

COPD 진료지침 2012 개정(축약본)

대한결핵 및 호흡기학회 COPD 진료지침 개정위원회

COPD Guideline Revised 2012: Contracted Version

COPD Guideline Revision Committee, The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Seoul, Korea

COPD imposes significant morbidity and mortality in Korea. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases (KATRD) revised the practice guideline of COPD in 2012. The revised guideline was developed not only with the agreement of the KATRD members but also with the input from the representatives of Korean Physician's Association and Health Insurance Review & Assessment Service. In the revised guideline, recommendations were developed by systematic reviews based on PICO (population, intervention, comparison, and outcome) and GRADE (The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation). Patients aged over 40 with smoking history, dyspnea, cough, and phlegm should be suspected to have COPD. To confirm and diagnose COPD, pulmonary function test of spirometry is required. In addition to pulmonary function, dyspnea symptom and exacerbation frequency should be evaluated to classify COPD patients into three groups, A, B, and C. The guideline recommends for patients in group A an inhaled short-acting bronchodilator to control the symptoms; for patients in B, an inhaled long-acting anticholinergics or an inhaled long-acting beta2 agonist; for patients in C, an inhaled long-acting anticholinergics, an inhaled long-acting beta2 agonist, or a combination of inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist (low level of evidence and strong recommendation). (Korean J Med 2013;84:464-479)

Keywords: COPD; Clinical practice guideline

서 론

COPD는 국내 유병률 및 사망률이 높은 주요 만성 질환 중 하나이지만 일반인 및 환자의 COPD에 대한 질병 인지도가 낮아서 적절한 관리와 치료를 받는 환자는 적은 것으로 알려져 있다[1]. 따라서 효과적인 치료 방법을 확립하고 전파하여 COPD 환자에 대한 관리와 치료가 적절하게 수행될

수 있도록 여러 노력이 필요하겠다.

지난 2005년 대한결핵 및 호흡기학회에서 COPD 진료지침을 개발한지 여러 해가 지났고 그동안 COPD의 진단 및 치료에 대한 연구가 많이 수행되어서 대한결핵 및 호흡기학회에서는 이를 반영한 COPD 진료지침을 개정하게 되었다[2]. 이번 개정 작업에는 대한결핵 및 호흡기학회뿐만 아니라 대한개원내과의사회와 건강보험심사평가원도 같이 참여하여

Correspondence to Jee-Hong Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea

Tel: +82-2-440-6117, Fax: +82-2-440-7707, E-mail: honglung@chol.com

This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A102065).

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

일선에서 COPD 환자를 진료하는 선생님들께 실제적인 도움이 되도록 지침을 만들었다.

개정된 지침 내용 중 치료 영역의 권고안에 대해서는 PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome)를 선정하여 체계적인 문헌고찰을 한 후 근거표를 제시하였다. 또한, 근거 수준을 높음, 보통, 낮음, 매우 낮음, 전문가 의견으로 분류하여 표시하였고 권고의 강도는 강함, 약함으로 분류하여 표시하였다[3]. 2005년 지침에서 이미 다른 주제인 다른 영역에 대해서는 2005년 지침의 내용과 전문가 합의에 의해서 권고안을 제시하였다.

이 글은 대한결핵 및 호흡기학회에서 최근 제작한 ‘COPD 진료지침 2012 개정’을 축약한 것으로서 COPD 환자를 진료하는 현장에서 많이 활용되기를 바란다.

본 론

정의와 역학

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)의 정의는 다음과 같다.

“비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성염증에 의한 기도와 폐실질 손상으로 인해 발생한다. 흡연이 가장 중요한 원인이지만 직업적 노출, 실내오염, 감염 등에 의해서도 생길 수 있다. 매우 흔한 질환이기 때문에 심각한 사회경제적 영향을 미치며 일반적으로 계속 진행되지만 예방과 치료가 가능하다. 급성악화가 자주 발생하고 정상인에 비해 동반질환이 흔하여 COPD의 중증도와 예후에 영향을 미친다”.

COPD는 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)이 높은 질환이며 흡연 후 수 십년이 지난 후 질환이 발생하고 국내 인구 고령화를 고려할 때 사회경제적인 부담이 향후에도 계속 증가할 것으로 예상된다[4]. 2007년 기준으로 전 세계에 약 2억 천만 명의 COPD 환자가 있을 것으로 추정되며, 대체적으로 약 10%의 유병률을 보이고 있다. 일반적으로 흡연과 관련성이 높아 70-80% 정도의 COPD가 흡연에 의해 발생하며 나머지는 비흡연 원인에 의해 발생한다[5]. 우리나라 국민건강영양조사 결과에 의하면 40세 이상 인구의 13.4%가 GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) 기준($FEV_1/FVC < 0.7$)에 따른 COPD 환자이며 남성 19.4%, 여성 7.9%의 유병율을 보이고 있고 94%가 경증 COPD이다. 이 중 의사에게 COPD로 진단받았던 적이 있었던 경우는 2.4%이었고 2.1%

만이 치료를 받은 적이 있어 국내 COPD 환자의 대부분이 진단이나 치료를 받지 않고 있다는 것을 알 수 있다[6].

COPD는 1990년 세계 사망 원인 6위에서 2020년에는 사망 원인 3위로 상승할 것이라고 예측된다[7]. 국내의 경우 COPD로 인해 2000년도에 3,329명이 사망하였고, 2010년도에는 급격히 증가하여 5,002명이 사망하였다.

COPD는 많은 사회 경제적 손실을 발생시키는데 급성악화가 전체 COPD 관련 의료비용 중 가장 큰 비중을 차지하며 COPD의 중증도가 심할수록 의료비용 부담이 증가한다. 2010년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 2,840억원 정도가 COPD 치료를 위한 직접 의료비로 지출되었다.

질병에 의한 사회적 손실을 나타내는 지표는 일반적으로 장애보정생존년을 이용하는데[4] 국내의 경우 장애보정생존년은 2002년 10만 명당 270년으로 10위였으나 2007년에는 10만 명당 550년으로 7위로 급격히 상승하였다[8].

질환발생 및 진행에 관여하는 인자

COPD는 흡연, 직업성 분진 등 외부인자와 유전자, 연령 등 숙주인자가 상호작용하여 발생한다. 이 중 가장 중요한 인자는 흡연이며 간접흡연도 호흡기증상과 COPD를 초래할 수 있다[9]. 또한 직업성 분진이나 화학물질, 실내외 대기오염, 호흡기 감염 등에 의해서도 COPD가 발생할 수 있다. 이외의 위험인자로 유전자, 연령, 성별, 폐성장, 기도과민반응, 사회 경제적 수준 등이 있다.

병리, 발병 및 병태생리

담배연기와 같은 만성적인 자극에 의해 호흡 기계에 발생한 이상염증반응이 폐기종과 소기도 질환을 일으키며 이로 인해 기류제한과 공기포획(air trapping)이 발생한다[10].

산화스트레스, 단백질해효소 및 항 단백질해효소의 불균형, 염증세포, 염증매개물질 등에 의한 염증성 변화와 반복되는 손상/복구작용에 의해 기도의 구조적 변화가 발생한다. 질환의 중증도가 심할수록 염증과 구조적 변화는 심해지며, 금연 후에도 이러한 변화는 지속된다.

폐기능 감소는 주로 FEV_1 감소로 나타나고, 폐기종에 의한 폐실질 손상은 FEV_1 감소와 가스교환(폐확산능) 장애를 주로 초래한다. 기도폐쇄는 호기 시 공기포획을 일으키고 폐과다팽창을 일으킨다. 폐동맥 고혈압은 주로 저산소증에 의한 폐소동맥 수축으로 발생하며 우심실비대와 우심실부전을 일으킬 수 있다.

COPD 악화는 감염 등에 의해서 발생하며 폐과다팽창 및 공기포획이 증가하고 기류제한이 더욱 악화되어 호흡곤란이 심해진다. COPD 환자의 기류제한이나 혈중 염증 매개물질들은 전신적인 동반질환에 영향을 미칠 수 있다[11].

진단 및 분류

COPD 진단

나이가 40세 이상인 경우 흡연력이 있으면서 호흡곤란, 기침, 가래 등의 증상이 있는 경우 COPD를 의심하여야 한다. COPD가 의심되는 경우 진단을 위해서 폐활량측정법(spirometry)이 필요하다[12].

폐활량측정법을 하여 FEV₁/FVC < 0.70이면 기류제한이 있는 것이며 COPD가 대표적 질환이며 그 외 천식, 결핵성과 괴폐, 기관지확장증 등이 있다. COPD를 정확하게 진단하기 위해서는 기관지확장제(살부타몰 200-400 µg)를 흡입한 후 폐활량측정법을 하여 기류제한 유무를 확인해야 한다.

COPD 평가 및 분류

이번 개정 지침의 가장 큰 변화는 COPD 중증도를 평가하는데 폐기능뿐만 아니라 증상과 악화력을 종합하여 환자를 가, 나, 다 군으로 분류하여 치료약제를 선택하는 것이다(Fig 1).

COPD 환자의 증상 평가는 mMRC 호흡곤란점수(modified Medical Research Council Dyspnea Scale, Table 1)를 또는 CAT (COPD 평가검사, COPD Assessment Test)을 이용한다[13].

폐기능에 의한 평가는 FEV₁을 정상예측치와 비교하여 60% 이상인가, 60% 미만인가에 따라서 분류하고, 이에 따라 치료 약제를 선택한다. FEV₁ 60%를 기준으로 분류한 근거는 치료약제 중 흡입스테로이드의 효과가 FEV₁ 60% 미만에서 나타나기 때문이다. 미국과 유럽 공동 COPD 지침은 본 지침과 같이 FEV₁ 60%이라는 기준을 사용하고 있으나 GOLD에서는 FEV₁ 50%를 기준으로 사용할 것을 권장하고 있다 [12,14].

COPD 급성 악화란 기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태를 의미한다. 악화가 발생 빈도는 환자마다 다르며, 잦은 악화 발생을 예측할 수 있는 가장 좋은 지표는 이전의 악화 병력이다[15]. 잦은 악화는 1년에 2회 이상 악화를 보이는 경우로 정의한다.

COPD가 의심되거나 진단된 환자에게 폐기능검사 외에 추가로 시행할 수 있는 검사는 흉부 엑스선 검사, 흉부 CT, 폐용적과 폐확산능, 산소포화도 및 동맥혈 가스검사, 6분보행검사 등이다.

중복증후군 및 감별진단

중복 증후군은 천식과 COPD의 특징을 함께 보이는 경우로[16] 천식 위험인자(알레르기 비염, 소아기 천식 등)가 있는 흡연 고령자에게 관찰할 수 있다. 중복증후군의 진단은 증상과 폐기능을 이용한다. 증상은 천식의 특징인 악화와 호전을

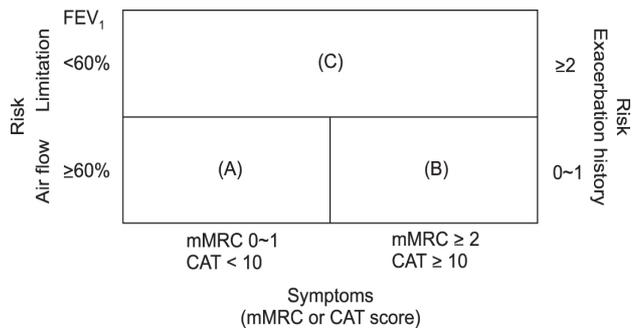


Figure 1. Association between symptoms, spirometric classification, and future risk of exacerbations. Patient group A-low risk, less symptoms. Patient with FEV₁ ≥60%, and 0-1 exacerbation last year, and mMRC grade 0-1 (or CAT score < 10). Patient group B-low risk, more symptoms. Patient with FEV₁ ≥ 60%, and 0-1 exacerbation last year, and mMRC grade ≥ 2 or CAT score ≥ 10. Patient group C-high risk. Patient with FEV₁ <60%, or ≥ 2 exacerbations last year, regardless of mMRC grade or CAT score.

Table 1. Modified Medical Research Council Questionnaire for Assessing the Severity of Breathlessness

Scale	
mMRC Grade 0	I only get breathless with strenuous exercise.
mMRC Grade 1	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.
mMRC Grade 2	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.
mMRC Grade 3	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.
mMRC Grade 4	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.

반복하면서 COPD의 특징인 운동성 호흡곤란이 남아 있다. 폐기능 검사는 천식의 특징인 기관지확장제 양성 반응 혹은 기관지과민성 양성 반응을 보이면서 COPD 환자처럼 기관지확장제 흡입 후 FEV₁이 80% 미만이다. 중복 증후군 환자들은 일반적으로 임상시험 대상에서 제외되기 때문에 치료가 확립되어 있지 않다. 그렇지만, 천식 지침과 COPD 지침을 둘 다 활용할 수 있으며, 흡입 스테로이드제로 치료를 우선 시도해 볼 수 있다.

COPD와 감별 진단해야 하는 질병으로는 천식, 울혈성심부전, 기관지확장증, 결핵, 폐쇄성 세기관지염, 미만성 세기관지염 등이 있다.

안정 시 COPD 치료

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

약물치료

기관지확장제

일반적으로 기도 평활근의 긴장도를 변화시켜서 FEV₁을 포함한 폐기능을 개선하는 약제를 기관지확장제라고 말하며

[17], 베타-2작용제, 항콜린제, 메틸잔틴 약물 등이 여기에 속하고, 이들 약물을 단독 또는 병용 사용할 수 있다. 기관지확장제는 COPD 치료의 중심이며 효과 및 부작용 등을 고려할 때, 흡입약제를 우선 사용하고 지속적인 증상이 있는 경우에는 속효성보다는 지속성기관지확장제를 권장한다. 환자의 증상, 운동능력, 삶의 질 향상과 급성악화의 감소에 도움을 주지만 FEV₁의 연간 감소를 저하와 사망률 개선에 도움이 된다는 증거는 아직까지 없다[18-20]. 흡입속효성기관지확장제의 효과는 대개 4-6시간이며 흡입지속성베타-2작용제는 약제에 따라 12-24시간, 흡입지속성항콜린제의 경우 24시간 이상 약효가 지속된다(Table 2). 기관지확장제는 COPD의 폐탄성력의 변화보다는 기도확장을 통해 호흡기류를 증가시키는데 폐에서 공기를 내보내는 능력을 호전시킴으로 안정 및 운동 시의 동적 과다팽창(dynamic hyperinflation)을 줄이고, 운동능력을 향상시킨다[21,22]. 흡입약물을 사용하는 경우 약물이 효과적으로 전달되도록 사용 방법에 대한 교육이 반드시 필요하다[23]. 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)를 사용하기 힘든 경우 흡입보조기(스페이서, spacer)가 도움이 될 수 있으며 분말흡입기(dry powder inhaler, DPI)가 정량흡입기에 비해 사용이 편리하고 약물전달이 더 효과적이다. 네볼라이저는 가격이 비싸고 적절한 유지관리가 필요하기 때문에 안정 시 치료에는 추천하지 않는다[24].

베타-2작용제는 베타-2교감신경 수용체를 자극하여 cyclic AMP를 증가시키고 기도평활근수축을 억제하는 작용을 한다. 흡입지속성베타-2작용제인 Formoterol 및 Salmeterol은 폐기능과 삶의 질을 개선시키고 호흡곤란과 급성악화를 감소시킨다[25-28]. 새로운 흡입지속성베타-2작용제인 Indacaterol은 효과가 24시간 이상 지속되고 FEV₁, 호흡곤란, 삶의 질에

Table 2. Formulations of available bronchodilators in COPD

Drug	Inhaler	Solution for nebulizer	Duration of action (hours)
Short-acting beta2-agonist (albuterol)	100 µg/dose, 200 dose/ea (MDI)	2.5 mg/2.5 mL/A 5 mg/mL/vial	4-6
Long-acting beta2-agonist (Indacaterol)	150 µg/capsule, 300 µg/capsule (DPI)		24
Short-acting anticholinergic (Ipratropium bromide)		250 µg/mL, 1 mL/A 500 µg/2 mL, 2 mL/A	6-8
Long-acting anticholinergic (Tiotropium)	18 µg/capsule, 30 capsule/ea (DPI) 2.5 µg/dose (SMI)		24

MDI, metered dose inhaler; DPI, dry powder inhaler; SMI, soft mist inhaler.

개선 효과를 보였[29,30]. 베타-2작용제는 교감신경을 자극하기 때문에 안정 시에 빈맥이 발생할 수 있고, 일부 감수성이 있는 환자에서는 심부정맥이 악화될 수도 있다. 투여 경로에 상관없이 고용량으로 치료받는 노인에서 진전(tremor)이나 저칼륨혈증이 발생할 수 있는데 이노제를 함께 사용하는 경우에 더 흔하게 일어나며[31] 속성내성(tachyphylaxis)이 발생할 수 있다. 천식과는 달리 현재까지의 연구결과 COPD 환자에서 흡입베타-2작용제 사용이 사망률을 증가시킨다는 증거는 없다.

항콜린제는 무스카린성 수용체(Muscarinic receptor)에서 아세틸콜린의 작용을 방해하여 기도확장을 유도한다. 흡입 속효성약물은 M2 및 M3 수용체에 작용하고, 흡입지속성항콜린제인 tiotropium은 M3와 M1 수용체에 대한 선택성이 높다[32]. Tiotropium은 급성악화와 입원 감소, 증상 및 삶의 질 호전을 보이며[33] 호흡재활의 효과를 향상시킨다[34]. 흡입 항콜린제는 전신 흡수가 미미하고 치료 용량의 범위가 넓어 상대적으로 안전하게 사용할 수 있다. 주된 부작용은 구강 건조증이며 일부 배뇨장애가 보고되었으나 아직까지 인과관계가 명확하지는 않다.

테오필린은 non-selective phosphodiesterase 억제제로 기관지 확장 작용 외에 횡격막 근력 강화, 기관지 섬모운동 개선과 심 박출량을 증가시키는 효과가 있다. 그러나 심혈관계 부작용 및 다른 약제와의 상호 작용이 있으며, 기관지확장 효과가 미미해 흡입기관지확장제 약물을 사용할 수 없는 상황이나[35] 흡입베타-2작용제 혹은 흡입항콜린제 단일 약제만으로 증상이 호전되지 않는 환자들에게 병합요법으로 사용할 것을 권장한다. 메틸잔틴의 독성은 용량의존적이며, 치료 농도 범위가 좁다. 흔한 부작용으로는 두통, 불면, 오심, 속쓰림 등이 있는데, 이러한 부작용들은 혈청 내 치료농도

범위 내에서도 나타날 수 있다. 주의를 요하는 주요 부작용은 심방 및 심실 부정맥(간혹 치명적), 대발작 간질(예전의 간질 발작 병력과 무관하게 나타날 수 있음) 등이며 다른 약제들(디곡신, 와파린 등)과 상호작용이 있으므로 병용 약물에 대한 확인이 꼭 필요하다.

서로 다른 기전과 작용 기간을 가지는 기관지확장제를 병용하는 경우 부작용은 거의 비슷하거나 적게 나타나면서 기관지확장 정도는 상승시킬 수 있다.

스테로이드

흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)

COPD에서 흡입스테로이드 단독 제제의 용량-반응 관계 및 안정성에 대해서는 잘 알려져 있지 않아 주로 천식 연구 결과를 토대로 유추하고 있으며, COPD의 흡입스테로이드의 효과도 역시 논란이 많다. 따라서 흡입스테로이드제제의 단독 투여는 천식이 동반된 중복 증후군(overlap syndrome) 등 특수한 임상 상황으로 한정하는 것이 좋다.

FEV₁이 정상 예측치의 60%인 미만인 환자에서 흡입스테로이드를 추가하는 경우 증상 호전, 폐기능 및 삶의 질 향상, 급성 악화의 감소 효과가 있다[25,36,37]. 그러나 흡입스테로이드 치료로 사망률과 FEV₁의 지속적인 감소를 개선하지는 못하였다[18,20,25,38]. 흡입스테로이드 투여 시 부작용도 같이 고려해야 하는데 구강 진균증, 신 목소리, 피부에 멍이 드는 것과 폐렴 위험이 증가할 수 있다[25,39-41]. 표 3은 국내에서 사용 가능한 스테로이드가 포함된 COPD 흡입용 약제이다.

흡입스테로이드와 지속기관지확장제의 병합 요법

(ICS and long acting bronchodilator combination)

병합용법(흡입지속성항콜린제, 흡입지속성베타-2작용제,

Table 3. Formulations of available inhaled corticosteroid and bronchodilator combination in COPD

Drug	Inhaler	Drug use
Budesonide/Formoterol	160/4.5 µg (DPI)	1 or 2 inhalations, twice daily
	320/9 µg (DPI)	1 inhalation, twice daily
Fluticasone/Salmeterol	250/50 µg (DPI)	1 inhalation, twice daily
	500/50 µg (DPI)	1 inhalation, twice daily
	125/25 µg (MDI)	2 inhalations, twice daily
	250/25 µg (MDI)	2 inhalations, twice daily

MDI, metered dose inhaler; DPI, dry powder inhaler.

흡입스테로이드)은 FEV₁이 60% 미만인 환자들에게 사용하였을 때 증상완화, 폐기능과 삶의 질을 개선하며, 급성 악화의 빈도를 감소시킬 수 있다[25]. 중등도 이상 COPD 환자에서 ICS/LABA 복합제가 흡입지속성베타-2작용제 단독치료에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시키고 급성 악화를 감소시키며[25,36,37] tiotropium 단독치료보다 증상, 폐기능, 삶의 질을 향상시킨다[42,43]. ICS/LABA 복합제와 흡입지속성항콜린제를 같이 사용하는 삼제요법은 tiotropium 단독치료보다 폐기능과 삶의 질을 향상시켰다[44-49]. ICS 사용에 따른 폐렴 발생률, 사망률에는 차이가 없었으나 급성악화에 관한 결과는 연구마다 다양하여 향후 추가 연구가 필요하다.

경구용스테로이드(oral corticosteroid)

현재까지 장기간의 경구스테로이드 사용이 COPD 치료에 도움이 된다는 연구는 없으며, 장기간의 경구스테로이드 사용은 스테로이드 근병증을 유발하여 호흡 부전까지 야기할 수 있다[50-52]. 그 외 기회감염, 쿠싱 증후군, 당뇨병, 부신 기능 부전 등 일반적인 스테로이드 부작용이 발생할 수 있다.

Phosphodiesterase4 (PDE4)억제제

PDE4억제제는 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택약제에 추가하여 사용할 수 있다. PDE4억제제는 세포 내 cAMP의 분해를 억제하여 항염증 효과를 나타낸다. Roflumilast는 항염증 작용이 확인되어 PDE4억제제 중 처음으로 COPD 치료에 허가를 받은 약물로[53-56] FEV₁과 삶의 질을 향상시킨다[53-60]. 급성악화를 감소시키고[55-57], 흡입지속성기관지확장제에 추가 사용하는 경우 위약에 비해 폐기능 개선과 급성악화의 빈도를 줄였다. 흔한 부작용은 설사, 체중 감소와 구역 증상이고 대부분 약물 치료 초기에 발생한다. 체중감소는 평균 2 kg 정도이고 비만 환자(BMI > 30)에서 체중감소가 더 많았으며 약물 사용 시작 후 6개월 이내에 발생한다. 대부분 약물 중단 후 3개월 이내에 체중이 회복되었다[53-57].

기타 약물 치료

예방접종

모든 COPD 환자에게 인플루엔자 백신 접종을 권장한다[61]. COPD 환자에서 인플루엔자 백신은 입원이 필요한 정도의 심한 기도 감염과 사망을 감소시켰으며 고령의 환자에서 더 효과적이다[62]. 인플루엔자 바이러스는 거의 매년 항

원의 소 변이가 일어나기 때문에 이를 반영한 백신을 매년 10-12월에 접종한다[63]. 폐렴구균 백신은 모든 COPD 환자에게 권장되며 65세 이전에 접종한 경우 5년 후 재접종이 권장된다[61,63]. 최근 개발된 단백결합백신이 추천된다.

항생제

최근 연구들에서 erythromycin, moxifloxacin, azithromycin의 장기 사용으로 악화 빈도를 감소시키는 결과를 보였으나[64-67], 아직 급성악화 예방을 위한 항생제의 역할은 불분명하며 장기간의 항생제 사용은 부작용과 함께 약제 내성의 우려가 있어 안정 시 COPD 환자에게 예방적 항생제 사용은 권장되지 않는다.

점액용해제와 항산화제

점액용해제를 사용하는 경우 폐기능 향상의 증거는 없으나, 급성 악화의 빈도를 감소시켜 잦은 악화나 반복적인 입원을 하는 환자에게 효과가 있을 것으로 예상된다[68]. N-acetylcysteine이나 carbocysteine과 같은 약제는 항산화 효과를 가지며, 흡입 스테로이드제제를 사용하지 않는 환자에서 급성악화를 감소시켰다[69,70].

진해제

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

각 군별 약물치료(Fig. 2)

가군 환자: 증상 조절을 위해 흡입속효성기관지확장제를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함). 가군 환자에서 흡입속효성기관지확장제를 처방 중 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).

나군 환자: 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 처방한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함). 나군 환자에서 흡입지속성항콜린제 또는 흡입지속성베타-2작용제를 처방하는 중에 급성악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제

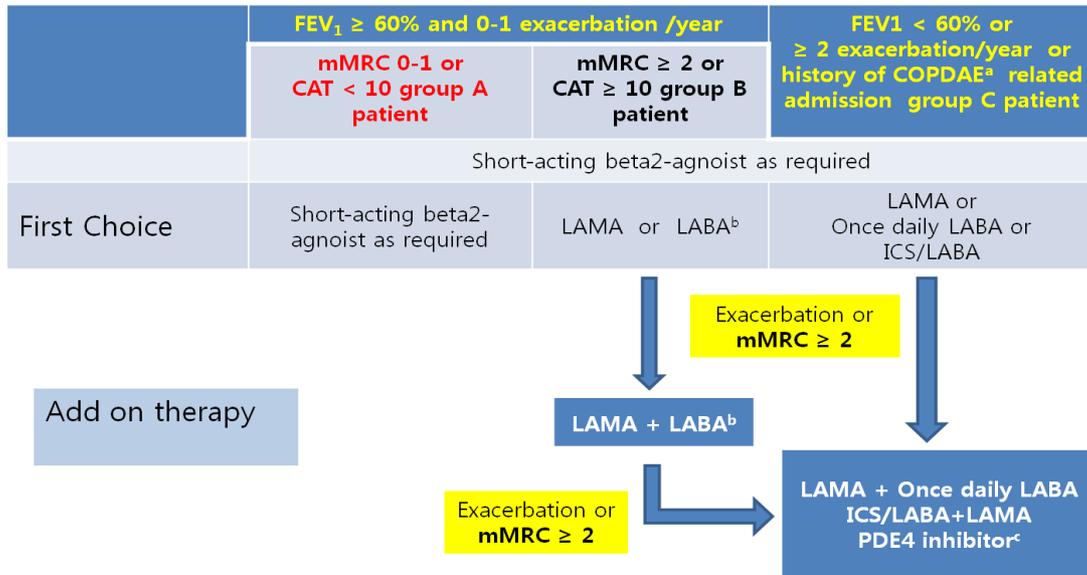


Figure 2. Algorithm of pharmacologic treatment in patients with stable COPD. mMRC, modified Medical Research Council Dyspnea Scale; CAT, COPD assessment test; LAMA, long acting muscarinic antagonist; LABA, long acting beta2-agonist; ICS/LABA, inhaled corticosteroid/long acting beta2-agonist; PDE4 inhibitor, phosphodiesterase-4 inhibitor.

^aAE COPD, Acute exacerbation of COPD.

^bIncluded twice and once daily long-acting beta2-agonist.

^cIn patient with chronic bronchitis, severe to very severe COPD and a history of exacerbation.

(흡입24시간지속성베타-2작용제 포함)를 병용한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).

다균 환자: 흡입지속성항콜린제 또는 흡입24시간지속성 베타-2작용제를 처방하거나 ICS/LABA 복합제를 처방한다. 약제 간의 우열은 없으므로 환자의 선호도와 부작용을 고려하여 약물을 선택한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함). 다균 환자에서 흡입지속성항콜린제 또는 흡입24시간지속성 베타-2작용제를 처방하거나 ICS/LABA 복합제를 처방하는 중에도 급성 악화를 경험하거나 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이 지속되는 경우 환자의 증상 호전 여부와 부작용 발생 유무를 관찰하면서 기존의 여러 약제를 병합하여 처방할 수 있다. 흡입지속성항콜린제와 흡입지속성베타-2작용제(흡입 24시간지속성베타-2작용제 포함)를 병합하거나, ICS/LABA 복합제에 흡입지속성항콜린제를 추가하여 처방할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함).

비 약물 치료

위험요소 제거

금연은 COPD 환자의 자연경과를 변화시킬 수 있으며,

COPD의 중증도와 관계없이 폐기능 감소를 늦출 수 있는 중요한 수단이다. 금연을 위해서 상담, 자가학습 소책자, 행동요법 등의 정신사회적 중재와 함께 약물요법(니코틴 대체요법, bupropion, varenicline)을 병행하는 것이 효과적이다.

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.

육체적 활동/호흡재활치료

COPD 환자에게 매일 육체적인 활동을 하도록 권장한다. 호흡재활의 목적은 증상을 완화시키고, 삶의 질을 향상시키며, 일상생활에서 신체적, 정서적인 참여를 확대시키는 데 있다[71]. 운동프로그램을 통하여 운동 능력이 향상되고, 호흡곤란, 피로감 등의 증상이 완화될 수 있으며[72] 프로그램이 끝난 후 그 효과가 점차 감소하지만 집에서라도 운동을

계속한다면 호흡 재활 치료 전 상태보다 좋게 유지될 수 있다.

운동 프로그램의 가장 적절한 기간은 무작위대조시험은 아직 없지만 현재까지 알려진 자료에 근거하여 일반적으로 4-10주간이며 기간이 길수록 효과가 크다[73,74]. 호흡재활 프로그램에 참여하지 못한 환자들에게 하루 20분 정도 걷기를 권하고 있다.

산소요법

안정상태에서 중증 저산소혈증을 동반한 만성호흡부전 환자에게 장기간 산소투여(하루 15시간 이상)는 생존율을 높인다[75].

장기산소요법은 다음과 같은 환자에게 적용한다.

- ① 고탄산혈증 여부와 관계없이 동맥혈산소분압(PaO₂)이 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

수술 요법

- ① 폐용적축소술(lung volume reduction surgery, LVRS)

폐용적축소술은 폐과다팽창을 감소시키기 위해 폐의 일부분을 절제하는 수술적인 방법으로 횡격막을 포함한 호흡근의 기계적인 효율성을 증진시켜 좀 더 효과적으로 호흡에 필요한 압력을 생성한다[76,77]. 또한 폐용적축소술은 폐의 탄성반동을 증진시켜 호기 유속을 증가시키고, 급성악화를 감소시킨다[78]. 폐기종이 주로 상엽에 있는 환자와 재활 치료 후 낮은 운동능력을 보인 환자에서 생존율을 향상시켰다[79].

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

사후분석을 통해 중증기류제한(FEV₁ 예측치 15-45%), CT에서 비균일 폐기종, 과다팽창(TLC 예측치 100% 이상, RV 예측치 150% 이상)을 보이는 COPD 환자에서 기관지내시경 폐용적축소술을 시행했을 때 폐기능, 운동능력 및 증상이 호전되었다.

- ③ 폐이식

적절하게 선택된 고도중증 COPD 환자에서 폐이식은 삶의

질을 개선시켰다[80,81]. 폐이식 후 COPD 환자에서 발생하는 흔한 합병증은 수술 후 사망률과는 별도로 급성 이식 거부반응, 폐색성 세기관지염, Cytomegalovirus, 진균(Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis) 또는 세균(Pseudomonas, Staphylococcus species)에 의한 기회감염이며 또한 림프증식성 질환이 발생할 수 있다[82].

- ④ 기포절제술(bullectomy)

기포절제술은 기포성폐기종(bullous emphysema)에서 시행해온 오래된 수술방법이다. 가스교환에 참여하지 않는 큰 공기집을 제거함으로써 주변의 눌러있던 폐 실질 압박을 개선시킨다.

조기 COPD 치료 전략

COPD는 예방 가능하고 치료 가능한 질병으로 예방 및 조기 진단이 환자 관리에 중요하나 의사와 환자 모두에게 간과되고 있는 질환이다. 조기 COPD는 GOLD 1 또는 증상이 없는 GOLD 2로 정의할 수 있다. 우리나라 역학조사에 의하면 40세 이상에서는 COPD 유병률이 13.4%이며 이 중 GOLD 1과 2 COPD가 94%를 차지하고 있다. 또한 COPD 환자의 2.4%만이 의사에게 COPD진단을 받은 적이 있고, 2.1%만이 약물치료를 받고 있다[6]. 따라서 환자 수가 가장 많음에도 진단받지 못하고 있는 조기 COPD 환자에 대한 더 많은 관심이 요구된다. 조기 COPD 환자라도 정상인에 비해 사망률이 높고, 입원의 위험도가 증가하며, 삶의 질이 떨어지므로 조기 발견은 환자에게 실질적인 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 국내 조기 COPD 환자 발견을 위해서는 40세 이상 이면서 10갑년 이상의 흡연력과 기침, 가래, 호흡곤란 등 COPD를 시사하는 증상을 가진 고위험군을 대상으로 검사를 시행하는 것이 효과적이며, 정도 관리가 잘 된 폐기능 검사로 할 것을 권고한다. 많은 COPD 환자가 진단받지 못하는 현실을 고려할 때 고위험군을 대상으로 조기에 진단하고, 금연 유도, 예방접종, 적절한 약물치료 등을 통한 조기 COPD 환자의 적극적 관리가 매우 중요하다.

추적관찰

COPD 환자는 정기적인 추적관찰이 필수적이다. 적절한 치료를 하더라도 폐기능이 점차 저하되기 때문에 정기적으로 추적관찰하면서 치료 변경을 결정하고 합병증 발생을 확인하는 것이 필요하다.

매 방문 시마다 현재 흡연 상태와 노출 정도를 평가하고, 금연 프로그램에 참여할 것을 강력히 권고해야 한다. 적어도 1년에 한번 이상 폐기능검사를 통해 폐기능의 저하 정도를 확인하며 빠른 폐기능 저하를 보이는 환자는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다(5년간 500 mL 이상 감소되는 경우 빠른 진행을 보이는 환자로 분류한다).

COPD 환자에서 동반질환은 흔하고 COPD와 관련된 장애를 심화시키며 치료를 어렵게 만들 수 있다. 따라서 동반 질환 유무를 확인하고 개별 동반 질환에 대한 치료를 반드시 병행하여야 한다.

COPD의 급성 악화

정의 및 중요성

COPD의 급성악화는 ‘기본적인 호흡기증상이 매일-매일의 변동범위를 넘어서 치료약제의 변경이 필요할 정도로 급격히 악화된 상태’이다[83]. 급성악화는 COPD환자의 증상과 폐기능을 악화시킬 뿐 아니라 삶의 질을 악화시키고 폐기능 감소를 가속화하며 사망률과 사회경제적 비용을 증가시키는 매우 중요한 사건이라 할 수 있다[84].

원인

급성악화의 원인은 여러 가지이나 가장 흔한 원인은 기도 감염(바이러스와 세균)이다[85]. 일년에 2회 이상 악화가 발생하는 경우 이를 “잦은 악화자”라는 표현형(phenotype)으로 분류하기도 한다[15].

증상 및 진단

전형적인 증상은 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 색의 변화이다[86]. 폐렴, 울혈성 심부전, 기흉, 흉수 저류, 폐색전증, 부정맥 등은 COPD의 급성악화와 증상이 비슷하여 혼동을 일으킬 수 있으므로 감별에 유의해야 한다[87].

중증도 평가 및 입원의 기준

급성악화의 중증도는 다양하며, 대부분은 외래에서 치료가 가능한 가벼운 악화이다[15]. 따라서 일단 급성악화로 진단되면 입원치료가 필요한지 판단하는 것이 중요하다. 입원이 필요한 경우는 다음과 같다(Table 4).

약물치료

증상개선을 위해 기관지확장제가 중요하며 속효성베타작용제 혹은 속효성항콜린제가 많이 쓰인다[88]. 테오필린을

Table 4. Indications for hospital admission

- Marked increase in intensity of symptoms
- Severe underlying COPD
- Onset of new physical signs (peripheral edema, cyanosis)
- Presence of serious comorbidities (heart failure or newly occurring arrhythmia)
- Frequent exacerbations
- Older age
- Failure to respond to initial management
- Insufficient home support

비롯한 메틸잔틴계 기관지확장제는 속효성베타작용제 혹은 속효성항콜린제의 효과가 만족스럽지 못할 경우 고려해 볼 수 있다[89].

전신스테로이드는 회복기간과 재원기간을 줄이고, 폐기능과 동맥혈 산소분압을 개선시킬 뿐 아니라 이후의 악화를 줄이는 효과가 있다[90]. 치료용량은 프레드니솔론 기준으로 하루 30-40 mg을 10-14일 사용한다. 스테로이드제의 경구투여는 주사투여에 비해 효과가 열등하지 않다[91].

급성악화의 많은 경우가 바이러스 감염에 의한 것이므로 이론적으로 일부의 급성악화만이 항생제 치료의 적응이 되나 현실적으로 바이러스에 의한 감염과 세균에 의한 감염을 구별하기 쉽지 않고, 구별이 가능한 경우도 임상적 판단에 도움이 되지 못하는 경우가 많다. 따라서 화농성 객담을 동반한 급성악화 환자나 기계환기가 필요한 환자는 항생제 치료를 고려해야 한다[92].

호흡보조요법

산소요법은 COPD 악화 치료의 핵심적인 요소이다. 급성악화 환자의 산소치료 목표는 산소 포화도를 88-92% 정도로 유지하는 것이다[93]. 일단 산소치료가 시작되면 30-60분 후에 동맥혈가스검사를 하여 이산화탄소의 축적없이 적절한 산소농도에 도달했는지 점검한다. COPD 환자의 경우 고농도 산소를 공급하게 되면 고탄산혈증이 발생할 수 있으므로 투여하는 산소 농도가 너무 높지 않도록 주의하여야 한다.

COPD 급성악화 환자들 중 일부는 즉각적인 중환자실 입원이 필요하다. 급성악화 환자에게 적용할 수 있는 기계환기는 비침습적(코 또는 안면 마스크를 이용) 또는 침습적(구강 기도관 또는 기관절개술을 이용) 환기법이 있다.

여러 연구에 따르면 COPD 급성악화에 의한 급성호흡부전에서 비침습적 기계환기법의 성공률은 80-85%이다[94].

비침습적 기계환기는 호흡산증을 개선시키고 기계환기폐렴과 같은 합병증을 줄이며 입원 기간을 단축시키며 기도 삽관율을 낮추고 사망률을 감소시킬 수 있다[95]. 호흡산증 (pH ≤ 7.35 and PaCO₂ ≥ 45 mmHg) 혹은 호흡 보조근의 사용, 역설적 복근운동, 또는 늑간의 수축이 관찰될 정도의 심한 호흡곤란이 있는 경우 비침습적 기계환기의 사용을 고려해 볼 수 있다[96,97]. 비침습적 기계환기를 사용할 수 없는 심한 호흡부전이나, 비침습적 기계환기에 실패한 경우는 침습적 기계환기의 적용이 필요하다.

퇴원과 추적관찰

퇴원 후의 경과관찰은 안정적인 COPD 환자의 경우와 같으며 금연 교육과 각각의 치료제의 효과 관찰, 폐활량측정치 변화에 대한 관찰 등이 필요하다. 과거의 입원 병력, 경구스테로이드사용, 장기적인 채택산소요법, 낮은 삶의 질, 낮은 육체적 활동도 등이 재입원을 예측할 수 있는 위험인자이다.

저산소혈증이 동반되었던 급성악화 환자에서 동맥혈가스와 맥박산소측정은 퇴원 전과 퇴원 3개월 후에 측정하여야 하며 만약 저산소증이 지속된다면 장기적인 산소요법을 시작해야 한다.

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

예방

비약물치료 중 호흡재활치료, 금연, 예방접종에 의한 악화 예방효과가 증명되었으며, 약물치료 중에는 지속성베타작용제, 지속성항콜린제, 흡입스테로이드, PDE4억제제가 급성악화 빈도를 감소시키는 효과가 있음이 확인되었다[54].

COPD와 동반질환

COPD 환자는 흔히 예후에 영향을 주는 다른 질환을 동반한다[98]. 2009년 우리나라 COPD 환자의 동반질환의 이환율은 표 5와 같다.

심혈관 질환

심혈관 질환은 COPD의 가장 흔하고 가장 중요한 동반질환이다[98]. 허혈성심장질환은 COPD 환자의 예후에 악영향을 끼친다. 심근손상을 COPD 악화로 잘못 추정하여 허혈성 심장질환의 증상을 간과하게 되는 경우가 있다. 허혈성심장

Table 5. Comorbidities of Korean patients with COPD in 2009 (N=192,496)^a

Comorbidity	Number	Morbidity (%)
Hypertension	97,672	51%
Diabetes mellitus	48,189	25%
Ischemic heart disease	35,021	18%
Heart failure	36,736	19%
Metabolic syndrome	33,323	17%
Osteoporosis	17,572	9%
Depression	17,313	9%

^aSupported by National Strategic Coordinating Center of Clinical Research.

질환환자 중 상당수가 협심증 치료를 위해 또는 심근경색 후에 베타차단제를 처방 받게 된다. COPD 환자에게는 선택적인 베타-1차단제가 안전하며, 중증 COPD 환자라도 허혈성심장질환이 있는 경우 선택적인 베타-1차단제로 기대되는 이득이 잠재적인 위험보다 크다. 불안정성 협심증환자에게 고용량의 베타작용제 처방은 피하는 것이 바람직하다.

심부전도 COPD 환자의 흔한 동반질환으로, COPD 환자 중 30%가 안정 시에도 심부전을 동반하고 있고, 심부전악화는 COPD 악화 시 중요한 감별질환 중 하나이다. 심부전 환자 중 30%는 COPD를 동반하고, COPD를 동반한 급성심부전 환자의 입원율이 COPD를 동반하는 않은 경우보다 높다. FEV₁은 심부전환자의 사망예측인자 중 하나이다. 심부전 환자에게 선택적 베타-1차단제는 생존율을 높인다고 알려져 있으며, 심부전을 동반한 COPD 환자에게도 선택적 베타-1차단제는 안전하다고 한다[99]. 중증 COPD 환자라도 심부전이 있는 경우 선택적 베타-1차단제 치료로 얻는 이득이 잠재적 위험보다 크다. 심부전 환자 중 흡입베타작용제 투약을 받는 경우 사망률과 입원율이 증가하므로, 중증심부전을 동반한 COPD 환자에게 흡입베타작용제 처방을 피하는 것이 바람직하다.

심방세동은 가장 흔한 부정맥으로[100], 호흡곤란을 악화시킨다. COPD 환자의 심방세동에 대해 베타차단제를 처방한다면, 선택적 베타-1차단제가 바람직하다. 고용량 베타-2작용제를 투여하면 심장박동수가 조절되지 않을 수 있다.

고혈압은 COPD 환자에게 발생하는 가장 흔한 동반질환으로[2], 고혈압 진료지침에 따른다. COPD 환자에게 베타차단제를 처방한다면, 선택적인 베타-1차단제가 바람직하다.

대사증후군과 당뇨병

대사증후군과 당뇨병은 COPD 환자에서 흔히 발생하며 [101], 당뇨병 진료지침에 따른다. 그러나 중증 COPD 환자의 경우 체질량지수(body mass index, BMI)를 21 kg/m² 이하로 체중을 줄이는 것은 추천하지 않는다.

위식도역류질환

위식도역류질환은 COPD 환자에게 흔하고, 급성악화의 위험인자로 알려져 있다[15,102-105]. COPD 약제 중 일부가 위식도역류를 악화시킨다는 보고가 있으나, 확실하지 않다.

골다공증

골다공증은 COPD의 주요 동반질환이지만[98], 종종 진단이 지연되어 예후를 악화시킨다. 골다공증은 폐기종과 관련이 있으며, 체질량지수 및(지방을 제외한) 근육량 감소와 관련이 깊다. COPD 환자의 골다공증 치료는 골다공증 진료지침에 따른다. 흡입스테로이드와 골절은 관련성이 있었지만, COPD 중증도, 악화 및 치료를 모두 고려한 분석 결과는 아니었다. 흡입스테로이드 중 일부는 골다공증과 관련이 있다는 연구결과가 있다. 전신스테로이드는 골다공증의 위험을 유의하게 증가시키므로, 투약을 최소화하여야 하겠다.

불안과 우울증

일부 연구결과 우리나라 COPD 환자의 우울증 유병률은 17-36%에 달한다. COPD 환자에게 우울증에 대한 선별검사가 필요하며, 한글화된 8가지 도구 중 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)이 우리나라 진료현실에 가장 적합하다[106]. 신체운동이 우울증에 효과가 있으므로, 호흡재활을 권고하는 것이 바람직하다.

폐암

폐암은 경증 COPD 환자의 가장 흔한 사망원인이다[107]. 미국에서 흡연자를 대상으로 1년마다 저선량 흉부 CT로 폐암 선별검사를 한 경우 단순흉부 X-선 촬영보다 폐암 사망률과 전체 사망률을 낮추었다고 한다[108]. COPD 환자의 폐암치료는 폐암 진료지침에 따르지만, 중증 COPD 환자의 경우 수술이 가능한 병기라도 폐암 수술을 받지 못하는 경우가 있다.

감염질환

중증 감염질환은 COPD 환자에게 흔히 발생한다[109]. 마크로라이드는 테오필린의 혈중농도를 증가시킬 수 있으므로

유의하여야 한다. 또한 급성악화로 항생제를 반복적으로 투여하면 내성균이 발생할 위험이 높아지므로, 중증감염의 경우 적극적인 배양검사가 필요하다. 흡입스테로이드를 사용하는 COPD 환자에게 폐렴이 재발하는 경우, 흡입스테로이드 때문인지 확인하기 위해 약제를 중단해 볼 수 있다.

COPD 환자를 치료할 때 동반질환도 같이 찾아서 치료해야 하며, 흔하고 치료가 가능한 질환을 우선적으로 치료해야 한다.

맺음말

이상에서 기술하였듯이 ‘COPD 진료지침 2012 개정’에서 가장 중요한 내용은 COPD 환자를 치료하는데 폐기능 뿐만 아니라 호흡곤란으로 대표되는 증상 정도와 악화력을 종합 평가하여 환자를 가, 나, 다 군으로 분류하여 치료약제를 선택하는 것이다. 가, 나, 다 군을 분류하는 기준은 첫째, 폐기능은 FEV1 60% 미만을 기준으로 하며 둘째, 호흡곤란 정도는 mMRC 호흡곤란 점수 2 (평지를 걸을 때 숨이 차서 동년배보다 천천히 걷거나, 자신의 속도로 걸어도 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다) 이상을 기준으로 하며 셋째, 악화력은 지난 1년간 악화 횟수 2회 이상을 기준으로 한다.

또한, 개정 지침에서 중요하게 다룬 것은 COPD 환자가 타 질환을 동반하는 경우 예후가 나쁘기 때문에 심혈관 질환, 골다공증, 우울증, 폐암 등이 있는지 평가해야 한다는 것이다.

이 글은 대한결핵 및 호흡기학회에서 최근 제작한 ‘COPD 진료지침 2012 개정’을 축약한 것으로서 COPD 환자를 진료하는 현장에서 많이 활용되기를 바란다.

감사의 글

대한결핵 및 호흡기학회 COPD 진료지침 개정위원회에 참여하신 여러 선생님들께 감사의 말씀을 올립니다.

운영위원회(Steering Committee)

- 유지홍(강동경희대학교 병원), 이상도(울산의대 서울아산병원) 이관호(영남의대 병원), 유철규(서울의대 병원)
- 정기석(한림의대 병원), 어수택(순천향의대 서울병원)
- 심재정(고려의대 구로병원), 임성철(전남의대 병원)
- 성상규(서울 성내과 의원, 대한개원내과의사회),

유진목(서울 유진목내과 의원, 대한개원내과의사회)
장지정(건강보험심사평가원)

학술위원회(Scientific Committee)

강신명(가천의대 길병원), 윤성호(조선의대 병원)
고영춘(광주기독 병원), 윤희규(가톨릭의대 여의도성모병원)
김덕겸(서울의대 보라매병원), 윤호일(분당서울대 병원)
김도진(순천향의대 부천병원), 이명구(한림의대 춘천성심병원)
김영삼(연세의대 세브란스병원), 이상엽(고려의대 안암병원)
김유일(전남의대 병원), 이세원(울산의대 서울아산병원)
김현정(고려의대 근거중심의학연구소),
이재형(을지의대 을지병원)
김휘정(원광의대 병원), 이종택(경상의대 병원)
박명재(경희의대 병원), 이진국(가톨릭의대 서울성모병원)
박성주(전북의대 병원), 이진화(이화의대 목동병원)
박용범(한림의대 강동성심병원), 이창훈(서울의대 병원)
박정웅(가천의대 길병원), 임성용(성균관의대 강북삼성병원)
신경철(영남의대 병원), 임성철(전남의대 병원)
신승수(아주의대 병원), 최강현(충북의대 병원)
오연목(울산의대 서울아산병원), 최유진(건양의대 병원)
유광하(건국의대 병원)

중심 단어: 만성폐쇄성폐질환

REFERENCES

1. Hwang YI, Yoo KH, Sheen SS, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the result of fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Tuberc Respir Dis* 2011;71:328-334.
2. COAD Research Center. COPD Practice Guidelines [Internet]. Seoul: COAD Research Center, c2012 [cited sep 30 2012]. Available from: <http://www.copd-asthma.co.kr/Kor>.
3. GRADE working group. Grading the quality of evidence and the strength of recommendation [Internet]. International: GRADE working group, 2012 [cited sep 30 2012]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
4. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
5. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-743.
6. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-665.
7. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
8. Oh IH, Yoon SJ, Kim EJ. The burden of disease in Korea. *J Korean Med Assoc* 2011;54:646-652.
9. 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.
10. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-688.
11. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185.
12. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Aug 9 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>.
13. Lee S, Lee JS, Song JW, et al. Validation of the Korean version of chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) and dyspnea-12 questionnaire. *Tuberc Respir Dis* 2010;69:171-176.
14. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, 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;155:179-191.
15. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
16. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-735.
17. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman & Hall, 1995:419-424.
18. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
19. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
20. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate

- chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-1823.
21. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-840.
 22. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-656.
 23. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007; 101:2395-2401.
 24. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91:804-807.
 25. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-789.
 26. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-821.
 27. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-362.
 28. 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.
 29. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:155-162.
 30. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-279.
 31. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy: protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98:811-815.
 32. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-464.
 33. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002876.
 34. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-136.
 35. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58:1849-1858.
 36. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-456.
 37. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
 38. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society Study on chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953.
 39. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-2416.
 40. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-229.
 41. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE Study. *Chest* 2011;139:505-512.
 42. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
 43. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD007891.
 44. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-555.
 45. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:40-47.
 46. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:95-101.
 47. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ.

- Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63: 592-598.
48. Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-750.
 49. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012;106: 382-389.
 50. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1958-1964.
 51. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-16.
 52. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-802.
 53. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast: an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-571.
 54. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-694.
 55. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-161.
 56. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
 57. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81: 287-292.
 58. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD002309.
 59. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting β 2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011;38:553-560.
 60. Lee SD, Hui DS, Mahayiddin AA, et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Respirology* 2011;16:1249-1257.
 61. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999; 17(Suppl 1):S91-93.
 62. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-125.
 63. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2011 Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease [Internet]. Osong: Korea Centers for Disease Control and Prevention, c2012 [cited sep 30 2012]. Available from: <http://nip.cdc.go.kr/nip/index.html>.
 64. Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD004105.
 65. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 1139-1147.
 66. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
 67. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365:689-698.
 68. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD001287.
 69. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-2018.
 70. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. *Lancet* 2005;365:1552-1560.
 71. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-1413.
 72. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003793.
 73. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease.

- Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003793.
74. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-145.
 75. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B; Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-187.
 76. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1578-1585.
 77. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-1990.
 78. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):715-722.
 79. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-443.
 80. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report: 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-1118.
 81. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
 82. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update: a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.
 83. 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.
 84. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
 85. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-1121.
 86. Allegra L, Blasi F, Diano P, et al. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:742-747.
 87. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401.
 88. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-1238.
 89. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
 90. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-2625.
 91. 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.
 92. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-2025.
 93. 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.
 94. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-534.
 95. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-1557.
 96. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-291.
 97. Esteban A, Anzueto A, Alía I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? an international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-1458.
 98. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-212.
 99. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and inci-

- dence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599-605.
100. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí 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.
101. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-774.
102. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD* 2010;7:5-10.
103. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD-Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-1247.
104. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003566.
105. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-1894.
106. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:684-690.
107. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361-369.
108. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:685-691.
109. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-298.