

IX

Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap: Still in the Fog

임윤주¹, 이 현², 박혜윤¹

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과, ²한양대학교 의과대학 서울병원 호흡기알레르기내과

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common respiratory diseases encountered in daily practice. Although each of these diseases is easily distinguishable from the other, patients sometimes have the features of both diseases, which has been termed asthma-COPD overlap syndrome (ACOS or ACO). Although a considerable amount of effort has been spent in defining ACO, there are currently no clear clinical criteria to diagnose ACO. Accordingly, the prevalence varies considerably depending on the criteria applied, and the clinical outcomes are inconsistent. Furthermore, the ideal treatment for ACO has not been fully investigated. Thus, continuous attempts to define ACO as a distinct disease have resulted in heterogeneous data, which can confuse clinicians more to diagnose and treat ACO. A return to the simplified concept of having two different diseases (COPD and asthma) in one patient may be more helpful to clinicians than aggressive attempts to define ACO as a distinct disease.

Key Words: COPD, Asthma, ACO

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: hyeyunpark@skku.edu

1. 서론

천식과 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 호흡기내과 의사가 가장 흔하게 진료하는 대표적인 호흡기 질환들이다¹. 이 두 질환은 서로 각기 다른 질환으로 각 질환별로 다른 진단법과 치료법을 권고하고 있다. 그러나 흡연자와 고령 환자에서는 천식과 만성폐쇄성폐질환을 구별하는 것이 쉽지 않을 때도 있으며, 한 명의 환자에서 두 질병이 동반되기도 한다.

이처럼 천식과 만성폐쇄성폐질환의 특징을 모두 가지고 있는 경우를 천식-만성폐쇄성폐질환 중첩 증후군 (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)이라고 하고, 개별 질환으로 진단하고 임상적 특징과 치료 반응 및 예후를 보고자 하는 노력이 있었다. 하지만, 최근의 연구 결과는 ACOS가 천식 또는 만성폐쇄성폐질환과 독립된 개별 질환보다는 두 가지 질환이 중첩된 상태임을 보여주고 있으며, 최근 진료지침에서도 ACOS라는 용어보다는 한 환자에서 천식과 만성폐쇄성폐질환이 동반되었다는 의미를 가지는 천식-만성폐쇄성폐질환 중첩(asthma-COPD overlap, ACO)이라는 용어를 사용할 것을 권고하고 있다. 본 종설에서는 ACO가 독립된 단일 진단이 될 수 없는 한계에 대하여 논의하고자 한다.

2. 단일 또는 보편적인 ACO 진단법 부재

ACO의 진단 기준은 Table 1처럼 매우 다양하다. 대표적인 진단 도구에는 세계천식기구(Global Initiative for Asthma, GINA)와 세계만성폐쇄성폐질환기구(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)의 전문가들이 합의한 ACO 진료 지침이 있다². 이 지침은 천식과 만성폐쇄성폐질환의 특징적인 임상 소견이 한 환자에서 비슷하게 존재할 때 ACO를 진단할 것을 권고한다. 하지만 이 진단기준은 실제 임상 현장에 적용하기에는 너무 복잡하고 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. ACO에 대한 또 다른 진단 기준에는 스페인의 전문가들의 합의를 바탕으로 한 스페인 진단 기준(Spanish criteria)이 있다³. 하지만 이 진단 기준 역시 객담 내 호산구 증가 등 실제 임상 진료에서 흔히 시행하기 어려운 검사들이 포함되어 있어서 최근에는 실제 임상 진료에서 쉽게 시행할 수 있는 조건들로 구성된 수정된 진단 기준들이 발표되었다. 그 중 하나가 ATS Round table이다. ATS Round table의 ACO의 진단 기준은 다음과 같다: 만성폐쇄성폐질환의 진단기준에 해당하는 “지속적인 비가역적인 기류 제한(기관지확장제 투여 후 1초간 노력성 폐활량(Forced expiratory volume in 1 second [FEV1] / 노력성 폐활량(forced expiratory volume [FVC] < 70%) 및 10갑년 이상의 흡연력”이

Table 1. Summary of consensus documents for asthma-COPD overlap

GINA-COLD document ² : ≥3 asthma and ≥3 COPD features	
Component of asthmatic feature ≥3	
Component of COPD feature ≥3	
Spanish guideline 2012 ³ : At least 1 major or 2 minor	
Major	- Previous history of asthma - BDR >15% and 400 mL - Eosinophilia in sputum
Minor	- High levels of total IgE - History of atopy - 2 separate BDR >12% and 200 mL
Modified Spanish Criteria 2016 ³ : At least 1 major or 2 minor	
Major	- Previous history of asthma - BDR >15% and 400 mL
Minor	- IgE >100 IU or history of atopy - 2 separate BDR >12% and 200 mL - Blood eosinophil >5%
ATS Round table ⁴ : All 3 major and at least 1 minor	
Major	- Post-BD FEV1/FVC <0.7 and Age ≥40 - Smoking ≥10 pack-year or exposure to air pollution ≥10 year - History of Asthma before 40 years or BDR >400 mL in FEV ₁
Minor	- History of atopy or allergic rhinitis - 2 separate BDR ≥12% and 200 mL - Peripheral blood eosinophil count of ≥300 cells/μL - Blood eosinophil count ≥300 cells/μL
Updated Spanish COPD Guidelines 2017 ⁵ : 1 and 2 or 1 and 3	
1. Age ≥35, smoker ≥10 pack year and Post-BD FEV1/FVC <0.7	
2. Current diagnosis of asthma [†]	
3. BDR ≥15% and 400 mL, and/or eosinophilia in blood ≥300 cells/μL	

*GOLD/GINA criteria-based ACO was defined if the patients met at least 3 items in both the asthma and COPD categories.

[†]Current diagnosis of asthma must include (a) and (b): (a) respiratory symptoms of variable course with history and/or symptoms causing clinical suspicion; family asthma history or personal history of asthma in childhood, or personal history of atopy, or inflammation of the upper airway (e.g. rhinosinusitis), (b) post BD FEV₁ ≥12% and 200 mL, or diurnal variability of PEF ≥20%, or FENO ≥50 ppb

있는 환자에서 천식에 해당하는 “40세 이전에 천식으로 진단된 병력” 또는 “FEV₁이 기관지 확장제 투여 후 기관지확장제 투여 전보다 400 mL 이상 증가” 중 한가지를 만족하고, 아토피나 알레르기 비염, 혈액에서의 호산구 증가증(≥ 300 cells/ μ L), 2번 이상의 기관지확장제 양성 반응 3가지 중 1개를 만족하는 경우 ACO로 진단한다⁴. 최근 개정된 스페인 만성폐쇄성폐질환 진료지침에서는 ACO를 만성폐쇄성폐질환에 해당하는 진단 기준이 있고, 천식이 동반되거나 또는 FEV₁이 기관지확장제 투여 후 기관지확장제 투여 전보다 15%와 400 mL 이상 증가되거나 혈액에서 호산구 증가증(≥ 300 cells/ μ L)이 있는 경우로 정의하였다⁵.

ACO의 진단 기준이 이렇게 다양하기 때문에 어떠한 기준을 이용하는지에 따라 ACO의 유병률 역시 다양하게 나타난다. 역학연구에 따르면 적용한 진단 기준 또는 환자군에 따라 ACO의 유병률은 0.9%에서 61%까지 보고되었다⁶. 우리나라 한 대학병원에서 301명의 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 시행한 연구에서도 ACO의 진단 기준에 따라 ACO 유병률이 12%에서 48%까지 다양하게 보고하였다⁷.

이렇듯 ACO를 진단하는데 다양한 진단 기준과 그에 따른 유병률의 차이가 존재하는 것은 역설적으로 ACO의 임상양상이 천식과 만성폐쇄성폐질환의 여러 표현형이 섞여 매우 다양하게 나타날 수 있다는 것을 의미한다.

3. ACO의 다양한 임상경과: 일관성의 부족(inconsistent outcome)

전통적으로 ACO 환자는 만성폐쇄성폐질환 단독 환자에 비해 연령이 젊고 여자가 더 많으며 흡연량이 더 적음에도 불구하고, 호흡곤란을 비롯한 호흡기 증상과 천명음, 급성 악화 등이 더 빈번하다고 알려져 있었다^{9,10}. 하지만, 19개의 연구들을 분석한 메타 분석과 modified Spanish criteria를 이용한 CAHIN cohort 연구에서는 ACO 환자와 만성폐쇄성폐질환 단독 환자에서 성별과 흡연 정도에 아무런 차이가 관찰되지 않았다^{8,11}. 또한, Netherlands Epidemiology of Obesity study에서 모집된 5,675명을 대상으로 진행한 대규모 연구에서 ACO 환자와 만성폐쇄성폐질환 단독 환자간 급성 악화의 발생률 차이가 관찰되지 않았다¹². 흥미롭게도 우리나라 KOCOS 코호트에서는 오히려 ACO 환자보다 만성폐쇄성폐질환 단독 환자에서 급성 악화의 발생률이 더 높았다¹³.

ACO 환자의 기저 폐기능과 폐기능의 변화 역시 ACO의 정의 및 환자의 특성에 따라 다양한 결과를 보이고 있다. 우리나라 KOLD 코호트를 이용하여 시행한 연구에서는 ACO 환자의 진단 당시 기관지 확장제 투여 후 FEV₁이 만성폐쇄성폐질환 환자보다 높았고, 연간 폐기능의 감소도 느렸으며, 가역성(reversibility) 또한 높다고 보고하였다¹⁴. 또한, 일본 Hokkaido COPD 코호트 연구 역시 천식의 특징(기관지확장제 투여 후 폐기능의 가역적 반응, 말초 혈액 호산구증가증, 아토피)을 모두 가지고 있는 환자에서 천식의 특징을 하나도 가지고 있지 않은 환자들보다 폐기능의 감소 속도가 느렸다¹⁵. 그러나 이와 상반되게 Copenhagen City Heart Study에서는 천식 진단 시기가 늦은 ACO 환자의 연간 FEV₁ 감소가 만성폐쇄성폐질환 환자보다 더 빠르다는 연구결과를 보고하였다¹⁶. 이 연구에서는 환자가 보고한 천식 진단을 이용하여 천식을 정의하였는데, 천식 진단이 늦은 ACO의 FEV₁ 연간 감소가 다른 그룹에 비해 유의하게 컸으며, 천식 진단 연령이 빠를수록 FEV₁의 감소는 유의하게 낮았다. ACO의 사망률에 대한 보고도 매우 다양하다. 이탈리아에서 SA.R.A 연구에 입적된 1,065명의 65세 이상 대상자들의 15년 사망률을 보았을 때, ACO 환자와 만성폐쇄성폐질환 단독 환자의 사망률이 다르지 않았던¹⁷ 반면, 일본 Hokkaido COPD 코호트 연구에서는 천식의 특징(기관지확장제 투여 후 폐기능의 가역적 반응, 말초 혈액 호산구증가증, 아토피)을 하나도 가지고 있지 않거나 한 개의 특징을 가지고 있는 만성폐쇄성폐질환 환자의 사망률이 2개 또는 3개의 천식의 특징을 가진 환자보다 더 높았다¹⁵. 한편, 미국 국민건강영양조사를 이용하여 18년까지 환자를 추적 관찰한 연구에서, 네 개의 군, 즉 ACO, 만성폐쇄성폐질환 단독, 천식 단독, 만성폐쇄성폐질환과 천식 둘 다 없는 군을 비교하였을 때, ACO 환자의 사망률이 제일 높았고, 그 뒤를 이어 만성폐쇄성폐질환 단독 환자가 사망률이 높은 것으로 보고하였다¹⁸.

앞서 언급한 것처럼 연구에서 진행된 ACO의 진단 기준에 따라 만성폐쇄성폐질환 단독 환자와 비교한 ACO

환자의 임상증상, 폐기능 감소, 악화, 사망률은 매우 다양하게 나타났다. 즉, ACO에 대한 일관된 임상경과의 부재는 ACO를 단일 질환으로 정의하는데 아직 많은 한계점이 있음을 시사한다.

4. ACO 치료 지침의 부재

아직까지 ACO 치료에 대한 독립적인 진료 지침은 존재하지 않는다. 이는 ACO 환자가 천식 또는 만성폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 시행한 주요 전형적 무작위 비교 연구에서 제외되어 ACO의 치료 및 예후에 대한 근거가 충분하지 않기 때문이다⁴.

우리나라에서 시행한 연구에서는 ACO 환자에게 ICS/LABA를 3개월간 투약하였을 때 만성폐쇄성폐질환 단독 환자보다 FEV₁의 변화가 유의하게 증가하였고, 특히, 중등도 이상의 기류제한을 가진 환자들에서 더 의미 있는 결과를 보였다¹⁹. 하지만, 만성폐쇄성폐질환 환자에게 ICS를 투여했을 때 폐렴의 위험도가 증가하듯이 ACO 환자에게 ICS를 투여하면 폐렴의 위험도가 증가하는지, 급성 악화가 없는 ACO 환자에게 ICS를 투여할 필요가 있는지 등에 대해서는 추가 연구가 필요하다. 또한, ACO 환자에게 생물학적 제제가 효과적일지에 대해서도 연구가 필요하다. 최근, 호산구가 높은 만성폐쇄성폐질환 환자에게 mepolizumab를 투여했을 때, 중등도 이상의 급성 악화가 감소된다는 결과가 발표되었다²⁰. 이 연구는 천식 환자를 배제한 만성폐쇄성폐질환 환자만을 대상으로 하였는데, 향후 말초 혈액 호산구가 높은 만성폐쇄성폐질환을 ACO로 분류할지 만성폐쇄성폐질환의 한 표현형으로 분류할지에 대해서도 합의가 필요하다.

5. 결론

만성폐쇄성폐질환과 천식의 다양한 표현형에 대한 관심이 높아지면서 ACO에 대한 인식 또한 점점 증가하고 있으나, 아직까지 ACO의 정의, 진단 및 치료에 대한 명확한 합의가 이루어지지 않았다. 또한, ACO를 다시 ACO의 아형으로 분류하여 다양한 표현형들을 구별하려는 노력은 실제 임상 의사가 환자를 진단하고 치료하는데 더 많은 혼란을 가중시킬 수 있다. 따라서, ACO를 더 다양한 아형으로 구별하려는 노력보다는 단순한 접근, 즉, 천식과 만성폐쇄성폐질환이라는 두 질환이 한 환자에게 동반될 수 있다는 것을 인지하고 이 두 질환이 동반되었을 때, 두 질환 모두를 치료하는 방향으로 나아가는 것이 실제 진료 현장에서 임상가들이 환자를 진료하는데 더 도움이 되리라 생각된다. 더 나아가 호흡기 전문의는 각 환자의 기도 질환 이외에도 동반질환 및 위험 인자를 관리하고 행동 교정 등의 “환자 맞춤 치료”를 통해 ACO 환자를 효과적으로 치료하려는 노력이 필요하겠다.

References

1. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5: 691-706.
2. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 30]. Available from: <https://ginasthma.org/>.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
4. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016;48:664-73.

5. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2017;53:443-9.
6. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int* 2018;67:165-71.
7. Jo YS, Lee J, Yoon HI, Kim DK, Yoo CG, Lee CH. Different prevalence and clinical characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome according to accepted criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:696-703.e1.
8. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest* 2016;149:45-52.
9. Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:341-50.
10. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
11. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136065.
12. Bonten TN, Kasteleyn MJ, de Mutsert R, Hiemstra PS, Rosendaal FR, Chavannes NH, et al. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;49.
13. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, Lee JH, Shin KC, et al. Asthma-COPD overlap shows favorable clinical outcomes compared to pure COPD in a Korean COPD cohort. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:431-7.
14. Park HY, Lee SY, Kang D, Cho J, Lee H, Lim SY, et al. Favorable longitudinal change of lung function in patients with asthma-COPD overlap from a COPD cohort. *Respir Res* 2018;19:36.
15. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1358-65.
16. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:454-62.
17. Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Eur J Intern Med* 2016;34:72-7.
18. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8:400-7.
19. Lee SY, Park HY, Kim EK, Lim SY, Rhee CK, Hwang YI, et al. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2797-803.
20. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Kom S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.