



## Asthma-COPD Overlap (ACO) Should Be Considered as a Distinct Phenotype?

조용숙

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 호흡기내과

In a significant number of chronic airway disease characterized by chronic airflow obstruction, the features of asthma and COPD can be shared, which is called asthma-COPD overlap (ACO). Patients with ACO have more severe symptoms and unfavorable progress compared to asthma or COPD. There is no single unified diagnostic criteria to define ACO, and there is no large scale therapeutic trial for these patients, but recent studies have focused on genetic characteristics, biomarkers, and radiologic features that help distinguish ACO from asthma or COPD. However, it is difficult to regard that ACO is caused by a completely different pathophysiology from asthma or COPD, and there is lack of evidence. Nevertheless, ACO is worthy of recognition as a phenotypic chronic airway disease characterized by airflow obstruction with several clinical features distinct from asthma and COPD. Thus a consensus on international definition of ACO is needed to design further clinical trials to evaluate specific therapeutic interventions.

Key Words: Asthma-COPD overlap, Chronic airway disease, Phenotype

Corresponding author: Yong Suk Jo, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, KyungHee University Hospital, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea

Tel: +82-2-958-2922, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: lucidyonge@gmail.com

임상에서 만성기도폐쇄를 동반한 환자를 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)으로 진단하게 되면 천식 환자에게는 흡입 스테로이드를, 만성폐쇄성폐질환 환자에게는 흡입 지속성 베타-2작용제를 기반으로 한 치료를 적용하게 되는데, 천식과 COPD가 병태생리학적으로 구별되는 질환임에도 불구하고 상당수의 환자들에서 감별이 어려울 수 있다. 더욱이 천식과 COPD의 특징을 모두 가지고 있는 환자군이 있는데, 이를 asthma-COPD overlap (ACO)이라고 한다. 그러나 ACO가 천식이나 COPD와는 구별되는 하나의 독립적인 질환인지에 대해서는 논란이 많다. 이는 이러한 환자군을 정의하는 진단 기준의 부재 및 이들을 대상으로 한 대규모의 임상 연구가 없기 때문이다. ACO에 대한 그동안의 연구 결과들을 살펴보고, 이러한 논란에 대한 의견들을 정리해보고자 한다.

### 1. 서론

ACO는 천식과 COPD의 특성을 동시에 가지고 있는 상태를 의미하지만 아직 정확한 진단 기준은 확립되지 않았다. 임상에서 만성기도폐쇄를 동반한 환자의 상당수에서 천식과 COPD의 감별이 어려우며, 두 질환이 혼재되어 있다고 생각되는 경우가 있다. ACO는 천식에서 관찰되는 알레르기, 기도 과민성, 가역적 기류제한과 COPD와 관련되는 흡연력, 폐기종, 비가역적인 기류제한을 함께 가지고 있는 상태를 지칭하며 2016년 Global Initiative for Asthma (GINA)/Global Initiative for COPD (GOLD) guideline에서는 “중후군”을 의미하는 syn-

drome으로 제시되었으나, 2017년 개정된 guideline에서는 이를 제외하고 ACO라고 제안하고 있어 이 자체가 천식이나 COPD와 구별되는 하나의 질환인지 여부에 대해서는 아직 논란이 있다. 또한 여러 개의 대규모 천식 및 COPD 임상연구에서도 서로의 특징을 보이는 환자군은 배제하여 진행했기 때문에, ACO 환자군에 대한 정확한 임상 특징 및 예후에 대해서도 잘 알려져 있지 않다. 그렇기에 이러한 환자군을 대상으로 한 치료에 대한 대규모의 임상 연구가 없고, 치료법에 대해서도 정립되지 않은 실정이다<sup>1</sup>.

## 2. 본론

### 1) ACO의 진단기준

GINA와 GOLD guideline에서는 성인에서 호흡기 증상을 가진 환자에게 단계적 진단적 접근방법을 제시하였고, 임상적 소견, 이학적 소견, 방사선학적 소견과 설문지를 통해 만성기도질환 환자인지 여부를 확인하게 된다. 다음으로 천식과 COPD를 시사하는 각각의 11개 소견을 포함한 체크박스를 제시하고 각 질환의 특징이 3개 이상 확인되고 다른 원인이 배제되는 경우에 천식과 COPD를 진단할 수 있으며 천식과 COPD 질환의 소견이 비슷한 숫자로 나타날 때 ACO를 고려할 수 있다고 제시하였다<sup>2,3</sup>. 이후 폐활량검사를 통해 기류폐쇄를 확인할 수 있다. 하지만, 이러한 단계적 접근 방법을 실제 임상 및 연구에서 사용하기에는 어려움이 있다. 문헌마다 차이는 있으나 만성기도폐쇄 환자 중 약 10~60%로 ACO의 유병률을 보고하고 있다<sup>4,6</sup>. 이는 결코 적지 않은 수로 이러한 환자들을 보다 정확히 구분하기 위해 합의를 바탕으로 한 진단 기준들이 제시되고 있으나, 연구자마다 조금씩 달라 아직까지는 일반적으로 통용되는 진단기준은 없다.

### 2) ACO의 임상적 특징

뚜렷한 진단 기준이 확립되지 않았음에도 불구하고 ACO에 대한 관심이 증가한 이유는 이 환자군의 여러 임상적 특징들이 천식이나 COPD와 차이를 보였기 때문이다. ACO 환자들은 COPD 환자에 비해 나이가 젊으며, 흡연력은 적으나, 천식 환자에 비해서는 나이가 많았다<sup>7,8</sup>. ACO 환자군은 천식 환자에 비해 기침, 가래가 많고, COPD 환자에 비해 호흡곤란의 정도나 천명음을 많이 호소하였고<sup>6,9,10</sup> 삶의 질 수준이 낮았으며<sup>10</sup>, 이전 악화력이 많았다<sup>9</sup>. 또한 기류 제한이 더 심했고 시간에 따른 폐기능 저하 속도가 빨랐다<sup>9,11,12</sup>. ACO 환자들은 진단 이후 악화로 인한 입원 또는 응급실 방문 빈도 등의 악화 발생 또한 높았고, mortality도 높았다<sup>11-13</sup>. 영상학적으로도 ACO는 COPD에 비해 emphysema는 적었으나 기도 점막 비후는 높게 보고되었다<sup>14</sup>.

### 3) ACO의 치료

천식이나 COPD와 마찬가지로 ACO의 치료 목표는 증상 감소, 삶의 질 향상, 급성 악화와 질환의 진행 예방을 통해 이환율과 사망률을 감소시키는데 있다. 치료 약제의 효과를 보고자했던 여러 대규모 연구들에서 ACO 환자들은 배제되었기 때문에 이러한 환자들의 치료에 대해서는 아직 정립되어 있지 않다.

COPD 치료의 근간은 기관지 확장제인 흡입 지속성 베타-2작용제 + 흡입 지속성 항콜린제의 사용이며, 천식 치료의 근간은 흡입 스테로이드제의 사용이다. GINA/GOLD guideline에서는 ACO에서 초기 치료는 ICS와 기관지 확장제의 병합요법(LABA and/or LAMA)을 권장하고 있다.

항 IgE 약제인 omalizumab의 경우 Maltby 등이 ACO 환자 17명과 severe asthma 환자 160명을 포함하여 6개월간 치료한 연구에서 두 군 모두 삶의 질 개선 및 ACO 환자에서 폐기능의 향상을 보고하기도 하였다<sup>15</sup>. 이는 ACO 환자에서 천식의 특징을 보이는 염증 반응을 표적으로 하는 생물학적 제제의 효과를 시사한다.

### 4) ACO의 병태 생리

(1) Inflammation: 천식은 알레르기 반응을 근간으로 하는 호산구성 염증 및 type 2 helper (Th2) cell 우세

염증반응이 주를 이루고, 알러지 비염이나 아토피가 흔히 동반되며, COPD는 흡연 등으로 인한 호중구성 염증 및 type 1 helper (Th1)와 type 1 cytotoxic T-cell 우세 염증반응으로 알려져 있다<sup>2,3</sup>. 하지만, 담배를 피우는 천식 환자에서 호중구성 기도 염증이 흔히 관찰되기도 하고, 이러한 환자들은 스테로이드제에 대한 치료 반응이 감소하는 것으로 알려져 있고, COPD의 상당수에서 호산구성 염증 또는 Th2 염증반응이 보고되기도 하였다<sup>6</sup>. 이처럼 두 질환의 병태생리에서 기도 염증의 특징이 일부 공통점을 보이기도 한다. ACO 환자군들의 기도 염증에 대해서는 아직 구체적으로 밝혀진 것은 없다.

**(2) Airway remodeling:** 천식과 COPD 모두 기류 폐쇄가 관찰되며, 천식에서는 기관지 확장제에 의해 일부, 또는 완전한 기류 회복이 특징적인 반면, COPD에서는 기류 제한이 지속되며, 점차 진행되는 것이 특징이다. 그러나 장기간에 걸친 천식의 진행이나, 성인에서 발생하는 천식의 경우 기류 회복이 동반되지 않을 수도 있고, 일부 COPD 환자에서는 기관지 확장제에 의해 기류 제한이 회복되기도 한다. 기류 폐쇄는 기도 개형과 연관이 되는데, 이는 중심기도에서 말초기도까지 모두 관여한다. COPD나 오래 진행된 천식 환자에서 소기도의 기도개형이 주로 나타나는데, 이러한 변화는 주요 약제의 표적이 되며, 임상적 중요성을 갖는다. 이외에도 기도 과민성은 대부분의 증상이 있는 천식환자와 COPD 환자에서 많게는 2/3까지도 보고되었다<sup>17</sup>. 그러나 ACO 환자군의 기도 개형에 대해서는 아직 뚜렷하게 밝혀진 바가 없으며, 매우 높은 수준의 기류 폐쇄의 회복(15% ± 400 mL)이나 기도 과민성이 동반되면 ACO 가능성을 시사한다고 여겨지고 있다<sup>18</sup>.

**(3) Genetic features and biomarkers:** 다른 만성 기도질환과 ACO 환자군을 구분하려는 노력의 일환으로 COPDgene cohort에서 시행한 Genome-wide association에서 CSMD1, SOX5 gene 의 single nucleotide polymorphism (SNP), 메타분석을 통해 GPR65 gene의 SNP를 보고하기도 하였다<sup>14</sup>.

또한, 임상에서 ACO를 천식이나 COPD와 구별하는 데 도움이 되는 biomarker와 관련된 연구 결과들이 보고되기도 했는데, ACO 군에서 천식이나 COPD 군에 비해 혈장에서 YKL-40이 감소되어 있고, 이에 반해 천식 군에 비해 혈장에서 NGAL이 증가되어 있음을 보고하기도 하였다<sup>19</sup>.

### 3. 맺음말

ACO 특징을 갖는 환자들은 임상적으로 어렵지 않게 천식이나 COPD로 구별되는 환자군에 비해 심한 증상 및 불량한 예후를 보인다. 최근 ACO 환자군을 구별하는데 도움이 되는 유전적인 특징이나 biomarker가 보고되고는 있으나, 이를 통해 ACO를 천식이나 COPD와 전혀 다른 병태생리에 의해 발생하는 별개의 질환으로 평가하기는 어렵다. 다만, 이러한 환자군은 천식이나 COPD와는 구별되는 임상양상을 보이므로 만성 기류폐쇄를 특징으로 하는 기도 질환의 하나의 표현형으로 분류하기에는 충분하리라 생각된다. 따라서 이러한 환자군을 적절히 구분하는 데 도움이 되는 진단적 합의가 필요하며, 더 나아가 ACO 환자군을 대상으로 하는 치료와 관련된 대규모의 연구도 필요하다.

### References

1. 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.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 update [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 16]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: 2017 update [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
4. Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the

- Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014;69:72-9.
5. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:429-38.
  6. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med* 2016;110:1-11.
  7. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and prevalence of Asthma/Chronic obstructive pulmonary disease overlap in the United States. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:803-10.
  8. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
  9. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297-304.
  10. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013;107:10-22.
  11. de Marco R, Marcon A, Rossi A, Antó JM, Cerveri I, Gislason T, et al. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J* 2015;46:671-9.
  12. 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.
  13. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.
  14. 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.
  15. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest* 2017;151:78-89.
  16. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:758-66.
  17. Postma DS, Kerstjens HA. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S187-92.
  18. Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: what we know and what we don't. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80:11-20.
  19. Wang J, Lv H, Luo Z, Mou S, Liu J, Liu C, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respir Res* 2018;19:47.