

4

Natural history of COPD

박주헌

아주대학교 의과대학, 아주대학교 병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung condition with persistent and progressive airflow obstruction. COPD is characterized by chronic respiratory symptoms occurring due to the abnormalities of airways, emphysema, and multiple comorbidities caused by chronic systemic inflammation. Although tobacco smoking is the major environmental risk factor for COPD, other factors including genetic predisposition, prematurity, respiratory infections, childhood asthma, and air pollution account for a considerable proportion of COPD. The development of COPD is explained by a failure to reach the predicted level of peak lung function in early adulthood as well as a rapid decline of lung function after reaching the normal level, suggesting some COPD cases can start early in life and young individuals are affected. Hence, therapeutic measures focusing on early COPD and different phenotypes along with multidisciplinary approaches treating comorbidities are required.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, comorbidity

Corresponding author: Joo Hun Park, MD, PhD

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, Worldcup road 164, Suwon, Gyeonggi-do, 16499, South Korea,

Tel: +82-31-219-5116, Fax: +82-31-219-5124, E-mail: jhpamc@naver.com, jhpamc@hanmail.net

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 기관지 염증으로 폐기능이 저하되고 폐 실질의 파괴로 폐탄성이 소실되며 비가역적인 기도 폐쇄를 보이는 질환이다¹. 흡연이 COPD 발생의 주요 원인이지만, 대기오염, 직업성분진 노출, 감염, 태아 혹은 유년기 성장장애, 백인에게 흔한 α -1 antitrypsin 결핍, 및 만성천식에 의한 기도개형(airway remodeling), 등 다양한 요인들이 COPD의 원인으로 알려진다¹. COPD는 흡연에 의한 폐기능 저하가 주요 발병 기전이지만 불완전한 폐성장에 의한 조기발현도 중요한 기전으로 알려지고, 소기도질환, 폐기종, 점액과다분비, 및 혈관장애가 핵심적인 병리기전이 된다²⁻⁶. 본 종설에서는 COPD의 원인 및 병인과 병태생리에 근거하여 자연경과를 살펴보고자 한다.

2. 원인

흡연은 COPD 발생의 주요 위험인자이지만, 전자담배, 간접흡연, 직업성 분진, 화학물질(증기, 자극물질, 연기), 및 실내외 공기오염도 COPD 발생의 위험인자로 알려진다^{7,8}. 전체 COPD의 30%정도는 흡연 외 다른 위험 인자들에 의하여 발생하고 특히 개발 도산국에서 비흡연 COPD의 비중이 높은 것으로 보고된다^{7,9}. 흡연자에서 COPD 발생은 50%미만으로, 외부인자와 숙주간 상호작용과 유전적 요소가 COPD발생의 주요 기전이 된다⁹. 최근 연구들은 태아기 폐성장장애, 유년기 호흡기 감염, 기도 과민성, 및 천식 병력도 성인기 폐기능 감소와 COPD 발병의 주요한 결정인자가 되며, COPD 발생이 중년보다 이른 시기에 시작된다고 보고한다¹⁰⁻¹³. 이에 따라 2022년 발표된 lancet 보고서는 COPD를 유전적 COPD($\alpha 1$ antitrypsin 결핍, TERT 돌연변이), 유년기질환 관련 COPD(조산, 소아기 천식), 감염 COPD(소아기 감염, 결핵, 에이즈), 흡연 COPD(태아기 흡연노출, 간접흡연, 전자담배, 마리화나) 및 환경노출 COPD(실내공기오염, 대기오염, 화재, 직업관련분진)로 분류하고 원인과 치료 연구에 있어 새로운 관점을 제시하였다¹.

3. 병인 분류

COPD의 다양한 발병기전들 중에서 소기도질환(small airway disease), 폐기종, 기도점액 과분비, 및 폐혈관기능장애가 주요한 병리기전으로 알려진다⁴⁻⁶.

COPD에서 직경 2mm미만의 소기도는 기도폐쇄의 주요 부위이고, 소기도 질환은 흡연에 의한 COPD의 초기 병변이 된다^{4,5}. 소기도 협착과 소실은 폐기종보다 먼저 발현되고 말초기도저항의 주요 원인이며 기류제한이 확인되면 이미 상당한 소기도 손실이 초래된 것으로 보고된다^{4,5}.

폐기종은 폐포벽의 파괴로 종말세기관지(terminal bronchiole) 아래 부위 폐포가 확장되는 상태이며 소엽중심 폐기종(centrilobular emphysema), 범소엽성폐기종(panlobular emphysema), 및 부격막성폐기종(paraseptal emphysema)으로 분류된다⁶. 범소엽성폐기종은 대개 40세 이하에서 임상소견이 시작되며 전폐야에 폐기종이 발현되고, $\alpha 1$ anti-trypsin의 유전적 결핍이 주원인이나 다른 유전질환이나 약제(methylphenidate) 부작용에 의한 발현이 보고되기도 한다^{6,14,15}. 소엽중심폐기종과 부격막성폐기종은 흡연에 의하여 발생한다. 소엽중심폐기종은 폐기능 저하를 보이는 COPD의 가장 흔한 표현형으로 호흡세기관지(respiratory bronchiole)가 우선적으로 침범되며 영구적인 말초 기도 및 폐포의 확장상태가 초래되고 주로 상엽에 호발하며 기도폐쇄가 동반되지 않는 경우도 있다⁶. 폐기종의 병리적 발현에 대한 기존 가설은 소기도 질환이 폐기종의 발병에 주요 역할을 한다는 것으로 소기도의 병리적 변화가 폐기종 발현에 선행하여 나타나고 소기도 질환의 정도가 폐기종의 중등도와 상관관계가 있다는 영상적 및 병리적 소견을 근거로 한다^{4,5}. 하지만 소기도 질환보다도 폐혈류의 감소가 폐기종의 중등도와 상관관계를 보인다는 최근 영상 연구와 여러 실험적 연구에 근거하여 혈관내피세포의 세포자연사(apoptosis)가 폐기종의 주 원인이라는 다른 가설도 제시된다¹⁶⁻¹⁸.

기도점액 과분비는 만성 가래와 기침 증상을 유발하고 만성기관지염의 특징적인 증상이지만, 모든 COPD환자에서 점액 과분비가 나타나지는 않는다^{19,20}. 기도점액 과분비는 COPD 발생 위험, 폐기능 저하, 및 입원 증가와 관련이 있고, 객담내 무산농도가 COPD 중등도 및 급성악화와 연관되는 것으로 보고된다^{21,22}.

COPD에서 폐동맥 고혈압은 저산소증에 의한 폐동맥 수축, 전신염증, 및 혈관내막기능장애와 동반된 폐혈관의 구조적 변화에 의하여 유발되고, 중증의 폐동맥 고혈압은 우심실부전을 일으킬 수 있다²³. COPD에서 폐동맥압 상승은 생존률저하 및 급성악화와 연관이 있고 폐동맥직경이 대동맥직경보다 커지면 중증 급성악화의 위

힘이 증가한다²⁴.

4. 폐기능 저하

흡연에 의한 폐기능 저하를 보고한 Fletcher연구를 근거로 하여 COPD환자들은 정상인과 같이 폐기능이 정점에 도달하고 이후 정상적인 생리적 FEV₁(forced expiratory volume in 1 second) 저하(약 25 ml/year)보다 빠른 속도로 폐기능 저하가 발생하여 COPD가 발생하다고 생각하였으나, 최근에는 다양한 폐기능 저하 과정들이 제시된다^{2, 3, 25}. 일부 환자들은 폐기능 저하 속도는 정상이지만 산모의 흡연, 대기오염, 유년기 호흡기 감염, 및 저체중 출산 등의 원인으로 폐기능이 20대에 정상 정점에 도달하지 못하여 COPD가 발생하는 것으로 보고된다^{2, 3, 26}. 따라서 폐기능 저하 속도 증가와 함께 폐발달 장애도 COPD 발생의 주요한 병인기전으로 간주된다²⁶. 일부 COPD환자들은 급격한 폐기능 저하 소견을 보이며, 흡연, 남성, 급성악화, 폐기종, FEV₁/FVC 저하, 천식 과거력, 및 기도과역성이 급격한 폐기능 저하와 연관이 된다²⁷⁻²⁹. 흡입스테로이드 치료가 폐기능 저하를 막을 수 있다는 일부 보고가 있지만 아직 논란이 있고 추가적 규명이 필요하다³⁰.

5. 동반질환 및 예후

COPD환자들은 흡연, 노화, 신체활동저하, 및 만성 전신염증 등의 요인으로 허혈성 심질환, 심부전, 폐암, 우울증, 골다공증, 빈혈, 당뇨, 근감소증, 및 대사증후군 등 여러 동반질환들을 가지게 된다^{31, 32}. COPD에서 기관지 염증은 만성 전신염증을 유발하고 여러 동반질환을 유발하거나 악화시키며 예후에 영향을 미친다^{31, 33}. COPD환자에서 대기 발암원이 폐포로 흡입되면 기류제한으로 배출이 어렵고 잔류되며 폐손상이 지속되고, 만성 전신염증이나 급성악화에 의하여 조직 및 DNA손상이 발생되거나 유전적 요인에 의하여 악성세포변화가 생기며 폐암 발생이 초래된다^{34, 35}. 또한 COPD의 병리적 변화인 폐기종과 기도폐쇄도 흡연과 독립적으로 폐암발생에 기여한다^{36, 37}.

COPD에 병발하는 여러 동반질환들이 사망률을 증가시키고 특히 심혈관질환 및 폐암은 COPD사망의 주원인이 된다^{33, 38, 39}. Calverley등이 시행한 대규모 다기관 연구에서 COPD환자들의 사망 원인으로 호흡기 원인이 35%, 심혈관계 원인이 26%, 암이 21%를 차지하였고 대만에서 32,535명의 COPD 환자들을 대상으로 시행한 연구에서도 심혈관 질환, 당뇨, 암, 및 신장 질환 등 호흡기 질환 외 사망 원인이 65%를 차지하였다^{38, 39}. COPD환자에서 폐기능 저하 외에도 폐기종, 기도과민성, 및 심부전이 동반되면 사망 위험도는 증가하고, 저신체질량지수나 빈혈 등 영양학적 요소, 신체활동부족, 및 대기오염 등도 COPD환자의 사망과 연관되는 것으로 보고된다^{39, 40}. 최근 연구에 의하면 대기 중 하루 PM2.5 지수가 10 μ g/m³ 증가하면 입원률이 3.1%증가하고 사망률이 2.5%증가하는 것으로 보고된다⁴⁰. 많은 COPD환자들은 COPD가 아닌 다른 동반질환들에 의하여 사망하기 때문에 COPD환자에서 동반질환은 적절하게 관리되어야 하고 COPD 사망률을 감소시키기 위해서는 다각적인 노력이 필요하다.

6. 결론

COPD는 흡연 외에도 폐감염, 천식, 대기오염, 유년기 성장장애, 및 유전적 요인 등 다양한 원인들에 의하여 발생하고, 소기도질환, 폐기종, 점액과다분비 및 혈관장애가 주요 병리기전이 된다. 동반질환들은 COPD의 주요 사망 원인이 되고, COPD의 효과적 치료를 위하여 다각적인 노력이 필요하다.

참고문헌

1. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, Bai C, Chalmers JD, Criner GJ, Dharmage SC, et al: Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022, 400:921-972.
2. Martinez FD: Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2016, 375:871-878.
3. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, Guerra S, Marott JL, Martinez FD, Martinez-Camblor P, et al: Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015, 373:111-122.
4. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, Wright AC, Geffer WB, Litzky L, Coxson HO, et al: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011, 365:1567-1575.
5. Hogg JC, Paré PD, Hackett TL: The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiol Rev* 2017, 97:529-552.
6. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, Barr RG, Colby TV, Galvin JR, Gevenois PA, et al: CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015, 277:192-205.
7. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS: Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022, 10:497-511.
8. Perez MF, Atuegwu NC, Mead EL, Oncken C, Mortensen EM: Adult E-Cigarettes Use Associated with a Self-Reported Diagnosis of COPD. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16.
9. Rennard SI, Vestbo J: COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006, 367:1216-1219.
10. Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007, 357:1946-1955.
11. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, et al: Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:891-897.
12. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA: Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004, 126:59-65.
13. Bårdsen T, Røksund OD, Benestad MR, Hufthammer KO, Clemm HH, Mikalsen IB, Øymar K, Markestad T, Halvorsen T, Vollsæter M: Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* 2022, 77:790-798.
14. Stern EJ, Frank MS, Schmutz JF, Glenney RW, Schmidt RA, Godwin JD: Panlobular pulmonary emphysema caused by i.v. injection of methylphenidate (Ritalin): findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1994, 162:555-560.
15. Lehman A, Mattman A, Sin D, Pare P, Zong Z, d'Azzo A, Campos Y, Sirrs S, Hinek A: Emphysema in an adult with galactosialidosis linked to a defect in primary elastic fiber assembly. *Mol Genet Metab* 2012, 106:99-103.
16. Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, Austin JH, Bluemke DA, Carr J, Choi J, Goldstein TA, Gomes AS, Hoffman EA, et al: Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015,

- 192:570-580.
17. Petrache I, Natarajan V, Zhen L, Medler TR, Richter AT, Cho C, Hubbard WC, Berdyshev EV, Tudor RM: Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. *Nat Med* 2005, 11:491-498.
 18. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, Waltenberger J, Voelkel NF: Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000, 106:1311-1319.
 19. Balte PP, Chaves PHM, Couper DJ, Enright P, Jacobs DR, Jr., Kalhan R, Kronmal RA, Loefer LR, London SJ, Newman AB, et al: Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With Respiratory Health Outcomes in Adults. *JAMA Intern Med* 2020, 180:676-686.
 20. Boucher RC: Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019, 380:1941-1953.
 21. Vestbo J, Prescott E, Lange P: Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:1530-1535.
 22. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, Doerschuk CM, Alexis NE, Anderson WH, Henderson AG, et al: Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017, 377:911-922.
 23. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA: Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008, 134:808-814.
 24. Kovacs G, Agustí A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, Sin DD, Voelkel N, Olschewski H: Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018, 198:1000-1011.
 25. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977, 1:1645-1648.
 26. Agustí A, Hogg JC: Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019, 381:1248-1256.
 27. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA: Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002, 57:847-852.
 28. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, et al: Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011, 365:1184-1192.
 29. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, Shimizu K, Betsuyaku T, Ito YM, Fuke S, et al: Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:44-52.
 30. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Morris AN, Quasny H, Yates J, Vestbo J, Calverley PMA: Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021, 203:689-698.
 31. Rabe KF, Watz H: Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017, 389:1931-1940.
 32. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R: Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 2019, 198:160-188.
 33. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta

- J, Hunninghake G, Celli B: Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 186:155-161.
34. Van Pottelberge GR, Mestdagh P, Bracke KR, Thas O, van Durme YM, Joos GF, Vandesompele J, Brusselle GG: MicroRNA expression in induced sputum of smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:898-906.
35. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Tatsumi K: Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014, 5:660-666.
36. Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR: Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest* 2010, 138:1295-1302.
37. 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, 163:1475-1480.
38. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007, 356:775-789.
39. Shu CC, Lee JH, Tsai MK, Su TC, Wen CP: The ability of physical activity in reducing mortality risks and cardiovascular loading and in extending life expectancy in patients with COPD. *Sci Rep* 2021, 11:21674.
40. Li MH, Fan LC, Mao B, Yang JW, Choi AMK, Cao WJ, Xu JF: Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016, 149:447-458.