

7

BCO*: Severe Phenotype or Simple Comorbidity?

*BCO(Bronchiectasis COPD Overlap)

정지에

연세대학교 의과대학, 세브란스병원 호흡기내과

The development of bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and conversely, COPD in patients with bronchiectasis are recognized as significant clinical phenomenon. While COPD and bronchiectasis are distinct conditions, they can coexist and interact, leading to an increased burden of symptoms and potentially worse outcomes for affected individuals. The development of both disease in patients is thought to be multifactorial and can result from various mechanisms, including frequent respiratory infections, chronic airway inflammation, and impaired mucociliary clearance. However, diagnosing bronchiectasis-COPD overlap can be challenging because they share similar symptoms and characteristics of both conditions. Therefore, a comprehensive evaluation and assessment are necessary, but there are lack of specific definitions and biomarkers to link COPD and bronchiectasis. A consensus for criteria defining radiological and clinical bronchiectasis in COPD patients is needed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, overlap, comorbidity

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

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

Tel: +82-10-3141-2576, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac.kr

서론

고령화 사회와 기류제한의 위험 요인들이 다양해지면서 COPD (chronic obstructive pulmonary disease, 만성폐쇄성폐질환)의 유병률과 더불어, 여러 호흡기 감염성 질환으로부터의 치료 성공률과 생존률의 증가, 그리고 흉부 영상 기법의 고도화와 용이한 접근성은 기관지확장증의 유병률을 높이고 있다.

COPD와 기관지확장증은 기침, 가래, 그리고 호흡곤란이라는 공통의 호흡기 증상을 공유하고 있으며, COPD는 폐기능 검사를 이용한 기류제한, 기관지확장증은 흉부 영상 촬영을 통한 구조적 결함을 통하여, 진단을 하게 된다. 두 질환 모두 기관지벽의 변화를 가져오는데, COPD는 기관지확장증에 비해 상대적으로 미미한 변화가 폐 전체에 나타나는 반면, 기관지확장증에서는 발생 원인에 따라서, 국소적/전체적으로 그리고 기관지벽 변화까지도 다양한 범위로 나타난다.

저자들은 COPD와 기관지확장증, 그리고 COPD-기관지확장증 복합으로 있는 경우의 다양한 임상 지표들과 미생물학적인 차이들을 살펴보고, 각 단독 질환에서 존재하는 또 다른 동반질환인지, COPD-기관지확장증 중복질환이라는 또 다른 질환인지에 대해 고찰해보고자 한다.

본론

1. COPD와 기관지확장증의 병태생리학적 연결 고리

COPD-기관지확장증 중복 상태가 발생할 수 있는 경우는 3가지로 생각해 볼 수 있다. COPD의 기저질환을 갖고 있는 환자에서 기도 감염이 발생하면, 기도 염증이 유발되는데, 다양한 면역 반응과 적절한 치료에도 세균 박멸을 하지 못하면, 만성적인 세균성 감염으로 기관지 염증이 지속되고, 점액섬모청소가 잘 이루어지지 않으면서, 기관지벽의 손상으로 기관지확장증이 발생할 수 있다. 중등증-중증의 기류제한을 보이는 COPD에서 기관지확장증이 절반에서 관찰이 되었는데, 이들의 약 10년뒤의 흉부 CT를 통해 기관지확장증 발생 및 변화를 살펴보니, 기관지확장증이 없었던 환자의 40%에서 기관지확장증이 새롭게 발생하였고, 기존에 이미 기관지확장증이 있었던 환자의 1/3에서 기관지확장증의 악화가 관찰되었다. 농성 점액의 객담을 배출하고, 잠재적 병원성 미생물이 배양되고, 급성악화로 입원이 많을수록 새로운 기관지확장증 발생 및 기존 기관지확장증 악화가 더 높게 나타났다.(1)

두 번째로는 기관지확장증 환자가 COPD 진단 기준을 충족하는 기류제한을 보일 때이다. 이는 기관지확장증 환자가 흡연을 하면서, 기류제한의 변화를 가져올 수도 있고, 기관지확장증 자체의 변화로 기류제한을 가져올 수도 있다. 따라서, 기류제한의 정도는 BSI (Bronchiectasis Severity Index)나 FACED (FEV₁, Age, Chronic colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, Extension of lobes, Dyspnea) 라는 기관지확장증의 중증도를 나타내는 지표의 주요 인자로 포함되어 있다. 또한 GOLD 2023에서도 기관지확장증과 같이 과거 호흡기 감염으로 인한 구조적 결함을 COPD 발병의 주요 원인 유형 (etiotypes) 으로 분류하였다.(2, 3) 마지막으로, COPD와 기관지확장증이 독립적인 질병으로도 공존하여 나타날 수 있다.

2. 유병률

COPD 환자들에서 기관지확장증이 동반된 대상자와 기관지확장증 환자중에서 COPD가 동반된 대상자의 유병률은 연구별로 다양하게 보고 되었다. 체계적 문헌 고찰에 따르면, COPD 환자 중 26%~ 69%까지 보고되었다.(4) 그러나, 기저 폐질환 (간질성폐질환, 진폐증, 폐렴, 폐종양, 백일해, 홍역, 결핵의 과거력, 등)을 제외한 COPD 환자에서는 8.1%로 낮았고, 폐기종이 우세한 COPD 환자에서 비우세한 환자들보다 더 높게 보고되었다.(5) 기관지확장증 환자 중에서는 11-24%로 국내에서는 대기관 기관지확장증 코호트 내의 상대적으로 높은 흡연자 비율로 37%로 다소 높게 보고되었다.(6) 그러나, 건강보험심사평가원 환자표본자료를 이용한 인구 기반 유병률은 19.3%로 다른 국가들과 유사하였다.(7) 이처럼, 현재까지 보고된 COPD와 기관지확장증의 유병률은 주요 연구 대상자 기준, 흉부 영상 기준, 기관지 확장증의 정의 등의 다양성, 그리고 후향적 연구가 많다는 제한점들이 있어, 향후에 통일화된 기준으로 전향적으로 살펴볼 필요가 있다.(8)

3. 사망에 미치는 영향

메타분석에 따르면, 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 동반되지 않은 COPD 환자보다 1.96배의 높은 사망 오즈비를 보였다.(9) 영국에서 COPD 급성악화로 처음 입원한 환자들의 흉부 CT상 기관지확장증 동반 여부를 후향적으로 살펴보니, 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 생존기간이 2.6년으로 동반되지 않은 COPD 환자의 3.8년보다 유의하게 짧았다.(10)

유럽에서 진행된 기관지확장증 코호트 연구에서는 기관지확장증 환자 대비 COPD가 동반된 기관지확장증 환자는 2.22배의 사망 위험비를 보였다.(11) 유럽에서 진행한 또 다른 연구에서는 기관지확장증과 동반되는 주요 질환인 류마티스관절염, COPD, 그리고 특발성 기관지확장증 환자들의 사망률을 비교하였고, COPD와 동반된 기관지확장증 환자가 2.47의 오즈비로 가장 높은 사망위험을 보고하였다.(6)

4. 주요 임상 지표

㉠ 급성악화

COPD와 기관지확장증 중복 환자들은 단독 질환자들보다 급성악화의 위험이 높은 것으로 보고되었다. COPD 환자 대비, 기관지확장증을 동반한 COPD 환자는 객담 발생의 위험이 2.3배로 높고, 급성악화력도 1.54번 더 많은 것으로 보고 되었다.(4) 급성악화 발생의 위험도도 기관지확장증을 동반한 COPD 환자가 단독 COPD 환자보다 1.97의 오즈비로 높았는데, 응급실 혹은 입원에 대한 보정발생률비는 2.9, 특히 급성악화로 인한 응급실 혹은 입원에 대한 비는 3.88로 가장 높았다. (9) 기관지확장증 환자와 COPD가 동반된 기관지확장증 환자의 급성 악화 비율은 각각 50.8%와 58.8%로 통계적 유의성에는 미치지 못했지만 ($P=0.067$), 중복되어 있는 환자에서 높은 경향을 보였다.(12)

㉡ 기류제한

COPD와 기관지확장증 중복 환자들은 단독 질환자들보다 기류제한 및 폐기능의 저하가 더 많이 관찰되었다. COPD와 기관지확장증 중복 환자는 COPD 단독 환자보다 $FEV_1/FVC\%$ 가 8.05% 낮았고, $FEV_1\%$ 은 11.1% 낮았다.(4) 중증 기류제한의 위험도도 1.31배의 오즈비로 COPD와 기관지확장증 중복 환자에서 COPD 단독 환자보다 높았고, 폐확산능력은 COPD와 기관지확장증 중복 환자가 COPD 단독 환자보다 낮았다 (29% vs. 41%, $P < 0.001$). (9, 12) 국내 COPD와 기관지확장증 중복 환자에서 기관지확장증 단독 환자보다 FEV_1 , $FVC\%$, 그리고 $FEV_1/FVC\%$ 가 모두 낮게 보고되었다.(13)

5. 미생물학적인 비교

기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 동반되지 않은 COPD 환자보다 잠재적 병원성 미생물 배양 오즈비가 7.33배, 특히 *P. aeruginosa*의 배양 오즈비는 3.5배까지 보고되었다.(4) 또 다른 연구에서는 비전형적인 마이코박테리아 배양도 COPD 환자 대비 기관지확장증 동반한 COPD 환자에서 2.44배 증가하였고, 미생물 배양의 위험도는 기관지확장증의 중증도가 증가할 수록, 독립적으로 증가하였다.(10)

최근에는 마이크로바이옴에 대한 관심이 높아지면서, 기도질환의 대표적인 COPD와 기관지확장증 환자의 호흡기 마이크로바이옴에 대한 연구 결과가 지속적으로 보고되고 있으며, 현재까지 기관지확장증보다 COPD에서 더 다양한 연구들이 진행되었다.

COPD에서는 감소된 알파-다양성, 급성악화시에 증가하는 *Staphylococcus* 그리고 감소하는 *Veillonella*, COPD 안정기에 우세한 *Haemophilus*가 COPD의 사망과 관련이 있는 마이크로바이옴 요인으로 알려져 있다. *Haemophilus*, *Moraxella*, 그리고 *Pseudomonas*는 COPD 급성악화와 연관이 있다.(14)

기관지확장증에서 사망과 관련한 마이크로바이옴의 연관성은 아직 보고되지 않았지만, *Pseudomonas*와 *Aspergillus*가 우세한 경우 급성악화가 증가하였고, *Pseudomonas*는 가래와 기침 증상의 증가와도 관련이 보고되었다.(14)

그러나, 아직까지 기관지확장증과 COPD의 중복 환자들에서의 마이크로바이옴 특성에 대한 연구는 부족한데, 최근에 이들의 특성을 객담내 마이크로바이옴과 프로테오 (proteome) 분석으로 내재형 (endotype)을 구분해 보고자 하는 연구가 있었다. 그 결과에 따르면, COPD와 COPD-기관지확장증 간의 일부 분류가 가능해 보였는데, COPD 환자 보다 COPD-기관지확장증 환자에서 proteobacteria의 상대존재 (relative abundance)가 높았고, mucin-5AC와 중성구 탈과립에서 발생하는 단백질의 발현이 증가되어 있었다. 그에 반면에, COPD 환자는 mucin-5B와 일부 펩티다아제 억제제의 발현이 높았고, 마이크로바이옴의 다양성이 더 컸다. 그러나, COPD-기관지확장증 환자와 기관지확장증 환자는 COPD 환자 보다 중복되는 부분이 많았다.(15)

결론

COPD-기관지확장증 중복 질환의 성격을 좀 더 구체화하고 정의하기 위한 자료가 아직 많이 부족한 상태이다. 대부분의 연구에서 COPD와 기관지확장증이 동시에 있는 환자들은 각각의 단독 질환자들보다, 사망률이 높고, 질환의 높은 중증도를 보여주고 있다. 보고 되고 있는 다양한 연구 결과들에서도 정의과 기준이 통일화 되지 않아, 연구 결과 통일의 어려움이 있다. 중복질환에 대한 좀 더 명확한 접근을 위해서는 COPD 환자에서 영상학적으로 그리고 임상적으로 기관지확장증의 동반 기준에 대한 합의가 필요하다. 이러한 환자에서 기관지 확장증의 실제 유병률은 선택 편향의 위험을 최소화하고 COPD와 기관지확장증이 동반된 COPD 환자들을 잘 표현하기 위한 대규모 COPD 코호트를 살펴볼 필요가 있다.

References

1. Martínez-García MÁ, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Catalan-Serra P, Ballester M, Roca Vanaclocha Y, Agramunt M, Ballestin J, Garcia-Ortega A, Oscullo G, Navarro-Soriano C, Agusti A. Bronchial Infection and Temporal Evolution of Bronchiectasis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 72: 403-410.
2. Athanazio R, Pereira MC, Gramblicka G, Cavalcanti-Lundgren F, de Figueiredo MF, Arancibia F, Rached S, de la Rosa D, Máiz-Carro L, Girón R, Olveira C, Prados C, Martinez-Garcia MA. Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. *BMC Pulmonary Medicine* 2017; 17: 73.
3. Costa JC, Machado JN, Ferreira C, Gama J, Rodrigues C. The Bronchiectasis Severity Index and

- FACED score for assessment of the severity of bronchiectasis. *Pulmonology* 2018.
4. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of COPD* 2015; 10: 1465-1475.
 5. Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, Li K, Liu K, Tian X, Wang X, Zhang Q, Ai X, Che J, Liu Q, Li H, Xiao W. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2041-2047.
 6. De Soyza A, McDonnell MJ, Goeminne PC, Aliberti S, Lonni S, Davison J, Dupont LJ, Fardon TC, Rutherford RM, Hill AT, Chalmers JD. Bronchiectasis Rheumatoid Overlap Syndrome Is an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Bronchiectasis: A Multicenter Cohort Study. *Chest* 2017; 151: 1247-1254.
 7. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung D-S, Sim YS, Park HY, Lee JS, Lee SW, Oh Y-M, Ra SW, Kim S-H, Sohn JW, Yoon HJ, Lee H. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea. *European Respiratory Journal* 2019; 54: 1900194.
 8. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia M-A, Miravittles M, Paggiaro P, Shteinberg M, Aliberti S, Chalmers JD. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *European Respiratory Journal* 2018; 52: 1800328.
 9. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0150532.
 10. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, Baker EH. COPD-related Bronchiectasis: Independent Impact on Disease Course and Outcomes. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014; 11: 605-614.
 11. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, Wilson R, Loebinger MR, Skrbic D, Obradovic D, De Soyza A, Ward C, Laffey JG, Rutherford RM, Chalmers JD. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4: 969-979.
 12. Sahin H, Naz I, Susam S, Erbaycu AE, Olcay S. The effect of the presence and severity of bronchiectasis on the respiratory functions, exercise capacity, dyspnea perception, and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2020; 15: 26-32.
 13. Kim SH, Kim C, Jeong I, Lee SJ, Kim TH, Lee CY, Oh YM, Lee H, Kim Y. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated With Decreased Quality of Life in Bronchiectasis Patients: Findings From the KMBARC Registry. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 722124.
 14. Tiew PY, Jaggi TK, Chan LLY, Chotirmall SH. The airway microbiome in COPD, bronchiectasis and bronchiectasis-COPD overlap. *The Clinical Respiratory Journal* 2021; 15: 123-133.
 15. Huang JT, Cant E, Keir HR, Barton AK, Kuzmanova E, Shuttleworth M, Pollock J, Finch S, Polverino E, Bottier M, Dicker AJ, Shoemark A, Chalmers JD. Endotyping Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bronchiectasis, and the "Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Bronchiectasis Association". *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 417-426.



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)