

VIII COPD 환자군 분류에 따른 예후

이창훈

서울대학교병원 호흡기내과

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 and 2017 applied ABCD classification, which emphasized the assessment of both patients' symptoms and the risk of future events in order to guide therapy. However, the predicting ability of these assessment tools has not been fully investigated. In this review, I presents that there are lack of evidence that GOLD 2011, GOLD 2017 and Korean GaNaDa assessment tools predict mortality and exacerbation risk better than GOLD grade. Further studies are needed.

Key Words: GOLD, ABCD, GaNaDa, Mortality, Exacerbation

Corresponding author: Chang-Hoon Lee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-4743, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@empal.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, 이하 COPD)은 지속적인 기류제한과 이에 따른 지속적인 호흡기계 증상을 특징으로 하는 만성 호흡기질환이다. 전세계적으로 중요한 COPD 문헌인 GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease)는 1초 강제날숨량(forced expiratory volume in one second, 이하 FEV₁)의 예측값 대비 비율(이하 FEV₁%)으로써 환자 분류를 하였으나(이를 GOLD grade라 한다) GOLD 2011 지침¹ 이후 여러 지침들은 다면적인 환자분류법을 도입하여 적용하고 있다. 최근 GOLD 2017 지침은 개정판을 통해 환자 분류에서 FEV₁을 상당히 배제²하였으나 국내 지침은 이를 수용하지 않기로 한 바도 있다. 이 글에서는 GOLD grade, GOLD 2011, GOLD 2017, 국내 환자분류법(이하 가나다 분류법)에 따른 예후에 대해 정리해 보고자 한다.

2. 본론

1) 환자 분류법 내용

(1) GOLD grade (Figure 1A)

FEV₁%으로 GOLD 1, 2, 3, 4로 분류한다. 기준값들은 80%, 50%, 30%이다.

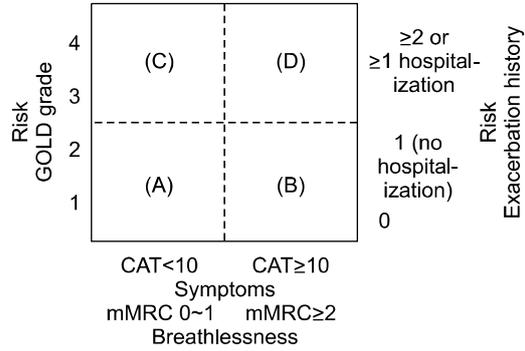
(2) GOLD 2011 (Figure 1B)¹

현재 증상과 미래 위험이라는 두가지 측면의 환자분류법을 채택하였다. 증상은 호흡곤란 뿐 아니라 기침, 가래와 같은 다른 호흡기 증상과 이로 인한 일상생활의 불편, 무력감을 포함한 CAT (COPD Assessment Test)과 같은 설문점수를 같이 평가하도록 하였다. CAT은 SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire)로부터 개발된 8개 항목 설문이다. mMRC (modified Medical Round Council) grade 2와 CAT (COPD Assessment Test) 10점을 기준으로 증상이

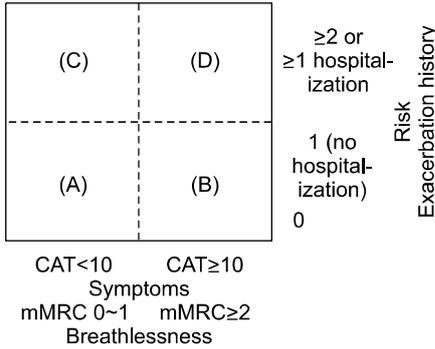
A GOLD grade

GOLD 1: Mild	FEV ₁ ≥ 80% predicted
GOLD 2: Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
GOLD 3: Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
GOLD 4: Very severe	FEV ₁ < 30% predicted

B GOLD 2011



C GOLD 2017



D 가나다 분류법

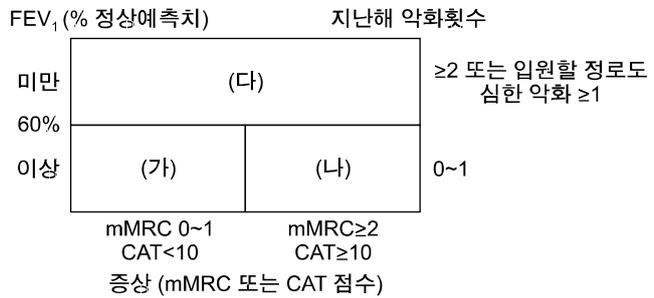


Figure 1. COPD assessment tools, (A) GOLD grade, (B) GOLD 2011, (C) GOLD 2017, (D) KATRD 가나다.

심한 군(more symptom)과 가벼운 군(less symptom)으로 분류한다. 위험에서는 FEV₁% ≥ 50% (GOLD grade 1, 2)는 저위험(low risk), FEV₁% < 50% (GOLD 3, 4)는 고위험(high risk)으로 분류하면서 지난 1년 동안의 급성 악화 병력을 같이 판단하도록 하였다. 지난 1년 동안 급성 악화가 2회 이상 또는 급성 악화로 인한 입원이 1회 이상인 경우는 고위험으로 분류한다. 이를 바탕으로 증상이 가볍고 저위험이면 A, 증상이 심하고 저위험이면 B, 증상이 가볍고 고위험이면 C, 증상이 심하고 고위험이면 D로 분류하는 ABCD 분류법이 등장하였다.

(3) GOLD 2017 (Figure 1C)²

GOLD 2011의 환자분류법에서 GOLD grade를 배제한 것이 특징이다. GOLD grade는 완전히 빠지지 않는 않지만 치료를 위한 ABCD 분류 시에는 포함이 되지 않는다.

(4) 가나다 분류법 (Figure 1D)³

대한결핵 및 호흡기학회의 2014년도 지침은 GOLD 2011을 응용한 ‘가나다 분류법’을 개발하였다. 증상에 따른 분류는 GOLD 2011과 차이가 없으나 위험의 경우 FEV₁%를 50%가 아닌 60%를 기준값으로 채택하였다. 또한 ‘가’군과 ‘나’군은 각각 GOLD A, B와 마찬가지로, 증상이 가볍고 고위험에 해당하는 C가 실제적으로는 아주 소수인 점을 감안하여 증상과 무관하게 고위험에 해당하는 C, D는 ‘다’로 통합하였다.

2) 환자 분류법에 따른 사망 위험 예측

(1) GOLD grade

상술한 바와 같이 GOLD grade는 FEV₁%에 따라 1~4로 분류한 방법으로서 FEV₁%이 낮을수록 사망 위험이 높다는 연구 결과들은 많이 있다. 몇몇 연구들을 살펴보면, Anthonisen 등⁴은 한 임상시험에 참여했던 FEV₁% < 60%인 985명의 환자들을 대상으로 분석했을 때 FEV₁% < 30%인 군의 사망 위험이 가장 높음을 보고하였다. Celli 등⁵은 287명의 BODE 코호트 연구에서 GOLD grade 1, 2, 3의 순으로 유의한 사망 위험 증가를 보여주었다(p < 0.001). 그러나

또한 이 연구에서는 다른 요인들을 같이 고려하여 개발한 BODE 점수에 따른 환자분류가 보다 사망 위험 예측 능력이 우수한 것으로 나타났다. 한편 Nishimura 등⁶은 227명의 COPD 환자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서 GOLD grade 1, 2, 3의 순으로 사망 위험이 증가하는 경향은 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 확인하지는 못하였다 (p=0.08). 반면 이 연구에서 mMRC grade는 1에 비하여 4로 갈수록 유의한 사망 위험 증가를 보여주었다. 흥미롭게도 22개 연구에 참여한 15,632명의 COPD 환자를 대상으로 한 pooled analysis에서 GOLD grade는 GOLD 2011 ABCD 환자분류에 비해 사망 위험 예측 능력이 더 우수하였다⁷. 또한 FEV₁%는 BODE 지표⁵, updated BODE 지표⁸, ADO 지표⁸, e-BODE 지표⁹, BODEx 지표⁹, COPD 예후 지표(COPD prognostic index)¹⁰의 중요한 한 항목으로 포함되어 있고 이들 지표는 COPD 환자의 사망 위험을 잘 예측하는 것으로 확인되었다.

(2) GOLD 2011

GOLD 2011의 ABCD는 사망 위험 예측력에 한가지 문제점을 드러내왔다. Agusti 등¹¹의 ECLIPSE 코호트 2,101명을 대상으로 한 연구에서 GOLD 2011 B는 GOLD 2011 C보다 오히려 더 높은 사망 위험을 보여주었으며 이는 Lange 등의 코펜하겐 코호트¹²와 Leivseth 등¹³의 HUNT2 코호트에서도 재확인되었다. 상술한 pooled analysis에서는 GOLD 2011 ABCD 순서로 사망 위험이 증가하는 것으로는 확인되었다. 그러나 이 연구에서 GOLD 2011은 기존의 GOLD grade보다 사망 위험 예측능력이 좋지 못하였다⁷.

(3) GOLD 2017

GOLD 2017 환자분류에 따라 사망 위험 예측을 직접적으로 보고한 연구는 아직 없다. 하지만, ECLIPSE 코호트 연구¹⁴ 결과를 필자가 재분석 해본 결과 GOLD 2017 분류는 사망 위험을 잘 예측하는 것으로 보이지 않는다(Figure 2A).

(4) 가나다 환자분류법

가나다 환자분류에 따라 사망 위험 예측을 살펴본 연구는 아직 없다.

3) 환자 분류법에 따른 급성 악화 위험 예측

(1) GOLD grade

FEV₁%이 낮을수록 급성 악화의 위험이 높아진다는 연구결과는 일본 홋카이도 코호트연구¹⁵, ECLIPSE 코호트¹⁶

A ECLIPSE cohort

	GOLD 2011		GOLD 2017		
	AE rate/yr	Mortality	n%	AE rate/yr	Mortality
A			25.6 (66.4)	1.1	9%
B			39.8 (23.2)	1.2	14%
C	1.3	9%	11.2 (3.4)	1.9	8%
D	1.7	14%	23.5 (7.1)	2.5	14%

B COPDGene cohort

	GOLD 2011			GOLD 2017		
	n%	AE rate/yr		n%	AE rate/yr	
		Total	Severe		Total	Severe
A	29.4	0.17	0.02	33.2	0.22	0.02
B	24.7	0.55	0.13	51.1	0.73	0.20
C	4.9	0.61	0.07	1.1	0.70	0.13
D	41.0	1.16	0.39	14.6	1.66	0.60

Figure 2. The comparisons of acute exacerbation incidence rates and mortality risk between GOLD 2011 and GOLD 2017 assessment tools.

등 많다. FEV₁%는 DOSE 지표¹⁷, COPD 예후 지표(COPD prognostic index)¹⁰ 등 여러 지표에서도 중요한 항목으로 들어가 있으며 이들 예후 지표들은 급성 악화 위험을 잘 예측하는 것으로 알려져 있다.

(2) GOLD 2011

Lange 등¹²의 코펜하겐 코호트에서 GOLD 2011 ABCD 순서대로 급성 악화의 위험은 높은 것으로 나타났다. 그러나 중증 급성 악화의 경우는 BC의 역전 현상이 관찰되었다. Han 등¹⁸이 보고한 COPDGene 코호트 연구를 필자가 재분석해보았을 때 총 급성 악화 발생률은 숫자적으로 A-B-C-D순으로 증가하였으나 중증 급성 악화의 발생률은 B보다 C가 낮았다(Figure 2B). C, D군만을 대상으로 한 ECLIPSE 코호트 연구¹⁴를 필자가 정리해 본 바에 따르면, 연간 급성 악화 발생률은 C군 1.3, D군 1.7건/인-년으로 나타났다(Figure 2A). 또 다른 이슈는 GOLD 2011 ABCD의 이질성(heterogeneity)이다. 상술한 COPDGene 코호트 연구에 따르면, FEV₁%에 따라 고위험군으로 분류되는 경우와 급성 악화 병력에 따라 고위험군으로 분류되는 경우, 같은 GOLD 2011 C군이라고 해도 급성 악화 발생률은 0.58~1.39건/인-년으로 다양하였으며 0.58이란 값은 B군의 0.55와 거의 차이가 없는 값이었다¹⁸.

(3) GOLD 2017

GOLD 2017 ABCD 환자분류에 따른 급성 악화의 차이를 직접적으로 보고한 연구결과는 없다. 그러나 이미 보고된 COPDGene 코호트 연구¹⁸와 ECLIPSE 코호트 연구¹⁴ 결과를 필자가 재분석하면 Figure 2와 같다. COPDGene 코호트를 재분석해 보면, GOLD 2017도 C가 B보다 급성 악화 발생률이 낮다(Figure 2B). GOLD 2011 C, D군만을 대상으로 한 ECLIPSE 코호트 재분석 결과에서는 ABCD 순서대로 급성 악화 발생률이 증가하였다(Figure 2A).

(4) 가나다 분류법

Hwang 등¹⁹이 KOCOSS 코호트 361명을 분석한 바에 따르면 가나다 순으로 급성 악화 발생이 증가하였다.

3. 결론

GOLD 2011 이래 COPD 환자를 다면적으로 평가하는 환자 분류법에 제시되었고 이는 그 자체로 중요한 의미가 있다. 그러나 여러 문헌을 검토하여 볼 때 현재로서는 기존의 GOLD grade에 비하여 GOLD 2011, GOLD 2017이 사망 위험이나 급성 악화 위험을 더 잘 예측한다고 볼 근거는 약하다고 하겠다. 한국의 가나다 분류법은 급성 악화 위험 예측에서는 비교적 우수한 결과를 보여주었으나 연구가 아직은 부족한 실정이다.

References

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2011.
2. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
3. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory diseases. The Clinical Guideline for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2014 update). 2014. (In Korean)
4. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986;133:14-20.
5. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
6. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002;121:1434-40.
7. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Respir Med 2015;3:443-50.

8. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
9. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-9.
10. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2008;168:71-9.
11. Agustí A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Müllerova H, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636-46.
12. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:975-81.
13. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 2013;68:914-21.
14. Agustí A, Rennard S, Edwards LD, MacNee W, Wouters E, Miller B, et al. Clinical and prognostic heterogeneity of C and D GOLD groups. *Eur Respir J* 2015;46:250-4.
15. Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur Respir J* 2014;43:1289-97.
16. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
17. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
18. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013;1:43-50.
19. Hwang YI, Park YB, Oh YM, Lee JH, Kim TH, Yoo KH, et al. Comparison of Korean COPD guideline and GOLD initiative report in term of acute exacerbation: a validation study for Korean COPD guideline. *J Korean Med Sci* 2014;29:1108-12.