

만성폐쇄성폐질환의 보완대체의학 임상연구 동향

윤종만, 박양춘
대전대학교 한의과대학 폐계내과학교실

Research Trends for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Complementary and Alternative Medicine

Jong-man Yoon, Yang-chun Park

Division of Respiratory System, Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dae-jeon University

ABSTRACT

Objectives : This study analyzed the contents of research papers of complementary and alternative medicine (CAM) concerning chronic obstructive pulmonary disease (COPD) published in PubMed during the last 5 years. This study was conducted to help clinical studies for treating COPD with Oriental medicine.

Materials and Methods : We inspected 31 theses and scrutinized their objectives, periods, participants, materials and methods, methods of assessment, results and Jadad score.

Results : The treatments in the studies were supplements, physical training, acupuncture, acu-TENS, *Bojungikgi-tang* (*Buzhongyiqi-tang*), counseling, breathing training, osteopathic manipulative treatment, reflexology, and distractive auditory stimuli. The aims of treatment were improvement of exercise capacity, lung function, quality of life, oxidative status, nutrient status, systemic inflammation, and cessation of smoking. The median for treatment period of study was 8 weeks, the median number of participants was 35 and the differences between mean FEV₁ from groups were less than 10% in 22 studies. The methods of assessment were lung function test, exercise capacity test, muscle strength test, questionnaire of QoL, laboratory studies, and measurement of nutrient state. The mean of Jadad score was 2.4 ± 1.03 , and 24 treatment were assessed as effective.

Conclusion : Recent CAM studies of COPD have focused on various topics in alternative and complementary medicine, and it is necessary to provide objective studies for treatment of this disease with Oriental medicines.

Key words : Chronic obstructive pulmonary disease, Complementary and alternative medicine, Systemic review

1. 서론

만성폐쇄성폐질환 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)은 유병률, 사망률, 질병관리비용의 측면에서 세계적으로 큰 부담이 되는 질환으로

전체 사망원인으로 1990년에는 6위였으나 2020년에는 3위가 되리라 예측되고 또한 질환으로 인한 장애의 원인으로서는 4위가 될 것으로 예측되고 있다¹. 우리나라에서도 COPD는 유병률이 7.7%에 이르고 있으며 사망률도 인구 십만 명당 14.5명으로 국내 10대 사망원인에 해당한다^{2,3}. 이와 같은 질환의 중요성에 맞추어 COPD에 대한 연구도 지속적으로 증가하고 있어 이에 대한 간접지표로서 관련 연구 문헌의 발표량을 살펴보면 2000년도에는 1천 여건

· 교신저자: 박양춘 충북 청주시 상당구 용담동 173-9번지
대전대학교 청주한방병원 내과
TEL: 043-229-3704 FAX: 043-253-8757
E-mail: omdpyc@dj.u.kr

이었으나 2007년도에는 2천5백 여건으로 나타났다⁴.

COPD는 부분적으로만 가역적인 기류제한이 점차 진행되는 양상을 보이는 질환으로 현존하는 어떤 약제도 폐기능이 장기간에 걸쳐 계속 감소되는 것을 완화시키지는 못하는 것으로 알려져 있다⁵. 따라서 COPD에 대한 치료는 증상 발현의 예방과 완화, 악화 횟수와 중증도의 감소, 건강 상태 향상, 운동 감내 능력 증진 등의 목적으로 시행되고 있으며 보완대체의학 영역의 치료법들에 대한 연구도 다양하게 시도되고 있다⁶.

한의학에서 COPD는 咳嗽, 痰飲, 肺脹, 喘證의 범주에 해당하는 것으로 보아 만성기관지염의 양상의 급성기에는 宣肺解表 및 斂肺하고 완해기에는 補肺健脾益腎하며 폐기종 양상의 肺虛型은 益氣定喘하고 肺脾兩虛型은 健脾益氣하고 腎虛型은 補腎陰腎陽하는 치법을 제시하고 있다⁷. 그러나 COPD에 대한 문헌논문^{8,9}과 증례논문¹⁰ 이외에 한의학 치료를 대상으로 그 효과를 검토하기 위한 본격적인 임상연구는 아직 찾아보기 어려웠다.

따라서 본 연구에서는 PubMed 검색을 통해 COPD의 보완대체의학 치료에 대한 최근 5년간의 세계적인 임상연구 경향과 특성을 살펴봄으로써 한의학에서의 COPD 치료에 대한 임상연구의 기초자료 마련에 도움이 되고자하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

Pubmed에서 검색어는 “chronic obstructive pulmonary diseased” 또는 “COPD”로, 검색 조건은 Default Tag영역에서는 Title을 선택하였고, 기간영역에서는 published in the last 5 years, Humans or Animals영역에서는 Humans, Languages영역에서는 English, Topics영역에서는 Complementary Medicine, Type of Article영역에서는 Randomized Controlled Trial을 조건으로 검색하여 총 34편의 논문이 검색되었으며, 이중 보완대체의학과 무관한 2편과 철회

된 논문 1편을 제외한 총 31편을 살펴보았다.

2. 연구 방법

총 31편의 논문을 발행일 순서로 번호를 부여하여 각 논문의 연구 대상 치료법과 연구목적에 대하여 살펴보았고, 참여자 특징 (참여자 수, 최종 분석 대상자 수, 탈락률 및 1초간 노력성 폐활량)과 개인별 임상시험 참여 기간에 대하여 살펴보았다. 연구목적에 따른 평가방법에 대하여 분석하였고, 각 연구의 intervention이 유의한 효과를 나타내었는지에 대하여 연구결과를 살펴보았으며, JADAD score에 따라 2명의 저자가 이중평가를 통하여 연구의 질 평가를 시행하였다.

3. 연구 내용

다음과 같이 검색된 31편의 논문에 대해 살펴보았다.

- 1) 만성폐쇄성폐질환의 산화-항산화 상태에 대한 표준치료에 병행하는 비타민 E 공급의 효과¹¹
- 2) 안정상태 COPD에서 식사 상담과 영양강화식이: 무작위배정 연구¹²
- 3) 만성폐쇄성폐질환의 치료에서 침치료의 효과¹³
- 4) 단회의 Acu-TENS가 만성폐쇄성폐질환 환자의 FEV₁을 증가시키고 호흡근관을 감소시킨다: 무작위 placebo 대조군 연구¹⁴
- 5) 자발성 pursed lip breathing이 중등증-중증 만성폐쇄성폐질환 환자의 보행지속과 산소포화도에 미치는 영향¹⁵
- 6) 고령 만성폐쇄성폐질환 환자에서 정골수기요법의 즉시 효과¹⁶
- 7) 만성폐쇄성폐질환에서 신체운동의 추가요법으로서의 creatine 식이에 대한 무작위배정 대조군 연구¹⁷
- 8) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 zinc picolinate의 항산화 효과¹⁸
- 9) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 비타민 E와 비타민 C의 공급¹⁹

- 10) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 ventilating-feedback 훈련은 운동 지구력을 증가시킬 수 있는가?²⁰
- 11) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 Creatine 공급과 신체운동: 이중맹검 위약대조군 연구²¹
- 12) 만성폐쇄성폐질환 환자의 호흡재활프로그램에서 흡기근 훈련²²
- 13) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 Hochuekti-to (보중익기탕)은 전신적 염증을 개선시킨다²³
- 14) 집중적 또는 대략적인 상담 중 COPD 환자 금연의 예상되는 결정요인²⁴
- 15) 중등증-중증 만성폐쇄성폐질환 환자에서 간호사에 의한 추가적 지지는 대략적 금연 중재를 증강시키는가?²⁵
- 16) 중환자실에 입원한 만성폐쇄성폐질환 환자에서 단기적 beta-hydroxy-beta-methylbutyrate 공급의 항염증 및 항이화 효과²⁶
- 17) 중증의 기능이상 및 영양부족 만성폐쇄성폐질환에서 1개월간 전기 자극 후 대퇴 사두근 근력과 일상활동 호흡근란의 개선²⁷
- 18) 만성폐쇄성폐질환 환자의 반사학 (reflexology) 효과를 시험하는 무작위배정 대조군 연구²⁸
- 19) 전신 및 호흡근 훈련 프로그램에 참가한 만성폐쇄성폐질환 환자를 위한 운동보조물로서의 L-carnitine²⁹
- 20) 중증 COPD 환자의 정신사회적 병적 상태에 대한 호흡재활의 효과³⁰
- 21) 호흡근 지구력 훈련으로 기인하는 COPD 환자의 운동 수행 개선³¹
- 22) COPD 환자에서 1년간의 특별 흡기근 훈련의 효과³²
- 23) 비자발성 pursed lip breathing 만성폐쇄성폐질환 환자의 보행거리에 대한 pursed lip의 즉시효과 평가³³
- 24) 만성폐쇄성폐질환에서 Pomegrante juice의 공급: 5주 무작위배정, 이중맹검, 위약대조군 연구³⁴
- 25) 호흡 재활훈련을 받는 COPD 환자에서 호

흡기근 지구력 훈련의 효과³⁵

- 26) 만성폐쇄성폐질환에서 흡기근 훈련은 최대 흡기유속을 증가시킨다³⁶
- 27) 만성폐쇄성폐질환의 호흡재활치료 중 Creatine의 공급³⁷
- 28) 만성폐쇄성폐질환의 관리에서 식물기원 처방: 무작위배정 이중맹검 연구³⁸
- 29) 만성폐쇄성폐질환 환자의 상지 훈련에 대한 청각자극 (distractive auditory stimuli, DAS)의 가능성³⁹
- 30) 고령 COPD 환자에서 중량 저항성 훈련은 근육 크기, 근력, 신체적 기능을 증가시킨다: 예비 연구⁴⁰
- 31) 만성폐쇄성폐질환 환자 급성 악화 입원기간의 영양공급⁴¹

III. 결 과

1. 연구 대상 치료법 및 연구 목적

연구 대상 치료법으로는 식이 보충제가 11편^{11,17-19,21,26,29,34,37,38,41}, 호흡재활치료를 포함한 신체훈련이 8편^{22,27,30-32,35,36,40}, 한의학 치료가 각각 침치료¹³, TENS를 이용한 경혈자극¹⁴, 보중익기탕²³을 대상으로 하여 3편, 상담에 대한 연구가 3편^{12,24,25}, 호흡법에 대한 연구가 3편^{15,20,33}, 기타 정골요법¹⁶, 반사요법²⁸, 청각자극요법³⁹에 대한 연구가 각각 1편이었다(Fig. 1A, Table 1).

연구의 직접 목적으로는 운동능력 향상에 대한 연구가 11편^{15,17,20,21,27,31-33,35,37,40}, 폐기능 개선에 대한 연구가 5편^{14,16,22,36,38}, 증상 및 삶의 질 개선에 대한 연구가 4편^{13,28,30,39}, 항산화효과에 대한 연구가 4편^{11,18,19,34}이었고, 이외 영양상태의 개선을 목적으로 하는 연구가 3편^{12,29,41}, 전신적 염증상태의 개선에 대한 연구가 2편^{23,26}, 금연에 대한 연구가 2편^{24,25}이었다(Fig. 1B, Table 1).

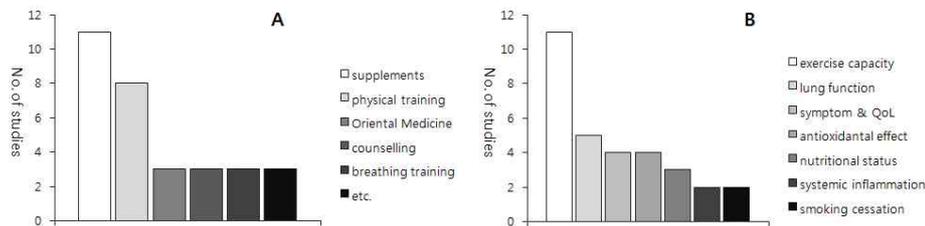


Fig. 1. The Classification of Interventions (A) and Objectives (B) in Each Studies.

Table 1. Summary of Objectives and Interventions in Each Studies

Thesis No. and 1st Author	Objective	Intervention
1. Nadeem A ¹¹	oxidant-antioxidant balance	alpha-tocopherol
2. Weekes CE ¹²	risk of malnutrition	dietary counselling, advice on food fortification
3. Suzuki M ¹³	breathlessness	acupuncture
4. Lau KS ¹⁴	immediate effect of lung function & dyspnea	transcutaneous electrical nerve stimulation on acupoints
5. Faager G ¹⁵	walking endurance, oxygen saturation, dyspnea	pursed lip breathing
6. Noll DR ¹⁶	pulmonary function	osteopathic manipulative treatment
7. Deacon SJ ¹⁷	functional exercise capacity and muscle performance	dietary creatine supplementation
8. Kirkil G ¹⁸	antioxidant effect	zinc picolinate
9. Wu TC ¹⁹	alters the DNA damage of WBC	vitamin E, vitamin C
10. Collins EG ²⁰	exercise duration	ventilation feedback training
11. Faager G ²¹	physical performance	creatine supplementation
12. Magadle R ²²	lung function	inspiratory muscle training
13. Shinozuka N ²³	systemic inflammation	Hochuekk-to (Buzhongyiqi-tang)
14. Christenhusz L ²⁴	determinants of smoking cessation	minimal intervention strataegy for lung patients (LMIS)
15. Wilson JS ²⁵	determinants of smoking cessation	additional support by nurses
16. Hsieh LC ²⁶	inflammatory markers, muscle wasting	beta-hydroxy-beta-methylbutyrate
17. Vivodtzev I ²⁷	muscle strength, dyspea	electrostimulation
18. Wilkinson IS ²⁸	QoL, lung function	reflexology
19. Borghi-Silva A ²⁹	body composition, caloric intake	L-carnitine
20. Güell R ³⁰	psychosocial morbidity	pulmonary rehabilitation
21. Koppers RJ ³¹	exercise tolerance	respiratory muscle endurance training
22. Beckerman M ³²	muscle strength, exercise capacity	specific inspiratory muscle training
23. Garrod R ³³	walking distance	pursed lip breathing
24. Cerdá B ³⁴	lung function, oxidative stress	pomegranate juice
25. Mador MJ ³⁵	respiratory muscle endurance, exercise	respiratory muscle endurance training
26. Weiner P ³⁶	peak inspiratory flow	inspiratory muscle training
27. Fuld JP ³⁷	muscle mass, exercise capacity	creatine supplementation
28. Murali PM ³⁸	lung function, syptom	plant based formulation (DCBT1234-Lung KR)
29. Bauldoff GS ³⁹	dyspnea, functional performance, QoL	distractive auditory stimuli
30. Kongsgaard M ⁴⁰	muscle size, strength	heavy resistance training
31. Vermeeren MA ⁴¹	dietary intake, body weight, lung function, muscle function, symptom	nutritional support

2. 참여자 특징 및 참여기간

Intervention이 이루어진 시기인 개인의 임상시험 참여 기간은 중앙값이 8주, 1사분위수와 3사분위수는 각각 4.5주와 12주였다. 31편의 연구 중 64.5%에 해당하는 20편^{11-13,17-21,25-31,34-36,39,40}의 연구에서 개인의 시험 참여기간이 4주에서 16주 사이로 나타났다(Fig. 2A, Table 2).

시험 참여 당시 피험자의 1초간 노력성폐활량 (FEV₁, % 예측치)이 기재된 연구는 27편^{11-15,17-25, 27,29-37,39-41}이었고 그 중 8편^{11,13-15,18,19,37,41}에서 GOLD (NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic

Obstructive Lung Disease) 기준을 사용하였으며, 18편^{11,12,20-23,28-30,32-37,39-41}에서 FEV₁ (% 예측치) 평균의 분포가 30% 이상 50% 미만의 범위에 있었고, 81.5%에 해당하는 22편^{12-15,17-25,27,29-33,35,37,40}의 연구에서 FEV₁ (% 예측치) 평균의 군간 범주가 10%를 넘지 않았다(Fig 2B, Table 2).

임상시험 참여자수는 시험 개시 당시 중앙값이 35명, 1사분위수와 3사분위수는 각각 30명과 53명이었고, 탈락여부가 기재된 25편의 연구에서 탈락률은 13.7%로 나타났다(Table 2).

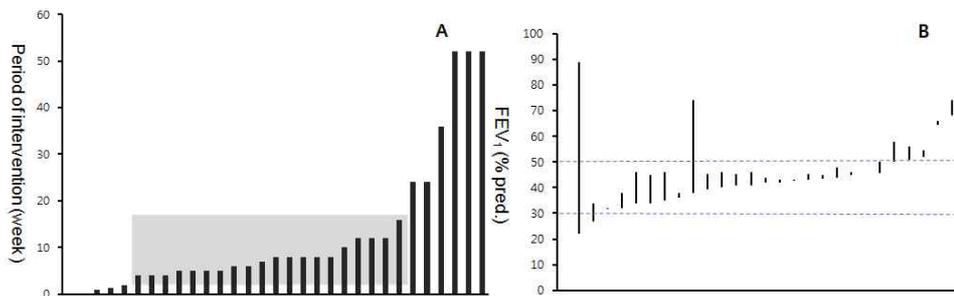


Fig. 2. The Period of Intervention (A) and Range of FEV₁ (% pred.) (B) in Each sStudies.

Table 2. Information for Period of Interventions and Participants in Each Studies

Thesis No. and 1st Author	Period of Intervention (wk)	No. of Enrollment	No. of Data for Analysis	F/U(%)	Range of FEV ₁ (% pred.)
1. Nadeem A ¹¹	8	30	24	80	39.5 - 45.4
2. Weekes CE ¹²	12	66	59	89	31.7 - 31.9
3. Suzuki M ¹³	10	30	30	100	45.5 - 50.2
4. Lau KS ¹⁴	1 (day)	46	46	100	68 - 74
5. Faager G ¹⁵	1	50	32	64	22 - 89
6. Noll DR ¹⁶	1 (day)	35	35	100	1.22 - 1.26 (Litter)
7. Deacon SJ ¹⁷	8	100	80	80	43.0 - 45.2
8. Kirkil G ¹⁸	8	NR	30	NA	42.7 - 42.9
9. Wu TC ¹⁹	12	NR	35	NA	51 - 56
10. Collins EG ²⁰	6	64	49	77	41 - 46
11. Faager G ²¹	8	NR	23	NA	42 - 44
12. Magadle R ²²	9 (month)	34	28	82	45 - 46
13. Shinozuka N ²³	6 (month)	NR	35	NA	40.7 - 45.4
14. Christenhusz L ²⁴	12 (month)	234	225	96	64.6 - 65.8
15. Wilson JS ²⁵	5	91	78	86	52.1 - 54.6

16. Hsieh LC ²⁶	7	34	34	100	NR
17. Vivodtzev I ²⁷	4	17	17	100	27 - 34
18. Wilkinson IS ²⁸	4	20	14	70	NR
19. Borghi-Silva A ²⁹	6	16	16	100	36 - 38
20. Güell R ³⁰	16	40	35	88	32 - 38
21. Koppers RJ ³¹	5	39	36	92	50 - 58
22. Beckerman M ³²	1 (year)	42	35	83	42 - 43
23. Garrod R ³³	1 (day)	69	63	91	40.0 - 46.1
24. Cerdá B ³⁴	5	NR	30	NA	35.1 - 46.0
25. Mador MJ ³⁵	5	38	29	76	43.6 - 45.1
26. Weiner P ³⁶	8	28	28	100	38 - 74
27. Fuld JP ³⁷	2	36	25	69	45.4
28. Murali PM ³⁸	24	135	105	78	1.22 - 1.46 (Litter)
29. Bauldoff GS ³⁹	4	NR	30	NA	33.8 - 46.1
30. Kongsgaard M ⁴⁰	12	18	13	72	44 - 48
31. Vermeeren MA ⁴¹	9 (day)	56	47	84	34 - 45

NR: not reported, NA: not applicable

3. 유효성 평가 방법

사용된 유효성 평가의 측정항목은 폐기능검사 19편^{11-16,18-21,24,26,28,31-33,36,38,41}, 운동능력 및 근력 평가 18편^{12,13,15,17,20-22,27,29-33,35,37,39-41}, 증상 및 삶의 질 평가 18편^{12-15,17,20-22,24,27,28,30,32,35,37-39,41}, 병리검사 13편^{11,13,15,18,19,21,23,25,26,29,34,38,41}, 체성분 및 영양상태 측정이 6편^{12,17,26,29,37,41}이었다(Table 3).

폐기능 관련 평가는 피험자 선정시에는 모든 연구에서 측정되었으나 평가 항목으로 제시된 연구는 19편으로 폐쇄성 환기장애의 주요지표인 FEV₁, FVC, PEF가 주로 측정되었으며 이중 FEV₁이 가장 높은 빈도^{11-16,18,19,21,22,24,31-33,36,38,41}를 차지하였다.

증상 및 삶의 질 평가는 St. George's Respiratory Questionnaire가 7편^{12,21,22,24,32,37,39}으로 가장 많이 사용되었고, Chronic Respiratory Disease Questionnaire^{17,20,30,35}와 Borg Category Scale^{13,15,21,32}이 각각 4편에서 사용되었으며 visual analog scale을 이용한 호흡곤란 평가가 2편^{14,41}, 기타 Activities of Daily Living¹², Fletcher Huges-Jones Category¹³, Smoking

Related Questionnaire²⁴, Beck's Depression Inventory²⁴, Respiratory Failure Questionnaire²⁷, Airway Questionnaire^{20,28}, London Chest Activity Scores²⁸, HAD Questionnaire²⁸, Millon Behavioral Health Inventory Questionnaire³⁰, University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire³⁹ 등이 사용되었다.

병리검사는 혈액가스농도분석이 6편^{13,15,21,25,38,41}, 향산화 관련 검사가 4편^{11,18,19,34}, 일반혈액검사 및 생화학검사가 2편^{23,26}, 식이보충제 혈중농도 검사가 1편¹⁸, 혈액젖산검사가 1편²⁹이었다.

운동능력 및 근력평가는 6분 보행검사 6편^{13,27,29,30,32,35}, endurance shuttle walking test^{15,17,21,37}와 incremental shuttle walking test^{15,17,33,37}가 각각 4편이었고 근력평가는 호흡근^{12,13,22,31,32,35} 및 이외 근육^{12,21,27,37,40,41}의 평가가 각각 6편이었다.

체성분 및 영양상태 평가는 체성분 검사가 5편^{17,26,29,37,41}, 섭취량 평가가 2편^{12,41}이었다.

Table 3. The Methods for Measurement of Outcomes in Each Studies

Thesis No. and 1st Author	Assessment Items
1. Nadeem A ¹¹	1*: indicators of oxidative stress (leukocyte superoxide production, plasma lipid peroxides, total protein carbonyls, total protein sulphhydryls, nitrates, nitrites), 2* : indicators of antioxidant status (red cell superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, total blood glutathione, plasma glutathione peroxidase, total antioxidant power of plasma), FEV ₁
2. Weekes CE ¹²	1: nutritional status 2: respiratory and skeletal muscle strength, lung function (FEV ₁ , FVC), perceived dyspnoea, activities of daily living (ADL), quality of life (SGRQ, SF-36).
3. Suzuki M ¹³	1: modified 10-point Borg category scale 2: 6-minute walk test, oxygen saturation, lung function (FEV ₁ , FVC, VC), ventilatory strength and endurance, Fletcher Huge-Jones category
4. Lau KS ¹⁴	1: FEV ₁ 2: FVC, shortness of breathe (VAS)
5. Faager G ¹⁵	1: incremental shuttle walking test (ISWT), endurance shuttle walking test (ESWT) 2: pulse oximetry, perceived dyspnea and leg fatigue (Borgas Category Ration scale), peak expiratory flow, FEV ₁
6. Noll DR ¹⁶	1: FEV ₁ 2: FVC, FEV ₁ /FVC, FEF _{25-75%} , FIVC, FIF _{50-75%} , ERV, RV, TCL, RV/TCL, airway resistance, airway conductance
7. Deacon SJ ¹⁷	1: whole body exercise testing (ISWT, ESWT, Spo ₂) 2: body composition (weight, BMI, FFM, FFMI), peripheral muscle performance, CRQ
8. Kirkil G ¹⁸	1: oxidant stress (MDA, SOD, CAT) 2: zinc level, FEV ₁
9. Wu TC ¹⁹	1: DNA damage of WBC (endogenous DNA breakages, H ₂ O ₂ -induced DNA breakages) 2: thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), FEV ₁
10. Collins EG ²⁰	1: treadmill symptom limited test 2: treadmill constant workrate test, CRQ
11. Faager G ²¹	1: Endurance Shuttle Walking Test (ESWT) 2: dyspnea and leg fatigue with Borg CR-10, SGRQ, FEV ₁ , artery blood gases, grip strength test, muscle strength and fatigue in knee extensors
12. Magadle R ²²	1: spirometer (FVC, FEV ₁), 2: six-minute walk test, inspiratory muscle strength (maximal inspiratory mouth pressure), dyspnea, SGRQ
13. Shinozuka N ²³	1: serum C-reactive protein
14. Christenhusz L ²⁴	1: smoking related questionnaire 2: Faerstrom test for nicotine dependence, Beck's depression inventory, SGRQ, spirometry (IVC, FEV ₁ /IVC, FEV ₁)
15. Wilson JS ²⁵	1: self report (complete cessation, intermittent cessation) 2: carbon monoxide, salivary cotinine
16. Hsieh LC ²⁶	1. CRP 2: blood test (WBC, Hb, Hc, cholesterol, TG, BUN, Creatinine, GOT, GPT, TB, DB, uric acid), body weight, BMI, modes of ventilation
17. Vivodtzev I ²⁷	1: maximal voluntary contraction 2: 28-item maugeri foundation Respiratory Failure questionnaire, quadriceps muscle strength, quadriceps muscle composition, 6-min walking distance test
18. Wilkinson IS ²⁸	1: QoL (AQ20, London chest activity scores, HAD questionnaire) 2: blood pressure, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation, lung function (PEF), diary card change
19. Borghi-Silva A ²⁹	1: body composition, caloric intake 2: exercise capacity, blood lactate concentration, 6-minute walking test
20. Güell R ³⁰	1: Millon behavioral health inventory questionnaire 2: Revised symptom checklist, 6-min walking test, CRQ
21. Koppers RJ ³¹	1: respiratory muscle performance (maximal inspiratory pressure, maximal expiratory pressure, inspiratory muscle endurance, hyperpnea endurance test) 2: lung function (FEV ₁ , IVC), exercise testing (maximal incremental cardiopulmonary exercise testing, constant-load exercise testing)
22. Beckerman M ³²	1: inspiratory muscle strength (maximal inspiratory pressure) 2: spirometry (FVC, FEV ₁), 6-min walking distance, Borg score, SGRQ
23. Garrod R ³³	1: incremental shuttle walking tests 2: spirometry (FVC, FEV ₁)
24. Cerdá B ³⁴	1: polyphenol content (ellagitannins, EA-glycoside derivatives, free EA, total anthocyanins, total polyphenols) 2: TEAC

- 25. Mador MJ³⁵ 1: respiratory muscle strength and endurance (PImax, PEmax, RM endurance time, VE) 2: CRQ, exercise performance (maximal exercise capacity, exercise endurance time, exercise isotime, VE, heart rate, 6-min walk distance)
 - 26. Weiner P³⁶ 1: peak inspiratory flow 2: spirometry (FVC, FEV₁)
 - 27. Fuld JP³⁷ 1: whole body exercise capacity (incremental exercise test; constant work rate exercise test; incremental shuttle walk test; endurance shuttle walk test; rating of perceived exertion.) 2:SGRQ, body composition (total BM, FFM, FM), muscle function
 - 28. Murali PM³⁸ 1: FEV₁ 2: PaO₂, symptom score (dyspnea, wheezing, cough, expectoration, disability, sleep disturbance)
 - 29. Bauldoff GS³⁹ 1: 6-min Peg and Ring board count 2: University of California at San Diego shortness of breath questionnaire, SGRQ
 - 30. Kongsgaard M⁴⁰ 1: muscle size (cross-sectional area of mid-thigh quadriceps, maximal voluntary contraction, five repetition maximum) 2: muscle strength, power, physical function
 - 31. Vermeeren MA⁴¹ 1: energy uptake, protein uptake 2: body composition (body weight, BMI, fat free mass), lung function (FEV₁, IVC), disease severity (GOLD guideline), ABGA, handgrip strength, disease symptom (VAS)
- * : primary efficacy variables, † : secondary efficacy variables, SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire, VAS: visual analog scale, CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire, AQ20: Airway Questionnaire 20

4. 연구의 질 분석 및 연구 결과

연구의 질을 평가하기 위하여 시행한 JADAD score는 5점이 1편¹⁷, 4점이 2편^{22,37}, 3점이 13편^{12,14-16,20,21,25,32-34,36,38,41}, 2점이 8편^{11,24,27-30,35,40}, 1점이 7편^{13,18,19,23,26,31,39}으로 전체 평균은 2.4 ± 1.03이었다 (Table 4, Fig. 3A). 유의한 결과를 보인 연구는 24편^{12-15,18,19,22-33,36-41}이었고 유의한 결과를 보이지 않은 연구는 7편^{11,16,17,20,21,34,35}이었다. 치료 수단별로 유의한 결과를 살펴보면 식이 보충제가 11편^{11,17-19,21,26,29,34,37,38,41} 중 63.6%에 해당하는 7편^{18,19,26,29,37,38,41}에서 유의한 결과를 보였고, 호흡재활치료를

포함한 신체훈련이 8편^{22,27,30-32,35,36,40} 중 87.5%에 해당하는 7편^{22,27,30-32,36,40}에서 유의한 결과를 보였다. 한의학 치료에 해당하는 침치료¹³, TENS를 이용한 경혈자극¹⁴ 및 보중익기탕²³은 모두 유의한 결과를 보였으며, 상담을 통한 식이조절¹²과 금연^{24,25}은 모두 유의한 결과를 보였다. 호흡법에 대한 연구는 3편^{15,20,33} 중 2편^{15,33}이 유의하게 나타났고, 각각 1편의 연구가 있는 정골요법¹⁶은 효과가 없었으며, 반사요법²⁸과 청각자극요법³⁹은 유의한 결과를 보였다 (Table 4, Fig. 3B).

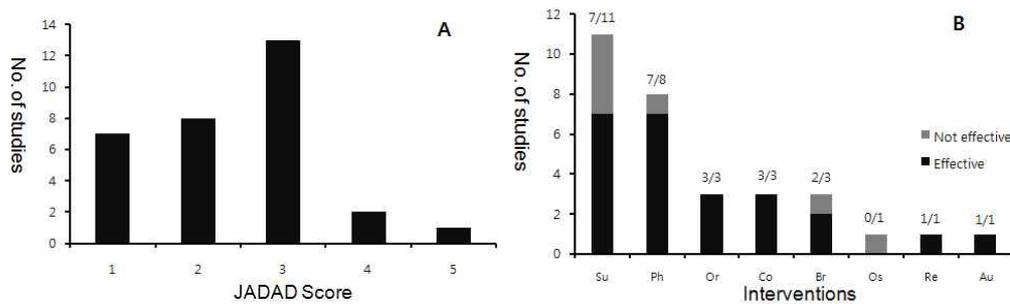


Fig. 3. The No. of Studies Each JADAD Scores (A) and Interventions (B).

The numerators of each fractions are No. of effective studies. Su: supplements, Ph: physical training, Or: oriental medicine, Co: counselling, Br: breathing training, Os: osteopathic manipulative treatment, Re: reflexology, Au: auditory stimuli.

Table 4. JADAD Score and Results of Studies

Thesis No. and 1st Author	JADAD Score	Type of Treatment	Result
1. Nadeem A ¹¹	1-0-1	vitamin E	not effective
2. Weekes CE ¹²	2-0-1	dietary counselling, advice on food fortification	effective
3. Suzuki M ¹³	0-0-1	acupuncture	effective
4. Lau KS ¹⁴	2-0-1	acu-TENS	effective
5. Faager G ¹⁵	2-0-1	pursed lip breathing	effective
6. Noll DR ¹⁶	2-0-1	osteopathic manipulative treatment	not effective
7. Deacon SJ ¹⁷	2-2-1	dietary creatine supplementation	not effective
8. Kirkil G ¹⁸	0-1-0	zinc picolinate	effective
9. Wu TC ¹⁹	1-0-0	vitamin E, Vitamin C	effective
10. Collins EG ²⁰	2-0-1	ventilation feedback training	not effective
11. Faager G ²¹	1-2-0	creatine supplementation	not effective
12. Magadle R ²²	2-1-1	inspiratory muscle training	effective
13. Shinozuka N ²³	1-0-0	Hochuekk-to (Buzhongyiqi-tang)	effective
14. Christenhusz L ²⁴	1-0-1	minimal intervention strataegy for lung patients (LMIS)	effective
15. Wilson JS ²⁵	2-0-1	additional support by nurses	effective
16. Hsieh LC ²⁶	0-0-1	beta-hydroxy-beta-methylbutyrate	effective
17. Vivodtzev I ²⁷	1-0-1	electrostimulation	effective
18. Wilkinson IS ²⁸	1-0-1	reflexology	effective
19. Borghi-Silva A ²⁹	1-0-1	L-carnitine	effective
20. Güell R ³⁰	1-0-1	pulmonary rehabilitation	effective
21. Koppers RJ ³¹	0-0-1	respiratory muscle endurance training	effective
22. Beckerman M ³²	2-0-1	specific inspiratory muscle training	effective
23. Garrod R ³³	2-0-1	pursed lip breathing	effective
24. Cerdá B ³⁴	1-2-0	pomegranate juice	not effective
25. Mador MJ ³⁵	1-0-1	respiratory muscle endurance training	not effective
26. Weiner P ³⁶	1-1-1	inspiratory muscle training	effective
27. Fuld JP ³⁷	1-2-1	creatine supplementation	effective
28. Murali PM ³⁸	1-1-1	plant based formulation (DCBT1234-Lung KR)	effective
29. Bauldoff GS ³⁹	1-0-0	distractive auditory stimuli	effective
30. Kongsgaard M ⁴⁰	1-0-1	heavy resistance training	effective
31. Vermeeren MA ⁴¹	1-1-1	nutritional support	effective

IV. 고찰 및 결론

COPD는 호흡곤란, 기침 및 객담의 증상과 더불어 진행되는 기류폐쇄를 특징으로 하는 질환으로 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 발병률, 이환율 및 사망률이 증가하고 있어 사회, 경제적으로 큰 부담으로 대두되고 있다⁴² 이에 따라 COPD 치

료와 관련된 시장규모도 50억 달러의 규모에 이를 것으로 추정되며 치료의 선택사항이 부족함에 따라 새로운 접근이 요구되고 있다⁴³.

韓醫學에서는 COPD를 해수, 담음, 肺脹, 喘證의 범주에 해당하는 것으로 보고 이에 맞추어 치료원칙과 치료처방을 제시하고 있으나 이에 대한 연구로는 효천과 비교 고찰한 문헌연구⁸, 약침치료에

대한 문헌연구⁹ 및 1례의 증례보고¹⁰ 이외에는 찾아보기 어려웠다. 특히 한의학 치료의 효과를 보다 객관적으로 제시할 수 있는 임상연구에 대한 시도는 찾을 수 없었다. 이에 본 연구에서 COPD의 보완대체의학 치료에 대한 최근 5년간의 세계적인 임상연구 경향과 특성을 살펴봄으로써 한의학에서의 COPD 치료에 대한 임상연구의 기초자료 마련에 도움이 되고자하였다.

연구 대상 치료법으로는 식이 보충제^{11,17-19,21,26,29,34,37,38,41}와 호흡재활치료를 포함한 신체훈련^{22,27,30-32,35,36,40}이 각각 35.5%와 25.8%를 차지하여 가장 많았으나 침치료¹³, 경혈 TENS 자극¹⁴ 및 보충약기탕²³과 같은 한의학 치료에 대한 연구도 시행되어 유의한 결과를 얻었다는 점에서 국내 한의학계의 적극적인 노력이 필요함을 보여준다고 생각된다. 또한 호흡법에 대한 연구도 3편^{12,24,25}이 발표되어 2편에서 유의한 결과를 얻었는데 동의보감의 胎息法이나 調氣訣을 응용한 호흡법도 적용해 볼 수 있을 것으로 보인다(Fig. 1A, Fig. 3B). 연구의 직접 목적으로는 운동능력 향상에 대한 연구^{15,17,20,21,27,31-33,35,37,40}가 35.5%로 가장 많았으며 폐기능 개선에 대한 연구^{14,16,22,36,38}가 16.1%로 뒤를 이었으며 이외에 삶의 질 개선^{13,28,30,39}, 항산화효과^{11,18,19,34}, 영양상태 개선^{12,29,41}, 전신적 염증상태 개선^{23,26}, 금연^{24,25}과 같은 COPD의 임상경과에 영향을 주는 다양한 요인들에 미치는 영향을 연구의 목적으로 하였다(Fig. 1B).

Intervention의 기간은 31편의 연구 중 64.5%에 해당하는 20편^{11-13,17-21,25-31,34-36,39,40}의 연구에서 개인의 시험 참여기간이 4주에서 16주 사이로 나타났으나 전체적으로 연구목표에 따라 1일에서부터 1년까지 다양하게 이루어졌다(Fig. 2A, Table 2). 시험 참여한 피험자의 규모는 30명에서 53명 사이가 전체 연구의 50%였고, 20명에서 100명 사이가 87.1%로 나타났고 탈락여부가 기재된 25편^{11-17,20,22,24-33,35-38,40,41}의 연구에서 탈락률은 13.7%로 나타나 탈락률은 높지 않았다(Table 2). FEV₁ (% 예측치)이 기재된 연구는 27편^{11-15,17-25,27,29-37,39-41}이었고 그 중

66.7%에 해당하는 18편^{11,12,20-23,28-30,32-37,39-41}의 연구에서 FEV₁ (% 예측치) 평균의 범주가 30%에서 50% 범위 내에 있었으며 81.5%에 해당하는 22편^{12-15,17-25,27,29-33,35,37,40}에서 FEV₁ (% 예측치) 평균의 군간 차이가 10% 보다 작게 나타나 전체적으로 연구 대상자의 중증도가 고르게 분포함을 알 수 있었다(Fig. 2B, Table 2).

가장 많이 사용된 유효성 평가방법은 61.3%에서 사용한 폐기능검사^{11-16,18,19,21,22,24,26,28,31-33,36,38,41}로 폐기능의 개선이 연구의 직접 목적이 아니더라도 폐기능검사가 만성폐쇄성폐질환의 진단 및 경과판정에서 가장 중요한 평가방법이므로 대부분의 연구에서 피험자선정기준 이외에도 효과판정의 방법으로 활용되었음을 알 수 있었다. 증상 및 삶의 질 평가에는 St. George's Respiratory Questionnaire가 7편^{12,21,22,24,32,37,39}의 연구에서 사용되어 가장 많이 사용되었는데 일반적으로 만성폐질환의 삶의 질 평가에 가장 널리 사용되는 설문의 하나로 알려져 있다⁴⁴. St. George's Respiratory Questionnaire는 경증의 환자에서도 건강 관련 삶의 질의 정도를 구분할 수 있으며 경증에서부터 중증까지 질병의 정도에 따라 다양하게 만성폐쇄성폐질환 환자의 치료 반응의 차이를 구분할 수 있어 만성폐쇄성폐질환 환자의 치료경과를 판단하는데 유용한 도구로 평가되며 최근 한국어판이 개발되어 타당도와 신뢰도가 평가되었다⁴⁵. 운동능력 및 근력평가는 6본 보행검사가 6편^{13,27,29,30,32,35}에서 사용되어 가장 많이 사용되었는데 6분간의 보행거리를 측정하는 것으로 보행운동과 관련된 모든 계통의 반응을 총체적으로 반영함으로써 일상생활 수행에 필요한 운동능력을 잘 나타내주는 검사이다⁴⁶.

연구의 질을 평가하기 위하여 시행한 JADAD score는 평균이 2.4 ± 1.03로 비교적 연구의 질이 낮은 것으로 나타났으나 연구의 대상이 이중맹검을 실시하기 어려운 치료법들로 이루어져 나타난 현상으로 생각된다(Fig. 3A). 그러나 이중맹검이 어려운 형태의 치료법도 타당성있는 무작위배정법

을 사용하고 피험자 관리를 엄격하게 시행한다면 연구의 질을 일정 수준 이상으로 이루어낼 수 있으므로 향후 한의학 치료법을 대상으로 시행하는 임상연구에서도 이러한 부분을 고려해야할 것으로 생각된다. 치료 수단별로 유의한 결과를 살펴보면 개별 연구마다 차이가 있을 수 있으나 비교적 연구가 많이 이루어진 식이 보충제와 신체훈련의 경우 식이 보충제가 11편^{11,17-19,21,26,29,34,37,38,41} 중 7편^{18,19,26,29,37,38,41}에서 유의한데 비하여 신체훈련은 8편^{22,27,30-32,35,36,40} 중 7편^{22,27,30-32,36,40}에서 유의한 효과를 보여 유의한 결과의 비율이 높았다. 또한 zinc picolinate¹⁸의 경우 유의한 결과를 보였다고 기술하고 있으나 군간 비교가 아닌 동일군의 전후 비교에 의한 결과이므로 신뢰도가 높은 결과라고 하기 어렵다. 마찬가지로 한의학 치료에 해당하는 침치료¹³의 경우 Borg Scale, 6 min walking test, 산소포화도, FVC, FEV₁ 등이 모두 치료전보다 유의하게 호전되는 것으로 나타났으나 동일군의 전후 비교에 의한 결과였다. TENS 경혈 자극¹⁴의 경우 대추 양방 0.5촌에 위치하는 정천혈에 45분간 TENS 자극을 가한 다음 측정된 FEV₁과 FVC가 placebo TENS를 시행한 대조군보다 유의하게 증가하였다. 이 연구는 적절한 무작위배정, 단일맹검, placebo 치료를 통하여 엄격하게 시행된 것으로 단회 치료에 의한 즉각적 효과를 측정하였다는 한계가 있으나 향후 누적치료에 의한 장기적 효과에 대한 연구의 근거를 제시하였다는 점에서 의의가 크다고 생각된다. 보충약기탕²³은 COPD 환자의 혈장 C-reactive protein을 감소시키는 것으로 나타났는데 향후 다양한 임상지표들을 통하여 효과를 평가하는 연구들이 이어져야 할 것으로 생각된다(Table 4, Fig. 3B).

이와 같이 COPD에 대하여 보완대체의학 영역에서의 연구도 다양하게 이루어지고 있음을 알 수 있었으며 한의학에서도 COPD 환자에서 나타나는 호흡기 계통의 직접적인 문제들뿐만 아니라 운동 능력 저하, 상대적인 사회적 고립, 우울증과 같은

정서적 변화, 근육 약화, 체중 감소와 같이 복합적으로 연계된 문제들에 대한 효과를 평가하는 다양한 연구들이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 ;349:1498-504.
- Korea National Statistical Office, Republic of Korea [Internet]. Dajeon: Korea National Statistical Office; c1996-[cited 2008 Mar]. Available from: <http://www.nso.go.kr>
- Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, Uh ST, Shim JJ, Lew WJ; Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 1;172(7):842-7.
- PubMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [1950] - [cited 2008 Mar]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
- 장준. 만성 폐쇄성 폐질환의 약물치료. 결핵 및 호흡기질환. 2005;59(3):231-42.
- George J, Ioannides-Demos LL, Santamaria NM, Kong DC, Stewart K. Use of complementary and alternative medicines by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Aust*. 2004;181(5):248-51.
- 전국한의학대학교 폐계내과학교실. 동의폐계내과학. 서울: 한문화사; 2002. p. 338-46.
- 최해운, 김종대. 만성폐쇄성폐질환과 효천증의 비교, 고찰. *제한동의학술원논문집*. 1998;3(1):250-68.
- 송재진, 박양춘, 안택원, 설인찬, 황치원, 김병탁.

- 만성폐쇄성폐질환의 약침치료에 대한 문헌적 고찰. 대전대학교한의학연구소논문집. 1999;8(1):477-90.
10. 김주성, 임성우, 손정숙. 만성폐쇄성폐질환 환자 1례에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2000;21(3):525-28.
 11. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Effect of vitamin E supplementation with standard treatment on oxidant-antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. Indian J Med Res. 2008;128(6):705-11.
 12. Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. Thorax. 2009;64(4):326-31.
 13. Suzuki M, Namura K, Ohno Y, Tanaka H, Egawa M, Yokoyama Y, Akao S, Fujiwara H, Yano T. The effect of acupuncture in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. J Altern Complement Med. 2008;14(9):1097-105.
 14. Lau KS, Jones AY. A single session of Acupuncture increases FEV₁ and reduces dyspnoea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, placebo-controlled trial. Aust J Physiother. 2008;54(3):179-84.
 15. Faager G, Ståhle A, Larsen FF. Influence of spontaneous pursed lips breathing on walking endurance and oxygen saturation in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Clin Rehabil. 2008;22(8):675-83.
 16. Noll DR, Degenhardt BF, Johnson JC, Burt SA. Immediate effects of osteopathic manipulative treatment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Osteopath Assoc. 2008;108(5):251-9.
 17. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, Fox J, Steiner MC, Singh SJ, Morgan MD. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):233-9.
 18. Kirkil G, Hamdi Muz M, Seçkin D, Sahin K, Küçük O. Antioxidant effect of zinc picolinate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2008;102(6):840-4.
 19. Wu TC, Huang YC, Hsu SY, Wang YC, Yeh SL. Vitamin E and vitamin C supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Vitam Nutr Res. 2007;77(4):272-9.
 20. Collins EG, Langbein WE, Fehr L, O'Connell S, Jelinek C, Hagarty E, Edwards L, Reda D, Tobin MJ, Laghi F. Can ventilation-feedback training augment exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(8):844-52.
 21. Faager G, Söderlund K, Sköld CM, Rundgren S, Tollbäck A, Jakobsson P. Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(4):445-53.
 22. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. Respir Med. 2007;101(7):1500-5.
 23. Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, Terada J, Kuriyama T. The traditional herbal medicine Hochuekkito improves systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc. 2007;55(2):313-4.
 24. Christenhusz L, Pieterse M, Seydel E, van der Palen J. Prospective determinants of smoking cessation in COPD patients within a high intensity or a brief counseling intervention. Patient Educ Couns. 2007;66(2):162-6.
 25. Wilson JS, Fitzsimons D, Bradbury I, Stuart

- Elborn J. Does additional support by nurses enhance the effect of a brief smoking cessation intervention in people with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease? A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2008;45(4):508-17.
26. Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):544-50.
27. Vivodtzev I, Pépin JL, Vottero G, Mayer V, Porsin B, Lévy P, Wuyam B. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest.* 2006;129(6):1540-8.
28. Wilkinson IS, Prigmore S, Rayner CF. A randomised-controlled trial examining the effects of reflexology of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Complement Ther Clin Pract.* 2006;12(2):141-7.
29. Borghi-Silva A, Baldissera V, Sampaio LM, Pires-DiLorenzo VA, Jamami M, Demonte A, Marchini JS, Costa D. L-carnitine as an ergogenic aid for patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to whole-body and respiratory muscle training programs. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):465-74.
30. Güell R, Resqueti V, Sengenis M, Morante F, Martorell B, Casan P, Guyatt GH. Impact of pulmonary rehabilitation on psychosocial morbidity in patients with severe COPD. *Chest.* 2006;129(4):899-904.
31. Koppers RJ, Vos PJ, Boot CR, Folgering HT. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training. *Chest.* 2006;129(4):886-92.
32. Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P. The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. *Chest.* 2005;128(5):3177-82.
33. Garrod R, Dallimore K, Cook J, Davies V, Quade K. An evaluation of the acute impact of pursed lips breathing on walking distance in nonspontaneous pursed lips breathing chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chron Respir Dis.* 2005;2(2):67-72.
34. Cerdá B, Soto C, Albaladejo MD, Martínez P, Sánchez-Gascón F, Tomás-Barberán F, Espín JC. Pomegranate juice supplementation in chronic obstructive pulmonary disease: a 5-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(2):245-53.
35. Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ, Spengler CM. Effect of respiratory muscle endurance training in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Chest.* 2005;128(3):1216-24.
36. Weiner P, Weiner M. Inspiratory muscle training may increase peak inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006;73(2):151-6.
37. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, Cotton MM. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(7):531-7.
38. Murali PM, Rajasekaran S, Paramesh P, Krishnarajasekar OR, Vasudevan S, Nalini K, Lakshmisubramanian S, Deivanayagam CN.

- Plant-based formulation in the management of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized double-blind study. *Respir Med.* 2006;100(1):39-45.
39. Bauldoff GS, Rittinger M, Nelson T, Doehrel J, Diaz PT. Feasibility of distractive auditory stimuli on upper extremity training in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2005;25(1):50-5.
 40. Kongsgaard M, Backer V, Jørgensen K, Kjaer M, Beyer N. Heavy resistance training increases muscle size, strength and physical function in elderly male COPD-patients--a pilot study. *Respir Med.* 2004;98(10):1000-7.
 41. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation: a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1184-92.
 42. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
 43. Datamonitor.com [Internet]. London: Datamonitor Corporation; c2005-[cited 2009 Oct 1]. Available from: <http://www.datamonitor.com/>.
 44. Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationships between general health measured with the sickness impact profile and respiratory symptoms, physiological measures, mood in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1538-43.
 45. 김영삼, 변민광, 정우영, 정재희, 최상봉, 강신명, 문지애, 한숙정, 남정모, 박무석, 김세규, 장준, 안철민, 김성규. 한국어판 세인트조지 호흡기질환의 타당도와 신뢰도 검증. 결핵 및 호흡기질환. 2006;61(2):121-8.
 46. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-7.