

## V Non Obstructive Pulmonary Disease

엄수정

동아대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

The presence of airflow obstruction assessed with spirometry has been required to diagnose chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, current or former smokers frequently complain of respiratory symptoms such as cough, sputum, and dyspnea although they do not meet the current criteria for COPD. Moreover, they may have symptom exacerbations, physical activity limitation, and evidence of airway disease. In real clinical practice, large numbers of symptomatic smokers who have preserved lung function are being diagnosed with COPD and treated like classic COPD patients. Symptomatic and functional respiratory impairments in these patients are comparable to those in mild COPD patients with airflow obstruction. Respiratory impairments in these patients are associated with computed tomography defined airway wall thickening or functional airway abnormality. More research is needed to define non obstructive pulmonary disease and treat these kinds of patients properly.

Key Words: Respiratory symptoms, Normal lung function, High Resolution Computed Tomography

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.D.

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: sjum@dau.ac.kr

### 1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 기류제한(airflow limitation)이 지속되는 질환으로 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)에서는 기관지 확장제 흡입 후 노력성폐활량(FVC)과 1초간 노력성호기량(FEV<sub>1</sub>)을 측정하고 FEV<sub>1</sub>/FVC가 0.7 미만일 경우라고 정의하였다<sup>1</sup>. 기류제한의 존재는 COPD 진단의 가장 중요한 요소로 흡연력이 있더라도 폐기능 검사 후 기류제한이 없을 경우 증상 여부와 관계없이 질병이 아닌 것으로 여겨져 왔다. 하지만 실제 진료현장에서는 기류제한이 뚜렷하지 않은 흡연자들에서도 기침, 객담, 호흡곤란 등 COPD를 시사하는 증상을 호소하는 경우가 많다. 11년간 진행된 SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults) 코호트 연구에 의하면 COPD의 임상적 특징 중의 하나인 만성 기관지염은 기류제한이 없는 환자에서도 흔히 관찰되었고, 삶의 질을 악화시키며 향후 기류제한 발생의 예측 인자였다<sup>2</sup>. COPD는 유병률이 높고 치료가 어려운 질환으로 사회 경제적 부담 또한 줄지 않고 있다. 따라서 COPD 환자의 조기 진단과 더불어 뚜렷한 기류제한은 없으나 흡연력과 호흡기 증상이 있는 집단에 대한 관심이 증가되고 있다. 본 고찰에서는 이들의 임상 양상과 폐기능 검사 및 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)의 역할에 대해 최근 발표된 대규모 코호트 연구 결과를 중심으로 기술하고자 한다.

## 2. 배경과 개념

흡연력이 있는 장년, 노년층에서 기침, 호흡곤란, 운동능력 저하 등은 종종 노화 과정으로 여겨 간과하는 경우가 많고, 이러한 증상이 향후 기류제한과 관련된 호흡기질환 발생에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 않다. 금연은 호흡기 증상을 호전시키고 폐기능 감소속도를 완화시키지만 금연 후에도 기존 흡연의 영향은 없어지지 않으며 폐기능 감소가 지속된다<sup>3</sup>. 따라서 흡연 중이거나 과거 흡연력이 있는 사람들은 비흡연자에 비해 COPD로 발전할 가능성이 높다. 이들은 2001년 GOLD에 의해 GOLD 0이라고 명명되기도 하였는데 FEV<sub>1</sub>/FVC가 0.7 이상으로 기류제한은 없으나 기침, 객담이 연속된 2년간 3개월 이상 지속되는 만성 기관지염 혹은 만성 객담 증상이 있는 환자군으로 정의하였다<sup>4</sup>. GOLD 0은 향후 GOLD 1로 발전할 가능성이 있다는 의미로 위험 그룹을 표현하지만 이후 나온 연구에서 이들이 COPD로 발전하는데 대한 근거가 부족하여 2006년부터 GOLD 0은 폐기되었다. 하지만 최근 기침, 객담 등 호흡기 증상뿐만 아니라(과거 GOLD 0의 개념) 전신 상태를 반영하는 다양한 척도를 이용해서 증상의 개념을 확장했을 때 예후나 임상 양상이 다소 과거와 다른 결과를 보이는 대규모 코호트 연구결과들이 발표되고 있다.

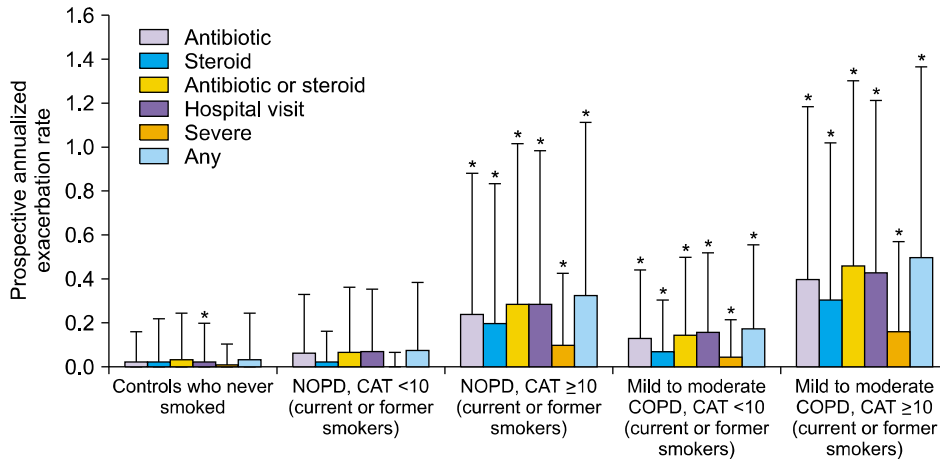
COPD 환자에서는 기류제한에 따른 호흡기 증상뿐만 아니라, 폐외 동반 질환 및 증상이 흔히 관찰되며 환자의 예후를 결정하는 중요한 요소이다. COPD 환자 중 기류제한이 경증인 환자뿐 아니라 정상범위의 하한치, 즉 아직 기류제한이 발생하지 않은 환자에서도 심혈관 질환 발생의 위험도가 증가한다고 보고된 바 있다<sup>5</sup>. 따라서 흡연 중이거나 과거 흡연력이 있고 폐기능 검사에서 폐기능이 유지되는 집단에 대한 임상 연구가 필요하다. 본 고찰에서는 이들 환자군을 non-obstructive pulmonary disease (NOPD)로 표기하겠다. 참고로 폐기능 정상은 1) 기관지 확장제 흡입 후 FEV<sub>1</sub>/FVC가 0.7 이상이며 2) FEV<sub>1</sub>이 80% 이상이거나 정상의 하한치 혹은 FVC가 정상의 하한치 이상인 것으로 정의 할 수 있다<sup>6,7</sup>.

## 3. 임상적 특징

최근 폐기능이 정상이면서 COPD와 유사한 증상이 있는 집단에 대한 대규모 코호트연구 결과가 발표되었다<sup>6,8</sup>. SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD study) 관찰연구에서는 흡연력이 없고 폐질환이 없으며 폐기능이 정상인 대조군, 흡연력이 있고 폐기능이 유지되는 군(NOPD), 흡연력이 있고 GOLD I~II에 해당하는 경중-중등증 COPD군 세 그룹으로 나누어 분석한 결과를 발표하였다<sup>6</sup>. 호흡기 증상 여부는 COPD assessment test (CAT) 점수로 평가하였고 10점 이상이면 증상이 있다고 판단하였다. 이 연구에서 NOPD군 중 50%에서 증상이 있었으며 이것은 비흡연 대조군의 증상 비율 16%에 비해 훨씬 높은 비율이었고, 경중-중등증 COPD군(FEV<sub>1</sub> ≥ 50%)의 65%보다 약간 낮은 정도였다. 특히 NOPD군의 43%는 의사에게 COPD로 진단 받은 적이 있었다. CAT 10점 이상인 NOPD군은 CAT 10점 미만인 경중-중등증 COPD군과 비교하면 여성이 많고 나이가 약간 적었다. 체질량 지수와 현재 흡연자의 비율이 높았고 호흡기 증상이나 천명음의 비율도 높았으며 천식으로 진단받은 비율도 의미 있게 높았다. 특히 CAT 10점 이상인 NOPD군의 연간 악화 발생률은 CAT 10점 미만인 경중-중등증 COPD군보다 훨씬 높았고(Figure 1) 6분 보행거리도 의미 있게 적어 NOPD 및 조기 COPD 환자에서 폐기능 감소 여부보다 증상 유무와 정도가 환자 상태와 예후를 잘 예측할 수 있다는 것을 시사하였다.

동일 코호트군을 이용한 다른 연구에서는 비흡연자와 NOPD 집단을 미리 정의한 호흡기 손상(만성 기관지염, modified medical research council [mMRC] 점수 ≥ 2 이상의 호흡곤란, 6분 보행거리 < 350 m, St. George's respiratory questionnaire [SGRQ] 점수 ≥ 25, 연구 전년도 악화 병력) 유무로 나누어 분석하였다<sup>8</sup>. 호흡기 손상이 한 개라도 있는 군에서 여성의 비율이 높고 흡연 비율도 훨씬 높았으며 흡연을 지속중인 환자의 비율도 높게 나타났다. 호흡기 손상군에서 FEV<sub>1</sub>이 낮았지만 정상 범위에 있었다. 그 외 고혈압, 위-식도 역류 질환, 우울증, 천식, 당뇨병, 심장 질환, 말초혈관 질환의 비율이 의미 있게 증가되어 있었다.

COPDGene 코호트연구에서는 GOLD 0 (FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0.7, FEV<sub>1</sub> ≥ 80%)군, GOLD I군, 비흡연자를 비교하였다<sup>7</sup>.



**Figure 1.** Prevalence of Symptoms and Risk of Respiratory Exacerbations, according to Study Group (Taken from Woodruff PG, et al. NEJM 2016;374:1811-21<sup>6</sup>). Prospective respiratory exacerbations were defined as respiratory events that were treated with antibiotics or oral glucocorticoids, those associated with health care utilization (office visit, emergency department visit, or hospitalization), those that were considered to be severe exacerbations (i.e., that led to an emergency department visit or hospitalization), or any exacerbation (any of the above). \*p<0,05, NOPD: current or former smokers with preserved lung function.

GOLD 0군은 여성의 비율이 높고 현재 흡연자 비율, 체질량지수가 GOLD I군보다 높았다. 만성 기관지염, 과거 악화, SGRQ 삶의 질 척도, 6분 보행검사, mMRC로 측정된 호흡곤란 등 의미 있는 호흡기 손상은 GOLD 0군과 I군 사이에 큰 차이가 없었다. GOLD 0군의 20% 정도가 이미 기관지 확장제나 흡입용 스테로이드를 비롯한 다양한 종류의 호흡기 치료를 받는 중이었다. 특히 심혈관계질환의 동반 비율이 7.5%로 비흡연자 0.9%에 비해 훨씬 높았고 GOLD I군의 12.3%보다는 다소 낮게 나타나 NOPD 환자들의 임상 양상은 비흡연자와 COPD 환자의 중간 정도라는 것을 추정할 수 있다.

CAT는 COPD 환자를 평가하는 주요 지표 중 하나이다. CAT는 만성 기관지염 같은 호흡기 증상뿐만 아니라 호흡곤란이나 신체 활력, 일상생활 수행의 자신감 같은 전신상태를 반영하는 항목이 많이 포함되어 있어 COPD의 폐 외 증상을 잘 반영한다. 또한 COPD 환자에서 기류제한과 상관없이 고른 분포를 보인다<sup>9</sup>. 따라서 NOPD 환자에서도 기침, 객담 같은 만성 기관지염 증상뿐 아니라 전신 상태를 반영하는 CAT, SGRQ 등의 점수체계가 이들 환자의 예후를 더욱 잘 반영할 것으로 생각된다.

이상의 연구 결과들을 요약하면 흡연력이 있으나 폐기능이 유지되는 NOPD군 중 호흡기 증상이 있는 환자들이 있고 이들 중 특히 CAT, SGRQ, mMRC, 6분 보행검사, 악화병력 같은 COPD의 중요한 척도의 손상이 있는 환자들의 임상 양상이나 예후는 이미 기류제한이 진행된 GOLD I~II COPD군과 크게 다르지 않다.

#### 4. 폐기능 검사의 역할

서론에 기술한 바와 같이 폐기능 검사는 COPD 진단의 가장 객관적이며 핵심적 요소이다. 하지만 현재 COPD 진단 기준인 FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7은 COPD 환자의 조기 진단의 관점에서 민감도가 높지는 않다. 각 개인마다 최대 폐기능 도달치가 다르고, 폐기능 감소 속도 및 감소 시작시기가 달라서 폐기능 감소 속도가 빨라 문제가 되는 환자가 있는가 하면 정상적인 감소 속도지만 조기에 폐기능 감소가 시작되는 환자가 있는 등 다양한 양상을 보이기 때문이다<sup>10</sup>. 또한 나이가 들수록 FEV<sub>1</sub>/FVC의 정상 하한치(low limit of normal, LLN)가 감소하므로 고령인구에서 FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7 기준을 1회 적용하여 진단할 때 진단적 오류의 가능성이 높고 질환 초기에 이런 문제가 더욱 흔하다. 따라서 정상 하한치를 기준으로 하지는 주장도 있으나 임상에서 적용하기 힘든 경우가 많다<sup>11</sup>. COPD의 진단에 관하여 FEV<sub>1</sub>/FVC의 정상 하한치와 FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7 단일 절단값을 비교하여 환자 예후 예측 정도가 크게 차이 나지 않는다는 보고도

있다.

정상적인 폐기능을 유지하다가 빠른 감소속도를 보이는 군이나 폐 성장이 감소되어 있는 집단 혹은 조기에 폐기능 감소가 시작되는 환자들은 COPD 조기 발견의 주요 대상이므로 이들을 진단하기 위해서는 연속적인 폐기능 검사를 통한 추적 관찰이 중요하겠으나 아직 이런 전략에 대한 연구는 충분치 않다. 한편 NOPD 환자 중 CAT 10점 이상인 군과 10점 미만인 군을 비교했을 때 폐 용적에는 차이가 없었고 기관지 확장제 투여 후, CAT 10점 이상인 군에서 FVC가 의미 있게 증가한다는 보고도 있으나 아직 진단적으로 접근하기에는 힘들다고 판단된다<sup>6</sup>. COPD는 소기도 장애가 먼저 발생한 이후 폐기종이 발생하며, 질환이 진행하면 폐활량 검사상의 뚜렷한 기류장애가 나타난다<sup>12</sup>. 따라서 폐기능이 아직 정상인 환자에서 소기도 기능 장애를 미리 발견하여 질환의 진행을 막고자 하는 검사법들이 연구되고 있는데 Impedance oscillometry의 경우 호흡기 증상이 있으면서 폐기능이 정상인 집단에서 비정상 소견으로 나와서 연속적인 검사가 NOPD 발견에 도움이 될 가능성이 있다<sup>13</sup>. 또한 폐기종을 반영하는 폐 확산능으로 조기 COPD의 진단과 진행을 예측하고자 하는 연구들도 있다<sup>14</sup>.

## 5. 흉부 전산화단층촬영

흉부 전산화단층촬영은 조기 COPD 환자에서 발생하는 변화를 발견하기에 유용해 현재 연구가 활발히 진행되는 분야이다. 전산화단층촬영은 검사하고자 하는 장기에서 약 0.75 mm, 3D 화소 단위로 방사선 밀도를 스캔하는 검사이며 이를 이미지로 구성해서 보여준다. 따라서 이런 방사선 밀도자료는 정량화할 수 있으며 이를 통해 폐기종의 정도와 기도 벽의 두께 등을 정량화하여 평가하고자 하는 방법들이 제시된 바 있다<sup>15-17</sup>.

NOPD 혹은 조기 COPD 환자들의 기도 변화에 관한 흉부 전산화단층촬영 연구는 거의 없었으나 최근 SPIROMICS 코호트와 COPDGene 코호트를 이용한 결과가 발표되었다. NOPD군에서 증상이 있는 환자와 증상이 없는 환자의 흉부 전산화단층촬영을 비교하였을 때 폐기종의 정도는 양 군에서 차이가 없었으나 기관지 벽의 두께(Pi10)는 증상이 있는 군에서 의미 있게 증가되어 COPD 발생 초기에 소기도의 변화가 발생하고 이는 증상과도 연관이 있다는 것을 알 수 있다<sup>6</sup>. GOLD 0과 비흡연자를 비교했을 때 GOLD 0에서 기관지 벽의 두께가 의미 있게 증가되어 있었고 폐기종의 정도는 양군에 큰 차이가 없었다<sup>7</sup>. GOLD 0군에서 호흡기 약제를 사용한 집단은 비사용 집단보다 의미 있는 기도 변화를 관찰할 수 있었지만 폐기종은 큰 차이가 없었다.

COPD의 발병은 나이가 들면서 진행되는 폐기종과 무관하지 않다고 알려져 있으나 기류제한의 주 대상 기관이자 COPD 발생의 최초 부위라고 여겨지는 소기도에 대한 연구는 부족한 실정이다. 임상적으로 소기도 기능장애를 확인할 수 없는 단계에서 전산화단층촬영을 이용하여 소기도 기능장애를 측정하고자 하는 방법이 소개된 바 있는데 parametric response mapping (PRM)이라는 방법이며 폐기종에 의한 폐 팽창과 기능적, 즉 소기도 장애에 의한 폐 팽창을 구별하는 전산화단층촬영 방사선 밀도 자료 분석법이다<sup>18,19</sup>. 이 분석에서 소기도 기능 장애는 PRM<sup>FSA</sup>라고 명명한다. SPIROMICS 코호트 대상자들의 자료를 분석한 연구자들은 기류제한이 없는 비흡연자와 흡연자(NOPD), COPD 환자군을 대상으로 PRM 분석 연구를 시행하였다. 기류제한이 없는 군에서, 나이가 증가할수록 소기도 기능장애(PRM<sup>FSA</sup>)가 증가하였으나 폐기종의 정도는 큰 차이가 없었다. 나이가 증가 할수록 증가하는 PRM<sup>FSA</sup>는 흡연 여부나 호흡기 주요 증상의 여부와 상관없이 일관된 상관관계를 보였다. 또한 PRM<sup>FSA</sup>이 증가할수록 FEV<sub>1</sub>/FVC가 감소하여 노화에 따른 FEV<sub>1</sub>/FVC의 감소가 소기도 기능장애와 연관이 있음을 시사하였고 특히 PRM<sup>FSA</sup>가 증가할수록 FEV<sub>1</sub>은 의미 있는 변화가 없었지만 FVC는 의미 있게 증가하여 노화에 따른 FEV<sub>1</sub>/FVC의 감소는 소기도 기능장애와 FVC 증가와 연관이 있음을 시사하였다. 이 연구에서 또한 기류제한이 있는 GOLD I~II 환자와 기류제한이 없는 환자군을 비교했을 때 어느 연령대이든지 기류제한이 있으면 PRM<sup>FSA</sup>가 의미있게 증가하여 COPD군에서는 소기도 장애가 정상 인보다 빨리 혹은 광범위하게 진행된다는 것을 시사하였다.

## 6. 결론

흡연은 COPD 발병의 가장 중요한 원인이지만 흡연자 중 기류제한이 없으면서 호흡기 증상이 있을 수 있는 NOPD에 대한 연구는 아직 부족하다. 이들 중 일부는 기류폐쇄가 있는 GOLD I~II COPD군과 거의 유사한 호흡기 증상과 손상, 기능 장애, 폐 외 증상을 보이며 이미 COPD로 진단 받고 치료를 받는 비율도 상당하다. 이들이 질환군으로 분류될 필요가 있을 지 혹은 이들은 다른 표현형(phenotype) 일지에 대해서는 연구가 더 필요하다. 또한 NOPD 환자 중 위험군을 분류할 때 기침, 객담 같은 전통적인 기관지염 증상뿐 아니라 호흡곤란이나 활동 능력 저하와 같은 전신 상태를 반영하는 도구를 사용하는 것이 예후 예측에 더 유리할 것으로 생각된다. NOPD 환자의 대규모 코호트 연구에서 흉부 전산화단층촬영으로 폐기종과 더불어 소기도의 의미있는 영상학적, 기능적 변화를 발견할 수 있었다. NOPD 환자에 대한 연구는 COPD 환자의 조기 발견 및 예방에 중요하며 COPD의 병인을 밝히는 열쇠일 수 있으므로 주목을 받고 있다.

## References

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
2. Probst-Hensch NM, Curjuric I, Pierre-Olivier B, Ackermann-Liebrich 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.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
5. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952-9.
6. 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.
7. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015;175:1539-49.
8. Martinez CH, Diaz AA, Meldrum C, Curtis JL, Cooper CB, Pirozzi C, et al. Age and small airway imaging abnormalities in subjects with and without airflow obstruction in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016. doi: 10.1164/rccm.201604-0871OC. [Epub ahead of print]
9. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so far?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest* 2016;149:413-25.
10. 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.
11. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 2015;385:1778-88.
12. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
13. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med* 2012;106:1116-23.
14. Hegewald MJ, Crapo RO. Pulmonary function testing. In: Broaddus C, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al. editors. *Textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010. p. 522-53.

15. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med* 2011;105:343-51.
16. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TM, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:353-9.
17. Rutten EP, Grydeland TB, Pillai SG, Wagers S, Dirksen A, Coxson HO, et al. Quantitative CT: associations between emphysema, airway wall thickness and body composition in COPD. *Pulm Med* 2011;2011:419328.
18. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012;18:1711-5.
19. Boes JL, Hoff BA, Bule M, Johnson TD, Rehemtulla A, Chamberlain R, et al. Parametric response mapping monitors temporal changes on lung CT scans in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study (SPIROMICS). *Acad Radiol* 2015;22:186-94.