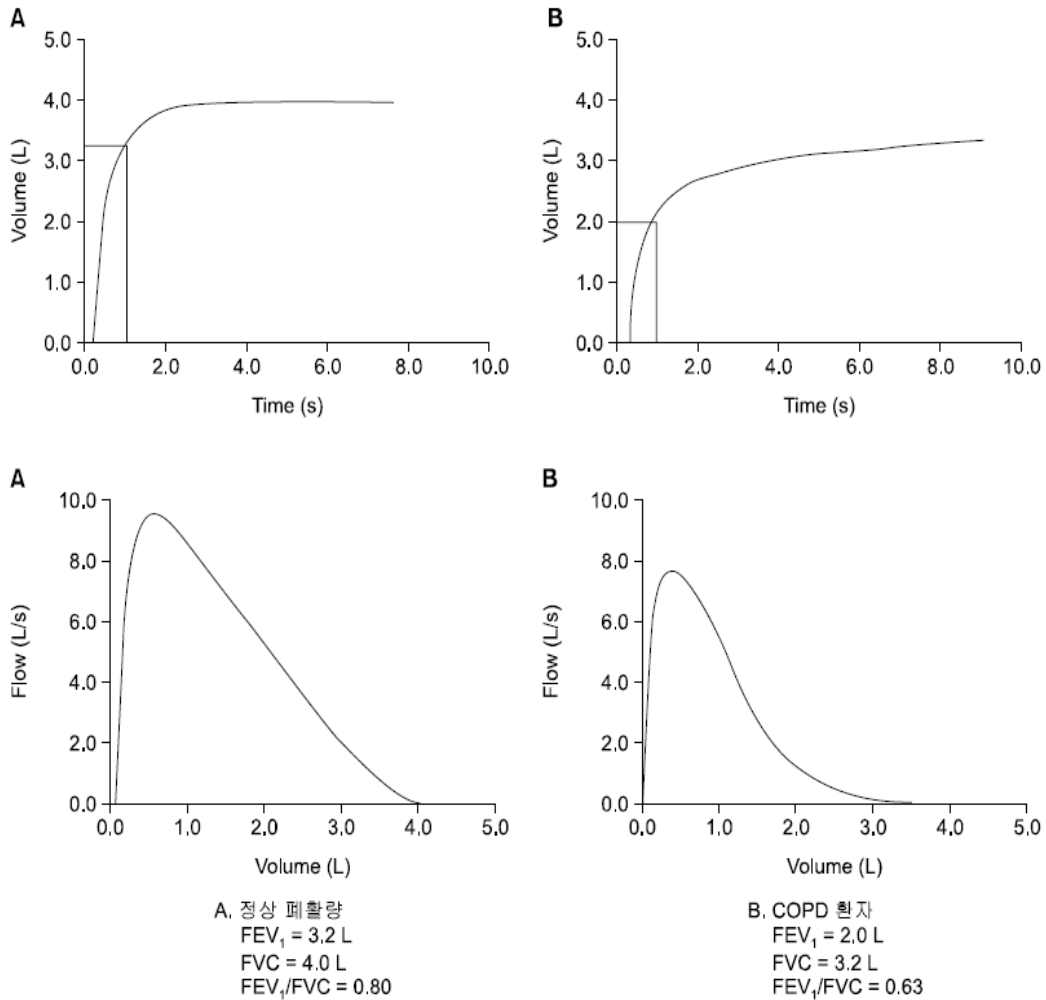


그림 2-1. (A) 정상 폐기능검사. (B) COPD 환자(FEV_1 와 FVC 모두 감소).

III. 질병의 평가

COPD 질병의 평가는 기류제한 및 이로 인한 환자의 건강상태 및 향후 위험도 즉, 악화, 병원 입원 여부, 사망을 평가함으로써 치료를 결정하기 위함이다. 아래와 같은 내용들이 초기 평가에서 필요하다¹³⁴.

- 증상의 성상과 크기(Nature and magnitude of current symptoms)
- 기류제한의 중증도(Severity of airflow obstruction)
- 중등증, 중증 악화의 과거력(Previous history of moderate and severe exacerbation)

- 혈액 호산구 수치(Blood eosinophil count)
- 동반 질환의 종류(Presence and type of other diseases; multimorbidity)

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)를 이용한다(표 2-4, 그림 2-2).

1) 호흡곤란 평가

호흡곤란의 정도는 mMRC 호흡곤란점수를 이용하여 평가하는데, 이를 이용하여 측정된 호흡곤란점수는 환자의 건강상태를 평가하는 다른 도구(평가방법)를 이용한 검사결과와 비교적 일치하며 호흡곤란점수가 높을수록 예후가 나빠서 사망위험이 더 커진다¹⁶⁰.

표 2-4. modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) 호흡곤란 점수

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

2) 삶의 질 평가

COPD 환자의 삶의 질을 평가하기 위한 도구로 CAT이 개발되었다. CAT은 영국에서 개발한 것을 한국어로 번역하였고 한국어 번역판에 대한 타당성이 검증되어 임상현장에서 사용할 수 있다^{161, 162}. 더 포괄적인 평가 방법으로 Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)¹⁶³와 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)¹⁶⁴도 있으나 실제 임상에서는 간편한 CAT을 주로 사용한다.

CAT은 호흡기 증상을 평가하는 4개 항목과 삶의 질을 평가하는 4개 항목의 총 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, 일상생활에

서 활동 정도(activity), 수면, 자신감을 포함하고 있어 삶의 질을 평가하는 데 유용하게 이용할 수 있다. 국내 연구에서는 중증 COPD 환자에서 삶의 질을 평가하는 4개 항목이 중증 악화 발생과 관련이 있음을 보여¹⁶⁵ 호흡기 증상뿐 아니라 그 밖의 삶의 질도 중요하게 평가할 필요가 있다.

CAT의 증상 항목 중 CAT1 (cough) ≥ 3 이면서 CAT2 (sputum) ≥ 3 을 만성기관지염으로 간편하게 평가할 수 있는데, 전통적으로 정의한 만성기관지염과 유사한 임상적 특징을 보여주었다¹⁶⁶⁻¹⁶⁹.

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 사용할 수 있습니다.

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

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

질문	0	1	2	3	4	5	점수
나는 전혀 기침을 하지 않는다	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
나는 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							

본 평가지는 환자의 진료에 도움이 되고자 글락소스미스클라인에서 제작되었습니다. 진료 및 질환과 관련된 부분은 의사선생님과 상담해주시십시오.

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

1202-STD-10-227-PA

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

2. 폐활량측정법에 의한 평가

COPD 환자를 폐활량측정법 결과에 따라서 분류할 수 있다. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)에서는 폐활량에 따라 GOLD 1, 2, 3, 4로 분류하고 있으며 GOLD 1은 $FEV_1 \geq 80\%$ 이고 GOLD 2는 $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ 이며, GOLD 3는 $30\% \leq FEV_1 < 50\%$, GOLD 4는 $FEV_1 < 30\%$ 이다. 분류 기준은 속효성기관지확장제(예: 살부타몰 400 μ g)를 흡입한 후 측정된 FEV_1 이다¹³⁴.

FEV_1 이 감소할수록 건강관련 삶의 질이 나빠지는 경향이 있지만, FEV_1 이 동일하더라도 환자마다 삶의 질의 편차가 커서 FEV_1 이 환자의 호흡곤란이나 삶의 질 정도와의 일치율은 그리 높지 않다. 즉, 진단 당시 환자들의 FEV_1 이 서로 비슷하더라도 호흡곤란 증상은 경미하기도 하고 반대로 아주 심하기도 하여 다양하다. 따라서, 폐활량측정법 기준에 추가하여 호흡곤란 증상에 대해서도 평가해야 한다^{170, 171}.

3. 악화 위험 평가

급성 악화는 염증 증가와 관계되어 호흡곤란, 기침, 가래의 호흡기증상이 2주 이내로 나빠진 급성상태를 의미한다^{131, 172, 173}.

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

급성악화가 일어나는 빈도는 환자마다 다양하며, 급성 악화가 자주 일어나는 것을 예측할 수 있는 가장 좋은 지표는 이전 급성악화 병력이다¹⁷⁴. 잦은 급성 악화는 1년에 2회 이상 악화를 보이는 경우로 정의한다. 또한, 입원할 정도로 심한 악화가 1년에 1회라도 있었던 경우 고위험으로 분류한다. 기류제한이 심해짐에 따라 급성악화 빈도가 증가하고 입원, 사망도 증가한다^{165-167, 175-178}.

4. 혈액 호산구 수치

최근 시행된 임상연구 결과의 사후분석에 의하면 악화력이 있는 COPD환자에서 혈중 호산구 개수가 높은 환자에서 악화의 빈도가 높음을 보고하여 혈중 호산구 개수가 급성 악화력이 있는 환자에서 악화 위험의 지표가 될 수 있음을 시사하였다¹⁷⁹. 또한 혈중 호산구 개수가 높았던 환자에서 흡입스테로이드/흡입지속성베타작용제 사용이 흡입지속성베타작용제 단독 사용 보다 악화를 예방하는 효과가 큰 것으로 보고하여 악화를 예방하는 데 있어 혈중 호산구 개수가 흡입스테로이드의 효과를 예측할 수 있음을 보여주었다¹⁸⁰.

많은 연구에서 혈액 호산구 수치는 ICS (정기적인 지속성기관지확장제의 사용에 추가할 때)가 향후 급성 악화를 예방하는 효과의 크기를 예측할 수 있는 것으로 보고되어 왔다.^{179, 181-185} 혈액 호산구 수치와 ICS의 효과 사이에는 연속적인 관계를 보인다; 혈액 호산구 수치가 낮으면 ICS의

효과는 없거나 적은 반면, 호산구 수치가 점진적으로 높아질수록 ICS의 효과는 점차 더 커진다¹⁸⁶. 혈액 호산구 수치가 100개/ μ L 미만에서는 ICS를 포함한 치료법이 거의 효과가 없기 때문에, 이 기준은 ICS 사용에 따른 이득이 적을 것으로 예상되는 환자들을 선별하는데 사용될 수 있다. 혈액 호산구 수치가 300개/ μ L 이상은 호산구와 ICS 간의 연속적인 관계의 상단을 나타내며, 이 기준은 ICS 사용에 따른 이득이 가장 클 것으로 예상되는 환자들을 선별하는데 사용될 수 있다.

5. 동반질환 평가

COPD는 오랫동안 위험인자에 노출되었던 사람 혹은 흡연한 사람이 중년 또는 고령이 되어 발생하기 때문에 흡연이나 고령과 관련된 여러 질환을 많이 동반한다¹⁸⁷. COPD 자체도 체중감소, 영양 불균형, 골격근육의 기능 저하 등 폐 외의 전신적 증상이 나타나는 경우가 있다¹⁸⁸. 근육 기능 저하는 활동저하, 영양부족, 염증, 저산소증 등이 그 원인이며, 결과적으로 COPD 환자는 운동 능력이 저하되고 삶의 질이 나빠진다. 근육 기능저하는 운동능력 저하 원인 중 교정이 가능하다¹⁸⁹.

COPD 환자가 자주 동반하는 질환은 심혈관질환, 당뇨병, 대사증후군, 골다공증, 우울증, 폐암 등이다^{190, 191}. COPD 자체가 이러한 질환의 위험성을 증가시킬 수 있는데, 폐암이 대표적인 예이다¹⁹²⁻¹⁹⁵. COPD 환자가 발암원을 흡입하면 기류제한으로 배출이 어려워져 폐손상이 지속되고, 만성 전신염증이나 급성악화에 의하여 조직 및 DNA손상이 발생되거나 유전적 요인에 의하여 폐암이 발생된다. 또한 COPD의 병리적 변화인 폐기종과 기도폐쇄도 흡연과 독립적으로 폐암발생에 기여한다. 특히 흡연과 연관된 COPD 환자는 매년 저선량 CT를 권유하는 것이 바람직하다. 동반질환은 기류제한이 심한 환자뿐 아니라 경한 환자에게도 발생할 수 있으며 사망률과 입원율에 영향을 미친다(Mannino, 2008 #52. 그러므로 동반질환을 항상 확인하여야 하며 적절하게 치료하여야 한다. COPD 환자가 동반질환이 있어도 동일하게 치료하며, 자세한 설명은 'COPD와 동반질환' 단원에서 소개할 것이다.

6. COPD 종합 평가

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

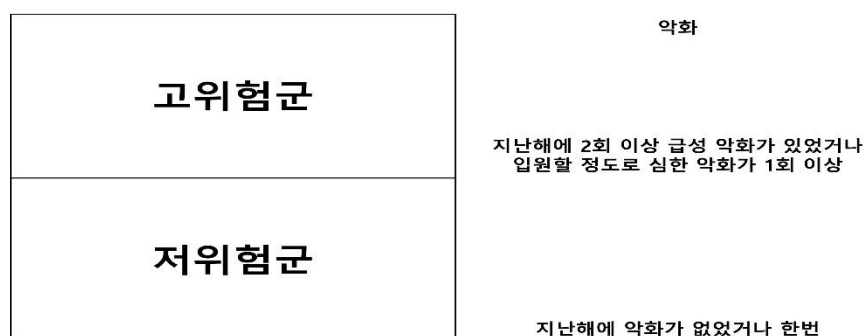


그림 2-3. COPD 종합평가

저위험군: 위험 낮음. 지난 해 악화가 없었거나 한 번인 경우이다.

고위험군: 위험 높음. 지난 해에 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.

악화(=급성악화)는 항생제/전신스테로이드 약제를 추가해야 할 정도로 호흡기증상이 나빠진 급성상태를 의미한다.

7. 추가 검사

1) 흉부 X선검사

흉부X선 검사는 COPD를 진단하는 데 유용하지는 않지만 COPD와 비슷한 증상이 있는 다른 질환을 확인하거나 COPD와 동반된 다른 호흡기질환(결핵성파괴폐, 기관지확장증, 흉막질환, 폐섬유증 등)이나 골격계질환(척추측후만증 등), 심장질환(심비대 등) 등을 확인하는 데 의미가 있다. COPD에서 볼 수 있는 영상소견은 폐의 과다팽창(측면사진에서 횡격막이 편평해지고 흉골 뒤 공기음영 증가), 폐의 과투과성, 그리고 폐혈관 음영의 급격한 소실 등이다.

2) 흉부 CT

CT는 기관지확장증을 발견하거나 폐암 위험을 확인하기 위해 필요하며, 폐기종이 있는 경우 폐암의 발생위험이 높다. 또한 COPD 진단이 분명하지 않을 때 감별진단을 하거나 동반질환을 찾는 데에도 도움이 될 수 있다. 폐용적축소술과 같은 치료를 고려한다면 폐기종의 분포가 치료 적합성을 판단하는 데 중요하므로 CT가 도움이 되며¹⁹⁶, 폐이식을 준비하는 환자에서도 필요하다.

또한 반복적인 급성 악화, 폐기능 검사에 비해 심한 증상, FEV1이 45% 미만이면서 과다팽창(hyperinflation)과 공기걸림(gas trapping)이 동반됨, 폐암 선별 검사 기준에 해당될 경우 등은 흉부 CT를 고려해야 한다¹³⁴

3) 폐용적과 폐확산능

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

4) 산소포화도 측정 및 동맥혈가스검사

말초산소포화도(peripheral capillary oxygen saturation) 또는 산소포화도(saturation pulse oxygen, SpO2)는 맥박산소측정기(pulse oximetry)를 통해 측정한다. 이를 통해 가정(재택)산소요법이 필요한지 평가할 수 있다. 호흡부전 또는 우심부전이 의심되는 모든 환자에게 말초혈액 산소포화도를

측정하여야 한다. 말초혈액 산포포화도가 92% 이하라면, 동맥혈이나 모세혈관 혈액가스분석을 시행한다. 가정산소요법에 대해서는 4단원에 기술되어 있다.

5) 운동능력검사 및 신체활동성 평가

객관적으로 측정된 운동능력저하, 환자가 걸을 수 있는 거리의 감소^{197, 198}, 운동부하검사로 측정된 운동능력감소¹⁹⁹ 등은 건강상태 악화와 예후를 예측할 수 있는 강력한 지표이며, 운동능력은 환자가 사망하기 1년 전에 감소할 수 있다²⁰⁰. 보행검사(walking test)는 활동 제한과 사망 위험도를 평가하는데 유용하고²⁰¹, 호흡재활 효과를 평가하는데 사용되며, 검사방법으로 왕복걷기(shuttle walk test)와 6분보행검사(6-minute walk test)가 있다^{202, 203}. 보행검사를 할 때 검사하는 코스의 거리는 환자의 보행 거리에 상당히 영향을 미치기 때문에 30m보다 짧은 코스에서 검사한 결과로 30m 코스를 걸었을 때의 보행거리를 예측할 수는 없다²⁰⁴. 자전거나 트레드밀을 이용한 운동부하 검사는 비슷한 증상을 나타내거나 동반된 다른 질환(예, 심장질환)을 찾는데 도움이 된다.

신체활동성을 주기적으로 관찰하는 것이 운동능력을 측정하는 것보다 예후를 예측하는데 더 적절할 수도 있다²⁰⁵. 가속도계 (accelerometer)나 다감각 기구(multisensory instruments)를 사용해서 측정할 수 있다.

6) 복합점수(composite score)

FEV₁, 보행거리(walking distance)나 최대산소섭취량(peak oxygen consumption)을 이용하여 평가한 운동능력(exercise tolerance)과 더불어 체중 감소, 동맥혈산소분압 감소 등은 COPD 환자의 사망률 증가와 관련 있는 요인이다. 앞서 언급한 대부분의 변수를 조합하여 COPD의 중증도를 평가할 수 있는 비교적 간단한 방법이 제시되었는데, 대표적인 예가 BODE 지표이다. BODE 지표는 체질량지수(Body mass index, BMI), 기류제한(Obstruction of airflow), 호흡곤란 (Dyspnea), 6분보행거리로 평가한 운동능력 (Exercise)으로 구성된 복합점수로서, 각 항목을 단독으로 사용하는 것보다 생존율을 예측하는데 훨씬 더 좋은 지표이다²⁰⁶. 좀 더 간단한 평가도구로 운동검사가 포함되지 않은 다른 방법도 있으나, 질병 중증도와 실제 임상에서 사용하는데 적합한지에 대한 유효성 평가가 필요하다^{207, 208}.

IV. Pre-COPD, GOLD 0, PRISm

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

1. Pre-COPD

구조적 또는 기능적 이상 유무를 떠나, 호흡기 증상이 있고 현재는 기류제한이 없으나 (FEV1/FVC \geq 0.7) 시간이 지남에 따라 COPD로 진행할 수 있는 군으로 정의한다²⁰⁹. Pre-COPD 군은 이미 호흡기증상으로 고통받고 있으나 현재까지 알려진 최선의 치료방법은 없어²¹⁰ 앞으로 pre-COPD에 대한 대규모 연구가 필요하다(표 2-5).

2. GOLD stage 0 (at risk)

Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2001은 기류제한은 없지만 기침, 가래 증상이 있는 0 단계를 제안하였다. 이 단계는 나중에 COPD로 발병할 “위험이 있는” 피험자를 포함하기 위한 목적이었지만²¹¹, 0 단계에 속한 사람들이 모두 COPD로 진행하지 않아서 나중에 0단계는 폐기되었다²¹². 현재 많은 다른 의학분야에서 “전질병(predisease); 예-당뇨 전단계, 고혈압 전단계 등)” 개념을 채택했기 때문에 돌이켜보면 0단계 폐기는 최선의 결정은 아니었을 수 있다. 지금은 GOLD 0 단계 개념에서 pre-COPD로의 변화를 고려할 때이다.

3. Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)

FEV1 은 80% 미만으로 저하되어 폐기능의 감소소견은 보이나, FEV1/FVC \geq 0.7 로 기류 제한은 동반되지 않는 특징을 갖는다²¹³. PRISm의 유병률은 7.1%에서 20.3% 이며, 특히 흡연자에서 높고, 높은 체질량 지수 값과 낮은 체질량 지수 값 모두와 관련이 있다²¹⁴. 또한 PRISm은 의료 이용²¹⁵, 심혈관 질환^{216, 217} 및 사망률 증가와 관련이 있다²¹⁸. PRISm은 변화가 가능한 표현형으로 시간이 지남에 따라 정상 폐기능 또는 COPD로 진행할 수 있다^{219, 220, 207}.

표 2-5. COPD의 여러 개념들 비교

	Risk factors	Symptoms	FEV1/FVC < 0.7 or LLN	FEV1 \geq 80%	Detectable structural/functional abnormalities	Biological early stage	Young age
COPD	Yes	Yes	Yes				
Mild COPD			Yes	Yes		Yes or no	
Gold stage 0 (at risk)	Yes	Yes	No				
Pre-COPD		Yes	No		Yes or no		
Early COPD			Yes	Yes or no		Yes	
PRISm			No	No			

Young COPD

Yes

Yes

4. COPD의 조기 진단 전략

COPD는 예방 및 조기 진단이 환자 관리에 중요하나 의사와 환자 모두에게 간과되고 있는 질환이다. 2008년도의 우리나라 40세 이상 성인에서 COPD 유병률이 13.4%이며, GOLD 1과 2 COPD가 94%를 차지하고 있다. 또한, COPD 환자의 2.4%만이 의사에게 COPD 진단을 받은 적이 있고, 2.1%만이 약물치료를 받고 있었다¹⁵. 안타까운 점은 이 수치가 시간이 지나도 변하고 있지 않다는 점이다^{19, 221}. 이처럼 환자 수가 가장 많음에도 진단받지 못하고 있는 COPD의 조기 진단 및 치료에 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 비교적 경증인 GOLD 1에서부터 관찰된다. 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.

COPD를 조기에 진단하기 위해서는 폐기능 검사를 적극적으로 시행을 해야 된다. 하지만 현재까지는 일반인을 대상으로 COPD 선별검사를 시행하는 경우 사망률, 합병증 감소에 대한 이득이 없고 비용 효과면에서도 실효성이 없다고 알려져 있어²²²⁻²²⁴ 검사 대상자의 선정이 중요하다. 우리나라 역학조사 결과에서 40세 이상(2기 국민건강영양조사), 10갑년 이상에서(4기 국민건강영양조사) COPD 유병률이 급격히 증가하고^{23, 225207} 결핵에 의한 흉부 방사선 소견의 변화가 있거나²²⁶ 방사선 소견이 정상이어도 결핵의 병력이 있을 경우 COPD의 유병율이 높아진다⁹⁶. 따라서 COPD 환자의 조기 발견은 40세 이상이면서 흡연력 등 COPD 발생의 위험인자가 있고 기침, 가래, 호흡곤란 등 COPD를 시사하는 증상을 가진 고위험군을²²⁷ 대상으로 시행하는 것이 현시점에서는 비용 효과적일 것이다¹³⁴. 향후 많은 연구결과들이 축적이 되면 검사 대상자가 확대가 되어야 할 것이다.

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.

초기의 COPD 환자에게 금연, 약물치료, 예방접종 등이 도움이 된다. 금연은 조기 COPD 환자의 사망률을 낮추고, 호흡기 증상을 감소시키는 데 효과적이다²²⁸. 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^{177, 178, 229}. 초기의 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 COPD 환자들을 조기에 적극적 관리하는 것이 매우 중요하다.

V. Young COPD

Young COPD는 20~50세의 젊은 연령에서 발생한 COPD환자로 정의하였다²¹⁸. 20대 초반에 정상적인 최대 폐기능에 도달한 적이 없는 환자 또는 조기 폐 기능 저하가 가속화된 환자가 포함될 수 있다²²⁰. 젊은 연령에서 발생한 COPD는 구조적 및 기능적 폐 이상으로 건강상태에 상당한 영향을 미칠 수 있으나²³⁰ 종종 진단과 치료가 이루어지지 않는다. 호흡기 질환의 가족력 또는 5세 이전 입원 등의 소아기 병력을 가진 경우 젊은 연령에서 상당한 비율의 COPD가 발생하는 것으로 보고되어²²⁰ COPD가 생애초기부터 시작됨을 시사한다.

VI. 천식 및 COPD의 중복증후군(Asthma COPD Overlap, ACO)

COPD와 천식은 각각 독특한 특징을 갖는 기도질환이지만, 한 환자에서 두가지 특징 모두가 나타날 수도 있다. 천식 및 COPD 중복증후군(ACO, asthma-COPD overlap syndrome)은 이처럼 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도 과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 폐기종, 지속적인 기류제한을 모두 갖는 경우를 일컫는다^{231, 232}. 2014년 GINA와 GOLD가 ACO 진단 및 초치료 전략에 대한 공동 가이드라인을 발표했으나 2020년 GOLD 부터는 ACO를 별도로 다루지 않고 있다. 대신, 천식과 COPD가 각기 다른 임상적인 특징을 갖는 질환이며 호산구 증가증과 기도가역성 등 일부 임상적인 특징들을 공유할 수 있는 것으로 보고 있다.

VII. 감별진단

COPD와 감별해야 할 질환을 표 2-6에 제시하였다.

표 2-6. 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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 확진
결핵	<ul style="list-style-type: none"> • 흉부X선 검사를 통한 폐 침윤 혹은 결절성 병변 • 결핵균 도말 및 배양으로 확인
폐쇄성기관지염(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

7. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022;400:921-72.
15. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
19. Hwang YI, Park YB, Yoo KH. Recent Trends in the Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017;80:226-9.
23. Kim SH, Lee H, Kim Y, Rhee CK, Min KH, Hwang YI, et al. Recent Prevalence of and Factors Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Rapidly Aging Society: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2015-2019. *J Korean Med Sci* 2023;38:e108.
96. Park HJ, Byun MK, Lee J, Kim CY, Shin S, Kim Y, et al. Airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease are common in pulmonary tuberculosis even without sequelae findings on chest X-ray. *Infect Dis (Lond)* 2023;55:533-42.
131. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-8.
134. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2023;61.
135. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014;15:122.
136. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, Vincent SG, Milne KM, de-Torres JP, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1391-402.
137. Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One* 2014;9:e85540.
138. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, Bin Abdul Muttalif AR, Thanaviratnanich S, Bagga S, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:131-40.
139. Koo HK, Park SW, Park JW, Choi HS, Kim TH, Yoon HK, et al. Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1793-801.
140. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.

141. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, Telgen MC, van der Palen J, Hendrix MG, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009;103:601-6.
142. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
143. Ohar JA, Sadeghnejad A, Meyers DA, Donohue JF, Bleecker ER. Do symptoms predict COPD in smokers? *Chest* 2010;137:1345-53.
144. Goertz YMJ, Looijmans M, Prins JB, Janssen DJA, Thong MSY, Peters JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FAntasTIGUE study. *BMJ Open* 2018;8:e021745.
145. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud* 1997;34:44-53.
146. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud* 2000;37:127-33.
147. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
148. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1-5.
149. Attaway AH, Welch N, Hatipoglu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2021;26:62-71.
150. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
151. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, Afzal CW, Tomenson B, Coventry PA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1343-53.
152. Holleman DR, Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273:313-9.
153. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
154. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
155. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
156. van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015;13:41-8.

157. Guder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012;13:13.
158. Choi JK, Paek D, Lee JO. Normal Predictive Values of Spirometry in Korean Population. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2005;58:230-42.
159. Hwang YI, Kim CH, Kang HR, Shin T, Park SM, Jang SH, et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J Korean Med Sci* 2009;24:621-6.
160. 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;121:1434-40.
161. Hwang YI, Jung KS, Lim SY, Lee YS, Kwon NH. A Validation Study for the Korean Version of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT). *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;74:256-63.
162. Lee S, Lee JS, Song JW, Choi CM, Shim TS, Kim TB, et al. Validation of the Korean Version of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) and Dyspnea-12 Questionnaire. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2010;69:171-6.
163. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
164. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
165. Kim NY, Han J, Hwang YI, Park YB, Park SJ, Park J, et al. Components of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test Associated with the Exacerbation of Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Respiration* 2024;103:326-35.
166. Choi JY, Yoo KH, Jung KS, Kim V, Rhee CK. Clinical significance of chronic bronchitis in different racial groups. *BMC Pulm Med* 2024;24:282.
167. Choi JY, Yoon HK, Lee SY, Kim JW, Choi HS, Kim YI, et al. Comparison of clinical characteristics between chronic bronchitis and non-chronic bronchitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2022;22:69.
168. Choi JY, Yoon HK, Shin KC, Park SY, Lee CY, Ra SW, et al. CAT Score and SGRQ Definitions of Chronic Bronchitis as an Alternative to the Classical Definition. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:3043-52.
169. Lim JU, Lee JH, Kim TH, Lee JS, Lee SD, Oh YM, et al. Alternative definitions of chronic bronchitis and their correlation with CT parameters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1893-9.
170. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
171. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59-63.

172. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
173. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
174. Kim J, Lee CH, Lee MG, Shin KC, Yoo KH, Lim SY, et al. Acute Exacerbation According to GOLD 2017 Categories in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2019;55:414-20.
175. Kim JK, Lee SH, Lee BH, Lee CY, Kim do J, Min KH, et al. Factors associated with exacerbation in mild- to-moderate COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1327-33.
176. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
177. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
178. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, 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;10:59.
179. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
180. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118-25.
181. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
182. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117-26.
183. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523-5.
184. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
185. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive

- pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
186. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:17-24.
 187. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
 188. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
 189. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
 190. Lee JY, Chon GR, Rhee CK, Kim DK, Yoon HK, Lee JH, et al. Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the First Visit to a Pulmonary Medical Center in Korea: The KOrea COpd Subgroup Study Team Cohort. *J Korean Med Sci* 2016;31:553-60.
 191. Lee H, Jhun BW, Cho J, Yoo KH, Lee JH, Kim DK, et al. Different impacts of respiratory symptoms and comorbidities on COPD-specific health-related quality of life by COPD severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3301-10.
 192. 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;141:613-7.
 193. 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;105:503-7.
 194. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjornholt JV, Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25:618-25.
 195. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-8.
 196. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
 197. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, Mabe SK, Martinu T, Welty-Wolf KE, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:349-56.
 198. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
 199. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Haji T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.

200. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:382-6.
201. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciruba F, Casaburi R, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1483-93.
202. Revall 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;54:213-22.
203. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
204. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, Klaassen MP, Gosselink R, van Schayck OC, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013;59:169-76.
205. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.
206. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
207. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
208. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agusti AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
209. Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:414-23.
210. Han MK, Ye W, Wang D, White E, Arjomandi M, Barjaktarevic IZ, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med* 2022;387:1173-84.
211. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
212. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:329-32.
213. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ, et al. Epidemiology, genetics,

- and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res* 2014;15:89.
214. Wan ES. The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:524-5.
 215. Shin YY, Park S, Kim KJ, Rhee CK, Yoo KH, Jung KS, et al. Clinical Characteristics and Medical Utilization of Smokers with Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:2187-94.
 216. Marott JL, Ingebrigtsen TS, Colak Y, Vestbo J, Lange P. Trajectory of Preserved Ratio Impaired Spirometry: Natural History and Long-Term Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:910-20.
 217. Krishnan S, Tan WC, Farias R, Aaron SD, Benedetti A, Chapman KR, et al. Impaired Spirometry and COPD Increase the Risk of Cardiovascular Disease: A Canadian Cohort Study. *Chest* 2023;164:637-49.
 218. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1540-51.
 219. Park HJ, Byun MK, Rhee CK, Kim K, Kim HJ, Yoo KH. Significant predictors of medically diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in patients with preserved ratio impaired spirometry: a 3-year cohort study. *Respir Res* 2018;19:185.
 220. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1245-56.
 221. Lee JK, Rhee CK, Kim K, Ra SW, Lee JH, Jung KS, et al. Prescription Status and Clinical Outcomes of Methylxanthines and Leukotriene Receptor Antagonists in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2639-47.
 222. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-91.
 223. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez JA, Barton MB. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Spirometry: Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. p.
 224. Force USPST, Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW, Jr., et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:1372-7.
 225. Lee SW, Yoo JH, Park MJ, Kim EK, Yoon HI, Kim DK, et al. Early Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*

- 2011;70:293-300.
226. Hwang YI, Kim JH, Lee CY, Park S, Park YB, Jang SH, et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J Thorac Dis* 2014;6:471-6.
227. Kim JK, Lee CM, Park JY, Kim JH, Park SH, Jang SH, et al. Active case finding strategy for chronic obstructive pulmonary disease with handheld spirometry. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5683.
228. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
229. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.
230. Park HY, Kang D, Lee H, Shin SH, Kang M, Kong S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on mortality: A large national cohort study. *Respirology* 2020;25:726-34.
231. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
232. Cosio BG, Soriano JB, Lopez-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest* 2016;149:45-52.

3단원. 약물 치료

- KQ1. COPD의 저위험군에서 질병 진행의 악화를 방지하기 위한 기관지확장제 사용은 권고 보류 한다(근거수준: Low, 권고수준: Weak).
- KQ2. COPD의 저위험군에서 주관적 증상 호전에 도움을 주기 위한 기관지확장제 사용은 권고 보류한다(근거수준: Low, 권고수준: Weak).
- KQ3. COPD질환의 고위험군에서 급성악화를 줄이기 위해 ICS+LABA 보다 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)의 사용을 권고한다(근거수준: Moderate, 권고수준: Strong).
- KQ4. COPD질환의 고위험군에서 급성악화를 줄이기 위해 LAMA 단독요법 보다 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)의 사용을 권고한다(근거수준: Moderate, 권고수준: Strong).
- KQ5. COPD질환의 고위험군이면서 혈액 내 호산구 수치가 상승되어 있는 경우 (>300/uL) 급성악화를 줄이기 위해 LAMA+LABA 보다 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)의 사용을 권고한다(근거수준: Moderate, 권고수준: Strong).
- KQ6. COPD질환의 고위험군에서 사망을 줄이기 위해 ICS+LABA보다 triple therapy (ICS+LAMA+LABA)의 사용을 권고한다(근거수준: Moderate, 권고수준: Weak).
- KQ7. COPD질환의 고위험군에서 사망을 줄이기 위해 LAMA 보다 triple therapy (ICS+LAMA+LABA)의 사용을 권고한다(근거수준: Weak, 권고수준: Strong).
- KQ8. COPD질환의 고위험군에서 사망을 줄이기 위해 LABA 보다 triple therapy (ICS+LAMA+LABA)의 사용을 권고한다(근거수준: Weak, 권고수준: Strong).
- KQ9. COPD질환의 고위험군에서 사망을 줄이기 위해 LAMA+LABA보다 triple therapy (ICS+LAMA+LABA)의 사용을 권고한다(근거수준: Moderate, 권고수준: Strong).

- PDE4억제제는 FEV1이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택약제에 추가하여 사용할 수 있다.
- FEV1이 정상예측치의 50%미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 COPD 환자에서 흡입지속성베타-2작용제, 흡입스테로이드, PDE4억제제 병합치료가 흡입지속성베타-2작용제와 흡입스테로이드 병합치료보다 중등도 이상의 급성악화를 줄이고, 폐기능과 삶의 질 개선에 효과적이다.
- 매 방문 시마다 증상을 평가하고 변화를 확인한다. 증상 악화 시 영상 검사를 고려한다.
- 적어도 1년에 한 번 이상 폐활량을 측정한다. 6분보행검사는 예후예측에 도움이 된다.
- 매 방문 시마다 급성 악화 여부를 확인하고, 종종 환자나 반복적인 악화를 보이는 환자는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다.
- 매 방문 시마다 흡연 상태를 평가하고 금연을 권고한다.
- 매 방문 시마다 약물의 용량, 순응도, 흡입제 사용법, 치료효과와 부작용을 평가한다.
- COPD 환자는 정기적인 추적 관찰이 필수적이다. 적절한 치료를 하더라도 폐기능이 점차 저하되기 때문에 정기적으로 증상, 악화병력, 기류제한을 추적 관찰하면서 치료 변경을 결정하고 합병증 발생을 확인하는 것이 필요하다.

I. 소개

1. 약물의 분류와 특성

COPD의 약물치료는 증상을 경감시키고 악화의 빈도와 중증도를 감소시키며 운동 내성과 건강 상태를 향상시키기 위해 사용된다. 약물치료가 FEV1의 저하를 감소시킬 수 있는지에 대해 각 임상 시험은 확실히 결론 내리지 못했으나,^{170, 233-235} 9개 연구에 대한 체계적 문헌 고찰에서는 5.0 mL/년의 감소를 보여주었다.²³⁶ 위약에 비해 지속성 기관지확장제 포함 치료는 4.9 mL/년, 흡입스테로이드 포함 치료는 4.9 mL/년의 차이를 나타내었다.

COPD를 치료하기 위해 흔히 사용하는 약물은 표 3-1과 같다. 약물은 환자의 증상, 기도 폐쇄 정도, 악화의 중증도에 따라 결정한다. 기관지확장제는 COPD의 중심 약물로 베타-2작용제, 항콜린제, 메틸잔틴 등이 이에 속하고, 단독 또는 병용 사용할 수 있다. 작용시간에 따라 속효성과 지속성으로 구분하며, 지속적인 증상이 있는 경우 지속성기관지확장제 사용을 권장한다.

약물의 효과 및 부작용 등을 고려하여 흡입제를 주로 사용하며, 흡입기 종류는 크게 건조분말 흡입기(dry power inhaler, DPI), 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)로 나뉘고, 가압 정량흡입기(pressurized metered dose inhaler, pMDI)와 연무형 흡입기(soft mist inhaler, SMI)는 MDI에 속한다. pMDI는 다시 호흡 작동식 흡입기(breath-operated inhaler, BOI or breath-actuated inhale, BAI)와 비호흡 작동식 호흡기(Non-BOI)로 나뉘는데 호흡 작동식 흡입기는 아직 국내에 없다. 또한 분무기(nebulizer, 네블라이저)도 흡입제 치료에 속한다(그림 3-1).

흡입한 약제가 하기도로 전달되기 위해서는 입자 크기, 흡기 속도, 유속 가속, 흡입 용량이 중요하다.^{237, 238} 가압 정량흡입기와 연무형 흡입기는 천천히 깊게 흡입하는 것이 필요한 반면, 건조분말흡입기는 강하게 흡입해야 한다. 국내 COPD 환자 중 고령, 여성, 낮은 체중 등은 건조분말흡입기 사용 시 낮은 흡입 유속을 보여^{239, 240} 흡입제 처방 시 이에 대한 고려가 필요하다. 흡입력 외에 환자의 인지 능력과 조작 능력도 중요하다²⁴¹. 또한, 흡입제에 대한 순응도가 낮으면 증상 조절 실패, 악화의 위험 증가, 의료 이용 증가, 삶의 질 저하, 사망 위험 증가로 이어질 수 있다^{242, 243}. 따라서 환자에게 흡입기 사용법을 교육하는 것뿐 아니라 환자가 제대로 꾸준히 사용하고 있는지 확인하는 것도 중요하다.

표 3-1. 우리나라의 주된 COPD 약물

약제	흡입기 종류	약제 형태			작용 시간(hour)
		네블라이저	경구약	주사제	
속효성베타-2작용제(SABA)					

Salbutamol (albuterol)	MDI	V			4-6
지속성베타-2작용제(LABA)					
Indacaterol	DPI				24
Formoterol			V		12
Procaterol			V		
Bambuterol			V		24
속효성항콜린제(SAMA)					
Ipratropium bromide		V			6-8
지속성항콜린제(LAMA)					
Aclidinium	DPI				12
Glycopyrronium bromide	DPI				12-24
Tiotropium	DPI, SMI				24
Umeclidinium	DPI				24
지속성베타-2작용제와 지속성항콜린제의 병합요법(LABA+LAMA)					
Formoterol/acclidinium	DPI				12
Indacaterol/glycopyrronium	DPI				12-24
Olodaterol/tiotropium	SMI				24
Vilanterol/umeclidinium	DPI				24
지속성베타-2작용제와 흡입스테로이드의 병합요법(LABA+ICS)					
Formoterol/beclomethasone	DPI, MDI				12
Formoterol/budesonide	DPI, MDI				12
Salmeterol/fluticasone propionate	DPI				12
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI				24
삼제 병합요법(LABA+LAMA+ICS)					
Beclomethasone/formoterol/glycopyrronium	MDI				12
Fluticasone furoate/ umeclidinium/vilanterol	DPI				24
메틸잔틴					
Aminophylline			V	V	다양

Theophylline			V		다양
Doxofylline			V		다양
Phosphodiesterase-4 억제제					
Roflumilast			V		24
점액용해제					
Erdosteine			V		12
Carbocysteine			V		
N-acetylcysteine			V		

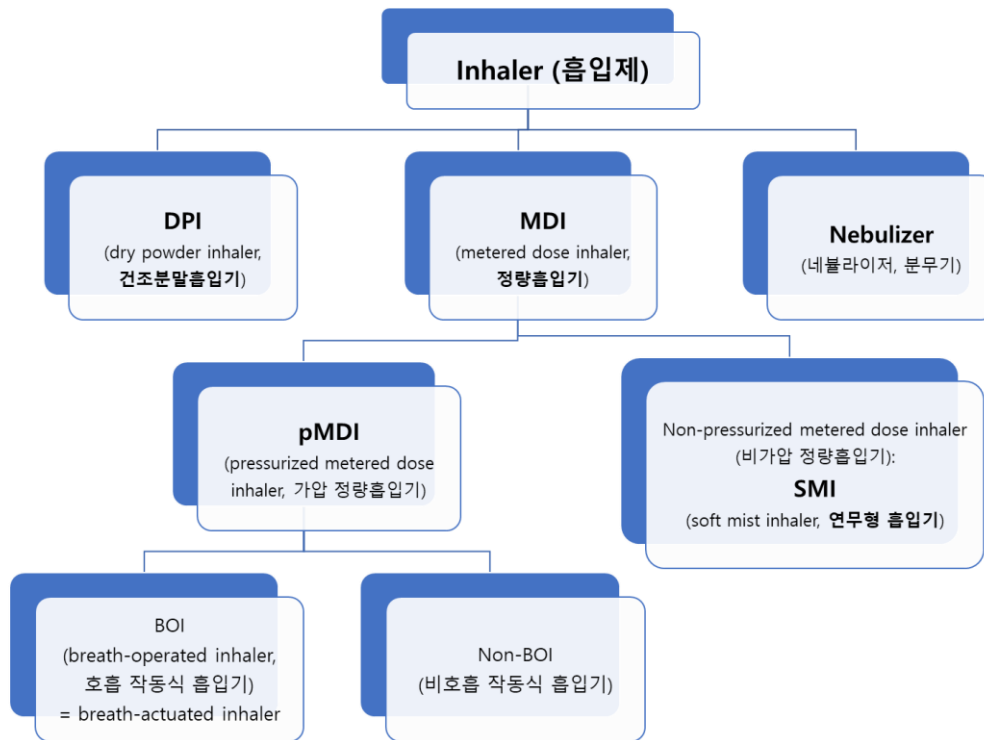


그림 3-1. 흡입제 분류

II. 흡입기관지확장제

1. 베타-2작용제

1) 작용기전 및 효과:

베타-2교감신경 수용체를 자극하여 cyclic AMP를 증가시키고 기도평활근 수축을 억제한다. 작용

시간에 따라 속효성베타-2작용제(short-acting beta2-agonist, SABA)와 지속성베타-2 작용제(long-acting beta2-agonist, LABA)로 구분된다. 규칙적인 흡입속효성베타-2작용제의 사용과 필요시 SABA의 사용은 FEV₁의 호전과 증상을 개선시킬 수 있다.²⁴⁴ SABA는 4-6시간 지속되며,^{245, 246} LABA는 12시간 이상 지속되며, 규칙적인 LABA 사용을 하는 환자에서도 필요시 SABA 사용은 증상 완화에 도움이 될 수 있다.²⁴⁷

하루 두 번 사용하는 LABA인 formoterol 및 salmeterol은 폐기능과 삶의 질을 개선시키고 호흡곤란과 급성악화와 입원의 빈도를 감소시키지만,²⁴⁸ 사망률이나 폐기능 감소 속도에는 영향을 주지 못하였다. 하루 한 번 사용하는 LABA인 indacaterol은 호흡곤란과 악화위험을 감소시키고 삶의 질을 개선시켰다.^{249, 250} Olodaterol 과 vilanterol은 하루 한 번 사용하는 LABA 로 폐기능을 호전시키고 증상을 개선시키나,^{251, 252} 아직 국내에는 단독흡입제로 출시되지 않았다.

COPD의 저위험군에서는 아직까지 LABA 가 질병 진행의 악화를 방지하거나 주관적 증상 호전에 도움을 준다는 근거가 부족하여 사용에 대한 권고는 보류한다 (KQ1-2)

표 3-2. 우리나라에서 사용 가능한 흡입기관지확장제 종류 및 제형

약제	흡입제형	네블라이저용 용액	작용시간(hour)
속효성베타-2작용제 (SABA)			
Salbutamol (albuterol)	100 µg/dose, 200 dose/ea (MDI)	2.5 mg/2.5 mL/A 5 mg/mL/vial	4~6
흡입지속성베타-2작용제 (LABA)			
Indacaterol	150 µg/capsule (DPI) 300 µg/capsule (DPI)		24
속효성항콜린제 (SAMA)			
Ipratropium bromide		250µg/mL/1 mL/A 500µg/2 mL/A	6~8
지속성항콜린제 (LAMA)			
Tiotropium	18 µg/capsule, 30 capsule/ea (DPI), 2.5 µg/dose (soft mist inhaler)		24
Acclidinium	400 µg/dose (DPI)		12
Umeclidinium	62.5 µg/dose (DPI)		24

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

2) 우리나라에서 사용가능한 종류, 제형 및 용량(표 3-2 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 일부 고령 환자에서 진전(tremor)이 발생할 수 있다. 저칼륨혈증이 발생할 수도 있는데, 주로 thiazide 와 같은 이뇨제를 함께 사용하는 경우에 발생하며,²⁵³ 만성 심부전 환자에게 안정시에도 산소 소비를 증가시킬 수 있다.²⁵⁴ 임상적 의미는 명확하지 않으나 약제 투여 후 경미한 동맥혈 산소분압 저하가 일어날 수 있다.²⁵⁵ 천식과는 달리 현재까지의 연구결과 COPD 환자에서 흡입베타-2작용제 사용이 폐기능의 저하나 사망률을 증가시킨다는 증거는 없다.^{248, 256, 257} Indacaterol 이 위약에 비해 흡입 직후 기침을 호소하는 경우가 증가하는 것으로 보고되기도 했지만, 이외에는 위약이나 다른 LABA 와 비슷한 안정성이 보고되었다.^{257, 258}

2. 항콜린제

1) 작용기전 및 효과:

항콜린제는 기도 평활근의 M3 무스카린성 수용체(muscarinic receptor)에 대한 아세틸콜린의 기관지 수축 효과를 차단한다.²⁵⁹ Ipratropium과 oxitropium같은 흡입속효성항콜린제 (short-acting antimuscarinics, SAMA)는 억제성 신경 수용체인 M2를 차단함으로써 잠재적으로 미주신경을 통해 기관지 수축을 유발시킬 수 있다.²⁶⁰ Tiotropium, aclidinium, glycopyrronium bromide 및 umeclidinium 과 같은 흡입지속성항콜린제 (long-acting muscarinic antagonists, LAMA)는 M3 무스카린성 수용체에 대한 장시간의 결합 및 M2 무스카린성 수용체와의 빠른 해리를 통해 기관지 확장제의 효과 지속 시간을 연장시킨다.²⁵⁹

무작위 대조 연구에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면 흡입속효성항콜린제인 ipratropium의 단독 요법은 폐기능, 건강 상태, 경구 스테로이드의 필요성 측면에서 흡입속효성베타-2작용제에 비해 큰 이점을 보여주지 못하였다.²⁶¹ LAMA 중에서 tiotropium과 umeclidinium은 하루에 1회 투여하고, aclidinium은 하루에 2회 투여하며, glycopyrronium은 나라에 따라 하루에 1회 혹은 2회 투여한다.^{259, 262} LAMA 요법은 증상과 건강 상태를 개선시키며,^{259, 263, 264} 호흡 재활의 효과도 개선시키고,^{265, 266} 악화와 입원을 줄여준다.²⁶³

Tiotropium 요법이 salmeterol이나 indacaterol 요법에 비해 증상, 삶의 질, 폐기능 개선 등에서는 동등한 효과를 보였으나, 급성 악화 위험을 유의하게 줄여주었다.²⁶⁷⁻²⁶⁹

COPD의 저위험군에서는 아직까지 LAMA 가 질병 진행의 악화를 방지하거나 주관적 증상 호전에 도움을 준다는 근거가 부족하여 사용에 대한 권고는 보류한다 (KQ1-2)

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

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

3) 부작용

흡입항콜린제는 흡수가 잘 안되기 때문에 아트로핀에서 관찰되는 전신 반응이 잘 나타나지 않는다.^{259, 270} 흡입항콜린제는 치료 용량의 범위가 넓어 상대적으로 안전하게 사용할 수 있다. 주된 부작용은 구강 건조증이다.^{260, 271} 배뇨장애가 보고되었으나 인과 관계는 명확하지 않다.²⁷² Ipratropium 사용자의 경우 쓴 맛이나 금속 맛을 호소하기도 한다. 규칙적으로 ipratropium을 사용하는 경우 심혈관계 위험을 일부 증가시킨다는 보고가 있다.^{273, 274} COPD 환자를 대상으로 한 대규모 장기간 임상 시험에서 다른 표준 치료에 tiotropium을 추가한 요법이 심혈관계 위험에 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다.²³⁵ Respimat 용기를 이용한 tiotropium 약제가 안전성에 대한 우려가 있었지만, TIOSPIR 연구에서 tiotropium을 dry powder 형태로 전달하는 handihaler 용기와 비교하여 soft mist 형태로 전달하는 Respimat inhaler의 사용이 사망률과 급성악화의 빈도에서 차이를 보이지 않았다.²⁷⁵ 다른 흡입지속성항콜린제에 대한 안전성 정보가 적지만 부작용 비율은 낮고 일반적으로 비슷하다. 안면 마스크를 사용하여 흡입항콜린제를 사용하는 경우 눈에 직접 접촉되면 급성 녹내장을 악화시킬 수 있다.²⁷⁶⁻²⁷⁸

III. 기관지확장제 병합요법(combination bronchodilator therapy)

서로 다른 작용기전과 작용기간을 가진 기관지확장제를 병용하면, 단일 기관지확장제의 용량을 증가시켜 사용하는 것보다 부작용의 위험은 줄이면서 기관지 확장효과는 상승시킬 수 있다.^{279, 280} 속효성베타-2작용제와 속효성항콜린제의 병합요법은 각 약제를 단독으로 사용한 경우보다 FEV₁과 증상이 개선되었다.²⁸¹ Formoterol과 tiotropium을 각각의 흡입기로 사용하는 치료법은 각각 한 성분만을 사용하는 것보다 FEV₁에 더 큰 영향을 미친다.²⁸² 지속성베타-2작용제(Long-acting beta2-agonists, LABA)와 지속성항콜린제(Long-acting muscarinic antagonists, LAMA)가 하나의 흡입기로 개발되어 여러 약제가 사용되고 있다. 지속성기관지확장제 병합요법은 위약보다 폐기능을 증가시키며, 단일 지속성기관지확장제 사용과 비교에서 폐기능 상승 효과를 나타낸다.^{279, 283} LABA와 LAMA의 병합요법은 증상이 심한 환자에서 위약 또는 개별 기관지확장제 치료와 비교하였을 때 삶의 질을 크게 개선시켰다.²⁸⁴

LABA와 LAMA의 병합요법은 악화위험이 낮고 흡입 코르티코스테로이드(Inhaled corticosteroids, ICS)를 투여받지 않는 증상이 있는 환자에서 지속성기관지확장제 단독 요법에 비해 폐기능 및 증상을 개선하는 것으로 나타났다.²⁸⁵ LABA와 LAM의 병합요법은 기저 건강관련 삶의 질과 관계없이

단일 요법에 비해 대부분의 결과에 대해 단일 요법에 비해 개선효과를 나타냈다.²⁸⁶ 저용량 1일 2회 요법의 LABA와 LAMA의 병합요법도 COPD 환자의 증상과 건강 상태를 개선하는 것으로 나타났다.²⁸⁷ 이러한 결과는 유럽인 뿐 아니라 아시아인에서도 동일하였다.²⁸⁸

악화 병력이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서 지속형 기관지확장제의 병합요법이 악화를 예방하는데 지속형 기관지확장제 단독요법보다 더 효과적이었다.²⁸⁹ 악화 병력이 있는 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서 LABA와 LAMA의 병합요법이 LABA와 ICS의 병합요법보다 더 큰 정도로 악화를 감소시키는 것으로 나타났다.²⁹⁰ 하지만, 악화위험이 높은 환자(전년도 2회 이상의 악화 또는 1회 입원)에 대한 또다른 연구에서는 LABA와 ICS의 병합요법이 혈중 호산구 수치가 높은 환자에서 LABA와 LABA의 조합보다 악화를 더 크게 감소시켰다.¹⁸¹ LABA와 ICS의 병합요법으로 치료받은 환자에서 LABA와 LABA의 병합요법으로 치료받은 환자보다 폐렴 발생 위험성이 상당히 높은 것으로 나타났다.²⁹¹

IV. 흡입스테로이드

1. 흡입스테로이드(Inhaled corticosteroid, ICS)

이전 실험 연구들에 따르면, COPD에 의한 기도 염증은 스테로이드에 대하여 제한적인 반응을 보인다. 베타-2작용제, 테오필린, 또는 macrolide와 같은 일부 약제는 COPD에서 스테로이드 감수성을 부분적으로 증가시킬 수 있다.^{292, 293} 하지만 이러한 효과의 임상적인 중요성은 아직 충분히 확립되지 못했다. 또한, COPD 환자에서 ICS의 용량-반응 관계와 장기적인 (>3년) 안전성은 명확하지 않기 때문에 추가적인 연구가 더 필요하다.²⁹⁰ 다만, COPD에서 ICS의 효과는 지속성기관지확장제와 함께 사용될 경우 개선될 수 있기 때문에 ICS의 단독 사용과 ICS와 지속성기관지확장제의 병합 사용은 별개로 논의되어야 한다. 현재 흡연자와 이전 흡연자 모두에서 ICS의 사용은 폐기능과 급성 악화를 개선시킬 수 있지만, 흡연량이 많거나 현재 흡연하는 사람들의 경우 경미한 흡연자나 이전 흡연자와 비교하여 ICS의 효과가 적다.^{181, 294}

1) 흡입스테로이드의 단독 효과(Efficacy of ICS alone)

대부분의 연구에서 ICS 단독 치료가 COPD 환자의 장기적인 FEV₁ 감소나 사망률을 개선시키는데 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.²⁹⁵ 여러 연구들과 메타분석 결과들에서 ICS 단독치료가 COPD 환자의 사망율을 개선시키는데 도움이 될 수 있다는 명확한 근거를 제시하지 못했다.²⁹⁵ TORCH 연구에서 흡입플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate) 단독 치료를 받은 환자들은 위약이나 흡입플루티카손 프로피오네이트와 살메테롤 병합치료 (fluticasone propionate & salmeterol combination)를 받은 환자들에 비해서 사망률이 높은 경향을 보였다.²⁹⁶ 그러나, SUMMIT 연구에서는 흡입플루티카손 푸로에이트 (fluticasone furoate) 단독치료에 의한 사망률 증가가 확인되지 않았다.²⁹⁷ 중등도 COPD에서, 흡입플루티카손 푸로에이트 단독 또는 빌란테롤과의 병합 치료는 위약 및 빌란테롤 단독 치료에 비해 FEV₁이 매년 9 ml씩 더 느리게 감소하였다.²⁹⁸

여러 연구들에서 ICS 치료와 폐암 발생 위험 간의 관련성을 조사하였으나, 서로 상반된 결과들을 보고했다.²⁹⁹

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

급성 악화의 과거력이 있는 중증도부터 매우 심한 정도의 COPD 환자들에서, ICS와 long-acting beta-agonist (LABA)의 병용요법은 폐기능 개선, 건강 상태 향상, 그리고 급성 악화의 발생 감소 측면에서 각 구성 성분 단독보다 효과적이다.^{300, 301} 다만, 일차 결과로 전체 사망률을 분석한 임상 시험들에서는 ICS와 LABA의 병용요법이 COPD 환자의 생존을 유의하게 개선시키지는 못했다.^{296, 297}

ICS와 LABA의 고정병용요법(fixed dose combination, FDC)이 LABA 단독에 비해서 급성 악화를 줄이는 결과를 보여주었던 대부분의 연구들은 이전 1년간 최소 한번 이상 급성 악화의 과거력이 있던 환자들을 모집했었다.³⁰⁰ 영국의 일차 의료 기관에서 시행되었던 실용적 임상 연구에서는 ICS 와 LABA의 병합요법과 일반 치료를 비교하였고, 1차 결과였던 중등도 이상의 급성 악화를 8.4% 더 감소시킴과 동시에 유의한 증상의 개선을 보여주었으며 병원 이용률 및 폐렴 발생률에는 차이가 없었다. 하지만 이 연구에서 일반 치료 군에 해당되는 약제들이 너무 다양하고, ICS와 LABA의 병용요법 군에서 치료 변경율이 너무 높았으며, 영국의 의료 관행에 따라 연구가 진행되었으므로, ICS와 LABA의 병용요법을 모든 환자에게 추천하는 것은 어렵다.³⁰²

3) 혈액 호산구 수치(Blood eosinophil count, BEC)

많은 연구들에서 혈액 호산구 수치는 ICS (정기적인 지속성기관지확장제의 사용에 추가할 때)가 향후 급성 악화를 예방하는 효과의 크기를 예측할 수 있는 것으로 보고되어 왔다.^{179, 181-185} 혈액 호산구 수치와 ICS의 효과 사이에는 연속적인 관계를 보인다; 혈액 호산구 수치가 낮으면 ICS의 효과는 없거나 적은 반면, 호산구 수치가 점진적으로 높아질수록 ICS의 효과는 점차 더 커진다.¹⁸⁶ 혈액 호산구 수치가 100개/ μ L 미만에서는 ICS를 포함한 치료법이 거의 효과가 없기 때문에, 이 기준은 ICS 사용에 따른 이득이 적을 것으로 예상되는 환자들을 선별하는데 사용될 수 있다. 또한, 낮은 혈액 및 가래 호산구 수치는 프로테오박테리아(주로 헤모필루스)의 증가³⁰³⁻³⁰⁵ 와 세균 감염 그리고 폐렴의 증가와 연관이 있다.³⁰⁶ 낮은 혈액 호산구 수치를 가진 환자들은 병원성 세균에 의한 임상적 악화의 위험도가 높은 미생물군유전체(microbiome)를 가지고 있을 것으로 추정되고 있다. 혈액 호산구 수치가 300개/ μ L 이상은 호산구와 ICS 간의 연속적인 관계의 상단을 나타내며, 이 기준은 ICS 사용에 따른 이득이 가장 클 것으로 예상되는 환자들을 선별하는데 사용될 수 있다.

COPD 환자들의 혈액 호산구 수치는 높게 나타나지만, COPD 가 없는 사람들과 유의한 차이를 보이는 것은 아니다.^{307, 308} COPD 환자들에서 혈액 호산구 수치가 높을수록 폐 호산구 수치 및 기도 내 type 2 염증의 표지자들도 높은 것으로 알려져 있다.^{309, 310} 이러한 기도 내 염증의 차이는 혈액 호산구 수치에 따라 ICS 치료의 반응이 달라지는 이유를 설명할 수 있다.¹⁸⁶

하지만, 혈액 호산구 수치 <100 개/ μL 또는 ≥ 300 개/ μL 로 구분하는 것은 치료에 따른 이득을 예측할 수 있는 추정치로 이해해야 하고, 절대적인 기준치는 아님을 유의해야 한다.¹⁸⁶

혈액 호산구 수치에 따른 ICS의 치료 효과에 대한 근거의 출처는 다음과 같다.

- ICS/LABA vs. LABA 의 사후 비교 분석^{179, 182, 183}
- LABA/LAMA 또는 LAMA vs. ICS/LABA/LAMA의 사전 지정 분석^{181, 184, 185}
- ICS/LABA vs. LABA/LAMA의 비교 분석³¹¹ 또는 ICS 중단 연구³¹²⁻³¹⁴

급성 악화의 위험도가 높은 (전년도 2회 이상 악화 및/또는 1회 입원) 환자에서 ICS의 치료에 따른 이득이 더 크게 나타난다.^{181, 184, 290} 따라서 ICS의 효과를 예측하기 위해 혈액 호산구 수치를 사용할 때에는 반드시 급성 악화의 위험에 대한 임상적 평가 (과거 급성 악화력)가 동반되어야 한다. 흡연 여부, 인종, 지리적 위치 등의 요인은 ICS 효과와 혈액 호산구 수치 사이의 관계에 영향을 미칠 유용하다.

혈액 호산구와 급성 악화 발생의 연관성이 있는지에 대하여 알아본 코호트 연구에서는 서로 다른 결과를 보여주었는데, 연관성이 없는 연구도 있고³¹⁵, 연관성이 있는 연구도 있었다^{316, 317}. 이러한 연구 간의 차이는 주로 이전의 악화 발작 이력 및 ICS 사용과 관련이 있다. COPD 환자에서 개인별 악화 위험을 예측하기 위해 혈액 호산구 수치를 반드시 사용해야 할지에 대해서는 아직까지 충분한 근거가 없다. ICS 사용이 적은 인구집단에서 경증 및 중등도의 COPD 로 진단된 환자들은 혈액 호산구 수가 높은 경우 FEV₁의 감소가 더 크게 관찰되었는데,³¹⁸ 이는 ICS 사용에 상관없이 혈액 호산구 수치가 폐기능 감소를 예측할 수 있는 생체 표지자로서 유용성이 있음을 시사한다. 국내 연구에 따르면, COPD가 없는 젊은 사람에서 혈액 호산구 수치가 높을수록 COPD의 발생의 위험도가 더 높은 것으로 보고되었다.³¹⁹

지속기관지확장제와 ICS를 병용한 치료를 시작할 때 고려할 요인들은 그림 3-2에 제시되어 있다.³²⁰

혈액 호산구 검사의 재현성은 한 대규모 연구 통해 적절한 것으로 밝혀졌으나³²¹, 높은 호산구 수치를 기준으로 할 경우 변동성이 더 커지는 것으로 보인다³²². 혈액 호산구 검사의 재현성은 낮은 호산구 수치를 기준 (예를 들어 <100 개/ μL)으로 할 경우 더 안정적인 것으로 보고되었다³²³. 따라서, 대체로 혈액 호산구 수치는 지속기관지확장제에 ICS를 추가할 때 이득이 있을지를 예측하는데 도움이 되며, ICS 사용에 관한 결정을 내릴 때, 임상적 평가와 함께 생체 표지자로서 볼 수 있으나, 아직은 추가적인 연구가 더 필요하다.

4) 부작용 (adverse effects)

여러 무작위 대조 임상시험을 통해 ICS의 사용은 기도 미생물균유전체를 변화시키고,³²⁴ 구강 칸디다증, 목소리 변화, 피부 출혈(멍뫼), 그리고 폐렴의 유병율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{295, 325, 326, 295} 이러한 위험은 낮은 용량의 흡입플루티카손 푸로에이트를 사용한 연구들에서도 확인

되었다.³²⁷ 폐렴의 위험인자에는 현재 흡연, 55세 이상, 이전 급성 악화 또는 폐렴의 과거력, 체질량지수 <25 kg/m², 낮은 MRC 점수, 그리고 심한 기도 폐쇄가 있다.^{328, 329} ICS의 사용에 관계없이, 혈액 호산구 수치 <2% 인 경우 폐렴 발생의 위험도가 높다.³³⁰ 중등도의 COPD를 가진 환자에서는 ICS 단독 또는 ICS/LABA는 폐렴 발생의 위험도를 증가시키지 않았다.^{297, 329}

ICS 치료에 의한 골밀도 감소 및 골절의 위험도와 관련하여 임상 시험들의 결과는 다양한데, 이는 연구 설계 및 ICS 성분의 차이에 기인한 것으로 보인다.^{234, 327, 331-334} 관찰 연구에서는 ICS 치료와 당뇨,³³⁵ 백내장,³³⁶ 그리고 마이코박테리아 감염^{337, 338}의 위험도를 높이는 것으로 보고되고 있다. ICS 사용에 의해 결핵 발생의 위험도가 증가하는 것은 여러 관찰연구와 무작위 대조 임상시험의 메타분석에서 확인되었다.³³⁹⁻³⁴¹ 하지만, ICS 사용에 따른 부작용 발생을 일차 결과로 다른 무작위 대조 임상시험 자료는 없으므로 단언할 수 있는 결론을 내리기는 어렵다.³⁴² ICS와 Lung cancer의 연관성은 추후 Chapter 6에서 다룰 예정이다.

5) ICS의 중단 (withdrawal of ICS)

ICS의 중단이 폐기능, 증상, 그리고 급성 악화에 영향을 미칠지를 알아본 연구들의 결과들은 일관된 결과를 보여주지 못한다.³⁴³⁻³⁴⁷ 어떤 연구들에서는 ICS 중단 후 급성 악화 및 증상의 악화가 더 많이 발생하였지만, 다른 연구들에서는 그렇지 않았다. ICS 중단 후 약간의 폐기능 저하 (약 40mL)가 관찰되었지만,³⁴⁷ 이는 기저 혈액 호산구 수치의 증가와 관련이 있었을 가능성이 있다.³¹² 한 연구에서는 LABA/LAMA 치료를 받는 환자들 중에서 ICS를 중단했을 때 기저 혈액 호산구 수치가 300개/μL 이상인 환자들에서 FEV1의 감소와 급성 악화 빈도의 증가가 가장 크게 나타났다.³¹⁴ 연구들마다 결과에 차이를 보이는 것은 ICS 중단에 따른 영향을 최소화시킬 수 있는 지속 기관지확장제의 사용 여부를 허용할 것인지와 같은 연구 방법론의 차이 때문일 수 있다.

6) 삼제요법 (ICS/LABA/LAMA)

흡입 치료를 한단계 올려 ICS/LABA/LAMA (triple therapy) 로 사용하는 것은 다양한 상황에서 발생할 수 있다.³⁴⁸ ICS/LABA/LAMA 치료는 LAMA 단독, LABA/LAMA, ICS/LABA에 비해서 폐기능, 증상, 또는 삶의 질을 개선시킬 수 있고, 또한 급성악화를 감소시킬 수 있다.³⁴⁹ (KQ3-5)

중증 기도 폐쇄 와 급성 악화의 과거력을 가진 COPD 환자에서 ICS/LABA/LAMA의 효과를 살펴본 3개의 임상 시험 결과를 사후 분석했을 때, ICS/LABA/LAMA는 비-ICS 기반의 치료에 비하여 사망(안전 결과로 평가됨)을 낮추는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 확인되지 않았다.³⁵⁰ 이후에 다루게 될 2개의 대규모 무작위 임상 시험인 IMPACT 와 ETHOS 연구는 1년간 ICS/LABA/LAMA군 과 LABA/LAMA군을 비교했을 때, ICS/LABA/LAMA군에서 사망률이 더 감소되는 결과를 보여준다.^{351, 352} 따라서 본 지침에서는 고위험군에서 사망을 줄이기 위해서는 LABA, LAMA, LABA/LAMA, ICS/LABA 보다 ICS/LABA/LAMA 를 사용할 것을 권고한다. (KQ6-9)

그림 3-2. ICS를 지속기관지확장제에 추가할 때 고려해야할 요인들
(ICS 중단을 고려할 때와는 다름)

강하게 사용 권고	COPD 급성 악화로 입원한 병력# 중등도의 COPD 급성 악화가 연간 2회 이상# 혈액 호산구 수치 ≥ 300 개/ μL 천식이 동반된 경우
사용 고려	중등도의 COPD 급성 악화가 연간 1회 이상# 혈액 호산구 수치 ≥ 100 & < 300 개/ μL
사용하지 않을 것을 권고	반복적인 폐렴 발생 혈액 호산구 수치 < 100 개/ μL 마이코박테리아 감염의 과거력

적절한 지속성기관지확장제 유지요법에도 조절이 안되는 경우

V. 네블라이저

흡입력이 약해 DPI를 쓰기 어렵고 흡기를 맞추기 어려워 MDI도 사용이 어려운 환자에게는 네블라이저를 통해 흡입제를 규칙적으로 투여해 볼 수 있다. 다만 국내에는 네블라이저로 투여할 수 있는 지속성기관지확장제가 출시되지 않아 작용 시간이 짧은 SABA를 자주 투여해야 하는 단점이 있다.

기관지확장제 뿐 아니라 N-acetylcysteine (NAC)과 같은 점액조절제도 투여가 가능한데, 국내에서 진행된 다기관 연구에서는 NAC의 12주 투여 후 CAT 점수의 호전을 보인 바 있다.

Ensifentrine은 Phosphodiesterase-3 (PDE-3)와 PDE-4의 이중 억제제로 LAMA 또는 LABA로 치료 중인 COPD 환자에서 폐기능 향상, 숨참 호전, 악화 예방에 효과를 보였다. 아직 국내에는 승인되지 않았고, LABA+LAMA 또는 ICS+LABA+LAMA 치료 중인 COPD 환자에게 어떤 추가적인 이득이 있는지는 추가 연구가 필요하다.

VI. 경구제

1. Phosphodiesterase-4 (PDE4) 억제제

1) 작용기전 및 효과

PDE4 억제제는 cAMP의 대사를 방해하여 세포내 cAMP 농도를 높이는데 이는 항 염증 효과를 나타내고 또한 호중구의 이동과 화학 주성을 억제하는 효과도 있다.³⁵³ Roflumilast는 선택적인 PDE4 억제제 중의 하나로 가래 호중구와 호산구를 감소시키는 항염증 작용이 확인되어 PDE4 억제제 중 처음으로 COPD 치료제로 허가 받은 약물이다.³⁵⁴ 하루 한번 복용하는 경구용 약제로 기관지 확장제가 아니지만 FEV₁과 삶의 질 향상효과가 있다.³⁵⁵⁻³⁵⁸

폐기능 향상 효과는 여러 연구에서 환자의 중증도나 동반치료 약제에 상관없이 입증되었으나 악화 예방효과는 환자 특성에 따라 달라질 수 있다.³⁵⁹⁻³⁶² FEV₁이 정상예측치의 50% 미만인 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 악화를 감소시킨다.^{356, 357} 흡입지속성기관지확장제를 투여받고 있는 중증 혹은 중등증 이상의 기류제한이 있는 환자에서 병합요법으로 roflumilast를 투약한 경우 흡입지속성기관지확장제만 투여한 경우보다 악화감소 효과가 있었다.^{356, 358} 항염증제인 흡입스테로이드와의 병합요법에서도 악화감소 효과를 보였는데, 흡입스테로이드 및 흡입지속성기관지확장제를 사용하고 있는 기류제한이 중증 이상인 만성 기관지염 증상이 있고 지난해 악화가 2회 이상인 환자를 대상으로 roflumilast를 추가로 투여한 군에서 중등도 이상의 악화와 악화로 인한 입원률 감소 효과가 있었다.³⁶³ 한편 유사한 환자군에서 시행된 다른 연구에서는 roflumilast 군에서 악화를 감소하는 경향은 보였으나 통계적 유의성에 이르지 못하였다. 하지만 전년도 악화가 3회 이상이거나 중증 악화가 1회 이상인 환자에서는 유의한 악화 예방효과를 보였다.³⁶⁴

국내 보험기준은 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 중증의 COPD가 있는 경우이며, 구체적으로 1) FEV₁ 값이 정상 예측치의 50% 미만의 경우 또는 2) 흡입지속성베타-2작용제나 흡입지속성항콜린제 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우에는 투여조건서 참조하여 인정한다.

2) 부작용

가장 흔한 부작용은 설사와 구역 증상이고 대부분 약물 치료의 초기에 발생한다. 체중감소는 평균 2 kg 정도이고 비만 환자(BMI > 30)에서 체중감소를 더 많이 볼 수 있으며 체중 변화는 초기 6개월 이내에 발생한다. 대부분 약물 중단 3개월 이내에 체중이 회복된다.^{355-357, 360, 363, 364}

2. 항생제

오래된 연구에서 항생제의 예방적, 지속적 사용은 COPD 급성악화 발생률을 감소시키지 못하였지만,^{365, 366} 비교적 최근 연구에서는 일부 항생제의 지속적 사용이 COPD 급성악화를 감소시켰

다.³⁶⁷

1년 동안 azithromycin(250mg/일 혹은 500mg/일 주 3회) 혹은 erythromycin (500mg 일일 2회)을 COPD 급성악화의 경향을 보이는 환자에게 투여했을 때 급성악화의 위험을 줄였다.³⁶⁸⁻³⁷⁰ 이러한 악화의 감소 효과는 현재 흡연자에게 효과가 적었다.³⁷¹ 그러나 azithromycin 투여는 항생제 내성, QT 간격의 연장, 청력이상을 유발할 수 있으며, 그 효과와 안정성이 1년 동안 진행된 연구에서만 증명이 되었기에 1년을 초과하는 사용은 주의가 요한다.³⁷⁰

잦은 악화를 동반한 만성기관지염 환자에게 moxifloxacin의 사용은 급성악화 발생률을 감소시키지 못했다.³⁷²

3. 점액용해제와 항산화제 (Mucolytics and Antioxidant)

점액용해제는 경구약으로 기관지 점액의 점성을 감소시켜 점액섬모제거 (mucociliary clearance)를 증가시키고 객담의 배출을 용이하게 해준다. 점액용해제에는 carbocysteine, erdocysteine, N-acetylcysteine, ambroxol 등이 있다.³⁷³ 흡입 스테로이드제제를 사용하지 않는 환자에서 점액용해제와 항산화제 사용은 급성 악화를 줄이고 건강상태를 조금 호전시켰다.³⁷⁴⁻³⁷⁷ Erdosteine은 ICS사용 여부에 관계 없이 급성악화의 빈도와 기간을 감소 시켰다.³⁷⁶ 하지만 현재까지 어떤 환자 군에서 점액용해제와 항산화제가 효과를 있을지에 대한 근거는 부족하며 추가 연구가 필요하다.³⁷⁵

4. 면역 증강제(Immunostimulating agent)

COPD 환자를 대상으로 한 randomized controlled trial에서 bacterial lysate (OM-85 BV)는 유의하게 급성 악화를 감소시켰다.^{378, 379} 국내에서 시행한 건강보험심사평가원 자료 분석 결과에서, OM-85 BV 사용 전에 비해 사용 후 COPD 환자에서 급성악화가 유의하게 감소되었다.³⁸⁰ 메타분석에서도 OM-85 BV는 COPD 환자의 급성악화를 유의하게 줄여주었다.³⁸¹⁻³⁸³

5. 경구용스테로이드(oral corticosteroid)

현재까지 장기간의 경구스테로이드 투여가 안정 시 COPD에 도움이 된다는 연구는 없다. 반면, COPD 환자에서 장기간 경구 스테로이드를 투여하는 경우 스테로이드 근병증을 유발하여 호흡부전까지 야기할 수 있다.³⁸⁴ 그 외의 부작용에 대한 전향적인 연구는 제한적이지만 기회감염, 쿠싱 증후군, 당뇨병, 부신기능 부전, 골다공증 등 일반적인 스테로이드 부작용이 발생할 것으로 예상되며, 영양 및 호흡 재활에도 부정적인 영향을 끼치고,^{385, 386} 일부에서는 오히려 높은 사망률을 보일 수도 있다.³⁸⁷⁻³⁸⁹

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.

6. 테오필린

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 상호 작용이 있으며, 기관지확장 효과가 약해 흡입기관지확장제 약물을 사용할 수 없는 상황에서만 제한적으로 사용한다.^{390, 391}

FEV1과 호흡곤란에 대해서는 흡입지속성베타-2작용제와 병용 시 유의미한 호전을 보였다.³⁹² 그러나 급성악화에 대해서는 저용량 테오필린을 투약하였을 때 대조군에 비해 급성악화 빈도를 줄이지는 못하였다.^{393, 394}

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 3-3).

표 3-3. 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(PaO₂ < 45 mmHg) • 호흡성 산증 • 울혈성심부전 • 간경화증 • Erythromycin • Quinolone 항생제 • Cimetidine • 바이러스 감염

7. 항염증약제

Simvastatin 치료의 적응증(대사장애질환 혹은 심혈관질환)을 동반하지 않은 COPD 환자에게 Simvastatin의 복용은 COPD 급성악화를 예방하지 못했다.³⁹⁵ 하지만 statin 치료의 적응증을 동반한 COPD 환자가 statin의 복용은 COPD 급성악화와 사망률을 감소시켰다.³⁹⁶

COPD환자에서 고용량 비타민 D의 보충은 급성악화를 줄이지 못했다.³⁹⁷ 하지만 기저 비타민 D 수치가 낮은 (25-hydroxyvitamin D levels <25 nmol/L) 환자에서는 비타민 D 보충은 급성 악화를 의미 있게 줄였다.³⁹⁸

8. 진해제

COPD 환자에게 진해제의 역할은 아직 확실하지 않다.³⁹⁹ 기침은 COPD 환자에게 불편한 증상이지만 중요한 방어적인 역할을 한다.⁴⁰⁰ 따라서 안정시 COPD 환자에게 진해제의 규칙적인 사용은 권장하지 않는다. 특히 코데인처럼 호흡 중추를 억제하는 마약류 진해제의 사용은 가능한 피하도록 하고, 부득이하게 사용하는 경우 주의가 필요하다.

9. 혈관확장제

폐고혈압을 동반한 COPD 환자에서 혈관확장제의 사용은 적절한 평가가 이루어지지 않았고 근거가 불충분하다.⁴⁰¹ COPD 환자의 저산소혈증은 환기-관류 불균형으로 인해 일차적으로 발생한다. 흡입 nitric oxide는 저산소혈증에 의한 환기-관류 균형을 변화시켜 가스 교환을 악화시킬 수 있어 안정시 COPD에서의 사용은 금기다.⁴⁰² Sildenafil은 소규모 연구에서 중증 폐고혈압을 동반한 COPD 환자의 폐혈관 저항을 줄이고 삶의 질을 호전 시켰다.⁴⁰³ 하지만 다른 연구에서는 COPD환자의 재활치료 효과를 향상시키지 못하고 폐동맥압을 상승시켰다.⁴⁰⁴ Tadalafil은 경증 폐고혈압을 동반한 COPD 환자의 운동능력 또는 건강수준을 개선시키지 못했다.⁴⁰⁵ 아직까지 폐고혈압을 동반한 COPD 환자에서 폐동맥고혈압 치료에 사용되는 약제의 효과에 대해서는 증거가 충분하지 않으며, 사용이 필요한 경우 다학제진료를 통한 충분한 논의가 필요하다.⁴⁰¹

10. 마약

저용량, 경구용 서방형 morphine의 사용은 호흡곤란이 있는 COPD 환자에서 건강상태를 개선시키고,⁴⁰⁶ 일부 진행성 COPD 환자의 운동시 호흡곤란과 지구력을 개선시켰다.⁴⁰⁷ Morphine 사용의 호흡기계 부작용 및 안정성에 대한 근거가 부족하며, morphine 사용이 어떤 환자그룹에서 더 효과적인지에 대한 추가 연구가 필요하다.⁴⁰⁷⁻⁴¹¹

VII. 점액 과분비 조절

기도 점액의 과분비(mucus hypersecretion)는 COPD를 포함한 만성 기도 염증성 질환의 중요한

병태생리학적 및 임상적인 특징 중에 하나로,⁴¹² 기도 점액 과분비를 평가하고 관리하는 것은 만성기도 염증성 질환 환자에게 매우 중요하다. 이러한 기도 점액 과분비를 조절하기 위해서 가장 널리 처방되는 약물적 치료는 거담제이며 거담제는 기도 협착을 완화하고 반복되는 감염을 예방할 뿐만 아니라 폐기능 저하를 지연시키는데 도움을 줄 수 있다.⁴¹³ 여기에서는 기도 점액 과분비를 조절하기 위한 방법으로 약물적 치료와 비약물적 치료로 나누어 살펴보고자 한다.

1. 약물적 치료

약물적 치료는 점액의 점성을 조절해서 점액의 배출을 도와주는 약물로 다음 4가지 카테고리로 나눌 수 있다.(표 3-4)⁴¹⁴

1) Expectorants

Hypertonic saline은 과도한 점액분비를 관리하는데 도움을 주며, 낭포성폐질환 환자에게 7% hypertonic saline을 이용한 nebulizer를 사용하였을 때 객담배출을 가속화하고 폐기능을 개선하는 것은 여러 연구를 통해 이미 증명되었다.^{415, 416} COPD 환자에서 hypertonic saline이 증상 및 폐기능 개선에 도움을 주는지에 대한 연구는 아직까지 진행된 바는 없지만 쥐 모델로 진행된 연구에서 hypertonic saline이 기도 점액의 과분비를 예방하고 치료하는데 도움을 줄 수는 것은 확인하였다.⁴¹⁷ 따라서 COPD 환자에서 hypertonic saline이 어떤 역할을 하는지에 대한 점에 대해서는 추가 연구가 더 필요하다.

2) Mucoregulators

기도 점액 과분비를 조절한 mucoregulator의 대표적인 예로는 carboxycystein, macrolide 등이 있다. 2008년에 발표된 연구에서 carbocystein (500mg, 1일 3회)을 복용한 COPD 환자의 경우 COPD 급성 악화의 빈도가 감소하고 삶의 질을 개선됨을 보여주었다.⁴¹⁸

Macrolide도 기도 염증 및 점액 과분비를 조절하는 것으로 알려져 있는데,⁴¹⁹ Erythromycin(250mg, 1일 2회) 또는 Azithromycin(250mg, 1일 1회)를 장기간 복용한 경우 COPD 급성 악화의 빈도를 낮추고 삶의 질이 개선됨을 여러 연구에서 이미 증명되었다.^{368, 370, 420}

3) Mucolytics

Mucolytics 중의 하나인 N-acetylcysteine은 항산화제로 점액 점성을 감소시켜 점액 배출을 촉진한다.⁴²¹ 2013년에 발표된 논문에 따르면 N-acetylcysteine을 고용량(600mg, 1일 2회)으로 복용한 COPD 환자에서 폐기능이 크게 개선되고 COPD 급성 악화빈도를 줄였으며 이로 인한 재입원 빈도를 감소시켰다.⁴²² 다른 mucolytics인 erdosteine도 기도 점액 과분비가 있는 환자에서 점액 배출을 촉진하고 폐기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다.⁴²³

4) Mucokinetic agents

임상에서 가장 널리 사용되는 prokinetic agent인 ambroxol은 기도에서 계면활성제 생성을 자극하고 점액 분비를 조절하여 객담 배출을 촉진하며,⁴²⁴ severe COPD 환자에서 ambroxol(75mg, 1일

2회)을 장기간 투여한 경우 급성악화 빈도를 감소했다는 연구결과가 있다.⁴²⁵

다른 mucokinetic agent인 기관지확장제는 기관지를 확장시키고 점액 분비를 줄여준다. Anticholinergic agent인 tiotropium bromide는 goblet cell metaplasia를 억제시켜 과분비되는 기도 점액을 조절하고,⁴²⁶ Long-acting β_2 -receptor agonist 중 하나인 formoterol은 goblet cell의 hyperplasia를 억제한다.⁴²⁷ 따라서 COPD 환자에서 tiotropium bromide와 formoterol을 같이 사용하게 되면 기도 점액 제거를 가속화하고 기관지를 확장시켜 기도 협착증을 완화할 수 있으며 mucin 합성을 억제하고 섬모 운동을 촉진시킬 수 있다.⁴²⁸

표 3-4. Mucoactive drugs and their potential mechanism of action

Mucoactive drugs	Potential mechanism of action
Expectorants	
Hypertonic saline	Increases secretion volume and/or hydration
Guaifenesin	Stimulates secretion and reduces mucus viscosity
Mucus regulators	
Carbocysteine	Metabolism of mucus-producing cells, antioxidant and anti-inflammatory effects, modulates mucus production
Anticholinergic agents	Decrease secretion volume
Glucocorticoids	Reduce airway inflammation and mucin secretion
Macrolide antibiotics	Reduce airway inflammation and mucin secretion
Mucolytics	
N-acetylcysteine	Breaks disulfide bonds linking mucin polymers, antioxidant and anti-inflammatory effects
Nacystelyn	Increases chloride secretion and disulfide bonds
Erdosteine	Modulates mucus production and increases mucociliary transport
Dornase alfa	Hydrolyzes the DNA in mucus and reduces viscosity in the lungs
Gelsolin	Severs actin filament cross-links
Thymosin β_4	Severs actin filament cross-links
Dextran	Breaks hydrogen bonds and increases secretion hydration
Heparin	Breaks hydrogen bonds and ionic bonds

Mucokinetics	
Bronchodilators	Improve cough clearance by increasing expiratory flow
Surfactants	Decrease sputum/mucus adhesiveness
Ambroxol	Stimulates surfactant production and inhibits neuronal sodium channels

2. 비약물적 치료

COPD와 같은 만성 기도 염증성 질환 환자에서 기도 점액 과분비를 조절하는 여러가지 비약물 관리요법이 있다. 비약물적 치료 중 하나는 금연으로 담배 성분이 goblet cell 의 metaplasia 와 mucin 분비를 자극하여 기도 점액 과분비를 일으키기 때문에 금연이 기도 점액 과분비를 조절하는 방법이 될 수 있다.⁴²⁹

기도 점액 분비를 조절하는 다른 비약물적 치료는 물리치료 방법이 있다. 물리치료 방법에는 환자 교육이 주요한데 깊게 심호흡하고 효과적으로 기침하는 방법에 대해 교육해야 하고,⁴¹³ 흉부 타진에 대해서도 교육이 필요하며 효과적으로 점액을 배출하기 위해서 환자의 병변 위치에 따라 다른 신체 자세가 필요한데 이에 대해서도 교육이 필요하다.⁴³⁰

기도 점액 분비를 조절하는 세번째 방법은 고주파로 흉벽을 진동하는 방법이다. 이 방법은 낭포성 섬유화증과 기관지 확장증 환자에서 기도 점액을 배출하는데 도움을 주며 COPD 환자에서도 가래 양을 줄여 삶의 질을 향상시킬 수 있다.⁴³¹ COPD 환자에서 Positive end-expiratory pressure (PEEP)을 적용할 경우 기도 폐쇄를 줄이고 기관지를 확장시켜 객담 배출을 도울 수 있는 것으로 알려져 있으며 이에 대한 예로 10일동안 하루 2번, 15분 동안 PEEP 을 적용한 환자에서 객담 점도와 양이 감소하였다.⁴³²

VIII. 생물학제제 (Biologics)

제2형 염증은 COPD 환자의 10%-40%에서 나타난다. 제2형 염증 과정에는 선천면역(innate immunity) 과 후천면역(adaptive immunity) 가 모두 관여하는데, 선천면역에서 손상된 기도상피세포에서 분비되는 IL-33 이 중요한 cytokine으로 알려져 있으며 후천면역에서 Th2 세포가 분비하는 interleukin(IL)-4, IL-5, IL-13 이 2형 염증의 중요한 cytokine으로 알려져 있다. 이러한 주요 cytokine의 작용을 표적으로 하는 생물학적 제제들이 COPD에서도 활발하게 연구되고 있다. Benralizumab 은 IL-5 수용체의 α소단위에 직접 결합하는 단일클론 항체로 호산구의 증식과 활성을 막고 사멸을 촉진한다. COPD 환자를 대상으로 한 초기 2상 연구에서 전체 환자군의 급성 악화 감소에 유의한 효과를 보이지 않았으며, 폐기능에서만 유의한 개선 효과를 보였다.⁴³³ 이후 3상 연구를 통해, 혈중 호산구 220개/uL 이상이며 중등도 이상의 급성 악화력이 있는 COPD 환자들에게 benralizumab을 투여하였을 때, 위약군 대비 연간 급성 악화율이 개선되지 않았다.⁴³⁴ 하지만

임상 시험의 사후 분석 결과를 통해 급성 악화력이 있는 혈중 호산구 220개/uL 이상의 COPD 환자에서 1) 지난 12개월간 3회 이상의 급성 악화, 2) FEV1 < 40% 정상예측치, 3) 기관지확장제 반응 \geq 15%, 4) 3제 요법을 사용 중인 경우에는 benralizumab 100 mg 치료군에서 급성 악화 감소 효과가 큰 것을 확인하였다.⁴³⁵ Mepolizumab은 IL-5와 결합하여 IL-5의 수용체에 결합하는 것을 막는 단일클론 항체이다. 혈중 호산구 150개/uL이상이며 중등도 이상의 급성악화력이 있고 흡입스테로이드를 포함한 3제 병합요법 중인 COPD 환자를 포함한 3상 연구를 통해, mepolizumab 100mg 치료군 일부에서만 위약군 대비 연간 급성 악화 발생률을 감소시켰다. 특히, 혈중 호산구가 높을수록 그에 비례하여 mepolizumab의 효과가 증가하였다.⁴³⁶ Itepekimab은 IL-33와 결합하여 IL-33의 수용체에 결합하는 것을 막는 단일클론 항체로 2상 연구에서 itepekimab 300mg 치료는 위약과 비교하여 연간 급성 악화 발생률을 유의하게 감소시키지 못하였으나, FEV1 경미한 호전이 있었으며, 하위그룹 분석에서 과거 흡연군에서는 급성 악화 감소와 폐기능의 향상 효과가 확인되었다.⁴³⁷ Astegolimab은 IL-33 수용체의 소단위인 ST2에 직접 결합하는 단일클론 항체로, 2상 연구에서 490mg 치료는 위약과 비교하여 연간 급성 악화 발생률을 유의하게 감소시키지 못하였으나 삶의 질은 향상시켰다.⁴³⁸ 마지막으로 dupilumab은 IL-4 수용체 α 소단위에 결합하는 단일클론 항체로 IL-4 와 IL-13의 신호전달을 차단한다. 최근 3상 연구를 통해, 중등도 이상의 급성 악화력이 있는 혈중 호산구 300개/uL 이상의 COPD 환자에서 dupilumab 300mg 치료군은 위약군 대비 연간 급성 악화 발생률을 유의하게 감소시켰으며 폐기능이나 증상조절, 삶의 질 지표에서도 유의한 효과를 보였다.⁴³⁹

IX. 치료 중 추적 관찰

표 3-5. COPD 환자의 추적 관찰시 평가 항목 요약

	모든 COPD 환자	추가 평가 항목(FEV ₁ < 30% 예측치인 경우)
질환의 진행과 합병증 발생에 대한 추적		
증상 평가	<ul style="list-style-type: none"> · 기침, 가래, 호흡곤란, 피로, 활동제한, 수면장애 여부 · CAT, mMRC · 평소 운동 및 활동량 · 호흡 재활 필요성 	<ul style="list-style-type: none"> · 폐성심(cor pulmonale) 발생 여부 · 장기산소요법의 필요성
폐기능 평가	<ul style="list-style-type: none"> · 1초간 강제호기량(FEV₁) 및 강제폐활량(FVC) · 6분보행검사 	<ul style="list-style-type: none"> · 동맥혈 산소포화도(SaO₂)

급성 악화	<ul style="list-style-type: none"> · 급성 악화 여부, 빈도, 중등도, 원인 · 외래 내원시 화농성 객담 여부 · 전문가에게 의뢰하는 것을 고려 	
영상 검사	<ul style="list-style-type: none"> · 증상 악화시 고려 · 반복적인 화농성 객담이 있을 때: 기관지확장증에 대한 감별이 필요 	
흡연 여부	<ul style="list-style-type: none"> · 매 방문시 현재 흡연 상태 확인 · 현재 흡연 중일 때 금연교육 시행 	
약물 치료 순응도 확인	<ul style="list-style-type: none"> · 처방된 약물의 용량 및 투약 용법 · 치료에 대한 순응도 · 흡입제 사용법 · 현재 치료의 효과 · 치료 부작용 	
동반 질환에 대한 평가	<ul style="list-style-type: none"> · 심혈관질환 · 폐암 · 영양상태 및 BMI · 골다공증 · 수면무호흡증 · 우울증/불안 	

1. 질환의 진행과 합병증 발생에 대한 추적

1) 증상 평가

매 방문마다 마지막 방문 이후의 기침, 가래, 호흡곤란, 피로감, 활동 제한, 수면장애 등의 증상 변화에 대해 확인해야 한다. 객관적인 평가를 위해 mMRC 호흡곤란 점수, CAT 등을 이용할 수 있으며, 이와 같은 검사는 일회 측정보다 매 측정마다 변화 추세를 보는 것이 더 유용하다.⁴⁴⁰

2) 폐기능 평가

적어도 1년에 한번 이상 폐기능검사를 통해 폐기능의 저하 정도를 확인한다. 폐기능검사서 중증 이상의 기류 제한이 있거나, 연간 FEV₁ 저하가 COPD 환자의 연간 평균 감소량인 33ml⁴⁴¹ 보다 많은 경우 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다. 기능용량은 6분보행검사로 측정하며 이는 예후예측에 도움이 된다.^{201, 442, 443} 한 대규모 연구에서 6분보행검사의 시행 거리가 350m 미만인 경우 그렇지 않은 군에 비해 급성악화, 입원, 사망이 증가한다는 것이 밝혀졌다.²⁰¹ 안정시 동맥혈 가스 측정은 장기산소투여로 증상호전 및 생존향상에 도움을 받을 수 있는 환자를 구별하는데 도움이 된다.

3) 급성악화 병력의 모니터링

급성 악화의 빈도, 중증도 및 예상되는 원인을 평가한다.⁴⁴⁴ 갑작스러운 호흡곤란의 악화, 가래 양의 증가 및 가래의 화농성 여부를 평가해야 하며, 기존 치료에 대한 반응, 예정에 없던 병의원 방문이나 응급의료기관 이용 및 치료에 대해 확인한다. 급성악화의 중증도 정도는 기관지확장제, 부신피질호르몬과 항생제 치료 필요성으로 평가할 수 있다. 입원을 하였다면 입원한 병원, 입원 기간, 중환자실 입실여부, 인공호흡기 사용 등에 대해 확인하고 기록한다. 최근 1년 동안 2회 이상의 급성악화를 보인 경우는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다.

4) 방사선학적 평가

증상악화가 명확하다면 방사선학적 검사를 시행한다. 화농성 가래를 동반한 급성악화가 반복된다면, 기관지확장증에 대한 검사를 시행한다.

5) 흡연 여부

매 방문마다 현재 흡연 상태와 노출 정도를 평가하고, 흡연을 계속하는 경우 금연 프로그램에 참여할 것을 강력히 권고한다. 금연에 대해서는 “III. 비 약물 치료”의 “금연”편을 참고한다.

2. 약물 치료에 대한 모니터링

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

환자가 흡입제 사용법을 잘 숙지하지 못해 생기는 오류는 COPD의 급성악화를 증가시키며, 한번의 흡입제 사용법 교육 후에도 오류발생율이 높기 때문에⁴⁴⁵ 환자의 매 외래 방문시 의료진이 올바른 흡입제 사용법을 반복적으로 숙지시키는 것이 중요하다.⁴⁴⁶

3. 동반질환에 대한 평가

COPD 환자에서 동반질환은 흔하며, COPD와 관련된 장애를 심화시켜 치료를 어렵게 만들 수

있다. 대표적으로 심부전, 허혈성 심장질환, 부정맥 등의 심혈관 질환 및 폐암, 영양장애, 골다공증, 수면무호흡증과 우울증/불안장애 등이 있다. 동반질환에 대한 치료가 COPD의 예후에 영향을 미치므로 외래 추적시 동반질환 여부를 확인하고 치료를 적극적으로 고려하는 것이 중요하다.

COPD는 폐암의 중요한 위험인자로 과거 또는 현재 흡연력이 있는 환자에서는 매년 저선량 폐 CT (low-dose chest CT scan)을 시행하는 것이 추천된다. 비흡연자 COPD 환자에서 매년 저선량 폐 CT를 시행하는 것에 대한 세계적인 근거는 아직 부족하나, 우리나라에서 COPD 환자에서 폐암의 발병률은 흡연력과 상관없이 증가하며 비흡연자도 흡연자와 위험도가 비슷하다는 보고가 있어⁴⁴⁷ 비흡연자에서도 저선량 폐CT의 시행을 고려해 볼 수 있다.

X. 약물 치료 요약(그림 3-3, 3-4)

1. 저위험군 환자(지난 1년 동안 급성악화가 1회 이하이면서 입원할 정도로 심한 악화가 없었던 환자)

흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제를 일차 치료로 권장한다. 기존의 연구 결과를 종합 해 보았을 때 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제를 같이 사용하는 경우 단독 사용 시보다 FEV₁ 증가, 호흡곤란의 감소와 삶의 질 향상을 보였다.⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰ 또한 단독제제에 비해 유의하게 악화를 줄이는 결과를 보였다.²⁸⁹ 병합요법이 단일요법에 비해 부작용이 유의하게 더 발생되지 않았다.⁴⁵¹

CAT 점수 10점 미만의 환자에서 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제를 일차 치료제로 권장하는 근거는 아직 부족하다. 하지만 FEV₁이 50% 이상인 환자 대상으로 시행한 연구에서 tiotropium은 폐기능을 유의하게 개선시켰고, FEV₁ decline을 유의하게 감소시켰으며, 급성악화를 유의하게 줄였다.²²⁹ 이 연구에서 주목할만한 점은 환자의 70% 이상이 CAT 점수 10점 미만이었다는 점이다. Tiotropium이 현 GOLD A 군에 해당되는 환자에게 매우 유용한 효과를 보였기 때문에, tiotropium보다 효과가 좋은 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제는 더욱 더 우수한 효과를 보일 것으로 예상된다.

2. 고위험군 환자(지난 1년 동안 급성악화가 2회 이상 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 환자)

흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. 이 약제는 흡입스테로이드/흡입지속성베타-2작용제에 비해 폐기능 향상과 악화 감소에 우월한 효과를 보였다.²⁹⁰ 또한 흡입스테로이드/흡입지속성베타-2작용제 사용 군에서 폐렴의 빈도가 증가하였다. 따라서 고위험군 환자에게 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다.

고위험군 환자 중 혈액 호산구 수치가 300 개/ μ L 이상인 환자는 일차치료로 흡입지속성베타-2 작용제/흡입지속성항콜린제/흡입스테로이드 복합제 사용을 일차치료로 권장한다. 호산구 수치가 높은 환자에서는 삼제 치료가 흡입지속성베타-2작용제/흡입지속성항콜린제 치료에 비해 악화를 감소시키는 효과가 컸다.^{179, 352}

단순히 천식의 병력이 있다고 해서 COPD 환자에게 흡입스테로이드가 포함된 약제 처방을 권고하지 않는다. 국내에서 시행한 연구 결과에 따르면 COPD 환자에서 40세 이전 천식 과거력, 기관지확장제 반응 검사 양성, IgE >100 IU 모두 흡입스테로이드의 악화 감소 효과와 관련성이 없었다. 오직 혈액 호산구 수치가 300 개/ μ L 이상인 경우에만 흡입스테로이드가 악화를 유의하게 감소시켰다.⁴⁵²

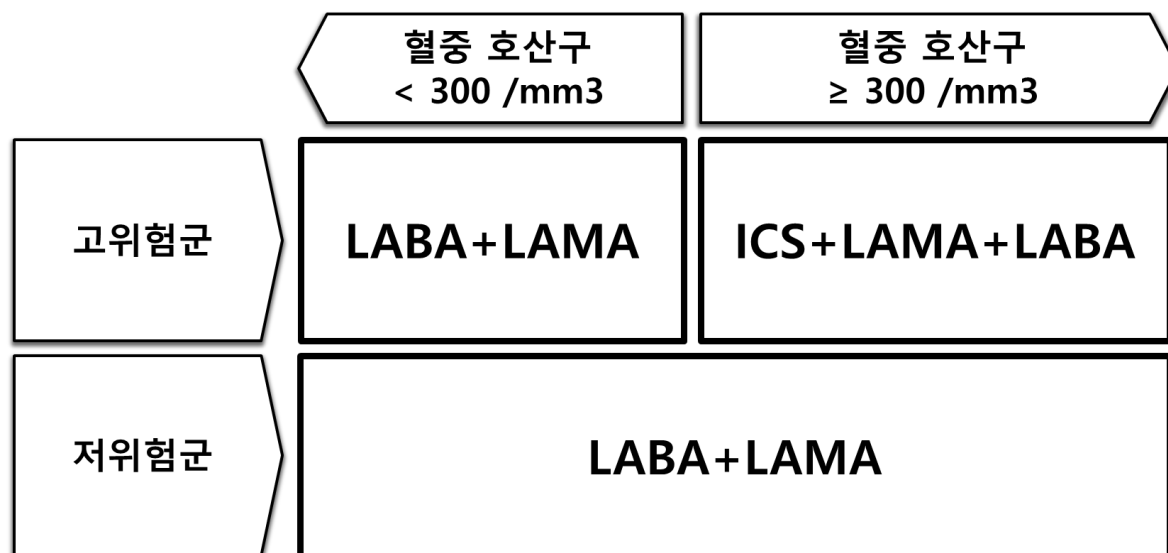


그림 3-3. 안정 시 COPD의 초기 약물 치료

LABA=long-acting beta2-agonist, LAMA=long-acting muscarinic antagonist, ICS=inhaled corticosteroid,

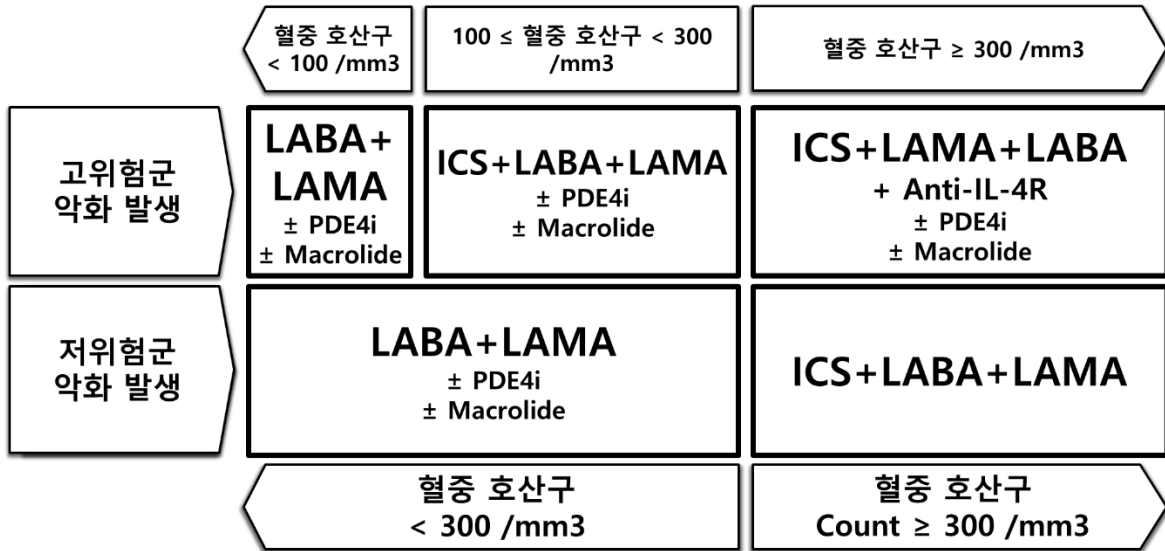


그림 3-4. 악화 후 COPD의 후속 약물 치료

LABA=long-acting beta2-agonist, LAMA=long-acting muscarinic antagonist, ICS=inhaled corticosteroid, PDE4i=phosphodiesterase 4 inhibitor, IL-4R=interleukin 4 receptor

참고문헌

170. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
179. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
181. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
182. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117-26.
183. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523-5.
184. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
185. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
186. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:17-24.
201. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Scirba F, Casaburi R, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1483-93.
229. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.
233. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
234. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary

- disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
235. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
236. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:689-98.
237. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-31.
238. J WHK, Wouters H, Bosnic-Anticevich S, van Cooten J, Correia de Sousa J, Cvetkovski B, et al. Factors associated with health status and exacerbations in COPD maintenance therapy with dry powder inhalers. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022;32:18.
239. Youn SH, Kim HJ, Park JS, Park SH, Kwon YS, Kim MA. Inappropriate Peak Inspiratory Flow Rate in the Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2024.
240. Moon JY, Kim SH, Kim Y, Lee H, Rhee CK, Ra SW, et al. Suboptimal peak inspiratory flow rate in dry-powder inhaler users for chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Pulm Pharmacol Ther* 2024;85:102298.
241. Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 2013;107:1817-21.
242. Kim JA, Lim MK, Kim K, Park J, Rhee CK. Adherence to Inhaled Medications and its Effect on Healthcare Utilization and Costs Among High-Grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Drug Investig* 2018;38:333-40.
243. Moradkhani B, Mollazadeh S, Niloofar P, Bashiri A, Oghazian MB. Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharm Health Care Sci* 2021;7:40.
244. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001495.
245. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-20.
246. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-5.
247. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, Segreti A, Proietto A, Picciolo S, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013;107:848-53.
248. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive

- pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD010177.
249. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013;13:26.
250. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010139.
251. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:697-714.
252. Kempsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:256-64.
253. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98:811-5.
254. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993;14:744-50.
255. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1028-30.
256. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, Sachs P, Tetzlaff K, Hamilton A, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015;12:484-93.
257. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, 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.
258. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
259. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:479-501.
260. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. *Chronic obstructive pulmonary disease*: Springer; 1995. p. 391-417.
261. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:CD006101.
262. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agustí A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*

- 2012;40:830-6.
263. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD009285.
264. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, Manzetti GM, Perduno A, Shute J, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2022;31.
265. 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;3:127-36.
266. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
267. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
268. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
269. Chen WC, Huang CH, Sheu CC, Chong IW, Chu KA, Chen YC, et al. Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Respirology* 2017;22:1313-9.
270. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:97-105.
271. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.
272. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
273. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
274. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-9.
275. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
276. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984;2:691.
277. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized

- bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992;68:132-3.
278. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;23:884-7.
279. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-67.
280. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;57:101802.
281. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65:354-62.
282. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
283. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD008989.
284. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017;152:1169-78.
285. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.
286. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, Tombs L, Jones PW, Boucot IH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620968500.
287. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1068-79.
288. Bai C, Ichinose M, Lee SH, Lee KH, Jons O, Bothner U, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3329-39.
289. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, 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. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
290. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
291. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019;155:1158-65.
292. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:543-59.
293. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, Keenan CR, Perry MM, Xia YC, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;29:129-43.
294. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10:e037509.
295. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD002991.
296. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
297. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
298. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:47-55.
299. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020;55.
300. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD006829.
301. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD006826.
302. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016;375:1253-60.
303. Beech AS, Lea S, Kolsum U, Wang Z, Miller BE, Donaldson GC, et al. Bacteria and sputum

- inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res* 2020;21:289.
304. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, Keir HR, Fong CJ, Tan B, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:158-67.
305. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1488-502.
306. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluna JJ, Ballester M, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1078-85.
307. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020;55.
308. Kolsum U, Southworth T, Jackson N, Singh D. Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur Respir J* 2019;54.
309. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, Soler Artigas M, Thun GA, Bates S, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy* 2020;75:370-80.
310. Higham A, Beech A, Wolosianka S, Jackson N, Long G, Kolsum U, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2021;76:1861-4.
311. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1189-97.
312. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:390-8.
313. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters EFM, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1219-21.
314. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39.
315. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martinez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017;50.

316. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:965-74.
317. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2037-47 e10.
318. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. *Eur Respir J* 2021;57.
319. Park HY, Chang Y, Kang D, Hong YS, Zhao D, Ahn J, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J* 2021;58.
320. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018;52.
321. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017;14:382-8.
322. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1402-4.
323. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018;52.
324. Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, Ra SW, Moon JY, Kim HK, et al. Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta(2)-Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM). *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1143-52.
325. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126:213-9.
326. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.
327. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23.
328. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:27-34.
329. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, Holmes AP, Kilbride S, Martinez FJ, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017;131:27-34.

330. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:731-41.
331. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19:1058-63.
332. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
333. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
334. Moon JY, Sin DD. Inhaled corticosteroids and fractures in chronic obstructive pulmonary disease: current understanding and recommendations. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25:165-72.
335. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001-6.
336. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009;116:652-7.
337. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.
338. Yoon EC, Lee H, Yoon HY. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Nontuberculous Mycobacterial Infection in Chronic Airway Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2024.
339. Dong YH, Chang CH, Wu FL, Shen LJ, Calverley PMA, Lofdahl CG, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:1286-97.
340. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
341. Castellana G, Castellana M, Castellana C, Castellana G, Resta E, Carone M, et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2219-27.
342. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22:92-100.
343. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;12:107.

344. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
345. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
346. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.
347. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
348. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, Miravittles M, Keininger DL, Stewart R, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2207-17.
349. !!! INVALID CITATION !!! 57,72,74,118-125.
350. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018;52.
351. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1508-16.
352. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
353. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
354. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Hespers JJ, Bredenbroeker D, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007;62:1081-7.
355. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbroeker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-71.
356. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
357. Calverley PM, Sanchez-Toril F, Mclvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-61.
358. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with

- longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
359. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbroker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
360. Yuan L, Dai X, Yang M, Cai Q, Shao N. Potential treatment benefits and safety of roflumilast in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1477-83.
361. Lee JS, Hong YK, Park TS, Lee SW, Oh YM, Lee SD. Efficacy and Safety of Roflumilast in Korean Patients with COPD. *Yonsei Med J* 2016;57:928-35.
362. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD002309.
363. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
364. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, Mclvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-67.
365. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960;1:297-303.
366. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961;2:979-85.
367. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD009764.
368. 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;178:1139-47.
369. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.
370. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
371. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1503-8.

372. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
373. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010;19:127-33.
374. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015;24:451-61.
375. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD001287.
376. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017;50.
377. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019;20:104.
378. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1719-24.
379. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:828-34.
380. Choi JY, Park YB, An TJ, Yoo KH, Rhee CK. Effect of Broncho-Vaxom (OM-85) on the frequency of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *BMC Pulm Med* 2023;23:378.
381. Pan L, Jiang XG, Guo J, Tian Y, Liu CT. Effects of OM-85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2015;55:1086-92.
382. Troiano G, Messina G, Nante N. Bacterial lysates (OM-85 BV): a cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *J Prev Med Hyg* 2021;62:E564-E73.
383. Huang Y, Pei Y, Qian Y, Yao Z, Chen C, Du J, et al. A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:877124.
384. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009;103:975-94.
385. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003;19:120-7.

386. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997;111:732-43.
387. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:337-42.
388. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
389. Strom K. Oral corticosteroid treatment during long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for hospitalization and mortality in women. *Respir Med* 1998;92:50-6.
390. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
391. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9:325-36.
392. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
393. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, Briggs A, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:1548-59.
394. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, Barnes PJ, Celli B, Zhong NS, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021;57.
395. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014;370:2201-10.
396. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;70:33-40.
397. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:105-14.
398. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45.
399. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25:209-18.
400. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S-81S.

401. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-731.
402. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-40.
403. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, Libertucci D, Oggioni T, Rottoli P, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:166-74.
404. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:982-92.
405. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293-300.
406. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1306-14.
407. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, Li PZ, Smith BM, Bourbeau J, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017;50.
408. 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;81:287-92.
409. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44:387-90.
410. 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;4:926-31.
411. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
412. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010;363:2233-47.
413. Shen Y, Huang S, Kang J, Lin J, Lai K, Sun Y, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:399-407.
414. Cassidy RN, Roberts ME, Colby SM. Validation of a Respiratory Symptom Questionnaire in Adolescent Smokers. *Tob Regul Sci* 2015;1:121-8.
415. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006;354:241-50.

416. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40.
417. Graeber SY Z-SZ, Schatterny J, Hirtz S, Boucher RC, Mall MA. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49(3):410-417.
418. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
419. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, et al. Carbocisteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:378-80.
420. Yao GY, Ma YL, Zhang MQ, Gao ZC. Macrolide therapy decreases chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *Respiration* 2013;86:254-60.
421. Liu SX YL. Effect of N-acetylcysteine on SOD, MDA in COPD patients with different stages. 2006;26(8):1028-1029.
422. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013;144:106-18.
423. Zhou BQ LX. Clinic efficacy of erdosteine on elderly bronchiectasis patients with airway mucus hypersecretion. 2011;27(6):1066-1068. Chinese.
424. Malerba M RB. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(8):1119-1129.
425. Malerba M PA, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17(1):27-34.
426. Arai N KM, Izumo T, Tamaoki J, Nagai A. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice. *Eur Respir J* 2010;35(5):1164-1171.
427. Tan YF, Zhang W, Yang L, Jiang SP. The effect of formoterol on airway goblet cell hyperplasia and protein Muc5ac expression in asthmatic mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:743-50.
428. Meyer T RP, Brand P. Effects of formoterol and tiotropium bromide on mucus clearance in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105(6):900-906.
429. Mullen JB WJ, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987;42(11): 843-8.
430. JB F. Positioning versus postural drainage. *Respir Care* 2002;47(7):769-777.
431. Chakravorty I, Chahal K, Austin G. A pilot study of the impact of high-frequency chest wall

- oscillation in chronic obstructive pulmonary disease patients with mucus hypersecretion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:693-9.
432. Venturelli E, Crisafulli E, DeBiase A, Righi D, Berrighi D, Cavicchioli PP, et al. Efficacy of temporary positive expiratory pressure (TPEP) in patients with lung diseases and chronic mucus hypersecretion. The UNIKO(R) project: a multicentre randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013;27:336-46.
433. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014;2:891-901.
434. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:1023-34.
435. Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2020;8:158-70.
436. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.
437. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1288-98.
438. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, Yavari Ramsheh M, Micieli C, Mistry V, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:469-77.
439. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023;389:205-14.
440. 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;34:648-54.
441. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
442. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015;90:206-10.
443. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1373-86.
444. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Lofdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.

445. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* 2017;49.
446. Lee JY, Yoo KH, Kim DK, Kim SH, Kim TE, Kim TH, et al. Effects of Educational Interventions for Chronic Airway Disease on Primary Care. *J Korean Med Sci* 2016;31:1069-74.
447. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo KH, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020;75:506-9.
448. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
449. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
450. Maltais F, Aumann JL, Kirsten AM, Nadreau E, Macesic H, Jin X, et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur Respir J* 2019;53:1802049.
451. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-96.
452. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of Inhaled Corticosteroids on Exacerbation of Asthma-COPD Overlap According to Different Diagnostic Criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625-33 e6.

4단원. 비약물 치료

- 금연은 COPD 환자의 자연경과를 변화시킬 수 있으며, COPD의 증증도와 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 증재와 약물요법(니코틴 대체요법, bupropion, varenicline)을 병행하는 것이 치료를 하지 않는 경우나, 정신사회적 증재만 사용한 경우보다 더 효과적이며 경제적이다.
- 의료인이 3분간만 금연을 위한 상담을 하여도 금연 성공률이 5~10% 증가되므로, 모든 의료인은 매 방문 때마다 금연을 권고하는 것이 필요하다.
- 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.
- 신체 활동은 사망에 중요한 예측 인자이다. 모든 COPD 환자들에게 신체 활동 강도를 증가시키도록 격려해야 한다.
- 재활 치료는 증상이 있는 모든 환자와 악화 고위험군에게 권고된다.
- 호흡 재활의 목적은 환자의 증상을 완화시키고, 운동 능력과 삶의 질을 향상시키며 일상생활에서 신체적, 정서적인 참여를 확대시키는 데 있다.
- 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.
- 적절한 약물 치료에도 반응하지 않는 중증 폐기종이 동반된 일부 환자에서 수술 치료나 기관지 내시경을 이용한 시술이 도움이 될 수 있다.
- 인플루엔자 폐렴구균 백신은 모든 COPD 환자에게 접종해야 한다.
- COVID-19 백신은 COPD 환자에서 매우 효과적이며, 모든 COPD환자에서 COVID-19 백신 접종을 권장한다
- 안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전 환자에게 장기간 산소투여(하루 15시간 이상)는 생존율을 높일 수 있다.
- 만성 호흡 부전 상태의 COPD 환자에서 장기간의 비침습적 양압환기는 사망률을 감소시키므로 고려한다.

I. 위험 요소 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. 금연

1) 금연의 효과

금연은 COPD 환자의 경과를 변화시킬 수 있으며 폐기능의 중등도와 관계없이 FEV₁의 감소율을 완화시키고, COPD 발생위험도, COPD 관련 입원률, 사망률을 감소시켰다⁴⁵³. 이런 효과는 금연의 기간과 누적된 흡연량에 따라 변화하므로 모든 COPD 환자에서 흡연력을 파악해서 갑년 형식(pack-years)으로 기록한다.

2) 금연 중재

흡연자는 니코틴 의존도가 높아지기 때문에 금연이 매우 어렵지만⁴⁵⁴, 효과적인 방법과 시간을 들인다면 25% 정도의 흡연자가 장기적으로 금연에 성공할 수 있다⁴⁵⁵.

의료진이나 건강 전문가의 3분 정도 짧은 금연 권고 만으로도 금연 성공률을 높일 수 있으며⁴⁵⁶, 권고의 강도가 높을 수록 금연 성공률은 비례하여 증가하기 때문에⁴⁵⁷, 의료진은 흡연하는 COPD 환자에게 항상 금연을 권고하여야 한다. 금연 치료 기간과 횟수도 영향을 미칠 수 있으며 약 6개월 정도 금연 상담을 지속할 경우 10.9% 정도에서 금연을 하게 된다⁴⁵⁸. 또한 각각의 단독적인 금연 중재보다는 약물치료 및 행동치료, 사회와 가족의 지지가 병행할 때 금연 성공률은 더욱 높아질 수 있다^{455, 459}.

각 니코틴대체제 (패치, 검, 흡입제, 비강 분무제, 설하제)들의 효과의 우위를 비교하는 자료는 많지 않으나, 니코틴 대체제는 위약에 비해 장기간 흡연 욕구를 줄일 수 있다⁴⁶⁰. 각 니코틴 대체제의 효과를 비교하는 자료는 많지 않다. 최근 심근 경색이나 뇌경색이 있었던 경우에는 니코틴 대체제는 금기이며⁴⁶¹, 급성 심장 증후군 후에는 확실한 자료는 부족하지만 2주 정도 지난 후에 사용이 가능한 것으로 알려져 있다. 전자담배의 사용은 매우 증가되고 있으며 위약에 대비하여 금연효과가 있다는 보고가 있으나 다른 대체제와의 비교에서는 의미 있는 차이는 보이지 않았고 장기간 사용의 효과와 안전성에 대하여도 연구가 부족한 실정이다⁴⁵⁹. 최근 전자담배로 인한 급성 호흡부전, 폐 출혈, 호선구성 폐렴 및 이로 인한 사망까지 다양한 폐 손상 사례가 보고되고 있다⁴⁶²⁻⁴⁶⁴.

Varenicline, bupropion, nortriptyline 등의 금연 약물은 장기간 금연율을 상승시키며⁴⁶⁵, 니코틴 대체와 비교하여 신경정신학적이거나 심혈관의 위험도를 높이지 않는다⁴⁶⁶. 904명의 흡연자를 대상

으로 한 메타분석에서 Varenicline 단독 사용에 비해 니코틴대체제와 함께 사용하였을 때 금연 성공률이 1.5배 높았으며, 특히, 약물 치료 전에 니코틴 패치를 사용한 경우에 금연 성공률이 높았다⁴⁶⁷.

※담배를 끊게 하는 5단계 전략: '5A'

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

2. 직업성 위험요소

흡연이 잘 알려진 COPD의 주요 위험요소지만, 지난 수 년간 직업과 관련된 COPD에 대한 문헌 보고 등에 따르면 15% 정도에서는 작업과 관련하여 발생한다고 알려져 있다⁴⁶⁸. 분진, 화학 물질, 가스에 대한 직업적 노출은 COPD의 위험 요소이며 여러 연구들에 의해 뒷받침되었다. 그 중에서 탄광부, 암석을 캐는 광부, 터널작업자, 콘크리트 제조작업자, 비탄광 산업근로자 등에서 COPD의 발병이 가장 높은 것으로 나타났다⁴⁶⁹.

무기먼지, 가스 및 자극제에 노출된 31만7천여명의 스웨덴 건설노동자 코호트를 1971년부터 1999년까지 추적 관찰한 연구에 따르면 모든 인자들을 통제했음에도, 공기 중 노출이 있는 대상자에서 COPD로 인한 사망률이 증가했다. 또한 비흡연자에서도 COPD 발생이 유의하게 증가하여, 건설 노동자들에서 직업노출은 COPD 사망률을 증가시켰다⁴⁶⁹. 10년 뒤 이들 코호트(1971-2011)를 분석했을 때 흡연자뿐 아니라 비흡연자군에서 공기에 의한 노출의 경우 특히 사망률이 유의하게 높았다⁴⁷⁰. 최근 프랑스에서 시행된, 2004년부터 2012년까지 11개의 각기 다른 직업군에서 1519명의 참여자를 나이, 성별, 흡연력으로 짝짓기해서 특정 직업군에서 COPD의 직업성 위험요소에 대해 조사한 연구에 의하면, 제련공에서만 유일하게 위험이 증가했다. 주로 작업에 사용된 금속은 주철과 알루미늄, 합금 등이었고 기계유지보수, 마감과 주조 등의 공정 작업이었다⁴⁷¹.

직업관련 COPD는 예방이 중요한데, 호흡기 자극제의 제거와 무독성 약제로 대체하는 것이 최선이다. 대체가 불가능할 경우, 산업공정의 밀폐 공간 및 작업공간의 환기 개선과 같은 기술적 제어의 지속적인 유지관리가 유용하며, 효과는 떨어지지만 행정적인 통제나 개인보호장비에 대한 교육도 필요하다⁴⁷².

3. 실내 및 야외 공기오염

대기오염(대기오염 또는 교통관련 대기오염) 및 실내 공기오염(간접흡연 및 바이오매스 연료 노출)과 COPD 발병과의 인과관계에 대한 데이터는 부족하다. 그러나 대기오염은 COPD 급성악화에 중요한 요인으로 작용하여 응급실 및 입원과 사망까지 유발한다고 알려져 있다. 대기오염이 심할 경우에는 질병 악화의 위험성이 높으므로 가능한 야외 활동을 하지 않도록 해야 한다. 가정용 환기를 개선하고, 실내 바이오매스 연소 노출을 감소시키는 것은 전세계 COPD 환자의 유병률을 낮추는데 매우 중요하며, 효과적인 환기시설, 공기오염이 적은 요리시설, 연통 사용 등 실내오염을 줄이는 노력이 필요하다⁴⁷³. 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 있다⁴⁷⁴. 스위스에서 11년간의 대기 PM10 농도와 사람들의 거주지 및 폐기능검사 자료를 분석하여, 대기 PM10 농도와 FEV1 감소 속도, FEV1/FVC, FEF25-75%와 역상관관계가 있으며, PM10 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 감소하면 FEV1의 연간 감소속도를 9%, FEF25-75%의 연간 감소속도를 16% 줄일 수 있다고 보고하였다⁴⁷⁵.

II. 신체 활동 증대와 호흡재활치료

재택 또는 지역 사회에서 시행하는 호흡 재활은 긍정적인 효과를 기대할 수 있는 치료법이다. COPD 환자들의 신체 활동 저하는 질환의 초기에도 나타날 수 있으며⁴⁷⁶, 악순환으로 이어져 적은 신체 활동도 어려워지게 하며 삶의 질의 저하, 입원율 및 사망률 증가와 연관된다⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰. 호흡재활의 목적은 이러한 악순환의 고리를 끊는 것으로 환자의 증상을 완화시키고, 운동 능력과 삶의 질을 향상시키며, 일상생활에서 신체적, 정서적인 참여를 확대시키는 데 있다⁴⁸¹. 이런 목적을 달성하기 위하여 호흡재활 치료는 COPD 환자의 의학적 치료에서 적절히 다루어지지 않는 운동능력 저하, 상대적인 사회적 고립, 우울증과 같은 정서적 변화, 근육 약화, 체중 감소 등을 포함해야 한다. 기존 연구들을 통해 알려진 호흡재활의 긍정적인 효과로는 호흡 곤란 감소, 운동 능력 및 삶의 질 향상, 입원 기간의 감소, 의료기관 이용의 감소 등이 있다(표 4-1) ^{482, 483}.

신체 활동 및 호흡재활을 지속적으로 꾸준히 유지하는 것이 치료에 있어서 주된 장애물이다. 따라서 신체 활동을 증대하기 위한 여러 행동 중재 요법(behavior-targeted intervention) 들이 제시되었다⁴⁸⁴. 원격 영상 상담 또는 스마트폰을 활용해 운동에 접근성을 높이고, 교육 및 동기부여를 통해 건강한 생활 습관을 유도할 수 있다^{485, 486}.

다만 연구들마다 어느 정도의 운동 강도, 운동 형태, 어떠한 도구를 사용하거나 적절한 신체 활동을 수행했는지에 대한 평가 기준 등이 다양해서 어떠한 방법이 가장 효과적인지는 명확하지 않다.

표 3-5. 호흡재활 치료의 효과

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

1. 호흡재활을 위한 환자 선택

증상이 심하거나 악화 위험도가 높은 (나), (다) 군의 COPD 환자들이 대상이 되며 운동프로그램을 통하여 운동 능력이 향상되고, 호흡곤란, 피로감 등의 증상이 완화될 수 있다⁴⁸³. 동반 질환은 호흡곤란 증상을 더욱 악화시킬 수 있는 잠재적 위험요소로 사전 파악을 통해 발생 가능한 문제에 대비해야 한다. 일반적으로 불안정한 심혈관 질환 (협심증, 급성 심근경색, 심한 대동맥판 협착증 등), 치료하지 않은 심한 폐동맥 고혈압은 안정화 이후 호흡 재활을 고려해 볼 수 있다⁴⁸⁷. 재활 프로그램이 끝난 후에는 그 효과가 점차 감소하지만, 만약 집에서 호흡재활을 지속한다면 환자의 건강 상태는 호흡재활 치료 전 수준보다는 높게 유지될 수 있다. 이상적인 호흡재활 프로그램에는 여러 방면의 전문가들이 참여해야 한다.

호흡재활 치료는 병원 또는 재택에서 시행할 수 있고, 병원 기반 프로그램이 효과가 더 좋은 것으로 알려졌지만 최근 등장한 원격 재활, 재택 기반 방법들의 효과도 긍정적으로 보고되고 있다 ^{483, 488, 489}. 따라서, 의료비나 의료 기관 방문 어려움 등의 현실적인 여건을 고려하여 호흡재활 방법을 선택한다.

재활 치료에 앞서 적절한 평가가 선행되어야 한다. 기본적으로 자세한 병력 청취 및 신체 진찰, 폐기능 검사, 심전도, 흉부 엑스레이, Complete blood count (CBC), 산소포화도, 증상 평가, 운동 능력의 평가는 필수적으로 시행된다. 호흡곤란 정도는 대상 환자 선정 및 예후를 결정하는 주요 인자로 mMRC, CAT을 활용하며, 피로도 평가는 수정 Borg 척도를 사용할 수 있다. 운동 능력은 6분 보행 검사, 셔틀 보행검사, 운동부하 검사(Cardiopulmonary exercise test, CPET) 등을 활용한다. 건강 상태 및 삶의 질 평가로는 St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores, Short Form-36 (SF-36) 등이 사용 가능하다. 그 외에 흡기 및 호기 근력, 상하지 근력, 영양 상태 평가도 고려해 볼 수 있다⁴⁹⁰. 치료 전 구체적인 목표 설정이 필요하며, 최대한의 호흡재활 효과를 위해 동기 부여와 함께 부적응 행동을 초래할 수 있는 신체적 및 정신적 방해 요인을 파악하는 것도 필요하다.

2. 호흡재활 프로그램의 구성요소

증상이 심하고 급성악화의 위험도가 높은 환자군(나군 및 다군)은 각 환자의 질환 상태 및 동반 질환을 고려하여, 개별 환자의 목표를 설정하고, 구조화된 방식으로 호흡재활 프로그램에 참여하도록 독려해야 한다^{491, 492}. 고령, 여성, 빈곤층, 혹은 당뇨, 천식, 통증 동반 질환 등 동반질환이 있는 환자에서는 호흡재활 시행 빈도가 낮은 것으로 보고된 바 있다⁴⁹³.

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

(1) 운동훈련

메타분석에 따르면 운동훈련 단독 혹은 활동 상담과 병행하였을 때 COPD 환자의 육체적 활동 정도를 유의하게 호전되었다⁴⁹⁴. 지속적 부하 운동 및 인터벌 트레이닝을 병행하는 경우, 둘 중 하나만 단독으로 할 때보다 좋은 결과를 보여주었다⁴⁹².

환자의 운동능력은 자전거 또는 트레드밀을 이용한 운동부하검사로 최대 산소섭취량이나 최대 심박동수, 최대 일의 양 등의 생리학적인 지표를 측정하여 판단할 수 있다. 운동치료에서 가장 중요한 유산소운동은 최대운동 능력의 60%이상의 강도로 20 ~ 60분, 주 3~5회가 권고되고 있다. 좀 더 간단한 방법은 6분 보행검사 같이 본인이 조절해서 일정한 시간 동안 걷는 거리를 측정하는 방법이 있다. 왕복걷기검사는 보완적인 검사로 전적으로 본인에 의해 조절되는 6분 보행검사에 비해 좀 더 실제 정보를 제공해주며 운동부하검사보다는 시행하기가 더 간편하다. 운동훈련은 매일 하는 경우부터 주 1회, 운동시간은 1회에 10분부터 45분, 운동의 강도는 최대산소섭취량의 50%에서부터 견딜 수 있는 최대한의 강도까지 다양한 방법이 사용된다. 운동 프로그램의 가장 적절한 기간에 대한 무작위대조시험은 아직 시행된 바가 없지만 현재까지 알려진 자료들에 근거하여 일반적으로 4~10주간 시행되고 있으며 기간이 길수록 효과가 크다^{495, 496}. 아직 호흡재활 효과를 유지하기 위한 프로그램은 개발되어 있지 않으며⁴⁹⁷, 호흡재활 프로그램에 참여하지 못한 환자들에게 하루 20분 정도 걷기를 권하고 있다. 이런 걷기 방법이 검증된 것은 아니지만 일부 관찰연구에서 유용성이 제시되었다⁴⁹⁸.

일부 프로그램은 상지 근력운동을 포함하고 있다. 상지 근력운동 단독의 운동효과를 입증하는 무작위임상연구 결과는 없으나, 다른 형태의 운동을 하기 어려운 동반 질환이 있거나 호흡근 약화 소견이 있는 환자에서 도움이 될 수 있다. 상지 근력운동이나 다른 근력운동을 유산소 훈련에 추가하는 것이 근력을 호전시키는 데는 도움이 되나 삶의 질이나 운동능력을 향상시키지는 못한다.

운동훈련은 적절한 기관지확장제 치료와 병행할 때 더 효과적이다. 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제는 휴식 및 운동 시 과팽창을 줄여주어, 운동 효과를 증진할 수 있다²⁶⁶. 흡기 근육 훈련은 호흡근의 근력을 길러주지만⁴⁹⁹, 이러한 결과가 반드시 호흡곤란의 감소나 삶의 질 개선으로 이어지지는 않았다^{500, 501}.

(2) 영양상담

영양상태는 COPD 환자의 증상, 장애 및 예후를 결정하는 중요한 요소이며, 과체중과 저체중 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 인자이다⁵⁰²⁻⁵⁰⁴.

COPD 환자, 특히 영양 상태가 불량한 환자에서 영양보충은 체중과 제지방체중의 증가를 보였으며, 운동능력의 향상, 호흡근과 삶의 질의 향상과 연관되어 있었다. 이러한 효과는 영양보충 단독 혹은 운동훈련에 추가하여 시행할 때 관찰되었다. 하지만 영양보충의 정도나 기간은 정립이 되어 있지 않는 상태이다⁵⁰⁵.

(3) 교육

거의 대부분의 호흡재활 프로그램에는 교육 프로그램이 포함되어 있으나, 교육 자체가 호흡재활 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 정량화해야 한다. 효과분석에는 다음의 내용이 포함할 것을 권장한다⁵⁰⁶.

- (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
- (6) 환자 개인별 목표 및 기대 수준

(1), (2) 항목은 호흡재활 프로그램 시행에 적절한 대상인지를 분석하고 기초 자료로서 호흡재활 프로그램 시행 전에 측정하지만 효과분석에는 사용하지 않는다. (3)-(6) 항목은 시행 전과 후의 효과분석에 사용한다. Chronic Respiratory Disease Questionnaire와 St. George Respiratory Questionnaire같은 호흡기질환 환자를 위해 특별히 만들어진 설문은 환자의 건강상태를 분석하는데 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. 국내 호흡재활치료 현황

국내에서 시행한 한 연구에서 6주간의 집중적 외래 호흡재활치료로 COPD 환자의 운동능력 향상과 골격근 대사 개선됨을 보고하였다⁵⁰⁷. 그러나 국내 진료 여건 상 외래 호흡재활치료가 아직 활성화되지 못한 상태이다. 그래서 국내 실정에 적합한 12주간의 재택 호흡재활치료 방법이 개발되었고, 이를 통해 환자들의 운동 지구력과 보행능력 및 삶의 질이 개선되는 것을 보고하였다⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰. 호흡기학회에서는 2015년에 연관 학회 및 기관과 함께 호흡재활 지침서를 제정하여 진료에 도움을 주고자 하였다.

2017년부터 COPD를 포함한 만성 호흡기질환 환자에서 집중적 호흡재활 운동치료를 대해 건강보험 급여가 적용되기 시작하였다. 우리나라 건강보험공단 자료를 분석한 연구에서 호흡기질환의 호흡재활 운동치료 급여 적용 전인 2016년의 연간 호흡재활 처방 환자수는 5,936명이었으나, 급여 적용 후인 2019년에는 10,474명으로 증가하였다⁵¹¹. 보험 급여 적용 이전에는 뇌경색 환자들이 대부분이었으나, 2017년 이후에는 호흡기질환 환자에서 처방이 급격히 증가하였다. 호흡재활 운동치료를 처방받은 환자들은 대부분(70%)이 65세 이상으로, 주로 상급종합병원에서 처방이 많았으며, 호흡기질환 중 COPD는 폐암에 이어 처방 상병 중 두번째로 높은 빈도를 보였다.

III. 환자 교육과 자가 관리

환자 교육은 대체로 의료진이 정보와 조언을 전달하는 방식으로 이루어지며, 이러한 지식이 실제 행동 변화로 이어질 것을 전제로 한다. 하지만, 일방적인 지식 전달 방식으로는 환자의 자가 관리 기술을 향상시키기에는 부족하다. 금연, COPD의 기본 정보와 병태생리, 치료에 대한 내용, 호흡곤란을 감소시키는 방법, 의료진을 방문하는 시기, 질병 악화에 대비한 자가 치료 및 향후 임종에 관한 내용 등이 COPD 교육의 적절한 주제이다(표 3-4). 임종에 대한 논의도 임종 시 치료방향을 결정하는데 도움을 준다⁵¹².

이상적인 교육내용은 의학적 자문, 자가 치료, 외부 프로그램 및 포괄적인 호흡재활치료 등 COPD의 모든 치료 요소를 포함하고 여러 형태로 시행할 수 있다. 개개인의 특별한 상황을 고려한 개별화된 교육과 훈련을 제공하는 것이 장기적으로 능력과 적절한 건강 행동 증진에 더 도움

이 된다.

표 3-4. 환자 교육 프로그램 주제

금연
위험요소 감소에 대한 정보 및 충고
COPD에 대한 정보
흡입치료제 사용법 및 다른 치료에 대한 설명
급성 악화 조기 인지 및 치료 결정호흡곤란 감소시키는 방법
합병증에 대한 정보
산소 치료에 대한 정보
사전 의료 의향 및 임종시의 결정

(1) 교육의 목표 및 전략

교육의 목표는 환자가 자신의 건강 행태를 긍정적으로 적응하고 질병을 효과적으로 관리할 수 있도록 동기 부여, 참여 및 지원하는 것이다. 환자교육은 환자 개개인의 요구와 수준에 맞게 실시하며, 실행하기 쉽고 실용적이어야 한다. 의사는 환자와 공감하고, 주의를 기울이며, 불안과 두려움에 신경을 쓰고, 각 환자에게 맞춤형 치료를 제공하여야 한다. 환자로 하여금 흡입제 치료를 유지하도록 교육하는 것은 COPD 악화로 인한 입원 및 사망 위험을 감소시킨다⁵¹³.

(2) 환자 교육의 형태

환자교육의 형태는 단순히 교육자료를 배포해주는 것부터 정보를 제공하는 교육시간을 마련하거나 환자에게 특별한 기술을 교육하기 위한 워크샵까지 다양한 형태로 이루어질 수 있다. 여러 교육 형태와 함께 제공되는 인쇄 자료는 교육 효용성이 있지만, 인쇄 자료를 배포하는 것만으로는 효과를 기대할 수 없다. 서로 질문할 수 있는 작은 워크샵 형태의 교육이 가장 효과적이다⁵¹⁴. 인지치료나 행동변화 등과 같은 행동치료적 접근이 자가치료 기술 습득과 지속적인 운동프로그램 참여에 더 효과적이다.

(3) 자가 관리 중재의 효과

자가 관리 중재가 COPD 치료 성적을 개선할 수 있다. 최근 발표된 체계적 고찰 연구에서, 자가

관리 중재는 건강관련 삶의 질 개선, 호흡기 관련 입원률 감소와 관련이 있었으며, 중재로 인해 추가되는 호흡기 관련 혹은 전체 사망 위험도는 없었다⁵¹⁵. 통합적인 질병 관리에 대한 52개의 연구가 포함된 메타 분석에서도, 일반적인 치료에 비해 통합적 질병 관리를 받은 경우 질병 관련 삶의 질, 운동 능력, 입원률 및 재원 기간이 개선되었다⁵¹⁶. 특히, 최근 발표된 2개의 무작위 임상 연구에서는 자가 관리 중재가 포함된 통합적인 질병 관리가 환자의 사망률을 감소시킬 수 있음이 제시되었는데^{517, 518}, 이는 급성 악화 초기에 적절한 치료를 받게 하였기 때문으로 생각되었다. 반면, COPD 급성 악화로 입원 후 퇴원하는 환자에서 3개월간의 포괄적인 자가 관리 중재 프로그램을 적용하였을 때, 이후 6개월 동안 COPD 관련 입원 및 응급실 방문이 2배 가까이 증가하였다는 예상 밖의 연구 결과도 있었다⁵¹⁹.

환자의 자가 관리 능력을 향상시키기 위해서는 의료진의 적절한 교육 전달 능력이 중요하며, 급성 악화로 입원 후 퇴원하는 환자에 대해 호흡 치료사와 간호사가 교육을 시행한 연구에서 재 입원 및 응급실 방문을 감소시켰다는 보고가 있다⁵²⁰.

IV. 원격재활과 디지털헬스

호흡재활의 효과는 잘 입증되어 있으며, 모든 COPD 환자에게 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 그러나 호흡재활을 실제 시행하는 데에는 많은 어려움이 있으며, 호흡재활을 하는 의료기관이 부족할 뿐 아니라, 정기적으로 병원을 방문하는 일도 호흡곤란이 있는 환자에게는 쉽지 않은 일이다. 이에 원격재활(tele-rehabilitation)을 통한 가정 및 지역사회 호흡재활은 기존 전통적인 의료기관 중심의 재활(Center based rehab)의 중요한 대안으로 자리 잡고 있다. 이는 다음의 영역을 포함한다⁵²¹.

- 호흡재활/운동 프로그램
- 의료진의 feedback
- 증상에 대한 경고
- 급성악화에 대한 조기 치료
- 흡입기 교육 및 순응도 확인
- 환경 오염 등 악화 요인 회피
- 교육 정보 질환 교육
- 원격 모니터링

다양한 플랫폼을 활용하여 연구가 수행이 되었으며, 원격 재활이 안전하고 기존 전통적인 호흡 재활에서 보여주었던 여러 지표에서 향상 역시 보여주는 것으로 확인되었다. 이에 대한 연구는 현재도 계속 진행되고 있는데, 메타 분석의 결과를 요약하면 다음과 같다⁵²².

- 대면 호흡재활과 비교한 연구에서, 6분 보행검사로 측정된 운동 능력, St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) 등 삶의 질 및

증상 개선에서 대면 호흡재활과 유사한 결과를 보였으며, 순응도는 원격 재활이 더 우월한 결과를 보였다.

- 재활을 시행하지 않은 대조군에 비해, 6분 보행 검사의 유의한 향상을 보였으며,
- 대면 호흡재활을 상회하는 특별한 부작용은 확인되지 않았다.

다만, 아직까지도 이런 효과를 일반화하기에는 다음과 같은 어려움이 있다. 1) 플랫폼이 표준화되어 있지 않고, 2) 떨어진 곳에서 정확히 운동을 정확히 수행하고 있는지 확인이 어렵고, 3) intervention의 구성 요소가 다양하고 각 구성요소 별 시점이 명확하지 않고, 4) 여러 중재의 효과가 얼마나 지속되는지 명확하지 않고, 5) 사람마다 디지털 장비에 이해 수준이 다르다는 데에 있다. 따라서, 우리는 이런 원격 재활의 장애점들도 분명히 이해를 해야 한다.

V. 대중치료, 완화치료, 영양공급

1) 대중치료

COPD 환자들은 최적의 치료를 받더라도 호흡곤란, 운동 능력 저하, 피로, 우울증, 불안, 불면증을 경험한다⁵²³. 이러한 증상 중의 일부는 과거 임종 직전 상황에만 제한되었던 완화 치료를 보다 광범위하게 시행함으로써 개선될 수 있다.

호흡곤란에는 여러 치료 접근법이 있으며, 흡입 기관지 확장제, 자가 관리 교육 및 운동 훈련을 포함한 호흡재활 치료가 주로 사용된다. Opiates, neuromuscular electrical stimulation (NMES), chest wall vibration (CWV)가 호흡곤란을 완화시킬 수 있다⁵²⁴⁻⁵²⁶. 산소는 환자가 저산소혈증($SpO_2 > 92\%$) 이 아니더라도 일부 이점이 있고⁵²⁷, 심한 호흡곤란 관리를 위해서는 다학제적 완화치료 및 호흡재활 치료를 활용하는 것이 효과적일 수 있다⁵²⁸.

우울과 불안 증상은 다양한 요인으로 인해 발생하며 행동, 사회적, 생물학적 요소 등이 포함된다⁵²⁹. 호흡재활은 불안 증상을 줄이는데 도움이 될 수 있다. 인지행동 요법과 요가 및 이완법과 같은 mind-body intervention은 우울과 불안 증상을 감소시킬 수 있고, 호흡곤란, 운동 능력 및 피로와 같은 신체적 문제를 개선시킬 수 있다⁵³⁰.

피로는 자가 관리 교육, 호흡재활, 영양 보충 및 mind-body intervention을 통해 개선될 수 있다⁵³¹.

2) 완화치료

완화치료의 목표는 호흡곤란 및 고통을 예방, 완화시키고 환자와 환자 가족의 삶의 질을 향상시키는 데에 있다. 임상 의는 환자와 그 가족이 추구하는 가치관에 맞게 향후 치료를 선택할 수 있도록 지원해야 한다. 완화치료에 대한 의사소통을 위해서는 단순하고 구조화된 접근 방식이 대화의 질을 향상시키는데 도움을 줄 수 있다⁵³².

3) 영양공급

COPD 환자는 질병의 악화에 따라서 체중감소와 영양 실조가 생기고, 이러한 상황은 나쁜 예후와 연관되어 있다. COPD 환자의 영양 실조는 폐기능 저하, 입원 증가, 운동력 저하, 삶의 질 악화 및 사망률 증가와 관련이 있다⁵³³⁻⁵³⁸. 입원한 COPD 환자들의 30-60%에서 영양실조가 보고되었고⁵³⁹, COPD 환자들의 최대 50%는 적정 체중의 90% 미만인 것으로 나타났다⁵⁴⁰. 체중 감소가 동반된 COPD 환자에서는 식욕과 구강 섭취량이 감소하는 것과 동시에 전신의 염증관련 사이토카인과 식욕 억제 호르몬인 렙틴이 상승하는 경우가 있다^{541, 542}. 심각한 기도 폐쇄는 영양 실조와 상관관계를 가지며⁵⁴³, 이는 비효율적인 환기로 인하여 에너지 요구량이 증가하기 때문이다⁵⁴⁴. 식이 섭취량의 감소와 에너지 소모의 불균형은 negative nitrogen balance 악화, 골격근량과 그 기능의 감소로 이어질 수 있다⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁷.

COPD 환자에서 영양보충은 규칙적인 운동과 같이 진행하여야 한다. 식이 요법은 체중, 삶의 질, 호흡 근력 및 6분 보행거리를 개선하는데 도움이 된다는 보고가 있다⁵⁰⁵. 그러나 영양 보충이 폐기능을 향상과의 일관된 관계는 아직 명확하게 입증되지는 않았다^{505, 548-550}. 재활과 영양 지원 및 단백질 보충을 통합한 다중 요법 치료는 체지방량, 체질량지수 (BMI) 및 운동 기능을 개선시킬 수 있다⁵⁵¹. 영양실조가 있는 COPD 환자에서 단백질 보충은 사망률을 감소시키고, 입원 90일 이후 손의 악력 강도, 체중 및 영양에 대한 biomarker를 호전시켰다⁵⁵².

VI. 백신

모든 COPD 환자에게 인플루엔자 백신 접종을 권장한다⁵⁵³. COPD 환자에서 인플루엔자 백신은 입원이 필요한 하기도 감염과⁵⁵⁴ 사망을 감소시키며^{553, 555-557} 고령의 환자에서 더 효과적이다⁵⁵⁸. 악화를 평가한 소수의 연구에서 인플루엔자 백신 접종 환자들의 총 악화건수가 위약에 비해 현저히 감소하였다⁵⁵⁶. 고령의 COPD 환자가 인플루엔자 백신 접종을 받으면 허혈성심질환의 위험이 감소한다⁵⁵⁹.

65세 이상의 모든 COPD 환자에게 폐렴구균 백신 접종을 권장한다. 23가 폐렴구균 다당질백신(PPSV23)은 FEV1 40% 미만 혹은 동반질환(특히, 심장질환)을 지닌 65세 미만 COPD 환자들의 지역사회획득 폐렴 발생률을 감소시키는 것으로 나타났다⁵⁶⁰. 폐렴구균 단백질결합 백신(PCV 13)은 접종 후 최대 2년까지 PPSV23과 최소 동등하거나 우월한 면역성을 보였다⁵⁶¹. 한 연구에서 PCV 13은 65세 이상의 성인에서 백신형 지역사회획득 폐렴과 침습성 폐렴구균질환의 예방에 유의한 효과가 있었으며, 이 효과는 최소 4년이상 지속되었다⁵⁶². COPD환자에서 PPSV23과 PCV13의 효과를 5년간 추적관찰하여 비교한 코호트 연구가 2021년도에 발표되었다. 백신 접종 후 1년 간은 유사한 임상 효과를 보였지만, 5년 추적관찰 기간 동안 PCV13만 임상효과가 지속되었다. 백신 접종 후 5년째 폐렴은 PPSV23 군 환자의 47%에서 발생한 반면, PCV13 군 환자는 3.3%에서 발생했다 (P <0.001); COPD 악화는 각각 81.3%와 23.6%에서 발생했다 (P <0.001)⁵⁶³. 폐렴구균 백신들은 인

플루엔자 백신과 동시에 접종하여도 효과적이고 안전하다고 입증되었다⁵⁶⁴.

미국 CDC에서는 청소년기에 Tdap (dTAp/dTPa; pertussis, tetanus and diphtheria) 접종을 하지 않았던 COPD환자에서 백일해, 테타누스, 디프테리아에 대한 백신인 Tdap(dTap/dTPa) 백신 접종 및 대상포진 백신을 권장한 바 있다^{555, 565}. 국내에서 시행된 연구에 의하면, 2009-2018년에 50세 이상의 백일해 진단자는 총 1004명이었고, 천식 또는 COPD환자에서 백일해 진단에 대한 odds ratio (OR)는 각각 2.08과 2.32로 증가하였다⁵⁶⁶. 그러나 10년간 백일해의 낮은 추정발생률과 백신의 예방효과를 종합해 보면⁵⁶⁷, 모든 COPD환자에게 백일해 백신 접종 권고는 논의가 필요하다.

COPD환자는 SARS-CoV-2 감염에 대해 COVID-19 백신 접종을 반드시 받아야 한다⁵⁶⁸. COVID-19 백신은 만성 호흡기질환자를 포함하여 입원, 중환자실 입원, 응급실 내원이 필요한 SARS-CoV-2 감염에 매우 효과적이다.

Respiratory syncytial virus (RSV)는 독감과 코로나-19 다음으로 흔하게 감염되는 호흡기 바이러스로 COPD의 급성 악화 뿐 아니라 고령의 입원 환자에서 심혈관 문제 발생과도 관련이 있는 것으로 보고되었다. RSV 백신은 비교적 최근에 개발되어 주로 고령의 대상자에서 RSV 관련 질환 예방에 효과를 보였다. 해외에서는 75세 이상 노인이나 면역 저하 또는 만성 심장/폐 질환을 가진 60세 이상에서 접종이 권고되고 있다. 국내의 권고 사항은 아직 미정이나 고령 또는 고위험군을 중심으로 접근할 필요가 있다.

대상포진 백신은 50세 이상 성인에게 권고되고 있으며 COPD 환자도 이에 따라 접종이 권고된다.

VII. 재택산소치료와 재택인공호흡기

1) 산소요법

안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전 환자에게 장기간 산소투여(하루 15시간 이상)는 생존율 향상을 보였다⁵⁶⁹. 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 측정된 안정 시 동맥혈산소분압 또는 산소포화도에 기초하여 결정한다. 장기산소요법을 시작한 환자는 2-3개월 후에 대기 및 처방된 산소를 흡입 중 동맥혈가스 검사 또는 동맥혈산소포화도 검사를 시행하여 산소치료의 지속 필요성과 처방된 산소 유량의 적절성을 재평가한다. 안정 시 중등도 저산소혈증(동맥혈

산소포화도 89-93%)이 있거나 운동시에만 저산소혈증(6분보행검사에서 5분 이상 산소포화도 80% 이상이고 10초 이상 산소포화도 90% 미만)이 있는 환자에서 장기 산소치료는 사망률이나 입원률 감소를 보이지 못했다⁵⁷⁰. 이러한 환자들에 대해서 운동 중 산소치료는 비록 호흡곤란을 일부 완화시킬 수는 있으나, 호흡곤란의 개선, 폐기능과 운동능력의 향상, 그리고 건강 관련 삶의 질에 대한 이점을 보여주지 못하였다⁵⁷¹⁻⁵⁷³.

장기산소요법을 받고 있는 대부분의 만성 호흡부전환자에서 항공 여행은 비교적 안전하지만 ⁵⁷⁴, 비행 중에 동맥혈산소분압을 최소한 50 mmHg 이상 유지해야 한다. 기존의 연구에 따르면 중등도-중증 저산소증 환자에서 nasal prong으로 분당 3L의 산소를 보충하거나, 벤튜리 마스크로 31%의 산소를 공급하면 이 정도의 산소분압을 유지할 수 있다⁵⁷⁵. 안정 시 산소포화도가 95% 이상이거나 6분보행검사에서 84% 이상 유지될 경우 추가적인 평가 없이 비행이 가능할 수 있으나 ⁵⁷⁶, 해수면에서 안정 시 산소포화도에 근거하여 비행 중 심한 저산소증 발생을 배제할 수는 없기 때문에, 이에 대한 판단에 주의하여야 한다⁵⁷⁴. 조직으로 산소전달에 장애를 줄 수 있는 동반질환(예; 빈혈, 심기능장애)이 있는 경우 보다 세심한 주의가 필요하다. 또한 비행기의 통로를 걷는 것은 심한 저산소혈증을 유발할 수 있다⁵⁷⁷.

2) 비침습적 양압환기

COPD 환자들은 환기 부조화로 인해서 만성 호흡부전이 발생할 수 있다. 비침습적 양압환기는 호흡근의 만성적인 피로를 개선하고⁵⁷⁸, 저산소증을 동반한 야간 저환기의 빈도를 감소시킴으로써 수면 시간 및 효율을 개선시키며⁵⁷⁹, 호흡중추 재설정을 통하여, 주간 고탄산혈증을 개선하는 효과가 있다⁵⁸⁰. 비침습적 양압환기는 장기산소요법을 포함한 적극적인 치료에도 불구하고, 지속적인 증상, 고탄산혈증 및 야간 저환기가 있고, 이로 인해 입원이 잦은 COPD 환자에서 잠재적인 효과를 기대해볼 수 있다⁵⁸¹.

그 동안 비침습적 양압환기는 COPD 급성악화로 입원한 환자에서 사망률을 낮출 수 있는 표준 치료로 알려져 왔지만⁵⁸²⁻⁵⁸⁵, 만성 호흡부전을 가진 COPD 환자에서 장기간 비침습적 양압환기를 적용할 경우의 효과에 대해서는 상반된 결과를 보였다⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁹.

최근의 한 체계적 문헌고찰에 따르면 안정된 COPD 환자에서 장기간 비침습적 양압환기는 사망률과 입원 위험도를 감소시키는 긍정적인 결과를 보여주었다. 아직까지 최근의 입원력이나 혈중 이산화탄소분압 등과 같은 비침습적 양압환기에 대한 최적의 대상자를 선정하는 기준은 명확하지 않다^{585, 590}.

비록 무작위 임상연구에서 생존율에 결과는 일치하지 않지만, 일차 결과를 사망률로 한 대규모 연구에서는 현격한 고이산화탄소혈증이 있는 환자에서 높은 흡기 양압을 적용할 경우 사망률이 감소하는 것으로 나타났다^{587, 591}.

만성호흡부전을 가진 COPD 환자가 급성 악화로 입원 치료 후 퇴원하여 집에서 지속적으로 비침습적 양압환기를 유지하는 것의 효과는 아직 확실하지 않으며, 고이산화탄소혈증 지속 여부에

영향을 받을 것으로 보인다. COPD 급성 악화로 입원 치료 후 퇴원하여 2~4주 후에도 지속되는 고이산화탄소혈증($\text{PaCO}_2 > 53 \text{ mmHg}$)을 지닌 COPD 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 대조 연구에서, 가정용 산소만 적용한 군에 비해 가정용 산소와 함께 비침습적 양압환기를 적용한 군에서는 12개월 이내에 재입원이나 사망까지 시간이 늘어남을 보여 주었다⁵⁹².

현재까지 2개의 후향적 연구^{593, 594}와 3개의 무작위 대조 연구 가운데서 2개의 연구^{586-589, 592}가 퇴원 후 비침습적 양압환기를 적용할 경우 재입원 감소와 생존율 증가를 보인 반면, 일부 연구에서는 이점을 보이지 못했다⁵⁸⁷. 연구 대상 환자의 선택, 충분하지 못한 연구 대상자 수, 적절한 환기를 달성하지 못한 비침습적 양압환기의 설정, 치료 순응도 등이 각 연구마다 결과가 다르게 나오는 요인이 될 수 있다⁵⁹⁵.

비침습적 양압환기는 반드시 기기의 사용법에 대한 숙련된 전문가의 지시에 의해 수행되어야 한다^{596, 597}.

COPD와 함께 폐쇄성 수면 무호흡증을 가진 환자에서 지속적 양압환기를 사용하는 것은 생존율 향상과 입원 위험 감소에 명백한 이점이 있다⁵⁹⁸.

VIII. 수술 치료와 내시경 치료

1. 수술 치료

1) 기포절제술(bullectomy)

일측 폐의 1/3 이상을 차지하는 큰 기포에 대한 수술적 절제는 주변의 폐실질의 압박을 해소하여 호흡곤란을 줄이고, 폐, 호흡근, 심기능을 개선시키며, 운동능력 또한 향상시킬 수 있다⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹.

2) 폐용적축소술(lung volume reduction surgery, LVRS)

폐의 과팽창은 흉벽 탄성을 증가시키고 호흡근과 심기능을 저하시켜 운동능력 감소를 유발한다. 또한 과팽창은 입원과 사망률 증가와도 관련이 있다. 폐용적축소술은 과팽창된 폐의 일부분을 절제하는 수술적 치료로, 횡격막을 포함한 호흡근의 기계적인 효율성을 증진시켜 좀 더 효과적으로 호흡에 필요한 압력을 생성한다⁶⁰². 또한 폐의 탄성반동과 폐밀도를 향상시켜 호기 유속을 증가시키고⁶⁰³, 폐기능과 운동능력을 개선시키며⁶⁰⁴, COPD 급성악화를 감소시킬 수 있다⁶⁰⁵.

폐기종이 주로 상엽에 있고 재활치료 후 낮은 운동능력을 보인 환자에서 양측 폐용적축소술은 생존율을 향상시켰다. 하지만 폐기종이 주로 상엽에 있어도 재활치료 후 높은 운동능력을 보인 환자에서는 삶의 질과 운동능력의 개선은 보였으나, 생존율 향상은 보이지 못하였다¹⁹⁶. 한편, FEV_1 이 예측치의 20% 이하이고 고해상도 CT 에서 균일한 폐기종을 보이거나

DL_{CO} 가 예측치의 20% 이하인 중증 폐기종 환자에서는 약물치료에 비해 폐용적축소술 후 사망률이 더 높았다⁶⁰⁶.

3) 폐이식(lung transplantation)

COPD 환자에서 폐이식 수술은 삶의 질을 향상시키고, 술전 높은 BODE index를 보이는 환자에서는 생존율 개선도 기대할 수 있다^{607, 608}. 매년 1,000명 이상의 COPD 환자들이 폐이식 수술을 받고 있는데, 이는 전체 폐이식 환자 중 약 30.6%에 해당한다⁶⁰⁹. COPD 환자에서 최대한의 약물치료에도 불구하고 상태 악화를 보이고 폐용적축소술의 대상에 해당하지 않으며 BODE index 5-6 점, PaCO₂ 50mmHg 이상, PaO₂ 60mmHg 미만, FEV₁ 25% 미만인 경우 폐이식을 고려하여야 하고, BODE index 7점 이상, FEV₁ 15-20% 미만, 지난 1년간 3회 이상의 중증 악화를 보였거나, 고탄산성 호흡부전이 발생하였던 경우, 중등도 이상의 폐고혈압이 동반된 경우 폐이식을 위한 등록이 필요하다⁶¹⁰.

COPD 환자에서 폐이식 후 생존기간의 중앙값은 5.9년이었던⁶⁰⁹. 폐이식 수술을 받은 COPD 환자 중 70% 이상에서 양측 폐이식을 시행하였는데, 60세 미만에서 양측 폐이식을 받은 경우 일측 폐이식을 받은 경우에 비해 긴 생존 기간을 보였다⁶¹¹. 폐이식의 합병증으로는 급성 이식거부반응, 폐색성 세기관지염, 기회감염증, 림프증식성 질환 등이 발생할 수 있다⁶¹².

2. 내시경 치료

1) 기관지내시경 폐용적감소술(endoscopic lung volume reduction, ELVR)

폐용적축소술(LVRS)의 높은 사망률과 이환율 때문에 보다 덜 침습적인 방법으로 중증 폐기종 환자에서 과팽창을 개선시키고자 여러 방법의 기관지내시경 폐용적감소술(ELVR)이 시도되어왔다⁶¹³. 기관지내시경 치료법의 선택에 있어 중요한 요소로 틈새보전(intact fissure)과 폐엽간 측부환기 유무가 있는데, 기관지 밸브를 이용한 치료는 틈새보전이 있고, 측부환기가 없는 경우 성공적일 수 있지만 다른 치료법은 이들 유무에 영향을 받지 않는다.

2) 기관지 밸브(endobronchial one-way valves, EBV)

기관지밸브 삽입술은 기관지내시경 폐용적감소술 중 가장 많이 연구된 치료방법이다. 무작위 대조군 연구들의 결과를 보면 폐엽간 측부환기가 없는 환자에서 치료군이 대조군에 비해 치료 후 1년까지 폐기능과 운동능력의 현저한 향상을 보였고, 치료 부작용으로는 기흉이 20% 전후로 유의하게 많이 발생하였다^{614, 615}. 시술 후 기흉 발생은 용적감소가 발생한 폐엽과 동측의 다른 폐엽의 확장에 의해 발생하는 것으로 판단되며⁶¹⁶, 흉막 유착도 기흉 발생에 기여하는 요소일 것으로 추정된다⁶¹⁷. EBV 삽입술 후 평균 3년 이상 추적 관찰한 결과 시술 후 목표 폐엽의 허탈이 발생한 경우 생존율의 개선이 있는 것으로 보고된 바 있고⁶¹⁸, 심한 과팽창이 있는 중증 COPD 환자에서 EBV 시술을 받은 군이 약물 단독 치료군에 비해 생존 기간이 22개월 이상 긴 것으로 나타났다⁶¹⁹.

3) 코일(self-activating coils)

다가관 연구에서 니티놀 코일 삽입 시 운동능력 향상과 일부 폐기능 및 삶의 질 개선이 보고되었는데, 잔기량이 예측치의 200% 이상이고 폐기종 지수가 20% 이상이며 기도질환이 없는 환자군에서 임상적으로 의미있는 폐기능과 삶의 질 개선을 보였다⁶²⁰. 합병증으로는 코일 치료군에서 폐렴(20%), 기흉(9.7%), 객혈, COPD 악화가 보다 빈번하게 발생하였다⁶²¹. 틸새보전이 없거나 측부 환기가 있는 환자에서 코일이 최적의 치료인가에 대해서는 아직 추가적인 연구가 필요하다.

4) 증기 제거술 (vapor ablation)

소규모 전향적 무작위 대조군 연구에서 과팽창이 심한 폐분엽을 타겟으로 증기 제거술을 시행하여 섬유화와 허탈을 유도한 경우 치료 후 1년까지 폐기능과 삶의 질이 의미있게 향상됨을 보고하였는데, COPD 급성악화가 치료군의 16%에서 발생하였으나 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지는 않았다^{622, 623}. 실제 임상에서의 적용에는 아직 제한이 있다.

5) 기타 치료

기관지내시경 폐용적감소술(ELVR) 외에도 만성 기관지염 환자를 대상으로 질소 냉동분무(nitrogen cryospray)나 고주파전기치료(rheoplasty)를 통해 정상 상피의 회복을 돕고자 하는 치료가 시도되고 있다⁶²⁴. 또한 증상이 있는 중증 COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 부교감신경전도를 차단하여 점액분비와 기도저항을 줄이는 신경제거술(lung denervation)을 시행하는 것이 호흡기계 부작용의 증가 없이 COPD 급성악화로 인한 입원을 감소시켰다는 보고도 있다⁶²⁵.

IX. 수술 전 평가 및 수술

수술 후 호흡기 합병증은 중요하고 빈번하게 발생하며 급성 호흡부전, 폐감염증, 폐허탈 및 기류 폐쇄의 증가 등이 포함된다. COPD 환자는 수술 후 호흡기 합병증의 위험이 증가한다(불특정 수술 시 3배, 흉부나 복부 수술 시 4.7배 증가). 합병증 발생은 수술의 종류나 마취 시간에 따라 서로 좌우되지만 흡연, 불량한 전신 상태, 나이, 비만, COPD의 중증도가 주된 위험인자로 작용한다⁶²⁶⁻⁶²⁹. FEV1 단독으로는 수술 후 호흡기 합병증을 예측하는 데 한계가 있으며⁶³⁰⁻⁶³³, American Society of Anesthesiologist (ASA) 점수 체계와 같은 복합 평가 도구가 수술 위험을 평가하고 환자를 관리하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로 경막외 마취나 척추마취가 전신마취보다 위험도가 낮다.

수술 후 호흡기 합병증을 예방하기 위해, 임상적으로 증상이 있거나 제한된 운동 능력을 가진 COPD 환자들은, COPD 환자를 위해 이미 잘 확립되어 있는 모든 수단으로 수술 전 집중적으로 치료를 받아야 한다. 동반 질환의 존재, 특히 심장의 이상은 주요 수술 전에 체계적으로 평가하고 치료해야 한다¹.

폐 절제술을 시행하는 경우에는 자세한 병력청취 및 신체검사, 흉부 영상검사 및

폐기능검사를 통하여 환자의 위험인자를 확인하여야 한다. 비록 폐기능검사의 가치에 대해서는 논쟁의 여지가 있지만, 폐절제의 대상이 되는 모든 COPD 환자는 기본 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^{634,635}. 폐절제술 후 합병증의 위험은 수술 후 폐기능 예측치가 낮거나 (FEV1 또는 DLCO가 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. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2024.
196. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
266. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
453. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-40.
454. Chandler MA, Rennard SI. Smoking cessation. *Chest* 2010;137:428-35.
455. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD010744.
456. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000165.
457. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259:2883-9.
458. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB, Group ASCGS. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:594-603.
459. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010216.
460. 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;2003:CD002999.
461. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006;74:262-71.
462. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;366:l5275.
463. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. "Tree-in-Bloom": Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:468-70.
464. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020;382:697-705.
465. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD009329.

466. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson CR, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2017;72:905-11.
467. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* 2015;15:689.
468. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
469. Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T, Flodin R, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23:402-6.
470. Toren K, Jarvholm B. Effect of occupational exposure to vapors, gases, dusts, and fumes on COPD mortality risk among Swedish construction workers: a longitudinal cohort study. *Chest* 2014;145:992-7.
471. Kraim-Leleu M, Lesage FX, Drame M, Lebargy F, Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study. *PLoS One* 2016;11:e0158719.
472. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, Lo Cascio N, Zeni E, Mapp CE. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *J Occup Med Toxicol* 2006;1:11.
473. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:395-401.
474. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-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;180:649-56.
475. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
476. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013;68:962-3.
477. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972-7.
478. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
479. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1521-37.
480. Yang B, Lee H, Ryu J, Park DW, Park TS, Chung JE, et al. Impacts of regular physical activity

- on hospitalisation in chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based study. *BMJ Open Respir Res* 2024;11.
481. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
482. 이성순. Advanced Course: 호흡기 : 호흡재활치료의 기본과 실전 적용. 대한내과학회 추계 학술대회 2015;2015:97-100.
483. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD003793.
484. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;48:69-81.
485. Robinson SA, Shimada SL, Quigley KS, Moy ML. A web-based physical activity intervention benefits persons with low self-efficacy in COPD: results from a randomized controlled trial. *J Behav Med* 2019;42:1082-90.
486. Spielmanns M, Gloeckl R, Jarosch I, Leitl D, Schneeberger T, Boeselt T, et al. Using a smartphone application maintains physical activity following pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023;78:442-50.
487. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013;68 Suppl 2:ii1-30.
488. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:e12-e29.
489. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, Apps LD, Sewell L, Morgan M, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018;73:29-36.
490. Shin YB. Pulmonary Rehabilitation for Patients with COPD and Asthma. *Annals of CardioPulmonary Rehabilitation* 2021;1:23-32.
491. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EMJERJ, Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. 2016, *Eur Respiratory Soc.* p. 1336-41.
492. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:75-83.
493. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of Referral to Pulmonary Rehabilitation from UK Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*

- 2020;15:2941-52.
494. Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3121-36.
495. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003793.
496. 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;56:143-5.
497. 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;167:880-8.
498. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Perez-Izquierdo J, 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.
499. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyckler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018;12:2178-88.
500. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, Le Mevel P, Peran L, Meurisse O, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J* 2018;51.
501. Charususin N, Gosselink R, Decramer M, Demeyer H, McConnell A, Saey D, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018;73:942-50.
502. 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;157:1791-7.
503. 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;153:961-6.
504. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
505. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000998.
506. Souto-Miranda S, Saraiva I, Spruit MA, Marques A. Core outcome set for pulmonary rehabilitation of patients with COPD: results of a modified Delphi survey. *Thorax* 2023;78:1240-7.
507. Cho WK, Kim DS, Lim TH, Lim CM, Lee SD, Koh YS, et al. Assessment of Abnormality in Skeletal Muscle Metabolism in Patients with Chronic Lung Disease by 31P Magnetic Resonance Spectroscopy. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1997;44:583-91.

508. Yoon SH, Na JO, Jegal YJ, Kim MW, Kim ES, Shim TS, et al. Development of the Home-Based Pulmonary Rehabilitation Program for Patients with Chronic Lung Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2002;52:597-607.
509. Na JO, Kim DS, Yoon SH, Jegal YJ, Kim WS, Kim ES, et al. A simple and easy home-based pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic lung diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:30-6.
510. Lee SS, Kim C, Jin YS, Oh YM, Lee SD, Yang YJ, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation with a metronome-guided walking pace in chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2013;28:738-43.
511. Kim HJ, Choi HE, Jang HJ, Kim HK, Park JH, Lee JH, et al. Current status and trends of pulmonary rehabilitation in South Korea: National level data analysis using Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) database from 2016 to 2018. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e31085.
512. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1055-9.
513. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64:939-43.
514. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9:237-52.
515. Schrijver J, Lenferink A, Brusse-Keizer M, Zwerink M, van der Valk PD, van der Palen J, et al. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:CD002990.
516. Poot CC, Meijer E, Kruis AL, Smidt N, Chavannes NH, Honkoop PJ. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9:CD009437.
517. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, Tognella S, Viejo JL, Dal Negro RW, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018;51.
518. Rose L, Istanboulian L, Carriere L, Thomas A, Lee HB, Rezaie S, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD(+)): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018;51.
519. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, Chaudhry H, Kim SW, Saunders J, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1371-80.
520. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, Tucker S, Hoult J, Neuenfeldt P, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:672-80.

521. Watson A, Wilkinson TMA. Digital healthcare in COPD management: a narrative review on the advantages, pitfalls, and need for further research. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666221075493.
522. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, McDonald CF, Hill CJ, Zanaboni P, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1:CD013040.
523. Han MK, Martinez CH, Au DH, Bourbeau J, Boyd CM, Branson R, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *Lancet Respir Med* 2016;4:473-526.
524. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1079-92.
525. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, Rocker G, Balter M, Bailey P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011;18:69-78.
526. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr, Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014;108:609-20.
527. Uronis HE, Ekström MP, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015;70:492-4.
528. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:979-87.
529. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014;23:345-9.
530. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015;84:37-50.
531. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008427.
532. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, Diehr PH, Bryson CL, Reinke LF, et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012;141:726-35.
533. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018;37:144-8.
534. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1289-96.

535. Koabar SMM, El-Salamy RM, Abd El-Zaher AH, Hassan NM. Effect of dietary counseling on patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to a tertiary care hospital, Middle Delta, Egypt. *Nutrition* 2013;13:10.
536. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2017;36:1105-9.
537. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:215-26.
538. Schols AM, Broekhuizen R, Welting-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:53-9.
539. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013;18:616-29.
540. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:519-23.
541. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1239-45.
542. Schols A. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest* 2013;144:1340-5.
543. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
544. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM, Jr., Criner GJ, National Emphysema Treatment Trial Research G. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1109-16.
545. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S662-70.
546. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793-7.
547. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr* 2002;21:1-14.
548. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1268-74.
549. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*

- 2003;58:745-51.
550. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr* 2004;23:1184-92.
551. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, Geraerts-Keeris GJ, De Munck DR, Rutten-van Molken MP, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:179-87.
552. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, Matarese LE, Tappenden KA, Baggs GE, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr* 2021;40:1388-95.
553. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
554. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
555. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:77-83.
556. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.
557. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
558. 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;52:120-5.
559. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;111:507-11.
560. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
561. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:e35-44.

562. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
563. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 2021;11:15948.
564. Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, Aerssens A, Maes C, Amanullah A, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults ≥ 50 years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine* 2017;35:6321-8.
565. Centers for Disease Control and Prevention, Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination. 2016.
566. Kim H, Shin JY, Chen J, Kim JH, Noh Y, Cheong HJ, et al. Risk Factors of Pertussis Among Older Adults in South Korea: A Nationwide Health Data-Based Case-Control Study. *Infect Dis Ther* 2023;12:545-61.
567. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1100-10.
568. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021;385:1355-71.
569. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B, Long-term Oxygen Treatment Trial Research G. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
570. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research G, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA, Jr., et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016;375:1617-27.
571. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, Holland AE, Hill K, Morris NR, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019;53.
572. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD006429.
573. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e121-e41.
574. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society

- recommendations. *Thorax* 2011;66 Suppl 1:i1-30.
575. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101:638-41.
576. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjongsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012;67:964-9.
577. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjongsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15:635-9.
578. Ambrosino N, Montagna T, Nava S, Negri A, Brega S, Fracchia C, et al. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. *Eur Respir J* 1990;3:502-8.
579. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
580. Plant PK, Elliott MW. Chronic obstructive pulmonary disease * 9: management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;58:537-42.
581. Group CW. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-51.
582. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:152-9.
583. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:121-3.
584. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014;174:1982-93.
585. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, Alsawas M, Benkhadra R, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020;323:455-65.
586. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
587. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*

- 2014;2:698-705.
588. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014;69:826-34.
589. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582-90.
590. Park SY, Yoo KH, Park YB, Rhee CK, Park J, Park HY, et al. The Long-term Efficacy of Domiciliary Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022;85:47-55.
591. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
592. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:2177-86.
593. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015;11:663-70.
594. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014;108:722-8.
595. White DP, Criner GJ, Dreher M, Hart N, Peyerl FW, Wolfe LF, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD (multimedia activity). *Chest* 2015;147:1704-5.
596. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293-306.
597. 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.
598. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
599. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:592-608.
600. Travaline JM, Addonizio VP, Criner GJ. Effect of bullectomy on diaphragm strength. *Am J*

- Respir Crit Care Med 1995;152:1697-701.
601. Marchetti N, Criner KT, Keresztury MF, Furukawa S, Criner GJ. The acute and chronic effects of bullectomy on cardiovascular function at rest and during exercise. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:205-6, 6 e1.
 602. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, Roy B, Travaline J, Sudarshan S, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
 603. Stolk J, Versteegh MI, Montenijs LJ, Bakker ME, Grebski E, Tutic M, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2007;29:1138-43.
 604. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-45.
 605. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:164-9.
 606. National Emphysema Treatment Trial Research G, Fishman A, Fessler H, Martinez F, McKenna RJ, Jr., Naunheim K, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
 607. Eskander A, Waddell TK, Faughnan ME, Chowdhury N, Singer LG. BODE index and quality of life in advanced chronic obstructive pulmonary disease before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1334-41.
 608. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccia PM, Wellinger J, Robert JH, Ris HB, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J* 2010;36:74-80.
 609. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1169-83.
 610. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
 611. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugiere O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371:744-51.
 612. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
 613. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:881-93.
 614. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ.

- Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325-35.
615. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1151-64.
616. Criner GJ, Delage A, Voelker K, Hogarth DK, Majid A, Zgoda M, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1354-62.
617. van Geffen WH, Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NHT, Kerstjens HAM, Wolf RFE, et al. Pleural Adhesion Assessment as a Predictor for Pneumothorax after Endobronchial Valve Treatment. *Respiration* 2017;94:224-31.
618. Gompelmann D, Benjamin N, Bischoff E, Kontogianni K, Schuhmann M, Hoffmann H, et al. Survival after Endoscopic Valve Therapy in Patients with Severe Emphysema. *Respiration* 2019;97:145-52.
619. Hartman JE, Welling JBA, Klooster K, Carpaïj OA, Augustijn SWS, Slebos DJ. Survival in COPD patients treated with bronchoscopic lung volume reduction. *Respir Med* 2022;196:106825.
620. Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:175-84.
621. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2178-89.
622. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:185-93.
623. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016;4:e44-e5.
624. Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev* 2021;30:200281.
625. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, Pison C, Schumann C, Hubner RH, et al. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1477-86.
626. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-72.
627. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.

628. Trayner E, Jr, Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85:1129-39.
629. Shin B, Lee H, Kang D, Jeong BH, Kang HK, Chon HR, et al. Airflow limitation severity and post-operative pulmonary complications following extra-pulmonary surgery in COPD patients. *Respirology* 2017;22:935-41.
630. Appleberg M, Gordon L, Fatti LP. Preoperative pulmonary evaluation of surgical patients using the vitalograph. *Br J Surg* 1974;61:57-9.
631. 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.
632. 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;130:12-5.
633. Shin S, Park HY, Kim H, Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Joint effect of airflow limitation and emphysema on postoperative outcomes in early-stage nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2016;48:1743-50.
634. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, 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.
635. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:161S-77S.

5단원. 급성악화

- COPD의 급성악화는 'COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 추가가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태'로 정의하며, 경증, 중등증, 중증 악화로 분류한다.
- COPD의 악화증상이 비특이적인 경우 폐렴, 울혈성 심부전, 폐색전증 등과 같은 질환들을 감별해야 한다.
- 급성악화는 여러 원인들에 의해 발생할 수 있으며, 가장 흔한 원인은 기도감염이다.
- 급성악화에 대한 약물치료로는 기관지확장제, 전신스테로이드, 항생제가 사용되며, 악화로 인한 증상을 호전시키고 악화기간과 향후 재발을 줄일 수 있다.
- 급성악화 예방을 위하여 호흡재활치료, 금연, 예방접종과 규칙적인 약제 투약이 권장된다.

I. 정의

1. 정의와 분류

COPD의 급성악화는 'COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 추가가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태'로 정의하며^{172, 636-638}, 경증, 중등증, 중증 악화로 분류한다⁶³⁹.

- 경증 악화: 속효성 기관지확장제 치료만 필요한 경우
- 중등증 악화: 속효성 기관지확장제와 항생제 또는 경구스테로이드 치료가 필요한 경우
- 중증 악화: 응급실 방문이나 입원이 필요한 악화이며 급성 호흡부전을 동반할 수 있다.

급성악화의 정의와 분류는 다양한 병인에 의해 발생할 수 있는 비특이적인 호흡기적 증상과 그에 따른 치료를 기반으로 하고 있으며, 이미 치료한 결과에 따라 중등도를 나누고 있어 임상현장에서 의사 결정 및 치료 적용에 제한점이 있다. 이에 GOLD 2023에서는 로마 제안 (The ROME proposal 2021)을 받아들여 COPD 급성악화의 정의에 대해 새롭게 제시하고 있다^{131, 134}. 이에 따른 새로운 정의는 '기도 감염, 대기오염 및 기도에 대한 기타 손상으로 인해 발생한 국소적/전신적인 염증 반응으로 인해 호흡곤란, 기침 그리고 객담의 증가가 14일 이내에 악화된 경우로 빈호흡이나 빈맥을 동반할 수 있는 상태'이다.

로마 제안은 좀 더 명료한 정의를 기술하기 위해 다양한 병인에 의한 '염증의 증가'에 따른 '기도 염증'이 발생하며 COPD 환자의 증상 및 징후의 '급격한 악화'가 발생함을 표현하고 있다. 즉, COPD 악화는 COPD 환자의 기도 염증의 증가와 관련된 급성 악화로 정의하고 있다. 중증도 평가에서도 환자의 임상지표인 호흡수, 맥박, C-반응 단백질(C-reactive protein, 이하 CRP), 산소포화도

그리고 동맥혈 가스분석 결과 같은 지표를 포함시켜 구체적으로 중증도를 나누도록 제시하고 있다.

2. 의미와 중요성

급성악화는 COPD 자연경과에 다음과 같은 악영향을 줄 수 있다.

- 삶의 질의 악화^{444, 640}
- 증상과 폐기능의 악화(회복되는데 수 주 정도 필요)⁶³⁷
- 폐기능 감소의 가속화⁶⁴¹⁻⁶⁴³
- 사망률의 유의한 증가⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶
- 사회-경제적 비용의 증가⁶⁴⁷

급성악화를 예방하는 것은 증상 감소와 함께 안정 시 COPD 치료의 중요한 목표 중 하나이다¹³⁴. COPD의 악화 과정에서 증상이 보통 7-10일 정도 지속되나, 일부 경우에는 더 오래 지속될 수 있고, 환자의 20% 정도는 이후 8주까지 악화 전 상태로 회복하지 못할 수 있다⁶³⁷. COPD의 급성악화는 질병의 진행에 기여하며⁶⁴⁸, 악화로부터의 회복이 느릴수록 진행의 가능성은 더 높다⁶⁴⁹. 급성악화가 특정 시기에 집중적으로 발생할 수 있으며, 급성악화가 한번 발생하였을 경우 또다른 악화가 발생할 가능성이 높아진다^{176, 650}. 이에 따른 급성악화의 반복은 환자의 추가적인 급성 악화를 유발하며 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있으며⁶⁵¹, 악화 관련 사망률은 15.6%로 보고되고 있다. 중증의 악화는 입원 중 뿐만 아니라 퇴원 후에도 사망 위험을 높이고 전체 COPD 사망률에 크게 기여한다⁶⁵².

급성악화 환자 중 고탄산혈증이 동반된 경우 입원사망률이 10%에 이르며⁶⁵³ 기계환기치료가 필요했던 경우 1년 사망률이 40% 정도이다. 장기적으로 급성 악화를 경험한 입원 환자의 3.7년 사망률이 50%에 이르며 예후에 심각한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁶⁵². 또한 급성 악화로 입원한 경우 90일내 재입원율이 39%에 이른다⁶⁵⁴. 우리나라 통계는 아직 발표된 것이 없으나 우리나라의 유병률이 외국과 크게 다르지 않음을 고려하면 사망률도 큰 차이가 나지 않을 것으로 추정된다. 그러므로 급성악화의 예방과 악화초기의 적절한 치료가 COPD에 의한 부담을 줄이는 데 중요하다.

II. 감별할 질환

COPD 환자는 울혈성심부전^{655, 656}, 폐렴^{657, 658}, 폐색전증^{659, 660} 등과 같은 질환들의 발생 위험이 증가하며, 이런 질환들은 COPD 악화와 비슷한 증상을 보이거나 COPD 증상을 악화시킬 수 있다. 따라서 COPD 환자가 호흡곤란이 악화되는 경우 기침, 화농성 가래가 동반되며 다른 증상이나 징후가 없는 경우에는 COPD 악화로 진단될 수 있으나, COPD 악화의 전형적인 특징 없이 호흡 곤란의 악화가 발생하는 경우 COPD 외에 다른 잠재적인 요인이나 원인 질환이 있는지 신중하게

평가해야 한다. 호흡곤란을 악화시킬 수 있는 다른 동반질환(폐렴, 울혈성 심부전, 기흉, 가슴막삼출, 폐색전증, 부정맥)이 동시에 발생할 경우 급성악화와 혼동될 수 있는데^{636, 637}, 이들 질환에 대한 적절한 감별진단이 필요하다(표 5-1).

표 5-1. COPD 악화가 의심되는 환자에서 고려 또는 감별해야 할 원인질환들

가장 빈번한 질환	폐렴
	<ul style="list-style-type: none"> ● 흉부 X선 검사
	폐색전증
	<ul style="list-style-type: none"> ● 임상적 가능성 평가(객혈, 수술, 골절, 악성종양의 병력, 심부정맥혈전증) ● D-dimer ● 흉부 CT angiography
	심부전
	<ul style="list-style-type: none"> ● 흉부 X선 검사 ● N-말단 프로-뇌나트륨배설펩타이드 (NT pro-BNP)와 BNP ● 심장초음파검사
덜 빈번한 질환	기흉, 흉막삼출
	<ul style="list-style-type: none"> ● 흉부 X선 검사 흉부 초음파
	심근경색증 그리고/또는 심장 부정맥(심방세동/조동)
	<ul style="list-style-type: none"> ● 심전도검사 ● 트로포닌

III. 원인과 위험인자

급성악화의 주된 원인은 호흡기 바이러스 감염이며 세균성 감염과 대기오염, 폭염 같은 환경성 인자 또한 악화의 시작과 정도에 영향을 미친다⁶⁶¹⁻⁶⁶⁴. 가장 흔하게 분리되는 바이러스는 리노바이러스(감기의 원인), 인플루엔자, 파라인플루엔자, 메타뉴모바이러스이며, 악화 시작 후 1주일까지 발견된다^{665, 666}. 바이러스와 관련된 급성악화는 종종 입원이 필요할 정도로 심하고 오래 지속되기도 한다¹. 아스페르길루스증 같은 진균도 중등증 및, 중증의 급성악화에서 발견되나 임상적 의미는 아직 불분명하다⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹. 침습적 폐아스페르길루스증은 드물지만 기저 폐기능의 심한 기류장애, 최근의 광범위 항생제 사용, 정주 스테로이드, 저알부민혈증에서 빈도가 높다^{670, 671}. 미세먼지

(PM_{2.5}, PM₁₀)의 단기간 노출은 입원, 응급실 방문 및 외래 환자 방문 증가⁶⁶⁴ 및 COPD 악화로 인한 사망률의 증가와 관련이 있다^{663, 672, 673}.

급성악화에서는 가래 양이 증가될 수 있으며 화농성 가래가 동반되는 경우 세균성 감염의 가능성이 높다^{661, 665, 674}. COPD 환자의 일부는 기도 및 폐, 혈액에서 호산구 증가가 있는데⁶⁷⁵⁻⁶⁷⁸, 가래 호산구 증가는 바이러스 감염에 대한 감수성과 관련이 있다⁶⁶¹. 가래 또는 혈액 호산구가 증가된 경우 전신 스테로이드 치료에 반응이 더 좋을 가능성이 있으나⁶⁷⁹, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

환자의 향후 악화 빈도에 대한 가장 강력한 예측 인자는 이전 1년간 있었던 악화 횟수이다¹⁷⁶. 일부 COPD 환자들은 1년에 2회 이상 악화를 경험하며, 이렇게 잦은 악화가 발생하는 환자군은 적은 악화를 경험하는 환자에 비하여 건강 및 질병상태가 더 불량하다⁶⁸⁰. 이러한 환자들을 하나의 표현형(phenotype)으로 분류할 수도 있으나, 일부 연구에서는 FEV₁의 악화에 따라 급악화의 빈도가 변화하는 환자들끼리 상당한 비율을 차지함을 보여준 바 있다⁶⁸¹.

다른 급성악화 발생 위험인자들로는 폐동맥/대동맥 직경의 비율이 1보다 큰 경우¹²⁸, 흉부 CT 촬영에서 폐기종의 중증도와 기도벽 두께의 증가⁶⁸², 천명, 만성기관지염^{683, 684} 등이 있다.

비타민 D는 면역을 조절하는 역할을 하며 COPD 악화의 병태생리에도 연관이 있다. COPD 환자들은 다른 만성질환자들처럼 건강인에 비해 비타민 D 농도가 낮다. 일부 연구에서 심각한 비타민 D 결핍증이 있는 사람들에게서 비타민 D의 보충이 COPD의 급성악화와 입원을 50% 감소시키는 것으로 보고하였다^{398, 685}. 따라서, 급성 악화로 입원한 환자에서 비타민 D의 심각한 결핍(<10 ng/ml or <25 nM) 여부를 평가하고 필요시 보충을 고려할 수 있다.

IV. 중증도 평가

COPD 급성악화의 중증도는 주관적인 호흡기증상의 급성변화와 함께 객관적인 진찰·검사소견을 종합하여 평가한다. 일차기관에서는 손쉽게 10점 만점의 시각형 아날로그 척도(Visual Analog Scale, 이하 VAS)를 이용해 호흡곤란의 정도와 (0점: 호흡곤란 없음 - 10점: 지금까지 경험한 것 중 가장 심한 호흡곤란) 호흡수, 맥박수, 산소포화도 등을 종합해 중증도를 구분할 수 있다. 가능할 경우 혈중 CRP 측정이 권고되고, 응급의료기관이나 상급병원에서는 인공호흡기 적용 필요성 확인을 위해 동맥혈가스분석을 시행해야 한다. 중증도 평가에 도움이 되는 병력, 진찰소견 및 검사는 다음과 같다.

1) 병력

- 호흡곤란의 정도 (VAS 척도 이용해 평가)
- 기침의 빈도, 가래의 성상과 양 변화
- 과거 급성악화의 빈도 및 중증도

- 안정시 기류제한의 중증도
- 증상 악화의 기간 및 정도
- 동반질환 여부(특히 심장질환)
- 현재 치료약제
- 재택산소요법 여부

2) 진찰소견

- 호흡수
- 맥박수
- 부속호흡근육 사용
- 역설적 호흡운동(paradoxical respiration)
- 청색증
- 말초부종
- 혈액학적 불안정
- 의식변화

3) 검사소견

- 안정시 산소포화도: 대기 중 또는 기존에 처방받은 산소를 적용한 상태에서 측정한다.
- 동맥혈가스분석: 호흡부전이 의심되는 경우 인공호흡기 적용의 필요성을 확인하기 위해 반드시 시행해야 한다.
- 흉부 X선 검사: 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 확인해야 한다.
- CRP: 바이러스성 및 세균성 급성악화에서 모두 상승하며, 높을수록 사망과 유의한 관련성이 있다.
- 가래배양검사: 화농성의 가래를 보이는 경우 항생제 치료가 필요하므로 가래의 성상을 확인하여야 하며 배양검사를 시행하면 이후의 항생제 선택에 도움을 줄 수 있다.

COPD의 중증도는 앞서 기술한 대로, 치료를 위해 속효성기관지확장제 치료만 필요하였는지, 항생제 또는 경구스테로이드 치료가 필요하였는지, 응급실 방문 또는 입원치료가 필요하였는지에 따라, 경증, 중등증 및 중증으로 분류한다. 최근에 제시된 로마제안에서는 1) 호흡곤란 정도, 2) 호흡수, 3) 맥박수, 4) 안정상태 산소포화도, 5) CRP에 따라 다음과 같이 중증도를 경증과 중등증으로 나누고 있으며, 6) 동맥혈가스분석에서 고탄산혈증과 산증이 확인된 경우에는 중증으로 분류하였다 (그림 5-1).

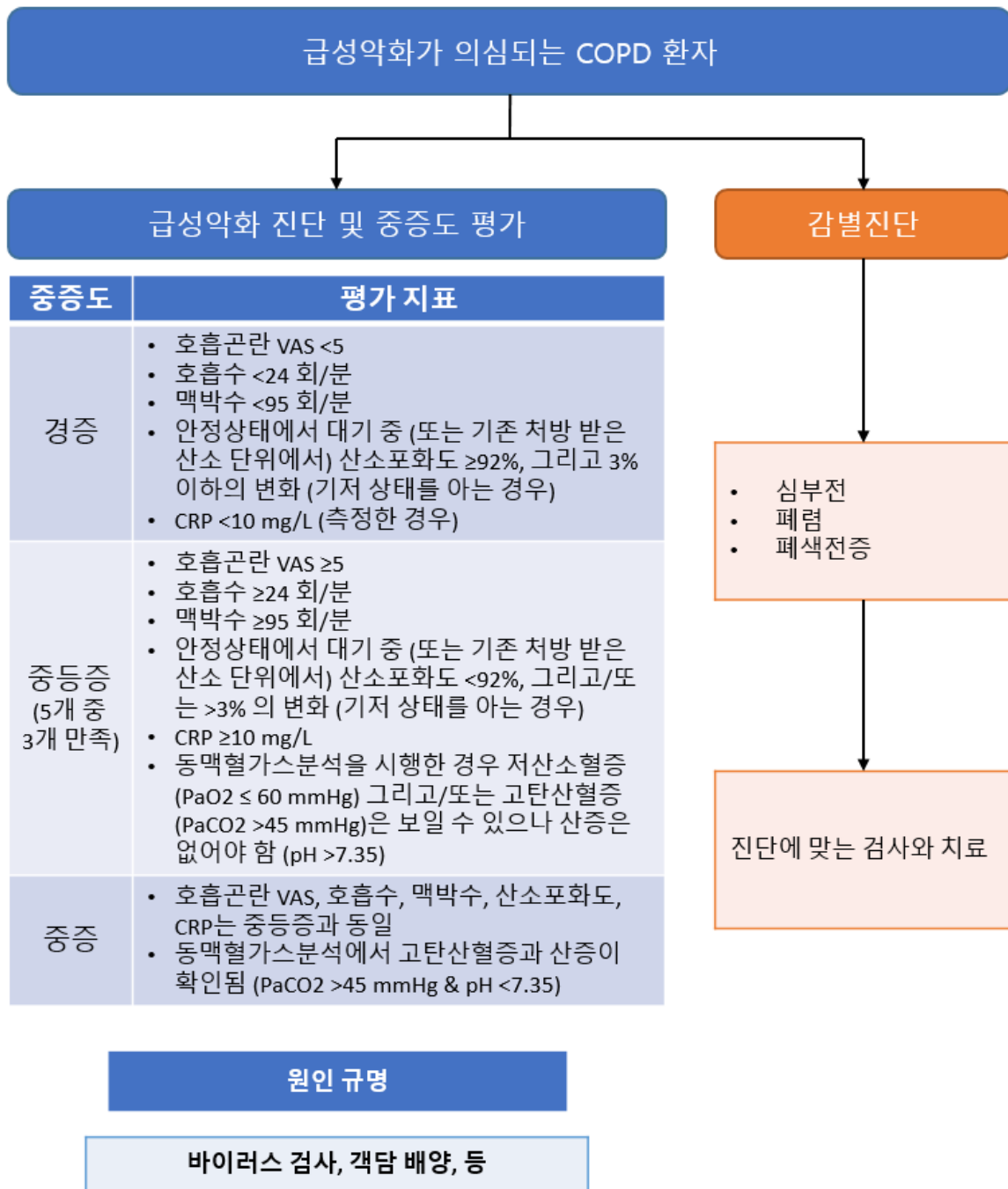


그림 5-1. COPD 급성악화 환자의 중증도 분류^{8, 131} (로마 제안의 예시)

환자의 급성악화 중증도가 중등증 이상이거나 경증이더라도 아래와 같은 소견을 보일 경우 입원치료의 적응이 될 수 있다(표 5-1).

표 5-1. 입원 적응증¹

- 증상이 심한 경우 (안정 시 호흡곤란의 급격한 악화, 높은 호흡수, 산소포화도의 감소, 의식의 변화)

- 급성호흡부전
- 새로 발생한 진찰소견 (청색증, 부종 등)
- 초기 치료에 반응하지 않는 급성악화
- 심각한 동반질환 (심부전, 새로 발생한 부정맥 등)
- 가족이나 주위 사람의 도움을 기대하기 어려운 경우

V. 약물치료

COPD의 급성악화에서 가장 흔히 쓰이는 세 가지 약제는 기관지확장제, 전신스테로이드제 및 항생제이다.

1. 기관지확장제

속효성베타작용제를 단독으로 또는 속효성항콜린제와 동시에 COPD의 급성악화의 치료에서 가장 먼저 사용할 수 있다⁶⁸⁶. 속효성기관지확장제 투여 시 네블라이저 또는 정량식 흡입기(스페이서 사용과 무관)를 사용할 수 있는데, 투여 방법 간에 치료효과 (FEV₁)의 차이는 없으나⁶⁸⁷, 좀 더 중한 상황의 경우 네블라이저를 사용하는 것이 약물전달에 유리할 수 있다. 하지만, 지속적인 네블라이저를 통한 기관지확장제 투약은 권고되지 않으나, 환자의 치료 반응에 따라서 정량식흡입기를 2-3회분 용량을 매 1시간 간격으로 1-2퍼프씩 투약 후 2-4시간 간격으로 투약할 수 있다.

급성악화에서 안정 시 치료에 많이 쓰이는 흡입 지속성기관지확장제의 치료 효과는 명확히 증명된 바 없다. 적절한 흡입이 가능한 경우 급성악화 동안에도 안정 시 치료약제를 지속하거나 퇴원 이전 가능한 한 빨리 시작하는 것을 권고한다.

메틸잔틴계 기관지확장제 (테오필린, 아미노필린)의 정맥투여는 유의한 부작용을 이유로 급성악화에서 권고하지 않는다^{688, 689}.

2. 스테로이드제

급성악화 시 전신스테로이드는 회복기간과 재원기간을 줄이고, 폐기능과 동맥혈 산소분압을 개선시킬 뿐 아니라 이후의 악화의 재발을 줄이는 효과가 있다⁶⁹⁰. 치료용량은 프레드니솔론 기준으로 하루 40mg을 5일간 사용하는 것을 권고하며⁶⁹¹, 전신스테로이드의 장기 투여는 폐렴 발생률 및 사망률을 증가시킬 수 있어 주의를 요한다⁶⁹². 전신스테로이드는 짧은 기간을 사용하더라도 폐렴 및 패혈증의 발생과 이에 따른 사망을 증가시킬 수 있기 때문에⁶⁹³, 전신스테로이드의 사용은 명확히 악화가 있는 환자에게 국한하여야 한다. 경구 스테로이드제 투여는 주사투여와 비교하여 동등하게 효과적이다⁶⁹⁴. 부데소나이드 네블라이저 요법이 일부 환자에서 정주 메틸프레드니솔론의 효과와 유사한 효과를 보인 연구결과도 있다⁶⁹⁵. 최근의 몇몇 연구들은 급성악화에서 혈중 호산구 수치가 낮은 환자의 경우 높은 환자들에 비해 전신스테로이드의 효과가 작을 수 있음을 시

사하였다^{179, 679, 696}.

3. 항생제

급성악화의 많은 경우가 바이러스 감염에 의한 것이므로, 이론적으로 항생제 치료가 필요한 경우는 일부의 경우이다^{697, 698}. 그러나 현실적으로 바이러스에 의한 감염과 세균에 의한 감염을 구별하기 쉽지 않고 시간도 많이 걸리기 때문에 임상적 판단에 도움이 되지 못하는 경우가 많다.

세균성 감염의 임상적 징후 중 하나는 화농성 객담의 증가이다^{142, 699}. 객담 색깔의 변화를 관찰하는 것은 객담이 하얗거나 투명할 때 부작용 없이 안전하게 항생제를 조정할 수 있는 방법일 수 있다. 화농성 객담이 관찰되는 것이 94.4%의 민감도와 52%의 특이도로 높은 세균 부담을 예측할 수 있으며, 세균감염과의 인과관계를 시사하는 징후로 볼 수 있다¹⁴².

여러 임상연구에서 항생제 투여는 치료실패를 줄이고, 가래의 화농성을 완화시키고, 단기사망률을 감소시키는 것으로 분석되고 있어^{700, 701}, 기침과 화농성 가래의 증가를 동반한 중등증 이상의 급성악화 환자에서는 항생제 치료를 고려해야 한다. 또한, 비침습적 혹은 침습적 기계환기가 필요한 환자를 대상으로 한 연구에서 항생제 치료가 사망률을 낮추고 2차적인 병원성 폐렴의 빈도를 낮추었기 때문에⁷⁰², 기계환기를 필요로 하는 환자에서도 항생제 치료를 고려해야 한다.

CRP에 따른 항생제 사용은 일부 연구에서 치료 실패가 증가하지 않으면서 항생제 사용을 줄이는 것으로 보고되었지만, 일반적으로 권고하기에는 근거가 부족하다^{703, 704}. Procalcitonin에 따른 항생제 사용 전략은 연구에 따라 상반된 결론을 내렸다. 주로 외래환자를 대상으로 한 연구에서는 항생제 노출 정도 및 부작용을 줄이는 한편 임상적 효능은 큰 차이를 보이지 않은 반면에⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁷, 입원환자를 대상으로 한 연구의 메타분석 연구에서는 항생제 노출 정도를 줄이지 못하였다⁷⁰⁸. 더 나아가 중환자실 입원 환자의 경우 이러한 전략은 사망률의 상승과 연관되어 있어⁷⁰⁹, 현재로서는 procalcitonin에 따른 항생제 사용 전략은 권고하기에 근거가 부족하다.

결론적으로, COPD 급성악화 환자에서 호흡곤란 악화, 가래양의 증가, 화농성 객담의 증가, 3가지 주요증상 중에 3가지를 모두 만족시키는 경우, 또는 객담의 화농성 증가를 포함한 2가지를 만족하는 경우, 또는 기계호흡이 필요한 경우에서 항생제를 처방하여야 한다. 항생제의 치료 기간은 5-7일을 권고하며,⁷¹⁰ 외래에서 치료하는 환자의 경우 5일 이내의 치료를 권고한다⁷¹¹. 이 때, 항생제의 선택은 각 지역 세균의 항생제 내성 패턴에 근거해야 하며, 초기 경험적 치료에는 aminopenicillin-clavulanic acid, 3세대 cephalosporin을 사용할 수 있다. 특히, 65세 이상, FEV₁ 50% 미만, 잦은 악화, 심장질환 동반 등의 위험인자를 갖고 있는 경우에는 fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin 등), *Pseudomonas* 감염의 위험인자가 있는 경우에는 anti-*Pseudomonas* antibiotics을 초기 치료부터 고려할 수 있다⁷¹².

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

특성 등에 근거하여야 하지만, 경구 투여를 원칙으로 한다.

4. 보조약물치료

각 환자들의 임상 조건에 따라 적절한 수액 균형(fluid balance), 필요 시 이뇨제 사용, 항응고제, 동반질환의 치료 및 영양학적 측면을 고려하여야 한다. 입원을 요하는 중증 악화의 경우 폐색전증 및 심부정맥혈전증의 위험이 높아 이에 대한 예방적 조치들을 시행해야 한다^{659, 660}. 어떤 상황에서도 금연을 강력히 권고해야 한다.

VI. 호흡보조요법

1. 산소요법

산소는 COPD 급성악화 치료의 핵심적인 요소이며, 산소요법의 목표는 환자의 산소포화도를 88~92% 정도로 유지하는 것이다⁷¹³. 산소요법을 시작하면 30~60분 후에 동맥혈가스검사를 시행하여 이산화탄소의 축적 없이 적절한 산소농도에 도달했는지 점검한다. COPD 환자의 경우 고농도 산소를 투여하면 이산화탄소 축적이 발생할 수 있으므로 투여하는 산소의 농도가 너무 높지 않도록 주의한다.

모니터링을 할 때, 맥박 산소측정법은 동맥혈가스검사보다 정확성이 떨어지고, 일부 어두운 피부 톤을 가진 사람에게 과대평가되는 경향이 있다⁷¹⁴. COPD의 급성 악화에서 정맥혈을 이용한 혈중 중탄산염 농도 또는 pH를 측정하는 방법이 동맥혈가스검사 결과만큼 정확하다는 연구가 있으나, 대부분의 환자가 pH 7.3 이상의 경증이었다는 점과 PCO₂의 정맥혈/동맥혈 일치율이 낮았다는 점을 고려해야 한다⁷¹⁵.

산소의 투여방법 중 벤투리 마스크는 더 정확하게 산소를 조절하여 공급할 수 있는 장치이나 비강캐놀라에 비해 환자가 좀 더 불편하다고 느끼는 단점이 있다⁶⁸⁶. 고유량비강요법 (high-flow nasal therapy)은 가온 및 가습된 공기-산소 혼합물을 특별한 장치를 통해 성인에서 60L/min까지 전달이 가능한 장비이다. 최근 연구에서 고유량비강요법은 급성 또는 만성 고탄산혈증의 환자에서 호흡수와 호흡노력을 감소시키고, 폐의 가스교환 및 삶의 질을 개선시키고, 다음 악화까지의 소요시간을 연장시켰다⁷¹⁶. 다만, 급성악화로 입원한 환자의 기관삽관을 예방하지는 못하였다⁷¹⁷. 유럽호흡기학회의 임상진료지침은 COPD 환자의 고탄산혈증을 동반한 급성호흡부전에서 고유량 비강요법을 사용하기 전에 비침습적 기계환지를 우선 권장하고 있다⁷¹⁸.

2. 환기보조

COPD 급성악화 환자들 중 일부는 즉각적인 중환자실 입원이 필요하다(표 5-2). COPD 급성악화 환자에게 적용할 수 있는 기계환기는 비침습적 기계환기 (코 또는 안면 마스크를 이용)와 침습적

기계환기 (기관삽관 또는 기관절개술을 이용)가 있다. 급성호흡부전 환자에서 카페인과 같은 호흡 자극제 (respiratory stimulants)는 권고되지 않는다⁶⁷⁶.

표 5-2. COPD 악화 환자의 중환자실 치료 적응증

- 초기 응급처치에 반응이 나쁜 심한 호흡곤란
- 의식상태의 변화 (혼란, 기면, 혼수상태)
- 적절한 산소공급과 비침습적 기계환기의 사용에도 불구하고 저산소혈증 ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$) 및 호흡성 산증 ($\text{pH} < 7.25$)이 지속되거나 악화될 때
- 침습적 기계환기가 필요한 경우
- 혈액학적 불안정성이 있어 승압제 치료가 필요한 경우

3. 비침습적 기계환기

COPD 급성악화로 입원한 급성호흡부전 환자의 호흡부전에 대한 초기치료는 침습적 기계환기보다 비침습적 기계환기 치료가 선호된다. 여러 무작위대조시험에 따르면 급성호흡부전에서 비침습적 기계환기법의 성공률은 80~85%이다^{597, 719-721}. 비침습적 기계환기는 호흡성 산증을 개선시키고, 호흡수 및 호흡일량을 감소시키며, 인공호흡기관 관련 폐렴과 같은 합병증을 줄이고 입원기간을 단축시킨다. 더욱 중요한 점은 비침습적 기계환기를 통해 기도삽관율 및 사망률이 감소된다는 것이다^{720, 722-724}. 상태 호전 시, 비침습적 기계환기의 점진적 이탈이 권고되며, 4시간 이상의 비 보조 호흡 시 바로 중단 가능하다는 연구결과도 있다⁷²⁵. 비침습적 기계환기의 기준은 표 5-3과 같다⁷¹⁹.

표 5-3. 비침습적 기계환기의 적응증^{597, 686, 726, 727}

- 다음 중 한 가지에 해당될 때
- 호흡성 산증 ($\text{pH} \leq 7.35$ 또는 $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$)
 - 호흡보조근의 사용, 복부의 역설적 운동, 또는 늑간함몰이 관찰될 정도의 심한 호흡곤란
 - 산소치료에도 불구하고 지속되는 저산소혈증

4. 침습적 기계환기

중증의 COPD 환자에게 급성악화로 인해 침습적 기계환기를 적용할 때, 환자의 회복 가능성, 치료에 대한 의지, 중환자실의 가용성 등을 고려한다. 또한 악화가 발생하기 전, 환자의 사전 연명 치료의사에 대한 의사 확인이 필요하다. 침습적 기계환기의 적응증은 표 5-4와 같다⁷²⁸. 일부 침습적 기계환기의 적응증에서 비침습적 기계환기로 치료가 되는 경우가 보고되고 있다⁷²⁸. 하지만 비

침습적 기계환기를 초기 치료로 적용하였다가 실패한 후에 침습적 기계환기를 시행한 경우, 초기부터 침습적 기계환기 치료를 받았던 환자나 비침습적 기계환기 치료만 받은 환자들에 비해 유병률, 입원기간 및 사망률이 더 높았다는 보고도 있다⁵⁸².

침습적 기계환기의 주된 위험으로는 인공호흡기관 관련 폐렴 (특히 해당 중환자실의 다제내성균 비율이 높을 경우), 압력손상, 그리고 기관절개 및 기계환기 이탈 실패 등이 있다. COPD 환자의 호흡부전에 대해 기계환기를 적용하였을 경우의 급성 사망률은 다른 원인으로 인해 기계환기를 적용한 환자의 경우보다 높지 않지만⁷²⁹, 기계환기 적용 시 사망률이 높을 것이라는 비판 때문에 치료를 받지 않는 경우도 있다⁷³⁰. 과거 연구에 따르면 동맥혈 이산화탄소농도 50 mmHg 이상의 고탄산혈증을 보인 급성호흡부전 COPD 환자의 원내 사망률은 11% 였고, 퇴원 후에도 추가적인 사망이 보고되어 6개월, 1년, 2년 사망률은 각각 33%, 43%, 49%로 점차 증가하였다⁶⁵³.

COPD 환자에서 기계환기 이탈은 매우 어렵고 경우에 따라 위험할 수 있다. 기계환기를 받고 있는 환자는 기계환기에 대한 의존성이 생기고, 이로 인해 호흡 일과 호흡근 능력 사이에 발생하는 불균형이 기계환기 이탈을 실패하는 주요 원인이다⁷³¹. COPD 환자에게 가스교환은 기계환기 이탈에 있어 큰 장애가 되지 않는다⁷³²⁻⁷³⁴. 기계환기의 이탈은 매우 어렵고 장기간 시간이 소요되는 과정인데 어떤 방법이 가장 적절한지(pressure support 또는 T-piece trial)에 대해서는 아직 논란이 많다⁷³⁵⁻⁷³⁷. 이탈 후에 비침습적 기계환기를 적용하는 것은 기계환기 이탈에 실패한 COPD 환자에게 도움이 되고, 재삽관을 예방하며 사망률을 감소시킨다^{726, 738}. 또한 자발호흡을 시도하는 기간 중 고탄산혈증을 보였던 환자들에게 발관 후 조기에 비침습적 기계환기를 적용하면 호흡부전의 위험을 낮추고 90일 사망률을 낮춘다^{733, 738}.

표 5-4. 침습적 기계환기의 적응증

- 비침습적 기계환기를 환자가 견디지 못하거나 치료에 실패한 경우
- 호흡정지 또는 심정지
- 의식상태의 저하 또는 진정제로 조절되지 않는 정신운동초조(psychomotor agitation)
- 다량의 흡인 또는 지속적 구토
- 가래를 배출할 능력이 지속적으로 없는 경우
- 수액 및 승압제 치료에 반응이 없는 중증의 혈역학적 불안정성
- 중증 심실성 또는 상심실성 부정맥
- 비침습적 기계환기법을 견디지 못하는 환자 중 치명적인 저산소증이 있는 경우

VII. 퇴원과 추적관찰

COPD 급성악화의 원인, 중등도, 치료 및 임상적 경과가 환자 개개인의 특성에 따라, 의료기관

및 의료체계 등에 따라 다양하기 때문에, 퇴원시점과 유형을 결정하는 일률적인 기준은 없다. 그러나, COPD 급성악화로 인한 재입원을 예측할 수 있는 위험인자로 동반질환, 이전 악화 및 입원의 병력, 입원 중 긴 재원기간 등을 들 수 있다⁶⁵⁴. COPD 급성악화에서 사망은 환자의 연령, 호흡성 산증의 유무, 기계환기의 필요성, 불안과 우울을 포함한 동반질환과 관계가 있다⁷³⁹.

퇴원 시점에 고려해야 할 사항으로 질병에 대한 교육, 약물의 최적화, 흡입기 사용의 숙련도, 동반질환에 대한 평가와 적절한 관리, 조기 호흡재활, 원격 모니터링과 지속적인 추적 관찰 등이 있다(표 5-5)⁷⁴⁰. 이러한 조치가 COPD 급성악화로 인한 재입원 및 단기 사망률을 줄일 수 있는지^{739, 741-743}와 비용 대비 효과적이지에 대한 근거는 부족하지만⁷³⁹, 퇴원하기 전에 이런 조치를 취하는 것이 임상적으로 타당하다. COPD 급성악화 이후에 조기 재활은 사망률 증가와 관련이 있다는 보고가 있지만, 그 이유가 뚜렷하지 않았다⁷⁴³. 반면, 다른 메타분석에서는 퇴원 후 조기 재활이 재입원을 줄이고, 건강 관련 삶의 질을 향상시킬 수 있다고 보고하였다⁷⁴⁴.

COPD 급성악화로 입원한 환자는 퇴원 후 1달 이내에 추적 관찰하는 것이 필요하며, 이러한 조기 추적관찰 평가가 급성악화와 관련된 재입원을 감소시킨다⁷⁴⁵. 조기 추적관찰이 되지 않는 환자들에서 90일 사망률이 증가됨이 알려져 있는데, 이는 환자의 낮은 순응도, 의료기관의 제한적인 접근성, 낮은 사회적 지지, 더 중환 질환의 상태 등을 반영한 결과로 보인다⁷⁴⁵. 조기 추적관찰을 통해 퇴원시점의 치료를 세심해 검토하고, 이후 치료를 재설정하는 기회로 삼을 수 있다 (표 5-6).

3개월 후 추가적인 추적관찰이 권고되며, 이를 통해 임상적으로 안정적인 상태인지 확인할 수 있다(표 5-7). 환자의 증상, 폐기능을 검토하고, 가능하다면 BODE 점수(BMI, airflow obstruction (FEV₁ %), dyspnea (MRC), exercise capacity (6분 보행거리))와 같은 점수체계를 이용하여 예후를 평가해 볼 수 있다⁷⁴⁶. 이 시점에서 산소포화도와 동맥혈가스분석을 시행하여 퇴원 직후 시행한 검사보다 더 정확하게 장기 산소치료의 필요성에 대하여 결정할 수 있다. 반복적인 악화 및 입원이 필요한 환자에서는 기관지확장증이나 폐기종이 동반되어 있는지 CT를 이용한 평가가 필요하다^{747, 748}. 또한 동반질환의 존재 여부와 적절한 치료 상태에 대한 평가도 필요하다⁷⁴⁷.

표 5-5. 급성악화 환자의 퇴원시 평가해야 할 체크리스트 항목

- 임상적 자료 및 검사 결과의 전반적인 검토
- 유지치료 및 질병에 대한 환자의 이해 정도 확인
- 흡입기 사용의 숙련도 재평가
- 스테로이드, 항생제와 같은 급성악화 약물의 중지에 대한 확인
- 장기 산소치료의 필요성에 대한 검토
- 동반질환과 추적 관찰에 대한 정보 제공
- 추적 관찰에 대한 확인: 빠르면 4주이내, 늦어도 12주 이내에 환자의 상태에 따라 계획.
- 모든 임상적 또는 검사 결과의 이상 소견에 대해 확인

표 5-6. 급성악화 관련 퇴원 1-4주 후 추적방문 시 평가해야 할 항목

- 일상생활 수행능력의 평가
- 치료 요법의 검토
- 흡입기 사용 방법 평가
- 장기 산소치료의 필요성 검토
- 신체활동능력 평가와 호흡재활의 필요성 검토
- 증상에 대한 평가 (CAT 또는 mMRC)
- 동반질환의 상태 평가

표 5-7. 급성악화 관련 퇴원 12-16주 후 추적방문 시 평가해야 할 항목

- 일상생활 수행능력의 평가
- 치료 요법의 검토
- 흡입기 사용 방법 평가
- 장기 산소치료의 필요성 검토
- 신체활동능력 평가
- 폐기능 측정 (FEV₁)
- 증상에 대한 평가 (CAT 또는 mMRC)
- 동반질환의 상태 평가

VIII. 악화의 예방

COPD 급성악화로 인한 입원 치료 후에는 추가 악화를 예방하기 위해서 적절한 조치가 시작되어야 한다(표 5-8). COPD 급성악화 위험과 빈도를 줄일 수 있는 것으로 알려진 방법들은 다음과 같다.

표 5-8. 급성악화 예방을 위한 약물 또는 비약물적 치료

기관지확장제	<p>흡입지속성베타작용제</p> <p>흡입지속성항콜린제</p> <p>흡입지속성베타작용제 및 흡입지속성항콜린제의 병합</p>
스테로이드 포함 약제	<p>흡입지속성베타작용제 및 흡입스테로이드 병합</p> <p>흡입지속성베타작용제 및 흡입지속성항콜린제 및 흡입스테로이드제 병합</p>
항염증약제	Roflumilast ³⁵⁶

감염 예방	예방접종 장기간의 macrolides
점액조절제	N-acetylcysteine Carbocysteine Erdosteine
기타	금연 호흡재활 ^{749, 750} 폐용적 축소술 Vitamin D 차폐(마스크쓰기, 사회적 거리두기, 손 씻기 등)

COVID-19 대유행 때 COPD의 급성 악화로 인한 입원이 감소하였는데 이는 차폐조치 (마스크 착용, 사회적 거리두기, 주기적인 손씻기 등)로 인해 나타난 결과일 수 있다. 또다른 가설로, COVID-19감염에 대한 우려로 인해 COPD의 급성악화가 발생하였을 때 의료기관을 방문하지 않았을 수도 있다. 하지만, 이러한 가설이 합당하려면, 급성악화에 대한 적절한 조치가 이루어지지 않았음에 따라COPD관련 사망률이 증가되어야 하나, 미국과 영국에서 이뤄진 대규모 연구에서 COVID 19 대유행 기간에 COPD로 인한 사망률이 증가하지 않은 것이 보고되었다^{751, 752}. 이러한 맥락에서, 급성악화의 위험이 있는 COPD환자에서 겨울 기간에 차폐조치를 권고해 볼 수 있다.

참고문헌

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2024.
8. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:819-37.
128. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
131. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-8.
134. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2023;61.
142. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
172. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
176. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
179. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
356. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
398. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45.
444. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Lofdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
582. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:152-9.
597. 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.
636. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*

- 2000;117:398S-401S.
637. 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;161:1608-13.
638. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
639. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:557-82.
640. 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.
641. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:324-30.
642. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
643. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, Lung Health Study Research G. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
644. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-41.
645. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
646. Halpin DM, Miravitlles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2891-908.
647. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:597-611.
648. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, Criner GJ, Dransfield MT, Hilton E, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res* 2018;4.
649. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, Singh R, Brill SE, Allinson JP, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:943-50.
650. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:369-74.

651. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67:957-63.
652. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011;37:508-15.
653. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
654. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, Wimmer BC, Peterson GM, Kinsman L, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2020;29.
655. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal* 2013;41:993-5.
656. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008;133:1088-94.
657. Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, Huerta A, Micheletto C, Girelli D, et al. Pneumonic versus Nonpneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:817-29.
658. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015;70:984-9.
659. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, Roy PM, Le Mao R, Gagnadoux F, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021;325:59-68.
660. Jimenez D, Agusti A, Taberner E, Jara-Palomares L, Hernando A, Ruiz-Artacho P, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326:1277-85.
661. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
662. McManus TE, Marley AM, Baxter N, Christie SN, O'Neill HJ, Elborn JS, et al. Respiratory viral infection in exacerbations of COPD. *Respir Med* 2008;102:1575-80.
663. Konstantinoudis G, Minelli C, Vicedo-Cabrera AM, Ballester J, Gasparri A, Blangiardo M. Ambient heat exposure and COPD hospitalisations in England: a nationwide case-crossover study during 2007-2018. *Thorax* 2022;77:1098-104.
664. Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM2.5 and PM10 with Acute Exacerbation of Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2022;19:243-54.
665. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
666. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
667. Huerta A, Soler N, Esperatti M, Guerrero M, Menendez R, Gimeno A, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014;15:17.
668. Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, Fairs A, Desai D, Mistry V, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014;43:64-71.
669. Mir T, Uddin M, Khalil A, Lohia P, Porter L, Regmi N, et al. Mortality outcomes associated with invasive aspergillosis among acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patient population. *Respir Med* 2022;191:106720.
670. Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, Denning DW. The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulm Med* 2020;20:241.
671. Gu Y, Ye X, Liu Y, Wang Y, Shen K, Zhong J, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021;22:176.
672. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017;72:788-95.
673. Mughini-Gras L, Dorado-Garcia A, van Duijkeren E, van den Bunt G, Dierikx CM, Bonten MJM, et al. Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing beta-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *Lancet Planet Health* 2019;3:e357-e69.
674. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
675. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
676. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1264-8.
677. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015;3:e26.
678. Echevarria C, Steer J, Prasad A, Quint JK, Bourke SC. Admission blood eosinophil count, inpatient death and death at 1 year in exacerbating patients with COPD. *Thorax* 2023;78:1090-6.

679. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:48-55.
680. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
681. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PM, Vestbo J, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013;14:79.
682. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82.
683. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975-82.
684. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011;140:626-33.
685. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, Daniels JM, Bet PM, Boersma WG, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022;116:491-9.
686. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
687. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.
688. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643.
689. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713-7.
690. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011;171:1939-46.
691. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-31.
692. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, Sorensen R, Rasmussen CM, Jensen CB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000407.
693. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral

- corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
694. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.
695. Gunen H, Hacievliyagil 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;29:660-7.
696. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:699-709.
697. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
698. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2011;38:1250-1.
699. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012;39:1354-60.
700. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD004403.
701. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstock D, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012;40:17-27.
702. 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;358:2020-5.
703. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015;45:76-86.
704. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013;345:190-4.
705. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.
706. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*

- 2017;10:CD007498.
707. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016;48:40-5.
708. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020;6:201-14.
709. Daubin C, Valette X, Thiolliere F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018;44:428-37.
710. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:503-12.
711. Llor C, Moragas A, Miravittles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022;72:102111.
712. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:31-44.
713. 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.
714. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. *N Engl J Med* 2020;383:2477-8.
715. McKeever TM, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:210-5.
716. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, Carratala JM, Gutierrez RM, Masclans JR, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016;20:109.
717. Xia J, Gu S, Lei W, Zhang J, Wei H, Liu C, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* 2022;26:109.
718. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoretti C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022;59.
719. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
720. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*

- 1995;333:817-22.
721. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
722. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
723. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
724. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
725. Sellares J, Ferrer M, Anton A, Loureiro H, Bencosme C, Alonso R, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017;50.
726. Organized jointly by the American Thoracic Society tERStESolCM, the Societe de Reanimation de Langue F, approved by Ats Board of Directors D. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
727. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-8.
728. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bufi M, Spadetta G, 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;28:1701-7.
729. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
730. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, Reeves BC, Ayres J, Harrison D, 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.
731. 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;161:1115-23.
732. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, Radermacher P, Adnot S, Meignan M, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75:730-8.

733. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
734. 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;140:1246-50.
735. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
736. 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;11:1349-53.
737. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, 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.
738. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-8.
739. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016;149:905-15.
740. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1801-8.
741. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015;147:1227-34.
742. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016;47:113-21.
743. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, Blissett DB, Riley RD, Sitch AJ, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015;19:1-516.
744. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD005305.
745. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015;148:375-81.
746. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different

- multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:521-6.
747. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010;138:635-40.
748. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:823-31.
749. 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.
750. Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, Lindenauer P, Carlin B, Alison JA, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2024;79:438-47.
751. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021;19:124.
752. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA* 2021;325:1829-30.

6단원. 동반질환

1. 심혈관질환

심혈관 질환은 COPD의 가장 중요한 동반 질환이다⁷⁵³. COPD 환자에서 동반되는 심혈관 질환은 심부전, 허혈성 심장 질환, 부정맥, 말초 혈관 질환, 고혈압 등 5개의 질환으로 확인해 볼 수 있다.

1. 심부전

COPD 환자의 심근 이완기 또는 수축기 심부전의 유병률은 20%에서 70%정도로 확인되었으며⁷⁵⁴, 연간 3~4%에서 심부전이 확인되고 있다. 이러한 심부전 발병은 전체 원인 사망률의 중요하고 독립적인 예측 인자이다. 진단되지 않았던 심부전은 급성 COPD와 혼합되거나 함께 발생할 수 있으며, 고이산화탄소혈증 호흡부전으로 기계호흡기 필요한 약 40%의 COPD가 좌심실 기능 부전의 증거가 관찰된다^{755, 756}. 베타-1 차단제로 치료하면 심부전 환자의 생존율이 향상되며, COPD도 있는 심부전 환자에게 권장됩니다. 선택적 베타-1 차단제는 COPD 환자의 악화를 예방하는 목적만으로 사용해서는 안 되며, 승인된 심혈관 징후가 있는 사람들에게만 사용되어야 한다⁷⁵⁷. 급성 심부전은 일반적인 심부전 지침에 따라 치료되어야 하며, 전통적인 치료에 더하여 비침습적 호흡 보조 치료는 COPD 악화로 인한 고이산화 혈증에 의한 호흡 부전 및 급성 폐부종 환자의 결과를 향상시킨다⁷⁵⁸.

2. 허혈성 심장 질환

COPD 환자에서는 허혈성 심장 질환의 위험이 증가한다^{759, 760, 755}. 국내 건강보험공단 자료를 이용한 코호트 연구에서도 COPD 환자에서 허혈성 심장 질환의 위험도가 증가하였다⁷⁶¹. 따라서 모든 COPD 환자는 개개인의 위험 인자에 따라 허혈성 심장 질환의 가능성을 고려해야 한다. 심혈관 위험은 미국 National heart Blood Lung Institute website에서 제시하는 위험도 계산기를 통해 평가하며, 현재의 진료 지침에 따라서 치료를 시작한다⁷⁶². COPD의 급성 악화 90일 이내에 허혈성 심장 질환이 있으면 사망, 급성 심근경색, 허혈성 뇌졸중 및 두개내 출혈 등의 위험성이 증가할 수 있으며^{763, 764}, 심장 트로포닌 수치만 단독으로 상승되어 있는 경우에도 30일 이내의 단기 및 장기 사망률이 증가한다^{765, 766}. 급성악화 후 심혈관질환 발생은 모든 중증도의 COPD와 PRISm에서 유사하게 나타난다. 허혈성 심장 질환의 치료는 COPD 존재와 독립적으로 진료 지침에 따라야 하며, 그 반대 역시 마찬가지다.

3. 부정맥

부정맥은 COPD 환자에서 흔하며, 부정맥 환자에서도 COPD는 흔하게 관찰된다⁷⁶⁷. 심방세동이 흔한 부정맥으로 FEV₁과 직접적인 관련이 있다⁷⁶⁸. 심한 호흡곤란을 호소하는 COPD 환자 중에서 심방세동이 흔하게 나타나며, 심방세동은 COPD 악화를 초래할 수도 있고, 반대로 COPD 악화가 심방세동을 유발할 수도 있다⁷⁶⁹. 심방세동 환자 중 COPD가 있으면 사망률이 증가하고 베타차단제가 사망의 위험을 낮춘다⁷⁷⁰. 심방세동이 있다고 해서 COPD의 치료를 바꾸어서는 안 된다. 이전에는 기관지 확장제가 부정맥을 유발할 수 있다고 하였지만^{771, 772}, 지금은 긴 작용효과를 가진 베타2-작용제, 항콜린제 약물(및 흡입스테로이드 제제)에 대한 허용 가능한 안정성이 제시되었고^{235, 275, 297, 773-778}, 짧은 작용 효과를 가진 베타2-agonist와 테오피린 사용 시 심방세동을 유발하고 심실 반응을 조절하기 어려울 수 있으므로 주의가 필요하다^{773, 779-782}.

4. 말초동맥질환

말초동맥질환(peripheral artery disease, PAD)은 일반적으로 동맥 경화성 심장질환과 관련되며 COPD 환자에게 기능적 활동 제안을 일으키고 삶의 질은 저하시킬 수 있다⁷⁸³. 다양한 중증도의 COPD 환자를 통한 대규모 코호트 연구를 통해, COPD환자의 8.8%에서 PAD 진단을 받았으며, 이 비율은 비 COPD 대조군 환자의 1.8%인 것을 볼 때 그 유병률이 높았다⁷⁸³. PAD가 있는 COPD 환자들은 PAD가 없는 COPD 환자보다 기능적 능력과 건강 상태가 나쁘다고 알려져 있으므로, 임상 의는 혈관 이벤트의 위험성이 있는 COPD 환자에서 혈관 질환의 위험이 있는 경우, 말초 혈관 질환의 가능성을 고려하여 동반된 기능 장애에 대해서도 충분히 이해하고 있어야 한다.

5. 고혈압

고혈압은 COPD 환자에서 가장 흔하게 발생하는 동반 질환으로, 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있다^{190, 784-787}. 국내의 국민건강영양조사에서도 COPD는 고혈압과 관련이 있었다⁷⁸⁸. 적절하게 치료되지 않은 고혈압으로 인한 이완기 기능 장애는 운동 시에 증상을 일으킬 수 있으며, COPD의 급성 악화 증상과 유사한 증상을 유발하여 입원할 수 있다. 이러한 결과는 기저 고혈압을 가진 COPD 환자에서 적절한 혈압 조절의 중요성을 말해준다^{789, 790}. 고혈압은 COPD 동반 여부에 따라서 달리 치료되어야 하는 근거는 없으며, 일반적인 지침에 따라서 치료되어야 한다. 최근의 고혈압 진료 지침에서 선택적인 베타 차단제의 역할은 중요성은 낮으며⁷⁹¹, COPD 환자에서 고혈압의 존재에 따라서 다르게 치료해야 한다는 직접적인 근거도 없으므로, 통상적인 진료 지침으로 치료해야 한다.

II. 골다공증

골다공증은 COPD의 주요 동반질환이지만⁷⁸⁴, 종종 간과되어 진단이 지연되거나 진단되지 못해

서⁷⁹², 전신상태와 예후를 악화시킨다. 골다공증은 폐기종⁷⁹³, 체질량지수 저하⁷⁹⁴, (지방을 제외한) 근육량의 감소⁷⁹⁵와 관련이 깊다. 스테로이드 사용, 나이, 흡연량(갑년), 현재 흡연 및 COPD 악화에 대해 보정을 하더라도 골밀도의 저하와 골절이 COPD 환자에게 흔히 발생한다^{796, 797}.

골다공증이 동반된 COPD에서 COPD와 골다공증은 각각 해당 진료지침에 따라 치료해야 한다. 약물-역학조사 결과 흡입스테로이드와 골절은 관련성이 있지만, COPD 중증도 및 악화와 그 치료를 모두 고려하여 분석한 결과는 아니다. 전신스테로이드는 골다공증의 위험을 유의하게 증가시키므로, COPD 악화 때 전신스테로이드를 자주 사용하는 것은 가능한 한 피해야 한다.

III. 불안과 우울증

COPD의 주요한 증상인 기침 및 호흡곤란은 정신 건강 및 삶의 질에 상당한 영향을 미치며⁷⁹⁸, 이러한 증상들과 더불어 불안과 우울증은 COPD에서 흔하게 동반된다^{150, 799-802}. 조사 대상 및 연구 설계, 우울증 평가 도구에 따라 다르지만 안정된 COPD환자에서 우울증의 빈도는 10-57%로, 불안증의 유병률은 7-50%사이로 보고된다⁸⁰²⁻⁸⁰⁶⁷⁶⁶. 최근의 추적연구에서 COPD 환자 3만 5천 명을 10년 동안 추적한 결과, COPD 환자에서 우울증 발생률은 1,000인년당 16.2건이었고, 대조군(비-COPD)에서는 1,000인년당 9.4건이었다. 또한 중증 COPD 환자(FEV1 <50% 예측치)에서 우울증의 유병률은 25.0%로, 대조군(17.5%)과 경중증 COPD 환자(19.6%)보다 더 높게 확인되었다⁸⁰⁷. Atlantis 등은 메타분석에서 COPD 환자에서 COPD가 동반되지 않은 환자에 비해 우울증의 발생 상대위험은 1.69배 높다고 보고하였으며⁸⁰⁸, 다른 만성질환을 동반한 환자에 비해서도 COPD환자들의 불안과 우울증의 발생률이 더 높다고 보고하였다⁸⁰². COPD 환자에게 두 질환의 발생은 젊은 연령, 여성, 흡연, FEV1 감소, 기침, 높은 SGRQ 점수, 심혈관질환의 과거력, 높은 교육 수준 및 낮은 수입, 동반질환의 개수와 연관성이 있었다^{150, 800, 809-811}.

COPD에서 우울증과 불안의 동반은 삶의 질과 사회적 기능의 저하뿐 아니라 악화, 입원 횟수, 사망률의 증가와 같은 불량한 예후와 연관이 있다^{801, 806, 808, 812-814}. Atlantis 등은 우울증 또는 불안이 COPD의 부정적 사건 발생 위험을 일관되게 증가시킨다고 보고하였으며(상대위험비: 1.43; 95% 신뢰구간: 1.22-1.68), 우울증과 동반된 경우 사망 위험은 1.83배 증가하였으며(95% 신뢰구간, 1.00-3.36), 불안은 사망 위험을 1.27배 증가시켰다(95% 신뢰구간, 1.02-1.58)⁸⁰⁸. COPD에서 불안과 우울증은 저하된 건강 관련 삶의 질 (health-related quality of life, HRQoL)과도 연관이 있다. 1년동안 추적결과 우울증과 HRQoL은 유의한 양의 상관관계가 있었으며(요약 상관계수 = 0.48, 95% 신뢰구간: 0.37-0.57, $p < 0.001$), 불안은 1년 후 HRQoL과 유의하게 음의 상관관계가 있었다(요약 상관계수 = 0.36, 95% 신뢰구간: 0.23-0.48, $p < 0.001$)⁸¹⁵. 또한, 우울증 및 불안 증상을 가진 COPD 환자의 약물 순응도가 낮아진다고 보고되었으며⁸¹⁶, 호흡재활을 적용해도 불안과 우울증은 개선되지 않고 지속되며, 호흡곤란과 삶의 질 저하와 연관이 있었다⁸¹⁷.

2009년 건강보험심사 청구자료에 따르면 COPD 환자의 우울증 이환율이 9%로 보고되었다. 그

러나 다양한 임상연구 결과에 따르면, 우리나라 COPD 환자의 우울증 유병률은 17~55%로 일반인의 15.3%보다 높은 수준임이 확인되어^{803, 804, 806, 818, 819775-778}, COPD 환자에게 우울증이 적절하게 진단되지 못하고 있음을 알 수 있다. 2013년에 발표된 국내 코호트 연구에서는 CAT 점수와 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 점수 간에 유의한 상관관계가 확인되었고, CAT 점수 21점 이상이면 우울증을 의심할 수 있었다⁸²⁰. PHQ-9는 문항수가 적고 환자가 스스로 기입하는 방식으로 진료 현실에 활용 가능하다^{821, 822}. 그 외에 Beck Depression Inventory-II (BDI-II)과 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Epidemiologic Studies Depression (CES-D)도 우울증 선별 도구로 활용할 수 있다^{805, 823-825780}. CAT 문항 중 비호흡기 증상 점수가 높은 경우 우울증의 위험이 증가했다⁸²³.

COPD 환자들에게 불안과 우울을 관리하기 위해서는 다학제적 접근이 필요하며, 약물 치료와 비약물 치료를 통해 종합적으로 활용해야 하며⁸²⁶, COPD에 대한 흡입제 치료만으로는 개선이 어렵다⁸²⁷. 비약물 치료로는 인지행동치료(Cognitive Behavioral Therapy, CBT), 심리치료(Psychological therapies), 교육, 다학제적 호흡재활, 생활양식 개선 등이 포함된다. 112명의 COPD 환자가 포함된 2개의 선행 연구에서 심리 치료와 호흡재활 프로그램을 동반한 경우 호흡재활 단독 시행에 비해서 우울 증상을 더 효과적으로 개선시킬 수 있다고 보고하였다(표준화된 평균 차이: 0.37, 95% 신뢰 구간: -0.00에서 0.74; $p = 0.05$)⁸²⁸. 또한 COPD환자에서 호흡재활이 HRQoL 및 기능적 또는 최대 운동능력에 미치는 영향을 분석한 메타분석(무작위 대조 임상 시험 65건, 참가자 3,822명)에 따르면, 호흡재활 그룹의 FEV1 평균은 예측치 39.2%으로 대조군의 36.4%보다 높았으며, 호흡곤란과 피로 정도, 정서적 기능에 유의미한 개선이 관찰되었다⁴⁸³. 최근 발표된 메타 분석 결과에 따르면 인지행동치료는 COPD 환자의 불안, 우울, 삶의 질 및 응급실 방문 횟수를 유의하게 개선시켰으나, 피로, 운동 능력, 자기 효능감, 수면의 질에는 영향을 미치지 않았다⁸²⁹. 또한 심리치료 및 정신-신체적 치료(mind-body therapies)도 COPD환자의 불안 및 우울 조절을 위해 사용될 수 있다. 최근 Cochrane 체계적 문헌고찰에서는 중등도-중증 COPD 환자의 우울증 치료를 위해 심리 치료가 우울 증상 개선과 삶의 질 향상, 입원률 감소에 유의미한 효과가 있음을 보고하였다⁸²⁸.

COPD 환자의 우울증과 불안을 치료하기 위한 약물로는 삼환계 항우울제 (tricyclic antidepressants, TCAs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 억제제 (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), 노르에피네프린 및 특이적 세로토닌 항우울제, 노르에피네프린과 도파민 재흡수 억제제, 멜라토너지 항우울제가 있다⁸³⁰. 이중맹검, 위약대조 연구에서 sertraline, fluoxetine, citalopram, paroxetine는 COPD의 삶의 질, 호흡곤란 및 피로감을 개선시키는 것으로 보고되었다⁸³¹. 그러나 노인에서의 SSRI/SNRI 사용은 COPD 환자의 입원률이나 사망률이 높이고⁸³², COPD환자의 폐렴과 악화의 위험을 높일 수 있으므로⁸³³, 이러한 약물을 노인 환자에게 사용할 때 주의가 필요하다. 따라서 COPD 환자들의 삶의 질을 향상시키고 급성 악화 및 사망률을 감소시키기 위해서는 불안과 우울증의 적절하고 효과적인 선별, 진단 및 관리에 대한 적극적인 연구가 필요하다.

IV. 폐암

폐암은 세계적으로 악성질환 중에 가장 중요한 사망 원인으로, 대장암, 유방암, 전립선암으로 인한 사망자보다 많은 사망을 일으키며, 매년 전 세계에서 일백육십만명의 사망자를 발생시킨다⁸³⁴. 폐암의 대부분은 진행된 병기에서 진단되어 환자의 전반적인 생존율이 나쁘다⁸³⁵. 그러므로, 생존율을 향상시키기 위해서는 일차 이차 예방 및 조기 진단이 중요하다. 여러 개의 역학 연구와 관찰 연구를 통해 COPD와 폐암의 연관성이 입증되었다^{785, 836-838}. 두개의 질병은 공통적인 원인인 담배 노출 이외에도 다양한 원인을 공유하고 있다. COPD의 발생 기전인 유전적 감수성, DNA 메틸화 과정에서 후성유전 변화, 폐의 국소 만성 염증, 그리고 비정상적인 폐 복원 기전이 폐암 발생에 있어서도 매우 중요하게 작용한다고 여겨진다⁸³⁹⁻⁸⁴¹. 기도폐쇄의 중증도가 폐암발생의 위험성과 직접적 혹은 반비례적인 연관성이 있는지에 대해서는 논란의 여지가 있다^{838, 842}. 폐기종과 폐암의 연관성은 기도폐쇄와 폐암의 연관성보다 더 높으며 흉부CT상 폐기종 그리고 폐기능검사서 기도폐쇄가 동반되어 있는 경우 폐암 발생의 위험성이 매우 높음이 확인되었다^{843, 844}. 폐암 예방을 위한 가장 좋은 방법은 (COPD에서도 동일하게) 흡연 예방이며 흡연자에서는 금연하는 것이다⁸⁴⁵.

1. 폐암 선별검사

저선량 흉부CT를 사용한 연구를 포함한 여러 연구 결과 폐암 선별검사는 환자의 생존율을 향상시켰다⁸⁴⁶⁻⁸⁴⁸. 미국 예방정책국은 2021년에 폐암 선별검사에 대한 권고안을 개정하여⁸⁴⁹, 50세에서 80세까지 20갑년 이상의 현재 흡연자 혹은 금연 기간이 15년 미만인 과거 흡연자를 대상으로 매년 저선량 흉부CT를 이용한 폐암 검진 시행을 권고한다. 금연 기간이 15년 이상이거나 수명에 상당한 영향을 미치는 건강상의 문제가 있거나 폐암의 완치 수술을 할 수 없는 경우에는 검진을 중단할 것을 권고한다. 또한, 미국 예방정책국은 폐암 선별검사서 나타나는 인종 및 성별 차이에 대처하기 위해 흡연력이 낮은 젊은 나이에서도 폐암 선별검사 시행을 지지한다⁸⁴⁹⁻⁸⁵³. 흡연과 연관된 COPD환자에서 저선량 흉부CT를 이용한 연례 폐암 선별검사는 50세에서 80세까지 20갑년 이상의 현재 흡연자 혹은 금연 기간이 15년 미만인 과거 흡연자에서 시행되어야 한다. 현재 국가암검진 프로그램의 폐암검진 프로그램은 만 54세 이상 만 74세 이하 남녀 중 30갑년 이상의 폐암발생고위험군을 대상으로 2년 주기로 저선량흉부CT를 하고 있다.

한편, COPD는 비흡연자에서도 폐암 발생의 독립적인 위험인자로 보고되었다^{447, 854}. 비흡연자에서 폐암의 위험인자는 생물집단 연료 노출, 간접흡연, 라돈, 대기오염, 폐암의 가족력, 그리고 석면 노출 등이 있다. 하지만 비흡연 COPD 환자에서의 폐암 선별검사는 검사로 인한 피해가 이득보다 많을 것으로 추정되어 현시점에서는 추천되지 않는다.

비록 이러한 권고안이 여러 나라의 주요 의료집단에서 사용되고 있지만 몇몇 중요한 의문점이 남아있다. 나이, 흡연력, 체질량지수, 기도폐쇄 유무, 폐기종 유무, 폐암 가족력 여부와 같은 추가적인 변수를 현재의 선별검사 기준에 추가하면 CT 선별검사의 효율성이 더 향상됨을 몇몇 연구

에서 보여주었다⁸⁵⁵⁻⁸⁵⁷.

폐암 선별검사 프로그램의 유용성이 입증되었지만 과잉진단, 양성병변에 대한 진단적 과정에서 발생하는 이환율과 사망률, 환자의 불안, 그리고 불완전한 추적 등의 부작용을 줄이기 위해서는 적절한 환경에서 선별검사가 시행되어야 한다⁸⁵⁸. 한편, 덴마크의 연구에서는 폐암 선별검사 프로그램에 참여하는 것이 금연을 유의하게 유도하였고, 다른 연구에서는 폐암 선별검사 기간 동안의 금연이 기저 CT에서 관찰되던 미세결절을 감소시킬 뿐 아니라 폐기능도 향상시켜 폐암과 COPD에 도움이 되는 것을 보여주었다^{845, 859}. 폐암 선별검사 프로그램의 일부로서 금연 중재는 유용하다(표 6-1).

표6-1. 폐암 발생의 흔한 위험인자

-
- 나이 > 55세
 - 흡연력 > 30갑년
 - 흉부CT에서 폐기종
 - 기도폐쇄, FEV1/FVC < 0.7
 - 체질량지수 < 25Kg/m²
 - 폐암 가족력
-

2. 흡입스테로이드와 폐암 발생

흡입스테로이드는 일부 COPD환자의 치료 약제로 권고되고 있으며 폐암 발생과의 연관성에 대해 논쟁이 있어왔다. 몇몇 대규모의 후향적 연구와 관찰 연구에서 흡입스테로이드의 사용이 폐암 발생 위험성을 줄이는 것으로 보고되었지만 해당 연구들은 교란 변수들이 적절하게 보정되지 않은 문제점이 있다⁸⁶⁰⁻⁸⁶⁵. 흡입스테로이드의 폐암 예방 효과는 현재흡연자보다 과거흡연자에서, 천식이 동반된 환자에서, 혹은 고용량 흡입스테로이드를 처방받은 환자에서 더 좋았다⁸⁶³⁻⁸⁶⁵. 두개의 관찰 연구와 네개의 무작위 대조 연구를 포함하여 분석한 체계적 문헌연구 결과 관찰 연구는 고용량 흡입스테로이드가 폐암 예방 효과가 있음을 보고하였지만 무작위 대조 연구는 흡입스테로이드의 폐암 예방 효과가 없음을 보고하였다^{866, 867}. 시간 바이어스를 줄이기 위해 고안된 연구와 65,000명 이상의 환자를 대상으로 시행된 관찰 연구에서 흡입스테로이드의 사용은 폐암 발생률에 영향을 미치지 않았다^{335, 868}. 반면, 한 데이터베이스 연구는 흡입스테로이드를 처방받지 않은 환자보다 처방받은 환자에서 폐암 발생 위험성이 증가함을 보고하였다⁸⁶⁹. 중등도 혹은 중증 COPD 환자를 대상으로 폐기능 저하, 급성악화, 혹은 사망률을 분석한 대규모의 무작위 대조 연구들에서 흡입스테로이드 사용 여부에 따른 사망률을 분석한 결과 암 사망률에는 차이가 없었다^{181, 235, 296, 297, 352, 777}.

관찰 연구와 무작위 대조 연구의 결과에 차이가 있는 것은 아마도 환자 집단, 폐암 위험인자의

특성, 추적관찰 기간, 시간 바이어스, 그리고 폐암 발견을 위한 적극성의 차이 때문일 것으로 추정된다. 현재까지의 연구결과를 종합해보면 흡입스테로이드는 폐암 발생 위험성을 증가시키지도 않고 감소시키지도 않는 것으로 보여 향후 적절한 추가 연구가 필요하다.

V. 대사증후군과 당뇨병

대사증후군과 당뇨병은 COPD에서 더 자주 발생하며, 당뇨병의 경우 COPD 예후에 영향을 미칠 가능성이 높다⁸⁷⁰⁻⁸⁷³. 인슐린 저항성은 여성에서 COPD의 위험을 증가시키지만, 남성에서는 그렇지 않다⁸⁷⁴. COPD 환자에서 대사증후군의 유병률은 30% 이상으로 추정된다⁸⁷⁵.

국민건강영양조사와 지역인구 코호트에서도 COPD환자에서 대사증후군 빈도가 더 높았고^{871, 872, 876-878}, 특히 대사증후군이 동반된 여성 COPD 환자는 COPD의 악화 발생과 관련이 있었다⁸⁷⁶.

당뇨병의 치료는 일반적 지침에 따라 치료를 하면 되고, COPD의 치료 역시 일반적 지침에 따라 치료하면 된다.

VI. 위식도역류질환

위식도역류질환은 만성폐쇄성폐질환 악화의 독립적 위험인자이며 건강상태 악화와 관련이 있다^{176, 879, 880}. 위식도역류질환이 만성폐쇄성폐질환 악화 위험을 증가시키는 기전은 아직까지 완전히 밝혀지지는 않았다.

국내 연구에서 COPD 환자의 위식도역류질환 유병률은 위식도내시경으로 평가했을 때 28~50%로 보고된 바 있고⁸⁸¹⁻⁸⁸³, 인후두역류(Laryngopharyngeal reflux, LPR)는 COPD의 중증악화와 관련이 있었다.

위식도역류질환의 치료로 양성자펌프억제제가 자주 사용된다. 소규모 단일 눈가림 연구에서 양성자펌프억제제 치료가 만성폐쇄성폐질환 악화 위험을 감소시키고⁸⁸⁴, 국내 보험청구 데이터에서 PPI치료가 COPD 급성 악화 빈도를 낮추는 분석 결과가 있었다⁸⁸⁵. 하지만 아직 만성폐쇄성폐질환에서 위식도역류질환이 동반되었을 때 가장 효과적인 치료가 확립되지 않아 양성자펌프억제 치료의 악화 예방의 가치에 대해서는 논란의 여지가 있다^{886, 887}.

VII. 기관지확장증

COPD 환자에서 흉부 CT를 시행하는 경우가 많아지면서 이전에 발견되지 않았던 기관지확장증이 진단되는 경우가 증가하고 있다⁸⁸⁸. COPD 환자에서 기관지확장증의 유병률은 여러 연구들의

분석 결과 20%에서 69%로 보고되고 있고 평균 유병률은 54.3%였다⁸⁸⁹.

영상의학적 기준에 따른 기관지확장증의 진단이 기관지확장증의 임상 진단과 같은 영향력이 있을지는 현재 상태에서는 아직 알 수 없다. 두개의 체계적문헌연구와 메타분석에서 기관지확장증 유무에 따른 COPD 환자의 특성을 비교하였다. 연구 결과 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 장기간의 흡연력을 가진 남성이 많았고, 객담의 배출량이 많았고, 급성악화가 자주 발생하였고, 폐기능이 나빴고, 염증관련 생물표지자의 농도가 높았고, 잠재적인 병원성미생물의 만성 집락형성이 흔하였고, 녹농균의 분리비율이 높았고, 사망률이 높았다^{889, 890}.

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

VIII. 결핵성파괴폐

결핵성 파괴폐는 COPD의 동반질환으로써 보다는, 최근 여러 연구에서 확인된 비흡연 관련 위험 요인 중 하나로써 그 중요성이 부각되고 있다. Lancet commission에서도 결핵의 병력은 COPD의 하나의 병인형(etiotype)으로 언급되었을 뿐만 아니라⁷, 이전의 여러 연구에서도 이전 폐결핵의 병력은 만성 기류 폐쇄의 위험 요인으로 보고되었으며, 이는 결핵 치료 과정 중이나 결핵 치료 완료 후에도 발생할 수 있다^{24, 96, 114, 891-893}.

국민건강영양조사와 건강보험심사평가원 연계 연구에서는 흉부X선 촬영에서 폐결핵 병변이 없더라도 폐결핵의 과거력이 있으면 COPD의 발병 위험이 증가했고⁹⁶, 국민건강보험 청구 자료 분석에서는 결핵 치료 후 생존자의 9.6%에서 COPD가 발병하고, 2.8%는 COPD와 관련된 입원을 경험하였다⁸⁹³. 또한 흉부영상의 비활동성결핵 소견은 제한성 환기장애와도 관련이 있다⁸⁹⁴.

COPD 코호트인 KOCOSS 코호트 환자 1784명을 분석한 결과에서, 결핵의 병력이 없는 환자에 비해서 결핵 병력이 있었던 COPD 환자가 폐기능 저하 소견 보이며, 삶의 질도 떨어지고 악화의 위험성도 높은 것으로 확인되었다⁸⁹¹.

치료제에 대한 연구는 거의 없는데, 결핵성 파괴폐로 인한 중증도의 기류 제한을 보이는 국내 COPD 환자에서 흡입 인다카테롤(indacaterol)은 placebo 군에 비해서 유의하게 호흡곤란 및 삶의 질을 개선되는 효과를 보였다⁸⁹⁵. 인다카테롤의 효과는 기관지 확장제 반응 및 흡연력과 관련이 있었다⁸⁹⁶.

IX. 인지장애

인지장애(Cognitive impairment)는 COPD 환자에서 흔하며⁸⁹⁷, 그 유병률은 평균 32%로 추정된

다⁸⁹⁸. COPD 환자에서 동반되는 인지장애의 유병률과 중증도는 평가 방법에 따라 다양한데⁸⁹⁹, 광범위한 신경정신학적 검사를 통하여는 56%의 COPD 환자들이 인지장애를 갖고 있다고 추정되며^{900, 901}, 종적 연구들은 중년기에 진단된 COPD 환자에서 인지장애 발생의 위험이 높고^{897, 902} COPD와 치매발생을 연관된다고 보고하였다⁹⁰³.

인지장애는 폐활량으로 측정되는 중증도의 전 범위에 걸쳐 보고되는데⁹⁰¹, 일상생활 능력 저하^{904, 905}와 연관되며, 다양한 정도의 건강상태의 저하를 보인다^{906, 907}. 또한 인지장애가 동반되는 경우 입원 위험이 증가하며⁹⁰⁸, COPD 급성악화로 인한 입원 기간도 증가한다⁹⁰⁹.

인지장애가 흡입제 사용능력 저하와 관련되지만⁹⁰⁶, 인지장애가 COPD 환자의 자기 관리에 미치는 영향은 아직까지는 불명확하다⁹⁰⁴.

X. 폐쇄수면무호흡과 COPD-수면무호흡 중복지증후군

COPD와 수면무호흡증후군(obstructive sleep apnea, OSA)은 흔한 호흡기 질환으로, 동일한 개인에서 COPD와 OSA가 동시에 발생하는 경우를 COPD-수면무호흡 중복지증후군(COPD-OSA Overlap Syndrome)이라고 한다⁹¹⁰. 2017년 발표된 체계적인 문헌고찰에 따르면 일반 인구에서는 COPD-OSA 중복지증후군이 흔하지 않았으나(1-3.6%), COPD(2.9-65.9%) 또는 OSA(7.6-55.7%) 개별 집단내 COPD-OSA 중복지증후군의 유병률은 매우 높은 것으로 보고되었다⁹¹¹. COPD와 OSA는 각각 독립적으로 심혈관 질환(cardiovascular disease, CVD)의 발생과 관련이 있으며, 이는 간헐적인 저산소증, 전신적인 염증, 산화 스트레스 증가 및 교감신경계 활성화 등의 기전으로 인해 발생할 수 있다^{912, 913}. 두 질환의 복잡한 상호작용으로 COPD-OSA 중복지증후군을 가진 환자의 CVD 발생 위험은 COPD, OSA 단독 질환에 비해 CVD 동반 비율이 높을 수 있다. 실제로 메타분석 결과 COPD-OSA 중복지증후군은 COPD단독 비해 고혈압 위험이 유의하게 높았으며 (오즈비, 1.68, 95% 신뢰구간: 1.21-2.35), COPD-OSA 중복지증후군은 OSA만 있는 환자에 비해 말초혈관질환(오즈비: 3.30 95% 신뢰구간: 2.66-4.10) 발생의 위험도 증가와 관련이 있었다. 또한 일부 연구는 허혈성 심장질환, 심부전 및 뇌혈관 질환의 위험도 증가와도 연관이 있었다⁹¹⁴. 또 다른 메타연구에 따르면 COPD-OSA 중복지증후군은 COPD(오즈비: 2.96, 95% 신뢰구간: 1.30-6.77) 및 OSA(오즈비: 5.93, 95% CI: 1.84) 단독에 비해 폐고혈압 발생 위험이 유의하게 증가함을 보고하였다.

따라서 임상 의사들은 OSA 또는 COPD를 가진 환자를 진료할 때 COPD-수면무호흡 중복지증후군의 동반유무를 평가하는 것이 중요하다. COPD 환자는 보통 수면 질의 저하와 주간 피로감을 호소하며, OSA 환자는 코골이, 상쾌하지 않은 수면, 과도한 주간 졸음 등의 증상을 보인다. COPD-수면무호흡 중복지증후군의 수면 장애를 진단하기 위해 다중수면다원검사(polysomnography)가 황금 기준이나, 밤 동안 산소 포화도 측정(overnight oximetry)을 통해 수면 중 야간 저산소증을 스크리닝할 수도 있다⁹¹⁵.

COPD-수면무호흡 중복지증후군을 관리하기 위해 생활습관 개선, 보완적 산소 치료, 기관확장제

및 코티코스테로이드 사용, 지속기도양압(continuous positive airway pressure, CPAP), 비침습적 환기(noninvasive ventilation, NIV) 등의 다양한 치료법이 있다. COPD-수면무호흡 중복지증후군의 치료는 밤에 산소 공급을 유지하고 저산소증 및 저활량 호흡의 발작을 줄이며 수면의 질을 개선하는 것을 목표로 해야 한다⁹¹⁶.

XI. 노쇠

노쇠(frailty)는 신체적인 쇠약 뿐 아니라, 심리적, 사회적 결핍을 아우르는 상태를 말한다. 단순히 고령이 노쇠를 의미하지 않지만, 노쇠는 사망과 같은 노인의 장기 예후와 관련이 있다⁹¹⁷. 임상 증상은 체중감소, 피로, 기운 없음, 느린 움직임, 낮은 활동량 등을 들 수 있다⁹¹⁸. 호흡곤란 또는 숨참도 노쇠의 중요한 증상 중 하나이다. 노쇠는 Frailty Index, FRAIL 설문지 등을 임상에서 활용하여 진단한다. 특히, COPD 환자는 동일 연령의 건강한 사람에 비해 노쇠하며, 노쇠는 COPD의 나쁜 예후 인자이다⁹¹⁹. 노쇠는 하나의 치료 가능한 표현형으로서, 이에 대해 조기진단과 교정이 필요하다^{919, 920}.

XII. 다중질환의 일부로서 COPD

인구의 고령화에 따라 많은 수의 사람들이 두 개 이상의 만성 질환으로 정의되는 다중 질환을 앓게 될 것이며, 다수의 다중 질환 환자에서 COPD를 앓게 된다⁹²¹. 다중질환 환자는 여러 질환에서 증상이 나타나므로 증상과 징후가 복잡하고 급성 악화와 만성 상태가 여러 원인에 기인하는 경우가 많다. 따라서 COPD가 다양한 동반 질환을 가졌다는 것 보다는 COPD를 비슷한 병태기전에 의한 다중질환의 일부로 접근할 필요가 있다⁹²¹⁻⁹²⁴.

다중질환 환자에서 COPD를 다르게 치료해야 한다는 객관적 증거는 없다. 다만, 대부분의 객관적 증거가 COPD를 목표 질환으로 하여 진행된 임상 시험에서 나왔다는 것임을 주지해야 한다. 다중 질환 환자들은 질환 관련 여러 약물을 복용할 수밖에 없기 때문에 이를 고려하여 치료는 단순하게 유지하여야 한다.

참고문헌

7. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022;400:921-72.
24. Lee SW, Kim YS, Kim DS, Oh YM, Lee SD. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2011;26:268-73.
96. Park HJ, Byun MK, Lee J, Kim CY, Shin S, Kim Y, et al. Airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease are common in pulmonary tuberculosis even without sequelae findings on chest X-ray. *Infect Dis (Lond)* 2023;55:533-42.
114. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
150. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
176. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
181. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
190. Lee JY, Chon GR, Rhee CK, Kim DK, Yoon HK, Lee JH, et al. Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the First Visit to a Pulmonary Medical Center in Korea: The KOrea COPd Subgroup Study Team Cohort. *J Korean Med Sci* 2016;31:553-60.
235. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
275. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
296. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
297. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
335. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001-6.
352. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.

447. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo KH, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020;75:506-9.
483. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD003793.
753. Hurst JR, Gale CP, Global Working Group on Cardiopulmonary R. MACE in COPD: addressing cardiopulmonary risk. *Lancet Respir Med* 2024;12:345-8.
754. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013;162:237-51.
755. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, Sineffaki H, Lepida D, Galiatsou E, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014;29:315 e7-14.
756. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016;4:138-48.
757. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019;381:2304-14.
758. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, Aburto M, Esteban C, Prats E, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units : Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016;16:97.
759. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631-9.
760. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest* 2013;144:1163-78.
761. Kim BG, Lee H, Kang MG, Kim JS, Moon JY. Risk of Ischemic Heart Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2023;38:e344.
762. National Heart Lung & Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group. 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk> (accessed Oct 2021). 164.
763. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, Han MK, Hartley B, Kalhan R, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024350.
764. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020;158:973-85.
765. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Cowans NJ, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1126-37.

766. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;66:775-81.
767. Liu X, Chen Z, Li S, Xu S. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Arrhythmia Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:732349.
768. 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;21:1012-6.
769. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2908-17.
770. Bucci T, Romiti GF, Shantsila A, Teo WS, Park HW, Shimizu W, et al. Risk of Death and Cardiovascular Events in Asian Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Report From the Prospective APHRS Registry. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e032785.
771. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013;68:114-6.
772. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305-11.
773. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
774. 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.
775. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
776. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
777. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
778. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
779. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012;142:298-304.
780. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990;98:672-8.
781. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, Mizutani R, Rabe KF, Rennard SI, et al. A prospective clinical

- study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004;98:1016-24.
782. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
783. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:189-97.
784. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
785. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
786. Kim J, Kim WJ, Lee CH, Lee SH, Lee MG, Shin KC, et al. Which bronchodilator reversibility criteria can predict severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Respir Res* 2017;18:107.
787. Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2465-75.
788. Kim SH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6826.
789. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, Gonzalez-Costello J, Ribas J, Manresa F, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013;8:e68034.
790. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009;121:76-81.
791. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:608-14.
792. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
793. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, Duncan SR, Branch RA, Chang CC, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:885-90.

794. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-7.
795. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
796. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, Lynch DA, Bowler RP, Lutz S, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:648-56.
797. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1112.
798. Schuler M, Wittmann M, Faller H, Schultz K. The interrelations among aspects of dyspnea and symptoms of depression in COPD patients - a network analysis. *J Affect Disord* 2018;240:33-40.
799. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
800. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
801. 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;167:60-7.
802. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression-Important psychological comorbidities of COPD. *J Thorac Dis* 2014;6:1615-31.
803. Chin HJ, Lee KH, Park CS, Son CW, Lee HY, Yu SK, et al. Prevalence and Risk Factors of Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2008;65:191-7.
804. Ryu YJ, Chun EM, Sim YS, Lee JH. Depression and Anxiety in Outpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2007;62:11-8.
805. Kim KU, Park HK, Jung HY, Ahn JJ, Moon E, Kim YS, et al. Association of depression with disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2014;192:243-9.
806. Hong YJ, Kim Y, Moon JY, Park S, Lee JK, Jung KS, et al. Associations between depression and anxiety index and frequency of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2023;17:17534666231216591.
807. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010;137:341-7.
808. 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.
809. 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 J Fam Med* 2011;32:234-42.
810. Lou P, Zhu Y, Chen P, Zhang P, Yu J, Zhang N, 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 Pulm Med* 2012;12:53.
811. Lee JH, Park MA, Park MJ, Jo YS. Clinical characteristics and related risk factors of depression in patients with early COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1583-90.
812. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
813. Lim JU, Park CK, Kim TH, Jang AS, Park YB, Rhee CK, et al. The Difficulty Of Improving Quality Of Life In COPD Patients With Depression And Associated Factors. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2331-41.
814. Han CH, Chung JH, Lee S. Depression, chronic obstructive pulmonary disease, and healthcare utilization: Results from the Korean Longitudinal Study of Aging (KLoSA). *Clin Respir J* 2021;15:937-43.
815. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, Bower P, Kontopantelis E, Afzal C, et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:501-12.
816. van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2014;108:103-13.
817. von Leupoldt A, Taube K, Lehmann K, Fritzsche A, Magnussen H. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2011;140:730-6.
818. Cho HJ, Chae JH, Jun TY. The Overview of Clinical Assessment Tools for Depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc.* 2007;46.
819. Hwang YI, Lee YS, Oh Y-M, Lee S-D, Park S-W, Kim YS, et al. Prevalence of Depression and Its Influence on Health-Related Quality of Life in COPD Patients. *Chest* 2011;140:542A.
820. Lee YS, Park S, Oh YM, Lee SD, Park SW, Kim YS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test can predict depression: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci* 2013;28:1048-54.
821. Choi HS, Choi JH, Park KH, Joo KJ, Ga H, Ko HJ, et al. Standardization of the Korean Version of Patient Health Questionnaire-9 as a Screening Instrument for Major Depressive Disorder. *Korean Journal of Family Medicine* 2007;28:114-9.
822. Lim KH, Park YN, Kim DH, Shin IH, Lee WS, Kim JB. A Preliminary Study of the Standardization

of the Korean Version

of the Patient Health Questionnaire-9. *Korean J Health Promot Dis Prev* 2009;9:275-81.

823. Hamakawa Y, Sato S, Tanabe N, Rhee CK, Jung KS, Yoo KH, et al. Non-respiratory symptom dominance is associated with depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2022;201:106895.
824. Jang SM, Kim KU, Na HJ, Song SE, Lee SH, Lee H, et al. Depression is a major determinant of both disease-specific and generic health-related quality of life in people with severe COPD. *Chron Respir Dis* 2019;16:1479972318775422.
825. Hwang YI, Kim HJ, Won WY, Joh JS, Oh Y-M, Jung K-S, et al. Screening for Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Korean J Med* 2012;83:468-75.
826. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:549-55.
827. Hyun MK, Lee NR, Jang EJ, Yim JJ, Lee CH. Effect of inhaled drugs on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:747-54.
828. Pollok J, van Agteren JE, Esterman AJ, Carson-Chahhoud KV. Psychological therapies for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD012347.
829. Ma RC, Yin YY, Wang YQ, Liu X, Xie J. Effectiveness of cognitive behavioural therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* 2020;38:101071.
830. Pollok J, van Agteren JE, Carson-Chahhoud KV. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD012346.
831. Fritzsche A, Clamor A, von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD--a review. *Respir Med* 2011;105:1422-33.
832. Vozoris NT, Wang X, Austin PC, Stephenson AL, O'Donnell DE, Gershon AS, et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2018;52.
833. Siraj RA, Bolton CE, McKeever TM. Association between antidepressants with pneumonia and exacerbation in patients with COPD: a self-controlled case series (SCCS). *Thorax* 2023;79:50-7.
834. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
835. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:19-33.
836. Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, Gonzalez-Aragoneses F, Novoa N, Sanchez-Palencia

- A, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:8-13.
837. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-80.
838. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:913-9.
839. Caramori G, Casolari P, Cavallesco GN, Giuffre S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:1030-44.
840. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9:74-9.
841. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:233-45.
842. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:552-61.
843. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007;132:1932-8.
844. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Scirba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011;6:1200-5.
845. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, Westwick J, Walker C, Ward SP, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014;145:1006-15.
846. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
847. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.
848. International Early Lung Cancer Action Program I, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71.
849. Force USPST, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:962-70.
850. Aldrich MC, Mercaldo SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF

- Lung Cancer Screening Guidelines Among African American Adult Smokers. *JAMA Oncol* 2019;5:1318-24.
851. Bandiera FC, Assari S, Livaudais-Toman J, Perez-Stable EJ. Latino and Black smokers in the Health and Retirement Study are more likely to quit: the role of light smoking. *Tob Induc Dis* 2016;14:23.
852. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333-42.
853. Kaplan RC, Bangdiwala SI, Barnhart JM, Castaneda SF, Gellman MD, Lee DJ, et al. Smoking among U.S. Hispanic/Latino adults: the Hispanic community health study/study of Latinos. *Am J Prev Med* 2014;46:496-506.
854. Lin HH, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezzati M. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet* 2008;372:1473-83.
855. de-Torres JP, Casanova C, Marin JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med* 2013;107:702-7.
856. Young RP, Hopkins RJ. Diagnosing COPD and targeted lung cancer screening. *Eur Respir J* 2012;40:1063-4.
857. Chang GC, Chiu CH, Yu CJ, Chang YC, Chang YH, Hsu KH, et al. Low-dose CT screening among never-smokers with or without a family history of lung cancer in Taiwan: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2024;12:141-52.
858. Lam VK, Miller M, Dowling L, Singhal S, Young RP, Cabebe EC. Community low-dose CT lung cancer screening: a prospective cohort study. *Lung* 2015;193:135-9.
859. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Dossing M, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;69:574-9.
860. Seijo LM, Soriano JB, Peces-Barba G. New evidence on the chemoprevention of inhaled steroids and the risk of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2019;53.
861. Ge F, Feng Y, Huo Z, Li C, Wang R, Wen Y, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:1266-76.
862. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med* 2009;103:85-90.
863. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2018;143:2311-8.
864. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:712-9.
865. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, Lisspers K, Stallberg B, Johansson G, et al. Factors

- associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1833-9.
866. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology* 2017;22:61-70.
867. Lee SY, Yoon SH, Hong H. A Critical Systematic Review for Inhaled Corticosteroids on Lung Cancer Incidence: Not Yet Concluded Story. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2023;86:120-32.
868. Sorli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung* 2018;196:179-84.
869. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, Jan CF, Nfor ON, Jhang KM, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer* 2016;16:778.
870. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
871. Park SK, Larson JL. The relationship between physical activity and metabolic syndrome in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs* 2014;29:499-507.
872. Park BH, Park MS, Chang J, Kim SK, Kang YA, Jung JY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:694-700.
873. Baffi CW, Wood L, Winnica D, Stollo PJ, Jr., Gladwin MT, Que LG, et al. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest* 2016;149:1525-34.
874. Zaigham S, Tanash H, Nilsson PM, Muhammad IF. Triglyceride-Glucose Index is a Risk Marker of Incident COPD Events in Women. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:1393-401.
875. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016;13:399-406.
876. Choi HS, Rhee CK, Park YB, Yoo KH, Lim SY. Metabolic Syndrome in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Gender Differences and Impact on Exacerbation and Medical Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2873-83.
877. Kim CY, Park Y, Leem AY, Chung KS, Jung JY, Park MS, et al. Relationship between airway obstruction and incidence of metabolic syndrome in Korea: a community-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2057-63.
878. Chung JH, Hwang HJ, Han CH, Son BS, Kim DH, Park MS. Association between sarcopenia and metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2008 to 2011. *COPD* 2015;12:82-9.
879. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015;20:101-7.

880. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res* 2014;15:62.
881. Kang HH, Seo M, Lee J, Ha SY, Oh JH, Lee SH. Reflux esophagitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e27091.
882. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013;13:51.
883. Kim SW, Lee JH, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH. Prevalence and risk factors for reflux esophagitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med* 2014;29:466-73.
884. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohrui T, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1453-7.
885. Kang J, Lee R, Lee SW. Effects of gastroesophageal reflux disease treatment with proton pump inhibitors on the risk of acute exacerbation and pneumonia in patients with COPD. *Respir Res* 2023;24:75.
886. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, Lacoma A, Louis R, Aerts JG, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016;21:883-90.
887. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015;109:1147-54.
888. 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.
889. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1465-75.
890. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0150532.
891. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, Kim DK, Kim YI, et al. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcomes of COPD. *Respirology* 2018;23:100-6.
892. Seo W, Kim HW, Kim JS, Min J. Long term management of people with post-tuberculosis lung disease. *Korean J Intern Med* 2024;39:7-24.
893. Kim T, Choi H, Kim SH, Yang B, Han K, Jung JH, et al. Increased Risk of Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Hospitalizations in Tuberculosis Survivors: A Population-Based Matched Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2024;39:e105.
894. Lee JY, Hwang YI, Park YB, Park JY, Kim KU, Oh YM, et al. Prevalence of Spirometrically-

- defined Restrictive Ventilatory Defect in Korea: The Fourth-2, 3, and Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2012. *J Korean Med Sci* 2015;30:725-32.
895. Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, Yoo KH, Jung KS, Park JW, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1589-96.
896. Kim TH, Rhee CK, Oh YM. Factors Associated with Indacaterol Response in Tuberculosis-Destroyed Lung with Airflow Limitation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:35-41.
897. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:1061-74.
898. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:451 e1- e11.
899. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, Sini Bottelli E, Giardini A, Bruschi C, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One* 2018;13:e0199736.
900. Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, Vanfleteren LE, Gijzen C, Dijkstra JB, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1-11.
901. Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, Vanfleteren L, Franssen FME, Gijzen C, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2018;15:91-102.
902. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:549-55.
903. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:403-8.
904. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med* 2017;129:130-9.
905. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1362-70.
906. von Siemens SM, Pernecky R, Vogelmeier CF, Behr J, Kauffmann-Guerrero D, Alter P, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019;20:257.
907. Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, Trittschuh EH, Thielke SM, Pike KC, et al. Associations of

- cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir Med* 2016;114:46-52.
908. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1839-46.
909. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013;144:119-27.
910. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.
911. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;32:58-68.
912. Andre S, Conde B, Fragoso E, Boleo-Tome JP, Areias V, Cardoso J, et al. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology* 2019;25:168-76.
913. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 2014;63:3-8.
914. Shah AJ, Quek E, Alqahtani JS, Hurst JR, Mandal S. Cardiovascular outcomes in patients with COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;63:101627.
915. Lacasse Y, Series F, Vujovic-Zotovic N, Goldstein R, Bourbeau J, Lecours R, et al. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. *Respir Med* 2011;105:1331-7.
916. Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. The Overlap Syndrome. *Cureus* 2018;10:e3453.
917. Xu J, Xu W, Qiu Y, Gong D, Man C, Fan Y. Association of Prefrailty and Frailty With All-Cause Mortality, Acute Exacerbation, and Hospitalization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2023;24:937-44 e3.
918. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
919. Roberts MH, Mapel DW, Ganvir N, Dodd MA. Frailty Among Older Individuals with and without COPD: A Cohort Study of Prevalence and Association with Adverse Outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:701-17.
920. Osadnik CR, Brighton LJ, Burtin C, Cesari M, Lahousse L, Man WDC, et al. European Respiratory Society statement on frailty in adults with chronic lung disease. *Eur Respir J* 2023;62.
921. Fabbri LM, Celli BR, Agusti A, Criner GJ, Dransfield MT, Divo M, et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med* 2023;11:1020-34.
922. Burke H, Wilkinson TMA. Unravelling the mechanisms driving multimorbidity in COPD to develop holistic approaches to patient-centred care. *Eur Respir Rev* 2021;30.
923. Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev* 2020;29.

924. Vanfleteren L, Fabbri LM. Self-management interventions in COPD patients with multimorbidity. *Eur Respir J* 2019;54.

7단원. 지침 개정 과정

I. 지침의 범위와 목적 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 평가하는 데 도움을 주고자 하였다.

2. 지침 개정 방법

COPD 진료지침 2024 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(검색식 참조). 용어의 제한은 하지 않았으며 날짜는 이전 2014년 이후의 연구결과에서 무작위대조군 연구와 체계적 고찰로 제한하였다.

문헌검색방법은 원칙적 약물과 비약물치료로 구분하였으며 약물치료의 경우 일차문헌과 체계적 고찰을 모두 검토대상으로 하였으며 약물이외의 치료방법에 대한 경우는 체계적 고찰을 검토대상 문헌으로 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 두 명의 전문가에 의해 개별적인 선택과정을 거쳤으며 다음과 같은 배제기준에 따라 문헌을 선택하였다. 각 전문가에 의한 문헌선택에 이견이 있는 경우 두 연구자의 합의과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하도록 하였다.

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

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

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

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

(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

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, 한국

호흡기장애인협회, 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

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

개정 진행(2023~2024년)

V. 진료지침의 갱신 절차

정기적으로 COPD 진료지침 개정위원회를 개최하여 진료지침 갱신 계획을 할 예정이다.

VI. 편집의 독립성 및 재정지원

본 COPD 진료지침 개정은 대한결핵 및 호흡기학회 지원에 의하여 이루어졌고, 지침개발그룹 구성원들의 상충되는 이해관계나 잠재적인 이해관계는 없었으며, 제약회사의 재정 후원을 받지 않았다.

8단원. PICO 및 근거표

I. PICO

KQ1. COPD의 저위험군에서 기관지확장제 사용은 질병 진행의 악화를 방지 하는가?

KQ2. COPD의 저위험군에서 기관지확장제 사용은 환자의 주관적 증상 호전에 도움을 줄 수 있는가?

핵심질문	KQ1	KQ2
Patients	COPD질환의 저위험군	
Intervention	기관지 확장제 사용	
Comparators	사용 안함	
Outcomes	질병악화발생율	주관적 증상호전

KQ3. COPD질환의 고위험군에서 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)는 ICS+LABA사용에 비해 급성악화를 줄일 수 있는가?

KQ4. COPD질환의 고위험군에서 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)는 LAMA 사용에 비해 급성악화를 줄일 수 있는가?

KQ5. COPD질환의 고위험군에서 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)는 LAMA+LABA사용에 비해 급성악화를 줄일 수 있는가?

핵심질문	KQ3	KQ4	KQ5
Patients	COPD 질환의 고위험군		

Intervention	Triple therapy (ICS+LABA+LAMA)		
Comparators	ICS+LABA	LAMA	LAMA+LABA
Outcomes	급성악화 발생률		

Q6. COPD질환의 고위험군에서 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)는 ICS+LABA사용에 비해 사망율을 줄일 수 있는가?

KQ7. COPD질환의 고위험군에서 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)는 LAMA 사용에 비해 사망율을 줄일 수 있는가?

KQ8. COPD질환의 고위험군에서 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)는 LABA 사용에 비해 사망율을 줄일 수 있는가?

KQ8. COPD질환의 고위험군에서 triple therapy(ICS+LAMA+LABA)는 LAMA+LABA사용에 비해 사망율을 줄일 수 있는가?

핵심질문	KQ6	KQ7	KQ8	KQ9
Patients	COPD질환의 고위험군			
Intervention	Triple therapy (ICS+LABA+LAMA)			
Comparators	ICS+LABA	LAMA	LABA	LAMA+LABA
Outcomes	전체 사망율			

검색식 (해당 검색원별로 제시)

COPD

MEDLINE

("Lung Diseases, Obstructive"[Mesh:noexp] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR

"Pulmonary Emphysema"[Mesh])) OR ("Chronic obstructive pulmonary disease"[TIAB] OR

"Emphysema"[TIAB] OR "Chronic bronchitis"[TIAB] OR "Chronic obstructive lung

disease"[TIAB] OR

"Obstructive lung disease"[TIAB] OR "Obstructive pulmonary disease"[TIAB] OR
"Obstructive lung

diseases"[TIAB] OR "Obstructive pulmonary diseases"[TIAB] OR "COPD"[TIAB])

EMBASE

'emphysema'/syn OR 'chronic bronchitis'/syn OR 'chronic obstructive lung disease'/syn
OR

'obstructive lung disease'/syn OR 'obstructive pulmonary disease'/syn OR 'obstructive
lung diseases'

OR 'obstructive pulmonary diseases' OR 'copd'/syn OR ('lung emphysema'/exp OR
'chronic

obstructive lung disease'/exp AND [humans]/lim)

COCHRANE

1. MeSH descriptor Emphysema explode all trees

2. MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees

3. (emphysema):ti,ab,kw or (chronic bronchitis):ti,ab,kw or (chronic obstructive lung
disease):ti,ab,kw or (obstructive lung disease):ti,ab,kw or (obstructive pulmonary
disease):ti,ab,kw

4. (COPD):ti,ab,kw

5. (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

ICS

MEDLINE

((("ICS"[TIAB])) OR (((("Bronchodilator Agents/administration and dosage"[Mesh] OR
"Bronchodilator

Agents/adverseeffects"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/therapeutic use"[Mesh] OR

"Bronchodilator Agents/toxicity"[Mesh])) OR (((inhal*) AND (Corticosteroid* OR cortico-steroid* OR

beclomethasone[tiab] OR beclazone[tiab]OR becotide[tiab] OR becloforte[tiab] OR budesonide[tiab]

OR pulmicort* OR fluticasone[tiab] OR flixotide[tiab]OR qvar[tiab] OR filair[tiab] OR aerobec[tiab]

OR asmabec[tiab] OR becodisk* OR triamcinolone[tiab] OR mometasone[tiab] OR flunisolide[tiab]))))

OR ("Adrenal Cortex Hormones/administration and dosage"[Mesh] OR "AdrenalCortex Hormones/adverse effects"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/drug effects"[Mesh] OR "AdrenalCortex Hormones/drug therapy"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh] OR "AdrenalCortex Hormones/toxicity"[Mesh]))))

EMBASE

((inhal* AND (corticosteroid* OR cortico AND steroid* OR beclomethasone:ab,ti OR beclazone:ab,ti

OR becotide:ab,ti OR becloforte:ab,ti OR budesonide:ab,ti OR pulmicort* OR fluticasone:ab,ti OR

flixotide:ab,ti OR qvar:ab,ti OR filair:ab,ti OR aerobec:ab,ti OR asmabec:ab,ti OR becodisk* OR

triamcinolone:ab,ti OR mometasone:ab,ti ORflunisolide:ab,ti)) OR ICS':ab,ti) OR (bronchodilating

agent'/de OR 'corticosteroid'/de)

COCHRANE

1. inhal* and (Corticosteroid* or cortico steroid or beclomethasone or beclazone or becotide or

becloforte or budesonide or pulmicort* or fluticasone or flixotide or qvar or filair or aerobec or

asmabec or becodisk* or triamcinolone or mometasone or flunisolide):ti,ab,kw

2. ics:ti,ab,kw

3. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] this term only and with qualifier(s): [AD]

4. MeSH descriptor: [Bronchodilator Agents] this term only and with qualifier(s): [AD, TU]

1-4/or

LAMA

MEDLINE

1. (((("Cholinergic Antagonists/administration and dosage"[Mesh] OR "Cholinergic Antagonists/adverse effects"[Mesh] OR "Cholinergic Antagonists/pharmacology"[Mesh] OR "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"[SupplementaryConcept]

2. "Spiriva"[TIAB] OR "tiotropium"[TIAB]

3. "long-acting muscarinic antagonist"[TIAB] OR "LAMA"[TIAB]

4. #1 OR #2 OR #3

EMBASE

1. cholinergic receptor blocking agent'/exp OR 'scopolamine derivative'/exp OR 'muscarinic receptor

blocking agent'/exp OR 'tiotropium bromide'/exp

COCHRANE

2. spiriva':ab,ti OR 'tiotropium':ab,ti OR 'lama':ab,ti OR 'long-acting muscarinic antagonist':ab,ti

3. 1 OR 2

COCHRANE

1. MeSH descriptor Cholinergic Antagonists explode all trees

2. MeSH descriptor Scopolamine Derivatives explode all trees

3. MeSH descriptor Muscarinic Antagonists explode all trees

4. (spiriva):ab,ti OR (tiotropium):ab,ti OR (lama):ab,ti OR (long-acting muscarinic antagonist):ab,ti

5. (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

ICS/LABA

MEDLINE

1. ("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH] OR "Anti-Asthmatic Agents"[MeSH]) AND ("adrenergic beta-

2 receptor agonists"[MeSH] OR "bronchodilator agents"[MeSH]) AND "drug combinations"[MeSH]

2. "fluticasone, salmeterol drug combination"[Supplementary Concept] OR "fluticasone, salmeterol

drug combination"[TIAB] OR "seretide"[TIAB] OR "fluticasone/salmeterol"[TIAB] OR

"Androstadienes"[MeSH Terms] OR "budesonide/formoterol"[TIAB] OR "symbicort"[Supplementary

Concept] OR "symbicort"[TIAB]

3. (("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[TIAB]) AND ("formoterol"[Supplementary Concept]

OR "formoterol"[TIAB]) AND ("drug combinations"[MeSH] OR ("drug"[TIAB] AND

"combinations"[TIAB]) OR "drug combinations"[TIAB] OR ("drug"[TIAB] AND "combination"[TIAB])

OR "drug combination"[TIAB])) OR (("fluticasone"[Supplementary Concept] OR "fluticasone"[TIAB])

AND ("salmeterol"[Supplementary Concept] OR "salmeterol"[TIAB] OR "Albuterol"[MeSH Terms] OR

"Albuterol"[TIAB]) AND ("drug combinations"[MeSH] OR ("drug"[TIAB] AND "combinations"[TIAB]))

OR "drug combinations"[TIAB] OR ("drug"[TIAB] AND "combination"[TIAB]) OR "drug combination"[TIAB]))

4. #1 OR #2 OR #3

EMBASE

1. 'corticosteroid'/exp OR 'antiasthmatic agent'/exp AND 'beta 2 adrenergic receptor stimulating

agent'/exp AND 'bronchodilating agent'/exp AND 'drug combination'/exp

2. 'fluticasone propionate plus salmeterol'/exp OR 'fluticasone propionate plus salmeterol xinafoate'/exp OR 'seretide': ab,ti OR 'androstane derivative'/exp OR 'budesonide plus formoterol'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate'/exp OR 'symbicort':ab,ti OR 'fluticasone/salmeterol':ab,ti OR 'budesonide/formoterol':ab,ti

3. 'formoterol'/exp AND 'budesonide'/exp AND ('drug combination'/exp OR 'drug combination':ab,ti)

4. 'fluticasone'/exp AND 'salmeterol'/exp AND ('drug combination'/exp OR 'drug combination':ab,ti)

5. 1-4/OR

COCHRANE

1. (fluticasone):ti,ab,kw AND (salmeterol):ti,ab,kw AND MeSH descriptor Drug Combinations, this term only

2. (formoterol):ti,ab,kw AND (budesonide):ti,ab,kw AND MeSH descriptor Drug Combinations, this

term only

3. (seretide):ti,ab,kw OR (symbicort):ti,ab,kw OR (fluticasone/salmeterol):ti,ab,kw OR
(budesonide/formoterol):ti,ab,kw

4. 1-3/OR

Ultra LABA

MEDLINE

1. "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one"[Supplementary Concept] OR olodaterol[Supplementary Concept]
2. "onbrez"[tiab] OR "indacaterol"[All Fields] OR "olodaterol"[tiab] OR "Striverdi Respimat"[tiab] OR
"BI-1744 CL"[tiab] OR "vilanterol"[tiab]
3. "indans/adverse effects"[Mesh Terms] OR "indans/pharmacology"[Mesh Terms] OR
"indans/therapeutic use"[Mesh Terms] OR "quinolones/adverse effects"[Mesh Terms] OR
"quinolones/pharmacology"[Mesh Terms] OR "quinolones/therapeutic use"[Mesh Terms]
4. "bronchodilator agents/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "bronchodilator
agents/pharmacology"[Mesh Terms] OR "bronchodilator agents/therapeutic use"[Mesh
Terms]
5. "adrenergic beta-2 receptor agonists/administration and dosage"[Mesh Terms] OR
"adrenergic
beta-2 receptor agonists/pharmacology"[Mesh Terms] OR "adrenergic beta-2 receptor
agonists/therapeutic use"[Mesh Terms]
6. "Formoterol Fumarate"[mesh] OR "Salmeterol Xinafoate"[mesh] OR ("formoterol"[tiab]
OR
Salmetero[tiab] OR Serevent[tiab] OR Xinafoate[tiab] OR Oxis[tiab] OR Foradil[tiab] OR
"Formoterol
Fumarate"[tiab])

7. 1-5/OR

8. #7 NOT (#6)

EMBASE

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

COCHRANE

1. (onbrez):ti,ab,kw OR (indacaterol):ti,ab,kw

2. adrenergic beta-2 receptor agonists

3. #1 OR #2

PDE4 Inhibitor

MEDLINE

1. ("Phosphodiesterase 4 Inhibitors "[Mesh])

2. ("Roflumilast" [Supplementary Concept])

3. "Phosphodiesterase 4 Inhibitors"[tiab] OR "PDE4 inhibitor"[tiab] OR "roflumilast"[tiab]
OR

"daxas"[tiab]

4. 1-3/ OR

EMBASE

1. 'phosphodiesterase iv inhibitor'/de OR 'roflumilast'/exp

2. 'phosphodiesterase iv inhibitor':ab,ti OR 'roflumilast':ab,ti OR 'pde 4 inhibitor':ab,ti OR
'daxas':ab,ti

3. 1 OR 2

COCHRANE

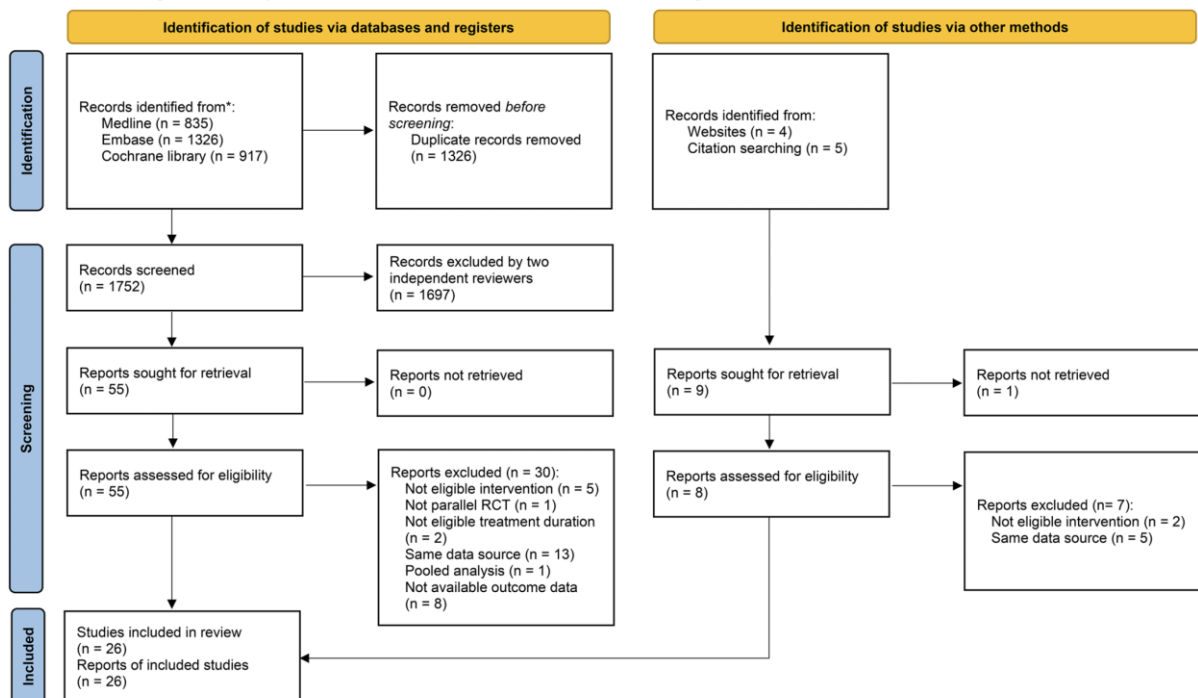
1. MeSH descriptor Phosphodiesterase 4 Inhibitors explode all trees

2. (phosphodiesterase 4 inhibitor):ab,ti,kw or (PDE 4 inhibitor):ab,ti,kw or
(roflumilast):ab,ti,kw or

(daxas):ab,ti,kw

3. 1 OR 2

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources

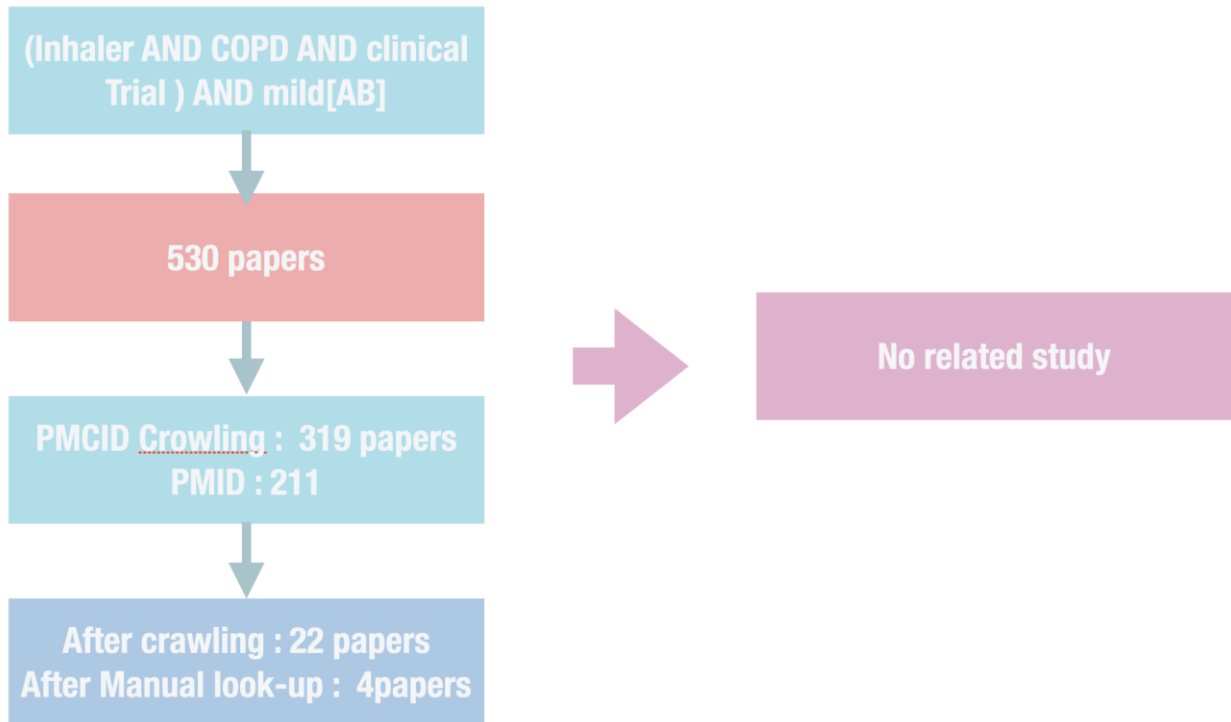


*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.




From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Low-risk Group in COPD

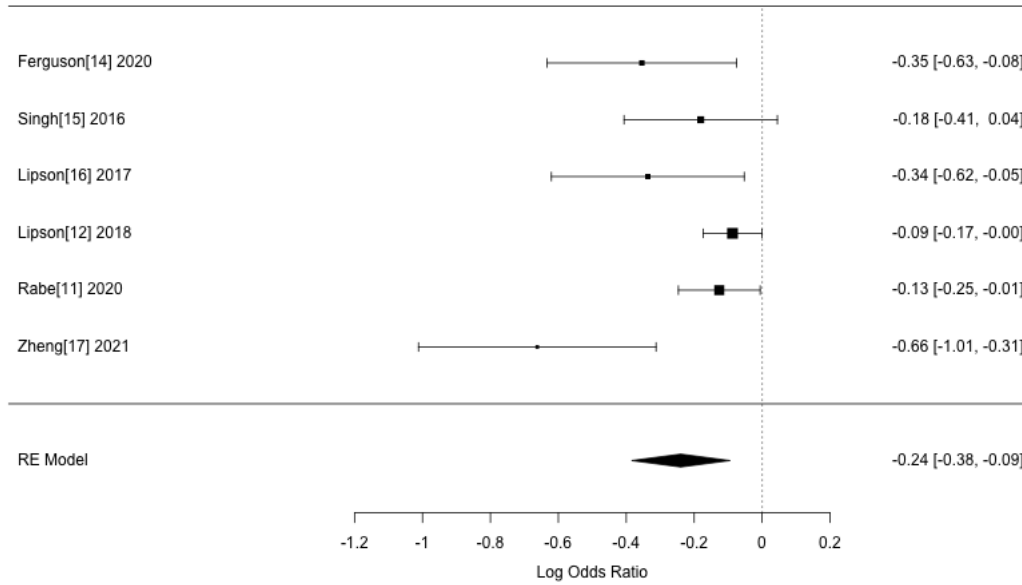


		Risk of bias domains						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Study	Lee_2016	⊖	⊖	⊗	⊗	+	+	⊕
	Welte_2009	+	⊖	+	+	+	+	⊕
	Cazzola_2007	+	⊖	+	+	+	⊖	⊕
	Hanania_2012	⊖	⊖	+	+	+	+	⊕
	Jung_2012	+	⊖	+	+	+	⊖	⊕
	Frith_2015	+	+	⊗	+	+	+	⊖
	Lipson_2017	⊖	⊖	+	+	+	⊖	⊕
	Siler_2015	+	⊖	+	+	+	+	⊕
	Siler_2016	+	+	+	+	+	+	⊕
	Vestbo_2017	+	+	+	+	+	+	⊕
	Papi_2018	+	+	+	+	+	+	⊕
	Lipson_2018	+	+	+	+	+	+	⊕
	Chapman_2018	+	+	+	+	+	+	⊕
	Ferguson_2018	+	+	+	+	+	+	⊕
	Aaron_2007	+	+	+	+	+	+	⊕
	Zhao_2018	+	⊖	⊗	⊗	+	+	⊕
	Magnussen_2014	+	+	+	+	+	+	⊕
	Zheng_2021	+	+	+	+	+	+	⊕
Bansal_2021	+	+	+	+	+	+	⊕	
Rabe_2020	⊖	⊖	+	+	+	+	⊕	

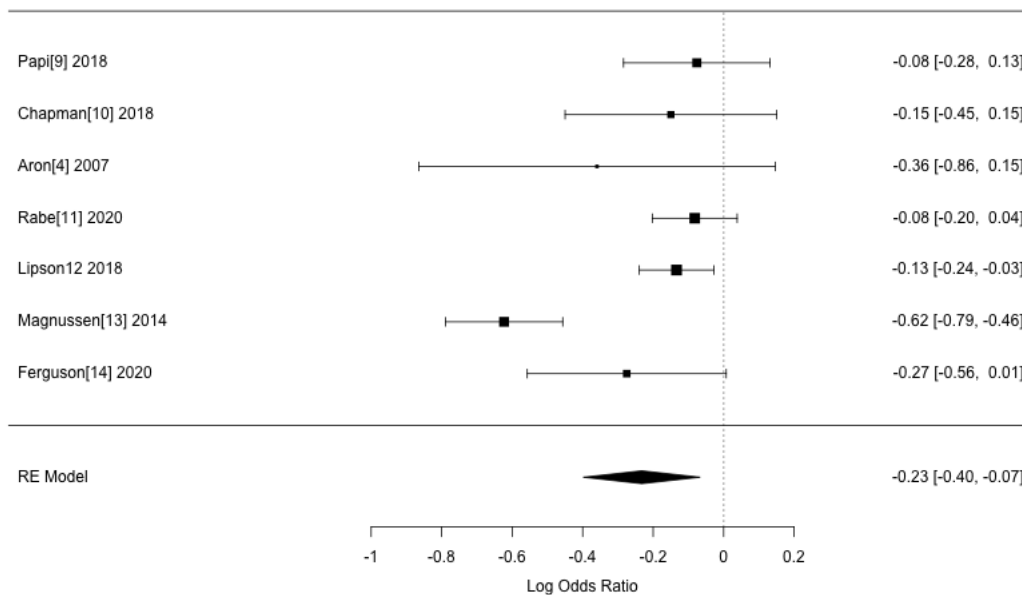
D1: Random sequence generation (selection bias)
 D2: Allocation concealment (selection bias)
 D3: Blinding of participants and personnel (performance bias)
 All outcomes
 D4: Blinding of outcome assessment (detection bias)
 All outcomes
 D5: Incomplete outcome data (attrition bias)
 All outcomes
 D6: Selective reporting (reporting bias)
 D7: Other bias (Conflict of interest, Limitation of Study design, publication bias)

Judgement
 High
 Unclear
 Low

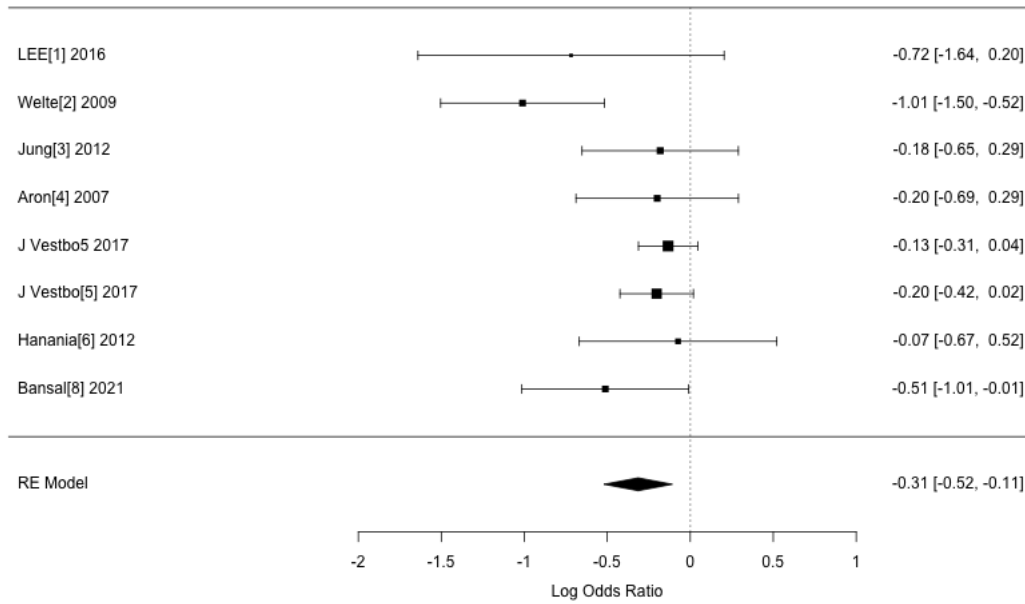
Meta-Analysis Forest Plot of ICS_LABA Acute exacerbation
Triple therapy vs. ICS_LABA



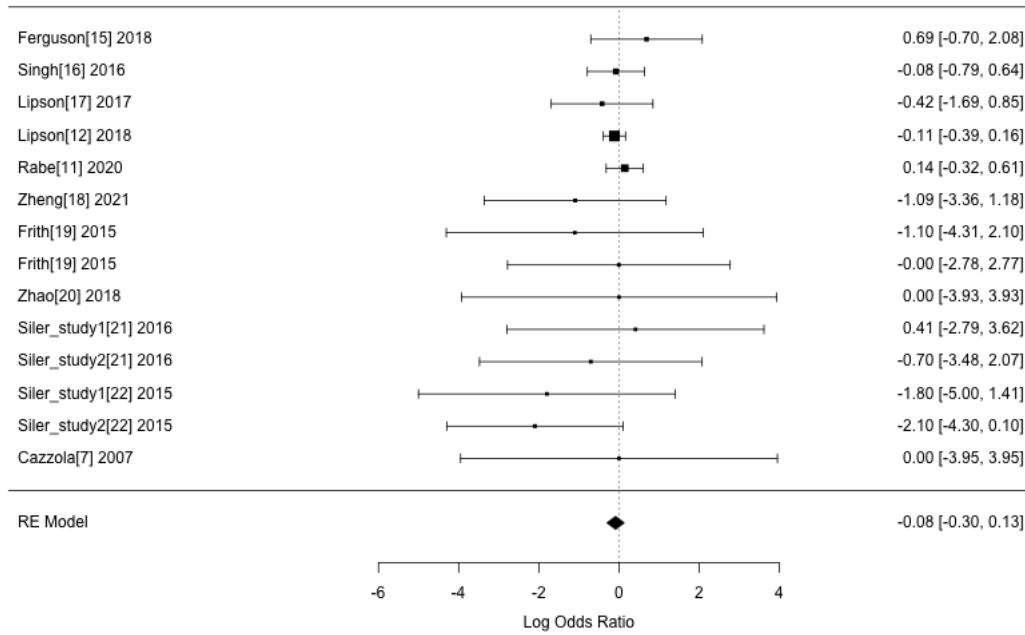
Meta-Analysis Forest Plot of LABA_LAMA Acute exacerbation
Triple therapy vs. LABA_LAMA



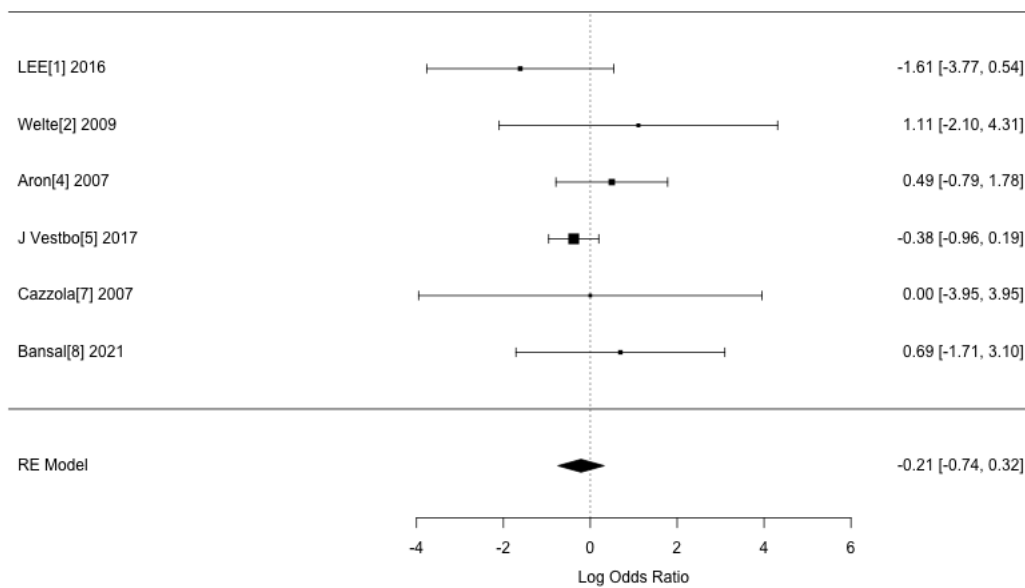
Meta-Analysis Forest Plot of LAMA Acute exacerbation
Triple therapy vs.LAMA



Meta-Analysis Forest Plot of ICS_LABA Mortality
Triple therapy vs.ICS_LABA



Meta-Analysis Forest Plot of LAMA Mortality
Triple therapy vs.LAMA



Meta-Analysis Forest Plot of LABA_LAMA Mortality
Triple therapy vs.LABA_LAMA

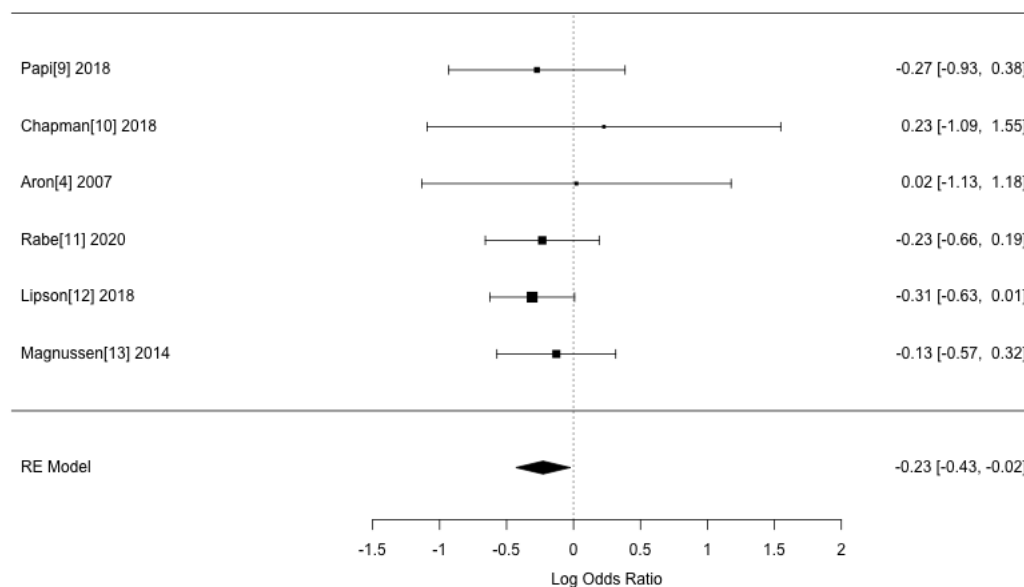


Table. Articles used in the analysis

No. in the analysis	First author	Year	Journal	Title	Reference No.
1	Lee	2016	<i>Respirology</i>	Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia	925
2	Welte	2009	<i>Am. J. Respir. Crit. Care Med</i>	Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	926
3	Jung	2012	<i>Respir. Med</i>	Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: A randomized controlled study	927
4	Aaron	2007	<i>Ann. Intern. Med</i>	Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	928
5	Vestbo	2017	<i>The Lancet</i>	Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting	185

				muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial	
6	Hanania	2012	<i>Respir. Med</i>	Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD	929
7	Cazzola	2007	<i>Pulm. Pharmacol. Ther</i>	A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD	930
8	Bansal	2021	<i>Npj Prim. Care Respir. Med</i>	Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD	931
9	Papi	2018	<i>The Lancet</i>	Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial	184
10	Chapman	2018	<i>Am. J. Respir. Crit. Care Med</i>	Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial	314
11	Rabe	2020	<i>N. Engl. J. Med</i>	Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD	352
12	Lipson	2018	<i>N. Engl. J. Med</i>	Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD	181
13	Magnussen	2014	<i>N. Engl. J. Med</i>	Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD	347
14	Ferguson	2020	<i>Respir. Res</i>	Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials	932
15	Singh	2016	<i>The Lancet</i>	Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial	933
16	Lipson	2017	<i>Am. J. Respir. Crit. Care Med</i>	FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	934

17	Zheng	2021	<i>Respir. Res</i>	Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial	935
18	Ferguson	2018	<i>Lancet Respir. Med</i>	Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial	936
19	Frith	2015	<i>Thorax</i>	Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study—a randomised controlled trial	937
20	Zhao	2018	<i>Exp. Ther. Med</i>	Efficacy and safety of tiotropium bromide combined with budesonide/formoterol in the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	938
21	Siler	2016	<i>COPD</i>	A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, -Double-Blind Studies	939
22	Siler	2015	<i>Respir. Med</i>	Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies	940

참고문헌

181. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
184. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
185. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
314. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39.
347. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
352. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
925. Lee SD, Xie CM, Yunus F, Itoh Y, Ling X, Yu WC, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology* 2016;21:119-27.
926. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, 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;180:741-50.
927. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012;106:382-9.
928. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
929. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012;106:91-101.
930. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:556-

- 61.
931. Bansal S, Anderson M, Anzueto A, Brown N, Compton C, Corbridge TC, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD. *NPJ Prim Care Respir Med* 2021;31:29.
932. Ferguson GT, Brown N, Compton C, Corbridge TC, Dorais K, Fogarty C, et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res* 2020;21:131.
933. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
934. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:438-46.
935. Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, et al. Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial. *Respir Res* 2021;22:90.
936. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
937. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-27.
938. Zhao D, Ling C, Guo Q, Jin J, Xu H. Efficacy and safety of tiotropium bromide combined with budesonide/formoterol in the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med* 2018;16:4578-84.
939. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016;13:1-10.
940. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med* 2015;109:1155-63.

9단원. 부록

I. COVID-19와 COPD

1. 서론

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)의 감염에 의해 발생하는 coronavirus disease 2019 (COVID-19)는 세계적인 유행으로 COPD 환자에서 직·간접적인 영향을 미쳤다. COVID-19의 임상 양상은 무증상 또는 상기도 증상만 동반하는 경증에서부터 급성호흡부전으로 진행하여 사망에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다. COPD가 동반된 환자에서는 COVID-19 발생시 중증으로 진행할 위험이 더 높기 때문에 방역 수칙 준수와 함께 호흡기 증상 변화가 있을 때 신속한 검사 및 치료가 필요하다.

2. COPD환자에서 COVID-19 발생의 위험과 예후

1) COVID-19 발생 위험

SARS-CoV-2는 숙주 세포의 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)에 부착하여 침투하는 것으로 알려져 있는데, COPD 환자에서는 소기도 상피세포에 ACE2 발현이 증가되어 있어^{941, 942} COVID-19 발생 위험이 높을 수 있다는 우려가 있었다. 또 COPD 환자들은 호흡기바이러스 감염에 취약하고 일반적으로 고령인 경우가 많다는 점 때문에도 COVID-19 발생 위험 증가가 예상되었다⁹⁴³. 그러나 현재까지의 연구 결과를 보면 COPD 환자에서 COVID-19 발생 위험이 건강한 일반인에 비해 더 높다는 근거는 부족하다^{11, 944, 945}. COVID-19 범유행 초기 중국에서 COVID-19로 인해 입원한 환자들 중 COPD를 동반한 환자 비율은 일반 인구에서의 COPD 유병률에 비해 낮은 것으로 보고되었다^{946, 947}. 또한 16개 국가별로 COVID-19 환자에서 COPD 유병률을 조사한 보고서도 COPD 환자에서 COVID-19의 발생이 증가한다는 근거는 뚜렷하지 않았다^{945, 948}. COVID-19로 진단된 환자들의 기저 질환 중 COPD가 특히 많은 것은 아니라는 보고들을 바탕으로 COPD 자체가 COVID-19 발생 위험을 증가시키는 것은 아니라는 근거로 생각할 수 있다. 하지만 COVID-19 대유행이 지속됨에 따라 전체 감염자 수가 증가하였고 따라서 COVID-19에 의해 영향을 받은 COPD 환자 역시 증가하였다.

2) COVID-19 예후

COPD 환자에서 COVID-19 발생률 증가와 관련은 없다고 여겨지는 데 반해 COVID-19로 인한 입원, ICU 입실, 기계 환기 및 사망의 위험이 유의하게 높아 예후가 나쁜 것으로 보고되었다^{947, 949-952}. 중국에서 1590명의 환자를 대상으로 조사한 결과에 따르면 나이, 흡연 여부를 보정하고서도

COPD는 중증 COVID-19 발생의 위험의 독립적인 위험 인자였다(adjusted odds ratio 2.68; 95% CI 1.42-5.05)⁹⁴⁷. 영국에서 시행된 연구에 따르면 COPD 환자의 경우 COVID-19에 의한 입원 위험이 1.54배(95% CI 1.45-1.63), 사망의 위험이 1.54배(95% CI 1.42-1.67) 높았다⁹⁵⁰. 또 다른 문헌에서는 ICU 입실의 위험이 1.28배(95% CI, 1.08-1.51), 사망의 위험이 1.51배(95% CI 1.37-1.65) 높음을 보고하였다⁹⁴⁸. 일부 메타분석에서는 중증 COVID-19의 발생, 즉 급성호흡부전 또는 ICU 입실의 위험이 COPD 환자에서는 약 4~5배 이상으로 높다고 보고하였다^{949, 953}. COPD 환자는 기류 제한으로 인해 폐기능이 낮고, 흡기예비능과 폐확산능도 감소되어 있어 COVID-19에 의한 병적상태를 보상하는 능력이 저하되어 있다⁹⁴⁴. 또한 COVID-19 범유행 시기 의료기관 및 치료 접근성의 감소, 불충분한 자가관리 등도 불량한 예후의 원인으로 제기된다⁹⁵⁴.

3. COVID-19 예방을 위한 권고사항

1) 일반 지침

COPD 환자는 COVID-19 유행 시 감염 예방을 위한 기본 수칙을 지켜야 한다. 즉 많은 사람이 모이는 장소를 피하고 손위생을 지키는 등 예방수칙을 준수한다. 감염 전파 차단을 위해 외출 시에는 마스크를 착용한다⁹⁵⁵. COVID-19 감염이 의심되면 조기에 적절한 검사와 진료를 받아야 한다. 흡연은 중증 COVID-19로 진행할 위험과 연관된 것으로 보고되어 반드시 금연하도록 한다⁹⁵⁶. 불안장애 및 우울증은 COPD 환자에서 흔하게 동반되는 질환인데 COVID-19 유행 시기에 사회적 거리두기와 고립으로 인하여 불안과 우울 증상이 악화될 우려가 있어 정서적 지지가 필요하다. 방역 지침의 허가 범위 내에서 적절한 신체활동을 유지하도록 한다^{957, 958}.

2) 백신 접종

COVID-19 백신은 SARS-CoV-2 감염과 중증 COVID-19 발생을 효과적으로 예방할 수 있음이 밝혀져 있으며 이러한 효과는 COPD를 포함한 만성 기도질환 환자 들에서도 적용된다⁵⁶⁸. 따라서 COVID-19 백신을 권장 일정에 맞추어 접종하도록 한다. COPD 환자에서 COVID-19 백신 부작용의 위험이 더 높다는 근거는 없으며, 오히려 백신 접종으로 얻을 수 있는 이득이 건강한 일반인 보다 크다고 할 수 있다^{959, 960}.

4. COVID-19 유행 시기 COPD 치료

1) 흡입 기관지확장제와 네블라이저

COVID-19 유행 중에도 COPD 환자는 기존 유지하던 치료를 그대로 유지해야 한다. 흡입 기관지확장제와 관련한 COVID-19 연관된 위험성은 보고되지 않았다. COVID-19 유행 상황에서는 네블라이저 사용이 COVID-19를 공기 중의 에어로졸로 만들 수 있는 잠재적 위험이 있다. SARS-CoV-2 바이러스 입자는 공기 중에서 1-3시간 동안 에어로졸로 남아 있을 수 있다⁹⁶¹. 따라서 가급적 네블라이저보다는 스페이서에 정량식 흡입기를 연결하여 기관지확장제를 사용하는 것을 추천한다⁹⁶². 만약 네블라이저 사용이 필요한 경우라면 밀폐된 곳에서 다른 사람에게 전파되지 않도록 주의하

여 사용하도록 한다.

2) 흡입스테로이드

COPD 환자에서 사용하는 약제, 특히 흡입스테로이드가 COVID-19 감염에 미치는 영향에 대해서는 범유행 초기부터 많은 논란이 있었다. 특히 COPD 환자에서 COVID-19 위험성이 높지 않았다는 점에서 흡입스테로이드가 감염을 억제할 수 있을지 의문이 제기되었다⁹⁶³. 실제 일부 실험 연구는 흡입스테로이드 단독 혹은 기관지확장제와의 병합요법이 SARS-CoV-2 증식과 사이토카인 생성을 억제한다고 보고하였다^{964, 965}. 다른 실험 연구에서는 탄력소분해효소로 COPD와 같은 변화를 유도한 쥐의 기도 상피세포와 COPD 환자의 기도 상피세포에 흡입스테로이드를 투여하면 ACE2 발현이 감소한다는 것을 관찰하였다. 이는 흡입스테로이드를 포함한 약물로 치료받는 COPD 환자는 COVID-19에 대한 취약성에 변화가 있을 수 있다는 점을 시사하였다⁹⁶⁶. 하지만 실제 흡입스테로이드 사용에 따른 긍정적 효과를 입증한 임상 연구 결과는 없다.

한편 흡입스테로이드가 면역억제제로 기능하고 COPD 환자에서 폐렴을 증가시킬 수 있다는 위험을 고려하면 COVID-19와 관련된 위험성도 제기할 수 있다⁹⁶⁷. 영국의 대규모 관찰연구에서는 기존에 흡입스테로이드를 포함한 제제를 사용하던 COPD 환자에서 COVID-19 관련 사망이 증가한 것으로 보고하였다⁹⁶⁸. 하지만 이러한 위험의 증가는 흡입스테로이드 자체의 영향보다는 흡입스테로이드를 필요로 하는 기저 질환 중증도의 차이 및 교란 변수 영향일 가능성이 있어 해석에 주의가 필요하다. 결론적으로 현재까지의 연구 결과를 종합하면 COVID-19에서 흡입스테로이드와 관련된 확실한 이득이나 위험성은 입증되지 않았다⁹⁶⁹. 따라서 COVID-19 유행 시 COPD 환자에서 흡입스테로이드를 새로 추가하거나 중단할 근거는 없다. 기존에 흡입스테로이드를 포함한 약물을 사용하던 COPD 환자라면 악화 예방 및 증상 조절을 위해 그대로 약물을 유지하는 것이 필요하다⁹⁷⁰.

3) 호흡재활

호흡재활은 COPD 환자에서 호흡곤란, 운동능력 및 삶의 질을 개선할 수 있는 효과적인 비약물적 치료법이다⁴⁸³. COVID-19 범유행 이전에도 호흡재활은 프로그램 운영 기관 부족, 환자의 이동 및 교통 관련된 문제로 인한 낮은 참여율이 주요 문제였다⁹⁷¹. 따라서 가정 기반 호흡재활 모델 또는 원격의료를 활용한 대안적인 방식이 등장하게 되었다. 만성 호흡기 질환 환자에서 이러한 원격 호흡재활 프로그램은 전통적인 센터 기반 호흡재활과 비교하여 비슷한 수준의 성적을 낼 수 있는 것으로 보고되었다^{522, 971, 972}. COVID-19 유행 시기에는 자가 격리나 병원 방문 제한 등의 방역 조치, 그리고 바이러스 감염에 대한 우려로 인해 호흡재활 프로그램 참여에 제한이 생길 수 있다⁹⁷³. 온라인 화상회의 플랫폼을 사용한 원격 재활 및 운동이 COVID-19 유행 상황에서 COPD 환자에서 신체활동을 유지할 수 있도록 하는 데 도움이 될 가능성이 있다⁹⁷³⁻⁹⁷⁵. 추후 원격 호흡재활의 대상자 선택 및 프로그램 수립, 비용 대비 효과 측면 등에 있어 추가적인 연구가 더 필요하다.

4) 급성악화 관리

COVID-19 자체를 COPD 급성악화로 간주해야 할지에 대해서는 논란이 있다. 전통적인 급성악화의 정의, 즉 치료 변경을 요하는 COPD 증상의 악화라는 측면에서는 COVID-19를 급성악화로 간주할 수도 있고⁹⁴³ COVID-19와 급성악화를 단정적으로 구분하기 어려운 경우도 존재한다. 하지만 COVID-19는 특징적인 영상 및 병리학적 변화를 수반하고 그 임상 경과를 고려할 때 일반적인 COPD 급성악화와는 다른 병태생리기전으로 작동한다고 할 수 있다. 다만 COVID-19가 진단되었다고 해서 동시에 급성악화 동반의 가능성을 완전히 배제할 수는 없으며, 급성악화에 대한 치료 역시 고려되어야 한다.

COVID-19 범유행 시기에 COPD 급성악화 발생율은 전세계적으로 현저히 감소하였다^{751, 976}. 13개 연구의 메타분석에 따르면 범유행 기간 동안 COPD 급성악화로 입원하는 환자는 약 50%로 감소하였다⁹⁷⁷. COVID-19 전파 예방을 위한 사회적 거리두기 및 개인보호장구 착용, 호흡기바이러스에의 노출 감소 등이 급성악화 예방에 도움이 된 것으로 여겨진다^{978, 979}. COVID-19 유행 중이라도 COPD 급성악화가 발생하는 경우 치료가 지연되어서는 안 되며 병원 방문이 제한적인 시기의 자가관리에 대한 교육이 필요하다. 또한 전신 스테로이드 사용에 의한 COVID-19의 추가적인 감염 위험성이나 합병증에 대한 근거는 없으므로 급성악화에서 전신 스테로이드를 사용할 수 있다.

5. COPD 환자에서 COVID-19 치료

1) 일반 지침

COVID-19 감염 시 COPD 환자 특이적인 치료에 대한 데이터는 없기 때문에 COPD가 없는 환자와 동일하게 치료한다. COVID-19 감염 상황에서도 원래 유지하던 약물치료(예: 기관지확장제)를 중단하지 않아야 한다. 흡입스테로이드가 포함되어 있는 약물로 조절하던 환자라면 흡입스테로이드를 중단하지 않도록 한다. 급성 악화가 동반된 경우, 항생제 그리고/또는 전신 스테로이드를 사용한다.

2) 전신 스테로이드

2021년 발표된 RECOVERY 연구는 COVID-19로 입원한 환자 중 산소 흡입 또는 기계 환기가 필요한 경우 dexamethasone을 투여하는 것이 28일 사망률을 감소시킴을 입증하였다⁹⁸⁰. 따라서 산소 요구량이 있거나 중증 COVID-19가 발생한 경우 전신 스테로이드 사용이 추천된다⁹⁸¹. COPD가 있는 환자에서도 동일한 기준으로 전신 스테로이드를 투여한다.

3) 항바이러스제

COPD 환자는 기저질환자에 해당하므로 COVID-19 치료제로 사용하는 항바이러스제 적응증이 될 수 있다. 각 항바이러스제의 적응증은 다음과 같다.

베클루리주(렘데시비르)

1. 치료제 처방 당시, ①CXR 또는 CT 상 폐렴 소견, ②Room air SpO₂ ≤ 94%, ③산소치료를

시행하는 사람(Low flow, High flow) 중 한 가지 이상을 충족하는 중증 또는 폐렴 환자(※ 인공호흡기, ECMO 치료를 받는 환자 제외)

2. 만 60세 이상 혹은 성인 및 소아(40kg 이상)의 다음 기저질환*을 하나 이상 가진 환자에 해당하는 경증·중등증 환자(※ 증상발생 후 7일 이내이며 산소 치료가 필요하지 않은 환자)

*▲만성 폐질환, ▲고혈압, ▲심혈관계 또는 뇌혈관 질환, ▲당뇨, ▲비만(BMI \geq 30kg/m²), ▲면역 억제 상태 ▲만성 신장애(경증/중등증), ▲만성 간장애, ▲활동성 암, ▲겸상적혈구 질환

팍스로비드(니르마트렐비르 및 리토나비르)

치료제 처방 당시 아래 기준1과 기준2를 충족하는 환자 중 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 환자

기준 1: 만 60세 이상, 만 12세 이상 기저질환자* 또는 면역저하자 **

*▲당뇨, ▲심혈관질환, ▲만성 신장질환, ▲만성 폐질환, ▲체질량지수(BMI) 30kg/m² 이상, ▲신경발달장애 또는 정신질환자

**▲현재 종양 또는 혈액암 치료 중인 자, ▲조혈모세포이식 후 2년 이내 또는 2년이 경과한 경우라도 면역학적합 병증이나 면역학적 치료 중인 자, ▲B세포 면역요법 치료를 받은 지 1년 이내인 자, ▲겸상구빈혈 또는 헤모글로빈증, 지중해빈혈증으로 치료 중인 자, ▲선천 면역결핍증으로 치료 중인 자, ▲폐이식 환자 등

기준 2: 코로나19 증상발생 후 5일 이내(무증상자 제외)에 해당하며 산소치료가 필요하지 않은 환자

라게브리오(몰누피라비르)

치료제 처방 당시, 아래 기준1과 기준2를 충족하는 환자 중 중증으로 진행될 위험이 높은 경증 및 중등증 환자

기준 1: 만 60세 이상, 만 18세 이상 기저질환자* 또는 면역저하자 **

*▲당뇨, ▲심혈관질환, ▲만성 신장질환, ▲만성 폐질환, ▲체질량지수(BMI) 30kg/m² 이상, ▲신경발달장애 또는 정신질환자

**▲현재 종양 또는 혈액암 치료 중인 자, ▲조혈모세포이식 후 2년 이내 또는 2년이 경과한 경우라도 면역학적합 병증이나 면역학적 치료 중인 자, ▲B세포 면역요법 치료를 받은지 1년 이내인 자, ▲겸상구빈혈 또는 헤모글로빈증, 지중해빈혈증으로 치료 중인 자, ▲선천 면역결핍증으로 치료 중인 자, ▲폐이식 환자 등

기준 2: 코로나19 증상발생 후 5일 이내(무증상자 제외)에 해당하며, 산소치료가 필요하지 않은 환자, 다른 코로나19 치료제를 사용할 수 없거나 다른 코로나 치료제가 임상적으로 적절하지 않은 환자

4) 산소 요법 및 환기 보조

호흡부전 증상을 보이는 환자는 동맥혈액가스 검사를 받아야 하며 저산소증과 과탄산혈증 여부를 확인해야 한다. 저산소증이 있는 경우 산소 공급을 위해 적절한 산소 투여 방법을 선택한다. 일반 산소공급으로 산소포화도를 유지하기 어려운 경우 고유량 비강캐놀라를 이용하여 산소를 투여한다^{982, 983}. 고유량 비강캐놀라를 통한 산소 투여는 급성 저산소성 호흡부전이 있는 COVID-19 환자에서 효과적인 치료로 보고되었으며⁹⁸⁴ 특히 COPD가 동반된 환자에서는 호흡노력 감소에 도움이 될 수 있다⁹⁸⁵. 다만 고유량 비강캐놀라의 무분별한 적용은 기관 삽관이 필요한 환자에서 적절한 치료 시기를 늦출 위험이 있으므로 지속적 모니터링을 통해 환자 호전 여부를 감시하고 평

가한다. 과탄산혈증 호흡부전이 동반된 COPD 환자에서는 비침습적양압환기를 고려해야 한다^{982, 983}.

II. 폐활량측정법

1. 서론

1994년 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서 폐기능검사의 실시 지침을 제시한 이후, 임상에서 시행하는 폐기능검사는 이 지침을 따라 시행하였으나, 2005년에 미국흉부학회와 유럽호흡기학회(European Respiratory Society: ERS)에서 폐기능검사의 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 폐기능검사 수치들을 측정하는 기계이다. 폐활량을 정확하게 측정하고 판독하기 위해서는 표준화된 폐활량계를 사용해야 한다. 기류제한 여부만 확인하기 위해서는 forced vital capacity maneuver만을 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, 폐기능검사를 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 있다. 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 폐기능검사를 반복 시행하여, 재현성이 있는지를 확인하고, 제대로 된 검사수치 중 가장 큰 값을 택하여 보고한다. 예를 들면, 노력성 호기법에 의한 폐활량 측정은 제대로 된 검사를 최소 3회 이상 얻을 때까지 최대 8회까지 시행하는데, 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 있는 것이 좋다.

3. 폐기능검사를 시행할 때 일반적으로 고려해야 할 사항

1) 금기증

일부환자에서 폐기능검사 중 신체적인 큰 노력이 필요하다. 따라서 17개월이내에 심근경색이 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: 검사기 표면의 오염에 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(피검자)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 검사하는 경우에는 호기시에만 공기가 통과하고, 들이 마시지 않기 때문에 마우스피스만 새것으로 교환하면 된다.

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

③ 객혈을 하거나 구강에 병변이 있는 경우: 객혈 환자 혹은 구강 점막에 상처가 있거나, 잇몸 출혈이 있는 환자들은 특히 조심하여야 한다. 튜브나 밸브는 다시 사용하기 전에 소독해야 하며, 폐기능검사기 내부는 공인된 혈-감염 오염제거약제를 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 권장한다⁹⁸⁶.

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).

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

(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 경우나 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.
 - 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 세계 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 method 라고 한다. 만약 일회용 필터를 사용하지 않을 경우에는 감염 방지를 위해 open circuit method로 검사를 시행해야 한다.

① 폐활량측정(Closed circuit method)

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

② 폐활량측정(Open circuit method)

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

2) 폐활량측정의 정도관리

(1) 적합성의 평가(within-maneuver evaluation): 검사 시작 적합성의 판정기준으로 외삽용적(volume of extrapolation)을 측정하는데 FVC의 5% 미만이거나, 절대값으로는 0.15 liter 미만이어야 한다. 외삽용적은 그림 1과 같은 방법으로 측정한다. 그러나 그래프를 보고 계산을 하는 것이 불가능하기 때문에, 실제로는 폐활량계에서 자동으로 계산되고, 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 오류가 없어야 한다. 호기 첫 1초 사이에 기침을 하면 FEV₁의 값은 신뢰할 수 없다.

(2) 재현성의 평가(between maneuver 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

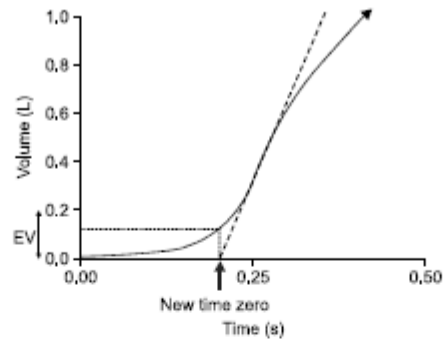


그림 1. 외삽용적(Volume of extrapolation: EV)의 측정법.

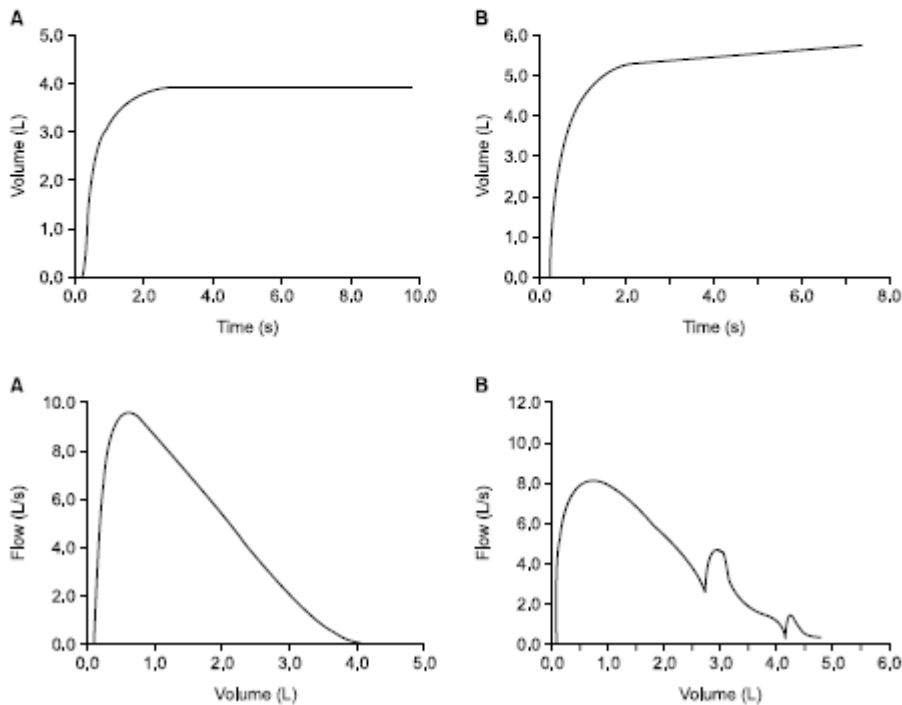


그림 2. (A) 적합한 검사. (B) 기침으로 인해 부적합한 검사.

① 적합성의 판정기준(within-maneuver 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.

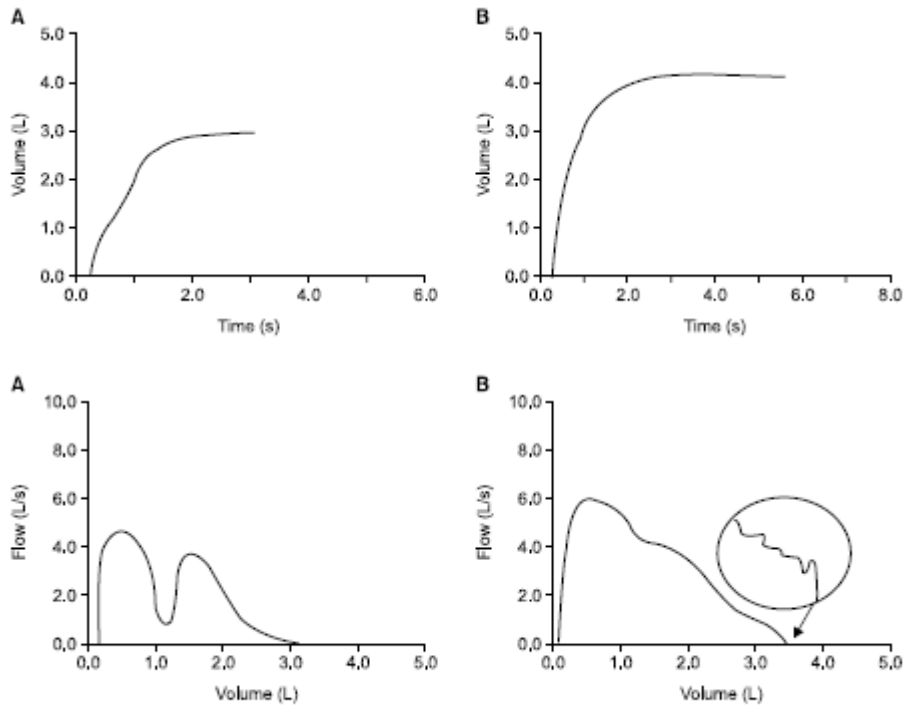


그림 3. (A) 협조가 안 되서 부적합한 검사. (B) 성대가 닫혀 부적합한 검사.

- 다음과 같은 오류가 없어야 한다.
- 호기 1초 이내에 기침을 하는 경우(그림 2B)
- 검사 시 흡기와 호기를 최대한도로 하지 않은 경우(그림 3A)
- 측정결과와 영향을 미칠 수 있는 성대의 폐쇄(그림 3B)
- 호기 시 공기가 새는 경우(그림 4A)
- 마우스피스가 막힌 경우

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

- FVC의 최대값과 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 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 최초 검사치 보다 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 기관지확장제검사(기도가역성검사)의 시행법: 숨을 끝까지 내쉰 후 살부타몰(salbutamol) 100 μ g을 흡입 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 폐활량을 측정한다^{154, 155}.

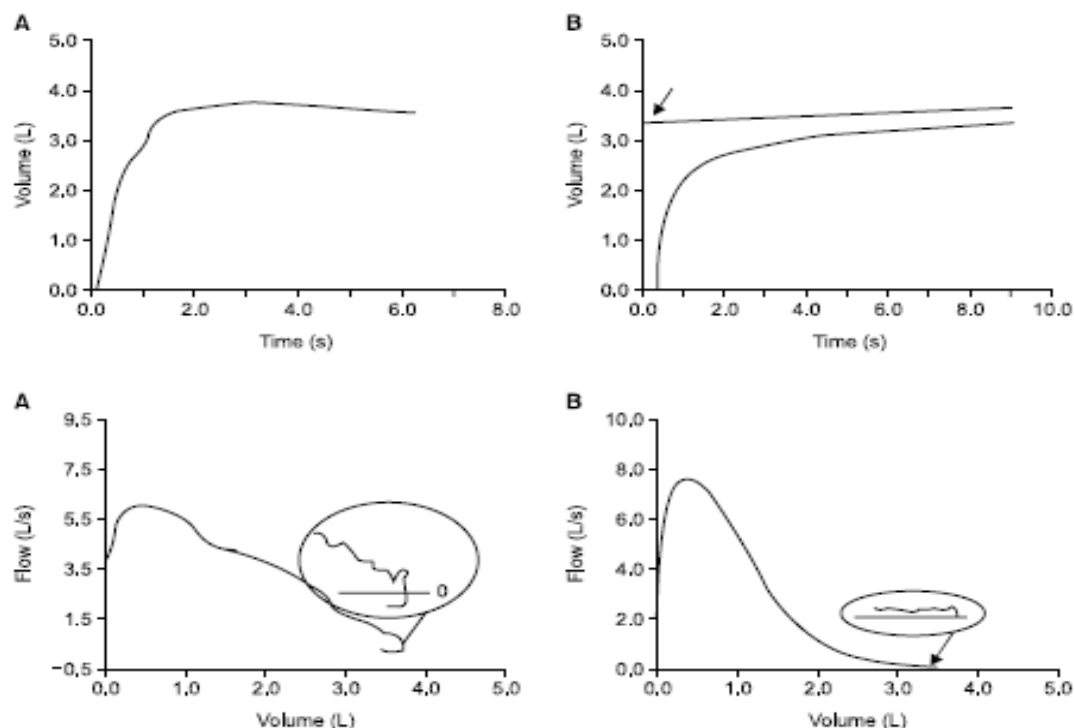


그림 4. (A) 공기의 누출로 인해 부적합한 검사. (B) 경한 기류제한(적합한 검사).

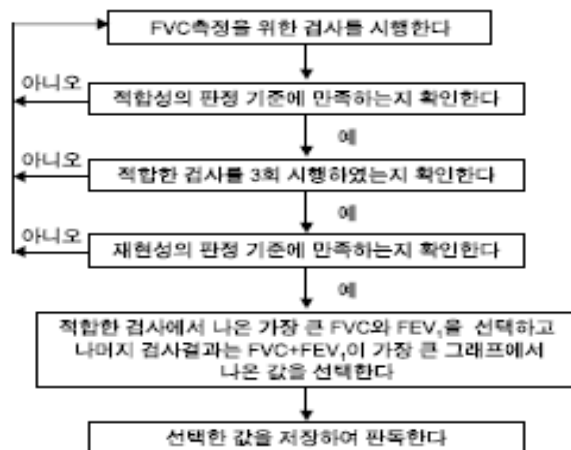


그림 5. 폐활량 검사의 시행 방법과 결과 저장.

III. FVC에 대한 FEV₆의 대체

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.





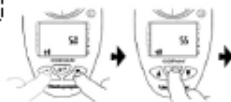

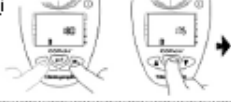

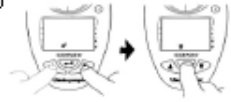
2. FEV₁/FEV₆

기도폐쇄를 진단하는 기준은 FEV₁/FVC<0.7를 보통 사용한다. 이 때, FEV₁/FVC<0.7 대신 FEV₁/FEV₆<0.73로 대체하여 사용할 수 있다. FEV₆는 6초 동안의 최대 노력날숨량을 나타내는 지표로서 FVC를 대체할 수 있는 것으로 알려져 있다. 우리나라 65세 이상의 노인 환자 353명을 대상으로 FEV₁/FVC < 70%를 기준으로 FEV₁/FEV₆ < 70%의 기도폐쇄성질환 진단율을 분석한 결과 91.4%의 민감도와 100%의 특이도를 나타냈다⁹⁸⁷. 국외 자료에 따르면, FEV₁/FEV₆를 이용하여 기도 폐쇄를 측정 한 메타분석 결과, 89%의 민감도와 98%의 특이도의 검사 결과를 보여주었다⁹⁸⁸. 또한, FEV₁과 FEV₆ 검사의 재현성을 비교해본 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 나왔다⁹⁸⁹.

FEV₁/FEV₆를 이용하여 기도 폐쇄 여부를 진단하는 기준에 대한 연구로는, 벨기에에서 11,676명을 대상으로 진행했던 연구 결과 73%를 기준으로 했을 때 94.4%의 민감도와 93.3%의 특이도를 나타냈다⁹⁹⁰. 노르웨이에서 3,878명의 60세 이상 노인 인구를 대상으로 진행했던 연구에서는 89%의 민감도와 97%의 특이도를 보였다⁹⁹¹. 또한, 2,917명의 일본인을 대상으로 했던 연구에서는 72.4%를 기준으로 했을 때 96.1%의 민감도와 96.1%의 특이도를 나타냈다⁹⁹².

기존 문헌들을 참고하여 우리나라에서도 73%를 기준으로 기도폐쇄를 정의하였다. 참고로 연구 대상이 진료실 환자와는 다르지만 지역사회 40세 이상 한국인 약 15만명에 대하여 수행한 전국 국민건강영양조사 연구 결과가 있다(참고문헌 정경수 등. Int J COPD 2016). FEV₁/FEV₆<0.75를 사용하여 기도폐쇄를 진단하면 FEV₁/FVC<0.7의 표준기준(gold standard)과 비교하여 민감도 93.8% 그리고 특이도 94.8%를 보였다. 단, FEV₁/FEV₆ 값이 0.70~0.75에서는 위양성이 나올 수 있어 주의해야 한다⁹⁹³.

IV. COPD-6 사용방법

	<p>기계의 뒷면 덮개를 열고 AAA 배터리 2개를 장착한다.</p>		<p>단방향 종이 마우스피스를 끼운다</p>
	<p>전원 스위치를 2초가량 누른다.</p>		<p>호흡을 고른다음 마우스피스를 입에 넣고 입술로 공기가 새어 나가지 않도록 마우스피스를 조인다, 6초간 가능한 최대한, 빨리 호흡을 내뿜는다, 총 3회 반복한다.</p>
	<p>▼▲를 이용하여 나이를 입력하고 ↓으로 확정한다</p>		<p>3회의 시도 중 가장 좋은 테스트 결과를 표시하여 이를 확인 하기위해 ↓를 누른다</p>
	<p>▼▲를 이용하여 심장을 입력하고 ↓으로 확정한다</p>		<p>↓를 누르면 FEV₁, FEV₀, FEV₁/FEV₀, 페나이 순서로 결과가 나타난다.</p>
	<p>▼▲를 이용하여 성별 입력하고 ↓으로 확정한다</p>		

V. 호흡기장애 판정기준

1. 장애진단기관 및 전문의

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

2. 진료기록 등의 확인

장애진단을 하는 전문의는 원인질환 등에 대하여 1년 이상의 충분한 치료 후에도 장애가 고착되었음을 정기적 가슴X선 소견, 폐기능검사, 동맥혈기체분석 검사 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 행해지지 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 가슴X선 촬영, ③ 폐기능검사, ④ 동맥혈기체분석 검사 등에 의한 객관적인 검사소견이 있어야 하며, 이밖에 필요한 경우 호흡기질환에 따라 가슴 CT, 기관지내시경, 운동부하 폐기능검사, 폐 환기-관류 동위원소 검사, 폐동맥 촬영술 등을 시행하여 정확한 진단을 하여야 한다.





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


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



(1) 폐기능검사는 기관지확장제 반응검사에 양성인 경우(예를 들어 기관지확장제로 FEV₁이 12% 이상의 증가를 보이는 경우) 3개월 이상의 적극적인 치료 후 다시 평가한다.

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



VI. COPD 치료 약제




성분명	상품명	제형	용량/단위	용법	부작용	참고사항	사진
흡입속효성베타-2작용제							
Salbutamol (Albuterol)	벤토린 에보할러	흡입제 (MDI)	100 µg/puff 200 puffs/ea	1회 1~2 puffs씩 1일 4회 흡입(1일 최대 8 puffs)	구강·인후 자극감, 기침, 폐질환, 기관지염, 후두염, 천명, 쉼 목소리, 인두염, 비충혈, 구강 인두 건조감, 두통, 진전, 신경과민, 졸음, 어지러움, 불면, 불안, 흥분, 운동과잉,	급기 본 약제 혹은 교감신경흥분성 아민류 과민증, 비후성 심근병증	
	벤토린 네블	흡입액	2.5 mg/2.5 mL 2.5 mL/Amp	1회 5~10 mL를 4~6시간 간격으로 분무기를 이용하여 흡입	심계항진, 빈맥, 혈압변동, 협심증, 부정맥, 말초혈관이완, 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 구내염, 미각이상, 설사, 두드러기, 발진, 혈관부종, 기관지경련, 구강인두부종, 저혈압, 허탈, 중증의 저칼륨혈증, 근육통, 근육경련, 근육경축, 드물게 근육 긴장감		
	벤토린 흡입액	흡입액	5 mg/mL 20 mL/병	용액 0.5~1 mL를 최종 용적이 2~4 mL가 되도록 생리 식염수로 희석한 후, 1일 4회 분무기를 이용하여 흡입	심계항진, 빈맥, 혈압변동, 협심증, 부정맥, 말초혈관이완, 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 구내염, 미각이상, 설사, 두드러기, 발진, 혈관부종, 기관지경련, 구강인두부종, 저혈압, 허탈, 중증의 저칼륨혈증, 근육통, 근육경련, 근육경축, 드물게 근육 긴장감	신중투여 감상선기능 항진증, 고혈압, 심부전증, 부정맥 등 심질환, 당뇨병, 경련질환	
흡입24시간지속성베타-2작용제							
Indacaterol	온브리즈 브리즈헬러	캡슐	150 µg/C 300 µg/C 30 C/ea	1일 1회 1캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입	비인두염, 상기도 감염, 부비동염, 당뇨병 및 고혈당증, 두통,	급기 본제 또는 본제 구성성분 과민증, 유당불내증	




				최대 1일 1회 300µg	감각이상, 허혈성, 심질환, 심방세동, 기침, 인후통, 콧물, 기도울혈, 근육 연축, 말초부종,비심 장 흉통	신중투여 천식, 심혈관성질환. 경련성장애, 감작성 중독증, 베타-2작용제 에 정상적으로 반응하는 자, 저칼륨혈증, 당뇨병	
경구지속성베타-2작용제							
Formoterol	아토크 정 등	정제	20 µg/T 40 µg/T	1회 1~2정을 1일 2회 복용(1일 최대 160µg)	두통, 흥분, 초조, 수면장애, 미각이상, 어지러움증, 심계항진, 빈맥, 드물게 심부정맥, 협심증, QTc간격 연장, 혈압변동, 진전, 때때로 근육경련, 오심, 과민반응(기관 지경축, 피진, 담마진, 소양증), 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증, 고혈당증, 대사성산증, 권태감	급기 본 약제 과민증, 6세 미만	
Procaterol	메프친 정 등	정제	25 µg/T 50 µg/T	임산 프로카테롤로 서 1회 50µg 1일 1회(취침 시) 또는 1일 2회(아침, 취침 시) 경구 투여	빈맥, 드물게 심부정맥, 협심증, QTc간격 연장, 혈압변동, 진전, 때때로 근육경련, 오심, 과민반응(기관 지경축, 피진, 담마진, 소양증), 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증, 고혈당증, 대사성산증, 권태감	신중투여 갑상선중독증, 크롬친화세포증 , 비후성심근병증 , 특발성 대동맥판하부 대동맥 협착증, 중증 고혈압, 동맥류, 중증 순환기계질환, 심실성 부정맥, 당뇨병, 저칼륨혈증, 중증 간경변증 환자, 임부, 수유부	
Bambuterol	밤백 정 등	정제	10 mg/T	1일 1회 1정(10 mg)을 취침 시 경구 투여, 필요시 1~2주 후에 2정(20 mg)으로 증량	빈맥, 드물게 심부정맥, 협심증, QTc간격 연장, 혈압변동, 진전, 때때로 근육경련, 오심, 과민반응(기관 지경축, 피진, 담마진, 소양증), 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증, 고혈당증, 대사성산증, 권태감		
속효성 항콜린제							
Ipratropium	아트로벤트 에어로솔	흡입제 (MDI)	20 µg/puff 15 mL/ea 300 puffs/ea	1회 2 puffs 씩 1일 3~4회 흡입	두통, 진정, 두중감, 어지러움, 피로, 불면, 감각이상, 졸음,	급기 본 약제 또는 아트로핀이나 그 유도체 과민증, 녹내장, 전립선 비대	
	아트로벤트 유디비 흡입액	흡입액	250 µg/mL 1 mL/A	1회 0.4~2.0 mL를 1일			




			500 µg/2 mL 2 mL/A	4회 분무기를 이용하여 흡입	협조장애, 구역, 구도, 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, 아나필락시스 양 반응, 심와부통, 기도 자극 증상, 기관지 수축, 쉰 목소리, 메스꺼움, 부종, 흉통, 안구조절장애, 안구부작용, 노저류	신중투여 방광경 폐쇄, 남성 섬유증	
흡입지속성항콜린제							
Tiotropium	스피리바 핸디헬러(콤비팩, 리필팩)	캡슐	18 µg/C 30 C/ea	1일 1회 매일 같은 시간에 1 캡슐을 핸디헬러에 장착하여 흡입(복용금 지)	구강건조, 과민반응(혈관 부종, 발진, 두드러기, 소양증), 변비, 빈맥, 심계항진, 심방세동, 모닐리아증, 부비동염, 인두염, 폐노곤란, 노저류, 메스꺼움, 쉰 목소리, 어지러움	금기 본 약제 또는 아트로핀이나 그 유도체 또는 유당과민증 중증의 우유단백질 알레르기 환자	
	스피리바 레스피맷	흡입액(레스피맷 흡입기를 이용)	레스피맷 흡입기에서 2번 분사되는 용량이 1회 약물 용량임. 5 µg/dose 60 doses/ea	카트리지는 레스피맷 흡입기에만 삽입하여 사용 1일 권장량은 티오토트로피움 으로서 5µg임, 매일	신중투여 협우과속내장, 전립선비대, 또는 방광경 폐쇄, 중등증 또는 중증 신부전, 노저류		


				같은 시간대에 1일 1회 레스피맷 흡입기를 2번 분사하여 투여			
Acclidinium	에클리라 제뉴에어	흡입제 (DPI)	400 µg/dose 60 doses/ea	1회 1 dose 1일 2회 흡입			
Umeclidiniu m	인크루즈 엘립타	흡입제(DPI)	62.5 µg/dose 30 doses/ea	1회 1 dose 1일 1회 흡입			
Glycopyrronium Bromide	씨브리 흡입용캡슐	흡입제(DPI)	50 µg/C 30 C/ea	1회 1 dose 1일 1회 흡입			
흡입지속성항콜린제/지속성베타-2작용제복합제							
Umeclidiniu m/Vilanter ol	아노로 엘립타	흡입제(DPI)	62.5/25 µg/dose 30 doses/ea	1회 1 dose 1일 1회 흡입	흡입 지속성 베타2 작용제의 부작용과 지속성 항콜린제의 부작용 참조	금기 흡입 지속성 베타-2작용제와 흡입 지속성 항콜린제의 금기 참조	
Acclidinium/Formoterol	듀에르클리어 제뉴에어	흡입제(DPI)	400/12 µg/dose 60 doses/ea	1회 1 dose 1일 2회 흡입			
Glycopyrronium/Indacaterol	조터나 브리즈헬러	캡슐	50/110 µg/C 30 C/ea	1일 1회 1캡슐을 브리즈헬러에 장착하여 흡입			
Tiotropium/Olodaterol	바헬바 레스피맷	흡입액(레스피맷 흡입기용)	5 /5 µg / 2 dose 60 doses/ ea	1회 2 dose 1일 1회 흡입		신중투여 흡입 지속성 베타-2 작용제와 흡입 지속성 항콜린제의 금기 참조	
Methylxanthines							
Aminophylline	아미노필린 정 등	정제	100 mg/T	1회 1정을 1일 3~4회 복용	쇼크, 두통, 불면, 중추신경계, 흥분, 어지러움, 불안, 이명,	금기 본 약제 또는 잔틴계 약물 과민증, 위십이지장궤양	
	아미노필린 주 등	주사제	250 mg/10 mL	1일 1~2회 250 mg을			


			10 mL/A	생리식염주사액(또는 포도당 주사액)에 희석하여 5~10분동안 천천히 정맥주사하거나, 1일 250~500 mg을 생리식염수나 포도당액에 희석하여 24시간동안 점적 정맥주사	마비, 경련, 진진, 심망, 혼수, 기외수축, 심계항진, 홍조, 안면창백, 빈맥, 부정맥, 구역, 구토, 식욕부진, 소화불량, 복부팽만감, 위자극, 설사, 복통, 피진, 가려움증, 단백뇨, 혈청요산치 상승, 호흡률 증가, 황문근용해증, CPK 상승, ALT, AST, ALP상승, 부종	신중투여 간질, 감상선기능 항진증, 급성신염, 유소아, 고령자, 심근경색, 비후성 심근병증, 빈맥성 부정맥	
Theophylline	에테오피릴 캡셀 등	캡슐	100 mg/C 200 mg/C	1일 400~600 mg을 2회 분할 복용	아미노필린 참조	아미노필린 참조	
	유니필 서방정 등	정제	200 mg/T 400 mg/T	1회 400 mg을 1일 1회 저녁식후 복용			
Doxofylline	엑시마 정 등	정제	400 mg/T	1회 1정씩 1일 2~3회 투여	구역, 구토, 상복부통증, 소화불량, 가슴쓰림, 두통, 어지럼증, 떨림, 호흡곤란, 빈맥, 기외수축, 자극과민증, 불면증, 과혈당증, 단백뇨	금기 본제 또는 타 잔틴계 유도체 과민증, 급성심근경색, 저혈압, 수유부	
Phosphodiesterase 4 (PDE4) 억제제							
Roflumilast	닥사스 정	정제	500 µg/T	식사와 관계없이 1일 1정	체중감소, 식욕감소, 불면, 두통, 설사, 구역, 복통, 과민반응, 불안, 떨림, 어지러움, 심계항진, 위염, 구토, 위-식도 역류성 질환, 소화불량, 발진, 근육연축	금기 본제 주성분 또는 첨가제 성분 과민증, 중등증 또는 중증 간장애 환자, 중증 면역학적 질환, 급성 감염성 질환, 암화자, 면역억제제 투여중인 자,	

					<p>및 근쇠약, 근육통, 등통증, 권태감, 무력증, 피로, 여성형 유방증, 우울증, 신경과민, 미각이상, 기도 감염(폐렴 제외), 혈변, 변비, 감마글루타밀 전이 효소 상승, 아스파르테이트아미노산전이효소 증가, 두드러기, 혈중 크레아티닌포스포키나제 증가</p>	<p>잠복성 감염, 울혈성심부전, 자살 관념이나 행동과 관련된 우울증, 기왕력자, 갈락토오스불내성, Lapp 유당분해 효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등 유전질환자</p>	
						<p>신중투여 경증 간장애, 저체중, 정신질환 또는 기왕력자, 정신과적 사건을 일으킬 우려가 있는 의약품 투여자</p>	
<p>흡입스테로이드/지속성베타-2작용제 복합제</p>							
Budesonide/Formoterol	심비코트 터부헬러	흡입제(DPI)	160/4.5 µg/dose 60 doses/ea 120 doses/ea	1일 2 doses 1일 2회 흡입	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	<p>금기 부데소니드 또는 포르모테롤 또는 유당 과민증, 6세미만</p>	
			320/9 µg/dose 60 doses/ea	1회 1 dose 1일 2회 흡입			
	심비코트 라피헬러	흡입제(MDI)	160/4.5 µg/puff 120 puffs/ea	1회 2 puff 1일 2회 흡입	<p>신중투여 이전의 전신스테로이드요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 어떤 경우에도 이 약으로 전환할 때 주의</p>		
	듀오레스피 스피로맥스	흡입제(DPI)	160/4.5 µg/dose 120 dose/ea	1회 2 dose 1일 2회 흡입			

			320/9 µg/dose 60 dose/ea	1회 1 dose 1일 2회 흡입	코르티코스테 로이드 효과에 의한 증후 또는 증상(부신기능 의 저하 포함), 우울, 행동장애		
Futicasone/ Salmeterol	세레타이드디스 커스	흡입제(DPI)	250/50 µg/dose 60 doses/ea *100/50 µg/dose 500/50 µg/dose 도 있으나 COPD에는 250만 적용가능	1회 1 dose 1일 2회 흡입	원 목소리, 구강/인후 칸디다증, 피부과민반응, 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 Ig E 매개 알레르기 반응, 4세 미만 신중투여 심혈관 질환(특히 관상동맥부전, 심장의 부정맥 및 고혈압), 고감신경흥분제 특이반응, 당뇨병, 갑상선 중독, 경련성 장애, 폐결핵, 치료되지 않은 저칼륨혈증	
	플루테롤 흡입용캡슐 250	흡입제 (분말캡 슐)	250/50 µg/C 60 C/ea	1회 1캡슐을 흡입기에 장착 후 흡입 1일 2회			
	에어플루잘 포스피로 250	흡입제 (DPI)	250/50 µg/dose 60 doses/ea	1회 1 dose 1일 2 dose			

<p>Fluticasone /Vilanterol</p>	<p>렐바 100 엘립타</p>	<p>흡입제 (DPI)</p>	<p>100/40 µg/dose 30 doses/ea</p>	<p>1회 1 dose 1일 1회</p>	<p>폐렴, 상기도 감염, 기관지염, 인플루엔자, 구강인후의 칸디다증, 두통, 기외수축, 코인두염, 구강인두의 통증, 부비동염, 인두염, 비염, 기침, 발성장애, 복통, 관절통, 등통증, 골절, 복통, 발열</p>	<p>급기: 속효성 기관지확장제가 필요한 급성천식 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성악화, 이약의 성분에 과민반응이 있는 경우, 중증의 유유단백질 알레르기가 있는 환자, 갈락토오스 불내인성, 유당분해효소 결핍증, 포도당-갈락토오스 흡수장애 경우</p> <p>신중투여: 중증심혈관계 질환자, 폐결핵환자 또는 만성감염/치료되지 않은 감염환자</p>	
<p>Beclomethasone/For moterol</p>	<p>포스터</p>	<p>흡입제 (MDI)</p>	<p>100/6 µg/puff 120 puffs/ea</p>	<p>1회 2 puffs 1일 2회 흡입</p>	<p>인두염, 구강칸디다증, 인플루엔자, 구강진균감염, 인두칸디다증, 식도칸디다증, 질칸디다증,</p>	<p>급기 이약의 성분에 과민증의 기왕력이 있는 경우</p>	
	<p>포스터 넥스트일러</p>	<p>흡입제 (DPI)</p>	<p>100/6 µg/dose 120 doses/ea</p>	<p>1회 2 dose 1일 2회 흡입</p>	<p>위장관염, 부비동염, 비염, 폐렴, 과립백혈구감소증, 혈소판 감소증, 알러지성피부염, 과민반응, 부신기능저하, 저칼륨혈증, 고혈당증, 두통, 안절부절, 진전, 어지러움, 정신운동항진, 수면장애, 불안, 우울증, 공격성행동변화, 녹내장, 백내장, 심계항진, QTc 간격연장, 심전도변화, 빈맥, 부정빈맥, 심방세동, 충혈, 흉조, 심실주기외수축, 협심증, 혈압변동, 발성장애, 기침, 인후자극,</p>	<p>신중투여 이전의 전신스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자, 심혈관계질환환자 : 심장부정맥, 3도 방실차단, 빈맥, 특발성 대동맥판하부 협착증, 비후성 폐색성심근병증, 중증심장질환, 급성 심근경색, 허혈성 심장질환, 울혈성 심부전, 폐색성 혈관질환, 동맥경화증, 동맥고혈압, 동맥류 등 QTc 간격이 연장된 자. 감상선 중독증환자, 당뇨병 및 그 병력이 있는 환자, 포모테롤 투여가 혈당증가를</p>	

					천식발작, 기관지경련, 호흡곤란, 천식악화, 구강건조, 소화불량, 연하곤란, 작열감, 미각이상, 소양증, 다한증, 두드러기, 혈관신경부종, 근육경련, 근육통, 성장지연, 신장염, 하지부종, CRP 증가, 혈소판 증가, 유리지방산 증가, 인슐린 증가, 케톤체 증가, 혈중코티솔 감소, 골밀도 감소, 기관지경련, 등	유발할 수 있음. 크롬침화성세포종 환자, 치료되지 않는 저칼륨혈증환자, 폐결핵환자	
흡입스테로이드/흡입지속성항콜린제/지속성베타-2작용제 복합제							
Fluticasone/Umeclidinium/Vilanterol	트렐리지 엘립타	흡입제 (DPI)	100/74.2/40 µg/dose 30 doses/ea	1회 1 dose 1일 1회	비인두염, 폐렴, 상기도감염, 기관지염, 인두염, 비염, 부비동염, 인플루엔자, 구강 및 인후의 칸디다증, 요로감염, 바이러스성 기도감염, 두통, 미각이상, 심실 위 부정 빈맥, 빈맥, 심방세동, 기침, 구인두통증, 발성장애, 변비, 입 건조, 관절통, 등허리 통증, 골절	금기 이 약 또는 이 약의 성분 대하여 과민반응이 있는 환자, 우유 단백질에 대해 중증의 과민반응이 있는 환자, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당- 갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적인 문제가 있는 환자	
Beclomethasone/Formoterol/Glycopyronium	트림보우						
전신 스테로이드제							

Predisolon e	소론도 정 니소론 정 등	정제	5 mg/T	5~50 mg을 1~4회로 분할 복용	부종, 나트륨 저류, 칼륨 손실, 저칼륨 알칼리혈증, 울혈성심부전, 고혈압, 근무력증, 대퇴골 및 상완골 말단의 무균성 괴사, 스테로이드성 근병증, 골다공증, 척추압박골절, 관절통, 간효소증가, 구역, 구토, 식욕부진, 식욕항진, 소화성 궤양, 궤양성 식도염, 창상치유 지연, 안면 홍반, 발한 이상, 점상출혈, 반상출혈, 자반, 여드름, 다모, 탈모, 색소침착, 경련, 현기증, 두통, 불면, 우울증, 쿠싱증후군, 월경이상, 소아성장억제, 부신기능부전, 백내장, 녹내장, 망막장애, 안구돌출	금기 본 약제 또는 프레드니손 과민증, 전신 진균 감염, 단순/대상포진, 수두, 생백신 투여환자	
Methyl prednisolon e	니소론엠 정 메치론 정 등	정제	4 mg/T 16 mg/T	증상에 따라 초기용량으로 1일 4~48 mg을 1~4회로 분할 복용	신중투여 유효 항균제가 존재하지 않는 감염증, 소화성 궤양, 단순 포진성 각막염, 정신병, 결핵질환, 후방백내장, 녹내장, 고혈압, 중증무기력증, 고령자		
	솔루-메드롤 주 등	주사제	125 mg/vial 500 mg/vial	1일 125~250 mg을 1~4회 분할하여 30분에 걸쳐 정맥주사			

VII. COPD 흡입 약제 사용법

본 부록에서 사용하는 그림 및 내용에 대한 저작권은 회사에 있으며, 회사에서 사용 동의한 내용만을 게재하였음. 본 지침 기술팀과 회사와는 어떤 이해관계도 없으며, 기술 순서는 흡입기 형태에 따랐으며, generic formula는 제외하였음.

1. 건조분말흡입기(Dry power inhaler, DPI)

1) 흡입지속성항콜린제/지속성베타-2작용제 복합제(Long-acting muscarinic antagonist/Long-acting β agonist, LAMA/LABA)

상품명	성분명	용법
아노로 엘립타, Anoro ellipta	Umeclidinium / Vilanterol	1 일 1 회
조터나 브리즈헬러, Xoterna breezhaler	Glycopyrronium / Indacaterol	1 일 1 회
듀어클리어 제뉴에어, Duaklir genuair	Aclidinium / Formoterol	1 일 2 회

(1) 아노로 엘립타

올바른 엘립타 흡입기 사용을 위한 안내서

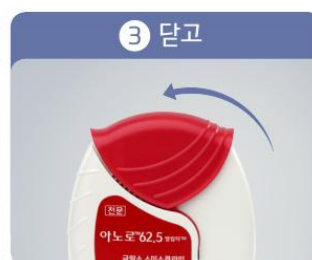
하루 한번 흡입하는 아노로 엘립타 사용법



1 열고
‘딸깍’소리가 날 때까지 덮개를 열고 최대한 편안하게 숨을 내쉰다.



2 마시고
흡입구를 입술로 물고 숨을 깊게 들이마신다. 최소 3-4초간 숨을 참고, 천천히 내쉰다.



3 닫고
덮개를 완전히 닫는다.



Reference : 아노로 엘립타 제품설명서

이 안내서는 아노로 엘립타를 처방받은 환자를 위해 제작되었습니다.
※ 위에 명시된 복용법을 자세히 읽어주세요. 이외에 다른 사항이 있거나 흡입기 사용법을 정확히 모르겠다면, 의사 또는 간호사, 약사의 상담해 주세요.
* GSK 제품 사용 중 발생한 이상사례(부작용)은 080-901-4100 또는 kr-medical.drug-safety@gsk.com으로 보고해 주시기 바랍니다.

1916-0086-0001-001

(2) 조터나 브리즈헬러

듣고, 느끼고, 볼 수 있는!
조터나™ 브리즈헬러®

뚜껑, 캡슐 챔버, 막, 흡입구, 몸체, 버튼

보호필름을 벗겨 꺼냅니다. 절대 호일쪽을 누르지 않습니다.

흡입기 (브리즈헬러) **캡슐 꺼내기**

!

- 이 설명서는 조터나 브리즈헬러를 처방받은 환자분을 위하여 제작되었습니다.
- 이 설명서를 주의 깊게 읽고 지시사항에 따라 사용하시기 바랍니다.
- 문의사항이 있으시면 의사님 약사에게 문의해주시십시오.
- 캡슐 준비:** 분리선을 따라 블리스터 한 개를 분리한 후 보호필름을 벗깁니다. 이때, 캡슐을 호일쪽으로 누르지 않도록 합니다.
- 캡슐 꺼내기:** 흡입하기 직전에 반드시 마른 손으로 캡슐을 블리스터에서 꺼냅니다.
- 가끔 캡슐의 작은 조각이 입으로 들어가 이 조각이 느껴질 수 있지만, 이는 삼키거나 흡입하여도 인체에 무해합니다.
- 흡입 후 짧은 기침을 하는 경우가 가끔 있으나, 우려하지 않아도 됩니다.

Reference: 1. 조터나 제품 허가서

조터나™ 브리즈헬러® 흡입 시 올바른 사용법으로 더 큰 효과를 볼 수 있습니다!

- 1** 약물을 흡입기에 장착합니다.

흡입구를 젖혀 브리즈헬러를 열고, 캡슐을 챔버에 넣습니다. 이후 “딱!” 소리가 나도록 흡입구를 닫습니다.
- 2** 양쪽 버튼을 눌러 캡슐을 뚫습니다.

양쪽 버튼을 동시에 한 번만 눌러 캡슐을 뚫습니다. 여러 번 누를 경우, 캡슐이 부서져 흡입 시 조각이 느껴질 수 있습니다. 그리고 손을 돌려 물체를 잡습니다.
- 3** 약물을 흡입합니다.

흡입 시 캡슐이 회전하는 소리가 들립니다. 흡입 후에는 최소 5-10초 또는 편안하게 숨을 참을 수 있는 한 오래 숨을 참습니다.
- 4** 빈 캡슐을 확인합니다.

흡입 완료 후, 빈 캡슐을 챔버에서 꺼냅니다.

(3) 듀어클리어 제뉴에어

흡입시 꼭 확인하세요!

제뉴에어는 흡입여부를 소리와 색으로 알려줍니다.



· 정상적으로 흡입이 완료되면, 녹색에서 적색으로 바뀝니다.

· 흡입시 '딱' 소리가 납니다.

남은 용량 표시창

- 10단위로 떨어집니다. (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0)
- 빨간색 줄무늬가 보이면, 마지막 용량이 가까워졌음을 의미하므로 새로운 약을 준비해야 합니다.



잠김 장치

- 마지막 용량 사용시, 파란색 버튼이 아래로 눌러 잠깁니다.
- 마지막 용량은 잠김상태에서 흡입 가능합니다.



1단계 준비. 녹색 버튼을 완전히 아래로 눌렀다가 땁니다. 흡입하기 전에 숨을 편안하게 내쉽니다.



· 수평으로 들고 버튼을 누릅니다. (천대 뒤집어서 누르면 안됩니다.)



· 누른 손을 땁니다.



· 적색창에서 녹색창으로 바뀝니다.

2단계 흡입. 흡입구에 입술을 밀착시키고 강하고 깊게 흡입합니다. 입을 땀 후 길게 숨을 참고, 코로 천천히 숨을 내쉽니다.



· 깊게 들어마십니다.



· 누르면 안됩니다.



· 녹색창에서 적색창으로 바뀝니다.

2) 지속성항콜린제(Long-acting muscarinic antagonist, LAMA)

상품명	성분명	용법
스피리바 핸드헬러, Spiriva handihaler	Tiotropium bromide	1 일 1 회
인크루즈 엘립타, Incruse ellipta	Umeclidinium bromide	1 일 1 회
에클리라 제뉴에어, Eklira genuair	Aclidinium bromide	1 일 2 회

(1) 스피리바 핸드헬러

스피리바[®] 사용방법
(티오트로피움) Check List

10. 흡입기 뚜껑을 열어 캡슐을 버립니다.

9. 흡입구를 들고 숨을 깊게 들이 마십니다. 입을 떼고 5~10초간 숨을 참은 후 천천히 내십니다.

8. 다시 한 번 숨을 모두 내십니다.

7. 흡입구를 들고 숨을 깊게 들이 마십니다. 입을 떼고 5~10초간 숨을 참은 후 천천히 내십니다.

6. 숨을 모두 내십니다.

5. 녹색의 천공 단추를 눌렀다가 놓아 캡슐에 구멍을 뚫습니다.

4. 흡입구를 "딱" 소리가 날 때까지 닫습니다.

3. 스피리바 캡슐을 흡입기 중앙에 넣습니다.

2. 흡입구를 엽니다.

1. 흡입기 뚜껑을 엽니다.

Check한 부분을
중점적으로 복약지도 해 주십시오.

처음 사용자 **yes**
처음 사용하는 분에게는 모든 과정을 복약지도 해주세요.

10. 흡입기 뚜껑의 청소방법

- 1. 천이 걸리는 한 달에 한 번 청소합니다.
- 2. 흡입기 뚜껑 및 흡입구를 가볍게 닦고, 천이 면을 들어 올려 물에 깨끗이 세척하십시오.
- 3. 마셨던 물과 흡입기를 헹구어 남아있는 약을 가루를 제거하십시오.
- 4. 남아 있는 물을 깨끗한 수건에 말리고, 흡입기 뚜껑, 흡입구 등에는 물이 마르면 두어 분이 동안 건조시킵니다.
- 5. 흡입기를 완전히 건조시키는데 24시간의 소독기로, 사용 후 직후의 청소를 하여 다음 사용할 때 건조가 충분히 되도록 합니다.

스피리바[®] 핸드헬러를 잘 사용하고 계십니다. 계속 사용법에 따라 흡입하세요.

(2) 인크루즈 엘립타 - 아노로 엘립타와 사용 방법은 동일하다.

(3) 에클리라 제뉴에어 - 듀아클리어 제뉴에어와 사용 방법은 동일하다.

3) 지속성베타-2작용제(Long-acting β agonist, LABA)

상품명	성분명	용법
온브리즈 브리즈헬러, Onbrez breezhaler	Indacaterol	1 일 1 회

(1) 온브리즈 - 조터나 브리즈헬러와 사용 방법은 동일하다.

4) 흡입스테로이드/지속성베타-2작용제(Inhaled corticosteroid/Long-acting β agonist, ICS/LABA)

상품명	성분명	용법
세레타이드 디스크스, Seretide diskus	Fluticasone propionate/Salmeterol	1 일 2 회
렐바 엘립타, Relvar ellipta	Fluticasone furoate/Vilanterol	1 일 1 회
심비코트 터부헬러, Symbicort turbuhaler	Budesonide/Formoterol	1 일 2 회
포스터 넥스트할러, Foster nexthaler	Beclomethasone/Formoterol	1 일 2 회

(1) 세레타이드 250 디스크스

올바른 디스크스 흡입기 사용을 위한 안내서

세레타이드 디스크스 사용법

1 남은 약물의 숫자를 확인한다.

2 손잡이를 돌려 흡입구가 나오게 한다.

3 레버를 딱 소리가 날 때까지 민다.

4 숨을 끝까지 내쉰다.

5 흡입구를 수평으로 물고 강하고 깊게 들이 마신다.

6 약 10초간 숨을 참은 후 천천히 내쉰다.

7 손잡이를 돌려 닫는다.

8 물로 입안을 깨끗이 행군 후 뱉어내거나 양치질을 한다.

레버
손잡이
흡입구
남은 횟수 확인 창

✓ 질병 및 치료에 관한 자세한 사항은 의사선생님과 상담해주세요.
의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 합니다.

(2) 렐바 100 엘립타 - 아노로 엘립타와 사용 방법이 동일하다.

Reference - 세레타이드 디스크스 제품설명서

이 안내서는 세레타이드 디스크스를 처방받은 환자를 위해 제작되었습니다.
* 위해 명시된 복용법을 자세히 읽어주세요. 이외에 다른 문의 사항이 있거나 흡입기 사용법을 정확히 모르셨다면, 의사 또는 간호사, 약사와 상담해 주세요.
GSK 제품 사용 중 발생한 이상사례(부작용)은 080-901-4100 또는 kr-medical.drug-safety@gsk.com으로 보고해 주시기 바랍니다.

(3) 심비코트 160 터부헬러

올바른 심비코트 사용방법

1 뚜껑열기



왼손은 아래쪽 빨간 부분을
오른손으로는 하얀색 몸체를 잡고
시계 반대방향으로 돌려서
뚜껑을 엽니다.

2 약물 준비하기



왼손은 몸체를 똑바로 세워 잡고
오른손으로 빨간 부분을 잡아
오른쪽으로 끝까지 돌린 다음



이후 왼쪽으로
"딱"소리가 날 때까지 돌립니다.

(처음 새 약물을 사용 시에는 오른쪽 끝까지 돌아가
있으므로, 왼쪽으로 돌린 후 오른쪽으로 돌리고 다시
왼쪽으로 "딱"소리가 날 때까지 돌립니다.)

3 숨 내쉬기



숨을 깊게 공기 중으로 내쉽니다.
(주의: 흡입구를 물은 상태에서
숨을 내쉬지 않습니다.)

4 세계 흡입



흡입구를 입에 물고 강하고
세계 들이 마십니다.

5 숨 참기



5-10초간 숨을 참습니다.

6 뚜껑닫기



심비코트 뚜껑을 시계방향으로
돌려서 닫습니다.

7 입 헹구기



물로 입을 깨끗이 헹구어 냅니다.

심비코트 흡입 횟수

아침

저녁

추가 (숨이 찰 경우)

회 흡입

회 흡입

회 흡입

 남은 양은 용량 표시창의 숫자로 확인하세요.



| 용량 표시창 숫자는 **20회 단위**로 바뀝니다.


| 사용 시 **빨간 바탕이 나타나기 시작하면** 병원에 가서서 처방을 받으시고 새 제품을 준비하십시오.

| 빨간 바탕에 **"0"**이라는 숫자가 가운데 오면 흡입할 수 있는 약물이 없음을 의미합니다.



| 필요 없이 손잡이를 돌릴 경우에는 용량 표시창이 이동하므로 정확한 남은 양을 파악하기 어려우니 주의하십시오.

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

 심비코트는 미세한 분말이기 때문에 흡입 시 약물의 맛이나 느낌이 없을 수도 있으나 설명된 사용 방법에 따르기만 하면 약물은 흡입되게 되어 있습니다.

(4) 포스터 넥스트할러

포스터® 넥스트할러 사용법

사용법 '열고-흡입하고-닫는' 간편한 3단계 흡입방법



1 '딸깍' 소리가 날 때까지 덮개를 열고 숨을 최대한 내십니다.



2 흡입구를 입술로 물고 '딸깍' 소리가 날 때까지 숨을 깊게 들이 마십니다. 5~10초간 숨을 참고, 천천히 내십니다.



3 덮개를 닫으면서 잔량이 1회 줄어드는 것을 확인합니다.

주의사항 흡입기 사용 후에는 반드시 물로 입안을 헹궈 줍니다

흡입 확인법 다음과 같은 방법으로 흡입을 제대로 했는지 확인할 수 있습니다.



흡입 시 모든 용량을 흡입하면 '딸깍' 소리가 납니다.



흡입 후 덮개를 닫을 때 용량이 1회 감소합니다.



약물 특유의 맛을 느낄 수 있습니다.

5) 흡입스테로이드/지속성항콜린제/지속성베타-2작용제 (Inhaled corticosteroid/Long-acting muscarinic antagonist/Long-acting β agonist, ICS/LABA)

상품명	성분명	용법
트렐리지 엘립타, Trelegy Ellipta	Fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol	1 일 1 회

(1) 트렐리지 엘립타 - 아노로 엘립타와 사용 방법이 동일하다

2. 정량분무흡입기(Metered dose inhaler, MDI)

1) 흡입스테로이드/지속성베타-2작용제(Inhaled corticosteroid/Long-acting β agonist, ICS/LABA)

상품명	성분명	용법
심비코트 라피헬러, Symbicort rapihaler	Budesonide/Formoterol	1 일 2 회
포스터, Foster	Beclomethasone/Formoterol	1 일 2 회

(1) 심비코트 라피헬러

Symbicort Rapihaler® 사용설명서

1



라피헬러를 5초간 잘 흔들어줍니다.

2



뚜껑의 양쪽을 잡고 누르면서 당겨 엽니다.

3



흡입하기 전 숨을 편안하게 끝까지 내줍니다.

4



흡입구를 입에 물고 숨을 천천히 들이마시면서 라피헬러의 뒷부분을 눌러줍니다.

5



흡입 후 5~10초 간 숨을 참은 후 코로 숨을 천천히 내줍니다.

6



두번째 흡입 시 1~5번의 과정을 반복합니다.

7



사용 후 라피헬러의 뚜껑을 닫아줍니다.

8



사용 후 입을 헹구줍니다. 이때 입을 헹군 물을 마시지 않습니다.

 **사용시 주의사항**

1 라피헬러 흡입구를 향하여 숨을 내쉬지 않습니다.

2 라피헬러를 물에 씻지 않습니다. 흡입구 주변을 마른 티슈를 사용하여 닦아줍니다.

3 처음 사용하거나 일주일 이상 사용하지 않았을 경우 잘 흔들어서 공중에 2~3회 분사 후 사용합니다.

(2) 포스터



포스터 사용설명서



1. 흡입기 뚜껑을 엽니다.



2. 흡입구가 아래쪽으로 가도록 잡습니다. (L자형태)



*손힘이 약한 분의 경우 두 손으로 흡입기를 잡으세요.



3. 천천히 길게 숨을 끝까지 내십니다.



4. 흡입구를 가볍게 씹니다. (깨물지 않도록 주의)



5. 서서히 숨을 들이 쉬면서 동시에 흡입기의 윗부분을 눌러 약물을 천천히 흡입합니다.

6. 흡입구를 떼고 약 10초간 숨을 참은 후 천천히 숨을 내십니다.
(숨을 참는 동작은 흡입한 약물이 코나 입으로 다시 나오지 않고 폐속으로 잘 들어가도록 합니다.)
한번 더 흡입하는 경우 약 30초 후 3번 동작부터 다시 반복합니다.

*** 주의사항**

- 포스터를 한번 더 흡입 시 약 30초 후 같은 동작을 반복합니다.
- 사용 후에는 반드시 물로 입안을 헹구어 내거나 양치질을 해야 합니다.

3. 소프트 미스트 흡입기(soft mist inhaler)

상품명	성분명	용법
스피리바 레스피맷, Spiriva respimat	Tiotropium bromide	1 일 1 회
바헬바 레스피맷, Vahelva respimat	Tiotropium/Olodaterol	1 일 1 회

바헬바™ 레스피맷® 흡입기 사용 방법

TURN 돌리고 1

녹색뚜껑이 닫힌 상태에서 투명 몸체를 문고리 돌리듯이 오른쪽 방향으로 '딸깍' 소리가 날 때까지 반 바퀴 돌려줍니다.



매일 같은 시간대에
“1일 1회, 1회당 2번 분사”



PRESS 누르고 3

천천히, 깊게 숨을 내쉬 후,
흡입기의 흡입구 끝 부분을 입술로 감싸 묶습니다.
흡입구 아래 회색의 억제방출버튼을 누르면서
입으로 숨을 천천히 깊게 들이 마십니다.
입술을 흡입구에서 떼 상태에서
10초 정도 숨을 참았다가 천천히 내 쉰니다.



OPEN 열고 2

흡입기 뒷면에 달려 있는
녹색뚜껑을 완전히 열어줍니다.

바헬바™ 레스피맷® 흡입기 조립법

흡입기 처음 사용 시 이렇게 조립해 주세요!



① 녹색뚜껑이 닫힌 상태에서 안전 잠금 장치를 누르고 하부의 투명 몸체를 빼주세요.



② 카트리지의 좁은 쪽을 '딸깍' 소리가 날때까지 흡입기에 끝까지 밀어 넣고 단단히 고정해 주세요.



③ 투명 몸체를 다시 끼우고 한 번 끼운 카트리지는 다시 빼내지 마세요.



④ 녹색뚜껑이 닫힌 상태에서 라벨에 표시된 빨간색 화살표 방향으로 '딸깍' 소리가 날 때까지 투명 몸체를 반 바퀴 돌려주세요.



⑤ 흡입기 뒷면에 달려 있는 녹색 뚜껑을 완전히 열어주세요.



⑥ 흡입기를 땅으로 향하게 하여 억제방출버튼을 눌러주세요. 녹색뚜껑을 다시 닫고 분사물이 보일 때까지 4, 5, 6번 과정을 세 번 더 반복해주세요.

▶ 처음 사용 시, ④~⑥번 3회 반복

바헬바™ 레스피맷® 흡입기 구조 설명



부록 참고문헌

11. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2022;399:2227-42.
154. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
155. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
483. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD003793.
522. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, McDonald CF, Hill CJ, Zanaboni P, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1:CD013040.
568. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021;385:1355-71.
751. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021;19:124.
941. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* 2020;29.
942. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55.
943. Simons SO, Hurst JR, Miravittles M, Franssen FME, Janssen DJA, Papi A, et al. Caring for patients with COPD and COVID-19: a viewpoint to spark discussion. *Thorax* 2020;75:1035-9.
944. Calver JF, Fabbri L, May J, Jenkins RG. COVID-19 in Patients with Chronic Lung Disease. *Clin Chest Med* 2023;44:385-93.
945. Lacedonia D, Scioscia G, Santomasi C, Fuso P, Carpagnano GE, Portacci A, et al. Impact of smoking, COPD and comorbidities on the mortality of COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021;11:19251.
946. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020;15:e0233147.
947. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55.
948. Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, Grieve S, Daniele P, Hwang S, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic

- Literature Review and Meta-Analyses. *J Asthma Allergy* 2022;15:811-25.
949. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020;167:105941.
950. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9:909-23.
951. Puebla Neira DA, Watts A, Seashore J, Duarte A, Nishi SP, Polychronopoulou E, et al. Outcomes of Patients with COPD Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2021;8:517-27.
952. Sheikh D, Tripathi N, Chandler TR, Furmanek S, Bordon J, Ramirez JA, et al. Clinical outcomes in patients with COPD hospitalized with SARS-CoV-2 versus non- SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2022;191:106714.
953. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:1915-21.
954. Press VG, Gershon AS, Scirba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease-Related Collateral Damage for Patients With COPD. *Chest* 2020;158:866-8.
955. American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society, COPD Foundation, Joint Statement on Importance of Patients with Chronic Lung Disease Wearing Facial Coverings During COVID-19 Pandemic. 2020.
956. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e102.
957. Yohannes AM. COPD patients in a COVID-19 society: depression and anxiety. *Expert Rev Respir Med* 2021;15:5-7.
958. Latham S, Sullivan J, Williams S, Eakin MN. Maintaining Emotional Well-Being During the COVID-19 Pandemic: A Resource for Your Patients. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020;7:76-8.
959. Fekete M, Horvath A, Santa B, Tomisa G, Szollosi G, Ungvari Z, et al. COVID-19 vaccination coverage in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A cross-sectional study in Hungary. *Vaccine* 2023;41:193-200.
960. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Janbakhsh A, Mansouri F, Sio TT, Sullman MJM, et al. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccination recommendations in special populations and patients with existing comorbidities. *Rev Med Virol* 2022;32:e2309.
961. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
962. Attaway A, Hatipoglu U. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleve Clin J Med* 2020.
963. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:436-8.

964. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020;58:155-68.
965. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujiike M, Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv* 2020:2020.03.11.987016.
966. Finney LJ, Glanville N, Farne H, Aniscenko J, Fenwick P, Kemp SV, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:510-9 e5.
967. Jordan A, Sivapalan P, Jensen JU. Does inhaled corticosteroid use affect the risk of COVID-19-related death? *Breathe (Sheff)* 2021;17:200275.
968. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med* 2020;8:1106-20.
969. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020;55.
970. Lipworth B, Kuo CR, Lipworth S, Chan R. Inhaled Corticosteroids and COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:899-900.
971. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, Lee AL, Burge AT, Cox NS, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017;72:57-65.
972. Hansen H, Bieler T, Beyer N, Kalleose T, Wilcke JT, Ostergaard LM, et al. Supervised pulmonary tele-rehabilitation versus pulmonary rehabilitation in severe COPD: a randomised multicentre trial. *Thorax* 2020;75:413-21.
973. Madawala S, Quach A, Lim JY, Varatharaj S, Perera B, Osadnik C, et al. Healthcare experience of adults with COPD during the COVID-19 pandemic: a rapid review of international literature. *BMJ Open Respir Res* 2023;10.
974. Tsutsui M, Gerayeli F, Sin DD. Pulmonary Rehabilitation in a Post-COVID-19 World: Telerehabilitation as a New Standard in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:379-91.
975. Benzo RP, Ridgeway J, Hault JP, Novotny P, Thomas BE, Lam NM, et al. Feasibility of a Health Coaching and Home-Based Rehabilitation Intervention With Remote Monitoring for COPD. *Respir Care* 2021;66:960-71.
976. Lawless M, Burgess M, Bourke S. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions for COPD Exacerbation: Lessons for Future Care. *Medicina (Kaunas)* 2022;58.
977. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and

- meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0255659.
978. Saeed MI, Sivapalan P, Eklof J, Ulrik CS, Browatzki A, Weinreich UM, et al. Social Distancing in Relation to Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Semi-Experimental Study During the COVID-19 Pandemic. *Am J Epidemiol* 2022;191:874-85.
979. Huh K, Kim YE, Ji W, Kim DW, Lee EJ, Kim JH, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021;76:939-41.
980. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
981. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2022;60.
982. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD004104.
983. World Health Organization, Management of critical COVID-19 Advanced non-invasive respiratory support: high-flow nasal oxygen and non-invasive ventilation- Part 1. 2022.
984. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Geri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1039-42.
985. Braunlich J, Kohler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1077-85.
986. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:153-61.
987. Kim SH, Lee YD, Lee JY, Cho Y, Na DJ, Han MS. The Role of FEV
in the Diagnosis of Obstructive Airway Disease for the Old Age. *Annals of Geriatric Medicine and Research* 2006;10:167-71.
988. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest* 2009;135:991-8.
989. Bellia V, Sorino C, Catalano F, Augugliaro G, Scichilone N, Pistelli R, et al. Validation of FEV6 in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax* 2008;63:60-6.
990. Vandevoorde 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;27:378-83.
991. Melbye H, Medbo A, Crockett A. The FEV1/FEV6 ratio is a good substitute for the FEV1/FVC ratio in the elderly. *Prim Care Respir J* 2006;15:294-8.
992. Kishi H, Shibata Y, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, 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.

993. Morris ZQ, Huda N, Burke RR. The diagnostic importance of a reduced FEV1/FEV6. *COPD* 2012;9:22-8.