

□ 중 실 □

만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 일반적 개념

전남대학교 의과대학 내과학교실

박 경 옥

General Concepts of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

서 론

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 흡연, 대기오염 등 환경 및 직업성 인자, 유전적 소인과 밀접한 관계가 있으며^{1,2)}, 최근 산업화 과정에 있는 국가들에서 유병률과 사망률이 증가하고 있는 가장 중요한 질환으로 인식되고 있다³⁾.

특히 흡연이 COPD의 병인과 밀접한 관계에 있는 데, 흡연자의 약 50%에서 만성 기침과 객담을 호소하는 만성 기관지염을 초래하고 흡연자의 10~15%에서만 만성 기류 폐쇄를 정하는 COPD로 진행한다고 알려져 있다^{3,4)}.

COPD는 임상적으로 만성 기관지염과 폐기종을 포함하고 있는 데, 이들은 임상 경과나 치료에 대한 반응과 예후가 서로 다르게 나타나지만, 기류(airflow)의 제한과 폐쇄를 특징으로 하기 때문에 포괄적인 용어로 Chronic airflow obstruction(CAO), Chronic obstructive lung disease(COLD), Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)라는 용어를 사용하고 있으나, 근래에는 COPD를 더 많이 사용하고 있다^{4,5)}.

필자는 그 동안 많은 논란이 되어왔던, COPD의 정의와 분류, 그리고 천식과의 관계, COPD에서 기도 폐쇄의 부위등을 중심으로 COPD의 일반적 개념을 정리해 보고자 한다.

본 논문은 제78차 1994년도 대한결핵 및 호흡기학회 춘계 학술대회에서 발표 되었음.

1. COPD의 정의

만성 기도 폐쇄 질환의 정의와 분류는, 이들 질환들이 임상적, 생리적 그리고 형태학적으로 다양하게 서로 중복되어 관찰되기 때문에, 그동안 정의와 용어에 관하여 많은 혼란이 있어 왔다. 1940년대와 1950년대에 모든 만성기도폐쇄 질환을 영국에서는 만성기관지염이라 하였고, 미국에서는 폐기종이라 하였는 데, 그후 이러한 British bronchitis와 American emphysema가 동일한 임상적, 생리적 소견을 나타내는 질환으로 밝혀져서, 이를 COPD란 용어로 소개되었다⁶⁾.

1958년 Aspen conference⁷⁾와 1959년 Ciba Guest Symposium⁸⁾에서 만성기관지염과 폐기종에 대한 구체적인 용어가 제정되었는 데, 폐기종은 해부학적인 용어로, 만성 기관지염은 기관지의 점액 과분비로 인한 만성 기침과 객담 배출을 초래하는 기능적 용어로 정의하였으며, 이들 질환을 임상적 생리학적 용어인 generalized obstructive lung disease로 정의하고 점액 과분비와 가역성, 비가역성 기류 폐쇄가 중첩되어 공존함을 강조하였다.

그후 1962년 미국흉부학회(ATS)⁹⁾에서도 천식, 폐기종, 만성 기관지염을 위에서 말한 동일한 용어로 정의하였고, 특히 천식 정의에서 기도 반응의 증가를 포함하였으나, 만성 기관지염에 의한 기도 염증과 협착이 임상적으로 만성 기류폐쇄의 원인이 된다는 문제에 관한 분명한 언급이 없었다. 그러나 1965년 British Medical Research Council¹⁰⁾은 이에 대하여 기류폐쇄가 없이 점액

과분비를 보이는 경우를 만성 단순성 기관지염(simple chronic bronchitis), 기도의 병리적 변화와 또는 폐기종과 관계되어 만성 기류폐쇄를 보이며, 점액 과분비를 초래하는 경우를 만성 폐쇄성 기관지염(chronic obstructive bronchitis)이라고 정의하였다.

1975년 American College of Chest Physicians-American Thoracic Society Joint Committee on Pulmonary Nomenclature¹¹⁾는 임상적 소견에 기초한 진단용어로서 원인이 불명확하고 지속적인 기류폐쇄를 초래하는 질환을 Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)라고 제안하였다.

1987년 ATS 가 발표한 COPD와 천식에 대한 진단과 치료에 관한 표준지침¹²⁾에서 COPD는 하루기도의 지속적인 미만성 폐쇄를 나타내는 질환으로서 호기류의 비정상적인 검사치가 수개월 동안의 관찰이나 치료에도 불구하고 변화하지 않은 기도질환이라고 정의하고, 이러한 기류 폐쇄(airflow obstruction)는 구조적이거나 기능적일 수 있다고 하였다. 즉 COPD는 불가역성인 기도폐쇄를 초래하는 질환이라고 할 수 있다⁴⁾.

다시 말하면 임상적으로 COPD는 임상적 기능적 용어로서의 만성 기관지염과 해부학적 용어로서의 폐기종, 생리적 기능적 상태를 표시하는 기도폐쇄가 서로 중첩되어 나타나는 기능성 질환이라 할 수 있다.

만성 기관지염과 폐기종 환자에서 기류폐쇄를 초래하지 않은 경우도 있기 때문에 Snider⁴⁾는 만성기관지염이나 폐기종이 기도폐쇄를 초래하였거나 진행할 가능성이 있는 과정(process)을 COPD라고 정의하였으며, 따라서 COPD는 기도 폐쇄를 동반하거나 동반하지 않는 만성 기관지염과 폐기종을 넓은 의미로 모두 포함해야 한다고 하였다.

그러나 일반적으로 불가역성인 기도폐쇄를 초래하는 기도질환을 COPD라고 하기 때문에 만성 기관지염이나 폐기종의 소견이 없는 환자로서 완전한 가역성 기도폐쇄를 나타내는 천식은 COPD에서 제외하고 있지만, 천식환자로서 기도폐쇄가 불완전하게 완해되어 기도폐쇄가 장기간 지속되는 만성 천식성 기관지염(chronic asthmatic bronchitis)은 COPD의 아형으로 분류하고 있다⁴⁾. 또한 기도폐쇄를 보이는 환자로서 상기도 질환, 기관지 확장증, 낭종성 섬유화증, 폐색성 세기관지염등 원인을 알수 있는 질환과 특수한 병리적 소견을 정한 질환은

COPD에 포함시키지 않는다⁴⁾(Fig. 1).

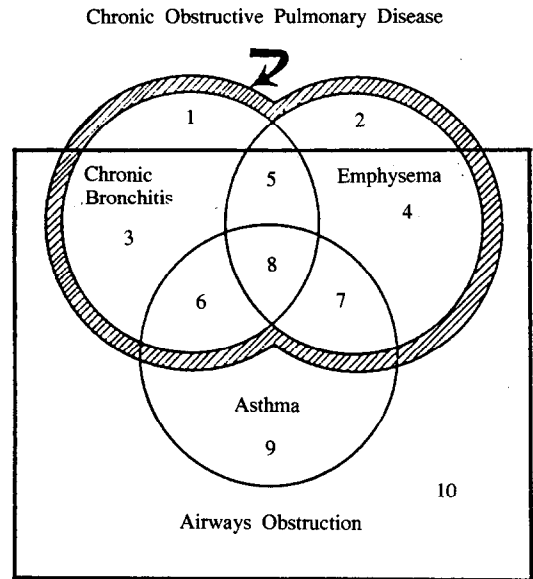


Fig. 1. Scheme of chronic obstructive pulmonary disease. A nonproportional Venn diagram shows subsets of patients with chronic bronchitis, emphysema, and asthma in three overlapping circles. Subsets of patients lying within the rectangle have airways obstruction. Patients with asthma, Subset 9, are defined as having completely reversible airways obstruction and lie entirely within the rectangle. Patients in Subsets 6, 7, and 8 have reversible airways obstruction with chronic productive cough or emphysema; it may be difficult to be certain whether patients in these subsets have underlying asthma or whether they have bronchial hyperreactivity as a complication of chronic bronchitis or emphysema. Patients in Subset 3 have chronic bronchitis with airways obstruction but no emphysema. Patients with emphysema alone fall into Subset 4. Most patients who require medical care for their disease fall into Subsets 4 and 8. Patients in Subsets 1 and 2 do not have airways obstruction as determined by the FEV₁, but have clinical or radiographic features of chronic bronchitis or emphysema, respectively. Patient Subsets 1 to 8 are included within the area outlined by the shaded band that denotes COPD. From Snider G.L., Chronic bronchitis and emphysema. In: Textbook of respiratory medicine, Murray JF, Nadel JA, eds. Boston: WB Saunders Co. 1988; Chapter 44.)

2. 분류

상술한바와 같이 COPD는 임상적으로 만성기관지염과 폐기종으로 분류할 수 있으나^{13,14)}, ATS¹²⁾는 COPD를 만성 기관지염, 말초기도질환(소기도 질환), 폐기종으로 분류하고, 모든 COPD환자는 이러한 질환조건들이 독립적으로 또는 서로 복합하여 나타난다고 하였다.

1) 만성기관지염

만성기관지염은 적어도 2 년이상 1년에 3개월이상 기침과 객담이 지속적으로 배출되는 상태를 말하고⁶⁾, 객담 배출이 기관지 확장증이나 결핵 같은 특수한 질환은 제외되며, 소수의 환자에서만만 기도폐쇄를 동반하는데, 대부분 흡연과 관계가 있다⁵⁾.

(1) 단순성 만성기관지염(Simple Chronic Bronchitis)

기류폐쇄가 없는 만성 기관지염을 말하며 병리적으로는 주로 대기관지의 점액선 종창과 염증, 평활근의 증식, 기관지벽의 비후를 보이지만, 만성 기도폐쇄를 초래하는 경우는 드물고 예후가 양호한 상태를 가리킨다^{5,15)}.

(2) 만성 폐쇄성 기관지염(Chronic Obstructive Bronchitis)

대부분 흡연자에서 관찰되는데 만성 기침과 기류폐쇄를 동반하는 경우를 말하며⁵⁾, 이는 직경이 2mm이하인 소기도(small airways) 즉 세기관지에서 염증과 폐쇄성 변화를 보이고, 이러한 소기도가 기류폐쇄의 주요부위가 된다^{15,16)}.

이는 소기도의 염증에 의한 협착과 섬유화증, 배상세포(goblet cell)화생, 비특이적인 기도 과민증에 의한 기관지 운동 긴장도가 증가등이 다양한 기류폐쇄의 원인이 된다^{5,15)}.

그러나 Fletcher등¹⁷⁾은 만성기관지염이라는 용어는 대기도의 병변을 시사해준다는 관점에서 만성폐쇄성 기관지염이나 소기도질환이라는 용어보다는 말초기도의 비폐기종성, 비가역성 기도폐쇄를 가리키는 만성폐쇄성 세기관지염(chronic obstructive bronchiolitis)이라는 용어가 더 적합하다고 추천하고 있다.

ATS⁶⁾는 이를 말초 기도질환으로 분류하고 있으며, 이에 대하여는 뒤에 소기도 질환의 개념에서 다시 설명하려고 한다.

(3) 만성 천식성 기관지염(Chronic Asthmatic Bronchitis)

천식성 기관지염은 기도의 현저한 염증을 동반하면서 만성적으로 지속하는 천식을 지칭하는 데, 기관지확장제나 항염증제(예: steroid, cromolyn)등 어떤 치료에도 불구하고 기도폐쇄가 완전하게 가역적이지 않기 때문에 COPD에 포함시킨다⁵⁾. 천식성 기관지염은 조직학적으로 기도에 호산구성 염증성 침윤을 나타내는 비후성 박리성 호산구성 만성기관지염의 소견을 보일수 있으며¹⁸⁾, 기저막 비후와 점액충전을 나타내고¹⁹⁾, 이때 소기도 폐쇄에 의한 호기성 air trapping을 보여 폐의 과팽창을 보이기도 한다⁵⁾.

천식이 COPD로 이행하는가에 대한 의문에 대하여 많은 논란이 있어왔으나, 현재는 천식 자체가 COPD로 진행할 수 있고, 또 충분한 흡연에 의하여 더욱더 호흡성 세기관지염과 폐기종으로 진전되어 불가역성 기류폐쇄를 초래할 수 있는것으로 생각되고 있다²⁰⁾. 그러나 천식성 기관지염은 만성폐쇄성 기관지염과 사실상 임상적으로는 감별이 어려우며, 비흡연자이면 만성 천식성 기관지염으로, 흡연자인 경우는 만성폐쇄성 기관지염으로 칭하기도 하고²¹⁾, 동일한 병태생리학적 과정에 있는 질환으로 명칭만 다르다는 지적도 있다⁵⁾.

2) 폐기종(Emphysema)

1962년 ATS⁹⁾가 폐기종은 폐의 해부학적인 변화로서 종말세기관지 이하부위가 폐포벽의 파괴적인 병변을 동반하여 airspace의 비정상적인 확장을 특징으로 한다고 하였으나, 파괴적 병변의 의미를 명확하게 정의를 하지 않았는데, 1985년 NIH Workshop Committee²²⁾에서 폐기종은 종말세기관지 이하 부위가 명백한 섬유화증이 없이 폐포벽의 파괴를 동반하여 비정상적, 영구적인 airspace의 확장을 특징으로 한다고 하였고, 파괴적 병변은 폐소포(acinus)의 정상적 배열상태가 소실된것이라고 정의하였다.

폐기종은 다음과 같이 3형으로 분류된다.

1) 근위 폐소포성 폐기종(Proximal acinar, Centriacinar, Centrilobular Emphysema; CLE)

이는 폐소포의 근위부위 즉 호흡세기관지가 우선적으로 침범되어 airspace의 확장과 파괴를 나타내는 폐기종을 말하며, 흡연자에서 기류폐쇄를 동반하는 소엽중심성 폐기종(centrilobular emphysema; CLE)과 광부진폐증(coal pneumoconiosis)에서 보는 국소성 폐기종(focal emphysema)으로 분류된다²³⁾.

CLE는 주로 흡연자에서 나타나고, 이차폐소염의 중심에 나타나고 상엽에 호발하며 남자에서 흔하고, 폐실질의 섬유화증과 세기관지의 염증과 변형을 동반한다²³⁾.

2) 범폐소포성 폐기종(Panacinar, Panlobular Emphysema; PLE)

이는 폐소포의 모든 구조 즉 호흡세기관지, 폐포관, 폐포낭이 동시에 균일하게 침범되어 airspace의 확장을 초래하는 것을 말한다. 유전적으로 alpha-1-antiprotease 결핍과 흔히 관계가 있으며, 대개 40세 이하에서 폐기종의 임상조건이 시작되고, 일반적으로 만성객담 배출이 다른 중증의 폐기종에서 보다 적으며, 주로 폐하엽 또는 폐저부에 호발한다^{23~25)}.

그러나 때로는 80대 노인에서 PLE가 우연히 발견되기도 하고, CLE가 더욱 심해져서 PLE와 구별할 수 없는 경우도 있으며, 혈청단백치가 정상을 보인 흡연자에서 폐상부의 CLE와 함께 만성 객담 배출을 보이면서 폐하부에 PLE를 초래한 환자도 있는 데, 실제로 CLE가 PLE로 진행했는지에 대해서는 아직도 논란이 많다^{23,25)}.

3) 원위폐소포성 폐기종(Distal Acinar, Paraseptal Emphysema)

이는 폐소포의 원위부위 즉 폐포관과 폐포낭이 침범되는 폐기종이며 주로 엽간벽(septum)과 흉막직하에 발생한다²³⁾. 주로 상엽에 호발하고 젊은 연령층에서 단순성 자연기흉의 원인이 된다²⁶⁾. 낭포(bullae)는 양측성으로 발생할 수 있고, 거대하게 확장되어 정상폐조직을 압박하기도 하며 alpha-1-antitrypsin이 정상치를 나타낸 가족에서도 관찰된다²³⁾.

이상과 같이 폐기종은 다양한 병변과 원인을 포함하고 있다. 탄성섬유파괴가 흔히 발견되지만, 이러한 손상이 모든 형태의 폐기종에 본질적인가에 대하여는 아직 불분명하고, 또 각각의 병인도 동일하지 않음을 알 수 있다. 즉 CLE는 소기도에 고도의 이상병변을 나타내지만, PLE에서는 세기관지염등과 같은 소기도 병변이 현저하지 않고, CLE에서는 정적폐탄성, 특이탄성(specific compliance), Exponential constant of volume pressure curve(K)도 PLE보다 낮으며, FEV1/FVC 비는 CLE에서 소기도질환 score와 유의하게 관계되지만($r=-0.65$), PLE에서는 FEV1/FVC가 elasticity(K)와 유의한 상관관계를 나타내는등 폐기종의 아형들은 병태생리학적 특징과 병인이 서로 다름을 시사해 준다²⁴⁾.

3. 소기도 질환의 개념

기도는 편의상 기관지와 세기관지로 분류된다. 기관지는 기관지벽에 연골이 존재하고 대개 직경이 2mm 이상이며, 세기관지는 벽에 연골이 없고 지경이 2mm이하인 공기를 전도하는 기도로서 소기도(small airways) 또는 말초기도(peripheral airways)라고 한다¹⁵⁾.

원래 소기도는 내경이 3mm 이하인 모든 기도 즉 연골성 소기관지까지도 포함하였으나, 연골성소기관지가 기류폐쇄기능에 덜 기여하기 때문에 현재는 세기관지 즉 막성(종말)세기관지와 호흡성세기관지를 소기도라고 지칭한다²⁷⁾.

막성세기관지는 완전한 평활근을 포함한 섬유근벽으로 구성되고 폐포와 연결이 없으며, 이차 폐소염으로 들어가 3~6개의 종말세관지로 분지하고, 이는 다시 3회의 호흡세기관지로 분지된다^{27,28)}.

호흡세기관지는 평활근이 결여된 얇은 막으로 형성되고 부분적으로 폐포벽과 연결되어 공기전도와 가스교환의 두기능을 수행하는 이행부위(transitional zone)라고 할 수 있다^{27,28)}.

정상인에서 소기도에서의 기류저항은 폐기류저항의 20%를 차지하고 총호흡기 기류저항의 10%를 기여하기 때문에 소기도에서의 상당한 병리변화가 존재하더라도 총기도저항에는 특별한 변화를 나타내지 않으므로 소기도를 silent zone 혹은 quiet zone이라고 한다^{15,21)}.

그러나 Hogg등²⁹⁾이 처음으로 소기도질환(small airways disease)이라는 개념을 도입하였는데, 내경이 3mm이하인 소기도는 정상폐에서 총폐기도저항의 약 25%를 기여하지만, 폐기종환자의 폐에서는 약 80%로 증가한다고 하였다. 이러한 연구결과는 소기도 즉 막성 및 호흡세기관지의 구조적 변화는 폐기종성 파괴 병변이 없어도 기도저항을 증가시켜 생리적, 그리고 임상적으로 기류폐쇄를 충분히 초래할 수 있다는 개념을 도입하였다²⁷⁾.

오늘날 소기도 질환이란 개념은 몇가지의 다른 용어로 사용되고 있다.

첫째는 만성 기류폐쇄를 보이는 COPD에 사용하는 용어로서 종말 및 호흡세기관지의 염증성변화, 기도벽의 섬유화와 협착, 세기관지상피세포의 배상세포화생등의 병변에 의하여²⁵⁾, 중증 기류폐쇄의 병인이 되며³⁰⁾,

임상적으로 COPD의 만성폐쇄성 기관지염을 가리키는 경우이다. 이러한 소기도의 병리적인 변화는 폐기종의 발생에 선행하여 나타나는것으로 알려져 있고³¹⁾, 또 만성 세기관지의 병리변화가 심할수록 폐기종의 중증도와 상관관계가 높다는 보고도 있다⁴⁾.

둘째는 과거에 임상에서 가장 흔히 사용하는 용어로서 경도의 만성기류폐쇄를 초래하는 경우를 가리킨다. 이는 40대의 흡연자에서 흔히 관찰되는 데, 신체적 이학적 검사상 이상소견이 없고, 폐기능 검사상 FEV1은 정상이면서 소기도 기능을 검사하는 검사치에서 만이 이상소견을 정하는 경우로서 COPD의 초기 또는 전임상 단계(early 혹은 preclinical stage)를 말한다^{12,32)}. 이러한 상태의 소기도 병변을 예민한 검사방법으로 기도의 변형을 조기에 알 수 있다면, 중증의 기류폐쇄 즉 COPD로의 진전을 예방할 수 있을것으로 생각하였다²⁷⁾. 그러나 초기 COPD(소기도 질환)와 경증의 COPD라는 용어가 반드시 동일한 의미를 나타내는 것은 아니며, 또 이들의 관련성은 아직 확인이 되지 않은 상태로^{12,15)}, 이러한 개념의 용어는 부적절한것으로 생각된다.

셋째는 만성기관지염, 폐기종이나 천식을 동반하지 않고 만성 기류폐쇄를 초래하는 질환으로서 소기도에만, 직접적으로 초래하는 염증성 폐질환을 가리키는 용어로 세기관지 상피세포의 손상에 의하여 야기되는 세기관지염(bronchiolitis)과 폐쇄성 세기관지염(bronchio-

litis obliterans)을 말한다. 세기관지염의 원인으로는 흡입성 손상과 감염후성 약물 또는 화공약품, 그리고 특발성이 있고, 폐쇄성 세기관지염은 기도내에 섬유조직증식을 일으키는 증식성세기관지염(proliferative bronchiolitis)과 소기도의 폐쇄와 영구적 협착을 초래하는 협착성 세기관지염(constrictive bronchiolitis)이 있는 데³³⁾, 이러한 특이성 세기관지염은 일반적으로 COPD에 포함시키지 않기 때문에 자세한 기술을 생략한다.

4. COPD와 천식과의 관계

천식과 COPD라는 용어가 오랫동안 사용되어 왔음에도 불구하고 아직도, 이 용어들이 의미하고 있는 질환 내용에 관하여 많은 혼란이 존재하고 있다.

천식과 COPD는 병리학적으로 폐의 구조적 변화에 차이가 있다. 천식은 중심기도 특히 분절 및 세분절기관지에 염증성 변화가 심하고 일부 만성 세기관지에까지 관여되어 있으나, 호흡세기관지와 그 이하부위는 침범되지 않은 반면에, COPD에서는 중심 기도에도 변화를 보이지만 말초기도 특히, 소기관지와 세기관지가 주요 기도 폐쇄부위가 되며 천식과 달리 가스교환장소인 호흡세기관지까지 염증반응이 확대된다는 것이 COPD의 주요한 차이점이라고 할 수 있다³⁴⁾(Table 1).

1961년 Orie³⁵⁾등은 천식과 COPD는 근본적으로 하나의 질환인데 임상적 표현형이 다른 질환으로 생각하여

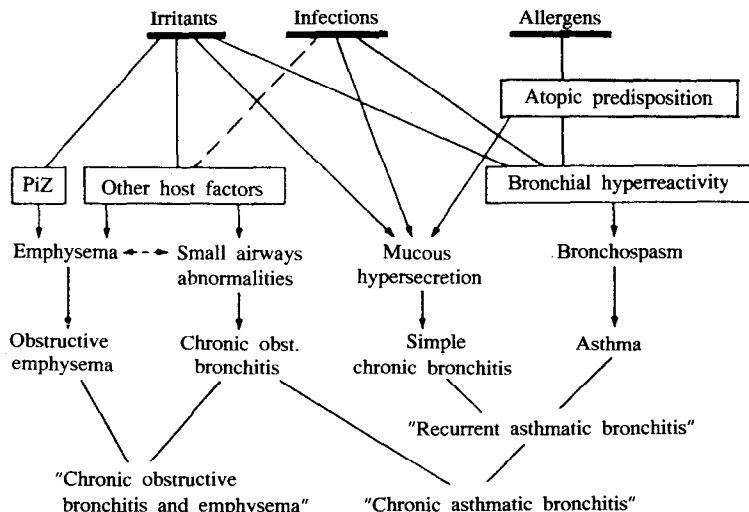


Fig. 2. Chronic, Nonspecific, Diffuse diseases affecting airway function(Burrows B²¹⁾).

Table 1. Comparison of the Principal Pathologic Features of Asthma and COPD(Corrigan et al⁴⁵⁾)

Feature	Asthma	COPD
Site of inflammation	Entire bronchial tree but not alveoli; relative importance of various sites uncertain	Small airways and alveoli
Infiltrating inflammatory cells	Predominance of eosinophils, monocytes, T lymphocytes; mast cells and neutrophils also implicated	Predominance of neutrophils and monocytes
Trigger factors	Immunologically specific: allergens, occupational agents, aspirin. Nonspecific: dust, fog, cold air	Immunologically nonspecific: cigarette smoke, (?) dust, and air pollution
Proinflammatory substances implicated in disease pathogenesis	Leukotrienes, PAF-acether, prostaglandins, histamine, eosinophil basic proteins, neutrophil and monocyte granule proteases Lymphokines	Leukotrienes Superoxide ions Neutrophil and monocyte granule proteases
Evidence for involvement of specific immunologic mechanisms	Considerable	None

야 한다는 가설을 발표하였고, “asthmatic constitution” 이 모든 기도 질환의 발생에 가장 기본적인 원인이라 하였다. 이러한 천식성 체질은 알레르기, 기관지 과민반응, 호산구 증다증으로 이루어져 있다고 하고 모든 만성 폐쇄성 기도 질환을 총칭하여 만성 비특이성 폐질환(Chronic nonspecific lung disease, CNSLD)이라는 용어를 사용하였다³⁶⁾.

그러나 영국 학자들은 만성 폐쇄성 기도 질환의 병인에 관여한 인자에 대하여 매우 다른 개념을 가지고 있었는데, 천식과 COPD는 완전히 분리된, 독립된 질환으로 생각하였다³⁷⁾. 1976년에 Fletcher등³⁸⁾에 의하여 전자를 Dutch hypothesis, 후자를 British hypothesis로 불리어졌고, 오늘날까지 이러한 대립된 가설에 대하여 많은 논란이 계속되고 있다.

1987년 ATS¹²⁾는 천식을 여러가지 자극에 대하여 기관지 기관지의 반응이 증가된 상태로 정의하고, 이러한 기도과민반응은 다양한 기도폐쇄를 초래하고, 자연적 혹은 기관지 확장제등 치료에 의하여 개선이 됨을 특징으

로 한다고 하였다. 이에 비하여 COPD는 기도 폐쇄가 수개월 동안 현저하게 변화되지 않은 것을 특징으로 하고, COPD에 있어서도 기도과민반응(BHR)이 존재할 수 있다고 하였다. 그러나 ATS¹²⁾는 천식과 COPD에 있어서의 기도 과민반응(BHR)의 특징이 어떻게 서로 다른가에 대하여는 언급이 없었다.

기류 폐쇄가 현저하게 가역성인 천식과 장기간의 흡연과 관련되어 고정된 COPD가 기류 폐쇄의 형태에 따라 확연히 구분되는 경우도 있으나, 천식에서 비가역성 기도 폐쇄로 진행할 수 있고, 또는 COPD에서 가역성인 부분도 존재하는 서로 중첩되는 증후군에서는, 이들 질환을 구별하기가 대단히 어렵다³⁹⁾. COPD에서도 기도과민반응의 증가는 흡연유발성 COPD의 중요한 위험인자로 작용한다고 보고 있고, COPD에 있어서 기도 과민성은 원인 인자이기보다는 질환의 한 증후일 것이라는 가설이 지지를 받고 있다⁴⁰⁾. 이와 같이 천식과 COPD의 병인에서 기도과민반응이 중요한 위험인자로 작용함을 감안하면 Dutch hypothesis가 적용되기도 한다.

염증반응이 천식과 COPD의 병인에 중심적인 역할을 한다고 할 때, 공통되는 기전이 동시에 작용 할 것으로 생각되나 천식은 호산구가, COPD에서는 호중구가 중요한 침윤세포로 작동한다³⁹⁾. 그러나 천식에서의 염증 반응에 관계되는 세포 기전들은 많이 밝혀지고 있으나, COPD의 병인에 관계되는 염증반응은 아직도 잘 이해 되고 있지 못하고 있다.

때때로 지속성 천식은 COPD와 혼동 될 수도 있고 장기간 조절이 되지 않은 천식 환자는 비천식 환자보다도 FEV1의 감소율이 더 빠르게 나타나 결국 지속적인 기류폐쇄를 보이는 COPD로 진행할수 있음이 인정되고 있으며, 그 기전으로는 기도 벽과 내강의 염증성 삼출액 이 기질화되고 기도벽의 섬유화에 의하여 beta2 agonist 와 corticosteroid의 기관지 확장효과를 감소시킬 수 있다는 설도 있으나, 아직은 확실한 기전을 모르고 있다³⁹⁾.

천식은 흡연에 의하여 악화되고 더욱 만성화되며, 경증의 천식환자도 충분한 흡연을 하게 되면 흡연관련성 COPD의 특징적인 소견인 호흡세기관지염과 폐기종을 초래 할 수 있다³⁷⁾. 그러나 천식의 병력이 있는 COPD는 폐기능검사상 호기류 검사가 COPD의 범위에 있으나 폐확산능은 비교적 잘 보존되고 FEV1의 감소율도 완만하며, 치료에 대한 반응과 예후가 양호하고, 또 steroid에 신속하게 의존적으로 되는것을 볼 수 있다³⁷⁾. 따라서 만성 천식성 기관지염과 전형적인 흡연관련성 COPD는 병태 생리학적 특징과 위험인자, 임상경과등을 비교할 때, 서로 완전히 다른 질환임을 시사해 주기 때문에 British hypothesis가 논리적인 설명이 될 수도 있다.

5. 기류 폐쇄 부위

1968년 Hogg등²⁹⁾이 만성 기도 폐쇄질환에서 소기도가 기류폐쇄의 주요부위라고 언급한 이후 이에 관한 많은 연구가 이루어졌으며, 최근 Yanai등⁴¹⁾과, Wiggs등⁴²⁾은 기류폐쇄를 보인 천식과 COPD환자에서 중심 및 말초기도 저항을 측정 한 결과 기류폐쇄의 병인에 관계없이 말초기도가 기류폐쇄의 가장 결정적인 부위라고 하였다.

소기도가 기류폐쇄를 초래하는 병태생리의 중요한 소견으로는 흡연자에서와 같이 소기도의 심한 염증반응은 소기도벽의 섬유화증과 변형 및 폐포부착부위의 상실로 이어지고, 동시에 기도과민반응이 증가하여 기도수축을 초래하여 기류폐쇄를 일으킬 수 있는 데, 이러한 기도의 염증과 과민반응이 COPD의 병태생리적 반응에 중요한 역할을 하고⁴³⁾, 따라서 소기도가 기류폐쇄의 주요 장소로 작동한다⁴²⁾(Fig. 3, 4).

Fig. 4는 COPD의 병리변화와 기류폐쇄와의 관계를 도시한것인 데, 기관지와 세기관지, 폐실질의 병리변화가 서로 중첩되어 있음을 볼 수 있다. 기류폐쇄는 빗금 친 부위를 가리키는 데, 기관지 점액선 비대, 세기관지염, 폐기종은 기류폐쇄가 존재하거나 또는 없는 경우에 모두 관여되지만 기관지 점액선 비대는 기류제한의 원인으로서는 크게 작용하지 않은 것으로 보인다⁴⁾.

최근 Mitchell등⁴⁴⁾은 폐기종의 중증도가 임상적으로 COPD의 만성 기도 폐쇄를 결정하는 가장 중요한 인자이며, 기관지나 세기관지의 병리적 변화는 폐기종이 없거나 미약한 상태에서는 만성 기도폐쇄와 거의 상관관

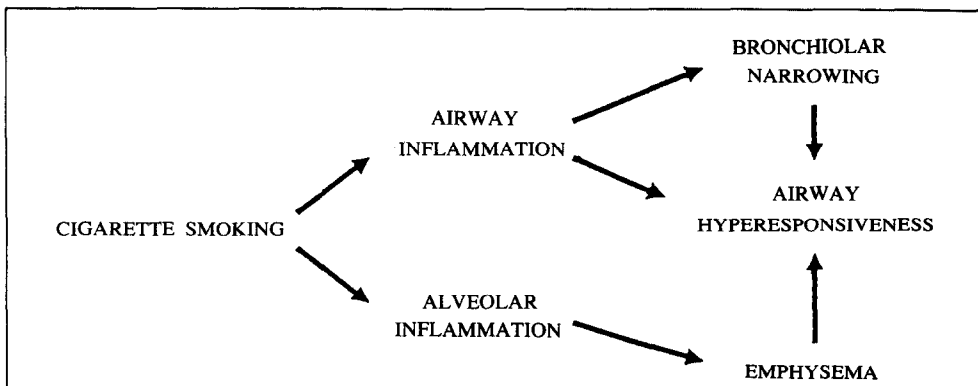


Fig. 3. Hypothesized mechanisms by which airway hyperresponsiveness may be associated with developing or established COPD without necessarily being a preexisting risk factor⁴⁶⁾

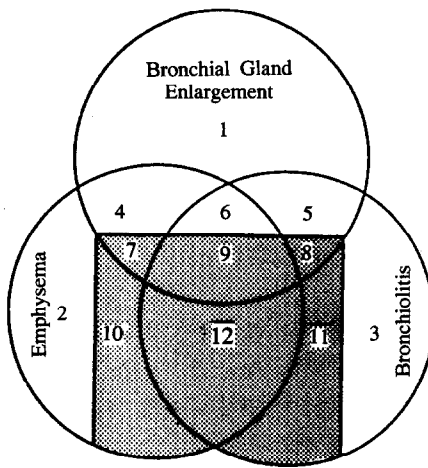


Fig. 4. Nonproportional Venn diagram showing the pathologic changes of COPD in smokers as overlapping subsets of bronchitis, bronchiolitis, and emphysema. The shaded area represents the presence of airways obstruction. Note that all three pathologic changes can occur with or without obstruction(Snider GL⁴⁾).

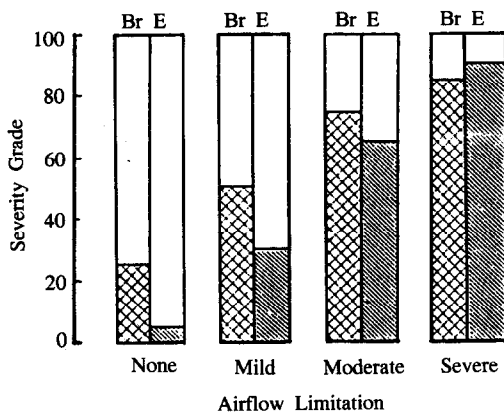


Fig. 5. Conceptualization of relations among bronchiolitis(Br), emphysema(E), and airflow limitation(Snider GL⁴).

제가 없고, 또한 중증의 기류폐쇄를 발견하기가 어렵다고 보고하고 있다^{4,44)}. 즉 COPD에 있어서 폐기종이 경증 혹은 중등증일 때에는 세기관지의 염증성 변화가 기류제한을 일으키는 데, 중요한 역할을 하고 폐기종이 더욱 진행이 되면 폐탄력반동(elastic recoil)의 소실과 폐

포의 세기관지 부작부위의 파열등이 세기관지의 변형을 초래하고, 이러한 세기관지의 병리적 변화와 폐기종이 기류폐쇄에 중요한 원인이 될 것으로 생각되고 있다⁴⁾ (Fig. 5).

Fig. 5는 흡연자에서 종말 및 호흡세기관지염과 폐기종, 기류폐쇄(FEV1 % 혹은 FEV1/FVC로 표시)와의 상호관계를 표시하는 도표인 데, 기류폐쇄가 없을 때는 폐기종이 경미하거나 없으면서 세기관지염이 우세한 변화를 보이고, 기류폐쇄정도가 경증일 때는 세기관지염이 더욱 심해지면서 일부에서 폐기종은 경증 혹은 중등증을 보이고, 기류폐쇄가 중등도 또는 중증에 이르면 세기관지염은 더욱 심하게 진행되면서 중증의 폐기종을 동반하게 됨을 보이고 있다.

따라서 폐기종이 기류폐쇄의 정도를 결정하는 데, 가장 중요한 역할을 하며 중증의 COPD로 사망한 환자의 대부분이 중증의 폐기종소견을 보이고 있음은 이를 시사 준다⁴⁾.

요 약

만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 하부 기도 즉 말초기도의 지속적인 미만성 폐쇄로 인하여 불가역성 기류폐쇄를 나타내는 질환을 말하며, 임상적으로 만성 기관지염과 폐기종으로 분류할 수 있으나, 이들은 기능적으로나 병리적으로 서로 중첩되어 임상적으로 명확하게 구별할 수 없기 때문에 만성적, 비특이적으로 진행되는 기류폐쇄의 포괄적인 용어로 COPD를 사용한다.

COPD의 특징적인 병리변화는 소기도 즉 막성 세기관지염과 호흡세기관지염이며, 호흡세기관지염을 동반하는 폐기종의 중증도가 기류폐쇄의 정도를 결정하는 중요한 인자로 작용한다.

REFERENCES

- 1) Cohen AB, Kueppers F: Pathogenesis of emphysema, In: Fishman AP, (Ed). Update 1 Pulmonary Diseases and Disorders, p112 New York. McGraw-Hill Co. 1982
- 2) Becklake MR: Chronic airflow limitation: its relationship to work in dusty occupations. Chest 88:

- 608, 1985
- 3) Redline S: The epidemiology of COPD, In: Cherniak NS, (Ed).Chronic Obstructive Pulmonary Disease. p225, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1991
 - 4) Snider GL:1.Changes in COPD Occurrence. Chronic obstructive pulmonary disease:A definition and implications of structural determinants of air-flow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* **140**:S3, 1989
 - 5) Petty TL:Definitions in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* **11**:363, 1990
 - 6) Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, Speizer FE:The natural history of chronic bronchitis and emphysema. An eight year study of early chronic obstructive lung disease in working man in London, Oxford. Oxford University Press, 1976
 - 7) Aspen Conference Report of Committee on definition of emphysema. *Am Rev Respir Dis* **79** (PartII):114, 1959
 - 8) Ciba Guest Symposium Report. Terminology, definitions and Classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* **14**: 286, 1959
 - 9) Meneely GR, Rensetti AD Jr, Steele JD, Wyatt JP, Harris HW. American Thoracic Society:Chronic bronchitis,asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* **85**:762, 1962
 - 10) Medical Research Council; Definition and Classification of Chronic bronchitis:for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* **i**:775, 1965
 - 11) American College of Chest Physicians-American Thoracic Society Joint Committee on Pulmonary Terms and Symbols. *Chest* **67**:583, 1975
 - 12) American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* **136**:225, 1987
 - 13) Matthay RA: Chronic airways disease. In: Wynaarden JB, Smith LH, Bennett JC, (Eds.) Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. P386 Philadelphia, WB Saunders Co. 1993
 - 14) Ingram RH:Chronic bronchitis, emphysema, and airways obstruction. In:Isselbacher KJ, Braunbald E, Wilson JD, Martin JB,Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. P1197, NewYork. McGraw-Hill, Inc. 1994
 - 15) Thurlbeck WM:Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* **11**: 389, 1990
 - 16) Macklem PT: Obstruction in small airways-A challenge to medicine. *Am J Med* **52**:721, 1972
 - 17) Fletcher CM, Pride NB: Definitions of emphysema, chronic bronchitis,asthma, and airflow obstruction:25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* **39**:81, 1984
 - 18) Hogg JC: The pathology of asthma.*Chest* **87**: 1525, 1985
 - 19) Glynn AA, Michael SL: Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma.*Thorax* **15**:142, 1960
 - 20) Brown PJ, Greville HW, Finucane KE: Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* **29**: 131, 1984
 - 21) Burrows B:An overview of obstructive lung diseases. *Med Clin N Am* **65**:455, 1981
 - 22) Snider GL, Kleinerman J. Thurlbeck WM. Bengali ZK. The definitions of emphysema. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Disease Workshop. *Am Rev Respir Dis* **132**:182. 1985
 - 23) Snider GL: Emphysema: The first two centuries-and beyond. A historical overview, with suggestions for future research:Part 1.*Am Rev respir Dis* **146**:1334, 1992
 - 24) Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo L, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG: Centrilobular and panlobular emphysema in smokers:Two distinct morphologic and functional entities.*Am Rev Respir Dis* **144**:1385, 1991

- 25) Thurlbeck WM: Pathology of chronic airflow obstruction. In: Cherniack NS(Ed.) Chronic obstructive pulmonary disease. P3, Philadelphia, WB Saunders Co 1991
- 26) Edge J, Simon G, Reid L: Periacinar(paraseptal) emphysema: its clinical, radiological and physiological features. *Br J Dis Chest* 60:10, 1966
- 27) Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J: Disease of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 146:240, 1992
- 28) Lynch, DA: Imaging of Small airways diseases. *Clin Chest Med* 14:623, 1993
- 29) Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278:1355, 1968
- 30) Nagai A, West WW, Thurlbeck WM: The National Institutes of Health Intermittent Positive-pressure breathing trial: Pathology studies II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory-airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 132:946, 1985
- 31) Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291:755, 1974
- 32) Thurlbeck WM: A pathologist's approach to chronic bronchitis and emphysema. In: Fishman AP (Ed.) Update: Pulmonary Diseases and Disorders. p137, New York, McGraw-Hill Co, 1982
- 33) King TE Jr: Overview of bronchiolitis, *Clin Chest Med* 14:607, 1993
- 34) Hogg JC: Bronchiolitis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 14: 733, 1993
- 35) Orie NGM, Sluiter HJ, de Vries K, Tammeling GJ, Witkop J.: The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis*. p43. Assen, Royal Vangorcum, 1961
- 36) Van der Lende R: Epidemiology of chronic non-specific lung disease(chronic bronchitis). Assen, Vangorcum and Company, 1969
- 37) Burrows B: Airways obstructive diseases: Pathogenetic mechanisms and natural histories of the disorders. *Med Clin N Am* 74:547, 1990
- 38) Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, et al: The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford, Oxford University Press, 1976
- 39) Holgate ST: Reflections by the Chairman: Supplement-Similarities and discrepancies between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 143:1175, 1991
- 40) Dosman JA, Gomez SR, Zhou C: Relationship between airways responsiveness and the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin N Am* 74:561, 1990
- 41) Yanai M, Sekizawa K, Ohnishi T, Sasaki H, Takishima T: Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 72:1016, 1992
- 42) Wiggs, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC: A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 145:1251, 1992
- 43) Wright JL: Small airways disease: Its role in chronic airflow obstruction. *Semin Respir Med* 13: 72, 1992
- 44) Mitchell RS, Stanford RE, Johnson JM, Silvers GW, Dart GA, George MS: The morphologic features of bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airway obstruction: A clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 114:137, 1976
- 45) Corrigan CJ, Kay AB: The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 143:1165, 1991
- 46) O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST: The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 140:225, 1989