

## II COPD 종합평가에 FEV<sub>1</sub> 역할 필요하다

김기욱

부산대학교 의과대학 내과학교실, 부산대학교병원 호흡기알레르기내과

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) has recently published its updated report on diagnosis and management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Compared to the previous version, this documents has been an extensively revised including the role of spirometry. Spirometry is still required for the diagnosis, and it is described as fundamental tool for evaluating prognosis, disease progression, and non-pharmacologic treatment. However, differently from the previous version, spirometry is no longer included in the ABCD tool, which is now centered exclusively on respiratory symptoms and history of exacerbation. This is a brief review of the potential pitfalls of the revised assessment of COPD without the forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>).

Key Words: COPD, Spirometry, Exacerbation

Corresponding author: Ki Uk Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7806, Fax: +82-51-254-3127, E-mail: uk303@hanmail.net

### 1. 서론

최근 GOLD 2017 보고가 발표되었으며, 중요한 변화들을 포함하고 있다. 특히 폐활량 검사의 역할에 대해 기존과 같이 진단, 예후 및 질병 진행을 평가하고, 비약물적 치료 접근에 있어 중요한 역할을 하지만, GOLD 2017의 가장 큰 변화 중 하나로, COPD 환자를 ABCD 군으로 나누는 종합평가에 있어 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in the first second, FEV<sub>1</sub>)이 제외되었다. 즉, 향후 급성악화에 대한 위험 인자에서 FEV<sub>1</sub>을 제외한 것으로, 중증 급성악화의 5년 생존율이 50% 이하라는 불량한 예후를 고려하였을 때 과연 이러한 변화가 COPD 환자의 평가 및 치료에 있어 문제점은 없는지 재고해 볼 필요가 있다<sup>1</sup>.

### 2. FEV<sub>1</sub>의 급성악화 위험인자로서의 역할

낮은 FEV<sub>1</sub>이 급성악화의 위험인자인 것은 잘 알려져 있다<sup>2</sup>. Hoogendoorn 등<sup>3</sup>의 보고에 의하면 FEV<sub>1</sub> 예측치가 50% 미만인 COPD 환자들이 FEV<sub>1</sub> 예측치가 50% 이상 환자들보다 급성악화의 빈도가 유의하게 많았다. 또한 입원을 요하는 중증 급성악화도 FEV<sub>1</sub> 감소와 역의 상관관계를 보여 주었다<sup>4</sup>. 20,000명 이상의 COPD 환자를 대상으로 10년간 추적한 연구에서도, FEV<sub>1</sub>이 낮을수록 입원의 위험이 높아졌으며, 이러한 입원의 유무는 사망에도 영향을 미침을 보여주었다<sup>5</sup>.

한편, COPD 급성악화의 원인과 관련해서, 대표적인 trigger로 기도의 microbiome의 변화를 들 수 있으며, 이러한

microbiome의 구성이 폐활량과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 최근 보고에 의하면 진행된 COPD 환자에서 기관지 microbiome의 다양성(diversity)이 감소되어 있었으며, 급성악화를 일으키는 주요 원인균들이 더 많이 포함되어 있었다<sup>6</sup>.

또한 낮은 폐활량이 급성악화의 위험인자가 된다는 사실과 함께 염두에 두어야 할 것은, 중증 급성악화로 입원한 350여 명의 COPD 환자가 퇴원한 후 5년 추적 시 사망하거나 재입원할 위험도를 예측할 때, 기저 폐활량이 가장 중요한 인자라는 연구결과이다<sup>7</sup>.

그렇다면, 이처럼 급성악화의 위험 인자 및 예후 인자로서 의미를 가지는 FEV<sub>1</sub>이 새롭게 개정된 GOLD 2017 종합평가에서 제외된 것은 무슨 이유 때문일까? 그 이유는 바로 FEV<sub>1</sub>이 그 자체로는 충분한 정확도(precision)가 떨어진다는 사실이다<sup>8</sup>.

### 3. FEV<sub>1</sub>을 포함한 종합평가

물론, FEV<sub>1</sub>이 정확도(precision)에 있어 약점을 가진다는 사실은 부인할 수 없는 사실이다. 하지만 과연 COPD 치료를 위한 종합평가 시 FEV<sub>1</sub>이 정확도가 부족하다는 이유로 제외되는 것이 반드시 필요한지는 최근 이슈 중 하나인 precision medicine이라는 것이 COPD라는 질환에 있어 지니는 의미를 살펴본 이후에 재론하는 것도 늦지 않을 듯하다.

최근 personalized 혹은 individualized medicine이라는 용어와 함께 쓰이고 있는 precision medicine의 목표를 보면, 환자 개개인의 임상 결과(clinical outcome)를 향상시키고, 특정한 치료에 반응이 없을 것 같은 환자에게는 투여하지 않음으로써 불필요한 부작용을 최소화하는 것이다<sup>9</sup>. 그렇다면 GOLD 2017 종합평가의 변화를 반영하지 않고, FEV<sub>1</sub>을 남겨두게 되었을 때, 치료에 있어 어떤 변화가 있는지, 부작용 등의 부정적인 문제가 발생하는지 살펴볼 도록 하자.

우선, 종합평가에 있어 고위험군 기준으로 FEV<sub>1</sub>을 남겨두게 된다면, GOLD 2017 기준으로 그룹 A 중에서 FEV<sub>1</sub> 예측치가 50% 미만인 환자라면 그룹 C가 된다. 치료와 관련해서 생각해 보면, 그룹 A일 때는 GOLD 2017에 따르면, 하나의 기관지확장제를 흡입하게 되는데, 그룹 C로 분류되면 GOLD 2017에서 권장하는대로라면 LAMA를 흡입하게 된다. 즉 단시간작용 기관지확장제를 흡입할 수도 있는 환자가 LAMA를 흡입하게 되는 셈인데, 그런 경우 어떤 차이가 있을지를 분석해 본 연구가 있다<sup>10</sup>. 즉, COPD 환자를 대상으로 12주 이상 진행된 연구들을 분석해 보았을 때 ipratropium군에 비해 tiotropium군이 FEV<sub>1</sub> 개선, 입원 횟수, 삶의 질, 1회 이상 급성악화가 있었던 환자수, 심각한 부작용에 이르기까지 모든 부분에서 tiotropium군의 결과가 더 좋았다. 뿐만 아니라, 상대적으로 치료비용이 많이 드는 tiotropium이 ipratropium에 비해 과연 비용 효율성(cost effectiveness)이 있을지 보았을 때, 500여 명의 COPD 환자를 대상으로 1년간 진행된 연구에서 삶의 질이나 급성악화 감소 측면에서 tiotropium이 비용 효율성이 우수하다는 것을 보여주었다<sup>11</sup>.

또 한 가지 경우, GOLD 2017 기준으로 그룹 C에 속한 환자들 중 FEV<sub>1</sub> 예측치가 50% 미만인 환자인 경우 그룹 D로 변경되며, 이로 인해 LAMA 혹은 LABA를 흡입할 환자가 LAMA/LABA 이중기관지확장제를 흡입하게 되는데, 이러한 약제선택의 변화가 어떠한 차이를 낳는지 분석한 연구들이 있다. 그 중 최근 Calzetta 등<sup>12</sup>의 발표한 2만 명 이상의 COPD 환자를 포함한 메타 분석에 의하면 LAMA나 LABA 단독 치료군에 비해 LAMA/LABA 치료군이 폐활량, 증상 및 삶의 질 개선 모두에서 의미있게 좋은 결과를 보여주었으며, 심장관련 부작용은 두 그룹 간에 차이가 없었다. 또한 Wedzicha 등<sup>13</sup>은 LAMA/LABA (glycopyrronium/indacaterol) 복합제가 LAMA (glycopyrronium, tiotropium) 단독치료보다 급성악화를 예방하는데 효과적임을 보여 주었다. 특히, 치료비용에 있어 국내에서는 LAMA나 LABA 단독제와 비교했을 때 LAMA/LABA 복합제가 거의 비슷하거나 오히려 낮은 경우도 있어 결국, LAMA 단독치료보다 LAMA/LABA 복합치료 시 환자에게 여러 측면에서 더 많은 유익을 줄 수 있다.

#### 4. FEV<sub>1</sub>을 제외한 종합평가

GOLD 2017년 개정과 같이, 종합평가에 있어 FEV<sub>1</sub>을 제외시켰을 때 발생하는 문제로 크게 두 가지를 들 수 있다.

첫 번째, 급성악화 고위험군 기준에서 FEV<sub>1</sub>을 제외시키면 결국 단 한가지, 급성악화력만이 남게 되는데 이는 종합평가의 X축에 해당하는 증상과 마찬가지로, 환자의 기억에만 의존하게 된다. 이렇게 환자의 기억력에 의존한 과거 급성악화력이 얼마나 신뢰성을 가지는지 Frei 등<sup>14</sup>이 409명의 COPD 환자를 대상으로 진행한 연구에서 급성악화를 정확하게 보고한 사람은 절반이 되지 않았고(48%), 1회라도 급성악화가 있었던 경우에는 24%에 해당하는 환자만이 정확하게 보고한 것으로 나타나 환자의 기억력이 부정확한 것으로 나타났다.

두 번째, 과거의 급성악화력이 향후 발생할 수 있는 급성악화에 대한 가장 강력한 위험인자임을 보여주었던 ECLIPSE 연구 결과 등을 근거로, GOLD 2017 개정 종합평가에서 급성악화 고위험군 기준에 유일하게 남게 된 급성악화력이 과연 그렇게 안정적인 지표인가에 대한 의문이다. 즉, 이전에 급성악화가 잦은 환자는 그 이후에도 급성악화가 계속 잦으며, 그렇지 않았던 환자는 계속 급성악화 위험도가 낮을 것인지에 대해 덴마크에서 1회 이상 급성악화로 치료를 받았던 약 2만 명의 COPD 환자를 대상으로 10년간 추적조사하였을 때 첫 해에 급성악화가 2회 이상이었던 환자가 다음 해에도 2회 이상 있었던 경우는 절반이었고, 나머지 절반은 급성악화가 1회이거나 없었으며, 시간이 갈수록 급성악화가 없는 군의 비율이 증가하였다<sup>15</sup>. 또한 1만 명 가량을 5년간 추적조사하였을 때 첫 해에 2회 이상 급성악화를 보인 사람이 5년 연속 연 2회 이상의 잦은 급성악화를 경험하는 경우는 5.6%에 불과했다. 즉, 일반 인구에서 COPD 환자의 대부분은 시간이 경과하면서 급성악화 횟수는 상당한 변동을 있음을 보여 주었다.

#### 5. 결론

GOLD 2017 보고의 큰 변화로 종합평가에 있어 FEV<sub>1</sub>이 제외된 사실은, 상당히 나쁜 예후와 관련된 급성악화의 고위험군에 대해 최대한의 예방을 위한 약물적 치료에 있어 긍정적인 측면보다는 부정적인 측면이 많을 것으로 보인다. 특히 COPD 급성악화가 발생하게 되면, 심부전, 급성심근경색, 부정맥 등 심질환의 위험도를 증가시키게 되며<sup>16</sup>, 최근 연구에서 밝혀졌듯이 인지장애와도 연관이 있는 등<sup>17</sup> 단순히 폐에만 영향을 미치는 것이 아니라 전신적인 문제를 낳게 되며, 더 넓게는 신체적인 면만 아니라 심리적인 면, 사회적인 면까지 영향을 주므로<sup>18</sup> 더욱 적극적인 예방이 필요하며, 이에 대해 종합평가에 있어 FEV<sub>1</sub>의 역할이 더욱 중요하다.

#### References

1. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011;37:508-15.
2. 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.
3. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Mölken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:435-44.
4. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999-1007.
5. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011;66:585-90.
6. Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocá V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:4217-23.
7. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:467-75.

8. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015;3:443-50.
9. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015;372:2229-34.
10. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD009552.
11. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:241-9.
12. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-96.
13. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
14. Frei A, Siebeling L, Wolters C, Held L, Muggensturm P, Strassmann A, et al. The inaccuracy of patient recall for COPD exacerbation rate estimation and its implications: results from central adjudication. *Chest* 2016;150:860-8.
15. Reilev M, Lykkegaard J, Halling A, Vestbo J, Søndergaard J, Pottegård A. Stability of the frequent COPD exacerbator in the general population: a Danish nationwide register-based study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:25.
16. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung* 2011;189:261-8.
17. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013;144:119-27.
18. Spruit MA, Franssen FM, Rutten EP, Wopereis S, Wouters EF, Vanfleteren LE. A new perspective on COPD exacerbations: monitoring impact by measuring physical, psychological and social resilience. *Eur Respir J* 2016;47:1024-7.