

I COPD 환자 종합평가에 FEV₁은 꼭 필요한가?

엄수정

동아대학교 의과대학 호흡기내과학교실

In totally revised version of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 document, the degree of airflow limitation was excluded from patient assessment ABCD system. The claimed reasons for this change were because FEV₁ by itself lacks sufficient precision to be used clinically as a predictor and exacerbation history is the most powerful predictor of COPD exacerbation. Though GOLD ABCD classification had been introduced to reflect heterogeneity of COPD, considering air flow obstruction and exacerbations at the same time as a risk predictor made the classification heterogeneous, difficult to apply. The revised GOLD ABCD 2017 is simpler and more accessible to various levels of health care system than FEV₁ based version. However, there are concerns that the new ABCD is expected to shift significant proportion of patients from grades C and D to A and B. Initial treatment choice of Patients with severe air flow limitation and without frequent previous exacerbations will be LAMA or LABA alone instead of LABA/LAMA. Although the new step-up system is expected to complement the reduction, the impact of this change need more research.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Assessment, Stratification, FEV₁

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.D., Ph.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: +82-51-242-5842, E-mail: sjum@dau.ac.kr

1. 서론

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)는 1998년 설립되었는데 목적은 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 질환에 대한 교육을 활성화하고 전 세계적으로 진단과 치료의 기준을 제시하기 위함이었다. 2001년에 첫 번째 지침서를 발간한 이래 약 5년마다 개정되어 왔으며 그 설립기준에 맞게 전 세계적으로 영향력을 가진 지침으로 발전되었다. 최근 2017년도에 GOLD 지침에 큰 변화가 있었는데, 이는 FEV₁을 환자 평가법에서 제외한 것이다¹. GOLD 기준이 생긴 2001년 이후 10여 년 동안 FEV₁이 유일한 환자 평가 도구였다는 점을 감안하면 이는 파격적 결정이다. GOLD 위원회에서는 FEV₁을 제외하고자 결정한 배경에 대한 근거는 부족하다고 기술하고 있는데 이후 FEV₁을 제외하는 것이 더 좋은가 나쁜가에 대해 수많은 논쟁이 있다. 여러 COPD 코호트 연구자들은 개정 전의 평가법과 개정 후 평가법에 대한 비교 연구를 시행하고 있으며 이미 발표된 자료도 있다. 본 고찰에서는 COPD 환자의 평가에서 FEV₁의 의미와 진료 지침에서의 역할에 대해서 살펴보고자 한다.

2. GOLD 지침과 FEV₁

COPD 환자를 평가하는 목적은 기류제한의 중증도 및 기류제한이 환자에게 미치는 영향, 즉 증상과 삶의 질을 평가하고 악화나 입원, 사망과 같은 중요 위험도를 예측하여 결국 치료방향을 결정하기 위해서이다. GOLD에서 2001년 처음 진료 지침을 발간한 이후 FEV₁으로 환자를 평가하고 치료를 결정하는 체계를 제시하였으며 이는 2011년 개정 전까지 유지되어 왔다(Figure 1)². FEV₁은 그 자체가 COPD라는 질환의 정의 즉 기류제한을 의미하므로 질환을 결정하는 가장 중요한 요소이다. 기류제한의 중증도가 증가할수록 환자의 삶의 질이 떨어질 뿐 아니라 악화와 사망 위험도가 증가한다는 것은 잘 알려져 있으며 치료에 대한 반응을 평가하는 도구로써도 인식되어 왔다^{3,5}. FEV₁으로 기류제한의 중증도를 평가하는 분류 방법은 Table 1과 같다¹.

COPD 환자의 치료 목표는 증상 완화와 위험도 감소라는 두 가지 목표로 나눌 수 있으며 증상완화는 호흡곤란, 기침, 객담을 감소시키고 운동 능력을 증가시키며 삶의 질을 향상시키는 것이다. 위험도 감소는 질환의 진행을 막고 악화를 치료하고 예방하며 사망률을 감소시키는 것이다. 치료 목표와 연관되는 환자의 상태를 나타내는 여러 지표들이 개발되었는데 호흡곤란의 정도를 나타내는 modified medical research council (mMRC), St. George respiratory questionnaire (SGRQ), 6분 보행거리, 악화횟수 등이다. 이들 변수는 각 개인 수준에서 FEV₁과 연관성이 높지 않다는 것이 밝혀졌는데 특히 Agusti 등⁶이 Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) 코호트 환자 2,164명을 대상으로 분석하였을 때 같은 중증도의 기류제한이 있는 환자군 내에서 mMRC, SGRQ, 6분 보행거리, 전년도 악화횟수 및 동반 질환의 분포가 매우 다양하게 나타나 FEV₁ 한 가지로 환자 개인의 상태를 예측하기 어렵다고 보고하였다.

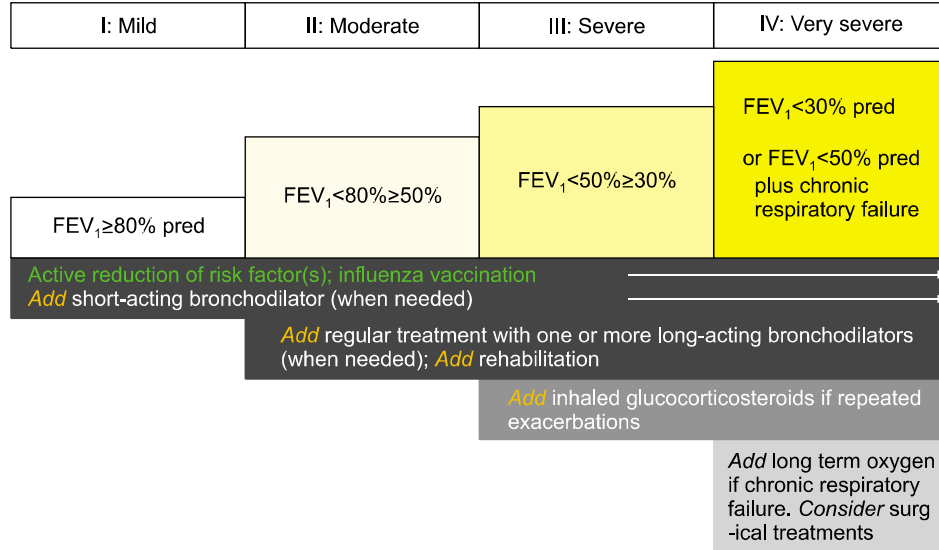


Figure 1. COPD treatment strategy according to FEV₁ (by GOLD 2006).

Table 1. Classification of air-flow limitation severity in COPD (based on post bronchodilator FEV₁)

Mild	FEV ₁ ≥ 80%pred.
Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% pred.
Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% pred.
Very Severe	FEV ₁ < 30% pred.

Reference (1).

COPD는 다양한 임상상이 존재하는 질환군으로 여겨지고 있으며 치료를 결정하는 환자 평가도구도 이러한 다양성을 반영해야 한다. 따라서 GOLD는 2011년 FEV₁뿐만 아니라 악화력, mMRC, CAT를 환자 평가에 포함시키고 ABCD군으로 분류하는 방법으로 대폭 개정하였다(Figure 2A). 이후 2017년 개정에서는 FEV₁을 제외한 평가도구를 제안하였다. 단 이는 환자의 약물치료를 결정하는 평가도구에 한한다고 하였다.

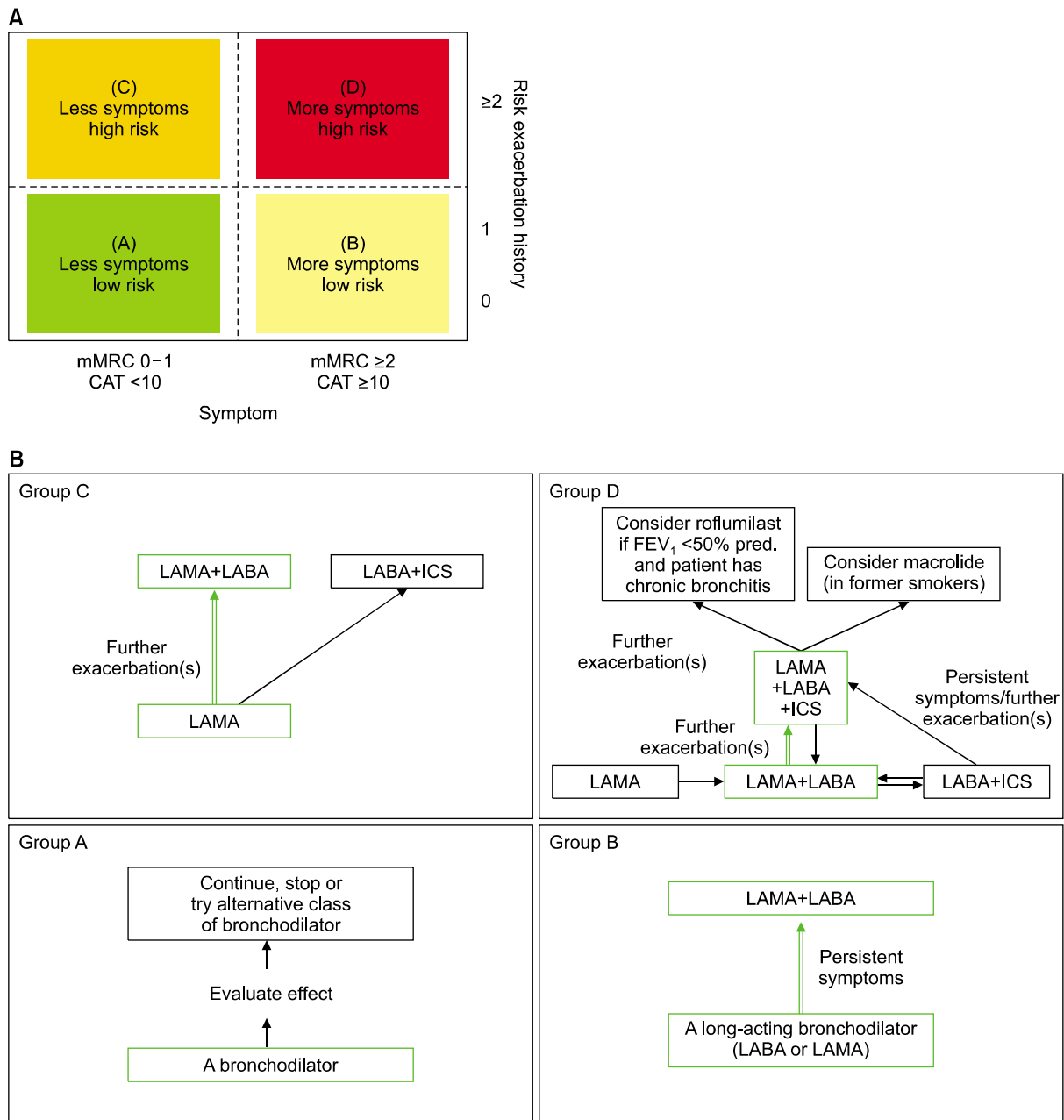


Figure 2. Revised GOLD 2017 COPD assessment method(a) and strategy of pharmacotherapy. (A) COPD assessment method, (B) Initial choice of pharmacotherapy according to revised GOLD2017 ABCD grouping. Green line: preferred treatment

3. COPD의 약물 치료와 FEV₁

1) COPD 약물치료의 목표와 FEV₁

Inhaled corticosteroid/Long acting beta agonist (ICS/LABA) 및 Long acting muscarinic antagonist (LAMA)는 3년 이상 진행된 무작위 대조군 연구(TORCH, UPLIFT)에서 증상을 호전시키고 악화를 예방하였으며 폐기능을 호전시켰으나 COPD 질병의 진행 즉 FEV₁ 감소 속도에는 영향을 미치지 못하였다^{7,8}. 두 연구는 약물 치료로 질환의 진행을 억제할 수 있는지 보고자 하였으나 실패하였다. 폐기능의 증가 혹은 감소 즉 질환의 진행 여부와 진행 정도는 환자마다 다양한데 치료 시점의 폐기능 즉 FEV₁이 질환 진행을 예측하는지에 대해서는 의문이 있다. 전향적 무작위 대조군 연구 자료들과 코호트 연구 자료들을 모아서 분석한 결과에 의하면 폐기능이 나쁜 환자보다 오히려 폐기능 상태가 좋은 환자(GOLD stage 2 이상)의 FEV₁ 감소속도가 더 빠를 수 있다는 보고가 있으며 이는 폐기능보다는 증상이나 악화 병력과 같은 다른 요인이 질환의 진행에 더욱 관여할 수 있다는 것을 보여준다⁹. COPD 치료 목표 중 위험도 감소 측면에서 볼 때, 약물 치료의 목표는 사망감소나 질환의 진행 억제 측면에는 근거가 거의 없으므로 악화 예방에 집중될 수 밖에 없고 잦은 악화 병력은 그 자체로 가장 강력한 악화 예측 인자로 알려져 있다⁵.

2) FEV₁ 제외한 환자 평가법과 환자 구성의 변화

2017년 GOLD 개정 후 새로운 지침의 영향을 알아보기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근 출판된 연구에서는 BODE 코호트 환자 중 819명의 자료를 2015년 GOLD와 2017년 GOLD로 재 분류해서 그 변화를 보고하였다¹⁰. FEV₁을 제거한 영향은 C와 D군에서 가장 뚜렷하였고 두 군의 환자가 반 수 정도 A와 B군으로 이동하였다. 즉 전체 환자군에서 A군과 B군의 비중이 예전에 비해 훨씬 증가하게 되었다. 또한 B, D군이 A, C보다 BODE 점수 및 사망률이 높았으며 사망률 예측은 예전의 지침, 즉 FEV₁을 고려한 분류 방법이 더 좋다고 보고하였다¹⁰. 유사한 결과가 계속 보고 되고 있으므로 경향은 크게 달라지지 않을 것으로 판단된다.

3) 지침으로서의 유용성과 FEV₁

GOLD는 2011년 개정 시 COPD의 다양한 임상상을 반영하여 맞춤 치료를 제공하기 위하여 환자를 ABCD군으로 나누고 위험도가 낮은 A, B군은 기관지 확장제만으로 치료하도록 권고하였고 C, D군은 ICS/LABA, 혹은 LAMA를 첫 번째 치료 선택으로 권고하였다. 하지만 여러 연구에서 A, B 군에서도 ICS를 포함한 처방 비율이 높게 나타났으며 국내 자료에 의하면 저위험군 환자의 약 50%가 ICS를 사용하고 있었다¹⁰. 진료 지침이 실제 진료 현장에서는 제대로 활용되지 못하고 있는 것이다. 특히 ICS는 폐렴 위험도를 증가시키므로 반응 군에서만 처방하기 위한 연구가 활발한 이 때에 지침서가 작동하지 않는다는 것은 심각한 문제이다.

가능한 이유로는 지침서의 복잡성이다. 특히 일차 의료 현장에서는 네 가지 요소를 고려한 환자 평가는 적용하기 힘들다. 또한 지역이나 기관에 따라서 폐기능 검사를 시행하기 힘든 경우도 많다. 실제 국내에서 시행된 COPD 적정성 평가 결과에 의하면 일반 병원이나 의원 급의 폐기능 검사 시행률은 30%에서 50% 정도이다. 이런 점을 고려하여 스페인의 2014년도 지침서에 의하면 환자를 4개의 임상상으로 나누고 임상상에 따라서 치료를 결정하는 형태로 제시하였는데 FEV₁은 포함되어 있지 않았다¹¹. 스페인에서 시행된 한 연구에 의하면 COPD를 진단한 후에 같은 환자를 호흡곤란의 정도(mMRC)와 악화 병력만으로 치료를 결정하였을 때와 2011 GOLD (FEV₁이 포함된 지침)로 치료를 결정하였을 때, 약물치료 선택의 일치도를 평가하였는데 7% 정도의 환자에서만 일치하지 않았고 나머지는 거의 일치하는 결과를 보였다¹². 환자를 평가하는 목적이 치료를 결정하는 것이므로, COPD를 진단 후 약물 치료를 결정하는 단계에서는 FEV₁을 제외하고 결정하여도 치료 선택은 크게 차이 나지 않을 것으로 보고하였다.

새로운 분류법에서 환자들이 대개 낮은 단계로 이동하여 치료 정도가 낮아지는 것에 대한 우려가 있다. 하지만 B군으로 분류된 환자라도 기관지 확장제 단독으로 치료하다가 호흡곤란이 호전되지 않거나 악화가 발생하면 치료 단계를 높이는 치료 단계 올림이라는 새로운 장치를 만들었으므로(Figure 2B) 환자에 미치는 영향에 대해서는 쉽게

예측할 수 없다. 한편, 예후 예측이라는 측면에서 GOLD에서 FEV₁을 제외한 지침을 제시한 배경이 사망률 예측을 높이려고 한 것은 아니다. 진료 지침을 의료 상황이 다양한 모든 지역과 시설의 의사들이 접근 가능하도록 하고 치료를 표준화하고자 하는 목적이 크다. 또한 COPD라는 질환의 다양성을 감안하여 치료적 접근을 세분화하고자 하는 의도로 시작하였으므로 지침에 대한 접근성은 높으면서 질환의 복잡한 면을 반영하여 치료를 세분화하는 복잡성을 모두 충족시키는 최적의 방법으로 FEV₁을 제외한 것으로 생각된다.

새로운 분류법에 대한 반론이 많은 이유는 대부분의 약물치료 연구가 FEV₁을 기준으로 시행되었기 때문이다. 특히 새로운 치료제인 LABA/LAMA의 경우 악화 병력은 1회 이하이면서 FEV₁이 50% 이하인 환자들을 대상으로 한 연구가 많고 이들 환자의 악화예방, 폐기능 증가, 증상 완화 효과가 LABA 혹은 LAMA 단독 치료보다 우수하다는 것을 입증하였기 때문이다¹¹⁻¹³. 이들 연구 대상자들은 GOLD 2017에 의하면 대부분 B group이 되는데 새로운 지침에 의하면 LABA 혹은 LAMA 단독으로 치료를 시작하게 되어있다. 하지만 새 지침에서 이들 중 증상이 심하면 LABA/LAMA로 바로 시작할 수 있다고 되어있으므로 결과는 크게 차이 나지 않을 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 여전히 FEV₁은 중요한 예후 예측 인자이므로 치료 계획을 세우고 환자를 평가할 때 배제해서는 안될 것이다.

4. 결론

COPD는 다양한 임상상이 존재하는 복잡한 질환이며 임상상에 따른 차별화된 접근 방법과 치료 선택이 중요해지고 있다. ABCD 분류법은 과거 FEV₁만으로 평가하던 방법에 비해 환자에 대한 접근을 개인 맞춤형에 가깝게 할 수 있으나 적용이 어렵고 위험도 예측면에서 더 나은 점이 없었다. FEV₁을 제외하는 개정된 지침은 환자에 대한 다양한 접근을 보다 쉽게 할 수 있도록 진료적 편의성을 증가시키면서 치료 약제 선택에 있어서는 과거와 큰 차이가 없을 가능성이 높다. 실제 환자 진료에 미치는 영향에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

References

1. Gold 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Copd [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 18]. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2006 [cited 2017 Oct 18]. Available from: www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf.
3. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.
4. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-71.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
6. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
7. 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.
8. 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.
9. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
10. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, de-Torres JP, Sicilia Torres R, González JM, et al. Comparison of 2017 and 2015 Global Initiative for Obstructive Lung Disease: impact on grouping and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. doi: 10.1164/rccm.201707-1363OC. [Epub ahead of print]
11. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149

- versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
12. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015;16:92.
 13. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.