

## IV COPD 조기진단을 위한 선별검사

문지용

한양대학교 의과대학 내과학교실

Chronic pulmonary obstructive disease (COPD) is defined by persistent and progressive airflow limitation, and is also associated chronic inflammation of airways and lungs. In terms of its progressive nature, prevention has been believed as a proper way to cope with COPD. Likewise, early diagnosis and early intervention could also be a potent measure. However, since there has been no definitive intervention to modify disease process, screening for early diagnosis of COPD remained debated. Generally, it is not recommended to screen asymptomatic population for COPD. However, case-finding which is evaluating people at increased risk of having COPD to make a diagnosis should be done. Therefore, a clinician should keep a low threshold for considering COPD.

Key Words: COPD, Screening, Early diagnosis

Corresponding author: Ji-Yong Moon, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Gyomun-dong 249-1, Guri 11923, Korea  
Tel: +82-31-560-2224, Fax: +82-31-557-2758, E-mail: respiry@gmail.com

### 1. 서론

COPD는 환자가 증상이 생긴 뒤에 병원에 내원하면 대부분 기도의 기류제한이 어느 정도 진행된 상태에서 치료를 시작하게 되어, 적절한 치료에도 증상이 완전히 호전되지 않거나 악화가 반복되는 질환이다. 또한 이렇게 진단된 COPD 환자에게 약물 치료를 하여 사망률을 낮출 수 있다고 증명된 연구가 미미하다. 따라서 선별검사(screening test)를 통해 조기에 COPD를 진단하고 병의 진행을 막거나 늦추는 것이 가능하다면 개개인의 환자뿐 아니라 사회경제적으로도 큰 이득이 될 수 있다. 본 논고에서는 현재까지 알려진 COPD 선별검사의 방법과 근거에 대해 알아보겠다.

### 2. 본론

#### 1) 선별검사란 무엇이고 왜 필요한가

선별검사란 어떤 질병의 초기단계에서 이를 진단하기 위해 증상이 없는 사람을 대상으로 집단검진으로 행해지는 검사를 말한다. 대표적인 예가 국민건강보험공단의 국가건강검진이다. 증상이 없는 사람에는 증상을 잘 인지하지 못하거나 증상이 있기 전 단계의 질병이 있는 사람이 포함된다.

선별검사는 몇 가지 유형으로 나뉜다. 집단선별검사(mass screening)는 위험요인(risk factor)을 고려하지 않은 대상집단에 대한 검사를 뜻하고, 다상선별검사(multiphasic screening)는 동시에 여러 질환에 대한 검사, 표적선별검사(targeted screening)는 특정위험요인에 노출된 그룹만을 대상으로 하는 검사, 환자발견(case finding) 또는 기회검진(opportunistic screening)은 병원에 내원한 환자를 대상으로 하는 검사를 말한다. 국가건강검진의 모든 대상에

**Table 1.** Synthesis of emerging screening criteria proposed over the past 40 years<sup>1</sup>

- 
- The screening programme should respond to a recognized need.
  - The objectives of screening should be defined at the outset.
  - There should be a defined target population.
  - There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.
  - The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.
  - There should be quality assurance, with mechanisms to minimize potential risks of screening.
  - The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.
  - The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.
  - Programme evaluation should be planned from the outset.
  - The overall benefits of screening should outweigh the harm.
- 

COPD 선별검사를 추가한다면 집단선별검사이면서 다상선별검사이고, 흡연력을 고려하여 한다면 표적선별검사라고 할 수 있다. 이와 달리 병원 또는 의원에 방문한 환자가 COPD 때문에 방문한 것이 아니라도 COPD의 위험이 높다고 판단되어 선별검사를 한다면 환자발견에 해당된다.

선별검사는 보통 진단적인 검사가 아니며, 선별검사에서 양성을 보이는 경우 확진검사를 추가로 해서 해당 질병에 대한 진단이 이루어진다. 이런 과정에서 선별검사는 특이성(specificity)보다는 감수성(sensitivity)이 높도록 고안되며, 이 때문에 과도한 진단(overdiagnosis)과 오진(misdiagnosis)의 문제가 동반된다.

세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 2008년에 발표한 선별검사의 원칙<sup>1</sup>은 Table 1과 같으며, 이 원칙을 고려하여 현재 COPD 선별검사가 가진 필요성과 한계를 논의하려고 한다.

COPD는 최근 들어 세 번째 사망원인<sup>2</sup>으로 부각되고 있으나 아직까지 질병의 경과를 바꾸거나 사망률을 낮추는 치료가 마땅히 없다. 흡연이나 환경적인 노출과 같은 위험요인을 제거하거나 피해서 1차 예방을 하는 것이 이상적이거나 흡연을 제외하면 원인-결과가 불분명한 경우가 많고 현실적으로 모든 위험을 관리하기가 쉽지 않다<sup>3</sup>. 따라서 조기에 COPD를 발견하고 치료함으로써 COPD가 진행된 상태에서 진단이 되는 것을 방지하여 환자의 삶의 질을 높이고 사망률과 사회경제적인 비용을 낮추려는 2차 예방에 대한 요구가 커지고 있다.

미국의 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 자료를 이용한 연구는 기류제한 (prebronchodilator FEV1/FVC < 70)이 있었던 대상자의 약 71%는 이전에 기도 질환을 진단받지 않았으며, 이들은 이전에 천식 또는 COPD를 진단받았던 환자보다 유사한 사망률을 보였다<sup>4</sup>. 하지만 기류제한이 있다고 해서 이들을 모두 같은 환자군으로 볼 수는 없다<sup>5,6</sup>. 인구기반조사(population-based study)인 Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA cohort)의 연구 결과를 보면, 기류제한이 있는 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)이 80 이상인 stage 1 COPD 환자이더라도 증상이 없는 군은 폐기능이 정상인 군과 폐기능 감소, 의료기관 이용, 삶의 질에서 차이를 보이지 않았고<sup>7</sup>, 두 차례 검사한 폐기능의 COPD 분류에 따라 대상자를 구분하였을 때 stage 2 COPD로 지속되거나 stage 1 COPD로 악화되는 군이 호흡기관련 의료이용 및 증상과 관련이 있음을 보고하였다<sup>8</sup>. 즉 기류제한이 있으면 예후가 좋지 않지만 나쁜 예후는 주로 증상이 있는 환자에서 나타난다. 이런 연구결과를 고려해서 다음에 논의할 COPD 선별검사의 대상을 설정해야 한다.

## 2) COPD 선별검사의 대상

선별검사의 대상은 무증상의 건강한 사람일 수도 있으나, 앞서 언급한 원칙에 따라 COPD의 위험 인자로 알려진 흡연, 간접흡연, 기도과민성, 직업환경노출, 여성, 아토피, 결핵의 과거력 등이 있는 사람들로 한정할 수 있다<sup>9-11</sup>. COPD의 정의이면서 진단기준인 기도폐쇄가 있는 환자라도 활동이 많지 않으면 호흡곤란을 크게 못 느낄 수 있고, 호흡곤란이 있더라도 단순히 나이가 들어서 그런 것으로 생각하고 병원에 오지 않는 환자들도 있다<sup>12</sup>. 이런 환자들도 호흡기 증상이 아닌 이유로 병원에 방문했다더라도 COPD를 의심해서 검사하는 것이 선별검사 중에 환자발견이다<sup>13-15</sup>. 일반적으로 COPD 지침에서 말하는 선별검사는 증상이 없는 사람을 대상으로 하는 것을 말한다.

**Table 2.** “Could it be COPD?” questionnaire<sup>17</sup>

1. Do you cough several times most days?	Yes No
2. Do you bring up phlegm or mucus most days?	Yes No
3. Do you get out of breath more easily than others your age?	Yes No
4. Are you older than 40 years?	Yes No
5. Are you a current smoker or an ex-smoker?	Yes No
If you answered yes to three or more of these questions, ask your doctor if you might have COPD.	

### 3) COPD 선별검사의 검사 방법

COPD를 확진하기 위해서는 기관지확장제 투여 후(post-bronchodilator, postBD) 폐활량측정<sup>16</sup>을 해야 하지만 폐기능검사 자체가 많은 노력과 시간이 필요하므로 비용 효과를 고려하면 선별검사로 적절하지 않다. 따라서 선별검사로 는 호흡기증상에 대한 설문, 휴대용 폐활량 측정기(handheld spirometric device, HSD)를 이용한다.

선별검사를 할 때 설문을 통해 증상이 있는 고위험군을 걸러내고, 이후에 확진 검사를 하면 비용과 시간을 줄일 수 있다. 대표적인 설문지로는 Table 2의 “Could it be COPD?” 설문<sup>17</sup>과 COPD Population Screener (COPD-PS) 설문<sup>18</sup>, COPD diagnostic questionnaire (CDQ)<sup>19</sup>, lung function questionnaire (LFQ)<sup>20</sup>가 있으며, 그 밖에 Diagnosis Score for COPD (DS-COPD)<sup>21</sup>, International Primary Care Airways Guidelines (IPAG) 설문<sup>22</sup> 등도 있다. “Could it be COPD?” 설문은 다섯 개의 질문 중에 세 개 이상의 예가 있으면 COPD를 의심해 볼 수 있는 것으로 85%의 감수성과 45%의 특이성을 보였다<sup>17</sup>. CDQ는 >16.5를 기준으로 할 때 민감도 87%, 특이도 44%였고, >19.5를 기준으로 하면 민감도 69%, 특이도 70%를 보였다<sup>23</sup>.

휴대용 폐활량 측정기는 선별검사 목적으로 6초간의 강제호기량(forced expiratory volume in 6 seconds, FEV6)이 측정되는 장비를 사용한다. Hi-Checker (Takara Tsucho, Japan)<sup>24</sup>, PiKo-6 (nSpire Health, Inc. Longmont, CO, USA)<sup>22,25</sup> 등을 사용한 연구가 있으나 국내에서는 COPD-6 (Vitalograph, Enns, Ireland)가 많이 쓰인다<sup>26,27</sup>. FEV6이 강제폐활량(forced vital capacity, FVC)을 대체 가능한지 본 연구에서 FEV1/FEV6 < lower limits of normal (LLN)이 FEV1/FVC < LLN을 기준으로 볼 때 민감도 94.0%, 특이도 93.1%였다<sup>28</sup>. FEV6을 활용한 진단의 기준값으로 COPD Gene 코호트 환자를 대상으로 한 연구에서는 postBD FEV1/FVC < 0.7과 대응되는 값이 postBD FEV1/FEV6 < 0.73이었고, 이때의 민감도가 92.1%, 특이도는 97.3%였다<sup>29</sup>. 하지만 선별검사로 FEV6을 사용할 때는 postBD보다는 기관지확장제 투여 없이(prebronchodilator, preBD) 검사가 이루어지며 preBD FEV1/FEV6 < 0.7이 postBD FEV1/FVC < 0.7를 기준으로 할 때 민감도 51~53%, 특이도 90~93%였다<sup>25,30</sup>. 선별검사 목적으로 감수성을 더 높게 하기 위해 FEV1/FEV6의 기준치를 80으로 올리면 민감도가 95%까지 증가되었다<sup>31</sup>. Lung health study에서는 FEV1/FVC가 낮을수록 폐기능 감소와 사망률이 증가는데<sup>32</sup>, FEV1/FEV6도 FEV1/FVC만큼 폐기능 감소의 예측인자임을 보고하였다<sup>33</sup>. 즉 임상적인 의의도 FEV6가 FVC와 유사함을 보여준다. 최근에는 설문지와 휴대용 폐활량 측정기를 조합하여 선별검사의 정확도를 올리려는 연구도 이루어지고 있다<sup>22,34</sup>.

### 4) COPD 선별검사에 대한 권고사항과 근거

올해 갱신된 GOLD<sup>16</sup>와 United States Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>23,35-37</sup>에서는 증상이 없는 사람을 대상으로 한 선별검사는 권하지 않으나 환자발견은 적극적으로 할 것을 권하고 있다. 멕시코시티의 3차 의료기관을 연구를 보면 흡연자를 대상으로 폐기능검사를 통해 선별검사를 했을 때 증상이 없는 흡연자는 7.06%의 COPD 유병률을 보였는데 반해 증상이 있는 흡연자는 12.22%의 유병률을 보였고 반대로 COPD로 진단된 사람의 13.7%만이 증상이 없는 흡연자였다<sup>12</sup>. 증상이 없는 비흡연자에게 검사했을 때는 유병률이 더 낮을 것이고 이는 비용-대비 효과를 낮추는 이유가 된다. 또한 앞서 언급했듯이 증상이 없는 사람은 경중의 COPD로 진단이 되더라도 증상이 있는 사람에 비해 더 심한 COPD로 진행이 안 되거나 더디고 의료이용을 COPD가 없는 사람에 비해 더 하지 않으므로, COPD 치료에 대한 이득이 적고 이 역시 무증상 선별검사의 효과를 크게 낮추는 원인이 된다.

증상이 없는 사람에게 선별검사를 권하지 않는 더 근본적인 이유는 선별검사를 통해 경증의 COPD 환자를 발견하더라도, 이 환자들을 치료해서 COPD의 진행을 늦추고 사망률을 낮추며 삶의 질을 향상시킨다는 근거가 약하다는 점이다. 이는 현재 COPD의 치료로 행해지고 있는 대부분의 약제나 방법들이 공통적으로 갖고 있는 문제점인데, 특히 경증의 환자만을 대상으로 이루어진 연구가 거의 없으므로 근거가 매우 부족한 것이다. 즉, 앞서 언급한 선별검사의 전제 조건 중 “선별프로그램의 효과에 대한 과학적인 근거”가 없다.

### 3. 결론

COPD의 정의로 돌아가서 COPD는 기관지나 폐에 국한된 질환이 아닌 전신적인 염증질환이고 이 때문에 호흡기원인이 아닌 심혈관계 또는 동반된 질환에 의한 문제로 사망하는 경우가 더 많으므로<sup>38</sup>, 단순히 폐기능만을 보고 선별검사의 유용성을 판단하는 것이 적절한지 반문해 볼 수 있다. 폐기능 외에 COPD가 진행되거나 COPD로 진행될 위험이 큰 인자에 해당하는 생체지표(biomarker)가 있다면 이상적일 것이다.

선별검사를 해서 폐기능이 낮은 사람을 찾아내더라도 앞서 언급했듯이 현재는 이들을 치료하여 예후를 바꿀 수 있다는 연구가 거의 없다. 반대로 말하면 증상이 없는 COPD라도 치료의 위험보다 득이 크다면 현재 지침의 권고가 바뀔 수도 있는 것이고, 따라서 현재 지침의 권고는 선별검사를 하면 안된다는 것보다 “아직은 근거가 없으니 할 필요가 없다”로 받아들일 수 있을 것이다.

하지만 환자발견(case-finding)<sup>13-15,39</sup>은 무증상인 사람을 대상으로 한 선별검사를 권하지 않는 지침들에서도 COPD 환자를 찾아서 치료하는데 중요한 방법으로 권하고 있다. 꼭 호흡기내과에 내원하지 않더라도, 호흡기 증상이 주증상이 아니더라도, COPD가 의심되는 사람에게는 폐기능검사를 하는 것이 합리적이며, 그럼으로써 COPD를 진단하거나 배제하는 것이 환자의 전체적인 치료에 도움이 될 수 있다. 이렇게 하기 위해서는 환자를 보는 임상 의사들이 COPD에 대한 인식을 꾸준히 유지해야 하고, 이를 위한 교육과 홍보가 계속 이루어질 필요가 있겠다.

### References

1. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86:317-9.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 31]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
3. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 2015;385:1778-88.
4. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL, Han MK, Hansel NN, et al. Undiagnosed obstructive lung disease in the united states. Associated factors and long-term mortality. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1788-95.
5. Chen X, Xu X, Xiao F. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotype to genotype. *Front Med* 2013;7:425-32.
6. Agustí 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. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
8. Probst-Hensch NM, Curjuric I, Pierre-Olivier B, Ackermann-Lieblich U, Bettschart RW, Brändli O, et al. Longitudinal change of prebronchodilator spirometric obstruction and health outcomes: results from the SAPALDIA cohort. *Thorax* 2010;65:150-6.
9. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899-909.
10. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009;374:721-32.

11. Conway F, Majeed A, Easton G. Diagnosing chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2015;351:h6171.
12. Sansores RH, Velázquez-Uncal M, Pérez-Bautista O, Villalba-Caloca J, Falfán-Valencia R, Ramírez-Venegas A. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in asymptomatic smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2357-63.
13. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370.
14. Haroon S, Jordan RE, Fitzmaurice DA, Adab P. Case finding for COPD in primary care: a qualitative study of the views of health professionals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1711-8.
15. Vandevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, Schuermans D, Devroey D, De Backer J, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med* 2007;101:525-30.
16. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016 [cited 2016 May 31]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
17. Calverley PM, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD* 2005;2:225-32.
18. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, Conoscenti CS, Curtice TG, D'Eletto T, et al. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener questionnaire (COPD-PS). *COPD* 2008;5:85-95.
19. Kotz D, Nelemans P, van Schayck CP, Wesseling GJ. External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J* 2008;31:298-303.
20. Hanania NA, Mannino DM, Yawn BP, Mapel DW, Martinez FJ, Donohue JF, et al. Predicting risk of airflow obstruction in primary care: validation of the lung function questionnaire (LFQ). *Respir Med* 2010;104:1160-70.
21. Salameh P, Khayat G, Waked M. Could symptoms and risk factors diagnose COPD? Development of a diagnosis score for COPD. *Clin Epidemiol* 2012;4:247-55.
22. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M, Chloros D, Tsiotsios A, Tsagaraki V, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6(R) flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J* 2011;20:184-9, 1 p following 9.
23. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA* 2016;315:1378-93.
24. Nishimura K, Nakayasu K, Kobayashi A, Mitsuma S. Case identification of subjects with airflow limitations using the handheld spirometer "Hi-Checker™": comparison against an electronic desktop spirometer. *COPD* 2011;8:450-5.
25. Frith P, Crockett A, Beilby J, Marshall D, Attewell R, Ratnanesan A, et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6(R) in primary care. *Prim Care Respir J* 2011;20:190-8, 2 p following 8.
26. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Carratala Munuera CV, Plaza-Sirvent C, Lorca-Amorrich P, López-Pineda A, et al. FUMEPOC: early detection of chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *BMC Public Health* 2011;11:413.
27. Ching SM, Pang YK, Price D, Cheong AT, Lee PY, Irmi I, et al. Detection of airflow limitation using a handheld spirometer in a primary care setting. *Respirology* 2014;19:689-93.
28. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest* 2005;127:1560-4.
29. Bhatt SP, Kim YI, Wells JM, Bailey WC, Ramsdell JW, Foreman MG, et al. FEV(1)/FEV(6) to diagnose airflow obstruction. Comparisons with computed tomography and morbidity indices. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:335-41.
30. Thorn J, Tilling B, Lisspers K, Jörgensen L, Stenling A, Stratelis G. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. *Prim Care Respir J* 2012;21:159-66.
31. Vandevoorde J, Buyschaert R, Verbanck S, Schuermans D. Clinical assessment of a portable FEV1/FEV6 meter for the detection of airway obstruction. *Eur Respir J* 2012;40.
32. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1301-6.
33. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
34. Sui CF, Ming LC, Neoh CF, Ibrahim B. VitalQPlus: a potential screening tool for early diagnosis of COPD. *Int J*

Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1613-22.

35. USPSTF, Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW Jr, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016;315:1372-7.
36. Jin J. Screening for chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2016;315:1419.
37. Martinez FJ, O'Connor GT. Screening, case-finding, and outcomes for adults with unrecognized COPD. *JAMA* 2016;315:1343-4.
38. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
39. Jordan RE, Lam KB, Cheng KK, Miller MR, Marsh JL, Ayres JG, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax* 2010;65:492-8.