

만성폐쇄성폐질환

(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)

저자 정경혜
소속 중앙대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 만성기관지염과, 폐기종의 혼합 증상을 총칭한 질환이다. COPD 치료는 금연이 필수이며 급성 경련이 발생하면 흡입 속효성 항콜린제나 흡입 속효성 β_2 -작용제(β_2 -agonists)를 사용한다. 유지요법으로 심각도에 따라 흡입 항콜린제(anticholinergics), 흡입 β_2 -작용제(β_2 -agonists), 스테로이드 흡입제, PDE-4 억제제를 단독 또는 병용해서 사용한다. COPD 치료에 사용하는 흡입기가 다양하다. 각 흡입기의 사용방법을 정확하게 숙지하여 치료하는 것이 중요하다.

키워드

만성폐쇄성 폐질환(COPD), 항콜린제, β_2 -작용제, 스테로이드 흡입제, PDE-4 억제제

1. 정의

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 비가역적인 기류제한(airway obstruction)을 특징으로 하는 만성 염증에 의해 기도와 폐실질 손상이 발생하는 질환이다. 가래를 동반하는 기침이 주증상인 만성 기관지염과, 폐포들이 비정상적으로 늘어나고 폐포 격벽이 파괴되는 폐기종의 혼합 증상을 총칭한 질환이다.

2. 증상 및 징후

호흡 곤란, 가래를 동반한 만성 기침, 청색증 등의 증상이 발생한다. 만성기관지염은 가래가 나오는 기침이 1년에 3개월 이상 지속되고 이런 증상이 2년 이상 연속적으로 나타나며 폐기종은 호흡 곤란이 주증상이다. 증상이 진행됨에 따라 전신적 증상이 나타날 수 있다.

3. 원인

흡연이 주요 원인이며 α_1 -antitrypsin이 결핍된 경우, 오염, 감염 등에 의해서 발생할 수 있다.

4. 병태생리

COPD의 정확한 유발 기전은 알려져 있지 않다. 그러나 흡연 등 해로운 물질을 흡입하면 폐의 면역 체계가 활성화

되어 만성 염증을 유발한다. 점액 분비 세포의 증가와 증식으로 점액이 과다 분비되고 섬모의 운동이 원활치 않아 만성 기관지염이 발생한다. 기관지의 만성적인 염증과 부종으로 인하여 기도 폐쇄가 발생한다. 또한 흡연이나 α_1 -antitrypsin 결핍 등의 원인으로 proteinases와 antiproteinases의 불균형 및 산화적 스트레스가 발생되어 세기관지나 폐포가 비정상적으로 커지거나 파괴되는 폐기종(emphysema)이 발생한다.

5. 치료

COPD 치료는 금연, 산소 치료, 재활요법, 약물요법이 있다. COPD 치료 약물로는 흡입 항콜린제 (anticholinergics), 흡입 β_2 -작용제(β_2 -agonists), 스테로이드 흡입제, phosphodiesterase-4 inhibitor (PDE-4 억제제), methylxanthines이 있다.

1. GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 가이드라인에 의하면 COPD의 심각도를 다음과 같이 나누고 환자그룹에 따라 치료약물을 제안했다.

GOLD 가이드라인 ⁶⁾					
환자 그룹	특징		Spirometric GOLD 분류	연간 악화횟수	증상점수
A	저위험군	증상 덜함	GOLD 1: 경증 ($FEV_1 \geq 80\%$) 또는	≤ 1 (입원 안함)	mMRC 0-1 CAT < 10
B		증상 심함	GOLD 2: 중등도($50\% \leq FEV_1 < 80\%$)		mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
C	고위험군	증상 덜함	GOLD 3: 중증 ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$) 또는 GOLD 4: 매우 중증 ($FEV_1 < 30\%$)	≥ 1 (입원) 또는 ≥ 2	mMRC 0-1 CAT < 10
D		증상 심함			mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).
 FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second;
 CAT = COPD Assessment Test;
 mMRC = Modified Medical Research Council breathlessness scale

GOLD 약물 치료 가이드라인			
환자 그룹	일차 치료	2차 치료	기타 치료 ^a
A	SAMA 또는 SABA 필요시	LAMA 또는 LABA 또는 SABA+SAMA	Theophylline ^b
B	LAMA 또는 LABA	LAMA+LABA	SABA 또는 SAMA SABA+SAMA Theophylline ^b
C	ICS + LABA 또는 LAMA	1) LAMA+LABA 또는 2) LAMA+PDE-4 억제제 ^c 또는 3) LABA+PDE-4 억제제 ^c	
D	ICS + LABA ICS + LAMA ICS+LABA+LAMA	1) ICS+LABA+LAMA 또는 2) ICS+LABA+PDE-4 억제제 ^c 또는 3) LAMA+LABA 또는 4) LAMA+PDE-4 억제제 ^c	Carbocysteine N-acetylcysteine SABA 또는 SAMA SABA + SAMA Theophylline

^a단독 또는 1차 치료제, 2차 치료제와 함께
^b다른 기관지 확장제를 사용할 수 없을 때만
^c환자가 만성기관지염 일때

SABA =속효성 β_2 -agonist; SAMA = 속효성 anticholinergics;
 LAMA = 지속성 anticholinergics; LABA = 지속성 β_2 -agonist; ICS = inhaled corticosteroid
 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2016 update.

2. 대한 결핵 및 호흡기학회에서는 다음과 같은 가이드라인을 제시했다.

국내 COPD 분류 및 치료(2014)					
환자 그룹	FEV ₁	지난해 악화횟수	증상점수	1 차 치료	악화 또는 mMRC ≥ 2
가	$\geq 60\%$	≤ 1	mMRC 0-1 CAT < 10	SABA	SAMA + SABA LAMA, LABA
나	$\geq 60\%$	≤ 1	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	LAMA 또는 24 시간 LABA	LAMA + LABA
다	<60%	≥ 2		LAMA 또는 24 시간 LABA 또는 ICS/LABA 또는 LABA+LAMA	LAMA + 24 시간 LABA 또는 ICS/LABA + LAMA PDE-4 억제제 ^a

^aFEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이고 중증 환자에서 만성기관지염과 악화병력이 있는 화실에서 기존 약물에 추가하여 사용
 SABA =속효성 β_2 -agonist; SAMA = 속효성 anticholinergics;
 LAMA = 지속성 anticholinergics; LABA = 지속성 β_2 -agonist; ICS = inhaled corticosteroid

6. 약물

(1) 흡입 항콜린제(Anticholinergics)

① 작용기전

기관지 평활근의 무스카린 수용체를 경쟁적으로 억제해서 기관지를 확장한다.

② 종류

항콜린(Anticholinergic) 흡입제		
약물		상품명
SAMA (Short acting muscarinic antagonist, 속효성)	Ipratropium	아트로벤트흡입액유디비
LAMA (Long acting muscarinic antagonist, 지속성)	Tiotropium	스피리바흡입용캡슐·레스피맷
	Aclidinium	에클리라제뉴에어
	Umeclidinium	인크루즈엘립타

③ 특징 및 환자 상담

- COPD의 첫 번째 치료제다.
- 지속성 항콜린제는 기관지 급성 경련 시에는 사용하지 않는다. (Ipratropium 사용)
- 구강건조, 혀의 마비가 올수 있다. 수분을 충분히 섭취하는 것이 좋다.
- 눈에 분사했을 때 동공 확대, 안압 증가, 안구통증 등을 유발할 수 있으므로 눈에 들어가지 않도록 주의한다.

- 빈맥이 발생할 수 있다.
- 대부분 흡입기로 COPD 치료를 한다. 흡입기의 정확한 사용법을 익히는 것이 중요하다.
- 아트로벤트흡입액유디비®는 네블라이저 기계에 넣어 사용한다.
- 스피리바흡입용캡슐®, 에클리라제뉴에어®, 인크루즈엘립타®는 모두 건조분말흡입기(dry powder inhaler, DPI)로 분말이 캡슐 또는 기계에 함유되어 있다. 휴대하기 편하며 추진제가 필요없다. 습기를 주의한다.
- 스피리바레스피맷은 연무형 흡입기다.

(2) 흡입 β₂-작용제(β₂-agonists)

① 작용기전

β₂-수용체에 작용해서 adenylyate cyclase 자극으로 c-AMP 생산을 증가시켜 기관지를 확장한다.

② 종류

Bronchodilator(기관지 확장제)		
SABA: Short acting β ₂ -Agonists(속효성)	Salbutamol	벤토린 에보할러
LABA: Long acting β ₂ -Agonists(지속형)	Indacaterol	온브리즈 흡입용캡슐

③ 특징 및 환자 상담

- 지속형 β₂-Agonists는 기관지 급성 경련시에 사용하지 않는다. (Salbutamol 사용)
- 비인두염, 상기도 감염, 기침, 두통, 근육연축이 발생할수 있다.
- 빈맥, 현기증, 저칼륨혈증이 발생할 수 있다.
- 벤토린 에보할러®는 일정량이 분무되는 MDI(metered dosi inhaler)로 사용 전에 잘 흔들어서 사용한 다. 휴대하기 쉬우나 추진제가 필요하며 누르는 시점과 흡입 시점이 일치 해야 하므로 흡입 방법이 어렵다.
- 온브리즈흡입용캡슐®은 DPI로 분말이 캡슐에 함유되어 있다. 캡슐은 흡입용이다. 복용해서는 안 된다.
- 흡입하기 직전에 포장에서 캡슐을 꺼내 브리즈헬러에 넣고 버튼을 눌러 캡슐을 뚫은 후에 흡입한다.

④ 항콜린제(Anticholinergic)와 β₂-agonist 복합제제

항콜린(Anticholinergic), β ₂ -agonist 복합제제		
지속형 항콜린제(LAMA)	지속형 β ₂ -agonist (LABA)	상품명
Aclidinium	Formoterol	듀어클리어제뉴에어
Glycopyrronium	Indacaterol	조터나흡입용캡슐 110/50
Tiotropium	Olodaterol	바헬바레스피맷
Umeclidinium	Vilanterol	아노로62.5 엘립타

(3) 스테로이드 흡입제 (Inhaled corticosteroid, ICS)

① 작용기전

폐의 β-수용체의 활성을 증가시키며 항염 물질의 합성과 방출을 억제한다. 백혈구의 이동과 IgE 생산을 감소시킨다.

② 기관지 확장제와 복합제제

스테로이드 흡입제는 천식에서 단독 요법으로 1차 치료로 쓰이나 COPD 치료를 위해서 단독 요법은 추천하지 않는다. 다른 약물과 병용해서 사용한다. 스테로이드와 기관지 확장제 복합제제는 다음과 같다.

스테로이드와 기관지 확장제 복합제제			
Steroid	기관지 확장제		상품명
	지속형 항콜린제 (LAMA)	지속형 β_2 -agonist (LABA)	
Fluticasone	Vilanterol		렐바엘립타
Fluticasone		Salmeterol	세레타이드디스커스 에어플루잘포스피로
Beclometasone		Formoterol	포스터100/6HFA
Budesonide		Formoterol	심비코트터부헬러

③ 특징 및 환자 상담

- 규칙적으로 흡입한다.
- 스테로이드 흡입제는 경구약과 비교해서 전신 흡수가 거의 되지 않아 부작용이 적다. 그러나 부작용으로 목이 쉬거나 입 안에 곰팡이가 생길 수 있으므로 흡입제 사용 후 반드시 입 안을 헹구어야 한다.
- 포스터 100/6HFA[®]는 MDI이며 다른 제제는 DPI다. 흡입기 사용법을 정확하게 숙지한다.
- 포스터 100/6HFA[®]는 2~8°C에서 냉장 보관한다. 투여 시작 후에는 25°C 이하에서 최대 5개월까지 사용가능하다.

(4) PDE-4 억제제 (Phosphodiesterase-4 inhibitor) : Roflumilast(닥사스정)

① 작용기전

Phosphodiesterase-4를 차단해서 C-AMP 분해를 억제하여 염증을 감소시킨다.

② 용도

FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만인 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택약제에 추가하여 사용한다.

③ 특징 및 환자 상담

- 설사, 식욕 감소, 오심, 두통, 불면, 현기증이 발생할 수 있다.
- 체중이 평균 2 kg 정도 감소한다. 체중감소는 초기 6개월 이내 발생하며, 대부분 약물 중단 3개월 이내에 회복된다. 비만 환자에서 체중감소가 더 많이 발생한다.

④ 약물상호작용

- 1) CYP3A4 억제제는 roflumilast(닥사스정[®])의 혈중 농도를 증가시킨다.
- 2) Rifampin, carbamazepine, phenytoin 등의 CYP3A4 유도제는 roflumilast(닥사스정[®])의 약효를 감소시키므로 함께 사용하지 않는다.

약사 Point

1. COPD의 주 증상은 가래를 동반한 기침과 호흡곤란이다.
2. 흡입 항콜린제나 흡입 β_2 -작용제(β_2 -agonists)가 1차 선택약이다.
3. COPD는 대부분 흡입기로 치료한다. 그러므로 흡입기를 올바르게 사용하는 것인 COPD 치료에 아주 중요하다. 흡입기의 종류가 다양하므로 각각의 특징과 사용법을 환자에게 정확하게 설명해서 올바르게 사용하도록 한다.

**■ 참고문헌 ■**

1. Bourdet SV, Williams DM. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Dipiro JT et al., eds. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed.. New York: McGraw-Hill Education 2014:401-27.
2. Diaz PT, Knoell DL.. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Alldredge BK, et al., eds. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins. 2013:601-18.
3. American College of Clinical Pharmacy. Updates in Therapeutics: Pharmacotherapy Preparatory Review and Recertification Course. 2016.
4. American College of Clinical Pharmacy. Updates in Therapeutics: Ambulatory Care Pharmacy Preparatory Review and Recertification Course 2016.
5. COPD 진료지침 2014 개정. 대한결핵 및 호흡기학회
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2016 Update. Available at www.goldcopd.org/.
7. 식품의약품안전처. 제품상세정보. Available from: <https://ezdrug.mfds.go.kr/#!CCBAA03F020>.
8. 약학정보원. Available from: <http://www.health.kr/>. Accessed on May 19, 2017.
9. 김스온라인. Available from: <http://www.kimsonline.co.kr>. Accessed on May 19, 2017.