

**Does Earlier Intervention Have Better Outcomes in COPD?**

강지은, 이재승

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the major health problems worldwide and a treatment strategy to prevent or slow down disease progression is highly needed. This review discusses the current evidence for early intervention in COPD. Smoking cessation is the most effective intervention for altering the natural course of COPD. It has been shown to reduce the lung function decline rate as well as mortality. On the contrary, no studies have confirmed the same effect with pharmacotherapy. Few post-hoc and subgroup analyses showed potential benefits of bronchodilator treatment, but only limited evidence exists. Further studies are required to advocate early pharmacotherapy in COPD.

Key Words: COPD, Early intervention, Smoking cessation, Bronchodilator

Corresponding author: Jae Seung Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3994, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: jsdoc1186@daum.net

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 사망의 주된 원인 중 하나이며¹ 인구 고령화로 인해 유병률 또한 계속 증가할 것으로 생각된다². 대개의 만성 질환은 조기에 진단하고 적절한 조치를 취해 질병의 악화와 합병증을 예방하는 것이 치료의 핵심이다. 그렇지만 COPD는 여전히 진단과 치료를 받고 있는 환자의 비율이 낮은 질환으로^{3,5} 기침, 객담과 같은 호흡기 증상이 발생해도 흡연에 의한 변화로 간과하고 적절한 진단과 치료를 받지 않는 환자가 많다^{6,7}. COPD는 진단 수년 전부터 서서히 진행하여 질병 초기부터 생리학적 변화를 동반한다⁸⁻¹¹. 질병의 발생 전 혹은 초기에 적극적인 치료를 통해 질병으로의 이환과 진행을 예방할 수 있다면 COPD로 인한 사회 경제적 부담을 줄일 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 하지만 현재 COPD의 치료는 질병의 자연 경과를 고려하는 접근법보다는 증상과 악화를 바탕으로 결정되고 있다¹. 본 중설에서는 초기에 적극적인 치료가 실제로 환자의 예후를 개선시키는지 COPD의 조기 중재에 대한 현재까지의 근거들에 대해 다루고자 한다.

2. 조기 중재의 필요성

비록 개인차가 있기는 하지만 COPD 환자는 정상인에 비해 폐기능이 빨리 감소한다는 특징을 가지고 있다¹². Fletcher와 Peto가 제시한 COPD 자연 경과 모델에 따르면 폐기능은 시간이 지남에 따라 감소 속도가 더 빨라지는 것으로 나타나지만¹³, 최근 연구들에 의하면 오히려 질병 초기에 폐기능이 더 빨리 감소하는 것으로 밝혀졌

다^{14,16}. Tantucci와 Modina의 보고에 의하면¹⁵ 연간 1초간 노력성 폐활량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 감소 속도는 중등증(moderate) COPD에서 47~79 mL/year로, 중증(56~59 mL/year)이나 고도중증(<35 mL/year) 환자의 감소 속도에 비해 더 컸다. 이러한 폐기능 감소 속도를 고려하면 중증 COPD로 진행하기 전 조기에 적극적인 중재를 통해 폐기능 감소를 예방하는 것이 중요할 것이다.

한편 경증 기류 제한을 보이는 초기 COPD 환자에서도 호흡기 증상으로 삶의 질 저하와^{17,18} 운동 능력 저하가 동반될 수 있다는 것이 알려져 있다^{19,20}. 기류 제한이 경증-중등증으로 심하지 않은 환자에서도 호흡기 증상이 동반되는 경우에는 사망률이 증가함이 보고되었다^{21,22}. 뿐만 아니라 유의한 기류 제한이 없음에도 불구하고 (FEV₁/forced vital capacity > 0.7) COPD와 비슷한 호흡기 증상과 악화가 발생할 수 있다는 것 역시 알려져 있다. Woodruff 등은 흡연력이 있으나 폐기능 검사에서 COPD의 진단기준에는 해당하지 않는 현 흡연자와 과거 흡연자 중 약 50%가 만성 호흡기 증상을 동반하는 것을 보여주었다²³. 호흡기 증상이 있는 경우에는 악화의 위험이 더 높고 운동 능력 역시 감소하는 것으로 나타났다. 고해상도 CT에서는 기관지벽 두께가 증가되어 있어 COPD로 진단되지 않았음에도 불구하고 이미 병리학적 변화가 발생하고 있다는 것을 간접적으로 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 명백한 COPD 진단으로 진행하기 전, 그리고 심각한 병태생리학적 변화가 진행하기 전에 경과를 바꾸기 위한 조기 중재가 필요함을 시사한다.

3. COPD 치료와 조기 중재 관련 현재까지의 근거

1) 금연

흡연은 COPD 발생의 가장 주된 원인일 뿐 아니라 지속적인 폐기능 감소를 유발하여 COPD의 중증도를 악화시키는 위험인자이다¹. 금연은 COPD 질병 경과를 바꿀 수 있는 유일한 방법이다^{1,24}. Lung Health Study²⁵에서는 금연을 하게 되면 흡연을 지속하는 환자에 비해 폐기능 감소 속도가 절반으로 감소하는 것을 보여주었고, 특히 금연의 시기가 빠를수록 폐기능 감소 속도를 빨리 역전시킬 수 있는 것이 알려져 있다²⁶. 따라서 금연은 COPD 예방을 위해서 뿐만 아니라 이미 COPD가 진단된 환자에서도 강조되어야 하는 핵심 치료이다.

2) 약물 치료

금연과 달리 약물 치료를 통해 COPD의 진행을 막거나 진행 속도를 늦추는 것에 대한 확실한 근거는 아직까지 미약하다. COPD 진행을 대변하는 지표로서 FEV₁ 감소 속도에 대한 흡입제의 효과는 COPD 연구의 오랜 관심사였다. 초기 연구들은 흡입 스테로이드제가 COPD 예후 개선에 도움이 되는지 알아보려고 하였지만 유의한 결과를 얻지는 못하였다²⁷⁻²⁹. EUROSCOP study²⁷와 Copenhagen City Heart study²⁸는 inhaled budesonide가 폐기능 감소 속도를 줄일 수 있는지 분석하였지만 위약과 비교하여 유의한 차이를 밝히지 못하였다. 이후에도 여러 임상 시험에서 폐기능 감소에 대한 약제의 효과를 알아보았는데, TORCH study는 COPD 환자에서 salmeterol/fluticasone의 효과를 분석한 대규모 장기 임상 시험이었다³⁰. 이 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 salmeterol/fluticasone 치료가 위약 대비 사망이 감소하는 경향을 보여주었다. 더불어 사후분석으로 salmeterol, fluticasone, salmeterol/fluticasone 치료에 따른 FEV₁ 감소 속도에 관련한 내용이 발표되었고, 세 가지 약제 모두 위약 대비 FEV₁ 감소 속도를 줄여주었으며 그 중에서도 복합제의 FEV₁ 감소 속도가 가장 낮은 것으로 나타났다³¹. 또 다른 대규모 연구인 UPLIFT는 tiotropium이 COPD 환자에게 미치는 영향을 알아보려고 한 임상 시험이었다³². 연구 결과 tiotropium이 위약과 비교하여 FEV₁ 감소를 유의하게 줄여주는 못하는 것으로 나타났다. 하위그룹 분석으로 중등증 COPD 환자만을 대상으로 분석한 결과에서는 tiotropium을 투여한 환자에서 연간 FEV₁ 감소 속도가 대조군에 비해 유의하게 낮았다(43 vs. 49 mL/year)³³. SUMMIT study에서도 이차 평가 항목으로 FEV₁ 감소 속도를 분석하였다. 중등증 COPD 환자를 대상으로 했던 이 연구에서는 fluticasone/vilanterol과 fluticasone 흡입제가 위약과 비교하여 연간 FEV₁ 감소 속도를 유의하게 줄여주는 것으로 보고하였다³⁴. 이러한 결과는 흡입제 치료가 폐기능 감소 속도를 늦추어 COPD 진행을 지연시킬 수 있다는 근거로 간주할

수 있기는 하지만, 이 결과들은 COPD 환자에서 조기에 약물 치료를 시작하는 것이 질병의 진행을 늦추는지 알아보기 위해 설계된 연구의 직접적인 결과가 아니라는 점을 고려해서 해석해야 한다. FEV₁ 감소 속도에 대한 영향은 사후분석, 하위그룹분석, 이차 평가 항목 등으로만 확인되었고, 또한 폐기능 감소가 개선된 정도 역시 통계적으로 유의하기는 하였지만 위약과 비교하여 임상적으로 큰 의미가 있을 정도의 수치는 아니었다는 점이 한계로 남아있다³⁵. 따라서 아직까지는 폐기능 감소를 역전시키거나 유의하게 지연시키는 약물 치료에 대한 확실한 근거는 부족하다고 생각된다.

초기 COPD 환자에서 적극적인 약물 치료를 통해 장기적인 질병의 경과를 바꿀 수 있는지, 즉 약물 치료를 조기에 시행하는 것이 늦게 시작하는 것보다 환자 예후를 개선시키는데 대해서도 근거가 분명하지 않다. 많은 임상 시험이 중등증 이상의 COPD 환자를 대상으로 진행되었기 때문에, 특히 기류 제한이 심하지 않은 경증 환자에서 약물 치료의 효과에 대한 연구는 그 수가 많지 않다. 최근 초기 COPD 환자에서 tiotropium 투여를 위약과 비교한 결과가 발표되었다³⁶. 이 연구는 경증-중등증 COPD 환자를 대상으로 하였는데, tiotropium을 투여 받은 환자는 위약 대비 기관지확장제 투여 후 FEV₁의 연간 감소 속도가 유의하게 감소하였고 (29 vs. 51 mL/year) 급성 악화의 발생도 유의하게 낮았다. 이러한 결과는 약물 치료를 통한 조기 중재가 질병의 경과를 호전시킬 수 있다는 가능성을 제시한다. 하지만 이 효과가 tiotropium 외 다른 약물에도 적용되는지에 대해서는 연구가 부족하다. 최근 널리 사용되고 있는 이중 기관지확장제는 단일 기관지확장제에 비해 폐기능과 증상, 삶의 질 개선에 있어 대체로 우월한 결과를 보여주었는데³⁷⁻³⁹, 이러한 약제를 초기 COPD 환자에게 적극적으로 사용하는 것이 장기 예후 개선에 도움이 되는지에 대해서도 추가적인 연구가 필요하겠다.

현재 Global Initiative for COPD에서는 폐기능과 무관하게 환자의 증상과 악화를 바탕으로 한 치료 가이드라인을 제시하고 있어 약물 치료를 통해 COPD 발병을 예방하고 진행을 늦추는 데에는 한계가 있다. 또한 COPD 진단 기준에 맞지 않지만 호흡기 증상이 있는 환자들의 치료 가이드라인 역시 분명하지 않다는 점도 앞으로 해결해야 할 숙제이다.

4. 결론

COPD 환자에서 조기 중재를 통해 질병의 진행 속도를 늦추고 자연 경과를 바꿀 수 있다면 가장 이상적인 치료일 것이다. 금연은 COPD 발생과 진행을 예방할 수 있는 가장 효과적인 치료로, 금연을 빨리 할수록 폐기능 감소를 막을 수 있다. 반면 여러 대규모 임상 시험에서 흡입제의 효과를 분석하였으나 약물 치료는 아직까지 폐기능의 악화 속도를 뚜렷하게 감소시킨다는 근거가 부족하고, 조기에 치료를 시작하는 것이 예후를 개선시킨다는 근거도 분명하지 않다. 그렇지만 일부 연구에서는 흡입제 투여가 FEV₁ 감소 속도를 완화시켰다는 결과를 보여주었고, 또한 경증 COPD에서 tiotropium을 투여하였을 때 폐기능 감소 속도가 줄어들었다는 보고도 있어 약물 치료를 통한 조기 중재가 질병의 경과를 호전시킬 수 있다는 가능성을 제시하였다. 조기 중재를 통한 예후 개선의 근거 마련을 위해서는 추가적인 연구가 더 필요하겠다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 7]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
2. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
4. Damarla M, Celli BR, Mullerova HX, Pinto-Plata VM. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients

- hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Respir Care* 2006;51:1120-4.
5. Make B, Dutro MP, Paulose-Ram R, Marton JP, Mapel DW. Undertreatment of COPD: a retrospective analysis of US managed care and Medicare patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:1-9.
 6. Barnett M. Chronic obstructive pulmonary disease: a phenomenological study of patients' experiences. *J Clin Nurs* 2005;14:805-12.
 7. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799-805.
 8. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
 9. Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD* 2010;7:428-37.
 10. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
 11. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
 12. 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.
 13. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
 14. 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.
 15. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
 16. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí 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.
 17. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:372-7.
 18. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
 19. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622-9.
 20. O'Donnell DE, Maltais F, Porszasz J, Webb KA, Albers FC, Deng Q, et al. The continuum of physiological impairment during treadmill walking in patients with mild-to-moderate COPD: patient characterization phase of a randomized clinical trial. *PLoS One* 2014;9:e96574.
 21. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003;58:388-93.
 22. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Löfdahl CG. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005;6:98.
 23. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016;374:1811-21.
 24. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
 25. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.

26. 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.
27. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
28. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
29. Lung Health Study Research Group, Wise R, Connett J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
30. 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.
31. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
32. 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.
33. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
34. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:47-55.
35. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 2015;385:1778-88.
36. 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.
37. 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.
38. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
39. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.