

II 조기 COPD 진단과 평가

엄수정

동아대학교 의과대학 내과학교실

Chronic obstructive pulmonary disease is frequently undiagnosed. The U.S. Preventive Services Task Force recommends against routine screening of asymptomatic individuals with spirometry. However, case finding strategy is encouraged instead. Questionnaires to identify at risk individuals are feasible and mostly available method. In addition to questionnaire, simple instruments reflecting lung function such as peak flow or COPD-6 are commonly used. There is an attempt to identify a group of individuals who could progress to COPD so that better understand mechanisms of disease development and where disease-modifying interventions are most likely to be successful. An operational definition of the group, early COPD, has recently been proposed. Assessment methods of early COPD are developing area. The symptom of chronic bronchitis in the absence of air flow limitation can be a marker of early disease. New parameters of spirometry and Forced Oscillation Technique / Impulse Oscillometry System are promising tool for early recognition of small airway disease in the absence of conventional air flow limitation. Computed tomography is good assessment tool for detecting early changes of emphysema and small airway disease.

Key Words: Early COPD, Case finding, Airflow limitation, Spirometry, Chest computed tomography

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.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: +82-51-240-5852, E-mail: sjum@dau.ac.kr

1. 서론

COPD는 치료가 되지 않는 질병으로 알려져 왔으나 최근에는 치료 가능하고 예방 가능한 질환으로 개념이 변화하였다. 특히 경증 질환자 즉 GOLD 1, 2 단계(GOLD stage 1, 2) 환자들에 대한 대규모 무작위 대조군 연구결과 폐기능 향상 효과와 악화 예방 효과를 입증함으로써 COPD를 조기에 진단하고 치료하면 기류제한의 진행을 막을 수 있을 것이라고 생각된다¹. 따라서 조기 COPD 라는 개념에 대한 관심이 증가하고 있다. 최근 연구 결과를 통해 조기 COPD의 정의 및 진단, 평가에 대해서 고찰하고자 한다.

2. 조기 COPD의 정의

COPD는 진행성 질환 즉 폐기능이 지속적으로 감소하는 질환으로 여겨져 왔고 질환이 진행할수록 경과가 나빠진다고 알려져 왔다². 따라서 약물 치료에 대한 연구 등은 중등도 이상의 환자에 집중되어 있었다. 그러나 대규모 코호트 연구들이 진행되면서 COPD 경과에 대한 개념 변화가 생겼다. ECLIPSE 코호트 연구에서 COPD

Table 1. Components of operational definition of early COPD

Required	One or more of the following:
<50 yr of age	FEV ₁ /FVC less than lower limit of normal
≥10 pack-years smoking history	Compatible computed tomography abnormalities (visual emphysema, air trapping or bronchial thickening graded mild or worse)
	Evidence of accelerated FEV ₁ decline (≥60 ml/yr)

Exclusion criteria include other known chronic lung diseases, including interstitial lung diseases, but not asthma (This table is cited from reference 5).

경과를 보고하였는데 폐기능이 감소하는 환자도 있지만 폐기능이 감소하지 않거나 오히려 좋아지는 환자도 약 40%에 이른다고 하였고 BODE 등 다른 COPD 코호트 연구에서도 유사한 결과를 보고하였다³. Tantucci와 Modina가 보고한 메타 분석에 의하면 COPD는 초기단계인 1, 2단계에서 감소 속도가 가장 빠르다고 하여 특히 조기 발견과 조기 치료가 중요하다⁴.

조기 COPD에는 크게 두 가지 개념이 있다. 첫번째는 경증 COPD (GOLD stage 1, 2) 환자들로 질환은 있으나 증상이 경미하거나 진단의 기회가 없었던 환자들이다. 두 번째, 현재 COPD 진단기준인 기류제한(FEV₁/FVC < 0.7)은 없지만 만성 기관지염 증상이 있거나, 영상, 폐기능 등의 이상이 동반된 경우, 혹은 폐기능 감소 속도가 빨라서 COPD로 진행할 위험성이 있는 COPD 전단계 환자군이다. COPD의 예방과 치료에 대한 근본적이고 획기적인 패러다임의 변화는 이런 환자들을 대상으로 접근해야 가능할 것으로 기대되고 있다. 그러나 이 분야의 정의에 대해서 연구자들 간의 의견이 서로 다른 상황이며 조기 COPD라는 용어 내에 여러 가지 개념이 혼재하고 있다. Martinez 등은 이런 문제를 인식하고 COPD 위험군인 조기 COPD에 대한 통일된 개념을 제안하였다 (Table 1)⁵.

3. COPD 조기 진단

COPD는 진단되지 않고 간과되기 쉬운 질환이다. 대부분 고령의 흡연 환자이므로 COPD 증상을 흡연의 결과로 당연하게 받아들이기 때문이다. 또한 나이가 들고 질환이 진행함에 따라 활동 능력이 감소하므로 호흡관련 증상을 인지하지 못하는 경우도 많다. 결과적으로 대부분의 환자가 진단되지 않고 있다. 가장 효과적인 방법은 선별검사일 것이지만 모든 인구에 대한 선별검사는 비용 효과 면에서 유용성을 입증하기 힘들고 연구도 거의 없는 상태이므로 권고하지 않는다. 하지만 위험군을 적극적으로 조기 발견하여 치료하는 것은 권고하고 있다.

위험군을 조기 발견하기 위해서는 일차 진료의의 역할이 매우 크지만 이들은 대개 COPD 질환에 대한 관심이 적고 전문성이 부족하여 진단에 어려움을 겪게 된다. Di Marco 등은 COPD 조기 발견 확대를 위한 방법에 대하여 호흡기 전문의를 대상으로 설문 조사하여 보고하였는데 호흡기 전문의들은 COPD 조기 발견이 중요하다고 인식하고 있었고 조기 발견을 위한 일차 진료의의 역할로는 선별 설문조사 혹은 간단한 폐기능 검사도구를 이용하여 COPD 의심 환자를 진단하고 이를 전문의에게 의뢰하는 방법이 가장 적절할 것으로 제시하였다⁶. 한편, 우선적으로 치료를 요하며 치료의 효과가 가장 클 것으로 예상되는 악화 위험군을 일차 의료기관에서 간단하게 선별할 수 있는 설문 지표를 개발한 연구도 있다. Martinez 등이 제시한 설문표는 기존의 여러 연구에서 제시한 호흡기 증상 외에 지난 일 년간의 악화 병력을 설문에 포함하고 악화에 가중 점수를 부과하였다 (Table 2). 연구에서 정의한 악화 위험군은 FEV₁ 60% 이하 혹은 전년도 1회 이상의 악화가 있는 COPD 환자이고 대조군은 악화가 없으며 FEV₁이 60% 초과하는 그룹이다. 최고 호기 기류(peak expiratory flow)와 설문을 병합한 경우 악화 위험군 진단의 민감도는 89%, 특이도는 78.1%에 이른다고 보고하였다⁷.

일차 진료의에 의한 조기 발견을 격려하는 방법 외에 다른 질환으로 진료받는 환자들에게 폐기능 검사를

Table 2. CAPTURE (chronic obstructive pulmonary disease assessment in primary care to identify undiagnosed respiratory disease and exacerbation risk) questionnaire (This table is cited from reference 7)

Please answer each question	No	Yes
1. Have you ever lived or worked in a place with dirty or polluted air, smoke, second-hand smoke, or dust?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Does your breathing change with seasons, weather, or air quality?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Does your breathing make it difficult to do things such as carry heavy loads, shovel dirt or snow, jog, play tennis, or swim?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Compared to others your age, do you tire easily?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	1 2 or more
5. In the past 12 months, how many times did you miss work, school, or other activities due to a cold, bronchitis, or pneumonia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

적극적으로 시행하여 조기 진단율을 높이고자 하는 방법도 있다. 대표적인 것이 수술 전 평가이며, Choi 등이 발표한 국내 연구에 의하면 전체 술 전 평가 환자 중 15.6%가 COPD 환자였으나 이들 중 이미 진단받은 이들은 5.5%에 불과하였다⁸.

4. 조기 COPD 평가

현재의 COPD 진단 기준에 속하지 않지만 COPD 전단계인 환자를 조기 진단하기 위한 다양한 검사법이 연구되고 있다. 크게 세가지 분야인데 증상, 폐기능 그리고 영상이다. 가장 오래 전부터 연구된 것은 만성 기관지염으로 증상은 있으나 기류제한이 없는($FEV_1/FVC \geq 0.7$) 그룹이다. 이들이 모두 COPD로 진행하지는 않는다는 것과 진단된 COPD 환자 중 기관지염이 없었던 환자도 상당 부분이라는 것이 이미 알려져 있으며 따라서 이들이 COPD 위험군인지에 대해서는 논란이 있어 왔다. 최근 통계적 선택 오차를 최소화하기 위해서 영국 일정 지역에 거주하는 동일 연령의 인구를 대상으로 한 장기간의 코호트 연구결과가 발표되었다. 이 연구에서 만성 기관지염 증상은 흡연 여부에 크게 영향을 받는다는 것이 다시 한번 입증되었다. 하지만 만성 기관지염이 흡연자 중에서도 특히 중년에 나타나는 경우, 비흡연자에게 나타나는 경우, 여러 번 보고되어 장기간 지속되었을 것으로 예상되는 환자에서 COPD 진행 위험성이 높은 것으로 나타나 기관지염 증상이 있으나 폐기능이 정상인 그룹에 대한 관심이 증가하고 있다⁹.

폐기능 검사에 대한 연구도 활발하다. 기류제한은 없으나 FEV_1 이 80% 미만인 환자들이 있는데 이들을 PRISm (preserved ratio impaired spirometry)으로 명명하였으며 이들이 조기 COPD인지에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 한편 현재의 폐활량 검사법을 개선시켜서 기류제한은 없어도($FEV_1/FVC \geq 0.7$) 이미 진행되고 있는 소기도 질환을 진단하고자 하는 시도가 있다. Bhatt 등은 폐활량 검사의 용적 시간 곡선에서 시간에 따른 용적 증가 속도를 측정한 “PARAMETER D”라는 지표를 개발하였는데 Parameter D는 기류제한이 없지만 영상에서 이미 기능적 소기도 질환이 진행된 환자의 결과와 높은 일치도를 나타내 COPD 조기 발견 가능성을 보여주었다¹⁰. 같은 그룹에서 용적 기류곡선을 이용한 peak index라는 지표도 개발되었는데 parameter D와 마찬가지로 기류제한이 없는 환자에서 소기도 질환을 조기에 발견할 수 있다고 보고하였다¹¹.

Harvey 등은 폐활량 검사 결과가 정상인 1,500여명의 흡연자를 대상으로 폐확산능이 감소된 군과 정상인 군으로 나누어서 4년간 관찰한 결과를 발표하였다. 양 군 간에 호흡기 증상이나 흉부 CT의 폐기종 소견 등은 유의한 차이가 없었으나 폐 확산능이 감소되어 있던 군에서 4년 후 COPD로 진단된 환자가 많았다(22% vs 3%)¹².

음파 진동을 이용하여 소기도 저항을 측정할 수 있는 forced oscillation technique/impulse oscillometry sys-

tem은 폐활량 검사보다 조기에 소기도 이상을 발견할 수 있고 검사 방법이 까다롭지 않아서 노인에게도 쉽게 적용 가능한 유용한 검사법이다. 아직 표준화되어 있지 않고 해석이 까다롭다는 점이 단점이지만 이를 극복하면 폐활량 검사법을 대신하여 조기 COPD 진단에 유용할 것으로 기대된다.

흉부 CT 촬영 기법 및 분석 기법이 발달하면서 기류제한 소견이 없는 흡연자 중에서 폐기종의 유무 및 중증도를 계산할 수 있고 소기도 벽의 두께 측정을 통한 소기도 질환 진단이 가능해졌다. 또한 흡기와 호기 시에 얻은 폐영상상을 분석하여 폐기종과 기류 저류 소견(air trapping)을 구분할 수 있고 이를 통해 기능적 소기도 질환의 정도를 파악할 수 있다. 이렇게 계산된 기능적 소기도 질환은 폐기능 감소 속도와 연관이 있다고 보고되기도 하였다¹³. 최근 COPD Gene 코호트 연구에서는 분석기법 없이 정성적 방법 즉 visual estimation으로 평가한 폐기종 소견이 사망률과 연관있다고 보고한 바 있어 흉부 CT는 유용한 검사법으로 주목받고 있다¹⁴.

5. 요약 및 결론

조기 COPD 진단과 평가는 COPD 질환의 예후를 바꾸기 위한 중요한 과제이다. 진단되지 않고 있는 경증 환자들을 조기 발견하여 금연을 비롯한 약물 치료를 제공하는 것은 환자의 증상을 완화시킬 뿐만 아니라 예후를 향상시킬 수 있다. 또한 기류제한이 없는 흡연자 혹은 비흡연자들을 대상으로 COPD 진행가능성이 높은 지표를 찾고자 하는 노력이 지속되고 있다. 이들에 대한 진단과 평가는 만성 기관지염 증상, 폐기능 검사의 새로운 지표들 및 음파 진단법, 흉부 CT를 이용한 폐기종 및 소기도 질환 진단 등을 통해 이루어지고 있으며 향후 임상 적용 가능성이 높을 것으로 기대된다.

References

1. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.
2. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
3. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
4. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
5. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1540-51.
6. Di Marco F, Balbo P, de Blasio F, Cardaci V, Crimi N, Girbino G, et al. Early management of COPD: where are we now and where do we go from here? A Delphi consensus project. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:353-60.
7. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, Malley KG, Bacci ED, Barr RG, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:748-56.
8. Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Prevalence and global initiative for chronic obstructive lung disease group distribution of chronic obstructive pulmonary disease detected by preoperative pulmonary function test. *PLoS One* 2015;10:e0115787.
9. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:662-72.
10. Bhatt SP, Bhakta NR, Wilson CG, Cooper CB, Barjaktarevic I, Bodduluri S, et al. New spirometry indices for detecting mild airflow obstruction. *Sci Rep* 2018;8:17484.
11. Bhatt SP, Bodduluri S, Raghav V, Bhakta NR, Wilson CG, Kim YI, et al. The peak index: spirometry metric for airflow obstruction severity and heterogeneity. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:982-9.

12. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015;46:1589-97.
13. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:178-84.
14. Lynch DA, Moore CM, Wilson C, Nevrekar D, Jennermann T, Humphries SM, et al. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPDGene study. *Radiology* 2018;288:859-66.