

만성폐쇄성폐질환의 병태생리

□ 종설 □

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실
김현국, 이상도

Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Hyun Kuk Kim, M.D., Sang-Do Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic progressive disease, characterized by irreversible airflow limitation, with a partially reversible component. The pathological abnormalities of COPD are associated with lung inflammation, imbalances of proteinase and antiproteinase, and oxidative stress, which are induced by noxious particles and gases in susceptible individuals. The physiological changes of COPD are mucus hypersecretion, ciliary dysfunction, airflow limitation, pulmonary hyperinflation, gas exchange abnormalities, pulmonary hypertension, cor pulmonale and systemic effects. The airflow limitation principally results from an increase in the resistance of the small conducting airways and a decrease in pulmonary elastic recoil due to emphysematous lung destruction. This article provides a general overview of the pathophysiology of COPD.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 5-13)

Key words : Chronic obstructive pulmonary disease, Chronic obstructive bronchitis, Emphysema, Airflow limitation, Pathophysiology

서 론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)을 초래할 수 있는 유해한 흡입분진과 가스들은 폐에 염증을 일으킬 뿐만 아니라 조직의 파괴를 유발하며, 파괴를 최소화하기 위한 방어기전 및 손상된 조직의 구조를 회복시키는 복구기전을 억제시킨다. 이러한 폐 조직의 손상에 의해 점액의 과분비, 기도협착과 섬유화, 폐 실질의 파괴(폐기종) 및 혈관의 변화 등의 병리학적 이상이 생기며 그 결과 호기유량의 감소와 COPD에 특징적인 기타 생리학적 이상이 발생한다.

COPD의 병인에 관한 많은 정보는 동물 실험 또는 생체 외(in vitro) 연구를 통해 알려졌으나 여러 가지 관점에서 인간의 질병과는 달라 제한점이 존재한다. 한편 COPD 환자를 대상으로 한 병인, 병리, 병태생리 등의 연구에는 대상군의 선정, 환자 수의 제한, 조직

확보의 제한성 등이 있어 이 질환의 병태생리를 이해하기에는 아직 부족한 점이 많다. 이러한 한계 하에서 현재까지 알려진 증거들을 중심으로 COPD의 병태생리를 기술해 보고자한다.

병 인

COPD는 기도, 폐 실질, 폐혈관 전반에 걸친 만성 염증을 특징으로 하며 염증의 정도와 세포 및 분자적 특징은 질병이 진행함에 따라 다양하게 나타난다. 시간 경과와 함께 염증에 의해 폐가 손상되며 결국 COPD에 특징적인 병리학적 변화들이 발생한다. 염증과 함께, COPD의 병인에 있어서 중요하게 여겨지는 다른 두 가지 과정으로는 폐 내의 단백분해효소(proteinases) 및 항 단백분해효소(antiproteinases)간의 불균형과 산화 스트레스(oxidative stress)를 들 수 있다. 이러한 과정들은 그 자체가 염증의 결과일 수도 있고 환경적(담배연기에서 발생하는 산화물질 등)이거나 유전적(alpha-1 antitrypsin deficiency 등)인 요인들에 의해 발생할 수도 있다. (Fig 1) COPD의 이러한 병인에 다양한 세포들과 매개물질들이 관련된 것으로 알려져 있다. (Fig 2)

Address for correspondence : **Sang-Do Lee, M.D.**
Department of Internal medicine, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center 388-1
Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone : 82-2-3010-3140 Fax : 82-2-3010-6968
E-mail : sdlee@amc.seoul.kr

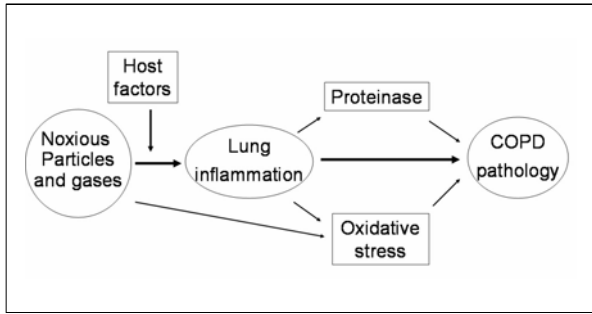


Figure 1. Pathogenesis of COPD

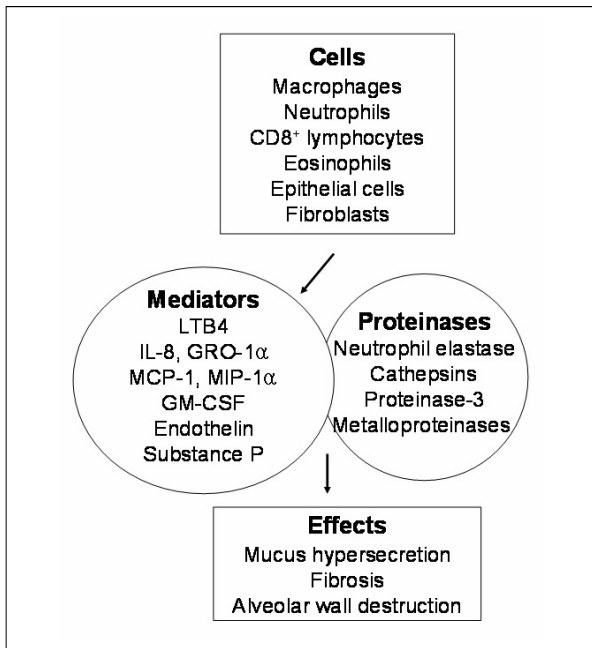


Figure 2. Cells and Mediators Involved in the Pathogenesis of COPD. LTB4, leukotriene B4; IL-8, interleukin-8; GRO-1 α , growth regulated oncogene-1 α ; MCP-1, macrophage chemotactic protein-1; MIP-1 α , macrophage inflammatory protein-1 α ; GM-CSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor

병태생리

COPD의 병리학적 변화는 그에 상응하는 생리학적 이상을 유발하며 초기에는 운동 시에, 후기에는 안정 시에도 이상소견이 나타나게 된다. 질병의 특징적인 생리학적 변화로는 점액의 과분비, 섬모의 기능장애, 호흡 기류의 제한, 폐 과팽창, 가스교환의 이상, 폐고혈압, 폐성심 등이 포함되며 질환이 진행함에 따라 순서대로 이러한 변화들이 나타나게 된다. 그리고 이러한 다양한 생리학적 변화에 의해 만성기침, 객담의 분

비, 호흡곤란 등의 COPD의 특징적인 증상이 나타나게 된다¹.

1. 점액 과분비와 섬모 기능장애

COPD에서 관찰되는 점액의 과분비는 점액을 분비하는 선(gland)자체가 커지거나 류코트리엔, 단백질분해효소, 뉴로펩티드 등의 염증매개물질들에 의해 술잔세포(goblet cell)수가 증가함으로써 발생한다. 또한 섬모가 존재하는 상피세포들은 편평상피화생(squamous metaplasia)을 일으켜 섬모운동을 통한 청소기능의 장애를 초래한다. 이러한 변화들은 일반적으로 COPD로 진행되는 최초의 변화이며 다른 생리학적 이상이 나타나기 이전에 수 년 동안 지속될 수 있다.

2. 기류제한과 폐 과팽창

호기시 기류제한은 COPD에 있어서 특징적인 생리학적 변화이다. COPD에서 기류제한의 중요한 특징은 대부분 비가역적이거나 약간의 가역적인 부분을 가지고 있다는 점이다. 기류제한의 비가역적인 요소는 주로 고정된 기도폐쇄와 그에 따른 기도저항의 증가를 유발하는 소기도의 개형(즉 섬유화와 협착)에 의한 것으로 알려져 있다²⁻⁷. COPD에서 기류제한을 유발하는 부위는 내경 2mm 이하인 기관지 및 세기관지를 포함하는 작은 전도성(conducting) 기도이다. 정상 폐에서는 소기도의 저항이 전체기도저항의 작은 부분을 차지하지만 COPD환자에서는 전체 하부기도저항이 정상인에 비해 약 두 배가량 증가되어 있고 이러한 증가는 대부분이 말초 기도저항의 증가에 의한 것이다⁵.

폐 실질의 파괴(폐기종, emphysema)는 기도의 비가역적인 폐쇄에 큰 역할을 하지는 못하지만 몇 가지 기전에 의해 호기류의 제한과 기도저항의 증가를 일으킨다. 폐포 부착의(alveolar attachments) 파괴에 의해서 소기도의 개방이 유지되지 못하고⁸ 또한 폐포 자체의 파괴에 의해 폐탄력반동(elastic recoil)의 소실이 발생하여 호기를 유도하는 폐포 내 압력의 감소를 일으킨다^{9,10}. 지금까지 폐기종에 의해 발생하는 말초기도 외벽의 폐포부착의 파괴와 폐탄력반동의 소실이

Table 1. Causes of airflow limitation in COPD

| Irreversible | Reversible |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis and narrowing of airways • Loss of elastic recoil due to alveolar destruction • Destruction of alveolar support that maintains patency of small airways | <ul style="list-style-type: none"> • Accumulation of inflammatory cells, mucus, and plasma exudate in bronchi • Smooth muscle contraction in peripheral and central airways • Dynamic hyperinflation during exercise |

말초기도 폐쇄의 병인으로 알려져 있기는 하지만^{8,10} 말초기도저항을 직접적인 방법으로 측정해 보면 말초기도벽의 구조적인 변화가 COPD에서의 말초기도 저항 증가에 가장 중요한 원인을 알 수 있다⁵.

기도평활근의 수축, 진행되는 기도염증, 기도 내 점액 및 혈장삼출액의 축적 등은 아마 기류 제한 기전 중에서 작은 부분을 차지하며 치료에 의해 호전될 수 있는 부분이다. COPD의 악화 시에는 염증과 점액 및 삼출액의 축적이 특히 중요한 역할을 한다고 알려져 있다¹¹ (Table 1).

COPD에서 기류제한은 폐활량측정법으로 가장 잘 측정되고 진단과 치료에 있어서 판단의 기준이 된다. COPD환자를 진단하고 추적하는데 필수적인 폐활량 측정치는 1초간 노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)과 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)이다. COPD가 진행하면서 기도 벽의 두께의 증가, 폐포 부착의 소실, 폐의 탄성반동의 소실이 동반되고 그에 따라 FEV₁ 및 FVC는 감소하게 된다. FVC에 대한 FEV₁의 비(FEV₁/FVC)의 감소는 진행되는 기류제한의 최초의 소견으로 나타난다. FEV₁은 연령증가와 함께 자연적으로 감소하지만 일반적으로 COPD환자의 감소율은 정상인에 비해서 더 크다.

기류제한이 심해짐에 따라 호기는 정상호흡(tidal breathing) 동안에 유량이 제한된다. 질병의 초기에는 이러한 현상이 운동 시에만 나타나지만 나중에는 안정 시에도 나타나게 된다. 동시에 폐 탄성의 감소, 조기 기도폐쇄, 손상된 폐 역학에 적응하기 위해 변형된 호흡양식을 반영하는 다양한 역동적인 요소들의 상호 협조에 의해 기능적잔기량(functional residual capacity, FRC)이 증가하게 된다. 기류제한이 진행함에 따라 폐 내의 공기를 밖으로 내보내는 데 많은 시간이 필요하지만 이어지는 흡기노력에 의해 호기가 충분히 이루

어지지 못하고 폐 내에 공기가 축적되어 결국 동적 과팽창(dynamic hyperinflation)이 초래된다. 또한 기능적잔기량의 증가는 흡기근의 기능 및 협조의 장애를 유발한다. 이러한 변화는 질병이 진행함에 따라 발생하지만 질병의 초기에도 운동 시에는 거의 항상 관찰된다. 운동 시에는 환기가 필요한 대사산물이 증가되므로 환기를 위한 여러 장치들의 자극이 증가되어 충분한 호기를 더욱 어렵게 만들기 때문이다.

3. 가스교환의 이상

COPD가 진행됨에 따라 말초기도의 폐쇄, 폐 실질의 파괴, 폐혈관의 이상 등으로 폐의 가스교환능력이 감소하게 되어 저산소혈증이 발생하며 결국에는 고탄산혈증으로 이어진다. 기본 폐기능검사와 동맥혈가스 결과와의 상호관련성은 약하지만 FEV₁이 1L 이상인 경우에는 의미 있는 저산소혈증이나 고탄산혈증의 발생은 드물다¹². 저산소혈증은 질병의 초기에는 운동 시에만 발생하지만 질병이 진행함에 따라 안정 시에도 나타나게 된다.

COPD에서 병기와 관계없이 저산소혈증의 주요한 기전은 환기-관류의 불균형이다¹³. 세기관지의 염증과 환기분포사이의 의미 있는 연관성이 시사하듯이 말초기도에서는 기도 벽의 손상이 환기-관류 불균형과 관련되어있다. 폐 실질에서는 폐기종에 의한 폐포 표면적의 감소로 폐확산능이 감소하고 가스교환에 장애를 받는다¹⁴. 그러므로 높은 환기-관류비는 폐포의 파괴와 폐혈관의 소실을 반영하는 폐기종성 변화가 심함을 나타낸다. 폐기종의 중증도는 가스교환 장치로서의 폐의 전체적인 비효율성과 관련된 것으로 보인다. 이는 폐포용적당 일산화탄소의 확산능(DLco/VA)과 육안적인 폐기종의 중증도의 상관관계가 높은 것으

로 설명될 수 있다. 폐기종에서 폐탄력반동의 소실로 인한 환기의 감소는 모세혈관의 소실과 환기의 전반적인 불균등과 함께 환기-관류 불균형을 초래하고 결국 저산소혈증을 일으키게 된다.

폐혈관의 이상과 환기-관류 불균형의 연관성에 대하여 중증도가 경한 COPD 환자들을 대상으로 한 연구에 따르면 폐혈관 벽의 손상이 심할수록 산소투여에 의한 저산소성 혈관수축의 회복능력이 떨어진다고 한다¹⁵. 이러한 점은 폐동맥 벽의 병리적 이상이(특히 내막 층이 영향을 받았을 때) 환기-관류 불균형을 초래하는 저산소증에 대한 혈관반응의 소실을 결정하는데 매우 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 만성적인 고탄산혈증은 일반적으로 흡기근육의 기능장애와 폐포의 저환기를 반영한다.

4. 폐고혈압과 폐성심(cor pulmonale)

폐고혈압은 COPD 경과중의 말기에(very severe COPD) 나타나게 되며, 대개 심한 저산소혈증($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$) 이후에 발생하고 종종 고탄산혈증 이후에도 나타난다. 폐고혈압은 COPD의 주요한 심혈관계 합병증이며 폐성심으로의 진행 및 불량한 예후와 관련되어 있다¹⁶. 안정시 COPD환자의 폐동맥압은 질병의 중증도가 심할 시에도 대개 약간만 상승되어 있다. 하지만 운동을 하는 경우에는 현저히 상승한다.

COPD 환자에서 폐고혈압의 진행은 치료를 받지 않더라도 느린 것으로 알려져 있다. COPD 환자군을 평균 5년 이상 추적 관찰한 폐동맥압의 변화에 대한 연구에서 평균 폐동맥압의 상승은 연간 3mmHg 에 불과했고, 단지 33%의 환자에서만 평균 폐동맥압이 이 기간동안 연간 5mmHg 이상 증가했다. 폐고혈압이 진행되었던 환자들(평균 폐동맥압의 증가가 연간 5mmHg 이상일 경우로 정의하였음)은 전체그룹과 기초 폐기능검사, 동맥혈가스분석, 폐 혈액학적 수치에서 유사하게 관찰되었다. 그러나 대상 환자들은 진행되는 저산소혈증과 고탄산혈증에 의해 구별되었고, 반면에 폐동맥압이 안정적인 환자들은 동맥혈가스분석에서 변화가 없었다. 여러 연구를 통해서 저산소혈증을 보이는 COPD 환자에서 폐고혈압 또는 말초 부

종의 존재는 생존율과 관련이 있음이 증명되었다. 폐고혈압이 COPD 환자에서 서서히 진행한다고 하더라도 폐고혈압의 존재는 불량한 예후를 시사한다. 평균 폐동맥압이 정상인 ($< 20\text{mmHg}$) 환자에서 4년 생존율은 77%이나 폐동맥압이 상승된 환자의 4년 생존율은 44%로 큰 차이를 보였다. 또한 말초부종이 발생한 COPD 환자는 5년 생존율이 단지 27-33%에 불과했다.

폐고혈압의 발생에 관여하는 인자로는 혈관수축, 폐동맥의 구조재형성(remodeling)에 의한 폐혈관벽 두께의 증가 및 내경의 감소, 폐기종에 의한 모세혈관의 파괴로 인한 폐 관류 압력의 증가 등을 들 수 있다. 폐혈관수축 자체에 관여하는 기전도 다양하며 이러한 기전으로는 저산소증에 의한 폐혈관 평활근 수축, 산화질소(nitric oxide)의 합성이나 분비의 감소와 같은 혈관내피세포에 의존하는 혈관확장기전의 손상, 혈관수축관련 펩티드들(염증관련 세포에서 분비되는 엔도텔린-1 등)의 비정상적인 분비 등이 있다. 진행된 COPD에서 저산소증은 폐동맥의 수축 및 폐혈관 벽의 재형성(성장인자 분비의 유도¹⁷ 또는 저산소증에 의한 혈관수축으로 인한 기계적인 압력의 결과로써)의 촉진 등을 통해 폐고혈압의 형성에 일차적인 역할을 하게 된다.

폐고혈압은 "선천성 심장질환처럼 주로 좌심실에 영향을 주는 질환에 의해 발생한 폐질환을 제외한 폐의 구조나 기능에 영향을 미치는 폐질환에 의해 초래되는 우심실의 비대"로 정의하는 폐성심의 발생과 연관되어 있다. 폐성심은 병리학적인 정의로써 생존시에는 임상적으로 진단을 내리고 평가하기가 어려워 아직까지 발병률 및 자연경과에 대해서 잘 알려지지 않았다. 폐성심은 COPD 환자에서 기류제한이 악화될수록 유병률이 더 증가한다. $\text{FEV}_1 < 1.0\text{L}$ 인 환자의 경우 약 44%에서 폐성심이 관찰되며, $\text{FEV}_1 < 0.6\text{L}$ 인 환자의 경우 약 70%의 환자에서 관찰된다. 폐성심의 유병률은 또한 고이산화탄소혈증, 저산소혈증 그리고 적혈구증다증이 존재하는 경우에 높은 것으로 알려져 있다. 폐고혈압과 폐기종에 의한 폐혈관의 감소가 우심실 비대 및 우심부전을 초래할 수는 있지만 어떤 환자에게는 폐고혈압의 존재에도 불구하고 우심실 기능이 잘 보존되는 경우도 있다¹⁸. 우심부전은 정

맥의 울혈 및 혈전의 발생과 관련되며 폐색전증을 유발하여 폐순환장애를 더욱 악화시킬 수 있다.

5. 전신적인 효과 (Systemic effects)

COPD는 전신적인 염증 및 골격근 장애와 같은 전신적인 영향을 일으킬 수 있다. 전신적 염증반응의 증거로는 전신적인 산화스트레스¹⁹의 존재, 순환 사이토카인의 농도변화²⁰, 염증세포의 활성화^{21,22} 등이 알려져 있다. 골격근 장애의 증거로는 골격근량(muscle mass)의 점진적인 감소와 몇몇 생체에너지 측면에서의 이상²³ 등을 들 수 있다. 이러한 전신적인 영향은 환자의 운동능력을 제한하고 따라서 건강상태의 저하 등의 임상적으로 중요한 결과를 초래하며 따라서 불량한 예후와 관련되어 있다²⁴. 또한 COPD 환자에서 호흡곤란과 기류제한 등의 호흡기계 지표 이외에도, 신체질량지수(body mass index) 및 운동 능력 등의 지표를 점수화하여 합산한 지표(BODE index)는 우수한 생존 예측도구로 알려져 있어²⁵, COPD 환자에서 나타나는 전신적 증상은 환자의 삶의 질을 저하시키고, 생존에도 악영향을 미친다고 할 수 있다. COPD의 전신적인 영향에 대해서 좀 더 자세하게 살펴보자.

1) 골격근 기능장애

심장 질환 환자는 주로 다리의 피로가 운동을 제한하는 요소이며, COPD 환자들은 호흡곤란으로 인하여 운동을 하지 못하는 것으로 알려져 있다²⁶. 그러나 Killian 등²⁷이 상당수의 COPD 환자들도 다리의 피로로 인하여 운동을 하지 못한다는 보고를 한 후, COPD 환자에서 골격근에 대한 연구가 활발히 진행되었고, 이들 환자에서 골격근 기능장애가 발생할 수 있음이 확인되었다. COPD 환자에서 골격근의 소모(wasting)가 일어나는 원인은 매우 다양하며 이들 원인이 상호 복합적으로 작용하므로 간단히 설명하기는 어렵다. 크게 골격근의 소모에 관계되는 인자들을 구분해 본다면 첫째, 호흡곤란으로 인한 활동제한에 따르는 근 위축, 둘째, 급성 악화시 신체 활동의 저하, pro-inflammatory cytokines의 증가, 산화스트레스, 저산소증, 산혈증 및 스테로이드의 사용, 셋째, 혈중 동화

(anabolic) 스테로이드의 감소로 인한 근육 단백질의 분해증가 및 생성억제 등을 들 수 있다.

2) 체중감소

체중감소는 COPD 환자에서 나타나는 소견으로 오래 전부터 알려져 왔다. COPD 환자에서의 영양상태에 대해서는 중요하다고 생각해 왔지만, 저체중과 체중감소가 환자의 생존률과 관계가 있다는 연구결과가 발표된 이후에²⁸ 실질적으로 임상에서 관심을 갖기 시작하였다. COPD 환자에서 영양실조(malnutrition)는 흔히 관찰되며, 특히 체중이 정상일지라도 제지방체중(fat free mass)은 감소되어 있는 경우도 있다. 호흡재활치료를 받는 COPD 환자를 대상으로 한 연구에서는 저체중이면서 제지방체중이 감소된 환자가 26%, 저체중이면서 제지방체중이 정상인 환자는 9%, 정상 체중이지만 제지방체중이 감소된 환자가 10%로 보고하여, 약 45%의 COPD 환자에서 영양상태에 문제점이 있는 것이 보고 되었다²⁹.

소위 pink puffer는 blue bloater에 비해 체중감소가 심하다. Engelen 등³⁰은 COPD 환자를 고해상단층촬영으로 만성기관지염 환자와 폐기종환자로 나누어 영양상태를 비교하여, 폐기종환자는 만성기관지염 환자에 비해 낮은 지방량, 낮은 제지방체중, 낮은 골밀도를 보여, 신체질량지수가 낮음을 관찰하였다. 제지방체중이 감소된 환자는 폐기종에서 37%, 만성기관지염에서는 12%의 환자에서 발견되었다고 하였다. COPD 환자에서 체중감소가 일어나는 기전도 확실하게 밝혀져 있지는 않고, 만성질환에 따르는 호흡근육의 에너지 소모량 증가, 영양의 불균형 등에 의한 것으로 설명하고 있다. Baarends 등³¹은 연령, 성별, 신체질량지수가 비슷한 정상인에 비해, COPD 환자의 하루 총 에너지 소모량이 약 19%가 높다고 하였고, Jounieaux 등³²은 비슷한 기류제한을 보이는 폐기종 환자와 만성 기관지염 환자를 비교하여 보았을 때, 만성 기관지염 환자보다 폐기종 환자에서 호흡에 필요한 산소 요구량이 더 많고 신체질량지수가 낮다고 보고하였으며, COPD 환자에서 안정시 에너지 소모량이 신체질량지수와 반비례한다는 보고도 있다³³. 그러나 상당수의 COPD 환자들은 영양섭취가 부족하지 않고 영양섭취를 증가시

커도 체중을 증가시키기 어렵다³⁴. 따라서 COPD 환자에서의 체중감소는 단순히 영양실조로 인한 것이 아니라 악액질(cachexia)로 보는 견해도 많다³⁵. TNF- α 는 암환자에서 악액질을 유발하는 인자로 알려져 있는데, Di Francia 등³⁶은 비슷한 정도의 기류장애와 동맥혈가스소견을 갖는 COPD 환자에게서, 체중 감소가 있는 경우에 혈청 TNF- α 가 더 높다고 보고하였고, de Godoy 등³⁷도 체중감소가 없는 환자보다 체중감소가 있는 COPD 환자에서 말초혈액 단핵구에서의 TNF- α 분비가 증가함을 보고하였다. 또한 Takabatake 등³⁸은 정상인에 비하여 COPD 환자에서 혈청 leptin이 감소하였고, leptin의 감소는 신체질량지수와 지방이 차지하는 비율과 상관성이 있다고 하여, 영양의 불균형 이외에도 염증매개체들이 체중 감소와 관련이 있음을 시사하였다.

3) 골다공증

COPD 환자의 상당수가 골다공증을 동반하고 있다. 골다공증의 위험인자는 연령, 만성질환, 육체적 활동 저하, 영양 부족 및 스테로이드 사용 등이 있는데, COPD 환자들은 이러한 골다공증의 위험인자를 복합적으로 가지고 있는 경우가 많다. COPD 자체가 골다공증의 위험인자인가에 대해서는 확실하지 않다^{39,40}. 스테로이드는 특히 척추 및 늑골과 같은 소주골(trabecular bone)에서 골 형성을 억제한다. Iqbal 등⁴¹은 COPD 환자는 일반인에 비해 골다공증의 빈도가 평균 5배, 스테로이드를 사용했을 경우에는 9배까지 빈도가 증가한다고 하였다. 척추 골절이 일어나면 흉곽의 형태 변화로 인해 폐기능이 감소될 수 있으며, 한 개의 척추 압박골절이 발생할 때마다 FVC가 약 9%씩 감소된다는 보고가 있다⁴². 전신적 스테로이드를 간헐적으로 사용할 경우 골절의 위험도는 1.55, 지속적으로 사용할 경우의 위험도는 2.99 정도 된다고 한다⁴³. 골밀도에 대한 흡입용 스테로이드의 영향은 확실하지 않다. 기관지 천식과 COPD 환자를 대상으로 1년 이상 흡입용 스테로이드를 사용하여 골밀도 변화를 측정된 연구들에 대한 메타분석결과는, 흡입용 스테로이드의 골밀도에 대한 영향은 없는 것으로 나타났다⁴⁴.

4) 전신적 부종

COPD 환자는 질병 말기에 전신적 부종이 발생하는 경우가 종종 있지만, 이들에게서 전신적 부종이 발생하는 기전은 아직 확실히 정립되지 않았다. 부종이 발생하는 이론적인 기전으로 심장이론(cardiac theory), 신장이론(renal theory) 및 혈관이론(vascular theory) 등이 알려져 있다.

6. 병태생리와 COPD의 증상

만성기관지염의 증상인 만성기침과 객담배출은 기도염증의 결과이다. 기도염증은 점액의 과분비 및 정상적인 섬모운동에 의한 청소기능의 장애를 초래하게 된다. COPD환자의 객담은 염증반응의 결과로써 생성되는 것이며 기관지순환의 미세혈관들로부터 삼출된 혈장단백, 염증세포들, 폐포상피의 술잔세포로부터 나오는 소량의 점액으로 구성되어 있다. 생성되는 객담의 양이 정상적인 청소기능으로 해결할 수 있는 양보다 많을 경우 기침과 객담배출이 발생하게 된다. 점막하 선의 염증, 선세포의 과증식과 같은 몇몇 병리적인 이상도 만성적인 객담배출에 영향을 주지만 이러한 변화는 객담배출을 호소하는 모든 환자에게 나타나는 것은 아니다.

호흡 활동의 비정상적인 자각으로 알려진 호흡곤란은 호흡근에 대한 신경적 동인(drive)과 그에 의한 환기의 유효성간의 불균형으로 인해 발생한다. 개개인에 따라 숨찬 느낌을 묘사하는 데 있어서 각기 다른 용어를 사용하며 감정 등과 같은 다른 요인에 의해서도 표현은 달라진다. COPD환자에서 호흡곤란은 주로 기도저항의 증가와 폐탄성반동의 감소 등의 폐 역학의 장애의 결과로서 발생한다고 알려져 있다. 호흡곤란이 질병의 초기에는 주로 과격한 운동을 할 때에만 발생하지만 폐의 기계적인 장애가 심해지면 안정 시에도 나타나게 될 것이다.

7. 급성악화의 병리 및 병태생리

1) 병리

급성악화 시에는 COPD 환자가 검사를 할 수 없을

정도로 상태가 좋지 않기 때문에 급성악화의 병리변화를 기저질환의 병리변화와 구분하는 것은 힘들다. 몇몇 제한적인 연구에 의하면 경증 COPD 악화 시에는 객담과 조직 모두에서 중성구와 호산구가 증가된 것을 관찰할 수 있었고 중증 악화 시에는 객담에서 중성구와 호산구가 증가된 것을 관찰할 수 있었다^{45,46}. 최소한 객담에서는 COPD의 악화 동안에 관찰할 수 있는 염증세포들의 변화가 천식 악화 시와 유사한 것을 관찰할 수 있었다⁴⁷⁻⁵¹. 아직까지 COPD의 치명적인 악화와 관련된 병리학적 변화에 대한 연구는 없지만 병리학적 중증도의 범위 내에서 극단을 보일 것으로 여겨진다.

2) 병태생리

호기시의 기류는 경증 악화 시에는 거의 변화되지 않으며⁴⁵ 중증 악화 시에만 약간 감소할 수 있다^{52,53}. 악화의 병태생리는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 중증 악화의 일차적인 생리적인 변화는 주로 환기-관류의 불균형의 증가로 인한 가스교환의 악화이다. 환기-관류 불균형이 증가됨에 따라 호흡근의 일은 증가되고 산소 소비량이 증가하게 되며 혼합정맥혈산소분압이 감소하여 가스교환의 장애가 더욱 심화 된다⁵². 환기-관류 불균형의 악화에는 여러 인자가 관여하는데, 기도의 염증과 부종, 점액의 과분비, 기관지수축 등은 환기분포의 변화를 초래하게 되고 한편 저산소증에 의한 폐동맥의 수축은 관류의 분포를 변화시키게 된다. 가스교환을 악화시키는 추가적인 요인들은 호흡형태(pattern)의 이상 및 호흡근의 피로를 들 수 있다. 이러한 요인들은 혈액가스와 호흡성 산증의 악화를 초래하고 심각한 호흡부전과 사망에 까지 이르게 할 수 있다⁵²⁻⁵⁵. 또한 폐포 저환기는 저산소혈증, 고탄산혈증, 호흡성 산증을 일으킬 수 있으며, 저산소혈증과 호흡성 산증은 폐혈관수축을 촉진시켜 폐동맥압을 증가시키고 우심실부하를 가중시키게 된다.

요 약

COPD는 비가역적인 기류제한을 특징으로 하는 질환의 상태이다. 이러한 기류제한은 유해입자나 가스

등에 대한 폐의 비정상적인 염증반응과 관련되어 있고 자연경과 중 지속적으로 진행하는 양상을 띤다. 비정상적인 염증반응 및 단백질분해효소와 항단백분해효소간의 불균형과 산화 스트레스 등의 기전에 의해 점액의 과분비, 섬모의 기능장애, 소기도의 섬유화와 협착, 폐실질의 파괴, 폐혈관손상 등이 발생한다. 이러한 병리학적 변화에 의해 기류제한이 발생하고 가스교환장애, 폐고혈압, 폐성심, 전신적인 염증이나 골격근의 기능장애 등이 유발된다. COPD 환자의 일반적인 증상인 기침, 객담, 호흡곤란 등은 이러한 병태생리학적 변화로 설명할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
2. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. *Reassessment of inflammation of airway in chronic bronchitis*. *BMJ* 1985;291:1235-9.
3. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. *The relation between structural changes in small airways and pulmonary-function tests*. *N Engl J Med* 1978;298:1277-81.
4. Matsuba K, Thurlbeck WM. *The number and dimensions of small airways in emphysematous lungs*. *Am J Pathol* 1972;67:265-75.
5. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. *Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease*. *N Engl J Med* 1968;278:1355-60.
6. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. *Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1220-5.
7. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. *The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second*. *Eur Respir J* 1989;2:834-9.
8. Dayman H. *Mechanics of airflow in health and emphysema*. *J Clin Invest* 1951;30:1175-90.
9. Butler J, Caro CG, Alkaler R, Dubois AB. *Physiological factors affecting airway resistance in normal subjects and in patients with obstructive airways disease*. *J Clin Invest* 1960;39:584-91.
10. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. *Significance of the relationship between lung recoil and*

- maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967;22:95-108.
11. Burnett D, Stockley RA. Serum and sputum alpha 2 macroglobulin in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1981;36:512-6.
 12. Lane DJ, Howell JB, Giblin B. Relation between airways obstruction and CO₂ tension in chronic obstructive airways disease. *Br Med J* 1968;3:707-9.
 13. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas MN, editors. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monograph 1998. p. 107-26.
 14. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992;47:144-9.
 15. Barbera JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:423-9.
 16. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1158-68.
 17. Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Halliday BJ, Werb Z, Banda MJ. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 1983;221:1283-5.
 18. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, MacNee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988;94:1169-75.
 19. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-60.
 20. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:819-24.
 21. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agusti AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:32-5.
 22. Sauleda J, Garcia-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomas P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1413-7.
 23. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
 24. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
 25. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
 26. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Chapter 1. Exercise testing and interpretation: an overview. In: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ, editors. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1994. p. 1-8.
 27. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935-40.
 28. Vandenberghe E, van de Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease: relation to respiratory function and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:556-66.
 29. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
 30. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999;18:275-80.
 31. Baarends EM, Schols AM, Pannemans DL, Westertep KR, Wouters EF. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:549-54.
 32. Jounieaux V, Mayeux I. Oxygen cost of breathing in patients with emphysema or chronic bronchitis in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2181-4.
 33. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. Elevated O₂ cost of ventilation contributes to tissue wasting in

- COPD. *Chest* 1999;115:708-13.
34. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-8.
 35. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
 36. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1453-5.
 37. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-7.
 38. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1215-9.
 39. Riancho JA, Gonzalez Macias J, Del Arco C, Amado JA, Freijanes J, Anton MA. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987;42:962-6.
 40. Praet JP, Peretz A, Rozenberg S, Famaey JP, Bourdoux P. Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos Int* 1992;2:257-61.
 41. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999;116:1616-24.
 42. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:68-71.
 43. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704-9.
 44. Halpern MT, Schmier JK, van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg CJ. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:201-7.
 45. Saetta M, di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646-52.
 46. Saetta M, di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:766-74.
 47. Pizzichini MM, Pizzichini E, Efthimiadis A, Clelland L, Mahony JB, Dolovich J, et al. Markers of inflammation in induced sputum in acute bronchitis caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Thorax* 1997;52:929-31.
 48. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511-7.
 49. Maestrelli P, Saetta M, di Stefano A, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1926-31.
 50. Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995;50:1057-61.
 51. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:843-52.
 52. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.
 53. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
 54. Schmidt GA, Hall JB. Acute or chronic respiratory failure: assessment and management of patients with COPD in the emergency setting. *JAMA* 1989;261:3444-53.
 55. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange in acute respiratory failure. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:5-13.