



## Redefining diagnosis and risk stratification of COPD

정지예

연세대학교 의과대학, 세브란스병원 호흡기내과

COPD is a common, preventable, and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms, airflow limitation, airway and/or alveolar abnormalities, and caused by significant exposure to noxious particles or gases.

The diagnosis of COPD requires the airflow limitation based on post-bronchodilator  $FEV_1/FVC < 0.7$ . Although lung function is one of the most powerful predictors of clinically relevant outcomes, including symptoms, exacerbations, and mortality, it may not fully indicate the extent of disease severity and progression. Moreover, significant pathological and symptomatic change may have already developed before abnormal change of lung function. Although these individuals may eventually develop airflow obstruction consistent with a diagnosis of COPD, early intervention may modify the course of disease.

In 2001, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) proposed an “at-risk” stage of GOLD stage 0 who present respiratory symptoms without airflow limitation. However, it was later deleted because not all this group progressed to COPD. Therefore, we need to redefine the diagnosis and risk stratification of COPD to diagnose the possibility of COPD earlier and increase the possibility of treating earlier. Then, it may reverse damage before it is irreversible and impact the ultimate course of the disease.

Risk stratification may include four different characteristics of COPD including clinical symptoms, pathological change based on chest CT, lung function and causative noxious environment exposure.

Putting those factors all together may develop more categorized risk stratification of pre-COPD group who are at risk of developing COPD without currently air flow limitation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, definition, diagnosis, risk, stratification

Corresponding author: Ji Ye Jung, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea  
Tel: +82-10-3141-2576, Fax: 82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac

### 1. 서론

GOLD (global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease)에서는 COPD을 기도나 폐포 이상에 의한 지속적인 호흡기 증상과 기류 제한으로 정의한다. 호흡기 증상으로는 호흡곤란, 기침, 가래 생성 등이 있으며 위험 인자는 흡연 뿐 아니라 다른 환경 노출, 폐의 이상발달 등 숙주 요인이다<sup>1</sup>.

COPD의 다양한 병인으로 인해 폐 성장 장애, 가속화 되는 감소, 폐 손상, 폐 및 전신 염증을 동반하는 병태생

리학적 변화를 통해, 작은 기도 장애와 폐기종의 병리학적 변화를 유발하며, 결국 기류 제한과 임상적 발현으로 이어진다<sup>1</sup>. 따라서, COPD을 진단하기 위해서는 호흡곤란, 기침, 혹은 가래와 같은 주요 호흡기 증상과 위험인자를 가진 사람들에서 COPD을 의심하고, 확진을 위해 폐기능 검사를 시행해야 한다.

저자들은 COPD의 4가지 주요 특징으로, 다양한 원인, 기능적 손상, 구조적 손상, 임상 증상에 대해 기술하고, Pre-COPD의 정의 및 위험 계층화에 대해 고찰해보고자 한다.

## 2. 본론

### 1) 원인

COPD (chronic obstructive pulmonary disease, 만성폐쇄성폐질환)의 대표적인 병인으로는 유전적 요인, 나이와 성별, 폐의 성장과 발달, 유해 물질 노출, 사회 경제적 지위, 천식 및 기도 과반응성, 만성 기관지염, 그리고 감염 등이 알려져 있다. 직업 현장에서 노출되는 독성가스, 농장 내 곡물 분진, 그리고 공장 내 분진과 연기는 COPD 발생과 밀접한 관계가 있다는 것은 널리 알려져 있다<sup>2,3</sup>. 또한, COPD 발생에 대한 직업성 노출의 인구기 인위험도는 9~31%까지 보고된 바 있다<sup>4</sup>.

영국에서 공기 오염이 높은 지역에서 근무하는 우체부가 오염이 낮은 지역에서 근무하는 우체부보다 COPD 발병이 높았고, 미국에서는 교통량이 많은 지역에 거주하는 사람이 적은 지역에 거주하는 사람에 비해 폐기능이 낮았다<sup>5,6</sup>. 장기 PM10 노출과 FEV<sub>1</sub>/FVC 사이의 음의 연관성을 보여준다. PM10에 만성적으로 노출되고 주요 도로 근처에 사는 것은 COPD 발병 위험을 증가시킬 수 있다<sup>7</sup>.

감염 중에서는 특히 폐결핵이 진단 당시, 치료 중, 그리고 치료가 종료된 이후에 COPD 표현형과 유사한 만성 기류제한을 보인다<sup>8,9</sup>. 폐결핵 감염은 기도의 섬유화증과 결핵균에 대한 면역 반응에 따른 기도 염증이 COPD의 성격을 보이게 된다.

Tasmanian Longitudinal Health Study 연구에서는 소아 시기에서부터 순차적으로 여러 번 폐기능을 측정하여 6가지의 다른 폐기능 궤적을 보여주었다. 평균 이하의 그룹은 성인 활동성 천식과 개인 흡연이 특징이었고, 지속적으로 저조한 그룹은 소아 천식을 보였으며, 평균 이하이면서, 폐기능 저하의 가속을 보이는 그룹에서는 흡연량이 많은 흡연자들이 많았다<sup>10</sup>.

Lange 등이 발표한 연령에 따른 폐기능 변화를 보면, COPD의 절반이 초기 성인기에 폐의 성장이 저조한 사람들에게서 발생한다는 것을 보여준다. 즉, 폐 성장이 저조한 환자의 26%에서 COPD을, 정상적인 폐 성장이 있는 환자의 7%에서 COPD가 발병하였다. 그리고 폐 성장의 저발달은 조기 출산이나 흡연 산모와 같은 출생에서부터 시작될 수 있지만, 조기 감염이나 유해 입자에 대한 조기 노출과 같은 후천적인 요인에서도 발생할 수 있다<sup>11</sup>.

### 2) 기능적 손상

폐의 기능적 손상 혹은 저하를 가진 군과 정상적인 폐기능을 가진 군의 폐기능 변화는 차이가 있다. 흡연자 대상의 코호트인 Lovelace 연구에 따르면, 중년 흡연자들의 18개월 이상 동안의 폐 기능 경과를 보여준다. 기류 제한이 없지만 빠른 감소를 보이는 낮은 FEV<sub>1</sub>군은 정상 FEV<sub>1</sub>군보다 36배의 COPD 발병 위험을 보인다<sup>12</sup>.

기능적 손상을 평가하는 방법 중 하나인 폐확산능 검사(DLCO test)는 COPD 발병 위험을 예측할 수 있는 검사 방법이기도 하다. 뉴욕시의 한 소규모 연구에서, 45개월 이상 흡연자들의 추적 조사 결과 정상 폐기능-정상 폐확산능을 가진 군에서 월 0.14%의 FEV<sub>1</sub>/FVC 감소로 3%에서 COPD가 발병한 반면, 정상 폐기능-낮은 폐확산능을 가진 군에서는 월 0.7%의 감소로 COPD 발병률이 22%였다<sup>13</sup>.

### 3) 구조적 손상

기도가 좁아지고 폐기종의 변화를 동반하는 구조 장애는 흉부 CT 촬영을 통해 쉽게 진단할 수 있다. 흉부 CT에 대한 구조적 변화와 COPD 또는 폐 기능 변화 사이의 연관성에 대한 다양한 연구가 보고되었다. 호흡기 기저 질환이 없고, 정상 폐기능을 보이는 집단 코호트에서 폐기종을 가진 군은 더 빠른 FVC 감소를 보였고, FEV<sub>1</sub> 감소율도 더 큰 경향을 보였다<sup>14</sup>. NELSON 연구 결과에 따르면, 상업 위주의 폐기종을 가진 대상자는 전체 폐기종 범위와 무관하게 하엽 위주의 폐기종 분포를 가진 대상자들보다 폐 기능의 감소가 더 컸다<sup>15</sup>.

흉부 CT상의 기도벽 두께와 폐기종을 정량화하여, FEV<sub>1</sub>과 CT 상 다양한 측정 수치와의 연관성을 살펴본 연구에 따르면, 기류 제한이 없는 경우, Pi10이 1 mm 커질수록 34 mL의 FEV<sub>1</sub> 감소와 2.4배의 기류 제한 발생 위험이 증가하였다. 또한, 10 hounsfield units 단위가 15번째 백분위보다 낮아지면 FEV<sub>1</sub>은 10 ml 더 감소하였고 기류 제한 발생이 1.5배 높았다<sup>15</sup>.

### 4) 임상적 증상

지속적인 만성 호흡기 증상은 향후 COPD 발병의 주요 위험 요소로 알려져 있다. 이에 따라, COPD 발병 위험 인자를 소지하고, 임상 증상을 호소하는 대상자들에서 COPD 진단에 필요한 검사를 권고하고 있다. 6,000명 이상의 중년 이상 피험자로 구성된 스웨덴 코호트에서 10년 누적 COPD 발병률은 13.5%였다. 기침, 가래, 만성 기침은 여성에서 COPD과 유의미하게 관련이 있는 반면, 호흡곤란 및 천식은 남성에서 COPD과 유의미하게 관련이 있었다<sup>16</sup>. 스위스 성인의 대기오염과 폐질환에 관한 연구에서도 만성 기관지염이 COPD 발생을 1.2배 증가시키는 것으로 보고하였다<sup>17</sup>. 또한, 젊은 성인의 관상동맥 질환 발병 위험 연구에서도 기침이나 가래, 기관지염, 천명, 호흡 곤란, 흉부 질환을 포함한 모든 호흡기 증상이 FEV<sub>1</sub> 2.7 ml/yr 이상의 감소, FVC의 2.1 ml/yr 이상의 감소, 그리고 향후 기류 제한 발생의 1.6배 증가와 관련이 있다고 보고하였다<sup>18</sup>.

### 5) Pre-COPD

앞서 기술한 발병 원인, 기능적 손상, 구조적 손상, 그리고 임상적 증상인 4가지 요인은 단순히 COPD의 특성이 아니라 COPD로 진행할 수 있는 4가지 위험 요인이기도 하다.

현재 FEV<sub>1</sub>/FVC의 70% 미만의 기류 제한이라는 COPD의 사전적 정의는 이미 그 전부터 시작된 질환의 진행 과정을 고려하지 않는 정의이다. 그러나, 임상 분야에 객관적 적용을 위한 정의로서 반드시 필요함을 부인할 수는 없다. 따라서, 질환의 진행 과정을 고려한 확장적 의미의 정의가 새롭게 요구되었고, 이에 따라, 최근에 등장한 개념이 COPD 전단계(pre-COPD)이다<sup>9</sup>.

Pre-COPD는 현재 기류 제한을 보이지 않지만 기류 장애로 발전할 가능성이 있는 상태이다. COPD 환자와 유사한 증상을 호소하며(급성 악화 증상도 포함됨)<sup>20,21</sup>, 흉부 CT상 폐기종 혹은 기도벽 비후와 같은 구조적 이상 및 변화가 보이지만<sup>22,23</sup>, 기류 제한이 없는 상태로, 이러한 대상자들은 COPD의 현재 진단 기준을 충족하지 못하지만, 분명히 건강한 대상자는 아니며, 호흡 수요가 증가하는 상황에서 실제로 비정상적인 호흡 메커니즘을 나타낸다<sup>23</sup>. 또한, 시간이 지남에 따라, 모두는 아니지만, 비정상적인 기류 제한이 발생할 위험이 높다<sup>24</sup>.

Pre-COPD에 있는 대상자들을 발굴하고 이들을 위험 상태에 따른 계층화가 필요한 이유는 COPD의 가능성을 조기에 진단하고 조기 치료 가능성을 높여 진행을 늦추거나 중단하고 돌이킬 수 없게 되기 전에 중재를 하기 위함이다.

COPD Gene 연구팀은 8000명 이상의 현재 및 이전 흡연자에 대한 환경 노출, 임상 증상, CT 영상 및 폐기능을 통해 COPD 진단의 재정의를 제안했다<sup>25</sup>. 4가지 요소에 따른 8가지 그룹으로 분류된 대상자들의 빠른 폐기능 저하와 전체 사망률에 대한 위험 비율을 비교 평가하였다. 그 결과에 따라, COPD가 아닌 비-COPD(none), COPD 가능성이 있는(possible), COPD와의 개연성이 있는(probable), 그리고 확실한 COPD(definite) 군들로

분류하였다. 비-COPD 군만 제외한 나머지 세 군에서는 모두 FEV<sub>1</sub>의 빠른 감소의 유의한 위험을 보여 주었고, 개연성이 있는 그리고 확실한 COPD 군에서는 유의한 사망률 증가도 확인되었다<sup>25</sup>.

이렇게 새롭게 분류된 그룹과 기존 GOLD 0 (호흡기 증상은 있지만, 폐기능은 정상인 경우) 혹은 PRISM (Preserved Ratio Impaired Spirometry; FEV<sub>1</sub>/FVC 는 정상이지만, FEV<sub>1</sub>과 FVC가 감소되어 있는 경우) 을<sup>26</sup> 포함한 GOLD 그룹간의 분포를 비교해보면, GOLD 0의 절반이 COPD 가능성이 있는 군으로 분류되고, PRISM 의 절반은 COPD개연성이 있는 군으로 분류되며, PRISM의 1/3은 확실한 COPD로 분류되었다<sup>25</sup>.

### 3. 결론

현재 COPD 정의는 호흡기 증상 및 위험 요인이 있는 환자에게서 COPD가 의심되더라도 임상 증상, 구조적 변화, 병인과 무관하게 폐활량 측정을 통한 기류 제한 확인에만 기초한다.

따라서, 4가지 요소를 기반으로 COPD 발병 전 단계에서의 분류 및 위험의 계층화를 통해 질병 진행 및 높은 사망률이 예상되는 대상자들의 조기 식별을 하고, 질병 진행 초기에 대상자들에게 통보, 교육 및 치료로 불가역적인 폐 구조 변화 발생 전에 질병 진행을 늦추는 노력이 필요할 것이다.

### References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Accessed 24 May 2022. 2022.
2. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease*. 1989;140(3 Pt 2):S85-91.
3. Husman K, Koskenvuo M, Kaprio J, Terho EO, Vohlonen I. Role of environment in the development of chronic bronchitis. *European journal of respiratory diseases Supplement*. 1987;152:57-63.
4. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(3):462-9.
5. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. *British journal of preventive & social medicine*. 1958;12(2):94-103.
6. Kan H, Heiss G, Rose KM, Whitsel E, Lurmann F, London SJ. Traffic exposure and lung function in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Thorax*. 2007;62(10):873-9.
7. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res*. 2005;6(1):152.
8. Birath G, Caro J, Malmberg R, Simonsson BG. Airways obstruction in pulmonary tuberculosis. *Scandinavian journal of respiratory diseases*. 1966;47(1):27-36.
9. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *The American review of respiratory disease*. 1971;103(5):625-40.
10. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):535-44.
11. 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(2):111-22.
12. Petersen H, Sood A, Polverino F, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR, et al. The Course of Lung Function in Middle-aged Heavy Smokers: Incidence and Time to Early Onset of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(11):1449-51.
  13. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1589-97.
  14. Koo HK, Jin KN, Kim DK, Chung HS, Lee CH. Association of incidental emphysema with annual lung function decline and future development of airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:161-6.
  15. Mohamed Hoesein FA, van Rikxoort E, van Ginneken B, de Jong PA, Prokop M, Lammers JW, et al. Computed tomography-quantified emphysema distribution is associated with lung function decline. *Eur Respir J.* 2012;40(4):844-50.
  16. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest.* 2005;127(5):1544-52.
  17. 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(2):150-6.
  18. Kalhan R, Dransfield MT, Colangelo LA, Cuttica MJ, Jacobs DR, Jr., Thyagarajan B, et al. Respiratory Symptoms in Young Adults and Future Lung Disease. The CARDIA Lung Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):1616-24.
  19. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Research.* 2018;4(1):00132-2017.
  20. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker 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(19):1811-21.
  21. Rodriguez-Roisin R, Han MK, Vestbo J, Wedzicha JA, Woodruff PG, Martinez FJ. Chronic Respiratory Symptoms with Normal Spirometry. A Reliable Clinical Entity? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):17-22.
  22. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):738-44.
  23. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, Campo A, Berto J, Ocon MD, et al. Clinical Features of Smokers With Radiological Emphysema But Without Airway Limitation. *Chest.* 2017;151(2):358-65.
  24. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):329-32.
  25. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPDGene(®) 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019;6(5):384-99.
  26. Adibi A, Sadatsafavi M. Looking at the COPD spectrum through "PRISm". *Eur Respir J.* 2020;55(1).