

I Smoking and Non-smoking COPD: What Is Common and Different?

이보영

순천향대학교 서울병원 호흡기알레르기내과

Smoking is an established risk factor for COPD, however, up to 45% of the COPD patients are known to be non-smokers. There are some studies on the risk factors for non-smoking COPD, and they found biomass fuels, air pollution, occupational exposures, tuberculosis, asthma, and low socioeconomic status as possible causes. However, very few studies have compared the difference between COPD in smokers and non-smokers. COPD in non-smokers had less emphysema on CT scans, showing more airway predominant phenotype. Future research on prognosis, therapeutic options, and treatment response may improve our understanding and control of the disease.

Key Words: Non-smoking COPD, Phenotype

Corresponding author: Bo Young Lee, Ph.D.

Division of Allergy and Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 59, Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-4235, Fax: +82-2-709-9554, E-mail: etboss2@schmc.ac.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(COPD)은 전 세계적으로 사망의 주된 원인 중 하나로, 흡연은 발생의 주요 원인 인자로 잘 알려져 있으며 COPD의 임상적, 영상의학적 특성 및 치료 등 여러 연구는 대부분 흡연자 COPD에서 이루어져 왔다¹. 하지만 흡연자에서도 약 50% 이하에서만 COPD가 발병하는 것으로 알려져 있어 유전적, 환경적, 직업적 요인 등 다른 여러 요인이 영향을 미치는 것으로 생각하고 있다. 뿐만 아니라 여러 연구에서 비흡연자에서도 만성적인 기류제한이 발생할 수 있음이 알려져 있어 비흡연자 COPD의 발생과 위험인자, 그리고 임상적 특징과 흡연자 COPD와의 차이에 대한 연구 결과들을 소개하고자 한다.

2. 본론

1) 비흡연자 COPD의 발생과 위험인자

연구들마다 차이가 있지만 COPD 환자 중 비흡연자의 비율은 15~45% 정도로 알려져 있다². 미국에서 시행되었던 보고에 따르면 약 26.1% 정도가 비흡연 COPD로 알려졌으며³ 스웨덴에서는 20%, 중국에서는 38.6%, 국내에서는 30.7% 등으로 보고된 바 있다^{4,6}.

흡연 외 COPD의 다른 여러 위험인자에 대해서는 1958년 Fairbairn과 Reid⁷, 1963년 Phillips⁸가 발표한 이후 실외의 대기오염, 실내의 공기오염, 직업성 노출, 결핵 등의 감염성 질환, 천식, 사회 경제적 요인 등이 그 원인으로 꼽히고 있다^{1,2}. 전 세계적으로 약 50%의 가정에서 바이오매스 연료(나무, 숯, 식물성 물질, 동물의

배설물 등)를 주로 사용하고 있는데⁹, 이는 개발도상국 뿐만 아니라 캐나다, 호주, 미국 등의 국가에서도 에너지 비용의 상승으로 나무나 다른 바이오매스 연료를 난방에 사용하고 있어 상당한 부분의 COPD에서 바이오매스 연료 사용으로 인한 연기가 영향을 미칠 것이라고 생각할 수 있다¹⁰. 메타연구에 따르면 여성에서 바이오매스 연기에 노출될 경우 COPD 발생 위험도가 2.4배 높다고 한다. 실외 대기오염의 경우에는 흡연에 비해 비교적 성인에서는 COPD 발병 원인으로서의 역할은 불분명하지만 폐의 성숙과 발달에는 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹¹. 미국의 국민건강영양 조사 III에서는 약 19.2% 가량의 COPD가 직업성 노출과 관련이 있으며 비흡연자에서는 약 31.1%가 관련이 있다고 보고하였다¹². 소아에서의 심한 호흡기 감염은 추후 성인이 되었을 때 폐기능 감소와 호흡기 증상 증가로 이어진다고 알려져 있으며¹³, 특히 결핵의 경우 COPD의 위험도를 높이는 데, 국내에서 시행된 비흡연자 COPD 환자에서의 연구에서는 결핵의 과거력이 있는 경우 COPD 발병의 위험도가 4.5배라고 보고하였다¹⁴. 천식은 만성적인 기류 제한과 COPD 발생의 위험인자로 흡연 여부를 보정한 후에도 천식이 있는 경우 COPD 발병의 위험이 12.5배로 증가한다고 한 연구에서는 보고한 바 있다¹⁵. 사회 경제적 요인의 경우 기류제한과 관련이 있으며 이는 아마도 바이오매스 연기 노출, 실외 대기오염, 영양불량, 자궁 내 발육 지연, 유아기 호흡기 감염, 직업적 노출 등과 관련된 것으로 생각된다^{2,16}.

2) 비흡연 COPD 환자의 특징 및 국내 연구 결과

비흡연 COPD 환자의 표현형과 흡연 COPD와의 비교연구는 많지 않으나 그 특징을 파악하고자 몇 가지 해외 연구들과 국내 연구들을 소개하고자 한다. Rivera 등¹⁷은 바이오매스 연기로 인한 COPD 여성에서는 폐 섬유화와 색소 침착이 증가되어 있고 폐동맥 내막도 더 두꺼워져 있는 반면 흡연자 COPD 여성에서는 폐기종과 상피세포의 손상이 더 심한 것으로 보고하였다. Thomsen 등¹⁸은 덴마크의 Copenhagen General Population Study 코호트를 이용, 비흡연 COPD와 흡연 COPD, 비COPD 환자를 비교하였는데 비흡연 COPD는 흡연 COPD에 비하여 경증에 증상이 적었고 CRP와 백혈구 수, fibrinogen 등의 염증표지자가 낮은 것을 확인하였다. 비COPD 환자에 비하여 비흡연 COPD와 과거 흡연, 현재 흡연 COPD 환자에서는 COPD로 인한 입원 위험도가 각각 8.6배, 30배, 43배로 증가하였고 폐렴으로 인한 입원도 동일한 양상을 보였다. 하지만 심혈관동반질환의 위험도와 사망률은 비흡연 COPD에서는 증가되지 않았다. Camp 등¹⁹은 여성에서 바이오매스 연기에 노출된 적 있는 COPD 환자군과 과거 흡연자 COPD 환자군의 컴퓨터단층촬영 소견을 비교하였으며 흡연자군에서는 폐기종이 더 심했고 바이오매스 군에서는 소기도 폐쇄 소견이 유의하게 증가된 것으로 나타났다. 그리고 바이오매스 군에서 흡연자군보다 삶의 질이 저하되고 저산소증도 더 심했다. Tan 등²⁰은 캐나다의 COPD 코호트 (Canadian Cohort of Obstructive Lung disease study, CanCOLD)를 이용, 흡연자와 비흡연자 내에서 각각 COPD 환자와 비COPD 환자를 비교하였다. 흡연자와 비흡연자 모두 고령, 천식의 과거력, 낮은 교육 수준에서 COPD의 발생이 증가하였고, 비흡연자에서는 유년기 호흡기 질환으로 인한 입원력이 중요한 것으로 나타났다. 여성에서는 간접흡연과 난방을 위한 바이오매스 연료 사용이 중요한 것으로 나타났다. 흡연 및 비흡연 COPD에서 모두 비COPD 환자에 비하여 호흡기 증상, 악화, RV/TLC의 증가 소견이 보였으나 폐 확산능(DLCO/Va)은 흡연자 COPD에서만 감소하고 흉부 컴퓨터단층촬영상 폐기종이 관찰되었다. 중국에서 보고한 한 후향적 연구에서는 앞서 언급한 Tan 등²⁰의 연구와 Camp 등¹⁹의 연구와 같이 동일하게 비흡연 COPD에서 폐기종이 적은 양상을 보였으나 Camp 등¹⁹의 연구와는 달리 기침, 객담 등의 증상은 비흡연 COPD에서 적고 호흡곤란 정도, 저산소증에 차이는 없는 것으로 나타났다. 올해 Salvi 등²¹이 발표한 연구에 의하면 비흡연 COPD 환자와 흡연 COPD 환자 비교 시 여성이 약 47% 정도를 차지하며 3.2세 젊었다. 1년 동안의 폐기능 감소가 흡연군에 비해 유의하게 적었으며(80 cc/mL vs. 130 cc/mL) 이전의 다른 연구들과 같이 흡연군에 비해 폐기종이 적고 소기도 폐쇄가 특징적으로 보고하였다. 유도 객담에서는 흡연군에 비해 호중구가 적고 호산구가 높은 양상을 보였다. 하지만 증상과 삶의 질은 유의한 차이가 없었다.

비흡연 COPD 관련 국내에서는 몇 개의 연구가 발표된 바 있는데 2007년에서 2011년 4차 및 5차 국민건강

영양조사를 이용한 분석에 따르면⁶, 전체 COPD의 유병률은 13.8%였으며 이 중 비흡연 COPD는 30.7%로 확인되었다. 비흡연 COPD 발생에 대한 위험요인으로는 65세 이상(2.93배), 남성(2.98배), 농촌지역 거주(1.26배), 낮은 교육수준(중졸 이하, 1.74배), 낮은 BMI (BMI < 18.5 kg/m², 3배), 천식의 과거력(2.72배), 결핵 과거력(4.73배)이 관련된 것으로 나타났다. 비흡연 COPD군에는 여성이 더 많았고(73.9% vs 6.9%), 운동능력, 통증/불편감, 불안감/우울증과 관련된 문제가 있는 경우가 많았고 EuroQol Five-Dimension Questionnaire (EQ5D) 점수도 낮았다(0.87 vs 0.91). 그 외 류마티스 관절염, 골다공증과 우울증이 동반된 경우가 많았다. 시멘트 공장 근처에 거주하는 COPD in Dusty Areas (CODA) 코호트 중 45세 이상의 남성을 대상으로 한 국내 연구에서도 비흡연군에서 젊고 BMI가 흡연군에 비해 높았으며 폐기종이 적은 것으로 나타났다(Emphysema Index, 6.5 vs. 10.0). 바이오매스 연기에 노출된 적이 있는 환자 중에서는 흡연군에서 비흡연군에 비해 흉부 컴퓨터단층촬영 영상 MWA% (mean wall area percentage; 69.1 vs. 65.3)가 증가되어 있었다²². 동일한 코호트를 이용한 다른 연구에서는 비흡연자 중 COPD 환자와 대조군을 비교한 결과 COPD군에서 유의하게 요산수치(24 vs. 6)가 높음을 확인하였다²³.

3. 결론

비흡연 COPD는 그 유병률은 높은 편이나 대부분의 COPD 연구가 흡연 COPD를 대상으로 이루어졌고 비흡연 COPD 환자들에 대한 많은 연구들은 일부 집단의 분석 결과를 바탕으로 이루어져 정보가 제한적이다. 현재까지의 연구들에 의하면 일관되게 흡연 COPD에서는 폐기종이 심한 반면 비흡연 COPD의 경우 소기도 질환의 양상을 보이는 것으로 생각된다. 하지만 비흡연 COPD 환자가 흡연 COPD 환자와 비슷한 임상 증상 정도, 삶의 질, 예후, 동반질환 등을 보이는지에 대해서는 추가적으로 연구가 필요하다. 그리고 많은 COPD 치료에 대한 연구가 흡연자를 대상으로 이루어졌기 때문에 비흡연 COPD 환자에게서도 동일하게 적용할 수 있을지에 대해 연구가 필요하겠다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [cited 2020 May 26]. Available from: <https://goldcopd.org/>.
2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
3. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005; 128:1239-44.
4. Hagstad S, Ekerljung L, Lindberg A, Backman H, Rönmark E, Lundbäck B. COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in Northern Sweden (OLIN) studies. *Respir Med* 2012;106:980-8.
5. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:753-60.
6. Lee SH, Hwang ED, Lim JE, Moon S, Kang YA, Jung JY, et al. The risk factors and characteristics of COPD among nonsmokers in Korea: an analysis of KNHANES IV and V. *Lung* 2016;194:353-61.
7. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* 1958; 12:94-103.
8. Phillips AM. The influence of environmental factors in chronic bronchitis. *J Occup Med* 1963;5:468-75.
9. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington DC: World Bank; 2006.
10. Barnes DF, Openshaw K, Smith KR, van der Plas R. What makes people cook with improved biomass stoves?: a comparative international review of stove programs. Washington DC: World Bank; 1994.
11. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung

- development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
12. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
 13. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
 14. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:497-506.
 15. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
 16. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-41.
 17. Rivera RM, Cosio MG, Ghezzi H, Salazar M, Pérez-Padilla R. Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:972-7.
 18. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013;1:543-50.
 19. Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD, et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J* 2014;43:725-34.
 20. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822-9.
 21. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, Pyasi K, Vincent V, Kajale SS, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020;21:50.
 22. Ji W, Lim MN, Bak SH, Hong SH, Han SS, Lee SJ, et al. Differences in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes between non-smokers and smokers. *Clin Respir J* 2018;12:666-73.
 23. Lee H, Hong Y, Lim MN, Bak SH, Kim MJ, Kim K, et al. Inflammatory biomarkers and radiologic measurements in never-smokers with COPD: A cross-sectional study from the CODA cohort. *Chron Respir Dis* 2018;15:138-45.