

## 4

## Proposed Etiotypes for COPD and Controversial Issues

김상혁<sup>1</sup>, 이현<sup>2</sup><sup>1</sup>동국대학교 의과대학 경주병원 호흡기알레르기내과<sup>2</sup>한양대학교 의과대학 내과학교실 호흡기알레르기내과

The 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recommendation has suggested the term “etiotypes” as a new taxonomy to classify COPD according to various types of potential causes of COPD. Although this new concept has broadened the scope of COPD etiologies from “exposure to noxious particles” to “numerous causes of COPD including infection (e.g. tuberculosis, human immunodeficiency virus infection, etc.) and environmental exposures”, there are concerns about the ambiguous umbrella terminology. For example, there are controversies about whether some respiratory diseases presenting airflow obstruction, such as bronchiectasis, pulmonary infectious conditions such as non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases, and anthracofibrosis can be classified as new etiotypes of COPD. To address this controversy, this review will discuss current evidence on the view of whether these diseases can be classified as new etiologies of COPD.

Key words: COPD, etiotypes, controversy, bronchiectasis, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, anthracofibrosis.

## 1. Introduction

2023년 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 는 만성폐쇄성폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 의 정의를 개정하고 원인에 따른 새로운 분류체계, 즉 etiology를 제안하였다 (1). 2023 GOLD 지침 개정 이전에는 COPD 정의에 포함되는 내용은 다음과 같았다: 1) 호흡 증상과 기류 제한; 2) 유해한 입자 또는 가스에 대한 상당한 노출로 인해 발생하는 기도 및/또는 폐포 이상; 3) 비정상적인 폐 발달을 포함하는 숙주 요인. 2023년부터 GOLD는 다양한 원인에 의해 발생하는 COPD를 포괄적으로 포함하기 위해 “다양한 폐의 상태(heterogenous lung conditions)”를 강조한다. 이러한 변경의 주된 목적은 COPD의 병인과 병인의 다양성을 밝히고, 각 etiology에 따라 COPD 위험 요인의 노출을 줄이기 위한 맞춤형 전략을 제공하는 것이다. 또한 COPD를 적극적으로 조사하여 질병을 예방하고 궁극적으로 퇴치하기 위한 노력을 촉진하려고 한다 (2).

전통적으로 흡연은 COPD의 가장 중요한 위험 요인으로 알려져 있지만, 전 세계적으로 살펴보았을 때에는 흡연 이외의 원인(대기 오염, 직업적 먼지 및 연기 노출, 호흡기 감염 등)이 COPD의 발생에 더 큰 기여를 하고 있으며 (3), COPD는 주로 아시아와 아프리카에 위치한 저소득 및 중간 소득 국가의 사람들에게 불균형적으로 더 큰 영향

을 미친다 (4). COPD의 정의에 etiology의 도입은 COPD의 정의를 더 넓은 범위의 다양한 폐의 상태를 포함하도록 확장함으로써 임상들이 COPD를 조기에 식별하고 되돌릴 수 없는 손상이 발생하기 전에 적절한 예방 조치 및 치료를 제공할 수 있게 도움을 줄 것이다. 하지만, 얼마나 다양한 폐의 상태들이 COPD라는 포괄적 용어(umbrella term)에 포함이 되어 사용될 수 있는지에 대한 우려가 있다 (5).

## 2-1. Controversy 1: bronchiectasis

기관지확장증(bronchiectasis)은 영상의학적으로 기관지의 비정상적 확장이 관찰되는 질환으로, 기침, 객담 및 반복적인 호흡기 감염이 특징적으로 나타난다 (6). 이 두 질환 간의 중복은 매우 흔하여 COPD 환자의 상당 수가 흉부 단층 촬영에서 기관지 확장증을 가지고 있으며, 기관지확장증 환자 중 상당수가 기류 제한이나 COPD를 가지고 있다 (7). 두 질환 간에 상당한 중복이 관찰됨에도 불구하고 기관지확장증은 전통적으로 COPD와는 별개의 질환으로 간주되었다.

기관지확장증이 기류 제한을 흔히 가지고 있음에도 불구하고, 기관지확장증이 COPD의 새로운 etiology으로 분류해야 하는지에 대해서는 논란이 있다. 최근 GOLD 위원회는 기관지확장증을 COPD의 “etiology”으로 부르는 것은 부적절하다고 언급하였다 (8). GOLD 위원회는 기관지확장증이 자신만의 다양한 원인을 가지며 자체적인 병리학적 실체를 가지고 있기 때문에 기관지확장증은 COPD의 etiology보다는 중요한 동반 질환으로 파악되어야 한다고 주장하였다.

다른 이유로 기관지확장증의 주요 치료 전략이 COPD의 치료 전략과 다르다는 점을 들 수 있다 (9). 국외의 여러 기관지확장증 치료 지침은 COPD를 동반한 기관지확장증 환자에게 기관지확장제 사용을 권고하지만, 기관지확장증 치료의 핵심이 기도청결법(airway clearance technique)인 반면, COPD 치료의 핵심은 기관지확장제(bronchodilator)의 사용이다 (1, 10, 11). 또한, 기관지확장증의 치료에 기관지확장제의 효과는 아직 명확히 확립되지 않았다. 기관지확장제의 사용이 기류 제한을 가진 기관지확장증 환자의 폐기능을 향상시킬 수 있다는 사실은 비교적 잘 연구되었지만, 삶의 질과 악화에 미치는 영향에 대해서는 추가 연구가 필요하다 (12-14). 예로, 흡입용 tiotropium은 기류 제한을 동반한 기관지확장증 환자의 폐 기능을 증가시켰지만, 악화와 삶의 질 감소에 대한 영향은 보이지 않았다 (14). 두 질환의 악화시의 치료법 또한 차이가 있다. 기관지확장증의 악화시에는 항생제가 주로 사용되는 반면 전신 스테로이드의 사용이 일반적으로 권장되지 않는다(10, 11). 반면에 COPD의 악화시에는 전신 스테로이드, 기관지확장제, 항생제의 조합이 흔히 사용된다(1).

## 2-2. Controversy 2: COPD due to infection (COPD-I)

개정된 GOLD 2023 지침에서는 소아 감염, 결핵 관련 COPD, 인간 면역결핍 바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV) 관련 COPD를 감염으로 인한 COPD (COPD-I)의 예로 제시하고 있다 (1). 전통적으로, 이러한 질병들에 의해 발생하는 폐쇄성 폐질환은 COPD로 분류되지 않았음에도 불구하고 감염과 관련된 폐쇄성 폐질환은 매우 흔하다. 이 세 가지 감염 조건과 COPD 사이의 연관성에 대한 많은 데이터가 축적되면서, 이 질환을 COPD-I로 분류하는 것이 타당하며, 이제 COPD-I 환자들에게 다양한 예방 방법과 치료를 제공할 수 있는 근거가 마련되었다는 것은 반가운 소식이다.

### 2-2-1) 결핵 연관 COPD

이전 COPD 정의는 유해 가스에 대한 노출 과거력이 진단 기준으로 포함되었는데, 이는 흡연과 같은 유해 가스에 대한 노출이 없는 폐결핵 병력이 있는 환자에서 관찰되는 기류 제한이 COPD로 간주될 수 있는지에 대한 논쟁을 야기했다. 그러나 점차 증가하는 증거는 기류 제한을 동반한 결핵과 연관된 폐질환(예: tuberculous destroyed lung [TBDL]) 이 COPD-I로 분류될 수 있음을 보여주고 있다. 박 등은 한국 COPD 코호트를 사용하여 폐결핵 병력이 COPD의 중증도 및 결과에 미치는 영향을 조사했다 (15). 이전에 결핵을 앓았던 그룹은 결핵을 앓지 않았던 그룹에 비해 호흡기 증상이 더 심했고, 삶의 질이 더 나빴으며, 폐 기능이 낮으며, 악화의 빈도가 높았다. 또한, COPD의 핵심 치료법인 기관지 확장제는 TBDL을 동반한 COPD 환자들의 폐기능 저하를 현저히 예방하고 COPD의 예후를 개선하는 데 중요한 역할을 했다 (16). TBDL에서 기관지확장제의 악화 예방 효과는 명확하지 않았지만, 기관지확장제의 사용은 이 인구 집단에서 사망률을 47% 감소시켰다. 이러한 결과는 결핵 후 발생한 기류 제한이 COPD의 별개의 하위 유형이 될 수 있음을 시사한다.

### 2-2-2) 기타 폐 감염 질환: 비결핵 항산균 폐질환 (non-tuberculous mycobacteria-pulmonary disease, NTM-PD)

COPD와 NTM-PD 사이의 연관 메커니즘을 설명하는 문헌은 매우 적다. 이 두 질환은 서로에서 밀접한 영향을 주면서 다른 질환의 발생을 촉진할 수 있다. 예로 NTM-PD에 의한 기도 염증은 작은 기도의 폐쇄를 일으킬 수 있고, COPD에서는 NTM원인균에 대한 방어기전이 약해져서 NTM-PD의 발생 위험이 증가한다 (17).

NTM-PD를 COPD-I로 분류할 수 있다는 근거는 다음과 같다. 첫째, NTM-PD의 치료 종료 후에도 발생하는 만성 호흡기 증상과 기류 제한은 결핵에 의한 COPD와 매우 비슷한 상태이다. 둘째, 결핵의 예방과 적절한 치료를 통해 결핵에 의한 COPD의 발생을 예방할 수 있듯이, NTM-PD의 예방과 치료를 통해 기류 제한과 폐기능의 감소를 예방할 수 있다. 최근 GOLD 위원회는 결핵 뿐 아니라 기류 제한을 유발할 수 있는 만성 호흡기 감염증을 COPD-I로 분류해야 한다는 의견을 제시하기도 하였다 (8).

이와 반대로 NTM-PD를 COPD-I로 분류할 수 없다는 의견도 존재하는데, 기류 제한이 동반된 NTM-PD와 COPD 사이에는 분명히 구별되는 다음과 같은 특징들이 있기 때문이다. 첫째, NTM-PD의 주요 치료제는 항생제이며, 기류 제한이 동반되어 있다고 하더라도 NTM-PD의 치료에 있어 전통적인 COPD의 치료제인 기관지확장제의 역할은 확립되지 않았다 (18). 둘째, NTM-PD와 같은 만성 호흡기 감염에서 발생하는 구조적 폐 질환과 연관된 기류 제한은 전통적인 COPD에서 발생하는 병리학적 변화 (폐기종, 기관지염, 세기관지염)과는 달리 기저 폐 실질의 파괴와 관련이 있을 수 있다 (19). 셋째, 두 질환의 자연 경과에 미치는 인자들이 다르다. NTM-PD의 예후는 주로 NTM-PD의 특성(균 종류, 공동 유무, 도말 음성 등)에 의해 결정되는 데 이는 전통적인 COPD의 예후를 결정하는 인자와 다르다 (20).

## 2-3. Controversy 3: COPD due to pollution (COPD-P) - anthracofibrosis

기관지탄분증은 바이오 매스를 유발하는 연료를 요리 및 난방에 주로 사용하는 저소득 및 중간소득 국가의 노년 여성들(흡연력이 거의 없음)에게서 흔히 발생한다 (21). 기관지탄분증은 폐활량 검사에서 기류 제한이 흔히 관찰되기 때문에 종종 천식이나 COPD로 진단되기도 한다 (22). 그러나 기관지탄분증의 다음과 같은 특징들은 기관지탄분증이 COPD의 etiology으로 분류될 수 있는지에 대한 의문을 제기한다. 첫째, 기관지탄분증 중 일부는 큰 기관지와 주변 림프절을 침범하여 기계적 기도 폐쇄를 유발하는데, 큰 기관지를 침범한 기관지탄분증은 기관지확장제 보다는 물리적으로 기관지의 내경을 확장시키는 기관지경적 중재에 의해 호전이 된다. 이는 기관지확장제에 반응

하는 COPD와는 차별되는 점이다 (23). 둘째, 기관지탄분증에서 기관지확장제의 효과는 전통적인 COPD 환자들에 비해 미미하다. 일부 연구에서 기관지 확장제의 효과를 보여주기는 하였지만, 기관지탄분증 환자에서 기관지확장제에 대한 치료 반응이 없는 경우가 더 흔하게 보고된다. (24). 따라서 이 질환을 COPD-P로 분류할 수 있는지에 대한 추가 연구가 필요하다.

### 3. Conclusions

2023 GOLD 위원회는 COPD의 원인과 병인의 다양성을 반영하기 위해 COPD의 정의를 수정하고, 각 etiology에 따른 COPD 위험 요소를 줄이기 위한 맞춤형 전략을 가능하게 했다. 그러나 기관지확장증, 결핵 외의 만성 호흡기 감염, 기관지탄분증, 폐석면증과 같은 일부 질병을 COPD의 etiology으로 분류하는 데 논란이 있을 수 있다. 이러한 질병들이 COPD의 발달과 진행에 미치는 역할을 명확히 하기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

### 참고문헌

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Updated 2023. <http://goldcopd.org/2023-gold-report-2>. Assessed October 10, 2023.
2. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400(10356):921-72.
3. Sarkar C, Zhang B, Ni M, Kumari S, Bauermeister S, Gallacher J, et al. Environmental correlates of chronic obstructive pulmonary disease in 96 779 participants from the UK Biobank: a cross-sectional, observational study. *Lancet Planet Health*. 2019;3(11):e478-e90.
4. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-58.
5. Lee H, Shin SH, Park HY, Lim SY. Can we call all obstructive lung diseases COPD? *Eur Respir J*. 2023;61(6).
6. O'Donnell AE. Bronchiectasis - A Clinical Review. *N Engl J Med*. 2022;387(6):533-45.
7. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2015;45(2):310-3.
8. Agustí A, Anzueto A, Celli BR, Mortimer K, Salvi S, Vogelmeier CF. GOLD 2023 Executive Summary: responses from the GOLD Scientific Committee. *Eur Respir J*. 2023;61(6).
9. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
10. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
11. Eva P, Pieter CG, Melissa JM, Stefano A, Sara EM, Michael RL, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*.

2017;50(3):1700629.

12. Jeong HJ, Lee H, Carriere KC, Kim JH, Han JH, Shin B, et al. Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at baseline. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2757-64.
13. Lee SY, Lee JS, Lee SW, Oh YM. Effects of treatment with long-acting muscarinic antagonists (LAMA) and long-acting beta-agonists (LABA) on lung function improvement in patients with bronchiectasis: an observational study. *J Thorac Dis*. 2021;13(1):169-77.
14. Jayaram L, Vandal AC, Chang CL, Lewis C, Tong C, Tuffery C, et al. Tiotropium treatment for bronchiectasis: a randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Eur Respir J*. 2022;59(6).
15. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, Kim DK, Kim YI, et al. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcomes of COPD. *Respirology*. 2018;23(1):100-6.
16. Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, Yoo KH, Jung KS, Park JW, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1589-96.
17. Kubo K, Yamazaki Y, Masubuchi T, Takamizawa A, Yamamoto H, Koizumi T, et al. Pulmonary infection with *Mycobacterium avium*-intracellulare leads to air trapping distal to the small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):979-84.
18. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, et al. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1033-9.
19. Park HY, Jeong BH, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh WJ. Lung Function Decline According to Clinical Course in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest*. 2016;150(6):1222-32.
20. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J*. 2018;51(3).
21. Chung MP, Lee KS, Han J, Kim H, Rhee CH, Han YC, et al. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. *Chest*. 1998;113(2):344-50.
22. Kim H, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Oh S, Kim MJ, et al. Clinical relevance of bronchial anthracofibrosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77(3):124-31.
23. El Raouf BA, Kramer MR, Fruchter O. Bronchial anthracofibrosis: treatment using airway stents. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(8):1118-20.
24. Jamaati H, Sharifi A, Mirenayat MS, Mirsadraee M, Amoli K, Heidarnazhad H, et al. What Do We Know about Anthracofibrosis? A Literature Review. *Tanaffos*. 2017;16(3):175-89.