

I Update of the Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)

박혜정

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과

Preserved ratio impaired spirometry (PRISm) is defined when pulmonary function test shows preserved ratio (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁]/forced vital capacity [FVC] ratio > 70%) with impaired lung function (predicted FEV₁ < 80%). Traditionally, this group has been suggested to have restrictive pattern. However, recent studies have revealed that PRISm rarely showed apparent interstitial lung disease. Instead, recent studies showed that PRISm have pre-COPD features. PRISm group showed significant respiratory symptoms similar to COPD. They used COPD medications and visited hospital for respiratory symptoms more frequently compared to normal group. They have poor quality of life (QOL), and old age and low socioeconomic status play important roles in poor QOL in PRISm. In addition, they are likely to develop COPD over time. Reduced FVC/TLC ratio is predictive marker for progression to COPD and exacerbation of COPD. Last, PRISm is also associated with increased mortality. However, PRISm is not homogenous disease, there are various clusters in PRISm. They are clinically and genetically heterogeneous. Subjects with PRISm should be carefully monitored for COPD development, especially when they are older or have wheezing.

Key Words: COPD, FEV₁, FVC, PRISm

Corresponding author: Hye-Jung Park, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3302, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: craft7820@yuhs.ac

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성 기도질환으로 장기적인 치료 및 관리가 필요하다. 최근 COPD를 진단받기 전 상태이나 COPD로 발전할 가능성이 있는 pre-COPD 환자들을 조기에 찾고 조기에 치료 및 관리하는 것이 전반적인 COPD 예후에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 기대되고 있어 이러한 pre-COPD 환자들을 찾고자 하는 노력들이 이어지고 있다. COPD는 폐기능 검사상 폐쇄성 패턴을 보여 기관지 확장제 사용 후에도 1초간 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)/최대호기량(forced vital capacity, FVC) 비율이 70% 미만인 경우 진단하게 된다. FEV₁/FVC가 70% 이상으로 COPD는 아니지만 FEV₁의 예측치가 80% 미만인 경우를 preserved ratio impaired spirometry (PRISm)이라고 정의하는데 이에 해당하는 사람들이 결국 COPD로 진행한다는 연구들이 있다. 이에 본 종설에서는 PRISm에 대한 그동안 연구들을 검토하여, 그 특성 및 예후를 COPD와 연관지어 정리하고자 한다.

2. 본론

PRISm은 정의상 FEV₁/FVC 비율이 70% 이상이면서 FEV₁의 예측치가 80% 미만이기 때문에 FVC의 예측치 역시 감소되어 있을 수 있다. 그렇기에 전통적으로 PRISm에 해당하는 사람들은 제한성폐질환 장애가 있다고 여겨져 왔다. 하지만 FVC는 전체 폐용적(total lung capacity, TLC) 예측률이 50% 가량 밖에 되지 않으며, 특히 FVC 예측치가 60~80%인 경우 실제 TLC 감소가 관찰되는 제한성폐질환 장애는 30% 이내인 것으로 알려져 있어 PRISm 소견을 보이는 사람들이 모두 제한성폐질환 장애가 있다고 보기는 어렵겠다¹. 또한 PRISm은 COPD 세계가이드라인(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)에 의하면 FEV₁/FVC 비율이 정상이므로 특정 COPD 그룹으로 분류되지 않는다. PRISm은 현재까지 제한성 및 폐쇄성 폐질환으로 분류되지 않아 실제 임상에서는 중요성을 느끼지 못하고 놓치는 경우가 많다.

PRISm에 속하는 사람들을 대상으로 본격적인 연구가 진행된 것은 2011년도 Wan 등에 의해서이다². 당시 미국 내 21개의 기관으로부터 모집되어 COPDGene 연구에 등록된 10백년 이상의 흡연력을 가진 45에서 80세 성인을 대상으로 연구를 진행하였다. 연구 대상자 중, 1) 폐기능검사를 통해 PRISm과 2) 흡연자이면서 정상 폐기능 소견을 보이는 그룹과 3) COPD 환자로 나누어 비교 분석하였다. 이 연구에서는 PRISm이라는 용어를 사용하지 않고 GOLD에서 COPD로 분류되지 않았다는 의미에서 COPD-unclassified (COPD-U)라고 명하였다. 다른 그룹에 비하여 PRISm에서 BMI 수치가 높았다. 정상군에 비해 FEV₁이 현저히 떨어졌으나 COPD 환자들보다 높았다. FVC와 TLC는 나머지 두 그룹에 비해 모두 현저히 낮았다. 약제 사용력이나 증상들 측면에서는 PRISm이 정상군과 COPD의 중간 정도의 성격을 가지면서 각 그룹과 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 PRISm 그룹 내에서 실제 TLC가 낮은 대상자들은 50% 안팎이었다. PRISm에서 BMI가 30 kg/m² 이상인 비만한 사람들이 58.6%로 많은 비율을 차지하고 있었으며 비만한 경우 운동능력과 산소포화도가 떨어지고 증상도 더 심하였다.

Washko 등이 같은 해에 뉴잉글랜드 의학저널(The New England Journal of Medicine)에 PRISm에 대해 발표한 내용이 있다³. 마찬가지로 COPDGene에 등록된 대상자들을 대상으로 시행하였으며 고해상도 CT를 통해 간질성 폐이상(interstitial lung abnormality, ILA) 소견을 확인하였다. COPDGene에 등록된 대상자 중 9%가 PRISm으로 분류되었으며 GOLD 0, 1단계와 3, 4단계의 경우 ILA가 각각 13%와 10%로 발견되는데 반해 PRISm에서는 22%가 발견되어 다른 군에 비해 간질성 폐질환 가능성이 높음을 시사하였다. 하지만 반대로 PRISm 내에서도 여전히 간질성 폐질환이 없는 대상자가 훨씬 많음을 시사하기도 한다.

이후 Wan 등이 2014년도에 처음으로 PRISm이라는 용어를 사용하기 시작하였다⁴. 마찬가지로 COPDGene에 등록된 대상자들을 대상으로 하였으며, 대상자는 2011년도에 비해 약 4배였다. 전체 대상자 중 12.3%가 PRISm으로 분류되었다. 정상군과 COPD환자들에 비해 PRISm에서 BMI가 높고 FVC가 낮았다. PRISm에서의 FEV₁은 정상군에 비해 현저히 떨어졌고 COPD에 비해서는 높았다. PRISm의 약물 사용력은 정상군에 비해 빈번했으며 COPD에 비해서는 드물었다. PRISm 그룹 내에서 클러스터 분석(cluster analysis)을 시행한 결과, FEV₁/FVC 비율이 높고, FEF_{25-75%}가 높고, 폐기종과 가스 저류가 적은 클러스터 1과 FEV₁/FVC 비율이 낮고, 폐기종과 가스 저류가 많고 BMI가 낮은 클러스터 2와 BMI가 높고, 당뇨 동반이 많으며 TLC가 낮고, 기관지 벽 면적 증가 소견이 특징적인 클러스터 3으로 분류되었다. 이 연구를 통해 PRISm 내에도 다양한 형태가 존재한다는 것을 확인하였다.

최근 Park 등에 의해 국내에서 시행된 연구에서는 PRISm 내에서 COPD로 발전하는 비율을 확인하였다⁵. 국민건강영양조사결과와 연계된 국민건강심사평가원 데이터를 이용하여 분석하였다. 2007~2009년도 국민건강영양조사에 등록된 총 11,922명 중 비흡연자, 40세 미만인 자, 이미 COPD로 진단받고 치료중인 9,256명을 제외한 2,666명을 대상으로 분석하였다. 이들을 대상으로 시행한 폐기능 검사 결과 정상 소견을 보인 경우가 1,666명, PRISm은 313명, 이미 COPD 소견을 보이지만 의료이용이 없던 경우(unrevealed COPD)가 687명이었다. PRISm은 정상과 unrevealed COPD의 중간 정도의 흡연력을 보였으며, 당뇨는 PRISm에서 많이 동반되었다.

이후 3년간 의료 이용을 분석하였을 때 COPD로 인한 의료 이용이 발생한 경우는 정상에서 4.4/1,000인년, PRISm에서 17.0/1,000인년, unrevealed COPD에서 45.1/1,000인년이었으며, 각 그룹간 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. COPD로 인한 병원 방문률은 각각 7.3, 13.1, 24.6%였으며, COPD 약물 처방률은 각각 3.4, 8.3, 18.5%였다. 의료 비용도 연간 각각 186.17, 398.61, 750.7달러였으며 각 그룹당 모두 통계학적 유의한 차이를 보였다. PRISm 내에서 COPD가 발생하는 유의한 예측인자는 나이(오즈비, 1.14)와 썩썩거림(오즈비, 4.56)이었다. 본 연구를 통해 PRISm이 정상군에 비해 COPD로 발전하는 경우가 많고 이로 인해 의료 이용이 증가함을 알 수 있었다. PRISm에 해당하는 사람들을 임상에서 마주하게 될 경우 COPD 발생 가능성 및 이로 인한 의료 이용에 대해 주의 깊게 관찰해야 함을 알 수 있었다.

Heo 등이 국민건강영양조사 데이터를 이용하여 PRISm에 대해 추가 조사를 한 바가 있다⁶. 2008~2013년도 국민건강영양조사 대상자에서 폐기능검사를 시행한 총 27,824명의 대상자들 중 PRISm에 해당하는 자는 6.7%였다. 정상인에 비해 PRISm에서 삶의 질이 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 세부적으로는 운동성, 자기관리, 일상생활 측면에서 어려움을 겪는 것을 확인할 수 있었다. PRISm 내에서도 나이가 많은 경우, 수입이 낮은 경우, 교육 수준이나 경제적 활동 수준이 낮은 경우 삶의 질 저하가 더욱 현저하였다.

Wijnant 등이 로테르담 코호트 데이터를 이용하여 PRISm에서의 사망률을 연구한 바가 있다⁷. 2009~2018년도까지 약 9년간 관찰한 코호트 연구 결과이다. 처음에 정상으로 분류된 대상자들 중에서 연구 종료 시점까지 62.1%는 정상을 유지하였지만 3.1%에서 PRISm으로, 19.9%에서 COPD로 발전하였으며 14.9%에서 사망하였다. 처음에 PRISm으로 분류된 대상자들 중에서 10.4%는 다시 정상이 되었지만 23.0%에서 PRISm이 유지되었고, 32.6%에서 COPD로 발전하고 34.1%에서 사망하였다. COPD로 진단되었던 대상자들 중에서 7.4%가 정상이 되었고, 1.5%에서 PRISm이 되었으며 61.5%가 COPD를 유지하였고, 29.6%였다. 놀라운 것은 COPD에서의 사망률보다 PRISm에서의 사망률이 높다는 것이다. COPD 안에서도 GOLD 1과 2~4로 나뉘어서 Kaplan-Meier 커브를 그려 생존율 및 생존기간을 분석한 경우 GOLD 1은 정상군과 비슷한 사망률 그래프를 보여주었으나 PRISm은 GOLD 2~4에 가까운 형태의 사망률 그래프를 보였다.

최근 Fortis 등이 COPDGene 연구에 등록된 대상자들 데이터를 이용하여 PRISm에 관한 후속 연구를 발표하였다⁸. 총 10,199명의 대상자 중 1,131명(11.1%)이 PRISm으로 분류되었다. 이들에게서 FVC/TLC 수치를 측정하여 이 수치를 4분위수로 분류하여 매우 낮음, 낮음, 높음, 매우 높음으로 분류하여 각 그룹별 특징을 비교하였다. 여기서 FVC/TLC는 가스 저류를 반영할 것으로 예상되며 값이 낮을수록 가스 저류가 심함을 시사한다. FVC/TLC가 낮은 그룹일수록 나이가 많고, 여성이 많았으며 BMI가 높고, 흡연력도 많았으며, 증상도 심하였다. 약물 복용력도 많았고, 폐기능도 떨어졌으며, 폐기종과 가스 저류 비율이 높았다. 5년간 추적관찰한 결과, FVC/TLC 4분위가 매우 낮음으로 분류된 그룹이 매우 높음으로 분류된 그룹에 비해 최종적으로 COPD 발생률이 약 2배가량으로 높았다. 매우 낮은 그룹은 매우 높은 그룹에 비해 COPD 악화력, 중증 악화력 모두 통계학적으로 유의하게 1.5-2배 정도 높았다. 또한 각 그룹 간에 사망률에서도 유의한 차이를 보였으며 매우 낮은 그룹이 높은 사망률을 보였다.

3. 결론

PRISm으로 분류된 대상자들은 정상인들과는 분명히 다른 특징을 가지고 있었다. 일부에서는 제한성 폐기능 장애가 보이기도 했고, 또 일부에서는 폐쇄성 폐기능 장애 소견을 보이기도 했다. 적지 않은 비율의 PRISm에서 마치 pre-COPD처럼 COPD 같은 특징을 보이기도 했다. PRISm의 예후는 아직 잘 알려지지 않았지만 정상인에 비해 많은 비율이 COPD로 발전하고 의료 이용이 발생하며 사망률이 높다는 데이터들이 있어 PRISm에 해당하는 사람들을 임상에서 보게될 경우 주의 깊게 관찰할 필요가 있겠다.

References

1. Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM, Wallace LA, Jensen RL, Crapo RO. Validity of the American Thoracic Society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. *Chest* 2004;126:1861-6.
2. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:57-63.
3. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011;364:897-906.
4. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res* 2014;15:89.
5. Park HJ, Byun MK, Rhee CK, Kim K, Kim HJ, Yoo KH. Significant predictors of medically diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in patients with preserved ratio impaired spirometry: a 3-year cohort study. *Respir Res* 2018;19:185.
6. Heo IR, Kim HC, Kim TH. Health-related quality of life and related factors in persons with preserved ratio impaired spirometry: data from the Korea national health and nutrition examination survey. *Medicina (Kaunas)* 2020;57:4.
7. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, Stricker BH, Terzikhan N, Lahousse L, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam study. *Eur Respir J* 2020;55:1901217.
8. Fortis S, Comellas A, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD, et al. Low FVC/TLC in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep* 2020;10:5169.