

## X 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐기능 감소(Decline)

이창훈

서울대학교병원 호흡기내과

Lung function decline is an important indicator for the disease progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Factors affecting lung function decline somewhat differ from those for mortality and exacerbation. The lower initial forced expiratory volume in one second (FEV1), the slower annual FEV1 decline rates have been reported. GOLD classification is not associated with detecting group showing rapid lung function decline. Although the previous randomized controlled trials using inhaled corticosteroids failed in reduce the lung function decline rates in COPD patients, recently inhaled tiotropium and inhaled fluticasone combined with salmeterol showed good signals that drugs could retard the disease progression. Further studies are required to clarify predictors and to find treatment modalities for the prevention of lung function decline in COPD patients.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Forced expiratory volume in one second

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

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

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

### 1. 서론

COPD 환자에서 폐기능 감소 속도는 사망, 급성 악화와 함께 중요한 예후요소이다. 이 글에서는 COPD 환자의 폐기능 감소 속도에 영향을 미칠 수 있는 요인들에 대해 간단히 살펴보고자 한다.

### 2. 본론

#### 1) 폐기능 감소 속도에 영향을 미치는 인자

COPD 환자의 예후에 영향을 미치는 영향인자들에 대한 연구는 그동안 많이 이루어져왔는데 사망과 급성 악화의 위험인자들은 많이 겹치는 것을 알 수 있다. 사망의 대표적인 예측 인자는 낮은 FEV1<sup>1</sup>, 증상이 심한 경우(높은 MRC grade<sup>2</sup>, 높은 SGRQ 점수<sup>3</sup>, 높은 CCQ 점수<sup>4</sup>, 낮은 BMI, 체중감소<sup>5,6</sup>, 짧은 6분 걷기 거리<sup>7</sup>, 급성 악화의 발생<sup>8</sup> 등이 제시되어 왔고 이를 복합적으로 설계한 예후예측 점수체계들이 BODE index<sup>9</sup> 이래 여러가지<sup>10-12</sup>가 개발되어 있다. 그리고 이러한 예측인자들의 대부분이 급성 악화의 예측 인자들<sup>12-15</sup>이기도 하다. 그러나 또다른 중요한 예후요소인 폐기능 감소 속도의 예측 인자는 사망이나 급성악화의 예측인자와는 다소 차이가 있다. COPD 환자에서 폐기능 감소 속도의 예측인자를 평가한 대규모 코호트 연구들을 살펴본다. BODE 코호트 연구에서는 사망의 위험인자였던 낮은 BMI가 역시 폐기능 감소를 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나 FEV1의 경우는 오히려 높을수록 폐기능 감소가 빠른 것으로 확인되어 다른 예후들과는 차이를 보였다<sup>16</sup>. 이렇게 초기 FEV1이 높을수록 오히려 FEV1

감소속도가 빠른 것은 15개의 무작위 임상시험을 대상으로 시행된 pooled analysis에서도 확인이 되었다<sup>17</sup>. 단 이는 mL/year로만 평가한 결과로 %/year로 평가할 경우의 결과는 제대로 제시되어 있지 않다. FEV1이 낮을수록 절대값으로 추가 하락하는 폭은 작아질 수 밖에 없기 때문이다. ECLIPSE 연구에서는 사망, 급성 악화의 주요 예측인자 중 하나인 추적관찰 중 급성 악화가 역시 빠른 폐기능 감소의 위험인자(추적관찰 동안 급성 악화 1회 더 발생 시 폐기능 2 mL/year 더 감소)로 나타났다. 하지만, 초기 평가단계의 이전 급성 악화 병력은 이후 폐기능 감소와는 뚜렷한 관련성이 없었다(이전 급성악화 횟수가 3회 이상인 경우와 없었던 경우에 이후 폐기능 감소 속도에는 유의한 차이가 없음). 또한 만성 기관지염 증상의 유무는 관련성이 없었다. 대신 폐기종이 있을 경우(13 mL/year 더 감소), 현재 흡연자(21 mL/year 더 감소)는 이후 폐기능 감소 속도를 증가시키는 인자로 나타났다. ECLIPSE 연구에서는 여러 생체지표들을 평가하였는데 CC-16이 좋은 예후인자로 나타났을 뿐 fibrinogen, IL-6/8, TNF- $\alpha$ , C-reactive protein, surfactant protein D는 폐기능 감소와 관련성을 찾지 못하였다<sup>18</sup>. 일본 홋카이도 코호트 연구에서는 폐기종이 중요한 폐기능 감소 예측인자로 나타났으며 혈중 중성구값도 유의한 관련성을 보였다<sup>19</sup>. 2011년에 새로 등장한 GOLD 분류와 폐기능 감소 속도와 관련성에 대해서는 별로 확인된 바가 없는데 ECLIPSE 코호트에서는 그룹 A~D 간에 유의한 차이가 없었으며<sup>20</sup> KOLD 코호트 환자들을 대상으로 한 분석에서도 유의한 차이를 확인하지 못하였다<sup>21</sup>. 참고로 인종 간에도 폐기능 감소속도에는 차이가 있는 것으로 여겨진다. TORCH 연구참여자를 인종별로 비교해보면 아시아인은 백인에 비해 폐기능 감소 속도가 작은 것으로 나타났다(-30.6 mL/year vs -48.1 mL/year)<sup>22</sup>. KOLD 코호트 환자들 중 12개월부터 적어도 3번 이상 연간 postbronchodilator 폐활량 측정을 한 175명을 분석했을 때 postbronchodilator FEV1 감소 속도는 -28.3 mL/year 로 외국에서 이루어진 코호트 연구에 비해 양호하였다<sup>21</sup>.

## 2) 폐기능 감소에 영향을 줄 수 있는 약제

과거 치료가 어렵다고 생각해 온 COPD도 지난 10년 동안 여러 치료적 발전이 있었다. 여기에는 폐용적 감소술과 같은 수술<sup>23,24</sup>과 시술<sup>25,26</sup>도 있었지만 중심역할은 역시 약제에 있었다. 여러 약제를 이용한 임상시험이 중요 결과변수를 폐기능 감소 속도에 두고 진행되었다. 1900년대 말~2000년대 초반에는 흡입용 스테로이드제(ICS, inhaled corticosteroid)가 COPD 환자에서 폐기능 감소 속도를 줄일 수 있을 것이라는 기대로 몇 개의 임상연구가 이루어졌다. 우선 EUROSCOP 연구는 1,277명의 FEV1 50~100% COPD 환자를 대상으로 budesonide 400  $\mu$ g bid와 위약을 3년 동안 투약 비교하여 annual postbronchodilator FEV1 decline rate를 1차 효과변수로서 평가하는 이중맹검 무작위 임상시험이었다. 이 연구에서 budesonide 군은 위약에 비해 유의한 효과를 보이지 못했다(-57 mL/year vs -69 mL/year; p=0.39)<sup>27</sup>. ISOLDE 연구는 751명의 FEV1 < 85% COPD 환자를 대상으로 fluticasone propionate 500  $\mu$ g bid와 위약을 3년간 투약하여 annual postbronchodilator FEV1 decline rate를 1차 효과변수로서 평가하는 이중맹검 무작위 임상시험으로 진행되었다. 여기서도 fluticasone 군은 유의한 감소 속도 둔화를 확인해주지 못하였다(-50 mL/year vs -59 mL/year; p=0.16)<sup>28</sup>. Lung Health Study II에서는 triamcinolone 600  $\mu$ g bid를 위약과 4년 동안 투약하여 역시 annual postbronchodilator FEV1 decline rate를 1차 효과변수로서 비교하였고 비슷한 결론을 내는데 그쳤다(-50 mL/year vs -59 mL/year; p=0.16)<sup>29</sup>. ICS의 도전이 실패로 돌아간 가운데 2000년대 중반에는 새로운 약제인 inhaled long-acting muscarinic antagonist (LAMA)인 tiotropium의 UPLIFT 연구가 진행되었다. 이 이중맹검 무작위 임상시험은 tiotropium 18  $\mu$ g qd (dry powder inhaler)와 위약을 4년 동안 비교한 것으로 1차 효과변수는 prebronchodilator 및 postbronchodilator FEV1 decline rate로 진행되었다. 하지만 전체 FEV1 < 70% 환자군에서 이 1차 효과변수의 통계적 유의성은 확인되지 못하였다(postbronchodilator FEV1 rate; -40 mL/year vs -42 mL/year; p=0.21)<sup>30</sup>. 그러나, 미리 계획되었던 분석(pre-specified analysis)은 희망적인 결과를 보여주었는데 FEV1 50~69%인 stage II 환자들에서는 위약군보다 통계적으로 유의하게 폐기능 감소속도를 줄일 수 있는 것으로 나타났다(-43 mL/year vs -49 mL/year; p=0.024). 이는 상대적으로 병의 진행이 이른 시기부터 LAMA를 투여하는 것이 COPD 진행결과를 늦추는 효과가 있음을 시사한 결과이다<sup>31</sup>. 또한 tiotropium을 첫번째 COPD 약제로 시작한 810명만을 대상으로 한 subgroup 분석에서도 tiotropium군은 위약군에 비해 FEV1 감소속도를 늦출 수 있는 것으로 나타났다. (-42 mL/year vs -53 mL/year; p=0.026)<sup>32</sup>. 좋은 신호는 TORCH 연구에서도 나타났다. Fluticasone propionate

500  $\mu$ g bid 와 salmeterol 50  $\mu$ g bid의 병용투여는 위약군에 비해 유의하게 FEV1 감소속도를 늦추었다(-39 mL/year vs -55 mL/year;  $p < 0.001$ ). 홍미롭게도 salmeterol 군(-42 mL/year vs -55 mL/year;  $p=0.003$ )과 함께 ISOLDE 연구에서는 유의성을 확인하지 못했던 fluticasone 군 역시 위약에 비해 FEV1 감소속도를 늦출 수 있는 것으로 나타났다(-42 mL/year vs -55 mL/year;  $p=0.003$ ). 그러나, TORCH 연구는 post-hoc 분석이라는 제한점이 있음을 염두에 두어야 한다<sup>22</sup>. ICS는 메타분석에서는 beclomethasone dipropionate >1,000 g에 해당하는 고용량을 투여한 연구에서는 통계적으로 유의하게 FEV1 감소속도 완화 효과가 있는 것으로 나타났다. Mean difference는 11.6 mL/year 수준으로 평가되었다<sup>33</sup>.

### 3. 결론

폐기능 감소는 COPD의 핵심적인 특징이자 예후요소이다. 그러나 이에 대한 예측인자는 아직 우리가 잘 모르는 바가 많고 진행을 억제할 수 있는 효과적인 치료법도 충분하지 못한 실정이다. 보다 많은 연구에 여기에 초점을 두고 이루어져야 할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
2. 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.
3. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:680-5.
4. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Montgomery S, Ställberg B. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:833-42.
5. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
6. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1268-74.
7. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
8. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
  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. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1015-21.
  17. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
  18. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
  19. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44-52.
  20. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Müllerova H, et al; ECLIPSE Investigators. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636-46.
  21. Kim JH, Lee CH. FEV1 decline rates according to chronic obstructive pulmonary diseases GOLD groups (in submission).
  22. 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.
  23. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
  24. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
  25. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al; VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
  26. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014;69:980-6.
  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. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
  29. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
  30. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
  31. 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.
  32. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, et al; Uplift Investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010;36:65-73.
  33. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.