

IX

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer in Never Smokers

최하영¹, 이 현², 박혜윤³¹한림대학교 의과대학 내과학교실, ²한양대학교 의과대학 내과학교실, ³성균관대학교 의과대학 내과학교실

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an established risk factor for the development of lung cancer, and lung cancer is the major cause of death in COPD patients. Although up to 39% of COPD patients are never smokers, there has been very limited information on the association between COPD and lung cancer development in this population. Using a nationwide database, a recent study showed that never smokers with COPD had a 2.67-fold increased risk of lung cancer compared to those without COPD, which captures the attention to the risk of lung cancer in never smokers with COPD. In this article, we provided a brief review on the issue about the risk of lung cancer in never-smokers with COPD.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Lung cancer, Never smokers

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: hyeyunpark@skku.edu

만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 폐암의 연관성에 관해서는 잘 알려져 있다¹. 또한 폐암은 COPD 환자에서 주요 사망원인 중 하나이다^{2,3}. 흡연이 COPD와 폐암 발생에서 모두 중요한 원인이기 때문에 COPD 환자에서 발생하는 폐암은 주로 흡연에 영향을 받았을 것이라 생각할 수 있다. 하지만 전체 COPD 환자에서 비흡연자의 비율이 39%에 달한다는 보고도 있어⁴, 비흡연 COPD 환자에서 폐암 발생이 과연 증가하는지에 관하여 밝힐 필요가 있다. 본고에서는 비흡연 COPD 환자에서 폐암 발생 위험에 관해 논하고자 한다.

COPD가 폐암 발생의 위험 요소임을 밝힌 연구로 잘 알려진 것은 2009년 Young 등이 수행한 환자-대조군 연구이다¹. 뉴질랜드에서 폐암으로 진단받은 301명 환자군과 같은 지역에서 성별, 나이, 흡연력, 폐 기능으로 짝지은 301명 대조군을 비교하였다. 폐암 환자군에서 COPD 진단율은 50%인데 반해 대조군의 COPD 진단율은 8%로 유병률이 6배 이상 높았다¹. 이 연구는 환자-대조군 연구의 디자인 특성상 많은 교란 변수가 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있고 비흡연자를 제외했다는 한계가 있다. 비흡연 COPD 환자에서 폐암 발생 위험에 관한 결과를 제시한 연구도 있었으나 전체 연구 대상 환자 중 비흡연자의 비율이 매우 낮은 한계가 있다^{5,6}.

이처럼 비흡연자에서 COPD가 폐암 발생 위험을 높이는지에 관해서는 잘 밝혀지지 않았지만, Turner 등은 비흡연자 코호트를 추적 관찰하여 COPD군에서 폐암으로 인한 사망 위험이 COPD가 없는 대조군보다 높음을 보여줌으로써 비흡연 COPD 환자가 폐암 발생의 위험이 높을 수 있음을 간접적으로 제시하였다⁷. 하지만 최근까지 COPD의 존재가 비흡연자에서 폐암의 발생 위험이 증가하는지를 명확히 규명한 연구가 없었다. 최근 건강보험공단 표본 코호트를 이용한 한 국내 연구가 이 문제에 대한 실마리를 제공하였다⁸.

연구진은 중요한 교란 변수인 흡연력을 층화하여 분석하기 위해 흡연력에 대한 자료가 존재하는 건강보험공

단 표본 코호트의 검진 데이터 세트를 이용하였다. 기저에 폐암 진단 기왕력이 없는 40~84세의 성인 약 34만명을 중위 기간 7년간 추적하였으며, 폐암 발생을 단변량 및 다변량 콕스 비례 위험 모형을 이용하여 분석하였다. 연구 결과에서 COPD를 진단받지 않은 비흡연자와 비교하여 비흡연 COPD 환자의 폐암 발생 위험도(hazard ratio)는 2.67배(95% 신뢰구간, 2.09~3.40)로 흡연력이 있는 COPD 환자의 6.19배(95% 신뢰구간, 5.04~7.61)보다는 낮았으나 COPD 진단을 받지 않은 흡연자의 1.97배(95% 신뢰구간, 1.75~2.21)보다는 더 높았다⁸. 이 연구 결과는 흡연력과 상관없이 COPD는 폐암 발생의 위험을 높이고, 비흡연 COPD 환자의 폐암 발생 위험도는 COPD가 없는 흡연자보다도 더 높을 수 있음을 보여줌으로써 COPD가 흡연과 관계없이 폐암 발생 위험의 독립적인 위험 인자임을 보여주고 있다.

COPD가 폐암 발생 위험을 높이는 기전은 주로 만성 염증(underlying chronic inflammation)으로 설명할 수 있다¹. 반복적인 기도 상피세포 손상(airway epithelial injury)과 함께 만성 염증으로 인한 고세포대사회전(high cell turnover)과 DNA 오류 증가(propagation of DNA errors)가 발암 과정을 촉진할 것으로 보인다⁹. 과거에는 COPD에 의한 만성 염증이 흡연의 발암 작용에 영향을 미침으로써 COPD가 폐암 발생에 기여를 하는 것으로 생각되었지만⁹, 비흡연자에서 COPD가 폐암의 위험을 증가시킨다는 최근 연구 결과는 COPD 자체에 의해 폐암이 발생할 수 있다는 것을 보여주기 때문에⁸, COPD가 폐암 발생에 미치는 분자생물학적인 기전에 대한 새로운 연구들이 향후 필요할 것이다.

결론적으로 비흡연자에서도 COPD는 폐암 발생의 위험을 증가시킨다. 따라서 임상 의사는 비흡연 COPD 환자에서도 폐암 발생 위험이 증가한다는 것에 대해 잘 알고 있는 것이 중요하다. 향후 비흡연 COPD 환자에서도 주기적인 저선량 흉부 전산화 단층촬영 등의 추적검사를 실시하는 것이 필요할지에 대해서는 연구가 필요할 것이다.

References

1. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.
2. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
3. Park HY, Kang D, Lee H, Shin SH, Kang M, Kong S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on mortality: a large national cohort study. *Respirology* 2020;25:726-34.
4. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009;33:509-18.
5. Purdue MP, Gold L, Järnholm B, Alavanja MC, Ward MH, Vermeulen R. Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers. *Thorax* 2007;62:51-6.
6. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-80.
7. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285-90.
8. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo KH, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020;75:506-9.
9. Malkinson AM. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review. *Exp Lung Res* 2005;31:57-82.