

II Natural History of COPD

엄수정

동아대학교 의과대학 호흡기내과학교실

It has been known that COPD is developed by acceleration of the age-related decline in lung function in susceptible smokers. However, this traditional concept is being challenged by new investigations. The concept that COPD is always progressive and worsens universally is not tenable. In this article, natural history of COPD from recent researches, early COPD and non obstructive pulmonary disease will be reviewed. Early COPD is an important issue because there is a growing body of evidence that treatment may be more beneficial at an earlier stage of COPD. Non obstructive pulmonary disease is thought to be a preclinical stage of COPD. Understanding inception of the disease can lead us to prevent or halt the disease.

Key Words: COPD, Natural history, Early

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-240-5852, E-mail: sjum@dau.ac.kr

1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic obstructive lung disease, COPD)은 기류제한이 특징인 질환으로 나이가 들수록 악화하는 경과를 보인다. 1970년대에 Fletcher 등에 의한 연구에서 COPD의 자연 경과가 최초로 제시되었다¹. 담배에 대한 감수성이 있는 사람이 담배를 피우면 담배에 노출되지 않은 사람보다 빠른 속도로 FEV₁ (Forced expiratory volume in 1 second)이 감소하여 50~60대에는 COPD가 발병한다. 기류제한의 감소 속도는 나이가 들수록, 질환이 진행할수록 점차 증가하는 것으로 생각하였다. 따라서 COPD를 예방하거나 치료하기 위해서는 기류제한 감소속도를 변화시키는 것이 중요한 과제였으나 현재까지 개발된 약물 치료로는 질환의 자연 경과를 바꿀 수 없었다^{2,3}. 한편 최근 대규모 코호트 연구와 임상 연구의 결과들이 축적되면서 기류제한의 감소속도가 모든 COPD 환자에서 증가하는 것이 아니며 경과가 다양할 수 있다는 것을 알게 되었다. 또한 질환 초기에 기류 감소 속도가 더욱 빠르게 나타난다는 것이 알려지면서 COPD의 자연 경과에 대한 관심이 증가하고 있다. 본 고찰에서는 COPD 자연 경과에 대해서 살펴보고자 한다.

2. COPD의 자연 경과

Framingham 후손 연구에 의하면 일반적으로 담배에 노출되지 않은 건강한 성인의 경우 20대에 폐기능이 최고에 이른 후 약 10년간 일정 수준 유지되는 정체기(plateau phase)가 지속되고 이후 연간 약 20 mL 정도의 속도로 폐기능이 감소한다⁴. 여성의 경우 감소 속도는 남성보다 느린 것으로 알려져 있다⁴.

흡연자의 경우 폐기능의 정체기가 비흡연자보다 짧거나 이후 감소 속도가 빨라져서 결국 COPD가 발병하며, 질환이 진행할수록 호흡곤란 등 임상 경과가 악화된다¹. Fletcher 등에 의해 제시된 이러한 “지속적 악화”라는 개념은 최근까지 COPD 자연 경과로 여겨졌으나 Fletcher 연구는 단지 30~49세의 성인 남성을 대상으로 8년간 진행된 연구 결과를 통해 COPD 질환 전체의 자연 경과를 예측한 것이므로 한계가 있다.

최근에 발표되는 임상 연구 결과나 코호트 연구들에 의해 이 전통적 개념인 점진적 악화는 COPD의 유일한 자연 경과가 아닐 수 있으며 다양한 경과가 존재한다는 것이 알려졌다. 3년 이상 진행된 ECLIPSE 연구에 의하면 약 38%의 환자는 연간 폐기능 감소속도가 40 mL를 초과하는 전형적인 경과를 보였으나 31%는 정상 감소 속도($21 \sim 40 \text{ mL} \cdot \text{year}^{-1}$), 23%는 변동 없이 안정정 상태($-20 \sim +20 \text{ mL} \cdot \text{year}^{-1}$)였고 8%는 오히려 폐기능이 호전되었다($> 20 \text{ mL} \cdot \text{year}^{-1}$)⁵. 비슷한 결과가 5년간 진행된 일본의 홋카이도 코호트 연구에 의해서도 보고되었는데 50% 이상의 환자가 정상적인 감소속도($21 \sim 40 \text{ mL} \cdot \text{year}^{-1}$)였고 25%의 환자는 폐기능이 호전되었다⁶. BODE 코호트는 10년간 환자들을 추적 관찰하였는데 62% 이상이 정상적인 감소속도였고 9%의 환자는 폐기능이 호전되었다⁷.

현재까지 COPD 환자의 전 인생을 아우르는 경과를 연구한 결과는 없는데 Lange 등은 25년 정도의 장기간 추적 기간이 있는 연구인 Copenhagen 심장 연구 코호트(Copenhagen City Heart Study)를 비롯한 Framingham 후손 코호트, Lovelace 흡연자 코호트의 자료를 종합하여 COPD 진행 경과의 다양성을 증명하였다⁸. 이에 의하면 알려진 것보다 훨씬 많은 환자인 반 수 정도에서 태아시기 혹은 유년시기의 어떤 요인에 의해 폐기능의 최고치에 도달하지 못하는 환자들이 존재하며 이들은 이후 정상적인 폐기능 감소속도를 보여도 COPD가 발병하였다. 이에 반해 전통적 개념인 빠른 폐기능 감소속도를 보이는 환자는 반수에 불과하였다. 따라서 빠른 폐기능 손실과 지속적 악화라는 개념은 모든 COPD 환자에게 공통적인 자연 경과가 아니라는 것이 밝혀졌다.

3. 기류제한 발생에 영향을 미치는 인자들

COPD는 유전적 요인과 환경적 요인이 복잡하게 상호작용하여 나타나는 결과이다. 흡연이 가장 중요한 인자이지만 흡연자의 50% 정도에서만 COPD가 발생하며 비흡연자에서도 30% 정도 COPD가 발생한다. 따라서 흡연 이외의 인자도 중요하다는 것을 알 수 있는데, 직업적 노출, 바이오매스 연료, 대기오염 등이 위험인자로 알려져 있다. 그 외의 유전적 요인이나 성별, 사회 경제적 상태같은 요인이 있다. 위험인자들은 각각이 독립적 인자일 수 있고 동시에 서로 상호작용을 한다. 예컨대 성별에 따라서 담배를 접하는 기회가 다를 수 있고 사회 경제적 위치에 따라서 위험인자에 대한 노출력이 차이가 난다. 기관지 과민성은 폐 성장을 저해하고 COPD 발생률을 높이는 대표적 요인으로 알려져 있으며 유년기 호흡기 질환의 병력이나 기관지 과민성이 폐 성장을 방해하여 COPD에 이르게 한다.

4. 초기 COPD

COPD는 질환이 진행될수록 폐기능 감소속도 즉, 질환 진행 속도가 빠를 것이라는 예전의 가설은 점점 사실이 아닌 것으로 드러나고 있다. 오히려 질환 초기에 진행 속도가 빠를 것으로 여겨지고 있으며 이런 초기 환자들의 임상적 특징과 COPD 경과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

1) 경증 COPD (GOLD stage 1, 2)

임상 연구들에 의해 COPD 중증도에 따른 자연경과에 대한 단서가 드러나고 있다. 앞서 기술한 Fletcher 등은 COPD가 진행할수록 폐기능 감소 속도가 증가한다고 예측하였고 이는 오랜 기간 COPD의 자연 경과로 생각되었다. 따라서 치료는 질환의 중증도가 높은 GOLD (Global Initiative for COPD) stage 3, 4에 집중되어 왔다. 하지만 임상연구들의 자료와 코호트 자료를 메타 분석한 결과에 의하면 질환 초기 단계 즉 GOLD stage 1, 2의 폐기능 감소 속도는 GOLD stage 3, 4보다 더 빠른 것으로 나타났는데 특히 GOLD stage 2군의 연간 폐기능 감소속도는 $90 \pm 19 \text{ mL}$ 로 가장 컸다⁹. COPDGene 코호트 군에서 5년간 전향적으로 관찰한 결과에서도 GOLD stage 1은 연간 55.6 mL, GOLD

stage 2는 46.1 mL 감소하였고, 이에 반해 GOLD stage 3는 27.2 mL, GOLD stage 4는 8.2 mL 감소하여 초기에 질환의 경과가 더욱 빠르게 악화된다고 발표한 바 있다. 따라서 COPD 질환 초기에 질병의 진행이 빠를 것으로 예상된다.

COPD Gene 코호트 연구 대상자 중에서 초기 COPD 환자의 임상적 특징을 분석한 연구에 의하면 기류제한이 발생하기 전 단계이면서 호흡기 증상이 있는 GOLD 0군과 FEV₁이 80% 이상인 GOLD 1군에서 이미 5% 정도의 환자가 악화를 경험하고 있었고, 23% 정도의 환자는 mMRC 2 이상의 호흡곤란을 호소하였다. 운동 능력 감소(6분 보행 검사 결과 <350 m)를 경험하는 환자도 15%에 이르렀으며 약 30%의 환자는 삶의 질의 현저한 감소(SGRQ >25)를 경험하는 등 이미 상당수의 환자가 진행된 COPD 환자의 증상과 기능 저하를 경험하고 있었다. 한편 이들의 흉부 CT사진에서는 42.3%의 환자에서 폐기종과 기관지 두께 증가 등 COPD 환자와 합당한 소견이 있어서 이들을 초기에 발견하여 치료하는 것이 중요하다는 것을 시사하였다¹⁰. 티오프로피움(Tiotropium)은 모든 중증도의 환자에서 는 위약대비 질환의 진행속도를 변화시키지 못했으나 GOLD stage 2 환자만 따로 분석하였을 때 연간 6 mL 폐기능 감소속도를 줄였다¹¹. GOLD stage 1, 2 환자를 대상으로 시행된 연구에서 Tiotropium은 위약군에 비해 기관지 확장제 흡입후 폐기능의 감소속도를 22 mL/yr 줄였다. GOLD stage 1, 2 환자들은 대부분 진단되지 않고 있는데 환자들은 담배로 인해 기침과 객담이 나타나고 나이가 들어서 호흡곤란이 악화되었다고 생각하여 병원에 오지 않는다. 진단되지 않고 방치된 환자들의 예후는 증상이 있어서 병원에 내원하여 치료받는 환자들의 예후와 크게 다르지 않다는 보고가 있으므로 이들을 초기에 발견하여 치료하는 것이 시급하다.

2) Non obstructive pulmonary disease

기류제한이 없지만 호흡기 증상 즉, 기관지염이 있거나 흉부 CT에서 폐기종이나 소기도 질환의 소견이 있는 환자들에 대한 연구가 활발하다. 이들이 COPD로 진행되는지 즉, COPD 전단계가 맞는지, 진행한다면 이들을 초기에 발견하고 COPD의 진행을 막을 수 있는 단서를 찾기 위함이다. 기류제한이 발생하기 전단계인 GOLD stage 0 환자들 중에서도 CAT 점수 10점 이상인 경우 GOLD stage 1, 2이면서 CAT 점수가 10점 미만인 환자보다 유의하게 높은 빈도로 악화를 경험한다는 보고도 있으므로 이들에 대한 관심이 더욱 증가하고 있다¹¹. 영국의 한 지역에서 일정한 시기에 태어난 모든 사람을 20세에서 64세까지 전향적으로 추적한 연구에 의하면 흡연자에서 만성 기침, 객담 등 기관지염 증상은 중년 이후에 폭발적으로 증가하였는데 이는 담배의 양과는 관계가 없어서 이 시기에 담배에 의한 감수성이 증가하여 증상이 나타나는 것으로 추정된다. 또한 만성 기관지염이 자주 보고된 환자 즉, 증상이 지속되었을 가능성이 높은 환자에서 폐기능 감소 속도가 빠르게 나타나서 이들이 COPD가 될 것임을 시사하였다¹². 한편 일반 인구 대상 연구에서도 폐기종 소견이 COPD 발병의 독립적인 위험인자였고 COPD가 없는 흡연자 대상 연구에서 폐기종은 사망률과 직접적인 관련성이 있었다^{13,14}. 요약하면 기관지염이나 흉부 CT상의 폐기종, 소기도 질환은 COPD 진행 전 단계일 가능성이 있으며 이들에 대한 조기 발견 방법 및 치료 가능여부에 대한 연구가 필요하다.

5. 결론

COPD는 빠른 폐기능 감소에 의해 생기는 질환이고 중증으로 진행할수록 폐기능 감소가 빠르다고 알려져 왔다. 그러나 폐기능 감소속도는 정상이더라도 다양한 요인에 의해 COPD가 발생할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 알려진 바와 달리 COPD 초기에 질환의 진행 속도가 더 빠른 것으로 나타났는데 이들을 초기에 선별하여 치료하는 것이 필요하다. 기류제한이 발생하기 전 단계의 환자들에 대한 정의와 치료방향에 대해서도 연구를 요한다.

References

1. Fletcher C, Peto R, The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977;1:1645-8.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate

- and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
 4. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
 5. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
 6. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44-52.
 7. Casanova, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1015-21.
 8. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
 9. Tantucci C1, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
 10. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015;175:1539-49.
 11. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
 12. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:662-72.
 13. Oelsner EC, Smith BM, Hoffman EA, Folsom AR, Kawut SM, Kaufman JD, et al. Associations between emphysema-like lung on CT and incident airflow limitation: a general population-based cohort study. *Thorax* 2018;73:486-8.
 14. Johannessen A, Skorge TD, Bottai M, Grydeland TB, Nilsen RM, Coxson H, et al. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:602-8.