

## 만성폐쇄성폐질환의 임상적 고찰

영남의대 내과학교실 호흡기 알레르기내과  
이 관 호

### Clinical Year Review of COPD

Kwan-Ho Lee, M.D.

Division of Pulmonary-Allergology, Department of Internal Medicine Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Republic of Korea

#### 서 론

과거에는 만성기관지염과 폐기종으로 분류되었던 COPD에 대한 진단, 치료 및 예방이 최근 수년 전부터 COPD에 대한 새로운 인식과 함께 많은 발전을 해 오고 있다.

2001년에 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD) 가이드라인이 처음 발표되고 2004년도에 개정되면서 이 가이드라인을 중심으로 여러 나라에서 COPD의 관리에 대한 관심이 증대되었다. 우리나라에서도 2005년도에 GOLD 가이드라인을 중심으로 COPD 진료지침을 발표하였다.

COPD에 대한 연구가 어느 정도 이루어지고 있는지를 간접적으로 알아보기 위하여 PubMed(www.pubmed.gov)로 검색하여 본 결과 영어로 된 논문이 2000년에서 2005년까지 매년 각각 705, 897, 176, 1,369, 1,441, 1606편으로 증가되고 있다(Figure 1).

2005년 전-후 발표된 호흡기 질환과 관련된 잡지에서 최근 많은 관심을 갖고 연구되고 있는 다음과 같은 5가지 분야 (1) COPD에서 상, 하기도 염증과 전신성 염증의 역할, (2) COPD의 조기진단으로 폐활량측정법의 의의, (3) COPD의 치료로 항콜린제의 역할, (4) COPD악화 시 항생제치료 (5) COPD의 새로운 예후 인자에 대해서 고찰해 보고자 한다.

Address for correspondence : **Kwan Ho Lee, M.D.**,  
Division of Pulmonary-Allergology, Department of  
Internal Medicine Yeungnam University College of  
Medicine, 317-1, Daemyeng-dong, Nam-gu, Daegu,  
705-717 Republic of Korea  
Phone : 82-53-620-3838, Fax : 82-53-393-6884  
E-mail : ghlee@med.yu.ac.kr

#### 1. COPD에서 상, 하기도 염증과 전신성 염증의 역할

COPD는 흡연이나 자극성 가스에 의한 기도 염증으로 기도가 좁아지는 질환이다. COPD에서 상기도, 하기도, 그리고 전신성 감염이 세균과 어떤 관계에 있을까 하는 의문에 대한 연구가 Hurst 등<sup>1</sup>에 의하여 이루어졌다. 이 연구는 전향적 코호트 연구였으며, 47명의 안정상태의 COPD 환자와 12명의 건강한 대조군으로 나누어 연구를 하였다. 양 군에서 혈청, 비강액, 객담에서 인터루킨-6, 8, 백혈구수, 박테리아 수를 측정하여 비교하였다. 연구결과, 비강액 인터루킨-8이 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었고, 객담의 인터루킨-8과 상관관계가 있었다(Figure 2, 3). 상, 하기도의 세균집락과 인터루킨-8 수치와도 상관관계가 있었다. 이와 같은 결과는 비강과 하기도의 염증이 상관관계가 있는 것을 보여줌으로써 하부기도의 염증을 어떻게 치료하고 관리할 것인지에 대한 방향을 제시하였다 할 수 있다. 그동안 기관지천식에서는 상기도와 하기도와의 관계에 대한 연구가 많이 이루어져서 기관지천식과 비염과는 상관관계가 많은 것으로 알려졌다. 그러나 COPD에서는 가장 중요한 원인인 흡연이 상기도와 하기도 모두 손상을 주는 데도 불구하고 상기도와의 관계에 관한 연구는 거의 없었다. COPD에서 상, 하기도 염증과 전신 염증과도 상관관계가 있을 것으로 알려져 있으나 이 연구에서는 상, 하기도의 염증과 전신 염증과의 의미 있는 상관관계는 밝히지는 못하였다.

같은 연구자에 의한 관련된 연구<sup>2</sup>로 COPD 악화 시 상기도, 하기도, 전신 염증과의 상관관계에 대한 연구에서는 상기도 염증과 전신 염증과는 상관관계가 없었으나 하기도의 염증 특히 세균에 의한 염증과 전신

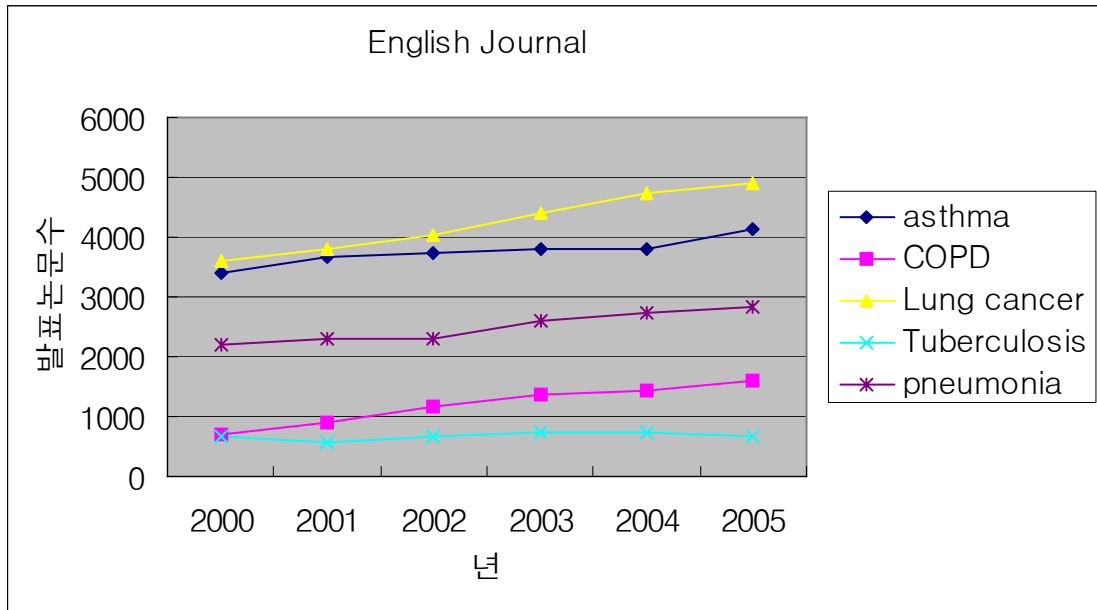


Figure 1. Number of Papers of Respiratory Diseases from 2000 to 2005 years.

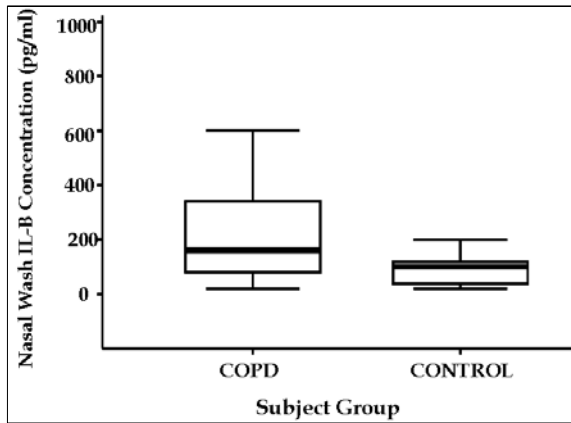


Figure 2. Comparison of nasal wash fluid IL-8 concentration in 35 patients with COPD and 12 control subjects of similar age, sex, and smoking status. Box plot represents median, IQR, and range (p=0.009)..

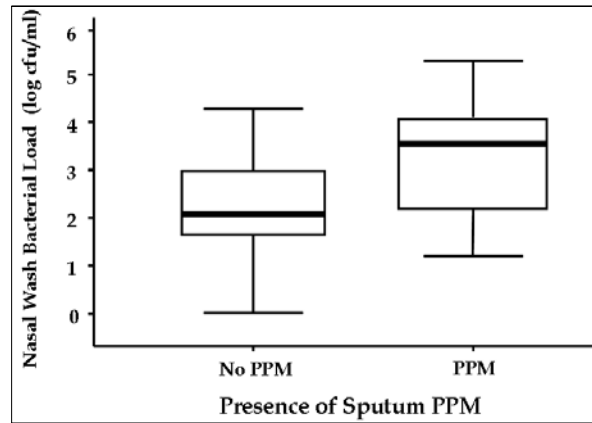


Figure 3. Comparison of nasal bacterial load in 47 COPD patients with and without a lower airway colonizing PPM. Box plot represents median, IQR, and range (p=0.016).

염증과는 상관관계가 있었다. 안정 상태와 악화된 COPD에서는 상기도와 하기도의 염증과는 상관관계가 있었다. 전신 염증과의 관계는 안정 상태에서는 상, 하기도 염증과 관계가 없었으나, 악화 시는 하기도의 염증과는 상관관계가 있었다. 이와 같은 결과는 “COPD 악화 시 폐기능이 더 빨리 감소되는가?” 라는<sup>3</sup> 논란에 대한 찬성의 입장을 밝힐 수 있는 연구라 할 수 있다.

COPD의 병인이나 악화에 관여하는 특이한 염증물질이 밝혀진다면 이에 대한 표적치료도 가능할 것이다. 위의 연구자들이 밝힌 인터루킨-8에 대한 항체치료의 효과에 대한 연구는 Mahler 등<sup>4</sup>에 의하여 이루어졌다. 이들은 COPD에서 인터루킨-8에 대한 항체 (ABX-IL8)로 치료하여 호흡곤란이 의미 있게 호전된 결과를 발표되었다. 총 109명의 COPD 환자를 대상으로 무작위 비교 연구를 하였다. 결과는 인터루킨-8에

대한 항체를 투여한 군에서 호흡곤란(transition dyspnea index)은 호전되었으나 폐기능, 건강상태, 6분걸기검사, 부작용 사이에는 차이가 없어서 치료 효과에 있어서 큰 의미는 없는 연구였다. 그러나 앞으로 이와 같은 약제에 대한 용량, 평가, 생화학 지표 등에 대해서 지속적으로 개발되어야겠다.

GOLD 가이드라인에 의한 COPD 정의는 기도폐쇄의 가역반응이 약하고, 기도폐쇄가 점점 진행하며, 폐의 비정상적 염증반응과 관계있다고 정의하고 있다. 최근 COPD와 전신 염증과의 상관관계가 있을 것으로 제시<sup>5</sup>되고 있지만, 현재까지 이들은 직접적인 관계는 적은 것으로 알려져 있다. 앞으로 COPD의 진행에 관계되는 전신성 염증변화, 악화가 COPD의 염증에 관여하는 역할, 여러 가지 약제에 대한 전신 염증의 반응 여부 등에 대한 연구가 이루어져야 하겠다.

## 2. COPD의 조기진단으로 폐활량측정 (spirometry)의 의의

COPD에 대한 관리 지침인 GOLD 가이드라인에서 COPD의 조기진단의 중요성을 강조하고 있다. COPD의 조기진단법으로 폐활량측정법의 의의에 대해서는 논란이 되고 있다. 특히 개인의원에서 COPD를 조기진단하는 데 폐활량측정법이 의미가 있는 지에 대한 연구는 드물었다.

Buffel 등<sup>6</sup>은 개인의원에서 사용하는 폐활량측정이 COPD의 조기진단에 유용한지에 관한 연구를 하였다. 이들은 12주 동안 개인의원을 방문한 35세에서 70세 사이의 COPD 환자를 대상으로 폐활량측정과 기도폐쇄에 관한 설문조사를 실시하였다. 총 20 곳의 개인의원에 이동식 폐활량측정기를 제공하고 사용방법과 관독법을 교육하였다. 대상 환자는 총 3,408명이었으며 이중 기관지확장제를 사용 중인 25명은 폐쇄성 기도질환이 이미 있는 것으로 판단하고 연구대상에서 제외하였다.

기도 폐쇄의 정의는 유럽호흡기학회의 기준에 따라 FEV1/FVC 비가 남자에서는 정상 예측치의 88.5%이하일 때, 여자에서는 89.3%이하일 때로 하였다.

설문조사지는 유럽 지역 호흡 건강연구회에서 제정

한 것을 사용하였다. 적어도 1개 이상의 항목에 합당한 소견이 있는 환자에서 폐활량검사를 실시하였다.

연구결과 총 3,408명의 환자 중 천식으로 진단된 250명을 제외한 3,158명의 환자에서 설문지 조사결과 728명(23%)이 COPD 환자였다. 728명에서 폐활량검사를 실시한 결과 25명이 탈락하고 126명(18%)에서 기도폐쇄 소견을 보였다. 설문조사에서 이상이 없었던 대상 2,430명 중 무작위로 선정한 243명에서 폐활량검사를 실시한 결과 21명이 탈락하고 9명에서 기도폐쇄소견을 보였다. 결과적으로 35세에서 70세사이의 3,408명 중 COPD 증상이 없었던 216명, 즉 7.4%에서 기도폐쇄 소견을 보였다.

처음 진단된 환자들은 나이가 많을수록 빈도가 높았다. 전체 환자의 52%가 여자였으며 기도 폐쇄가 있었던 예 중 45%가 여자였다.

처음 진단된 기도폐쇄 환자 중 GOLD 병기 1은 39%, 2는 51%, 3은 9%였으며, 1명에서는 FEV1이 30%이하로 병기 4에서 처음 진단되었다.

설문조사의 정확도는 폐활량검사 결과를 참고로 하였을 때 민감도가 58%, 특이도가 78%, 양성예측치가 18%로 전반적으로 정확도가 낮았다. 설문 항목 중 가장 상관관계가 있었던 항목은 천명음과 장기간의 기침이었다.

이 연구 결과 42%에서는 폐활량검사를 사용하지 않고는 COPD를 진단할 수 없었으며 기도 폐쇄 정도는 경하거나 중중이었다. 결론적으로 이들은 개인의원에서 설문조사와 폐활량검사를 실시함으로써 COPD를 7.4%에서 조기진단 할 수 있다함으로써 개인의원에서 폐활량측정법이 COPD의 조기진단법으로 의미가 있다고 하였다.

개인의원에서 폐활량측정법의 의의에 대한 다른 연구로 Dales 등<sup>7</sup>은 호흡기질환과 관계없이 개인의원을 방문한 총 1,034명을 진료하였던 의사들을 대상으로 폐활량측정법이 기도폐쇄를 진단하고 진단된 환자들에서 치료방법을 바꾸는 데 의미가 있는 지에 관한 연구를 하였다. 93명(9%)의 환자에서 처음 기도폐쇄가 있는 것으로 진단되었으며 이미 다른 곳에서 진단되었던 115명(11%)은 대상에서 제외하였다. 의사들이 폐활량측정법의 결과를 보고 치료방향을 변경하였던

경우는 61%였으며 6개월 차트 검색으로 8%에서는 약제를 바꾸었다. 결론적으로 개인의원에서 폐활량측정법은 기도폐쇄의 진단과 중등증 혹은 중증 COPD 환자의 치료 결정에도 의미가 있었다.

개인의원에서 진단되는 COPD 환자는 병산의 일각에 지나지 않는다 할 수 있겠다. Buffel 등<sup>6</sup>에서 보인 COPD 유병률은 다른 연구자들에 비해 낮았으나 이들은 COPD 진단을 증상으로 하지 않고 폐활량검사법으로 진단하였기 때문일 것으로 추측할 수 있다. 이들 연구는 연구대상이 일반인들을 대상으로 한 것이 아니고 개인의원을 방문한 사람들을 대상으로 하였다. 따라서 일반인들을 대상으로 하였을 때보다 더욱 중한 환자들이 포함되었을 것으로 짐작할 수 있다. COPD 조기진단률이 Zielinski 등<sup>8</sup>에 비하여 빈도가 낮았는데 이는 이들 연구그룹에서는 대상을 흡연자들만 하였기 때문이었을 것으로 추정된다.

Bolton 등<sup>9</sup>은 개인의원에서 폐활량측정법의 사용실태를 분석한 결과 개인의원의 58.1%에서는 정확하게 사용하고 있었으며, 33.8%에서는 판독도 정확하게 하고 있었다. 폐활량측정법은 정확하게 사용하고 판독을 정확하게 할수록 검사를 많이 하고 있었다. 사용하는 방법과 판독하는 방법에 대한 교육 시간이 길수록 많이 사용하고 있었고 판독도 잘 하고 있었다. 이들 결과는 폐활량측정법을 일반의들에게 보급할 때 어떻게 하여야 할지에 대한 방법을 제시하였다고 할 수 있다.

어떤 질환의 조기진단은 적절한 치료가 가능할 때 의미가 있다. COPD를 조기에 진단하는 것은 COPD의 진행을 예방할 수 있는 유일한 방법인 금연 결정에 도움이 될 수 있다.

천식은 경하거나 조기에 진단하여 치료를 하면 효과적이라는 것은 잘 알려져 있어서 폐쇄성 기도질환의 조기진단도 천식에서 주로 강조되어 왔다. 그러나 COPD도 조기에 진단하여 원인인자를 피하게 하고, 물리치료, 염증 예방, 충분한 운동요법을 초기 COPD 환자에서 시도한다면 치료할 수 있고 예방이 가능한 질환이라 할 수 있다.

따라서 폐활량측정법은 COPD의 조기진단, 치료방향 및 예방에 효과적일 것으로 판단되며 일차 개원의

로 보급이 필요함과 동시에 폐활량측정법을 자주 사용하게 하기 위하여 사용하는 방법과 판독법에 대한 교육이 필요하겠다.

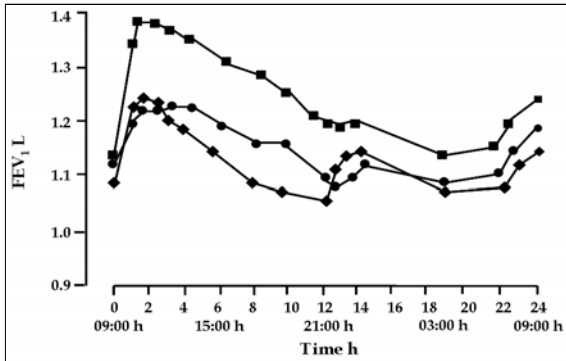
### 3. COPD의 치료로 항콜린제의 역할

#### (1) 지속성 항콜린제와 지속성 베타2-항진제의 복합치료 효과

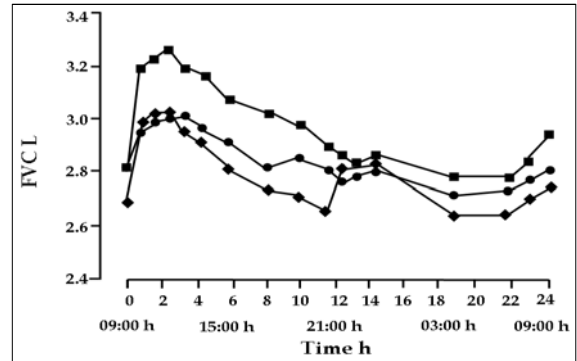
Tiotropium이 폐의 과팽창, 폐기능, 운동능력을 향상시킨다는 것은 이미 잘 밝혀져 있다<sup>10-12</sup>. 그러나 다른 약제와 복합치료 시 효과에 대해서는 연구가 이루어져 있지 않다.

GOLD 가이드라인에 의하면 3가지 기관지확장제는 단독보다는 약리작용이 다른 기관지확장제로 복합치료를 하는 것이 효과가 더 좋은 것으로 되어 있다. 현재까지 속효성 항콜린제와 속효성 베타2-항진제로 복합치료를 하였을 때 속효성 항콜린제 단독보다 더 효과적이라는 것은 알려져 있으나, 지속성 항콜린제와 지속성 베타2-항진제의 복합치료 효과를 비교한 연구는 없었다. Noord 등<sup>13</sup>은 COPD에서 지속성 항콜린제인 tiotropium과 지속성 베타2-항진제인 formoterol 복합치료 시 기관지 확장 효과를 비교하였다.

이들은 총 71명의 중등증과 중증의 COPD 환자를 대상으로 무작위, 이중맹검 연구를 하였다. 목적은 각각의 흡입제 투여 후 24시간 폐기능의 변화, 속효성 베타2-항진제 사용횟수와 안전성을 비교하는 것이었다. 71명의 환자 각각에서 첫 2주 동안은 tiotropium을 아침에만 흡입하고 폐기능을 24시간 동안 실시하고, 이후 2주 동안은 formoterol을 아침, 저녁으로 흡입시켰으며, 마지막 2주 동안은 아침에 tiotropium과 formoterol을 흡입시키고 저녁에는 formoterol을 흡입시키면서 폐기능 검사를 실시하여 결과를 비교하였다. 결과 tiotropium을 단독으로 투여하였을 때는 formoterol을 단독으로 투여하였을 때보다 FEV1이 낮 동안에는 의미있게 향상되었으나 야간에는 차이가 없었다. Tiotropium과 formoterol을 동시에 투여하였을 때는 각각을 단독으로 투여하였을 때보다 폐기능이 의미있게 향상되었고(Figure 4, 5) 속효성 베타2-항진제를 사용한 횟수도 유의하게 적었으며 의미있는



**Figure 4.** Mean forced expiratory volume in one second (FEV1: adjusted for period, centre and patient within centre) before and during 24 h after the inhalation of tiotropium q.d. (●), Formoterol b.i.d. (◆), and tiotropium plus formoterol q.d. (■) at the end of the 6-week treatment periods.



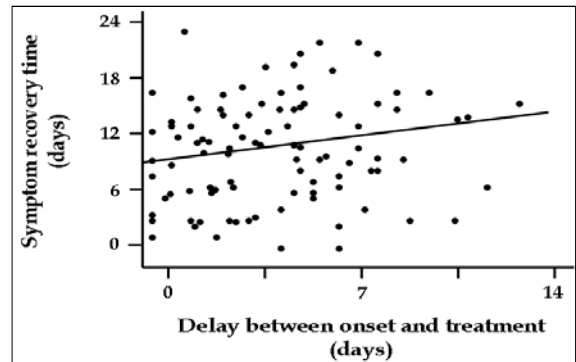
**Figure 5.** Mean forced vital capacity (FVC: adjusted for period, centre and patient within centre) before and during 24 h after the inhalation of tiotropium q.d. (●), formoterol b.i.d. (◆), and tiotropium plus formoterol q.d. (■) at the end of the 6-week treatment periods.

부작용도 없었다. 결론적으로 tiotropium을 하루에 한 번 사용하는 것은 formoterol을 하루에 두 번 사용하는 것보다 낮 동안에는 폐기능을 향상시키는 효과가 있었으며 야간에는 차이가 없었다. 이 두 가지를 복합적으로 사용할 경우 각각 단독으로 사용할 때에 비하여 의미있게 폐기능이 향상되었으며 의미있는 부작용도 없었다. Noord 등<sup>14</sup>은 연구 방법이 비슷한 연구에서 tiotropium을 formoterol과 복합적으로 투여하였을 때 각각을 단독으로 투여하였을 때보다 폐기능 뿐만 아니라 안정 시 과팽창을 향상시킬 수 있다 하였다.

따라서 GOLD 가이드라인에 따른 중등증 혹은 중증의 COPD 환자에서 지속성 항콜린제와 베타2-항진제를 동시에 사용하는 것이 각각을 단독으로 사용하는 것보다 폐기능을 향상시키는 데 더 효과적일 것으로 판단된다. 앞으로 위의 복합치료의 증상호전, 폐기능향상, 운동능력 향상, 악화빈도 감소 등에 대해서는 더 장기적인 연구가 이루어져야겠으며, 항콜린제와 흡입스테로이드와 지속성 베타2-항진제의 복합치료에 대한 연구도 이루어져야겠다.

(2) COPD악화 시 폐기능의 변화에 따른 치료 효과

COPD에서 악화가 반복되면 폐기능이 감소되고 기관지폐쇄가 진행되며, 다른 질환의 이환률과 사망률을 증가시키며, 삶의 질을 감소시키고, 경제적인 부담을 증가시킨다. COPD 악화를 조기에 진단하여 효과

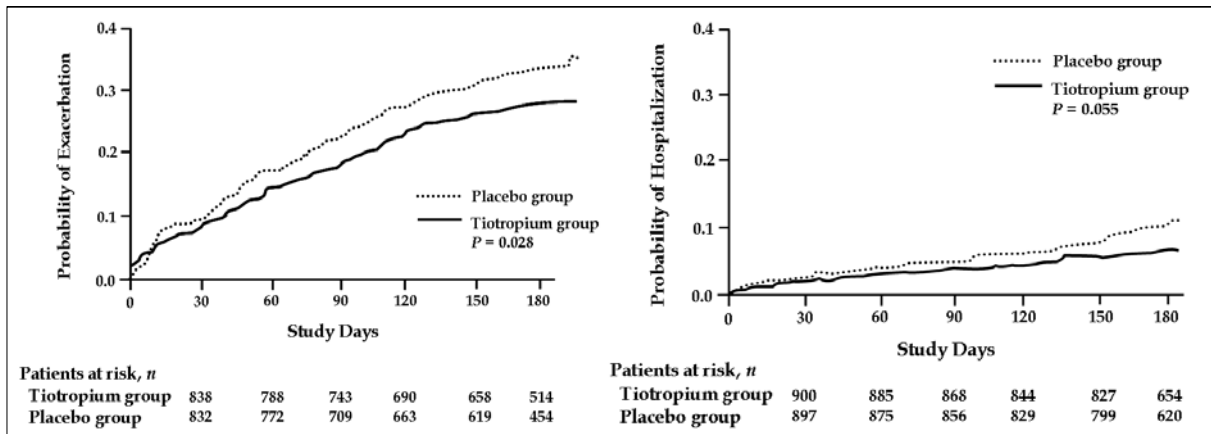


**Figure 6.** Effect of early treatment on recovery of exacerbation symptoms. Patient mean total recovery time (days) plotted against the patient mean treatment delay (i.e., time from onset of exacerbation symptoms to initiation of therapy) (days) in 108 patients (regression coefficient 0.42 day/day delay; confidence interval, 0.19 to 0.65;  $p < 0.001$ ).

적 치료를 하는 경우 COPD와 관계된 이환률과 사망률을 감소시킬 수 있으므로<sup>15</sup>(Figure 6) 악화 초기에 효과적인 치료가 필요하겠다.

1) COPD악화 시 폐기능의 변화

Paker 등<sup>16</sup>은 COPD악화 시 폐기능과 호흡곤란의 변화를 연구하였다. 이들은 악화된 20명의 중등증 혹은 중증 COPD 환자를 대상으로 치료 전-후 2개월 동안 폐기능과 호흡곤란의 변화를 관찰하였다. 연구 결과, 악화 시 기도폐쇄와 과팽창이 더 심하였으며, 악화된 후 호흡곤란이 호전된 후에는 과팽창이 호전되



**Figure 7.** The reported P values are for the entire study period based on a Cox proportional hazards regression stratified by center.

면서 호흡곤란도 완화되었다. 이들의 연구에서 주목할 만한 것은 COPD가 악화된 후 증상이 호전되고 폐용적이 증가된 것은 FEV1/FVC 비의 변화와는 관계가 없었으며 호흡곤란의 감소는 과팽창의 호전과 관계가 있었다는 결과이다. 따라서 COPD 악화 시 치료로 과팽창을 감소시키는 것이 호흡곤란을 향상시키는 데 중요하다 할 수 있다. Stevenson 등<sup>17</sup>도 COPD 악화 시 폐생리와 호흡곤란의 변화에 대한 연구를 하였다. 이들은 22명의 악화된 COPD 환자들을 대상으로 입원 1, 2, 3일째, 퇴원직전, 그리고 퇴원 후 42일째에 폐활량측정, 기도저항, 들숨용적(inspiratory capacity), 일회환기 형태, 호흡곤란지수 등을 측정하여 비교하였다. 결과는 호흡곤란이 호전되면서 호전된 것은 기도저항, FEV1/FVC, 호기속도의 향상과는 관계가 없었고 폐용적인 들숨용적과 관계가 있는 것을 밝혔다. 이와 같은 결과는 COPD 악화 시 치료는 폐환기와 관계있는 폐용적을 증가시키는 것이 중요하며 호흡곤란의 향상을 예측하는 데 들숨용적이 중요하다는 것을 시사하였다.

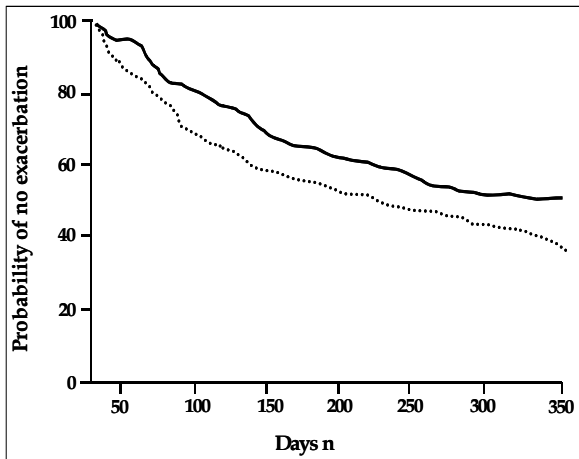
이들 두 연구에서와 같이 폐의 과팽창 지수로 들숨용적을 측정하는 것은 COPD 악화 시의 병태생리적인 장애를 알 수 있기 때문에 폐기능 검사 지표에 들숨용적을 포함시키는 것이 필요할 것으로 생각된다. 그리고 COPD 악화 시 폐기능의 변화(들숨용적의 증가)에 대한 맞춤형 치료 즉 항콜린제의 역할에 대한 이론적 근거를 제공하였다고 볼 수 있다. 항콜린제는

폐의 과팽창을 감소시킴으로써 호흡곤란의 정도를 감소시킬 뿐만 아니라, 폐포의 환기-관류 비를 증가시켜 심혈관 합병증을 향상시킬 수 있을 것으로 판단된다.

## 2) COPD악화 시 항콜린제의 치료효과

Niewoehner 등<sup>18</sup>은 tiotropium이 COPD 악화를 예방할 수 있을 지에 관한 논문을 발표하였다. 이들은 무작위 이중 맹검 연구를 실시하였으며 26개 병원에서 총 1,829명의 중등증 혹은 중증 COPD 환자를 대상으로 tiotropium을 하루에 한 번 흡입한 군과 위약을 흡입한 군으로 나누어 악화와 입원 빈도를 비교 하였다. Tiotropium을 흡입한 군에서 의미 있게 악화횟수가 적었으며, 악화될 때까지 기간도 더 길었고(Figure 7), 병원방문 횟수도 적었으며, 항생제 사용 기간도 짧았다. 이 연구는 한 가지 종류의 종합병원(재향군인회 병원)에서 이루어져서 다양한 환자를 대상으로 하지 못하였으며 99%가 남자를 대상으로 하여서 여성에게도 이 결과를 적용할 수 있을 지에 대한 제한점이 있었다. 그리고, 연구기간이 6개월로 비교적 짧은 기간이어서 장기간동안의 결과는 어떠한 지에 대한 연구가 필요하겠으며 대조 치료약도 베타2-항진제와 같은 COPD 치료약을 사용하지 않고 위약을 사용하여서 다른 약제보다 COPD 악화를 의미있게 예방할 수 있을 지에 대해서는 더 연구되어야겠다.

Dusser 등<sup>19</sup>은 총 1,010명의 COPD 환자를 대상으



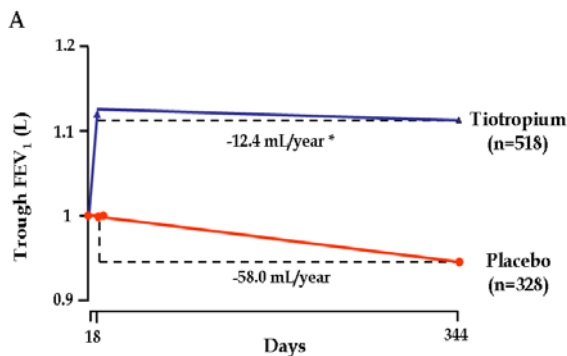
**Figure 8.** Kaplan-Meier estimates of the probability of remaining exacerbation-free. — : tiotropium, n=497; - - - : placebo, n=506. Time to first exacerbation: p<0.001 versus placebo (calculated using the log-rank test).

로 tiotropium을 하루 한번 사용한 군(500명)과 사용하지 않은 군(510명)에서 무작위, 이중맹검 연구로 악화 횟수와 기도 폐쇄 정도를 1년 동안 비교하였다. Tiotropium 사용군에서 악화 빈도와 기간이 감소하였으며(Figure 8), 악화 시까지의 기간도 늘일 수 있었다. 이외에도 항생제, 경구용 스테로이드, 그리고 다른 약제의 사용 빈도도 감소되었고 병원 방문 횟수도 의미 있게 감소하였다. 폐기능 검사도 연구기간동안 FEV1의 감소, 폐활량, 들숨용적이 의미 있게 감소하였다. 이 논문은 이전의 논문에 비해 다양한 의료기간에서 연구하였고 대상도 남녀 비슷하였으며 연구기간도 1년으로 다소 길었으나 대조군에서 사용한 약제가

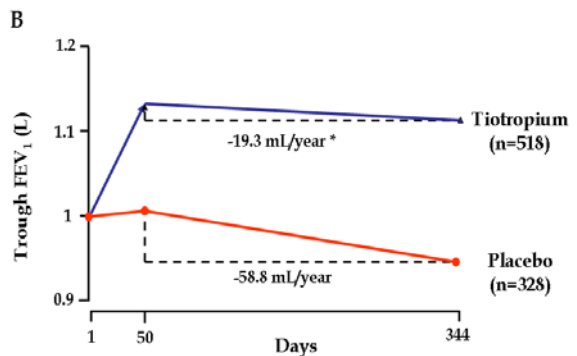
위약이어서 실제로 COPD의 치료약제와 비교하지 못한 아쉬움이 있었다.

(3) COPD 진행에 대한 예방 효과

COPD는 치료할 수 없는 질환이라는 과거의 정의와 달리 GOLD 가이드라인에 의한 정의는 치료할 수 있고 예방이 가능한 질환으로 정의하여 허무적인 개념에서 희망적인 개념으로 바뀌고 있다<sup>20,21</sup>. 현재까지는 COPD의 진행을 예방할 수 있는 유일한 방법은 금연이며 어떤 약제도 이 질환의 진행을 예방할 수 없는 것으로 알려져 있다. 최근 COPD에서 보이는 호흡곤란의 주된 원인이 폐의 과팽창이고 이 과팽창을 치료하는 것이 호흡곤란의 향상에 중요한 것으로 밝혀지고 있다. 항콜린제는 과팽창을 감소시켜 호흡곤란을 완화하는 것으로 알려져 있으며 장기간 사용하였을 때 폐기능의 감소(COPD의 진행)를 예방할 수 있을지에 대해 희망적인 기대를 하면서 연구가 진행되고 있다. 이와 관련된 논문으로 Anzueto 등<sup>22</sup>은 COPD에서 tiotropium을 일 년 동안 사용하여 폐기능의 감소를 예방할 수 있는지에 관한 연구를 하였다. 이들은 921명의 COPD 환자를 대상으로 일 년 동안 이중 맹검 연구를 하였다. 폐기능은 tiotropium 흡입 전, 흡입 8일, 6주, 3, 6, 9, 12개월에 각각 실시하여 비교하였다. Tiotropium 흡입 전과 흡입 후 8일, 344일 쯤의 FEV1의 차이를 비교한 결과 흡입하지 않았던 군에서는 일 년 동안 58mL가 감소하였으나 흡입군은 12.4mL가 감소하였다. 흡입 50일과 344일째와 비교하였을 때 흡입



\* P=0.005 tiotropium versus placebo (mean regression slopes)



\* P=0.005 tiotropium versus placebo (mean regression slopes)

**Figure 9.** Mean change in trough FEV1 (ml/year) in the tiotropium and placebo groups from days 8 to 344 (A) and from days 50 to 344 (B).

하지 않은 군이 58.8mL가 감소하였고 흡입한 군이 19.3mL 감소하여 흡입하지 않은 군에 비해 의미 있게 더 적게 감소하였다(Figure 9). 이 논문은 후향적으로 비교적 장기간, 즉 일 년 동안 tiotropium이 폐기능의 감소를 예방할 수 있을 지에 관한 의미 있는 연구였으며, COPD의 진행을 약제로 예방이 가능할 수 있겠다는 희망을 제시한 논문으로 의미가 있겠다. 제한점은 후향적인 연구였고 1년 이상의 장기간동안의 연구나 더 많은 대상 환자를 대상으로 적어도 3년 이상의 장기간의 연구가 이루어져야겠다.

#### 4. COPD 악화 시 항생제 치료 기준

##### 1) 임상적 선택 기준

COPD 악화 시 항생제를 사용할 지에 대하여는 현재까지도 논란이 되고 있다<sup>23-26</sup>. 항생제 투여 여부는 대부분에서 임상적 판단으로 결정을 하는 데 어떤 환자에서 어떤 임상적인 기준으로 항생제를 사용하여야 할지에 대한 판단은 현재까지도 Anthonisen<sup>27</sup>의 Winnipeg 기준이 널리 이용되고 있다. GOLD 가이드라인, 영국의 NICE COPD 가이드라인, 캐나다의 COPD 가이드라인 등에서도 이 기준을 근거로 하고

있다. 최근 Valk 등<sup>28</sup>은 COPD 악화 시 박테리아 감염을 시사하는 임상적 예측에 관한 연구를 발표하였다. 이들은 COPD가 악화된 116명의 환자를 대상으로 하였다. 116회의 악화 중 22회(19%)에서 박테리아 감염이 있었다. 악화시킨 원인이 세균이 100%가 아닌 경우로는 그람염색에서 균이 없을 때, 폐기능 감소가 없을 때, 전년도에 악화 빈도가 2회 미만일 때였다. 이 3가지 조건을 모두 갖춘 경우는 67%에서 악화된 원인이 박테리아에 의해서였다. 항생제를 잘못 사용한 경우는 악화의 원인이 세균이 아닌 경우에 38%에서 항생제를 사용하였으며, 박테리아에 의한 감염인 36%에서는 항생제를 사용하지 않았다. 이들 연구는 COPD 악화 시 박테리아 감염을 의미하는 임상적 예측지표를 확인하였으나 박테리아 감염여부를 임상증상으로 판단하는 대신 객담에서 세균학적인 검사로 판단하였다. 따라서 개인의원이나 외래에서 COPD악화가 의심되어 항생제 사용 여부의 기준이 Anthonisen의 기준에 비해서 쉽고, 빠르게 판단을 할 수 없는 검사실 방법에 의한다는 것이 단점이었다. 이외의 제한점으로는 세균을 검사하는 가검물로 환자가 받은 객담을 사용하여 정확한 하기도의 감염을 반영하지 못하였다는 것이라 할 수 있다. 실제로 이들 연구에서

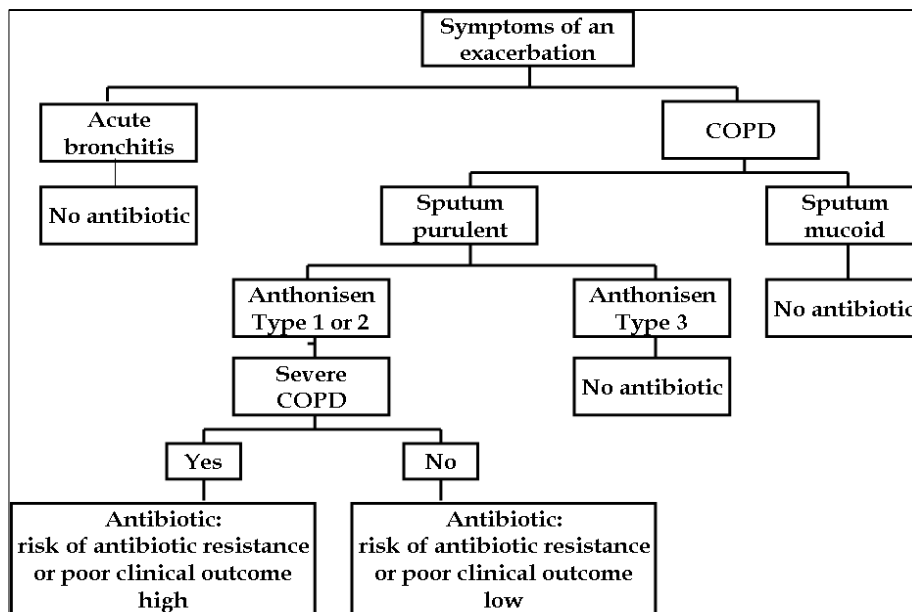


Figure 10. An algorithm showing which patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) should receive antibiotic treatment.



는 COPD 악화 시 일반적으로 알려진 세균감염의 비율이 약 50%보다 더 낮은 19%에 지나지 않았다.

Rosell 등<sup>29</sup>은 COPD 악화의 원인을 시사하는 것으로 세균학적인 위험인자에 대한 연구를 하였다. 이들은 70명의 건강한 사람, 181명의 안정상태 COPD 환자, 86명의 악화된 COPD 환자로 총 337명의 환자를 대상으로 protected specimen brush(PSB) 방법으로 기관지 분비물을 얻어서 검사하였다. 의미 있는 기관지 세균의 정의는  $10^2$  콜로니 형성단위 이상인 경우로 하였다. 콜로니 형성 단위가  $10^2$  이상인 경우는 안정상태 COPD 환자에서는 29%에서, 악화된 COPD 환자에서는 54%였으며 주된 원인균은 *Haemophilus influenzae*와 *Pseudomonas aeruginosa*였다. 세균 수와 악화 빈도 사이에는 의미 있는 용량 비례 상관관계가 있었으며, *Pseudomonas aeruginosa*는 독립된 인자로 의미 있는 악화인자였다. 결론적으로 안정 상태 COPD 환자의 약 1/4에서 병적인 세균이 기관지에 집락되어 있었으며, COPD가 악화되는 것은 이들 집락된 세균들이 증식하여 악화시킨 것과 관계가 있었으며 녹농균 동정은 집락된 세균의 양과는 무관하게 독립적으로 의미가 있었다. 이들 연구는 세균을 동정하는 가검물을 PSB 방법을 사용하여 동정된 균이 하기도의 세균으로써 정확하였다 할 수 있으며 최근 주장되고 있는 녹농균의 동정은 의미 있는 COPD의 악화인자가 될 수 있다는 것을 증명한 의미 있는 연구라 할 수 있다.

COPD 악화 시 외래에서 항생제 치료 여부는 현재까지는 Anthonisen의 기준으로 결정하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 항생제 선택 시 객담의 화농성이 중요시 되어야겠으며<sup>30</sup>(Figure 10) 폐기능이 감소된 환자, 다른 질환이 동반된 경우(심장질환, 당뇨병, 스테로이드 사용 중인 환자, 기관지확장증이 동반된 환자, 자주 악화되는 환자 등)는 처음부터 항생제를 사용하여야겠다<sup>31</sup>.

## (2) 항생제 선택

COPD 악화 시 항생제를 선택하여야 할 경우 전통적인 항생제와 새로운 항생제 중 어느 것을 선택해야 할 것인지에 대하여는 각각의 경우 장단점이 있기 때

문에 논란이 되고 있다.

COPD 악화 시 항생제 치료에 대한 최근 연구는 The Gemifloxacin Long-term Outcomes in Bronchitis Exacerbation(GLOBE)였다<sup>32</sup>. 이 연구는 *H. influenzae*균이 지속적으로 기도에 남아있는 경우 다음 악화 기간에 미치는 영향을 새로운 퀴놀론계인 Gemifloxacin과 클라리스로마이신으로 치료한 군에서 그 효과를 비교하였다. 대상 환자는 Anthonisen I형의 환자를 대상으로 하여서 26주 동안 혹은 다음 악화될 때까지 관찰하였다. Gemifloxacin으로 치료하였던 군에서 의미 있게 다음 악화될 때까지 기간이 더 길었다. 이 결과는 매크로라이드에 의한 불충분한 세균의 치료는 악화가 더 자주 일어날 수 있다는 것을 시사하였다.

다른 연구로는 MOSAIC연구<sup>33</sup>(a multicentre, multinational, prospective, randomised, double-blind study to compare the effectiveness of Moxifloxacin Oral tablets to Standard oral antibiotic regimen given as first-line therapy in out-patients with Acute Infective exacerbations of Chronic Bronchitis)가 있다. Anthonisen I형의 악화된 COPD 환자를 대상으로 Moxifloxacin 400mg, 일일 1회와 다른 대조군(아목시실린, 일일 3회, 일회 500mg, 7일, 클라리스로마이신 500mg, 일일 2회, 7일, 세푸록심 250mg, 일일 2회, 7일)에서 치료효과를 비교하였다. Moxifloxacin을 사용한 군에서 의미 있게 *H. influenzae*를 치료할 수 있었다. 또한 Moxifloxacin 군에서 2배나 더 적은 빈도로 항생제를 사용하였으며, 다음 악화까지의 기간도 의미 있게 더 길었다. 이와 같은 연구에서 보듯이 COPD가 박테리아에 의하여 악화된 경우 전통적인 항생제를 사용하는 것보다는 새로운 항생제 특히 퀴놀론 항생제를 사용하는 것이 세균의 치료 뿐만 아니라 악화되는 빈도를 더 낮출 수 있을 것으로 생각된다. COPD 악화 시 항생제 선택 기준으로 Martinez 등<sup>34</sup>에 의한 The Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy(CARAT)기준에 의하면, 위험인자(FEV1<50%, 일 년에 4회 이상의 악화 병력, 심장질환, 가정 산소치료, 장기간 스테로이드 복용, 최근 3개월 이내 항생제 사용 등)가 있는 COPD

악화 환자에서는 일차로 플루오로 퀴놀론을 짧고 고용량으로 사용할 것을 주장하였다. 그 이유는 효과가 적은 항생제를 장기간 사용하는 것은 내성률을 높이고 경제적 부담도 오히려 증가될 수 있으며, 부작용도 더 많을 수 있고, 환자가 약을 끝까지 복용하기가 어렵기 때문이라 하였다.

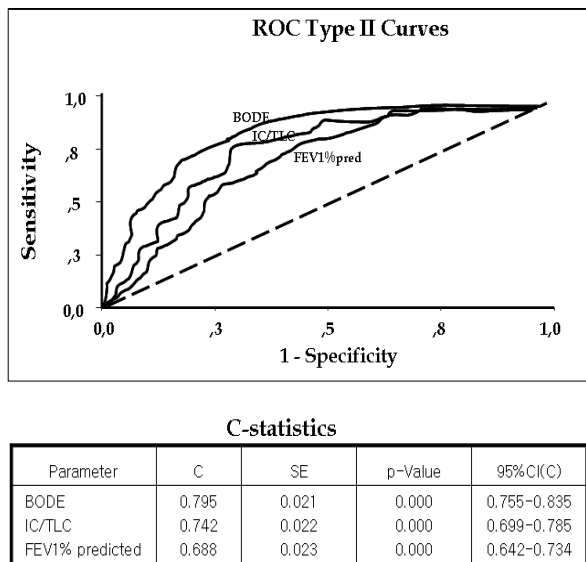
일반적으로 항생제를 선택하는 데 가장 중요한 기준은 항생제 효과인 것을 고려하면 페니실린에 대한 내성이 높은 우리나라에서는 전통적인 페니실린보다는 COPD 악화 시 흔한 원인균(*S. pneumoniae*, *H. influenza*, *Moraxella catarrhalis*)에 효과가 있는 새로운 항생제를 사용하는 것이 더 효과적일 것으로 생각된다.

### 5. COPD의 예후 인자로 과팽창과 BODE Index

COPD의 예후에 관계하는 인자는 나이, 흡연여부, FEV1, 동맥혈가스소견(과탄산혈증, 저산소혈증), 폐동맥고혈압 혹은 폐성심, 안정상태의 빈맥, 운동능력, 체중감소 등이다. 최근 COPD 치료로 항콜린제의 중

요성이 대두되면서 치료뿐 만아니라 폐 생리에 대한 연구도 진전되고 있다. 지속성 항콜린제 소개와 함께 COPD 환자의 호흡근관의 기전으로 동적 과팽창의 중요성이 강조되고 있다. 폐의 과팽창은 들숨용적과 전폐용적(total lung capacity)과의 비로 나타낼 수 있으며 이 비가 COPD의 예후, 즉 사망률과 관계있다는 논문이 Casanova 등<sup>35</sup>에 의해 발표되었다. 이 연구는 689명의 COPD 환자에서 폐기능검사, 6분걷기검사, 체질량지수와 호흡근관의 정도를 전향적으로 5년 이상 연구하였다. COPD의 사망률과 가장 관계있었던 것은 Celli 등<sup>36</sup>에 의해 연구된 BODE 지수(체질량지수, 기도폐쇄, 호흡근관정도, 운동능력)였으며(Figure 11) 들숨용적과 전폐용적 비도 BODE 지수와는 독립적으로 사망률과 관계가 있었다. 사망 환자의 대부분(71%)이 들숨용적과 전폐용적의 비가 25%이하(심한 과팽창을 의미)였다. 결론적으로 들숨용적과 전폐용적의 비가 1초시 강제호기량 혹은 6분걷기검사보다도 COPD 환자의 사망률과 생존률을 예측할 수 있는 더 좋은 지표였으며, COPD를 평가할 수 있는 의미 있는 수치는 25%였다. 연구자들은 COPD 환자를 정확히 평가하기 위하여 현재까지 사용되고 있는 일반적 폐기능 검사 지표에 반드시 안정상태의 과팽창을 포함시킬 것을 제안하였다.

BODE 지수가 COPD 환자의 입원 여부를 의미 있게 예측할 수 있는 중요한 지표가 될 수 있다는 연구가 Ong 등<sup>37</sup>에 의하여 이루어졌다. 이 연구는 127명의 COPD 환자를 대상으로 FEV1보다 BODE 지수가 COPD 환자의 입원 여부를 더 잘 예측할 수 있을 것이라는 가설을 갖고 실시한 연구였다. BODE 지수는 4 그룹으로 나누었고, FEV1은 GOLD 가이드라인에 따라 4 병기로 나누어 COPD 환자의 입원 횟수를 비교하였다. 연구결과 입원 발생 비는 BODE 지수가 1.20였고 FEV1이 0.08로 유의한 차이를 보임으로써 COPD 환자의 입원 치료 여부는 기도폐쇄뿐만 아니라 생리학, 임상적 변수를 포함한 BODE 지수가 더 잘 예측할 수 있었다. Cote와 Celli<sup>38</sup>는 BODE 지수가 폐 재활 치료의 효과 판정에 의미 있는 지표가 될 수 있을 지에 대한 연구를 하였다. 총 246명의 COPD 환자를 대상으로 재활치료를 한 군(130명)과 하지 않은



**Figure 11.** Comparative ROC Type II curves and C statistics value for IC/TLC ratio, FEV1, and BODE Index as predictors of mortality in patients with COPD. The sensitivity and specificity of IC/TLC are greater than that of the FEV1 but less than that of the BODE Index.

군(116명)에서 BODE 지수의 향상을 실시 전, 실시 직후, 1년, 2년 후 비교하였다. 결과 폐 재활 치료를 하였던 군에서 BODE 지수가 19% 향상되었으며, 2년 후에는 실시하지 않았던 수치까지 다시 낮아졌다. 폐 재활 치료를 실시하지 않았던 군에서는 BODE 지수가 12개월에 4%, 2년 후에 18% 감소되었다. 2년 후 호흡기와 관계있는 사망률은 폐 재활 치료를 하였던 군에서는 7%였으나, 폐 재활 치료를 실시하지 않았던 군에서는 39%였다. 입원 기간은 폐 재활을 하였던 군에서는 20% 감소되었으나 폐 재활치료를 하지 않았던 군에서는 25% 증가하였다. 이들은 결론적으로 폐 재활 치료를 실시한 군에서 유의하게 BODE 지수가 향상되었고, 사망률도 낮은 것을 관찰하여 폐 재활 치료의 예후 인자로 BODE 지수의 중요성을 제시하였다.

COPD는 기도의 염증과 폐탄성의 감소로 기도가 점점 좁아져서 공기잡이(air trapping)가 일어나고 날숨 끝 폐용적(end expiratory lung volume)이 증가되고 들숨용적이 감소되어 호흡곤란이 심해진다. 들숨용적과 총폐용적의 비로 표현되는 과팽창은 COPD에서 보이는 호흡곤란의 기전으로 중요한 역할을 할 수 있다. FEV1보다 6분걸기검사, 운동시 최대산소소모량, 체질량지수, Modified Medical Research Council(MMRC)에 의한 호흡곤란측도가 COPD의 사망률을 예측하는 더 좋은 지표로 알려져 있다. 이 논문에서와 같이 COPD의 예후를 예측하는 새로운 단독 지표로 폐의 과팽창을 의미하는 들숨용적과 총폐용적의 비는 의미가 있을 것으로 생각되며, 임상적, 생리적으로 4가지의 지표를 단독 지표로 만든 BODE 지수는 COPD 환자의 예후나 치료효과를 판정하는 데 좋은 지표가 될 수 있을 것으로 판단된다.

## 결 론

COPD는 과거에는 치료될 수 없는 폐쇄성폐질환으로 여겨졌으나 최근에는 치료될 수 있고 예방할 수 있는 질환으로 개념이 바뀌고 있다. COPD는 염증반응이 단순히 기도에서만 일어나는 것이 아니라 전신성 염증과도 관계있다는 것이 밝혀지고 있다. 전신성 염증에 관여하는 생화학적 지표가 더 밝혀진다면 이들

에 대한 맞춤형 치료약제의 개발도 가능할 것이다. COPD의 발생을 예방하기 위하여는 조기에 금연을 하게 하는 것이 중요하며 흡연가에서는 폐활량측정법으로 조기진단하는 것이 필요하겠다.

치료적인 면에서는 속효성 항콜린제가 기관지 폐쇄를 예방할 수 있을 지에 대한 연구와 다른 기관지확장제 혹은 스테로이드와 병합치료 시의 효과에 대해서 연구가 이루어져야겠다.

COPD 악화는 폐기능을 감소시키고 이환률과 사망률을 증가시킬 수 있으므로 악화를 예방하거나 악화되었을 때 효과적인 치료에 대한 근거 중심적인 기준도 연구되어야겠다. 그리고 COPD의 새로운 예후인자로 폐의 과팽창은 의미가 있을 것으로 판단된다.

## 참 고 문 헌

- Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:1219-26.
- Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:71-8.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients With COPD. *Chest* 2005;128:1995-2004.
- Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD. *Chest* 2004;126:926-34.
- Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:26-33.
- Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice. *Chest* 2004;125:1394-9.
- Dales RE, Vandemheen KL, Clinch J, Aaron SD. Spirometry in the primary care setting: influence on clinical diagnosis and management of airflow obstruction. *Chest* 2005;128:2443-7.
- Zielinski J, Bednarek M. Early detection in a high-risk population using spirometric screenig. *Chest* 2001;119:731-6.
- Bolton CE, Ionescu AA, Edwards PH, Faulkner TA,

- Edwards SM, Shale DJ. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice. *Respir Med* 2005; 99:493-500.
10. O'Donnell DE, Flúge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
  11. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin JC, le Merre C, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73:420-7.
  12. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciruba FC, Richter K, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168-78.
  13. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
  14. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Vehaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
  15. 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: 1298-303.
  16. 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.
  17. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PM. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1510-6.
  18. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
  19. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:547-55.
  20. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease from unjustified nihilism to evidence-based optimism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:58-65.
  21. Buist S. COPD: a common disease that is preventable and treatable. *Prim Care Respir J* 2006;15:7-9.
  22. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:75-81.
  23. Barnes PJ, Stockley RA. COPD: current therapeutic interventions and future approaches. *Eur Respir J* 2005;25:1084-106.
  24. Wilson R. Treatment of COPD exacerbations: antibiotics. *Eur Respir Rev* 2005;14:32-8.
  25. Beading C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:185-91.
  26. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006;129:317-24.
  27. 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.
  28. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C, Hendrix R. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:980-6.
  29. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:891-7.
  30. Wilson R. Treatment of COPD exacerbations: antibiotics. *Eur Respir Rev* 2005;14:32-8.
  31. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:109-14.
  32. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. A comparison of gemifloxacin and clithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and lung-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002;24:639-52.
  33. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.
  34. Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Am J Med* 2005;118(Suppl 7A):39S-44S.
  35. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
36. Celli BR, Cote CG, Marin J, 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.
37. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE Index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128:3810-6.
38. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:630-6.
-