

## I GOLD 2022 업데이트

<sup>1,2</sup>송주연, <sup>1,2</sup>박용범

<sup>1</sup>한림대학교 강동성심병원 호흡기 알레르기 내과, <sup>2</sup>한림대학교 의과대학 폐연구소

Recently, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) report, a useful tool in the management of COPD, has undergone its annual update. This article aims to review the newly updated key points of GOLD report, version 2022: 1) the new definitions of early COPD, mild COPD, COPD in young people and pre-COPD; 2) DLco for COPD assessment; 3) FEV<sub>1</sub> decline during pharmacotherapy; 4) eosinophil in COPD development and progression; 5) pulmonary rehabilitation in COPD acute exacerbation; 6) low dose CT for lung cancer screening; 7) the risk of lung cancer development and inhaled corticosteroid use; 8) the risk of SARS-CoV-2 infection in COPD patients; 9) SARS-CoV-2 vaccination in COPD patients. This comprehensive report guides us to the changes in our daily practice and to the new research ideas.

Keywords: GOLD 2022, COPD

Corresponding author: Yong Bum Park, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital 445 Gil-dong Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2225-2754, Fax: +82-2-2224-2569, E-mail: bfpark2@gmail.com

### 1. 서론

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 보고서는 매년 개정되며 전 세계 의료 전문가들이 현지 의료 시스템을 기반으로 효과적인 관리 프로그램을 구현하는 도구로 사용하고 있다. GOLD 2022 개정판에서 새로운 질환 정의를 제안하였으며, 최신 논문을 바탕으로 여러 주제에 관해 수정 보완하였다. 본 원고에서는 GOLD 2022 개정판에서 새로 제시되거나 업데이트된 부분을 위주로 기술하고자 한다.

### 2. 본론

#### 1) Early COPD, COPD in young people 및 pre-COPD 정의

**Early COPD:** COPD는 일찍 발병하여 임상적으로 나타나기까지 오랜 시간이 걸릴 수 있기 때문에 초기(Early) COPD를 발견해내는 것은 어렵다. 궁극적으로 COPD로 이어지는 초기의 생물학적 과정 및 기전을 초기 COPD라 일컬으며<sup>1</sup>, 이는 증상, 기능 제한 및 구조적 이상이 이미 나타난 COPD와는 다르다. 따라서 기류 제한이 크지 않은 임상적 초기단계의 COPD를 일컫는 경증(Mild) COPD와 구별되어야 한다.

**COPD in young people:** 20-50세의 젊은 연령에서 발생한 COPD환자를 정의하였다. 20대 초반에 정상적인 최대 폐 기능에 도달한 적이 없는 환자 또는 조기 폐 기능 저하가 가속화된 환자가 포함될 수 있다<sup>2,3</sup>. 젊은 연령에서 발생한 COPD는 건강에 상당한 영향을 미칠 수 있으며 구조적 및 기능적 폐 이상이 있을 수 있으나 종종 진단

과 치료가 이루어지지 않는다. 호흡기 질환의 가족력 또는 5세 이전 입원 병력을 가진 경우 젊은 연령에서 상당한 비율의 COPD가 발생하는 것으로 보고되었다<sup>3</sup>.

**Pre-COPD:** 구조적 또는 기능적 이상 유무를 떠나, 호흡기 증상이 있고 현재는 기류 제한이 없으나 시간이 지남에 따라 지속적인 기류 제한이 발생할 수 있는 군을 Pre-COPD로 정의한다<sup>4</sup>.

## 2) COPD 평가를 위한 Diffusing capacity of the Lung for CO (DLco) 측정 사용

COPD 환자에서 낮은 DLco(정상 예측치의 60% 미만) 값은 다른 임상 변수와 기류 제한 정도와 무관하게 운동 능력 감소, 호흡기 증상의 발현, 삶의 질 저하 및 사망률 증가와 연관이 있다<sup>5</sup>. 또한 COPD 환자에서 낮은 DLco 값은 폐암 환자에서 폐절제술의 가능성 여부를 판단하는데 도움을 준다<sup>6</sup>. 기류 제한이 없으나 정상 예측치의 80% 미만 DLco 값을 보이는 흡연자는 향후 COPD 발생이 높은 것으로 알려졌다<sup>7</sup>. 시간이 지남에 따라 COPD 환자는 질병이 없는 흡연자에 비해 DLco 감소가 가속화되며 남성보다 여성에서 훨씬 더 크다<sup>8,9</sup>. 그러나 DLco 감소는 느리고 DLco의 의미 있는 변화가 나타나기까지 수년간의 기간이 필요한 경우가 많다. 기류 폐쇄 정도에 비해 심한 호흡곤란 증상을 보이는 모든 COPD 환자에서 DLco 측정을 하도록 권장한다.

## 3) 약물 치료에 의한 폐 기능 저하의 감소

개별 임상 시험은 약물 요법이 FEV<sub>1</sub> 감소 속도를 저하시키지 못하였지만 9개 연구의 체계적인 분석에서 위약 군에 비해 치료군에서 FEV<sub>1</sub> 감소 비율이 5 mL/년 감소를 보여주었다<sup>10</sup>. 흡입 스테로이드 포함 치료군과 위약군 간의 차이는 7.3 mL/년이었다. 폐 기능 감소 저하에 약물 요법의 잠재적인 이점을 알아야 하지만 어떤 환자에서 약물 요법이 가장 효과가 있는지에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

## 4) COPD의 발병 및 진행과 높은 혈액 호산구의 연관성

혈액 및 객담에서 낮은 호산구 수는 프로테오박테리아(특히 헤모필루스)의 상재<sup>11-13</sup> 및 폐렴의 증가와 관련이 있다<sup>14</sup>. 그러므로, 혈액 및 객담 호산구 수를 확인함으로써 병원성 세균에 의한 악화 위험 증가와 관련된 미생물군집 프로파일을 가진 개인을 식별할 수 있겠다.

혈액 호산구 수의 범위가 대조군과 다소 겹치기는 하지만, 혈액 호산구 수의 평균값은 COPD 환자에서 더 높다<sup>15</sup>. COPD 환자에서 높은 혈액 호산구 수는 폐 호산구 수 증가 및 기도의 제2형 염증표지자 농도 증가와 관련이 있다<sup>16,17</sup>. 이러한 기전으로 혈액 호산구 수가 높은 COPD 환자에서 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 치료의 반응이 더 좋은 것을 설명할 수 있다.

ICS 사용이 적은 경증 내지 중등도 COPD 환자들 중 혈액 호산구 수가 높은 환자에서 더 큰 FEV<sub>1</sub> 감소가 관찰되었으며<sup>18</sup>, 이는 ICS를 사용하지 않은 환자들에서 폐 기능 감소를 예측하는 바이오마커로서 혈액 호산구 수가 유용할 수 있음을 시사한다. COPD가 없는 젊은 개인에서 혈액 호산구 수가 많을수록 향후 COPD의 발병 위험이 증가하였다<sup>19</sup>.

## 5) 악화로 인한 입원 후 재활 시기의 영향

COPD 급성 악화로 인한 입원 후 호흡 재활의 효과에 대한 대규모 무작위대조시험의 결과는 제한적이다. 13건의 무작위대조시험을 포함한 체계적인 검토 결과, 입원 중 또는 퇴원 후 4주 이내에 호흡 재활을 시작한 환자에서 사망률과 재입원 횟수가 감소하였다<sup>20</sup>. 사망률에 대한 장기적인 영향은 통계적으로 유의하지 않았지만 삶의 질과 운동 능력의 개선은 최소 12개월 동안 유지되었다. 이러한 결과는 미국에서 COPD로 입원한 190,000명 이상의 환자로 구성된 대규모 코호트 연구에서도 입증된 바 있다. 퇴원 후 90일 이내에 호흡 재활을 시작하는 경우는 1년내 사망률이 낮고<sup>21</sup> 재입원 횟수가 낮음을 확인하였다<sup>22</sup>. 호흡 재활은 가장 비용 대비 효율적인 치료 전략 중 하

나로 평가된다<sup>23</sup>.

## 6) 폐암 검진을 위한 저선량 CT

The United States Preventive Services Task Force (USPSTF)는 2021년 폐암 검진에 대한 권고안을 업데이트하였다<sup>24</sup>. 20갑년 이상의 흡연력이 있고 현재 담배를 피우거나 금연한 지 15년 이내의 50-80세 성인에서 저선량 CT를 이용한 폐암 검진을 매년 권장한다. 15년 동안 금연하였거나 건강 문제가 발생하여 기대 수명이 낮고 폐 수술을 받을 수 없는 경우 폐암 검진을 중단할 것을 권장한다.

흡연자 COPD 환자에서도 20갑년 흡연력이 있고 현재 담배를 피우거나 금연한 지 15년 이내의 50-80세 성인에서 저선량 CT를 이용한 폐암 검진을 매년 권장한다. 또한 비흡연자에서도 COPD는 폐암 발병에 대한 독립적인 위험 인자로 보고되었으며<sup>25</sup>, 폐암 발생의 위험 요인은 바이오매스 연료 노출, 간접 흡연, 라돈, 대기 오염, 폐암 가족력, 석면 노출 등이 있다.

비흡연자 COPD 환자에서는 검진에 따른 해로움이 조기 폐암을 발견하는 이득을 상회할 수 있어 연간 저선량 CT 검진은 현재 권장되지 않는다<sup>26</sup>. 이 권장 사항이 여러 주요 의학 학회에서 지지를 받고 있지만 몇 가지 중요한 이슈가 남아있다. 여러 연구에서 연령, 흡연력, 체질량지수, 기류폐쇄 유무, 폐기종 및 폐암 가족력과 같은 추가 변수가 현재 선별 기준에 추가되면 저선량 CT 선별 검사의 유용성이 향상될 것이라고 제안하였다<sup>27</sup>.

## 7) ICS 사용과 폐암 위험

ICS는 COPD 환자 일부에게 권장되는데, 이 ICS가 폐암 발병에 잠재적으로 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 아직 논란이 많다. 대규모 데이터베이스 또는 관찰 코호트의 여러 후향적 분석에서 ICS를 사용하면 폐암 위험이 감소한다고 보고했지만<sup>28</sup> 교란 요인이 모든 연구에서 일관되게 통제되지 않았다<sup>29-32</sup>. ICS의 폐암 감소 효과는 과거 흡연자<sup>30</sup>, 천식 동반 환자<sup>32</sup> 또는 고용량의 ICS를 처방받은 환자군에서 높은 것으로 보고되었다<sup>31</sup>. 폐암 위험에 대한 ICS의 효과를 조사한 2건의 관찰 연구와 4건의 무작위대조연구를 포함하는 체계적인 분석에서, 고용량의 ICS를 사용한 관찰 연구에서는 ICS의 폐암 위험에 대한 보호 효과를 보고했지만 무작위대조연구에서는 보호 효과가 없었다<sup>33</sup>.

시간 편향을 피하기 위해 고안된 분석과<sup>34</sup> 관찰 연구(COPD 환자 65,000명 이상)에서<sup>35</sup> ICS 사용이 폐암 발병률에 미치는 영향이 없다고 보고하기도 하였다. 대조적으로, 데이터베이스 연구에서는 ICS를 처방받지 않은 환자에 비해 ICS를 처방받은 환자의 폐암 위험이 증가했다고 보고하였다<sup>36</sup>. 중등증 혹은 중증 COPD 환자에서의 폐기능 저하, 악화 감소 또는 사망률에 초점을 맞춘 대규모 전향적 무작위대조연구 분석에서, ICS에 무작위 배정된 환자와 배정되지 않은 환자의 암 사망에는 차이가 없었다<sup>37</sup>. 관찰 연구와 무작위대조연구 사이의 상충되는 결과는 아마도 환자 집단의 차이, 폐암 위험의 특성화, 추적 관찰 시간, 폐암 진단 방법의 차이 때문일 수 있다.

## 8) COPD 환자의 SARS-CoV-2 감염과 관련된 위험

아직까지는, COPD 환자가 SARS-CoV-2에 감염될 위험이 특별히 더 높지는 않은 것으로 보인다. 하지만 SARS-CoV-2에 의한 입원이나 중증도의 위험은 높을 것으로 보인다. 다만, 다변량 분석에서 기존 COPD는 COVID 후유증의 위험을 증가시키지 않는 것으로 보고하였다<sup>38,39</sup>.

## 9) COPD에서 SARS-CoV-2 백신의 효능

COVID-19 백신은 만성 호흡기 질환 환자에서 SARS-CoV-2 감염에 의한 병동 입원, 중환자실 입원, 응급실 방문을 예방하는데 매우 효과적이다<sup>40</sup>. COPD 환자는 국가 권장 사항에 따라 COVID-19 예방 접종을 받아야 한다.

### 3. 결론

GOLD 2022 보고서는 early COPD, COPD in young people과 pre-COPD의 정의를 새로 제안하였으며, 이러한 정의에 따른 향후 다양한 연구가 필요하다. 폐확산능과 혈중 호산구의 역할, 치료 약제의 효과 및 호흡재활의 최신 지견, 폐암 검진 저선량 CT와 폐암과 ICS 관련성 및 SARS-CoV-2 감염에 대해 업데이트 하였다.

### References

1. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1248-56.
2. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(10):1245-56.
3. Cosío BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, Peces-Barba G, Santos S, Vigil L, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case-control study. *ERJ Open Res*. 2020;6(4).
4. Han MK, Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):414-23.
5. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, Cabrera C, Casanova C, Marín M, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest*. 2021;160(3):872-8.
6. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(6):1297-302.
7. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1589-97.
8. Casanova C, Gonzalez-Dávila E, Martínez-Gonzalez C, Cosío BG, Fuster A, Feu N, et al. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex. *Chest*. 2021;160(2):481-90.
9. Kang J, Oh YM, Lee JH, Kim EK, Lim SY, Kim WJ, et al. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(6):597-605.
10. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(6):689-98.
11. Beech AS, Lea S, Kolsum U, Wang Z, Miller BE, Donaldson GC, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts: a COPD cohort analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):289.
12. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, Keir HR, Fong CJ, Tan B, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):158-67.
13. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and

- Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1488-502.
14. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(9):1078-85.
  15. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J.* 2020;55(5).
  16. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, Soler Artigas M, Thun GA, Bates S, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy.* 2020;75(2):370-80.
  17. Higham A, Beech A, Wolosianka S, Jackson N, Long G, Kolsum U, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy.* 2021;76(6):1861-4.
  18. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. *Eur Respir J.* 2021;57(5).
  19. Park HY, Chang Y, Kang D, Hong YS, Zhao D, Ahn J, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J.* 2021;58(4).
  20. Ryrso CK, Godfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):154.
  21. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *Jama.* 2020;323(18):1813-23.
  22. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, ZuWallack R, Spitzer KA, Lagu TC, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(9):1015-23.
  23. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1336-41.
  24. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2021;325(10):962-70.
  25. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo KH, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax.* 2020;75(6):506-9.
  26. Prevention CfDca. Lung Cancer Among People Who Never Smoked 2020 [updated October 18, 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm>.
  27. de-Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G, Wilson DO, Celli BR, Zulueta JJ. Exploring the Impact of Lung Cancer Screening on Lung Cancer Mortality of Smokers With Obstructive Lung Disease: Analysis of the NLST-ACRIN Cohort. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021;57(1):36-41.
  28. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2019;53(6).
  29. Ge F, Feng Y, Huo Z, Li C, Wang R, Wen Y, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(3):1266-76.
  30. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer.* 2018;143(9):2311-8.

31. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):712-9.
32. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, Lisspers K, Ställberg B, Johansson G, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1833-9.
33. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology.* 2017;22(1):61-70.
34. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J.* 2020;55(2).
35. Sørli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung.* 2018;196(2):179-84.
36. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, Jan CF, Nfor ON, Jhang KM, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer.* 2016;16(1):778.
37. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
38. Jones R, Davis A, Stanley B, Julious S, Ryan D, Jackson DJ, et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. *Pragmat Obs Res.* 2021;12:93-104.
39. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, Blyuss O, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(9):1107-20.
40. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1355-71.