

이진국

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과

Patients with both chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung disease (ILD) have a poorer prognosis than those with COPD alone. When COPD and ILD are combined, to utilize a biomarker related to ILD is recommended. In patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema, the prognosis of acute exacerbation (AE) of idiopathic pulmonary fibrosis is worse than AE of COPD. In patients with combined COPD and ILD, PFT should be followed regularly and lung cancer screening should be performed. In patients with severe dyspnea, mirtazapine may be added.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Interstitial lung disease, Combined pulmonary fibrosis and emphysema

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)와 interstitial lung disease (ILD)는 서로 다른 두가지 독립적인 질환이다. 하지만 고령과 흡연 등의 공통적인 risk factor를 가지고 있고, 연령이 많아질수록 발생이 늘어나는 특징을 공유하고 있다. 또한 이전에 비해 computed tomography (CT)가 많이 시행됨으로 인해 조기 경증 질환자가 많이 발견되고 있고, 그에 따라 유병률도 늘어나고 있는 편이다. 따라서 이 두가지 질환을 같이 가지고 있는 환자의 수도 증가하는 추세이다. 이에 본 review에서는 COPD 단독 환자에 비해 COPD 환자가 ILD를 동반하고 있을 때 어떤 특징을 보이는 지에 대해 고찰하고자 한다.

2. Prognosis

Putman 등¹은 Framingham Heart Study, AGES-Reykjavik Study, COPDGene Study, ECLIPSE Study에 등록된 환자를 이용하여 interstitial lung abnormality (iLA)의 빈도를 조사하였다. 전체 환자 중 CT에서 iLA 소견이 관찰된 경우는 각 study 별로 약간의 차이는 있었으나 7~9%의 빈도를 보였다. 특히 COPD 환자가 주로 등록된 COPDGene이나 ECLIPSE Study에서도 적지 않은 환자가 CT에서 iLA 소견을 보였다. iLA가 없는 환자에 비해 iLA가 있는 환자는 COPDGene Study에서 사망 위험도가 1.8배(95% 신뢰구간: 1.1~2.8, p=0.01) 높았고, ECLIPSE Study에서도 1.4배(1.1~2.0, p=0.02) 높았다.

Ash 등²은 COPDGene Study의 CT 자료를 이용하여 interstitial feature가 폐기능에 미치는 영향을 조사하였

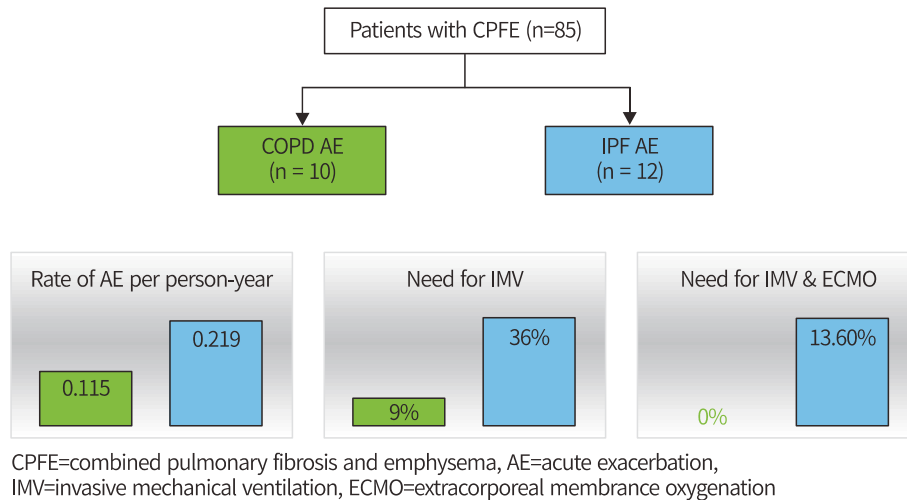


Figure 1. Comparison of prognosis between COPD and IPF acute exacerbation in patients with CPFE.

다. Objective한 CT 분석 tool을 이용하여 interstitial pattern을 reticular changes, honeycombing, centrilobular nodules, linear scar, nodular changes, subpleural lines, ground-glass opacities의 6가지 type으로 구분하였다. Emphysema만 있는 환자에 비해 interstitial feature가 같이 동반된 환자는 높은 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)(%)을 보였으나, 낮은 diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO)(%)를 보였고, 6분보행 거리가 평균 43.2 m 저하되어 있었다. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수는 interstitial feature를 가지고 있는 환자에서 평균 5.9점 더 높았고, 82% 증가된 mortality를 보였다.

Zantah 등³은 emphysema와 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)를 동시에 가지고 있는 combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 환자 대상으로 급성악화에 관한 연구를 진행하였다. 85명의 CPFE 환자 중 10명의 환자는 COPD 급성악화를 겪었고, 12명의 환자는 IPF 급성악화를 경험하였다. 그 중 invasive mechanical ventilator가 필요했던 경우는 COPD 악화에서 9%였고, IPF 악화에서는 36%였다. 특히 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)가 필요했던 경우는 COPD 악화에서는 0%였고, IPF 악화에서는 13.6%였다 (Figure 1).

3. Biomarker

Cornwell 등⁴은 emphysema, IPF, CPFE 환자의 폐 조직을 이용하여 inflammatory signature를 조사하였다. Tissue section에서 34개의 inflammatory protein을 조사하였는데 IPF와 emphysema가 서로 다른 pattern을 보였다. 하지만 흥미롭게도 CPFE 환자의 inflammatory profile은 IPF와 유사한 양상을 보였다. Emphysema 환자에 비해 IPF나 CPFE에서 공히 IL-17A, IL-13, MMP1, MMP13, MMP2, CCL24, Lysyl oxidase가 증가되어 있었다. 이는 CPFE가 emphysema보다는 IPF에 가까운 질환임을 시사하는 소견이며, CPFE의 나쁜 예후는 결국 IPF의 특징을 가지고 있기 때문인 것을 유추해 볼 수 있다.

Chiba 등⁵은 asthma-COPD overlap (ACO) 환자를 대상으로 interstitial change가 있는 경우를 조사하였다. 30명의 ACO 환자 중 7명(23.3%)에서 HRCT에서 interstitial change가 관찰되었다. Interstitial change가 있는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 나이가 많았고 흡연양이 많았다. 또한 interstitial change를 가진 ACO 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 airway wall이 두꺼워져 있었다. 흥미로운 점은 ILD의 중요한 biomarker인 KL-6를 측정해 보았는데, ACO 환자 중 interstitial change가 있는 환자의 serum에서 KL-6가 유의하게 증가되어 있었다. 반면 COPD의 중요한 biomarker인 SP-D의 경우 양 군간 발현 차이는 없었다.

4. Management

Kitaguchi 등⁶은 CPFE 환자의 특징을 COPD 환자와 비교하여 발표하였다. 47명의 CPFE 환자는 82명의 COPD 환자와 비교해 보았을 때 FEV₁ (%)와 FEV₁/FVC (%)가 유의하게 높았고, functional residual capacity (FRC)(%), residual volume (RV)(%), RV/total lung capacity (TLC)(%), DLCO (%)가 유의하게 낮았다. 양 군간 나이와 흡연량의 유의한 차이는 없었음에도 불구하고, 폐암 발생 비율이 CPFE 군에서 46.8%로 COPD 군의 7.3%보다 유의하게 높았다. COPD 환자에서는 50%가 squamous cell carcinoma, 50%가 adenocarcinoma였던 반면, CPFE 군에서는 54.5%가 squamous cell carcinoma, 9.1%가 small cell carcinoma, 31.8%가 adenocarcinoma, 4.5%가 large cell neuroendocrine carcinoma였다. 이 결과를 종합해 보면, CPFE 환자는 COPD 환자에 비해서도 폐암 발생 위험이 높기 때문에 정기적인 폐암 검진이 반드시 필요하다고 하겠다.

Oh 등⁷은 CPFE 환자의 급성악화를 예측할 수 있는 인자에 대해 연구를 시행하였다. 227명의 고려대학교 구로병원 CPFE 환자를 분석한 결과 폐암과 높은 gender, age, and physiology (GAP) 점수가 급성악화를 예측할 수 있는 유의한 인자였다. 특히 다변량 분석 결과 폐암이 동반된 경우 급성악화의 위험이 3.274배 증가되었다. 따라서 CPFE 환자 중 폐암이 동반된 경우에는 급성악화가 일어나지 않는지 면밀히 관찰해야 하며, 호흡기 증세의 변화가 있을 경우 조기에 악화에 대한 치료를 하는 것이 필요하다.

CPFE 환자는 많은 경우 PFT가 obstruction 소견이 아닌 restrictive 소견을 보인다. 이는 비록 emphysema가 있더라도 fibrosis가 전체적인 폐기능에 영향을 주기 때문이다. 하지만 초기에 폐기능 검사 결과가 restrictive pattern이라 할지라도 주기적인 폐기능 검사 추적관찰이 필요하다. COPDGene 환자를 5년 추적 관찰한 연구⁸ 결과에서 등록 시에 폐기능 결과가 Preserved Ratio and Impaired Spirometry (PRISm) 소견(FEV₁/FVC ≥ 70% & FEV₁ < 80%)을 보였던 환자 중 35.8%는 5년 뒤 추적관찰 검사에서 GOLD 2~4 단계의 COPD로 바뀌어 있었다.

5. Pharmacologic treatment

COPD와ILD가 combined된 환자는 하나의 질환만 가지고 있는 환자에 비해 dyspnea를 더 많이 가질 확률이 높다. 따라서 환자의 dyspnea를 control해 주는 것이 상당히 중요하다. Higginson 등⁹은 COPD 또는ILD를 가지고 있으면서 mMRC 3점 이상인 환자를 대상으로 mirtazapine의 효과를 규명하는 randomized trial을 시행하였다. Placebo 군에 비해 mirtazapine 군에서 dyspnea를 개선시켜줄 수 있는 가능성이 보여 향후 3상 연구 진행이 계획되어 있다.

6. Conclusions

COPD만 가지고 있는 환자에 비해 COPD와ILD를 동시에 가지고 있는 환자의 예후는 불량하다. COPD와ILD가 combine되어 있는 경우 이에 대한 biomarker는ILD와 관련된 biomarker를 이용하는 것이 좋다. CPFE 환자에서 IPF 급성악화 발생 시 COPD 급성악화에 비해 예후가 나쁘다. COPD와ILD가 combine된 경우 PFT를 주기적으로 추적관찰 하며 폐암검진을 정기적으로 시행하여야 한다. 호흡곤란이 심한 환자의 경우 mirtazapine을 추가해 볼 수 있다.

References

1. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. JAMA 2016;315:672-81.
2. Ash SY, Harmouche R, Ross JC, Diaz AA, Rahaghi FN, Vegas Sanchez-Ferrero G, et al. Interstitial features

- at chest CT enhance the deleterious effects of emphysema in the COPDGene Cohort. *Radiology* 2018;288:600-9.
3. Zantah M, Dotan Y, Dass C, Zhao H, Marchetti N, Criner GJ. Acute exacerbations of COPD versus IPF in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Res* 2020;21:164.
 4. Cornwell WD, Kim C, Lastra AC, Dass C, Bolla S, Wang H, et al. Inflammatory signature in lung tissues in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Biomarkers* 2019;24:232-9.
 5. Chiba S, Tsuchiya K, Nukui Y, Sema M, Tamaoka M, Sumi Y, et al. Interstitial changes in asthma-COPD overlap syndrome. *Clin Respir J* 2017;11:1024-31.
 6. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010;15:265-71.
 7. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Presence of lung cancer and high gender, age, and physiology score as predictors of acute exacerbation in combined pulmonary fibrosis and emphysema: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11683.
 8. Young KA, Strand M, Ragland MF, Kinney GL, Austin EE, Regan EA, et al. Pulmonary subtypes exhibit differential global initiative for chronic obstructive lung disease spirometry stage progression: the COPDGene® study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019;6:414-29.
 9. Higginson IJ, Wilcock A, Johnson MJ, Bajwah S, Lovell N, Yi D, et al. Randomised, double-blind, multicentre, mixed-methods, dose-escalation feasibility trial of mirtazapine for better treatment of severe breathlessness in advanced lung disease (BETTER-B feasibility). *Thorax* 2020;75:176-9.