



## Beyond Pulmonary Function: The Importance of Sarcopenia and Frailty in Elderly Airway Diseases

장일영

서울아산병원 노년내과

Characteristic physiological changes in older adults often show a different clinical course of known disease than younger patients in similar situation. In particular, it is difficult to not only interpret between the symptoms and test-results in elderly airway disease, but predict the prognosis due to complicated comorbidities. In older patients, physiologic changes of muscle tissue and recruitment rate are different from younger population, and sarcopenia state in which muscle mass and muscle strength decreases is common, often resulting in a vicious cycle in elderly airway disease. Defined as a decrease in physiological reserve capacity, frailty, which represents the overall health status of older patients, may determine not only the vulnerability to harmful external stress, but also the long-term prognosis of airway disease. This article is intended to summarize the results of studies applied with sarcopenia and frailty, which are representative elderly-specific concepts in airway disease.

Key Words: Airway disease, Elderly, Frailty, Sarcopenia

Corresponding author: Il-Young Jang, M.D.

Division of Geriatrics, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-1658, Fax: +82-504-476-9099, E-mail: onezero2@gmail.com

### 1. Clinical consideration of airway obstructive disease in older adults

호흡곤란은 노인에서 매우 흔한 증상이며, 만성 호흡기질환 역시 매우 흔한 질병이다<sup>1</sup>. 그러나 기도질환에서의 병태생리적 변화는 노화(aging)로 인한 호흡기의 생리적 변화와 흔히 중첩되어 임상에서는 진단에 있어 이러한 여러 교란변수까지 고려해야할 경우가 많다. 정상적으로 사람은 나이가 들수록 폐와 흉곽의 탄성이 감소하고 흉곽의 경직도가 증가하며, 호흡근이 약화되고 호흡사강이 증가되는 변화를 보인다. 특히 노인은 생리학적 예비능(physiologic reserve) 저하로 호흡기의 구조적 변화나 감염, 심부전과 같은 상황에서 호흡곤란 증상을 심하게 느낄 수 있고, 저산소혈증이나 과탄산혈증에서 호흡중추의 반응이 감소함으로 인해 급성질환에서 환기반응이 부족하여 쉽게 호흡 부전에 빠지게 된다. 동시에 연령 증가에 따라 심혈관 질환, 근감소증, 노쇠의 유병률도 함께 증가하며 흡연, 분진 등 환경 노출의 시간적 영향도 배제하기 어렵다. 허약하고 인지기능이 저하된 노인에서는 폐기능 검사를 시행하기 어려운 경우도 있으며 검사 결과를 신뢰하기 어려운 경우도 있다. 이에 노인에서 발생한 운동 시 호흡곤란을 단순히 노화 과정의 일환으로 간주하기도 하고, 반대로 심폐기능은 정상인 호흡곤란 노인을 심인성 또는 운동부족 호흡곤란으로 간주하는 경우도 드물지 않게 발생한다. 본 지에서는 노인의 기능적 건강상태를 대변하는 대표적인 두 요소 근감소증(sarcopenia)과 노쇠(frailty)를 중심으로 기도

질환에서의 연구결과를 정리해보고자 한다.

## 2. Skeletal muscle, sarcopenia and airway disease

근감소증은 나이가 증가함에 따라 근육의 양(muscle mass)과 근력(strength) 또는 근 기능(muscle function)이 모두 감소하는 것으로 정의하며 그 결과로 다양한 동반질환 및 치료에 대한 합병증, 장애율, 사망률을 현저히 증가시키는 질환이다. 정상적으로도 30세 이상에서는 연간 0.5~1%의 근 소실이 발생하며 65세 이상에서는 속도가 더욱 가속화되는 것으로 알려져 있다<sup>2</sup>. 근감소증의 진단은 골다공증처럼 진단기준은 인종과 성별에 따라 다르며 수년마다 진단 기준이 업데이트되고 있는데 국내는 아직 아시아 근감소증 기준을 더 널리 받아들이고 있다. 원인을 한가지로 특정할 수는 없지만 크게 노화와 관련된 일차적 근감소증과 각종 급·만성 질환, 영양불량, 활동량 부족 등으로 인한 이차적 근감소증으로 구분하기도 한다.

호흡근, 특히 흡기 시 골격근(skeletal muscle)의 기능은 동일한 기도 질환의 병태적 상태에서 폐기능의 유지와 증상 발현에 매우 중요한 영향을 미친다. 특히 횡격막은 흡기의 70% 이상을 담당한다고 알려져 있는데 근감소증은 diaphragmatic strength를 25%까지 감소시킬 수 있으며 intercostal muscle atrophy를 유발한다는 보고가 있다<sup>3</sup>. 특히 나이가 들면 조직학적으로 빠른연축근섬유(2형 근섬유)가 느린연축근섬유(1형 근섬유)보다 현저하게 빠른 속도로 감소하는 경향이 있으며, 근섬유 운동 단위의 근수축 동원(motor unit recruitment)과 근육의 운동단위(motor unit)를 조절하는 운동단위 크기(alpha-motor neuron)의 frequency coding의 변화가 동반되어 근육의 효율이 변하며 산소 소모량 및 심폐능력에서 젊은 사람과 차이를 보일 수 있다<sup>2</sup>. 특히 COPD 환자에서는 질병의 병태생리 자체가 호흡 골격근의 기능적, 대사적, 근조직학적 변화를 유발하여 흉벽의 리모델링을 유발하는데 이 메커니즘은 결국 COPD 급성 악화와 악순환 고리를 형성하여 나쁜 예후에 기여하게 된다<sup>4</sup>.

이런 근감소증의 기전과 개념이 일부 기도질환 임상연구에 적용되어 알려져 있다. 지역사회 코호트 연구에서 노인 근감소증 환자는 그렇지 않은 환자보다 maximal inspiratory pressure (MIP)와 maximal expiratory pressure (MEP)가 유의하게 낮았으며, 호흡근의 근력은 신체 근육량 뿐만 아니라 근력(악력), 보행 속도와 역상관계수를 가진다는 연구가 있다<sup>5</sup>. 국내에서는 stable COPD 환자에서 약 25%가 근감소증이라는 여러 보고가 있으며 근감소증 환자에서는 6분 도보검사에서도 유의하게 낮은 보행 거리를 보였다<sup>6</sup>. 특히 근감소증의 병태조직학적 변화, 즉 2형 근섬유가 줄어드는 호흡 근섬유의 패턴 변화는 순간적 큰 힘을 생성하는 능력을 감퇴시킴으로써 peak expiratory flow rate (PEFR)의 변화를 유발할 수 있는데 최근에는 이 개념을 적용하여 PEFR을 적용한 respiratory sarcopenia를 정의하려는 연구가 활발히 진행되고 있다<sup>7</sup>.

한편 진료실에서 근감소증 진단을 위한 검사가 다소 번거로울 수 있어 개별 요소로 폐기능을 간접적으로 평가하려는 시도도 보고되고 있다. 악력(handgrip strength)은 가장 간단하게 근력을 측정할 수 있는 대표적 스크리닝 검사로 COPD 뿐만 아니라 asthma, IPF 등을 포함하는 다양한 만성폐질환에서 폐질환의 중증도와 악력과의 상관성이 보고되었다<sup>8</sup>. 특히 근감소성 비만(sarcopenic obesity)은 근감소증과 대사증후군의 속성을 동시에 가져 만성 염증과 심혈관계 합병증이 현저하게 증가하는 근감소증 아형으로, 근감소성 비만과 만성 폐질환 모두에 의한 염증성 과정이 시너지를 일으켜 근손실을 촉진하고 결과적으로 폐기능이 감소되는 악순환의 고리를 형성한다<sup>8</sup>. COPD에서 FEV1은 신체기능(6분 도보검사)처럼 여전히 강력한 중증도 지표이지만 근육량과 근감소증 역시 COPD 환자에서 신체기능에 영향을 미치는 중요한 인자로 알려져 있다<sup>9</sup>. 그러나 이를 어떻게 해석해야 할지는 아직 정립되어 있지 않는 것 같다.

## 3. Frailty and airway disease in older adults

노인에서는 비슷한 체형과 질병 부담을 가지고 있더라도 질병에 대한 감수성과 예후가 개인마다 크게 다르다.

마르고 기저질환이 많던 어떤 노인은 중증 폐렴이나 메이저 수술 후에도 잘 회복되는 반면, 특별한 문제가 없어 보였던 노인에서 예상 밖으로 임상경과가 악화되는 경우가 그것이다. 여러 복합적인 이유가 있겠지만 노인의학에서는 이를 생리적 예비능의 저하(decreased in physiologic reserve), 즉 노쇠(frailty)로 인한 차이 때문으로 정의한다<sup>10</sup>. 이 개념은 정상 노화(aging)와는 반대되는 병태적 노화과정으로서 내·외부 자극에 대한 저항력이 감퇴되어 질병에 대해 취약해지고 항상성 유지가 어려워진 상태를 정량화한 것이다. 노쇠할수록 당연히 예후가 불량하며 치료 후 장애 및 재입원, 사망률의 빈도가 크게 증가된다. 이런 노쇠의 개념은 노인이 젊은이와 다른 신체 생리학적 특성의 차이에 기인한 것인데, 1) 노인에서는 만성질환 증가(질병부담)에 따른 예후 악화 요인보다 신체기능 저하에 의한 예후 악화 기여도가 훨씬 크며<sup>11</sup>, 2) 무증상 및 비특이적 증상이 발현되어 복합 문제의 병발로 인한 증상은 많은 반면 진단은 어렵다는 점, 3) 병원 검사 결과보다 증상의 변화가 선행하며 기복도 상대적으로 커서, 명백한 증상이 있어도 검사결과가 정상으로 나오거나 검사결과가 미묘한 정도의 변화로만 나타나 진단이 늦어질 가능성이 크다는 점<sup>12</sup>, 4) 약물 대사의 변화로 다약제 복용 및 약물 부작용이 증가하여 다시 취약하게 만든다는 점 등이 있다<sup>13</sup>. 즉 이런 현상을 기존의 만성질환뿐만 아니라 신체적, 정신적, 영양학적 기능을 포함하여 종합적으로 해석하고 정량화한 것이 노쇠이며, 이는 노인에서 신체기능을 설명하는 근감소증이나 급만성 질환보다 다소 상위개념인 바, 노인 환자에서 현상에 대한 설명력과 예측력이 더 높다.

노쇠한 노인에서 호흡기 질환에 대한 취약함은 미세먼지 연구에서 먼저 발표된 바가 있다. 대표적 노인 코호트 연구인 Cardiovascular Health Study에서는 3,578명의 노인을 단면적 및 시계열적으로 각각 분석하여 FEV1과 FVC가 노쇠 정도에 따라 차이가 있으며, PM<sub>10</sub> 및 O<sub>3</sub>에 노출시간이 증가함에 따라 노쇠할수록 폐기능의 저하가 크다는 것을 보고하였다<sup>14</sup>. 동 코호트에서는 미세먼지 영향을 배제하더라도 노쇠와 호흡 기능의 관계를 분석하여 노쇠한 노인은 airflow limitation과 restrictive pattern의 adjusted odds ratio (aOR)가 각각 1.88배, 3.05배 유의하게 증가했으며, 3년 뒤 respiratory impairment 및 mortality 발생에 대한 aOR이 각각 1.58배, 3.91배로 유의하게 증가함을 보고하였다<sup>15</sup>. 노쇠는 critical care medicine에서도 여러 차례 적용되어 all-cause hospitalization, declines in functional status, all-cause mortality에 독립적인 예후 인자이며 이후 chronic lung disease 발병도 높다는 것이 여러 연구에서 발표되었다<sup>16</sup>. 한편 National Emphysema Treatment Trial (NETT) 902명을 추적 관찰한 연구에서 노쇠한 COPD 노인은 입원율, 재원일수, 삶의 질에서 유의하게 증가한다는 것을 확인하였으며<sup>17</sup>, stable COPD 119명을 2년간 추적 관찰한 연구에서는 3분의 1의 환자가 노쇠 상태의 변화가 있으면서 노쇠가 악화된 군에서 신체 기능과 급성 악화가 증가함을 보고하였다<sup>18</sup>. 그러나 노쇠는 측정하는 방법이 다소 어렵거나 시간이 많이 소요될 수 있고 노쇠의 정의도 상황에 따라 몇 가지로 구분되어 있어<sup>10,19</sup> 최근에는 이를 비교적 호흡기 특이적인 몇몇 평가 도구들과 증상들로 재조합하여 만성 폐질환, 진행성 폐질환 및 critical illness 생존자에 대해 주로 신체활동에 기반하여 노쇠를 재정의하고 쉽게 평가하려는 시도가 발표되고 있다<sup>20,22</sup>.

#### 4. Conclusion

폐질환, 특히 airway disease에서 노인 환자는 절대 다수를 차지하며 앞으로 노인 환자의 호흡증상 및 삶의 질 유지를 위한 질병 관리가 더욱 중요해질 것으로 예상된다. 그러나 노인환자들은 개인마다 건강상태의 편차가 매우 다르고 위의 설명처럼 독특한 병태생리들이 있어 젊은 환자와 같은 방식의 접근으로는 설명과 관리가 어려운 경우가 많다. 특히 근감소증과 노쇠의 개념은 노인 환자에서 기존 의학이 설명하지 못하던 부분을 설명하기 위해 정립된 개념이고 해리스 내과학 교과서 포함, 이미 수 만회 이상 인용될 정도로 널리 받아들여지고 있는 학계 정설이다. 이런 노인 특이적 속성과 개념들을 질환에 맞게 적용한다면 노인 특이적 가이드라인으로 연결될 가능성이 높다. 국내 연구자들도 많은 관심을 보이길 기대하는 바이다.

## References

1. Jang IY, Lee HY, Lee E. Geriatrics fact sheet in Korea 2018 from National Statistics. *Ann Geriatr Med Res* 2019;23:50-3.
2. Elliott JE, Greising SM, Mantilla CB, Sieck GC. Functional impact of sarcopenia in respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2016;226:137-46.
3. Greising SM, Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC. Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2012;4:457-73.
4. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What we know and can do for our patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:175-86.
5. Ohara DG, Pegorari MS, Oliveira Dos Santos NL, de Fátima Ribeiro Silva C, Monteiro RL, Matos AP, et al. Respiratory muscle strength as a discriminator of sarcopenia in community-dwelling elderly: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging* 2018;22:952-8.
6. Kim SH, Shin MJ, Shin YB, Kim KU. Sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Metab* 2019;26:65-74.
7. Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Watanabe Y, Motokawa K, et al. Definition of respiratory sarcopenia with peak expiratory flow rate. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1021-5.
8. Lima TRL, Almeida VP, Ferreira AS, Guimarães FS, Lopes AJ. Handgrip strength and pulmonary disease in the elderly: what is the link? *Aging Dis* 2019;10:1109-29.
9. Cesari M, Pedone C, Chirurgo D, Cortese L, Conte ME, Scarlata S, et al. Physical performance, sarcopenia and respiratory function in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2012;41:237-41.
10. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and comprehensive geriatric assessment. *J Korean Med Sci* 2020;35:e16.
11. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Bernabei R, Onder G, et al. Impact of physical function impairment and multimorbidity on mortality among community-living older persons with sarcopaenia: results from the ilSIRENTE prospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e008281.
12. Farrell SG, Mitnitski AB, Rockwood K, Rutenber AD. Network model of human aging: Frailty limits and information measures. *Phys Rev E* 2016;94:052409.
13. Bonaga B, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Ariza G, Rodríguez-Mañas L, Gnjidic D, et al. Frailty, polypharmacy, and health outcomes in older adults: the frailty and dependence in albacete study. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:46-52.
14. Eckel SP, Louis TA, Chaves PH, Fried LP, Margolis AH. Modification of the association between ambient air pollution and lung function by frailty status among older adults in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2012;176:214-23.
15. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am J Med* 2012;125:79-86.
16. Singer JP, Lederer DJ, Baldwin MR. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1394-404.
17. Kennedy CC, Novotny PJ, LeBrasseur NK, Wise RA, Sciruba FC, Benzo RP. Frailty and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:217-24.
18. Bernabeu-Mora R, Oliveira-Sousa SL, Sánchez-Martínez MP, García-Vidal JA, Gacto-Sánchez M, Medina-Mirapeix F. Frailty transitions and associated clinical outcomes in patients with stable COPD: A longitudinal study. *PLoS One* 2020;15:e0230116.
19. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
20. Baldwin MR, Singer JP, Huang D, Sell J, Gonzalez WC, Pollack LR, et al. Refining low physical activity measurement improves frailty assessment in advanced lung disease and survivors of critical illness. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1270-9.

21. Luckhardt T, Thannickal VJ. Measures of frailty in chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1266-7.
22. Lee H, Lee E, Jang IY. Air pollutants and frailty in older adults: a geriatrician's perspective. *Ann Geriatr Med Res* 2019;23:212-3.