

만성폐쇄성폐질환 급성악화의 치료와 예방

임성용¹ · 김현정² · 나승원³ · 이지현⁴ · 김태형⁵ | ¹성균관대학교 의과대학 강북삼성병원, ²계명대학교 동산의료원, ³울산대학교 의과대학 울산대병원, ⁴차의과학대학교 분당차병원, ⁵한양대학교 의과대학 구리병원 호흡기내과

Treatment and prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Seong Yong Lim, MD¹ · Hyun Jung Kim, MD² · Seung Won Ra, MD³ · Ji-Hyun Lee, MD⁴ · Tae-Hyung Kim, MD⁵

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine, ²Keimyung University Dongsan Hospital, Daegu, ³Ulsan University Hospital, Ulsan University College of Medicine, Ulsan, ⁴CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam; ⁵Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as an acute aggravation of the patient's respiratory symptoms, particularly cough, sputum production, and dyspnea, which requires a change of medication. COPD exacerbation leads to an accelerated decline in lung function, poorer health status, and is the main cause of hospital admission and death in patients with COPD. A majority of COPD exacerbations are triggered by respiratory infection. The Management of acute exacerbation of COPD consists of systemic corticosteroids, antibiotics, and inhaled short-acting bronchodilators. Oxygen supplementation is an essential component of treatment to improve hypoxemia. Noninvasive or invasive ventilator support is necessary for COPD patients with severe exacerbation, particularly associated with hypercapnic respiratory failure. The Korean clinical practice guideline for COPD was revised in 2018 by the members of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases as well as participating members of the Health Insurance Review and Assessment Service. The purpose of this review is to provide an overview of the treatment and prevention strategies recommended in the 2018 Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases for patient with acute exacerbation of COPD.

Key Words: Pulmonary disease, chronic obstructive; Acute exacerbation; Therapeutics; Prevention & control

서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 급성악화는 환자의 폐기능을 감소시키고, 삶

의 질을 저하시키며, 병원 입원과 사망률을 증가시킨다[1]. 국내 COPD 환자들의 급성악화 빈도를 보면 EPOCH (Epidemiologic review and Prospective Observation of COPD and Health) 연구에서는 전체의 35.5%[2], KOCOSS (The Korea Chronic Obstructive Pulmonary Disorders Subgroup Study) 연구에서는 전체의 26.5%의 환자가 등록 전 1년동안 한번 이상의 급성악화를 경험한 것으로 보고되고 있으며[3], 폐기능이 나쁘거나 증상이 심할 수록, 급성악화 과거력이 있는 경우 급성악화의 빈도가 증가함을 보고하였다.

Received: August 13, 2018 **Accepted:** August 20, 2018

Corresponding author: Seong Yong Lim
E-mail: mdlmsy@skku.edu

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

급성악화의 예방과 적절한 치료는 COPD에서 무엇보다도 중요한 것으로 사료되며, 2018년도 개정된 국내 COPD 진료 지침을 중심으로 급성악화의 치료와 예방에 관련된 내용을 소개하고자 한다.

COPD 급성악화의 정의 및 중요성

급성악화는 COPD 환자의 기본적인 호흡기증상이 매일매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 추가가 필요할 정도로 급격히 악화된 상태로 정의할 수 있으며, 경증, 중등증, 중증악화로 분류할 수 있다[4]. 경증악화는 속효성기관지확장제 치료만 필요한 경우, 중등증 악화는 속효성기관지확장제와 항생제 또는 경구스테로이드 치료가 필요한 경우, 중증악화는 응급실 방문이나 입원이 필요한 악화로 급성 호흡부전을 동반할 수 있다.

급성악화는 삶의 질 악화[5,6], 증상과 폐기능 악화[7], 폐기능 감소의 가속화[8,9], 사망률의 유의한 증가[10,11], 사회 경제적 비용의 증가와[12] 같은 악영향을 줄 수 있기 때문에 급성악화의 예방과 악화초기의 적절한 치료가 COPD에 의한 부담을 줄이는 데 중요하다[13].

급성악화로 입원한 경우 3년 사망률이 약 49%에 이르는 등 예후가 매우 좋지 않은 것으로 보고되고 있다[10]. 우리나라 통계는 아직 발표된 것이 없으나 우리나라의 유병률이 외국과 크게 다르지 않음을 고려하면 사망률도 큰 차이가 나지 않을 것으로 추정된다.

약물치료

1. 기관지확장제

속효성항콜린제와 동시 혹은 단독으로 속효성베타작용제를 COPD의 급성악화의 치료에서 가장 먼저 사용할 수 있다[14]. 속효성기관지확장제 투여 시 네블라이저 또는 정량식 흡입기를 사용할 수 있는데, 투여방법 간에 치료효과의 차이는 없다[15]. 정량식 흡입기는 한 시간마다 한 번씩 2-3번 흡입한 후

2-4시간마다 환자의 증상 호전여부 반응에 따라 투여하게 한다. 급성악화에서 안정 시 치료에 많이 쓰이는 지속성기관지확장제의 치료효과는 명확히 증명된 바 없다. 적절한 흡입이 가능한 경우 급성악화 동안에도 안정 시 치료약제를 지속하거나 퇴원 이전 가능한 한 빨리 재개하는 것을 권고한다. 테오필린을 비롯한 메틸잔틴계 기관지확장제의 정맥투여는 유의한 부작용을 이유로 급성악화에서 권고하지 않는다[16].

2. 스테로이드제

급성악화 시 전신스테로이드는 회복기간과 재원기간을 줄이고, 폐기능과 동맥혈 산소분압을 개선시킬 뿐 아니라 이후의 악화를 줄이는 효과가 있다[17]. 치료용량은 프레드니솔론 기준으로 하루 30-40 mg을 10-14일간 사용하는 것을 권고하나, 최근 프레드니솔론 40 mg을 5일간 사용하는 단기치료도 치료효과 및 부작용 면에서 대등하다는 연구결과도 있으며[18], 경구 스테로이드제 투여는 주사투여에 비해 치료효과가 떨어지지 않는다[19]. 또한, 네블라이저로 부데소나이드를 흡입할 경우 경구스테로이드제를 대체할 수 있다는 연구결과도 있다[20]. 최근의 몇몇 연구들은 급성악화에서 전신스테로이드의 효과가 혈중 호산구 수치가 낮은 환자의 경우 높은 환자들에 비해 전신스테로이드의 효과가 작을 수 있음을 시사하였다[21].

3. 항생제

급성악화 환자에서 호흡곤란 악화, 객담량, 객담 화농성 증가라는 3가지 주요 증상을 모두 만족시키는 경우 또는 객담 화농성 증가를 포함한 2가지 주요 증상을 만족하는 경우 또는 기계호흡이 필요한 경우에서 항생제를 처방하여야 하며, 5-7일간의 투여를 권고한다[22]. 이 때, 항생제의 선택은 각 지역 세균의 항생제내성 패턴에 근거해야 하며, 초기 경험적 치료에는 aminopenicillin-clavulanic acid, 2, 3세대 cephalosporin, 또는 차세대 macrolide를 사용할 수 있다. 특히, 65세 이상, 1초간 강제호기량 50% 미만, 잦은 악화, 심장질환 동반 등의 위험인자를 갖고 있는 경우에는 fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, zabofloxacin 등), Pseudomonas 감염의 위험인자가 있는

Table 1. Indication for NIV in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Potential indications for NIV
At least one of the following
Respiratory acidosis (pH \leq 7.35 or PaCO ₂ \geq 45 mmHg)
Severe dyspnea with clinical signs of respiratory muscle fatigue, increased work of breathing or both
Persistent hypoxemia despite supplementary oxygen therapy

NIV, noninvasive mechanical ventilation.

경우에는 anti-pseudomonal antibiotics (ciprofloxacin, anti-pseudomonal cephalosporin 등)을 초기 치료부터 고려할 수 있다[23].

호흡보조요법

1. 산소요법

산소는 COPD 급성악화 시 치료의 핵심적인 요소이며, 산소요법의 목표는 환자의 산소포화도를 88-92% 정도로 유지하는 것이다[24]. 산소요법을 시작하면 30-60분 후에 동맥혈가스검사를 시행하여 이산화탄소의 축적 없이 적절한 산소농도에 도달했는지 점검한다. COPD 환자의 경우 고농도 산소를 투여하면 과탄산혈증이 발생할 수 있으므로 투여하는 산소농도가 너무 높지 않도록 주의하여야 한다.

2. 비침습적 기계환기

COPD 급성악화로 입원한 급성호흡부전 환자의 초기치료로는 침습적 기계환기보다 비침습적 기계환기 치료가 선호된다. 비침습적 기계환기는 호흡산증 개선, 합병증 감소, 입원기간 단축효과뿐만 아니라 기도삽관을 및 사망률을 감소시킨다고 알려지고 있다. 비침습적 기계환기의 기준은 Table 1과 같다[4].

3. 침습적 기계환기

최근 비침습적 기계환기법에 대한 치료경험이 증가함에 따라 침습적 기계환기의 적응증에 해당되던 상황도 비침습적 기계환기법으로 치료에 성공하는 경우가 많아지고 있어서 침습적 기계환기의 적응증에 해당되는 경우도 비침습

적 기계환기법을 선택적으로 고려해 볼 수 있다[25]. 중증 COPD 환자에게 침습적 기계환기를 적용할 경우 환자의 회복 가능성, 치료에 대한 의지, 그리고 중환자실 가용성 등을 고려하여야 하며, 가능하다면 환자가 나빠지기 전에 미리 치료에 대한 의지가 있는지 확인해 두는 것이 필요하다.

COPD 환자에서 기계환기에 대한 의존성이 생길 수 있어 기계환기 이탈은 매우 어렵고, 이탈 후 호흡 일과 호흡근 능력 사이에 불균형이 기계환기 이탈 실패의 주요 원인이 되기도 한다[26]. 기계환기 이탈은 매우 어렵고 장기간 시간이 소요될 수 있으며, 비침습적 기계환기는 기계환기 이탈에 실패한 COPD 환자에게 도움이 되고, 재삽관을 예방하며 사망률을 감소시킨다[27].

급성악화의 예방

COPD 급성악화 입원 후에는 추가 악화를 예방하기 위한 적절한 조치가 시작되어야 한다. 속효성기관지확장제를 처방 중 급성악화를 경험한 경우는 흡입지속성기관지확장제를 사용하여야 하며, 한가지 흡입지속성기관지확장제를 사용했던 경우는 병합요법을 고려하고, 병합요법을 사용하는 경우는 흡입스테로이드와의 3제 병합요법을 고려해야 한다. 병합요법에도 불구하고 연 2회 이상 급성악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 경우에는 PDE4억제제를 사용하여 추가로 발생하는 급성악화를 예방하는 조치를 취하여야 한다.

약물요법 이외에도 금연과 적절한 흡입기 사용 및 질병악화 시 대처법 등에 대한 환자 교육을 통한 위험요소 제거, 호흡재활, 기관지내시경 폐용적축소술, 예방접종과 같은 비약물요법도 급성악화 예방에 도움이 되므로 이를 통한 적극적인 관리가 매우 중요하다. 급성악화의 예방을 위하여 사용할 수 있는 약물 또는 비약물적 방법들은 Table 2와 같다[4,28,29].

결론

COPD 급성악화는 증상의 변동으로 치료약제의 추가가 필

Table 2. Pharmacologic or non-pharmacologic treatments that reduce chronic obstructive pulmonary disease exacerbations

Intervention class	Intervention
Bronchodilators	LABAs
	LAMAs
	LABA + LAMA
Corticosteroid-containing drugs	LABA + ICS
	LABA + LAMA + ICS
Anti-inflammatory (non-steroid)	Roflumilast [28]
Anti-infectives	Vaccines
	Long-term macrolides
Mucoregulators	N-acetylcysteine
	Carbocysteine
Others	Smoking cessation
	Rehabilitation [29]
	Lung volume reduction

LABA, long-acting beta2-agonist; LAMA, long-acting anti-muscarinic; ICS, inhaled corticosteroid.

요할 정도로 악화된 상태로 기관지확장제, 스테로이드, 항생제가 치료에 사용되며, 중증 악화로 인한 호흡부전이 있는 경우 산소요법, 비침습적 또는 침습적 기계환기가 호흡 보조요법으로 사용된다. 급성악화가 발생하면 삶의 질과 폐 기능이 악화되고, 사망률이 증가되므로 초기에 적절한 치료를 시행하여야 하며, 추가 악화를 예방하기 위한 약물과 비약물적 치료를 병행하여 급성 악화 위험과 빈도를 줄이도록 노력하여야 한다.

찾아보기말: 만성폐쇄성폐질환; 급성악화; 치료; 예방

ORCID

SeongYong Lim, <https://orcid.org/0000-0001-8098-3622>

Hyun Jung Kim, <https://orcid.org/0000-0002-1878-1111>

Seung Won Ra, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8414>

Ji-Hyun Lee, <https://orcid.org/0000-0002-8287-5470>

Tae-Hyung Kim, <https://orcid.org/0000-0002-3863-7854>

REFERENCES

- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-1238.
- Hwang YI, Lee SH, Yoo JH, Jung BH, Yoo KH, Na MJ, Lee JD, Park MJ, Jung CY, Shim JJ, Kim KC, Kim YJ, Choi HS, Choi IS, Lee CT, Lee SD, Kim DJ, Uh ST, Lee HS, Kim YS, Lee KH, Ra SW, Kim HR, Choi SJ, Park IW, Park YB, Park SY, Lee J, Jung KS. History of pneumonia is a strong risk factor for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation in South Korea: the Epidemiologic review and Prospective Observation of COPD and Health in Korea (EPOCH) study. *J Thorac Dis* 2015;7:2203-2213.
- Lee JY, Chon GR, Rhee CK, Kim DK, Yoon HK, Lee JH, Yoo KH, Lee SH, Lee SY, Kim TE, Kim TH, Park YB, Hwang YI, Kim YS, Jung KS. 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;31:553-560.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 [Internet]. [place unknown]: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2017 [cited 2018 Aug 29]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
- Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, Partridge MR. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-142.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-1613.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-364.
- Guneri H, Hacıevliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, Sahin I, Kizkin O. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-241.
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
- Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-S59.
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-1303.
- Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.

15. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-1744.

16. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643.

17. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, Torres A, Gordo F, Elizalde JJ, de Pablo R, Huete A, Anzueto A. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011;171:1939-1946.

18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, Duerring U, Henzen C, Leibbrandt Y, Maier S, Miedinger D, Müller B, Scherr A, Schindler C, Stoeckli R, Viatte S, von Garnier C, Tamm M, Rutishauser J. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-2231.

19. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-1747.

20. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-667.

21. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, Brightling CE. 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.

22. 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;18:503-512.

23. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3:31-44.

24. 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.

25. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, Meduri GU. Noninvasive vs. conventional mechanical venti-

lation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-1707.

26. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-1123.

27. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, Nicolas JM, Torres A. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-1088.

28. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-694.

29. 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;(10):CD005305.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 2018년 대한결핵 및 호흡기학회에서 개정 발표한 만성폐쇄성폐질환(COPD) 진료 지침 중 급성 악화의 치료와 예방에 대한 내용을 소개하고 있다. 국내에서 시행된 연구에 따르면, 전체 COPD 환자의 26.5%가 일 년 동안 1회 이상의 급성악화를 경험하는 것으로 보고되고 있다. COPD 환자의 급성악화는 삶의 질 악화, 증상과 폐기능 악화, 폐기능 감소의 가속화, 사망률의 유의한 증가, 사회-경제적 비용의 증가와 같은 악영향을 줄 수 있으므로 급성악화의 예방과 악화 초기의 적절한 치료가 COPD에 의한 부담을 줄이는 데 중요하다. 이 논문은 국내 현실에 맞게 개정된 COPD 진료 지침을 바탕으로, 급성악화 환자에서 기관지확장제, 스테로이드, 항생제, 산소요법, 및 비침습적 또는 침습적 기계환기 등의 사용 원칙을 제시하고 있으므로 일선 진료 현장에서 적용할 가능성이 클 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]