

I 비흡연 COPD

정지예, 김영삼

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

A considerable proportion of COPD is originated from never-smokers and many factors other than smoking contributed to the development of COPD. Biomass fuels, occupational exposures, pulmonary tuberculosis, asthma, outdoor air pollution, and low socioeconomic status are well known risk factors of COPD. However, there is limited information on the risk factors associated with spirometrically diagnosed COPD in never-smokers from the general population. Very few studies have reported phenotypes of COPD in never-smokers or have made comparisons with phenotypes of COPD in smokers. Elucidating phenotypes of COPD with further research may improve our understanding of COPD in never-smokers. Here, we reviewed the evidences for the association of COPD with various risk factors other than smoking, phenotypes of COPD in never-smokers, and several reports in Korea.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Never-smoker, Risk factors, Phenotype

Corresponding author: Ji Ye Jung, Ph.D.

Division of Pulmonary, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1980, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac

1. 서론

비흡연자 COPD의 사회적 질병 부담이 적지 않음에도 불구하고, 비흡자에서 COPD 발생에 대해 폭넓은 연구가 진행되지 못했다. 초기 연구들은 COPD와 유사한 호흡기 증상 발생 유무에 대한 영향을 주로 보고하였고, 폐기능 검사를 통해 진단된 COPD 발병에 대한 연구가 적어, 비흡연 COPD의 위험요인이 무엇인지 정확한 근거가 부족하다. 이에 따라, 본 연구자들은 비흡연 COPD 발생의 다양한 위험 인자에 대해 살펴보고, 비흡연 COPD 환자들의 임상적 특징, 그리고 국내 비흡연 COPD 환자들에 대한 연구 결과들을 소개하고자 한다.

2. 본론

1) 비흡연자 COPD 발생

1958년, Fairbairn과 Reid¹이 대기오염이 여러 호흡기질환의 주요 인자임을 보고한 이후, 1963년, Phillips²는 만성기 관지염 발생의 위험 요인으로 흡연 이외 다른 주요 인자들을 발표했다. COPD 환자에서 비흡연자의 비율은 15~45%로 선진국 혹은 개발도상국가 여부와 상관없이 높은 빈도를 보여준다³⁻²⁰.

2) 실내 공기 오염

전 세계 가정의 50%, 지방지역거주자의 90%에서 바이오매스 연료(나무, 숯, 식물성 물질, 그리고 동물의 배설물)를 사용하고 있다. 30억 인구가 바이오매스에 노출이 되고, 10억 인구가 흡연에 노출이 된다고 가정하면, COPD 발생에 바이오매스가 미치는 영향이 적지 않을 것임을 예상할 수 있다²¹. 바이오매스는 연소 효율이 매우 낮아, 유해물질의 실내 농도를 빠른 속도로 높인다²². 바이오매스에 노출되는 여성은 그렇지 않은 여성에 비해 COPD 발병과 유사한 호흡기증상을 호소하는 비율이 높고, 폐기능의 감소 속도도 빠르다²³. 메타분석결과에 따르면, 바이오매스 연기에 노출될 경우 COPD 발생 위험도가 2.3배 높다²⁴. 터키 여성에서는 바이오매스 연료로 요리를 하는 여성이 다른 연료를 이용하는 경우보다 COPD 발생 비율이 2배 높았으며, 30년간 바이오매스 연기에 노출되면 6.6배, 흡연 연기에 노출 시 4.5배의 COPD 발생 위험도를 보인다고 보고하였다^{25,26}. 개발도상국에서는 주로 여성이 아기를 등에 업고 음식을 준비하는데, 이때 바이오매스 연기 노출은 여성뿐만 아니라, 아이들에게 영향을 미친다. 과테말라에서는 바이오매스 연기에 노출된 산모에서 출생한 아기의 몸무게가 60~70 g 적었다²⁷.

3) 직업성 노출

직업 현장에서 노출되는 독성가스, 농장 내 곡물분진, 그리고 공장 내 분진과 연기는 COPD 발생과 밀접한 관계가 있다는 것은 널리 알려져 있다²⁸⁻³⁰. 2003년, 미국흉부학회에서는 COPD 발생의 15%가 직업성 노출과 관련이 있다고 발표하였다³¹. 또한 COPD 발생에 대한 직업성 노출의 인구기인위험도는 9~31%까지 보고된 바 있다³².

4) 결핵

폐결핵은 진단 당시, 치료 중, 그리고 치료가 종료된 이후에 COPD 표현형과 유사한 만성 기류제한을 보인다³³⁻³⁶. 폐결핵 감염은 기도의 섬유화증과 결핵균에 대한 면역 반응에 따른 기도 염증이 COPD의 성격을 보이게 된다. 기류제한은 영상학적으로 폐결핵의 병변 범위, 가래양, 그리고 진단 혹은 치료 후 경과 기간과 연관되어 있었고, 폐결핵 환자의 28~68%에서 기류 제한이 보고되었다^{36,37}. 남아프리카 공화국에서는 COPD 발병의 위험도가 폐결핵 과거력이 있는 남성에서 4.6배, 여성에서 6.6배라고 보고하였고, 라틴 아메리카에서는 남성에서 4.1배, 여성에서 1.7배의 위험도를 보고하였다^{13,14}. 매년 20억 인구가 결핵균에 감염되고, 920만 명의 새로운 결핵 환자가 발생하기 때문에, 폐결핵과 COPD 발병과의 관련성은 더욱 밀접할 것으로 예상된다.

5) 천식

1961년, Kreukniet와 Orië³⁸은 천식과 COPD가 동일한 배경을 갖고 있지만, 환경적 요인과 개체 요인에 의해 두 가지 질환으로 발전하게 된다고 주장하였다. 천식에서 만성 기도 염증과 기류 제한, 그리고 증가되어 있는 기도 과민성은 기도벽의 증식과 섬유화로 폐의 리모델링을 일으키고, 비가역적 그리고 진행되는 기류제한을 통해 COPD를 유발하게 된다. 적절한 치료를 하지 않은 천식이나 중증 천식의 일부는 흡연에 의한 기류제한과 유사함을 보였다³⁹. 15년간 추적 관찰한 덴마크 코호트 연구에서, 대다수의 천식 환자들은 정상 폐기능을 보였지만, 일부 천식 환자들은 천식이 없는 사람보다 기저 FEV₁이 낮았고, FEV₁의 감소율은 높았다⁴⁰. 3,000여 명을 20년간 추적 관찰한 미국 연구에서는 천식 환자가 천식이 없는 사람보다 만성 기관지염 증상 발생과 폐기종 발생 위험도가 각각 10배 그리고 17배라고 보고하였다³⁹.

6) 실외 대기 오염

영국에서 공기 오염이 높은 지역에서 근무하는 우체부가 오염이 낮은 지역에서 근무하는 우체부보다 COPD 발병이 높았고, 미국에서는 교통량이 많은 지역에 거주하는 사람이 적은 지역에 거주하는 사람에 비해 폐기능이 낮았다^{1,41}. 또한 대기 오염이 높을 경우 COPD 급성악화 발생이 증가하는 것으로 알려져 있지만, 새로운 COPD 발병과의 관련성에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다⁴².

7) 사회경제적 요인

낮은 사회경제적 지위는 COPD의 독립적인 위험인자로, 자궁 내 발육 지연, 영양실조, 거주 환경, 유아기 호흡기감염, 흡연이나 바이오매스 연기 노출, 그리고 직업 환경과 연관성이 있다⁴³.

8) 비흡연 COPD 환자의 특징

비흡연 COPD 환자의 표현형에 대한 연구는 많지 않다. Ramírez-Venegas 등⁴⁴은 바이오매스 연기 노출로 COPD가 발생한 여성이 흡연에 의해 COPD가 발생한 여성과 유사한 임상적 특징, 삶의 질, 그리고 사망률을 보인다고 보고하였다. 그러나 Shavelle 등⁴⁵은 미국내 비흡연 COPD 환자가 흡연으로 발생한 COPD 환자보다 기대수명 단축이 짧다고 하였다. Moran-Mendoza 등⁴⁶은 바이오매스 연기로 인한 COPD 여성에서 폐섬유화 반응과 색소침착이 더 많고, 폐동맥 내막도 더 두꺼워져 있는 반면에, 흡연으로 인한 COPD 여성에서는 폐기종과 상피조직 파괴가 더 많았다고 보고하였다. Tan 등⁴⁷은 흡연자와 비흡연자내에서 각각 COPD 환자와 비COPD 환자를 비교하였다. 흡연자와 비흡연자 모두 COPD 환자에서 비COPD 환자보다 다양한 호흡기 증상 발생 빈도가 높았으나, 흡연자에서만 COPD 환자에서 폐기능 검사상 DLco/Va가 감소되어 있고, 흉부컴퓨터단층촬영상 폐기종이 더 관찰되었다. 따라서, 비흡연 COPD 환자의 표현형을 살펴보기 위한 지속적인 연구가 필요하다.

9) 국내 비흡연 COPD 환자

2001년 2차 국민건강영양조사 결과에 따르면, 전체 COPD 환자에서 비흡연 COPD 환자의 비율은 32.1%였다¹⁶. 2007년부터 2009년까지 진행된 4차 국민건강영양조사 결과에서 비흡연자 중 COPD 유병률은 7.6%였다. 비흡연 COPD 발생에 대한 위험요인에는 기관지확장증(6.0배), 결핵 과거력(4.5배), 남성(4.2배), 60세 이상(3.8배), 낮은 BMI (BMI < 18.5 kg/m²; 3.1배), 직업성 노출(2.6배), 그리고 낮은 교육수준(2.0배)이 관련되어 있었다⁴⁸. 2007년부터 2011년까지 진행된 4, 5차 국민건강영양조사 결과에서는 비흡연 COPD 환자와 흡연 COPD 환자 비교 시, 비흡연 COPD 환자에서 여성의 비율(73.9% vs. 6.9%), BMI (23.7 kg/m² vs. 23.3 kg/m²), 동반질환으로 류마티스관절염(4.8% vs. 2.6%), 골다공증(11.0% vs. 3.0%), 그리고 우울증(18.5% vs. 9.1%)의 빈도가 더 높았다. 삶의 질 비교에서도 비흡연 COPD 환자에서 운동능력, 통증/불편감, 불안감/우울증과 관련한 문제가 있는 경우가 많았고, EuroQol Five-Dimension Questionnaire (EQ5D) 점수(0.87 vs. 0.94)도 낮았다⁴⁹.

3. 결론

비흡연 COPD 환자들에 대한 연구는 전체 COPD 연구의 일부 집단의 분석 결과들을 토대로 진행되어, COPD의 흡연 이외 위험인자에 대한 연구가 부족하다. COPD 질병 위험부담은 점점 증가하고 있으며, 특히 개발도상국에서는 높은 흡연율과 간접흡연 문제뿐만 아니라, 비흡연 요인에 노출이 적지 않다. 따라서, 다양한 국가의 비흡연 COPD의 질병 위험부담 실태를 파악할 필요가 있다. 또한 비흡연 COPD 환자가 흡연 COPD 환자와 유사한 예후, 임상학적 변화, 생리학적 변화, 그리고 동반질환 발병을 보이는지에 대한 연구가 필요하다. 그리고, 현재까지 COPD 치료 약제들의 대다수 임상 연구가 흡연력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 진행되었기 때문에, 비흡연 COPD 환자도 흡연 COPD 환자와 동일한 치료를 받는 것이 효과가 있는지에 대해서도 살펴봐야 한다.

References

1. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. Br J Prev Soc Med 1958;12:94-103.
2. Phillips AM. The influence of environmental factors in chronic bronchitis. J Occup Med 1963;5:468-75.
3. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. Chest

- 2005;128:1239-44.
4. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
 5. Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Bakke P, Mørkve O. Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years. *Respir Med* 2005;99:186-95.
 6. Lamprecht B, Schimhofer L, Kaiser B, Buist S, Studnicka M. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 2008;102:1833-8.
 7. Lindström M, Kotaniemi J, Jönsson E, Lundbäck B. Smoking, respiratory symptoms, and diseases : a comparative study between northern Sweden and northern Finland: report from the FinEsS study. *Chest* 2001;119:852-61.
 8. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):339S-45.
 9. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5.
 10. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007;30:232-9.
 11. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
 12. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009;33:509-18.
 13. Ehrlich RI, White N, Norman R, Laubscher R, Steyn K, Lombard C, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:369-76.
 14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
 15. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008;19:499-504.
 16. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
 17. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration* 2005;72:471-9.
 18. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
 19. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001;18:85-92.
 20. von Hertzen L, Reunanen A, Impivaara O, Mälkiä E, Aromaa A. Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease--a nationally representative population study. *Respir Med* 2000;94:356-63.
 21. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington (DC): World Bank The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group; 2006.
 22. Fullerton DG, Bruce N, Gordon SB. Indoor air pollution from biomass fuel smoke is a major health concern in the developing world. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:843-51.
 23. Akhtar T, Ullah Z, Khan MH, Nazli R. Chronic bronchitis in women using solid biomass fuel in rural Peshawar, Pakistan. *Chest* 2007;132:1472-5.
 24. Po JY, Shahidi N, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A4740.
 25. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-8.
 26. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoğlu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
 27. Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala.

- Environ Health Perspect 2002;110:109-14.
28. Chester EH, Gillespie DG, Krause FD. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in chlorine gas workers. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:365-73.
 29. Husman K, Koskenvuo M, Kaprio J, Terho EO, Vohlonen I. Role of environment in the development of chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987;152:57-63.
 30. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S85-91.
 31. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
 32. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
 33. Birath G, Caro J, Malmberg R, Simonsson BG. Airways obstruction in pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis* 1966;47:27-36.
 34. Lancaster JF, Tomaszefski JF. Tuberculosis--a cause of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1963;87:435-7.
 35. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971;103:625-40.
 36. Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, Page-Shipp L, Blott JA, Fresen JL, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1998;12:351-6.
 37. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8.
 38. Kreukniet J, Orié NG. Chronic bronchitis, bronchial asthma, a host factor in patients with pulmonary tuberculosis. *Allerg Asthma (Leipz)* 1961;7:220-30.
 39. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
 40. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
 41. Kan H, Heiss G, Rose KM, Whitsel E, Lurmann F, London SJ. Traffic exposure and lung function in adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Thorax* 2007;62:873-9.
 42. Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:777-83.
 43. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-41.
 44. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:393-7.
 45. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III follow-up study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:137-48.
 46. Moran-Mendoza O, Pérez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vazquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1092-8.
 47. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822-9.
 48. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:497-506.
 49. Lee SH, Hwang ED, Lim JE, Moon S, Kang YA, Jung JY, et al. The risk factors and characteristics of COPD among nonsmokers in Korea: an analysis of KNHANES IV and V. *Lung* 2016;194:353-61.