

IX KOLD 코호트 연구 논문 리뷰

이재승, 이상도

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease Cohort, Phenotype

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 완전히 가역적이지 않은 기류제한을 특징으로 하는 호흡기 질환이다. COPD는 폐활량 검사에서 기관지 확장제 투여 후 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 대 강제폐활량(forced vital capacity, FVC)의 비가 0.7 미만인 경우에 진단된다¹. 그러나 이러한 정의는 COPD의 다양한 표현형(phenotype)을 반영하지 못하며, 개별 환자에서의 치료 반응을 예측하는 데에도 제한이 있다. COPD는 장기간의 폐기능 저하를 초래하며, 이러한 폐기능 저하는 환자마다 다양하다². 따라서 COPD의 다양한 표현형과 장기간의 질병 경과를 규명하고 새로운 환자 맞춤형 치료법을 도입하기 위해서는 장기간의 전향적 코호트 연구가 필요하다³. 지난 2005년 6월부터 시작된 Korean Obstructive Lung Disease (KOLD) 코호트 연구는 만성기도폐쇄성질환의 다양한 임상표현형을 확인하고 새로운 질병 분류와 생물학적 표지자(biomarker)를 개발하기 위하여 기획된 전향적 관찰연구이다. KOLD 코호트는 현재 477명이 입적되어 추적관찰 중으로 다양한 임상정보, 폐기능, 흉부 전산화단층촬영 영상자료, 심초음파, 혈액, DNA 등의 데이터를 수집하였다. 현재까지 KOLD 코호트 연구를 통해 23편의 SCI 논문을 출판하였는데, 이에 대해 간략히 정리하여 소개하고자 한다.

2. 본론

1) 폐쇄성폐질환 군집분석 연구 결과

천식과 COPD 환자를 포함한 폐쇄성폐질환 환자의 다양한 임상지표(호흡기증상, 삶의 질, 운동능력, 폐기능 검사, 흉부전산화단층촬영 지표 등)를 요인분석(factor analysis)을 시행하여 4개의 중요 임상 지표 inspiratory capacity (IC)/total lung capacity (TLC), St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수, CT 폐기종 지수, 기관지확장제 투여 후 FEV₁ 변화량을 선정하였다. 이후 군집분석을 시행하여 3개의 임상 표현형으로 분류하였다. 군집 1은 기관지 확장제 가역성을 동반한 중등도에서 중증 기류 제한, 군집 2는 기관지확장제 가역성을 동반하지 않는 중등도 기류 제한, 군집 3은 기관지확장제 가역성을 동반하지 않는 중증 기류제한의 특성을 보였다⁴. 이러한 3가지 표현형에 대해 전향적 코호트를 통한 검증이 필요할 것으로 보인다. COPD 환자에서의 폐동맥압 증가의 예측 인자를 확인하기 위하여 117명의 심초음파를 시행한 KOLD COPD 환자를 대상으로 분석하였다. 단변량 분석에서 체질량지수(body mass index, BMI), 6분 보행 거리, SGRQ 점수, FEV₁/FVC, TLC, 혈색소(Hemoglobin)가 폐동맥 수축기 압력과 연관성을 보였으며, 다변량 분석에서는 혈색소 수치가 유일한 독립적인 연관 인자로 밝혀졌다⁵.

2) COPD 환자 치료 억제 반응성 예측 인자 연구

COPD 환자에서의 흡입 기관지확장제와 스테로이드의 치료 반응을 예측할 수 있는 임상지표에 대한 분석을 KOLD 코호트 환자를 대상으로 시행하였다. 165명의 KOLD COPD 환자를 대상으로 CT 폐기종 지수와 폐활량 검사에서의 FEV₁값을 기준으로 폐기종 우세형, 기도폐쇄 우세형, 경중 혼합형, 중중 혼합형 4개의 군에 대한 3개월 흡입 기관지확

장제/스테로이드 복합제 투여 후 폐기능 호전 정도를 비교하였다. 기도폐쇄 우세형 군이 폐기종 우세형에 비해 유의하게 폐기능의 호전을 보여, CT 폐기종 지표를 이용하여 약제 치료 반응을 예측할 수 있음을 보여주었다⁶. 이후 후속 연구에서는 천명음, 기관지확장제 투여 전 FEV₁, 기관지확장제 가역성과 폐기종 정도가 3개월 salmeterol/fluticasone 투여에 대한 폐기능 호전 예측인자였다⁷. 또한 폐용적 검사에서의 소기도 폐쇄를 잘 반영하는 residual volume/TLC와 폐기종 정도를 잘 반영하는 폐확산능(diffusing capacity for carbone monoxide)을 이용하여 COPD 환자의 치료 반응을 예측할 수 있음을 보여주었다⁸. 또한 흡기/호기 흉부전산화단층촬영을 통한 폐기종 정도와 공기 포획(air-trapping) 정도를 정량화한 지표가 속효성 기관지확장제 투여 후 FEV₁, FVC 변화와 연관되어 있음을 보여주었다⁹. 이러한 연구 결과들은 COPD 환자의 기도폐쇄 정도, 폐기종 정도를 반영하는 흉부전산화단층촬영 및 폐기능 지표를 이용하여 흡입 기관지확장제 및 스테로이드제의 치료 반응을 예측할 수 있음을 보여주어 향후 이러한 약물치료 예측인자를 활용하여 환자 맞춤 치료법을 도입할 수 있는 있을 것으로 기대된다.

3) COPD 악화 예측 인자 연구

260명의 KOLD COPD 환자를 대상으로 임상적 악화 예측인자와 흉부전산화단층촬영 악화 예측지표와 비교 분석하였다. 임상적 지표 중에서는 나이와 악화병력, Charlson 동반질환 지수, 기관지확장제 투여 후 FEV₁이 악화와 연관이 있었다. 흉부전산화단층촬영 지표 중에서는 폐기종 정도가 나이와 함께 악화와 연관이 있었다¹⁰.

4) COPD 폐기능 변화 예측인자 연구

국내 COPD 환자의 장기간의 폐기능 저하의 예측인자를 규명하기 위해 KOLD 코호트 COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 6분 보행검사에서 혈중 산소포화도가 90% 미만 또는 4% 이상 감소 보이는 저산소증 환자에서 3년간의 FEV₁ 감소와 및 삶의 질(SGRQ score) 점수의 악화가 컸다¹¹. COPD 환자에서 장기간의 폐용적 변화 연구는 제한적이다. KOLD COPD 환자를 대상으로 3년간의 폐용적 변화를 분석하였다. KOLD 코호트 324명의 3년 동안 vital capacity, IC, IC/TLC의 감소를 분석하여 호흡곤란 정도(MMRC dyspnea score, Charlson comorbidity index, 기관지확장제 후 FEV₁이 IC/TLC 감소와 독립적인 연관이 있었다¹².

5) COPD 유전자 연구

KOLD 코호트 COPD 환자를 대상으로 하여 COPD 연관 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 분석하여 논문을 발표하였다. ADRB2 genotype이 COPD CT airway wall area와 연관이 있었으나 폐기종 지표와는 연관이 없었다. 이를 통해 유전적 인자가 COPD의 표현형에 관여함을 보여주었다¹³. 또한 ADRB2 genotype과 속효성 흡입 베타-2-항진제와 지속성 흡입 베타-2-항진제/스테로이드 병합제의 효과와의 관련성을 KOLD COPD 환자에서 분석하여, ADRB2 genotype이 COPD 환자의 흡입 베타-2-항진제의 치료 반응과 관련이 없음을 보고하였다¹⁴. 그러나 3개월간의 흡입 베타-2-항진제/스테로이드 병합제의 투여 후 폐기능 호전 정도와 corticotrophin-releasing hormone receptor 1의 polymorphism과 연관이 있음을 보고하였다¹⁵. 최근 COPD 발병과 관련한 서구인의 genome-wide association study에서 hedgehog interacting protein (HHIP) 유전자가 보고되었다. 순천향대학교 부천병원의 바이오뱅크에서 139명의 COPD 환자와 199명의 정상 대조군을 대상으로 15개의 SNP genotyping을 시행하여 KOLD 코호트에서 219명의 COPD 환자와 Korean Genome Epidemiology study에서의 305명을 대상으로 하여 재현분석(replication study)을 시행하였다. 이를 통해 HHIP 부근의 두 개의 SNP가 COPD 환자의 FEV₁과 연관이 있었다¹⁶. 또한 서구인에서 폐암과 COPD의 발병과 연관된 유전자로 보고된 CHRNA3 유전자 변이에 대해 KOLD 코호트 COPD 환자를 대상으로 분석하였다. 219명의 COPD 환자와 305명의 대조군을 토대로 한 분석에서 CHRNA3 SNP와 COPD와 통계적으로 유의한 연관이 있었다¹⁷.

6) COPD 영상 연구(radiologic study)

KOLD 코호트 환자의 영상학적 표현형 분석을 위하여 흡기/호기 흉부 CT를 촬영하여 폐기종 지수(emphysema

index), 기도벽 두께(large airway wall thickness, wall area percent), 공기포획 지수(air-trapping index)를 개발하였다. CT 폐기종 지수는 흡기 흉부 CT상에서 -950 Hounsfield unit 미만의 폐 부피가 전체 폐 부피에 차지하는 비율로 계산되었으며, 기도벽 두께는 우상엽의 apical bronchus와 좌상엽의 apicoposterior bronchus에서 측정되었다. 공기포획 지수는 흡기와 호기시의 평균 폐밀도(mean lung density)로 측정하였다. 이러한 CT 지표들과 COPD 임상지표(BMI; FEV₁; DLco; Modified Medical Research Council; 6-minute walk distance; BMI, airflow obstruction, dyspnea, 6-minute exercise capacity [BODE index])와의 관련성을 보고하였다¹⁸. 이후 CT를 통한 폐기종 정도의 정확성을 높이기 위한 texture-based quantification 기법과 서로 다른 CT 기종간의 폐기종 측정 변이를 보정하기 위한 density 보정기법을 개발하였다^{19,20}. 또한 CT 폐기종 정도뿐만 아니라 폐기종 분포의 다양성(heterogeneity)이 폐기능(FEV₁, FEV₁/FVC, DLco)과 연관되어 있음을 보고하였다²¹. 이외에도 흡기/호기 CT를 통해 기관의 형태 변화와 폐기종 및 폐기능과의 연관성 분석 연구, CT 폐기종 지수를 이용한 폐확산능 정상하한치 검증 연구와 흉부 대동맥 석회화 정도(calcification in the major thoracic arteries)와 폐기종 및 폐기능과의 관련성을 보고하였다²²⁻²⁴.

7) KOLD 코호트와 COREA 코호트 통합 분석 연구

천식과 COPD 환자의 통합분석을 위하여 천식 중심의 COREA 코호트와 COPD 중심의 KOLD 코호트 입적환자를 대상으로 하여 통합 분석을 시행하였다. 633명의 천식 환자와 157명의 COPD 환자와 41명의 중간형(intermediate type)의 임상양상을 비교 분석하였다. 세 그룹은 나이, 성비, BMI, 아토피 양성 비율, 흡연 정도, 폐기능 및 기관지확장제 반응에 차이를 보였다. 응급실 방문과 입원 횟수에서는 천식 그룹에서 가장 적었고, 중간형 그룹에서 가장 많았다²⁵.

8) ANOLD 코호트 연구

KOLD 코호트 환자를 포함하는 ANOLD (Asian Network for Obstructive Lung Disease) 코호트를 구축하여 7개국의 922명의 COPD 환자들의 특성을 분석하였다. 아시아 지역의 COPD 환자들은 지역에 따라 biomass 연료 노출과 분진 관련 직업력 및 호흡기 증상의 차이를 보여주었다²⁶. Biomass 연료에 노출된 COPD 환자들은 심한 기도 폐쇄를 보였고 삶의 질이 나빴다. 아시아 지역의 COPD 환자의 호흡기 증상과 삶의 질 및 기도 폐쇄 정도에 흡연뿐만 아니라 biomass 연료 노출 및 분진관련 직업력이 중요함을 보고하였다.

3. 결론

KOLD 코호트 연구를 통해 지금까지 23편의 SCI 논문을 출판하였으며, 향후 KOLD 코호트의 장기 임상 데이터를 분석하여 국내 COPD 환자의 임상 양상과 질병 경과의 다양성에 대한 추가적인 연구 결과를 발표할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 KOLD extended 코호트와 ANOLD 코호트를 통해 1,000명 이상의 COPD 환자 장기 코호트로 연구되어 아시아 지역의 대표적인 COPD 코호트 연구로서의 위상을 확립할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
2. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
3. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
4. Jo KW, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Kim NK, Lee JH, et al. Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly.

- Int J Tuberc Lung Dis 2010;14:1481-8.
5. Lee JH, Oh YM, Seo JB, Lee YK, Kim WJ, Sheen SS, et al. Pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease without resting hypoxaemia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:830-7.
 6. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010;104:542-9.
 7. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Predictors of pulmonary function response to treatment with salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2011;26:379-85.
 8. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Different therapeutic responses in chronic obstructive pulmonary disease subgroups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1104-10.
 9. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Response patterns to bronchodilator and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:12-8.
 10. Yoo JW, Hong Y, Seo JB, Chae EJ, Ra SW, Lee JH, et al. Comparison of clinico-physiologic and CT imaging risk factors for COPD exacerbation. *J Korean Med Sci* 2011;26:1606-12.
 11. Kim C, Seo JB, Lee SM, Lee JS, Huh JW, Lee JH, et al. Exertional desaturation as a predictor of rapid lung function decline in COPD. *Respiration* 2013;86:109-16.
 12. Lee JS, Kim SO, Seo JB, Lee JH, Kim EK, Kim TH, et al. Longitudinal lung volume changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2013;191:405-12.
 13. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Lee YK, Seo JB, Kim N, et al. CT scanning-based phenotypes vary with ADRB2 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103:98-103.
 14. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Kim TH, Huh JW, Jung H, et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2008;186:381-6.
 15. Kim WJ, Sheen SS, Kim TH, Huh JW, Lee JH, Kim EK, et al. Association between CRHR1 polymorphism and improved lung function in response to inhaled corticosteroid in patients with COPD. *Respirology* 2009;14:260-3.
 16. Kim WJ, Oh YM, Lee JH, Park CS, Park SW, Park JS, et al. Genetic variants in HHIP are associated with FEV1 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013;18:1202-9.
 17. Kim WJ, Oh YM, Kim TH, Lee JH, Kim EK, Lee JH, et al. CHRNA3 variant for lung cancer is associated with chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Respiration* 2013;86:117-22.
 18. Lee YK, Oh YM, Lee JH, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al; KOLD Study Group. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. *Lung* 2008;186:157-65.
 19. Park YS, Seo JB, Kim N, Chae EJ, Oh YM, Lee SD, et al. Texture-based quantification of pulmonary emphysema on high-resolution computed tomography: comparison with density-based quantification and correlation with pulmonary function test. *Invest Radiol* 2008;43:395-402.
 20. Kim SS, Seo JB, Kim N, Chae EJ, Lee YK, Oh YM, et al. Improved correlation between CT emphysema quantification and pulmonary function test by density correction of volumetric CT data based on air and aortic density. *Eur J Radiol* 2012. [Epub ahead of print]
 21. Chae EJ, Seo JB, Song JW, Kim N, Park BW, Lee YK, et al. Slope of emphysema index: an objective descriptor of regional heterogeneity of emphysema and an independent determinant of pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W248-55.
 22. Lee HJ, Seo JB, Chae EJ, Kim N, Lee CW, Oh YM, et al. Tracheal morphology and collapse in COPD: correlation with CT indices and pulmonary function test. *Eur J Radiol* 2011;80:e531-5.
 23. Lee JS, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Lim SY, Kim TH, et al. Validation of the lower limit of normal diffusing capacity for detecting emphysema. *Respiration* 2011;81:287-93.
 24. Chae EJ, Seo JB, Oh YM, Lee JS, Jung Y, Lee SD. Severity of systemic calcified atherosclerosis is associated with airflow limitation and emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37:743-9.
 25. Kim TB, Oh YM, Chang YS, Cho YS, Jang AS, Cho SH, et al; COREA; KOLD Study Group. The reality of an intermediate type between asthma and COPD in practice. *Respir Care* 2012;57:1248-53.
 26. Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, Gunasekera KD, Madegedara D, Idolor L, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:31-9.