

IV COPD와 심혈관 질환

유광하

건국대학교 의학전문대학원 호흡기-알레르기내과

Key Words: COPD, Hypertension, Heart failure, Coronary disease

Corresponding author: Kwang Ha Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea

Tel: +82-2-2030-7522, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: khyou@kuh.ac.kr

1. 서론

최근 만성폐쇄성폐질환(COPD)이 폐에 국한된 염증 질환뿐 아니라 전신 염증과 연관이 있어 여러 동반 질환을 동반한다고 알려져 있다¹. COPD 환자에서 동반 질환이 증가할수록 환자의 사망률도 증가하는데 경중의 COPD 환자에서 동반 질환이 1개만 있어도 동반 질환이 없는 환자에 비해 사망률이 2배 높다(Figure 1). 따라서 동반 질환에 대한 관리의 COPD 자체에 대한 관리에 못지 않게 중요하다. COPD 환자에서 흔한 동반 질환은 심혈관 질환, 근골격 이상, 대상 증후군, 골다공증, 우울증, 폐암 등이 있으며 이중 심혈관 질환이 가장 흔한 것으로 보고되었다. 심혈관 질환은 COPD 환자의 입원 원인 중 약 50%를 차지하고 중등증~중증 COPD 환자의 가장 흔한 사망 원인이다. 본 논고는 COPD 동반 질환 중 가장 흔한 심혈관 질환의 임상적 의미에 대해 간략히 기술하였다.

2. 본론

COPD와 심혈관 질환의 위험 요소는 매우 유사하다. 예를 들어 두 질환 모두 흡연과 상관이 있으며 고령에서, 사회경제적 상태가 낮을수록 더 흔하게 발생한다. 또한 해부학적인 연결에 의해 상호 영향을 주는데 COPD가 심해지

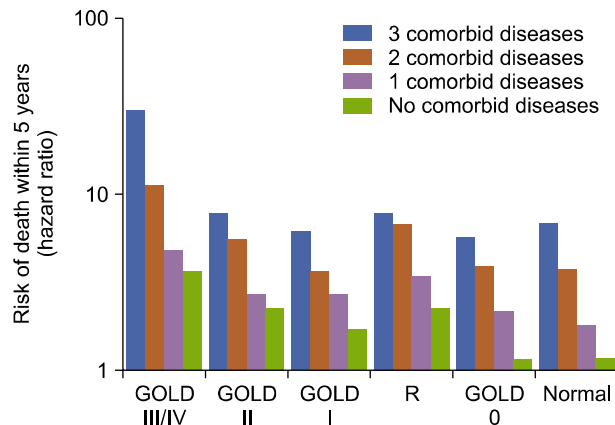


Figure 1. The risk of death associated with comorbidity. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

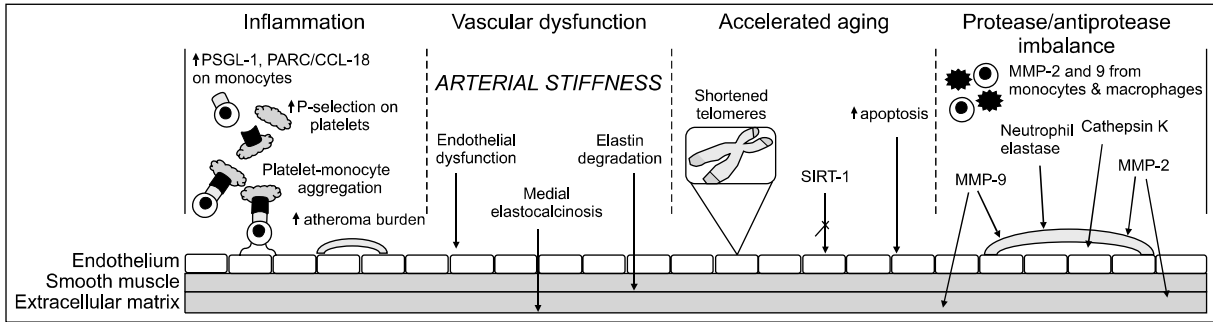


Figure 2. Pathophysiology of cardiovascular disease in COPD patients.

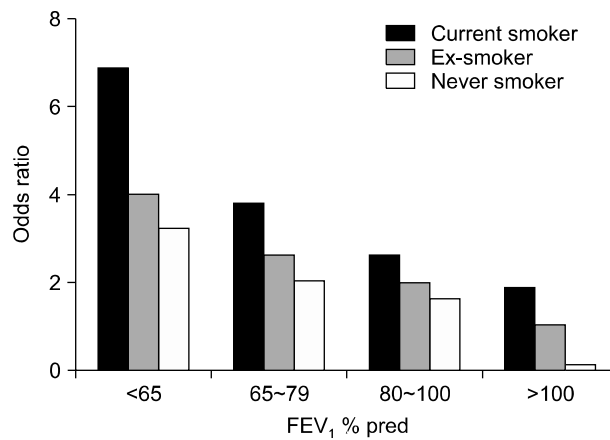


Figure 3. FEV₁ and cardiovascular mortality.

면 이차성 폐동맥 고혈압과 심실 기능 부전이 발생하여 심혈관 질환을 발생시킬 수 있다. 그러나 흡연력, 나이 사회경제적 상태 등을 통계학적 방법으로 조정한 후에도 COPD 환자에서 심혈관 질환 발생률은 1.5~2배 가량 높다. 즉 위험 인자의 공유, 해부학적 연관성을 배제하더라도 COPD 환자에서 심혈관 질환의 발생 위험률이 높은 것이다.

COPD 환자에서 심혈관 질환이 흔히 동반되는 이유는 COPD 발생 기전인 oxidative stress, protease/antiprotease 불균형과 함께 전신 염증, 만성 저산소 증, 혈액학 불안정 등이 중심 및 말초 동맥에 동맥경화와 유사한 염증을 일으켜 심혈관 질환이 증가한다(Figure 2). 그러나 모든 COPD 환자에서 전신 염증이 있는 것은 아니어서 1,755명의 COPD 환자와 흡연 대조군, 비 흡연 대조군을 3년에 걸쳐 연구한 결과 30%의 COPD 환자에서는 WBC, CRP, IL-6, IL-8, Fibrinogen, TNF-alpha와 같은 염증이 관찰되지 않았다. 즉 70%의 COPD 환자에서만 전신 염증 소견을 보였고 전신 염증 소견이 있는 COPD 환자의 경우 3년 사망률이 7배 높았으며 급성 악화의 비율도 더 높아 전신 염증이 있는 COPD를 COPD의 한 subtype으로 분류할 것을 제안하였다².

COPD가 없는 경우 심혈관 질환의 유병률은 약 9%이며 COPD 환자에서 심혈관 질환의 유병률은 20~22% 정도이다. 2009년 국내 보험심사평가원 자료에 의하면 국내 COPD 환자의 심질환 동반 비율은 고혈압 50.5%, 허혈성 심질환 18.0%, 울혈성 심부전 9.0%로 많은 COPD 환자가 심질환을 동반하고 있음을 알 수 있다. 심질환을 동반한 COPD 환자의 사망 위험성에 가장 영향을 주는 요소는 폐기능이다(Figure 3). 폐기능이 10% 감소할 때마다 사망에 이르는 관상동맥 질환은 28% 증가하고 사망과 무관한 관상동맥 질환은 20%씩 증가한다. 또한 FEV₁이 정상 예측치의 100% 이상인 경우와 비교하여 FEV₁이 정상 예측치의 60%인 경우 심질환에 의한 입원 혹은 사망률이 2배 이상 증가한다.

1) 허혈성 심질환

2,164명의 COPD 환자를 대상으로 한 코호트 연구(ECLIPSE)에서 허혈성 심질환이 26%, 심근 경색이 9% 동반된 반면 흡연 대조군에서의 동반 비율은 각각 11%, 3%였으며 영국 연구에서 COPD 환자의 경우 대조군에 비해 심근 경색이 1.7배, 협심증이 1.8배 높은 것으로 보고하였다. 국내의 경우 허혈성 심질환의 동반 비율은 이보다 조금 낮은 18.0%였다. 허혈성 심질환은 사망과 관련이 높기 때문에 조기에 발견하는 것이 중요한데 COPD 환자에서의 조기 발견은 어려운 것으로 알려져 있다. 두 질환 모두 안정 시 및 운동 시 호흡곤란이 있어 증상에 따른 감별이 어려우며 심장 초음파 검사 상 폐기종으로 인해 윈도우가 나쁘고 운동 부하 검사 역시 환자의 호흡곤란으로 효과적으로 진행하기 어렵다. 현재까지 허혈성 심질환의 스크린 검사는 CT를 이용한 관상동맥 석회화를 확인하는 것이 효과적으로 알려져 있다.

2) 울혈성 심부전

ECLIPSE 연구에서 COPD 환자의 7%에서 울혈성 심부전이 동반되었으며 국내의 경우 약 9%의 동반 비율을 보였다. 울혈성 심부전의 원인은 허혈성 심질환, 조절 안 되는 고혈압, 폐기종 등에 의한 pre-load 감소 등이며 환자의 약 반 수에서 이완성 심부전(diastolic heart failure) 소견을 보인다. 그러나 COPD 환자에서 동반된 이완성 심부전은 심 박출량이 감소된 통상적인 심부전 환자와 사망 위험성이 동일하기 때문에 적극적인 치료가 필요하다. 특히 심부전의 증상이 없으며 단순히 Troponin, NT-proBNP 등 심질환 biomarker가 증가한 경우에도 사망률이 높은 것으로 알려져 있다. COPD 환자가 심부전을 동반한 경우 5년 생존률이 31%로 심부전이 없는 환자의 생존률 71%와 많은 차이가 있다.

3) 고혈압

COPD 중증도가 증가할수록 고혈압 동반 비율도 증가하여 GOLD 1, 2, 3+4의 경우 40%, 44%, 51%이며 국내의 경우 51%의 COPD 환자에서 고혈압을 동반하고 있다. 고혈압의 원인은 결체조직 손상, 동맥 탄성소실(arterial stiffness) 등이며 특히 동맥 탄성소실은 폐기종과 연관이 있다. 일반적으로 무 증상이지만 고혈압이 동맥경화증, 출혈성 뇌질환, 부정맥 등과 연관이 있어 경증의 고혈압이어도 적극적인 치료가 필요하다.

4) 치료

COPD 환자에서 심질환이 동반되는 이유가 전신 염증에 의한 것이기 때문에 흡입용 약물과 같은 국소 치료제는 효과가 없을 것으로 예상된다. 그러나 1,175명의 경증 COPD를 대상으로 한 연구(EUROSCOP)의 사후 검증에서 흡입용 스테로이드를 사용한 환자에서 대조군에 비해 심질환에 의한 사망이 감소하였으며($p=0.048$)³, 약 6,000명의 환자를 대상으로 한 연구(TROCH)에서 흡입용 기관지 확장제를 사용한 군에서 심질환을 포함한 전체 사망률이 더 낮게 ($p=0.004$) 보고되었다. 흡입용 약물 치료에 의해 폐기능이 호전되어 이런 결과가 나왔을 것으로 해석할 수 있지만 국소 치료제의 정확한 효과를 알기 위해서는 흡입 약물을 이용한 전향적 연구가 필요한 실정이다.

HMG-CoA reductase inhibitor인 스타틴은 콜레스테롤 저하 효과와 함께 항 염증 작용이 있어 그 효과를 확인하기 위한 많은 연구가 진행되었다. 스타틴을 사용한 COPD 환자에서 퇴원 후 사망률이 약 30~50% 감소하였으며 혈관질환으로 수술한 COPD 환자에서 스타틴을 사용한 경우 30일 이내 사망률이 52%, 10년 장기 사망률이 33% 감소하였다. 스타틴과 함께 안지오텐신 전환 효소 억제제를 같이 사용하는 경우 사망률이 50~56% 감소하였다.

베타 차단제는 COPD 환자에게 사용이 금기되었으나 2005년 베타-1 선택적 억제제를 이용한 20개의 무작위 연구를 확인한 경우 COPD 환자의 FEV₁, 호흡기 증상, 베타-2 길항 기관지 확장제 약물 효과에 아무런 영향을 주지 않는 것으로 밝혀져 COPD 환자에서도 베타-1 선택적 억제제 사용이 가능하게 되었다⁴. 베타-1 선택적 억제제를 사용하는 경우 심질환에 의한 사망 위험성이 약 32% 감소하는 것으로 보고되었다. 그러나 기존의 연구는 대부분 중등증~중증의 COPD 환자를 대상으로 시행한 연구로 매우 심한 COPD 환자에게도 사용이 안전한지 의문이 있었으며 최근

이에 대한 연구가 발표되었다. 재택 산소 요법이 필요한 정도로 심한 2,249명의 COPD 환자를 대상으로 1년간 진행한 연구에서(평균 FEV₁ 37.7% 정상 예측치) 베타-1 선택적 억제제를 사용한 군에서 사망률이 19% (신뢰구간 1.04 ~ 1.37, p=0.01) 증가하였다⁵. 따라서 매우 심한 COPD 환자에게 베타-1 선택적 억제제의 사용은 주의가 필요할 것으로 판단된다.

3. 결론

COPD 환자에게 심질환은 매우 흔한 동반질환이며 심질환이 있는 경우 환자의 입원률과 사망률이 증가하기 때문에 적극적인 관리가 필요하다. 일반적으로 스타틴, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 베타-1 선택적 억제제 등은 COPD 환자에서 유익한 점이 더 많은 것으로 알려져 있다. 심질환에 대한 별도의 진료 지침이 없는 한 COPD에 동반된 심질환의 경우에도 일반 심질환과 동일하게 치료해야 하며 사망률을 고려할 때 조기 발견을 위한 노력과 함께 적극적인 치료를 하여 COPD 환자가 삶의 질을 유지하고 생존율을 높일 수 있도록 해야겠다.

참 고 문 헌

1. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011;139:165-73.
2. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
3. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J* 2007;29:1115-9.
4. Cardioselective β -blockers for COPD (review) *Cochrane DATABASE Syst Rev* 2005;(4):CD003566.
5. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:715-20.