

## VIII Airway Disease in Elderly; Can We Differentiate Asthma and COPD?

정지예

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are not rare airway diseases in old ages. These airway diseases show several common characteristics despite important differences in the pathogenesis, course, and prognosis. Moreover, smoking and aging induces overlap in pathogenesis and clinical features between those. Because of underestimation of the severity of significance of their symptoms in elderly patients, differentiation of symptoms between COPD and asthma is not always as straight forward. Pulmonary function test has been generally used to distinguish COPD and asthma according to the presence of bronchodilators response. However, patients with long-term asthma show diminished reversibility of airway obstruction and increased neutrophil in the airway. On the other hand, a subgroup of COPD patients show airway reversibility, and increased exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia similar to asthma. In conclusion, distinguishing between COPD and asthma is often difficult, especially in elderly patients. Combined approaches with pulmonary function test, bronchial hyperresponsiveness, atopy status, and chest computed tomography scans, and newly developed biomarkers are needed for the distinction between the diseases.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Asthma, Elderly

Corresponding author: Ji Ye Jung, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1980, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac

### 1. 서론

고령화 사회로 천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 질병 부담이 증가하고 있다<sup>1</sup>. 천식을 대부분 소아 질환으로 생각하지만, 노인성 천식의 빈도도 적지 않으며, 비전형적인 임상양상, 노화로 인한 호흡곤란에 대한 인지 저하, 그리고 동반질환에서 비롯된 오진이 종종 발생한다<sup>2</sup>.

노년층에서는 천식과 COPD가 겹쳐서 나타날 수 있는데, 노화 과정이 임상증상, 인지, 치료 과정에 영향을 끼친다<sup>2</sup>. 그리고 오랫동안 천식을 가지고 있었던 노인들은 폐기능 검사에서 기도제한이 지속적으로 관찰되어 COPD와 구분이 어렵게 된다<sup>3</sup>.

그러나 천식과 COPD는 병인적 그리고 병리학적으로 서로 다른 염증 과정과 다른 예후를 보이는 엄연히 다른 질환이다. 천식은 호산구성 염증이 보통 폐실이 아닌 기도에서 관찰되며, 이는 기도 과민성과 관련이 있다. 천식에서 기도 제한은 자연적으로 혹은 치료를 통해 회복된다. 그러나 COPD는 완벽하게 회복되지 않는 기도 제한으로 중성구에 의한 기도 염증이 소기도에서 관찰되고, 이에 따른 소/대기도의 변형(리모델링)과 폐실

질의 파괴(폐기종)를 일으킨다. 이러한 임상적 차이가 대부분의 기도제한 환자에서 천식과 COPD를 구분해주는 데 도움이 될 수 있지만, 두 질환을 동시에 가지고 있는 노인은 이러한 적용이 간단하지 않다<sup>35</sup>. 따라서 노년층에서 천식과 COPD를 구분하기 위해서 도움이 될 만한 방법들을 살펴보고자 한다.

## 2. 본론

### 1) 증상

노년층에서 증상의 중요성과 인지는 저평가되기 쉽다. 왜냐하면 노인들은 우울증과 사회적 고립으로 활동의 범위를 의도적으로 제한하기 때문이다. 또한 나타나는 증상을 단순히 노화의 정상적인 과정으로 생각하고 중요한 증후로 인지하지 않는다<sup>6</sup>.

따라서 천명음, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침 등에 대한 증상을 면밀히 살펴봐야 한다. COPD에서 호흡곤란은 중등도 혹은 적은 활동에서도 나타나는데, 천식에서는 주로 급성악화 시에 발생하는 증상이다. 기침도 COPD 환자에서는 계속 발생하는 반면에 천식 환자에서는 급성악화 시에 주로 나타나게 된다. 그러나 이러한 호흡기 증상이 꼭 두 기도 질환만을 의미하지는 않는다. 천명음은 심장질환, 급성기관지염, 기관지확장증, 위식도역류증, 그리고 흡인에서도 발생할 수 있는 증상이다<sup>8</sup>.

### 2) 폐기능 검사 및 기도 과민성

천식은 폐기능 검사 시 기관지확장제 흡입 후 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)의 변화가 12% 그리고 200 mL의 호전이 있을 경우 진단한다<sup>5</sup>. 그러나 5,000명의 COPD 환자 중 2/3 이상에서 기관지확장제 흡입 후 폐기능의 호전이 보여, 기관지확장제의 반응만으로 천식과 COPD의 구분은 어렵다<sup>9</sup>.

폐 용적과 관련한 다른 폐기능 지표들인 총폐용량(total lung capacity, TLC), 기능적잔기량(functional residual capacity, FRC), 잔기량(residual volume RV), 혹은 폐확산능력(diffusing capacity)이 도움이 될 수 있다<sup>4</sup>. 폐확산능이 정상 혹은 감소 유무가 천식과 COPD 감별에 도움이 될 수 있지만, 천식 환자에서도 흡연을 하는 환자에서는 폐확산능이 감소되어 있을 수 있다<sup>10</sup>.

기도과민성은 천식의 특징으로 알려져 있지만, 노년층에서는 반드시 그렇지만은 않다. 열여덟 개의 연구 결과를 종합적으로 살펴본바, 나이가 들수록 기도 과민성이 증가하였고, 그 외 기도과민성을 증가시키는 주요 요인은 감소된 폐기능과 흡연력, 아토피, 그리고 여성이었다<sup>11</sup>. 따라서 노년층에서 기도과민성 검사로 천식을 진단하고자 할 때는 주의가 필요하다. 노년층은 젊은 층보다 기도 단협 현상이 더 잘 발생하기 때문에, 기도과민성 검사에서 좀 더 예민하게 나타날 수 있다. 또한 노인은 메타콜린 유발검사 시에 발생하는 기관지 수축의 인지가 감소되어 있어, 이상소견으로 판단되는 기관지 수축도 정상으로 판단할 수 있다. 그리고 노인들이 함께 지니고 있는 동반질환은 기관지 수축의 인지를 저하시킴으로써, 인지되는 시점에는 이미 기관지가 상당히 좁아져 있는 상태에서 진단이 된다<sup>12,13</sup>.

이처럼 기도 과민성은 생각보다 노년층에서 흔히 관찰되는 소견으로, Lung Health Study에 따르면 COPD 환자 중, 남성의 63%, 여성의 87%에서 메타콜린에 기도 과민성을 보였다<sup>14</sup>. 저자들은 기도과민성을 결정짓는 주요 요인으로 흡연과 기도 내경에 영향을 줄 수 있는 성별이라고 보고하였다. 따라서 기도과민성은 COPD 환자에서도 주요한 소견이 될 수 있다<sup>15</sup>.

### 3) 구조적 변화

대다수의 성인 천식 환자들은 소아기 천식이 이어져 온 형태로, 노화에 따른 공기결림(air trapping)과 흉벽 탄성의 감소가 동반되고, 근육의 퇴행성 변화는 호흡 능력을 떨어뜨려, 호흡에 필요한 일을 증가시킨다.

노인성 천식은 IgE 매개 염증이 덜 연관되어 있고, 비가역성 기도제한 소견을 보인다. 그리고 폐기능의 저하는 만성 염증에 의한 폐실질보다는 소기도의 리모델링으로 인해 나타난다. 일반적으로 천식은 CD4+ Th2 림프구에

의한 염증 반응으로 기저막 비후, 점막내 혈관 증식, 세포외기질 단백질 침착, 점액샘 자극, 평활근 세포와 근섬유모세포 증식, 그리고 비정상적인 상피세포 재생과 위축에 의한 기관지 리모델링이 발생한다<sup>16,17</sup>. 이러한 변화가 가역성을 보이지만, 시간이 지나면 가역성이 소실되어 기도 제한이 고정된다.

COPD에서 고정된 기도 제한은 말초기도와 폐실질의 구조적 변화의 결과로, 주로 중성구와 CD8+ 림프구가 염증 반응에 관여하여 점액 막개(mucous plug), 평활근 비후, 기도벽의 섬유화, 그리고 기도 리모델링이 발생한다<sup>16,17</sup>. 기도벽 비후, 술잔세포 증식, 점액샘 비후, 그리고 염증성 삼출물과 점액에 의한 기도내경 감소도 동반된다. 폐포세포의 파괴와 섬유화는 천식에서는 보기 어려운 주로 COPD에서 볼 수 있는 변화이다<sup>16,18</sup>.

흉부컴퓨터단층 영상은 만성질환인 천식과 COPD의 상기 구조적 변화를 평가하기 위한 방법 중 하나로 제시될 수 있다. 기관지벽 두께의 증가, 폐기종, 기관지확장증 등과 같은 폐의 구조적 변화가 컴퓨터단층 영상에서 확인이 가능하고, 이를 정량화함으로써 천식 혹은 COPD 질환의 중증도와 관련성을 보고한 연구들이 있다<sup>19,20</sup>. 천식 환자를 대상으로 RB1에서 측정된 기관지벽 총 면적은 객담내 중성구 비율과 FEV<sub>1</sub> 예측치와 관련성을 보인다는 보고가 있었다<sup>21</sup>. COPD 환자에서 중증의 폐기종과 소기도 질환의 비율, 그리고 기관지 기형의 비율이 천식보다 높게 보고되었다. 이러한 차이는 특히 상엽과 중엽에서 두드러지게 나타났다<sup>22</sup>.

#### 4) 알레르기와 아토피

실내 알레르겐 노출과 감작은 소아 천식에서 중요한 요인이지만, 노년층에서는 상대적으로 아토피 유병률이 높지 않은 것으로 알려져 있다. 그러나 젊은 층에서 보다는 낮지만, 실제 노년층에서 아토피 유병률은 낮지 않다<sup>23</sup>. 천식이 없는, 연령이 일치된 대조군보다 천식이 있는 노년층에서 아토피의 유병률이 더 높았다. 천식환자에서는 37%, COPD 환자에서는 8.3%에서 피부단자검사 양성 결과가 나왔고, 천식 환자에서 COPD 환자보다 혈중 IgE 농도도 높게 나왔다<sup>10</sup>. 대부분의 기존 연구에서 연령이 올라갈수록 알레르겐 감작 정도가 감소하지만, 호흡기 증상을 가지고 있는 노인에서 알레르겐 감작의 비율이 절대적으로 낮지 않아 천식의 진단과 치료를 결정하는데 중요한 정보가 될 수 있다<sup>11</sup>.

#### 5) 생물학적 바이오마커

최근 유전체학 혹은 대사체학과 같은 고차원적인 생물학적 바이오마커 발굴을 위한 노력이 이어지고 있다. 이러한 기술은 혈청이나 기관지폐포세척액 뿐만 아니라, 호기 공기 혹은 객담에도 적용시킬 수 있다<sup>24,25</sup>. 호기 공기에는 체내 대사와 염증 과정에서 발생한 다양한 휘발성 유기화합물이 포함되어 있는데, 천식과 COPD 환자군 간 96%의 정확성을 보이는 다른 호흡 자국(breathprints)을 보였다<sup>25</sup>.

유도 객담은 폐의 미세환경을 살펴보기 위해 널리 이용되는 비침습적 검사이다. COPD 환자에서 천식환자보다 객담 내 세포에서 체세포 변이인 미소위성(Microsatellite DNA Instability, MI)이 좀 더 많이 관찰되었다<sup>26</sup>. 또한, surfactant A, Perforin, CD8, Tumor Necrosis Factor와 같이 COPD 병인에 관련된 인자들에 인접한 유전자에서 특히 더 많이 미소위성이 관찰되었다<sup>26</sup>. COPD 환자의 객담에는 천식이 있는 흡연자보다 중성구, Interleukin-8, 그리고 TNF- $\alpha$ 가 더 높았다<sup>27</sup>. 그리고 객담 내 중성구는 천식 흡연자에서 FEV<sub>1</sub>의 변화량과 역비례의 연관성을 보였지만, 흡연 여부와 상관없이 기도과민성과 염증의 정도와는 관련성이 없었다. 한편, COPD 환자에서는 기도 가역성은 염증의 정도와 관련성이 없었고, AMP (Adenosine MonoPhosphate) 유발검사서 반응은 객담 내 중성구과 관련성을 보였다. 따라서 폐기능, 객담 유도 검사, 그리고 기도과민성의 종합적 분석은 천식과 COPD를 구별하는데 도움이 될 수 있다<sup>27</sup>.

### 3. 결론

실제 임상에서 특히 노년층에서 천식과 COPD를 구별하는 것은 매우 어렵다. 천식이 오래된 노인은 기도 제한의 가역성이 감소하면서, COPD와 유사성을 보인다. 그리고 흡연과 노화 과정은 기도 과민성을 증가시키고,

중성구의 증가로 COPD 표현형을 보이는 천식 소견을 보인다. 한편 COPD는 완전히 회복되지 않는 만성 기도 제한을 특징으로 하나, COPD 환자의 일부는 기도 가역성을 보이며, 호기산화질소와 유도 객담에서 호산구가 증가되어 있다. 흡연은 기도 과민성을 증가시키고, 금연은 기도 과민성을 호전시키기도 한다.

따라서 폐기능, 기도과민성, 아토피 상태, 흉부 컴퓨터 단층 영상, 그리고 새로 개발된 생물학적 바이오마커들의 통합적인 접근을 통해 두 질환을 감별해야 한다.

## References

1. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory disease: a comprehensive approach. Geneva: WHO press; 2007.
2. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
3. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:702-9.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2019 [cited 2019 May 31]. Available from: <https://goldcopd.org/>.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2019 [cited 2019 May 31]. <https://ginasthma.org/>.
6. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective--the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy* 2011;41:471-81.
7. Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. *Clin Chest Med* 2007;28:685-702, v.
8. Urso DL. Asthma in the elderly. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2009;858415.
9. Tashkin D, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD (data from the UPLIFT trial). *Rev Port Pneumol* 2008;14:584-7.
10. Sin BA, Akkoca O, Saryal S, Oner F, Misirligil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:44-50.
11. Scichilone N, Messina M, Battaglia S, Catalano F, Bellia V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J* 2005;25:364-75.
12. Barua P, O'Mahony MS. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights. *Drugs Aging* 2005;22:1029-59.
13. Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med* 2009;122:6-11.
14. Kanner RE, Connett JE, Altose MD, Buist AS, Lee WW, Tashkin DP, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:956-61.
15. Schafroth Török S, Leuppi JD. Bronchial hyper-responsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2007;137:385-91.
16. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S28-38.
17. Sköld CM. Remodeling in asthma and COPD--differences and similarities. *Clin Respir J* 2010;4 Suppl 1:20-7.
18. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27:35-43.
19. Nakano Y, Müller NL, King GG, Niimi A, Kaloger SE, Mishima M, et al. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 2002;122(6 Suppl):271S-5S.
20. Vignola AM, Paganin F, Capiou L, Scichilone N, Bellia M, Maakel L, et al. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2004;24:910-7.

21. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Entwisle JJ, Mawby D, Wardlaw AJ, et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax* 2010;65:775-81.
22. Choi S, Haghighi B, Choi J, Hoffman EA, Comellas AP, Newell JD, et al. Differentiation of quantitative CT imaging phenotypes in asthma versus COPD. *BMJ Open Respir Res* 2017;4:e000252.
23. Huss K, Naumann PL, Mason PJ, Nanda JP, Huss RW, Smith CM, et al. Asthma severity, atopic status, allergen exposure and quality of life in elderly persons. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:524-30.
24. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004;3:179-96.
25. Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, de Nijs SB, Dijkers E, Roldaan AC, et al. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1076-82.
26. Zervou MI, Tzortzaki EG, Makris D, Gaga M, Zervas E, Economidou E, et al. Differences in microsatellite DNA level between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;28:472-8.
27. Dima E, Rovina N, Gerassimou C, Roussos C, Gratiou C. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:287-96.