

이진국<sup>1</sup>, 유광하<sup>2</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 서울성모병원 내과학교실, <sup>2</sup>건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Corresponding author: Kwang Ha Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea

Tel: +82-2-2030-7522, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: khyou@kuh.ac.kr

## 1. 서론

국내 COPD 유병률은 2008년 국민건강영양조사를 기준으로 40세 이상 성인에서 13.4%이며 이 중 90% 이상이 조기 COPD로 보고 되었다<sup>1</sup>. 또한 이들 중 대부분이 병원에서 진단을 받지 않았으며 치료 또한 하지 않았다. 조기 COPD 환자는 증상이 없거나 경미하지만 중증 COPD 환자에서 보이는 병태생리 및 사회 경제적 부담을 동일하게 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 조기 COPD 환자를 발굴하고 금연 등 행동 치료와 약물 치료를 시행하여 병의 진행을 예방하는 것은 조기 COPD로 인한 질병 부담을 줄이기 위한 매우 중요한 방법으로 생각된다. 하지만 현재까지 조기 COPD 환자에 대한 발굴 및 치료가 실제 이러한 사회 경제적 부담을 줄이는 지에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다.

본 논고는 조기 COPD 환자가 중증으로 질환이 진행하기 전인 초기 단계에서 환자를 발굴하여 교육하고 치료하는 것이 효과적인 지를 판단하기 위해 최근 문헌 고찰을 기반으로 그 내용을 기술하였다.

## 2. 본론

조기 COPD (early COPD)의 정의는 아직 확실하게 내려져 있지 않으나 많은 경우 호흡기 증상에 상관 없이 폐기능 검사를 기준으로  $FEV_1/FVC \leq 0.7$  그리고  $FEV_1 > 50\%$  정상예측치를 기준으로 정하고 있다<sup>2</sup>. 국내의 경우 경증 COPD 정의에 대한 합의가 이루어 지지 않았으나 국내 COPD 진료지침서의 기준에서 가, 나 군과 다 군을 구분하는 폐기능 검사 기준이  $FEV_1/FVC \leq 0.7$  그리고  $FEV_1 > 60\%$  정상예측치 임을 고려할 때 이를 기준으로 정하는 것과 기존 외국 문헌의 조기 COPD와의 혼동을 줄이기 위해 초기 COPD (Very early COPD)로 명명하자고 제안된 바 있다.

우리나라에서는 국민건강영양조사(국건영)에서는 40세 이상 모든 대상자에게 폐기능 검사를 시행하고 있으며 2007~2009년 동안 폐기능 검사를 통해 약 13%의 COPD 유병률을 보고하였으며 이중 94%가 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 폐기능 결과를 기준으로 경증 및 중등도인 조기 COPD 환자였다 ( $FEV_1 > 50\%$  정상예측치)<sup>3</sup>. 2008년 국건영조사 결과에서는 COPD로 확인된 353명 중 의사로부터 COPD로 진단받았던 적이 있었던 사람은 9명(2.4%)에 지나지 않았고 8명(2.1%)만이 치료를 받았다고 보고하였다. 우리나라 COPD 환자의 대부분이 경증 환자이며 이들 환자는 진단과 치료를 받지 못하고 있다는 것을 알 수 있다. 2007년부터 2010년 사이에 이루어진 미국 국민건강영양조사(NHANES) 경증 기류폐쇄가 전체 기류폐쇄의 50% 이상을 차지하고 있다<sup>4</sup>.

조기 COPD는 증상이 거의 없고 폐기능이 비교적 양호하여 환자가 병원을 방문하지 않는 경우가 많다. 또한 국내 일차의료기관의 경우 COPD 진단에 반드시 필요한 폐기능 검사가 원활하게 시행되고 있지 않아 많은 조기 COPD

환자가 병이 진행하기 이전 초기 단계에서 진단과 적절한 치료를 받을 기회를 놓칠 위험성이 높다. 그럼에도 불구하고 정상인과 비교 시 초기 COPD 환자에서 이미 병리학적 변화가 진행된 것이 관찰되었고<sup>5</sup> 전신염증반응도 증가되어 있는 것으로 보고되었으며<sup>6</sup> 동반질환의 빈도도 높은 것으로 알려져 있다<sup>7</sup>. 2012년 국내 FEV1 > 50% 정상예측치인 초기 COPD 환자의 의료 비용에 대한 기초 조사에서는 COPD 치료를 위해 1년에 1인당 약 89만원의 의료 비용을 지출하는 것으로 조사되어 이들 환자에서 의료 비용 지출도 높은 것으로 조사되었다(2013 질병관리본부 COPD 정책 개발 용역 연구 사업 보고서). 또한 초기 COPD 환자도 급성 악화를 겪는 것으로 알려져 있다. 대표적인 COPD 코호트인 TORCH, UPLIFT, ECLIPSE 연구에 등록된 환자 중 FEV1/FVC ≤ 0.7 그리고 FEV1 > 50% 정상예측치인 초기 COPD 환자에서 1년에 최고 0.9회의 급성 악화를 겪는 것으로 보고되어 초기 COPD 환자일지라도 최대 1년에 약 1회 정도의 급성악화가 발생한다<sup>8</sup>. 한편 초기 COPD 환자들에서 폐기능의 연가 저하율이 중증 환자와 비교하여 더 심하게 일어난다<sup>9</sup>. 따라서 초기 COPD 환자를 발굴하여 적극적으로 치료하는 것은 환자의 급성악화를 줄여 삶의 질 향상, 의료 비용 절감, 사망률을 감소 시킬 수 있고 폐기능 저하를 막아 중증으로 질환이 이행되는 것을 예방할 수 있는 중요한 방법일 수 있다.

초기 COPD가 비록 증상이 경미해도 중증 COPD가 가지고 있는 사회적 경제적 부담을 가지고 있음에도 불구하고 현재까지 이들 환자에 대한 치료 효과에 대한 연구 및 자료는 매우 부족한 실정이다. 해외 대표적인 COPD 코호트 연구인 ECLIPSE 연구와 COPD Gene 연구에서도 대부분의 결과는 중증 환자에 국한되어 있으며 초기 COPD 환자들은 중증 환자의 대조군 개념으로 등록되어 있는 등 초기 COPD 환자를 대상으로 한 연구는 매우 제한적이다. 아마도 초기 COPD 환자는 증상이 없거나 가볍기 때문에 의료기관을 방문하지 않아 연구 대상으로 등록 하는 것이 어려운 것과 약물 치료의 효과를 보기 위해서는 환자의 증상이 있는 중증 이상의 COPD 환자가 유용하기 때문으로 생각된다. 그러나 최근 들어 초기 COPD 환자에 대한 연구 결과가 일부 발표되고 있으며 이들 자료에 의하면 초기 COPD 환자를 치료하는 것이 그렇지 않는 경우에 비해 환자 경과에 이익이 있다는 보고들이 있다. 초기 COPD 환자에게 약물치료를 시행 하였을 때 폐기능이 호전되고<sup>10</sup> 급성악화가 감소되었으며<sup>11</sup>, 의료비용도 절감되었다<sup>12</sup>. 또한 초기 및 경증 환자에게 금연을 시행한 경우 그렇지 않은 환자에 비해 유의하게 폐기능 저하 속도를 감소시켰으며<sup>13</sup> 사망을 줄였다<sup>14</sup>. 초기 COPD 환자에게 호흡재활 치료를 시행한 경우 대조군에 비해 병원 입원을 줄이고 의료비를 절감시켰으며<sup>15</sup>, 운동능력을 향상시켰다<sup>16</sup>. 이를 종합하면 초기 COPD 환자에 대한 적극적인 치료를 고려해야 할 것으로 생각된다.

초기 COPD는 GOLD 혹은 국내 COPD 진료 지침을 기준으로 크게 2개의 군으로 구분할 수 있다. 폐기능 저하도 경미하고(FEV1 > 50% 정상예측치) 증상도 없는 A군<sup>8</sup>(혹은 FEV1 > 60%인 1군<sup>17</sup>)과 폐기능 저하는 경미하지만 증상이 있는 B군(혹은 2군)이다. 비록 직접적인 대규모 연구는 없지만 위에 언급한 보고를 고려할 때 초기 COPD 환자의 초기 발견 및 치료는 환자에게 유익한 결과를 줄 것으로 기대된다. 그러나 2008년 미국 USPSTF (US Preventive Services Task Force)에서는 증상이 없거나 혹은 의사에게 증상을 호소하지 않는 흡연자에서 COPD를 진단하기 위한 폐기능 검사를 시행하지 말도록 권고하고 있다(USPSTF Recommendation state Grade D)<sup>18</sup>. 예를 들어 60~69세 환자에서 1회의 급성 악화를 줄이기 위해 발견해야 되는 COPD 환자가 455명이 필요하기 때문에 비용, 효과를 고려하여 검사를 하지 말 것으로 제시하였다. 그러나 USPSTF의 권고안은 2008년 보고로 상대적으로 오래되었고 이후 초기 COPD를 포함하여 COPD에 대한 병태생리, 치료에 대한 여러 최신 연구가 보고되었으며 미국 이외에 COPD 유병률이 상대적으로 높으면서 폐기능 검사 비용이 저렴한 국가에서 이를 그대로 받아들여 초기 COPD 환자의 발굴을 방치하는 것이 옳은지는 최근 문헌을 바탕으로 재검토 해야 할 것으로 판단된다.

## 1) USPSTF 권고안 근거, 2008

(1) 금연이 COPD 예방에 매우 중요하지만 폐기능 검사를 실시한 흡연자에서 금연율이 증가되지 않으므로 증상이 없는 환자에게 폐기능 검사를 시행할 필요가 없다: 의견 - 35세 이상 561명의 흡연자를 대상으로 폐기능 검사를 실시하고 폐기능 검사 결과와 함께 환자의 폐 연령을 알려주는 경우 금연율이 2배 이상 증가하였다 (p=0.01)<sup>19</sup>. 따라서 흡연을 하는 환자에게 폐기능 검사와 폐 연령을 제공하는 경우 폐기능 검사는 금연률 상승에 효과가 있겠다.

(2) 증상이 있는 경증 COPD 환자에서 약물 치료를 하는 경우 급성 악화를 줄이는 효과는 있으나 입원을, 사망률에는 영향을 주지 않는다: 의견 - USPSTF는 2008년 이전 연구 자료를 근거로 제시된 권고안으로 2008년 이후 대규모의 COPD 연구가 진행되어 이들 환자에 대한 최신 자료가 보고되었다. COPD 환자의 사망률 감소에 미치는 약물 효과 연구(TORCH) 연구에서 GOLD 기준으로 폐기능 검사 상 FEV1 > 50% 정상예측치 환자 2,156명을 대상으로 한 사후 분석에서 약물 치료는 조기 COPD 환자의 사망률과( $p < 0.05$ ) 급성 악화( $p < 0.05$ )를 줄였다<sup>20</sup>. 또한 COPD 환자의 연간 폐기능 감소율에 미치는 약물 연구(UPLIFT)에서도 조기 COPD 환자 2,739명을 대상으로 한 사후 분석에서 약물 치료는 조기 COPD 환자의 연간 폐기능 저하율을 감소시켰으며( $p = 0.02$ ) 급성 악화에 의한 병원 입원을 20% 정도 감소시켰다<sup>21</sup>. UPLIFT 대상자 중 FEV1 > 60% 정상예측치 환자를 대상으로 한 사후 분석에서도 급성악화( $p = 0.011$ )와 사망률( $p = 0.031$ )을 감소시켰다<sup>22</sup>. 즉 최근의 대규모 연구에서 증상이 있는 B군 혹은 나 군 환자에서 약물 치료는 환자에게 잇점이 있는 것으로 판단된다.

(3) 70세 이상 고령의 비흡연자에게 폐기능 검사를 시행하는 경우 COPD로 과진단할 가능성이 높다: 의견 - COPD의 판단 기준으로 FEV1/FVC fixed ratio를 사용해야 하는지 아니면 Lower Limit of Normal (LLN)을 사용해야 하는지를 비교한 연구는 일부 있으나 아직 각 각의 위험군 모두를 대상으로 비교한 연구는 없다. 일반적으로 LLN을 사용하는 경우 유병률이 감소하기 때문에 입원의 위험성이 높은 환자가 제외될 가능성이 있어 여러 위험군을 대상으로 한 추가 연구가 필요한 실정이다. 다만 fixed ratio에 비해 LLN을 COPD 진단 기준으로 이용하는 경우 과진단의 위험성이 줄어든다<sup>23</sup>.

(4) COPD 환자를 발굴하기 위한 폐기능 검사는 그 비용 대비 효과가 낮다: 의견 - 미국 제 3기 국민건강영양조사(NHANES)<sup>24</sup> 기준으로 50세 이상 COPD 유병률은 2.6%이나 국내의 경우 50세 이상 유병률이 9.0% (남자 15.0%)<sup>1</sup>로 매우 높다, 또한 미국은 기관지 확장제를 이용한 폐기능 검사 비용이 100달러 이상이나 국내의 경우 25달러(2만 6천원)정도로 미국과 비교하여 비용 대비 환자발굴 효과가 매우 높을 것으로 판단된다.

(5) 증상이 없거나 의사에게 증상을 호소하지 않는 환자의 경우 증상이 있는 환자에 비해 치료에 대한 이득이 없다: 의견 - 본 항목은 GOLD 기준 A 혹은 국내 지침 기준 가 군에 대한 권고안으로 현재까지 이 그룹에 대한 연구는 거의 없다. 따라서 A군 혹은 가 군 환자를 발굴하여 초기에 교육과 치료가 필요한 지를 확인하기 위한 국내 연구가 반드시 필요한 상황이다. 만약 교육 및 치료가 효과적이라면 A 혹은 가 군의 조기 COPD 환자를 발굴하기 위해 국가에서 시행하는 건강 검진에서 적극적으로 폐기능 검사를 시행할 수 있도록 정책 수정이 필요할 것이다.

### 3. 결론

조기 COPD는 중증 이상의 심한 COPD 환자에 비해 환자가 매우 많은 반면 병원을 내원하는 경우는 적다. 최근에 여러 연구 결과를 고려하면 폐기능이 비교적 양호하나 증상을 호소하는 B군 혹은 나 군 환자의 경우 치료에 대한 이득은 상당히 높을 것으로 생각된다. COPD 치료에 대한 세계적인 자료인 GOLD와 국내 지침에서는 이들 군에 대해 적극적인 치료를 권장하고 있다. 증상이 경미한 조기 COPD 환자는 주로 일차 병원을 방문하는 것을 고려할 때 일차의료기관에서 조기 COPD 환자를 효과적으로 진단할 수 있는 간단한 검사 방법을 제공하는 것이 현실적으로 필요하다. 폐기능 검사의 경우 검사를 위한 임상병리기사가 필요하며 정도 관리가 매우 어려워 일차의료기관에서 이를 시행하기는 상대적으로 어려울 수 있다. 현재 보험심사평가원에서 COPD 적정성 평가를 시행 중이며 적정성 평가 항목 중 폐기능 검사 시행률이 포함된 것을 고려하면 일차의료기관에서 쉽게 시행할 수 있는 간편한 폐기능 검사법이 필요하며 이 검사의 효과와 유용성에 대한 연구가 당연히 병행되어야 되겠다. 반면 A군 혹은 가 군의 경우 미국에 비해 조기 COPD 환자의 발굴에 대한 비용 효과가 상대적으로 높은 국내 현실을 고려할 때 이들 환자의 발굴 및 중재 효과를 확인하기 위한 연구가 필요하겠다. 최근에 발표된 여러 연구를 고려하면 2008년 보고된 USPSTF는 우리나라 실정을 고려하여 수정할 필요가 있을 것으로 판단된다.

## 참 고 문 헌

1. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
2. Decramer M, Miravittles M, Price D, Román-Rodríguez M, Llor C, Welte T, et al. New horizons in early stage COPD—improving knowledge, detection and treatment. *Respir Med* 2011;105:1576-87.
3. Hwang YI, Kim CH, Kang HR, Shin T, Park SM, Jang SH, et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J Korean Med Sci* 2009;24:621-6.
4. Ford ES, Mannino DM, Wheaton AG, Giles WH, Presley-Cantrell L, Croft JB. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010. *Chest* 2013;143:1395-406.
5. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberá JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* (1985) 2009;106:1902-8.
6. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
7. Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Burtin C, Everaerts S, Verhamme P, et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:30-8.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, 2011.
9. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
10. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordström L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J* 2008;17:169-75.
11. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
12. van den Boom G, Rutten-van Mölken MP, Molema J, Tirimanna PR, van Weel C, van Schayck CP. The cost effectiveness of early treatment with fluticasone propionate 250 microg twice a day in subjects with obstructive airway disease. Results of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2057-66.
13. 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.
14. Pelkonen M, Tukiainen H, Tervahauta M, Notkola IL, Kivelä SL, Salorinne Y, et al. Pulmonary function, smoking cessation and 30 year mortality in middle aged Finnish men. *Thorax* 2000;55:746-50.
15. Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2004;182:187-96.
16. Riario-Sforza GG, Incorvaia C, Paterniti F, Pessina L, Caligiuri R, Pravettoni C, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on exercise capacity in patients with COPD: a number needed to treat study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:315-9.
17. The Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. The COPD Guideline in Korea. Update, 2014.
18. USPSTF: COPD: Screening. Release Date March 2008. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscopd.htm>.
19. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.
20. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
21. 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.
22. Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1  $\geq 60\%$  participating in the UPLIFT<sup>®</sup> trial. *COPD* 2012;9:289-96.
  23. van Dijk WD, Gupta N, Tan WC, Bourbeau J. Clinical relevance of diagnosing COPD by fixed ratio or lower limit of normal: a systematic review. *COPD* 2014;11:113-20.
  24. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.