

Who Are at Risk for COPD?

정지예

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory lung disease that causes obstructed airflow from the lungs. COPD is the result of complex interplay between clinical and molecular (ie, genetic) risk factors. It is caused by long-term exposure to irritating gases or particulate matter, most often from cigarette smoke. People with COPD are at increased risk of developing heart disease, lung cancer and a variety of other conditions. Besides cigarette smoke, genetic factors, age and sex, reduced growth and development of lung, exposure to particles, asthma and airway hyper-reactivity, chronic bronchitis, and infections are important risk factors for COPD. Identifying risk factors for COPD and better understanding their interactions may lead to strategies that reduce the prevalence of COPD.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Risk factor

Corresponding author: Ji Ye Jung, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, 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

흡연이 만성폐쇄성폐질환(COPD) 발생의 주요 원인 인자이지만, COPD 발병에는 다른 다양한 원인이 있다. 여러 역학 연구에 따르면 비흡연자의 상당수에서도 만성적인 기류 제한 소견이 관찰된다¹. 많은 단면 연구를 통해서 살펴보았던 COPD 위험 인자들에 대한 분석은 인과관계가 아닌 상관관계에 대한 접근이다. 기류 제한이 있는 비흡연자는 COPD가 있는 흡연자에 비해서 증상의 정도가 덜 하고, 전신 염증반응 상태와 질환의 중증도가 낮다. 흥미롭게도 기류 제한이 있는 비흡연자는 기류 제한이 없는 비흡연자에 비해서 폐암과 심혈관계 동반 질환의 발병 위험이 높지 않다. 그러나 폐렴 발생 그리고 호흡부전으로 인한 사망 위험은 높다².

COPD 발병의 다양한 원인들의 상호 작용에 대한 이해는 COPD 발생을 줄이기 위한 전략을 만드는 데 도움이 될 것이다. 따라서 저자는 COPD 발생의 다양한 위험 인자에 대해 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) 유전적 요인

가장 잘 입증된 유전적 위험 인자로는 serine protease의 억제제인 alpha-1 antitrypsin 유전적 결핍이다³. Alpha-1 antitrypsin 결핍은 소수에서만 관련이 있지만 COPD가 발생하기까지 유전자와 환경 노출 간의 상호작용을 잘 보여주는 질환이다.

흡연자이면서 형제 중 중증의 COPD가 있는 경우 가족성으로 기류 제한이 발생할 위험이 높다고 보고되었고, 이는 유전적 요인과 환경적 요인의 조합이 COPD 발생의 민감성을 형성한 것이다⁴. 단일 유전자로 matrix metalloproteinase-12 (MMP-12)와 glutathione S-transferase는 폐기능 감소와 COPD 발병의 위험 인자로 알려져 있다^{5,6}.

2) 나이와 성별

노화는 COPD의 위험 요인 중 하나로, 기도와 폐실질의 노화는 COPD와 관련된 여러 구조적인 변화들과 유사함을 보인다⁷. 과거 대부분의 연구는 여성보다 남성들에서 COPD의 유병률과 사망률이 높게 보고되었지만 최근 더 많은 데이터에서 특히 선진국들에서는 COPD 유병률이 남성과 여성에서 거의 동일하다고 보고하였는데 이러한 변화는 담배 흡연 패턴의 변화와 연관되어 있을 것이다⁸. 논란이 있기는 하지만 일부 연구들은 여성들이 남성들보다 담배연기의 영향에 더 민감하게 반응하여 동일한 양의 흡연에 노출이 되었을 때 중증도가 더 높은 질병 발생으로 이어질 수 있다고 하였다⁹⁻¹¹. 이는 동물실험과 COPD 환자들의 검체 병리학적 소견에서도 흡연이 남성에게 비해 여성의 소기도 질환의 더 큰 변화에 영향을 미쳤다^{12,13}.

3) 폐 성장과 발달

폐기능은 20~30대의 성인 초기에 최대 성장에 이르고, 이후 서서히 감소하기 시작한다. 그러나 이 시기에 최대 성장의 정상적인 폐기능을 보여주는 경우도 있지만, 감소된 폐기능으로 최대 성장이 이루어지는 경우도 있다. Lange 등이 제시한 FEV₁의 변화 궤적(trajecory)을 보면 COPD 환자의 반은 정상 폐기능의 최대 성장을 보인 이들에게서, 나머지 반은 감소된 폐기능의 최대 성장을 보인 이들에게서 발생한다¹⁴. 이를 다시 보면, 정상 폐기능으로 최대 성장한 이들에게서 7% 그리고 감소된 폐기능의 최대 성장을 보인 이들 중 26%에서 COPD가 발생한다. 따라서 감소된 폐기능의 최대 성장을 보이는 이들은 향후 COPD 발생의 고위험군에 해당된다.

감소된 폐기능의 최대 성장이 발생하는 원인은 산전과 산후 요인으로 나뉘볼 수 있다. 산전 요인으로 산모의 흡연, 저체중아, 조산 등이 있으며, 산후 요인으로 호흡기 감염, 흡연, 대기 오염, 소아 천식 등이 있다.

유아기와 청소년기에 임신, 출생 및 노출 중에 발생하는 모든 요인들은 폐 성장에 영향을 미친다^{15,16}. 성인 초기에 최대 도달 폐 기능이 감소되어 있을 경우 COPD 발생의 위험인자를 갖게 된다. 따라서 임신과 유년기 동안 폐 성장에 영향을 미치는 모든 요인은 COPD의 발병 위험을 증가시킬 수 있다¹⁷. 대규모 연구와 메타 분석에서 출생 시 체중과 성인기에 FEV₁ 사이의 양의 상관 관계를 확인하였고, 유아기 폐 감염 또한 영향을 미치는 것으로 보고되었다.

성인기에 폐기능을 예측하는 데 흡연만큼이나 중요한 요소가 유아기 시절의 “위험요소”라고 불리는 요인들이 다. 가정 내 과밀 인원과 유아 호흡기 감염은 흡연과 더불어 폐기능 저하에 시너지 상호작용을 보여주었다¹⁸.

4) 대기 오염 노출

흡연은 COPD의 가장 흔한 위험 인자이며, 다른 종류의 담배들(파이프 담배, 시가, 물담배)과 마리주아 또한 COPD의 위험 요인이다^{19,21}. 간접 흡연을 포함한 환경 담배 연기(environmental tobacco smoke, ETS)는 폐 내 흡인되는 입자와 가스 양이 증가되면서 호흡기 증상을 증가시키고 COPD 발생에 영향을 미친다²². 임신 중 흡연은 태아에게 폐의 성장과 발달, 그리고 면역 체계 형성에 영향을 준다²³.

유기 및 무기 분진, 화학 물질 및 가스를 포함한 직업상 노출 또한 COPD의 주요 위험 요인이다²⁴. 단면적 관찰 연구에서는 작업장 먼지와 매연에 노출이 기도 기류 제한과 호흡기 증상과 관련이 있었고, 흉부컴퓨터단층 촬영 상 폐기종과 공기 걸림(air trapping) 소견이 더 많이 관찰되었다²⁵. 미국 국민건강영양조사 결과 COPD 발생의 직업상 노출은 기여분율이 19.2%였고, 비흡연자에서는 31.1%로 보고되었다²⁶.

연료나 난로에서 연소되는 나무, 동물의 배설물, 농작물 잔류물, 석탄은 매우 높은 실내 공기 오염을 야기할 수 있다²⁷. 요리하는 동안에 발생하는 실내 바이오매스에 노출되는 여성들은 COPD 발생에 취약해질 수 있다^{28,29}.

높은 수준의 도시 대기 오염은 기저질환으로 심장질환이나 폐질환을 가진 사람들에게 더 큰 해가 될 수 있다. COPD의 위험요인으로서의 대기 오염의 역할은 분명하지 않지만 흡연에 비해 성인의 경우 상대적으로 적은 것으로 보인다³⁰. 최근 중국에서 단면 연구 분석 결과, 미세먼지(PM_{2.5}/10)와 COPD 유병과의 연관성을 보고하였다³¹. 또한 대기 오염이 폐의 성숙과 발달에 큰 영향을 미친다는 증거가 있다. 어린이들을 대상으로 한 연구에 따르면 대기 이산화질소(NO₂)와 PM_{2.5}가 가장 높은 지역 사회의 어린이들은 NO₂와 PM_{2.5}가 가장 낮은 지역사회의 어린이들에 비해 폐 기능이 5배 이상 감소되어 있었다³². 또한, 대기 NO₂와 PM_{2.5} 농도의 감소는 폐 성장 저하의 위험을 줄여주었다³³. 그러나 단기간의 고농도 노출과 장기간의 저농도 노출의 상대적 영향은 아직 명확히 알려져 있지 않다.

5) 천식과 기도 과반응

천식은 만성 기류 제한과 COPD의 발달을 위한 위험인자일 수 있다. 기류 제한 질환에 대한 Tucson 역학 연구에서 천식이 있는 성인은 천식이 없는 성인에 비해 COPD 발생의 12배의 위험이 있다³⁴. 다른 종방향 코호트에 따르면 천식이 있는 환자들의 20%에서 비가역적인 기류 제한이 발생하였다³⁵. 천식이 있는 소아들의 폐 성장 및 폐기능 감소 추이를 살펴보면 성인 초기에 11%에서 COPD에 합당한 기류 제한을 보인다³⁶. 천식 비흡연자와 비천식 흡연자들의 만성 기류 제한의 병리학적 소견을 살펴보면 비록 감소된 폐기능이라는 공통점이 있지만 두 질환은 독립적 질환의 소견은 보이는데 임상에서 두 질환은 구별하는 것은 어렵다^{34,37,38}.

기도 과민반응은 천식의 임상적 진단 없이 존재할 수 있으며 COPD의 독립적 예측인자이며 일반인들에서 호흡계 사망을 증가시키고, 경미한 COPD를 가진 환자의 급속한 폐기능 감소의 위험 요인이기도 하다^{39,40}.

6) 만성 기관지염

Fletcher와 Peto는 만성 기관지염이 폐기능의 급속한 감소와 관련성이 없다고 보고하였지만, 이후 연구에서는 점액의 과다 분비는 FEV₁의 감소와의 연관성이 관찰되었고, 담배를 피우는 젊은 성인에서 만성 기관지염이 있으면 COPD 발생 가능성이 더 증가되었다. 만성 기관지염은 급성악화의 중증도와 빈도를 높이기도 한다⁴¹⁻⁴³.

7) 감염

소아기에 중증 호흡기 감염은 성인기에 감소된 폐기능과 호흡기 증상 발생과의 관련이 있다⁴⁴. 감염의 취약함은 COPD 급성악화 발생의 주요 요인이지만 COPD 발병 자체를 증가시킨다는 연관성은 명확하지 않다. 그러나 HIV 감염 환자는 HIV 비감염 환자에 비해 COPD 발병의 위험성이 높다고 보고되었다(11개의 연구에서 폴드 오즈비=1.14)⁴⁵. 결핵 감염은 COPD 발병의 위험요인이다⁴⁶.

3. 결론

COPD는 임상 및 분자(즉, 유전적) 위험인자 사이의 복잡한 상호작용에서 비롯된다. COPD에 대한 주요 위험 요인으로는 흡입 노출(예: 흡연), 기도 반응성 증가, 아토피 등이 있다. COPD에 대한 분자 위험요인에는 다양한 유전자 다형성, 항산화 관련 효소 기능장애, 금속단백질효소 이질조절장애, 과도한 엘라스타제를 일으키는 이상 등이 포함된다.

COPD 발생과 연관된 일부 임상적 위험 요인들은 개선을 통해 폐 기능 감소를 예방할 수 있다. 금연은 흡연자 중에서 폐기능 저하와 COPD 발생 위험을 줄이는 데 가장 중요하다. 미세먼지, 먼지, 가스, 증기 및 매연에 대한 환경적 노출을 방지하거나 줄이는 것도 COPD 예방에 도움이 될 것이다. 신체적 활동이 폐 기능 저하를 완화시킬 수 있지만 추가 연구가 필요하다.

References

1. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
2. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013;1:543-50.
3. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
4. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
5. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
6. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis. *Clin Genet* 2019;95:53-62.
7. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015;70:482-9.
8. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:597-611.
9. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
10. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010;36:1034-41.
11. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
12. Martinez FJ, Curtis JL, Scirba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:243-52.
13. Tam A, Churg A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:825-34.
14. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
15. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
16. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.
17. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
18. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1021-30.
19. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
20. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
21. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung

- disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
22. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751-7.
 23. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
 24. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:557-65.
 25. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:756-62.
 26. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
 27. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
 28. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
 29. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001621.
 30. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
 31. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017;72:788-95.
 32. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
 33. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905-13.
 34. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
 35. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
 36. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.
 37. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
 38. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:429-38.
 39. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-7.
 40. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.

41. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
42. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
43. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011;140:626-33.
44. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
45. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6:e193-e202.
46. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.