

## VII 주요 COPD 연구 코호트 소개

김덕겸

서울대학교 의과대학 서울특별시 보라매병원 폐센터/호흡기내과

COPD is a chronic airway disease defined with the airflow limitation in spirometry. However, recently it has been regarded as an umbrella term containing heterogeneous clinical, radiographic, and physiological features although pathologic findings of chronic small airway inflammation and parenchymal destruction are predominant findings. Patients with similar level of FEV1 showed various clinical manifestations in the aspect of dyspnea, emphysema extent, exercise capacity *etc.* Heterogeneous phenotypes and even endotypes of COPD have been identified and characterized through various COPD cohort studies. Therefore, our current knowledge on COPD can't be discussed without mentioning cohort studies. In this review, the characteristics and their roles of some representative cohorts recruited patients with COPD are briefly described to help to understand the results from those cohorts including Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study, The Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) study, SPIROMICS study, Korean Obstructive Lung Disease study (KOLD), The KOREA COPD Subgroup Study Team Cohort (KOCOSS), and Asian Network of Obstructive Lung Diseases (ANOLD) study.

Key Words: COPD, cohort, KOLD, KOCOSS

Corresponding author: Deog Kyeom Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20, Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea  
Tel: +82-2-870-2228, Fax: +82-2-831-2826, E-mail: kimdkmd@gmail.com

### 1. 서론

각종 질환에 대한 연구에서 원인과 결과의 인과성을 규명하는 가장 대표적인 연구 형태는 코호트 연구이다. 일정한 공통점을 공유하는 대상군인 코호트에서 발생하는 결과 변수의 빈도와 특성을 분석하고, 질환의 원인, 자연 경과 및 치료에 따른 결과 또는 효과변수를 비교한다. 이를 통해서 위험요인과 결과 변수 사이의 연관성 또는 인과성을 설명할 수 있는 객관적인 근거 자료로 제시해 왔다. 따라서 현대 의학에서 질환의 역학 연구 및 치료 효과 연구 등에서 질환별 코호트에 대한 이해 없이 연구 결과를 이야기할 수 없는 상황이다.

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성적인 기도 염증성 질환으로 위험요인에 노출된 후 발생하는 지속적인 기류폐쇄를 특징으로 정의되는 질환이다. 비교적 간단한 진단 기준에 따라서 질환이 정의되고 이를 기반으로 활발한 연구가 진행되면서 다양한 형태의 COPD가 존재하는 것이 알려지고 있다. 하지만 COPD의 발현까지 긴 시간이 걸리는 제한점 때문에 COPD 관련 대규모 연구는 환자-대조군 연구 계획에 기초하여 대상군을 수집하여 관찰하게 된다. 최근까지 대부분의 COPD 코호트는 미국이나 유럽을 중심으로 구성되어왔고, 국내 코호트 및 아시아 코호트는 상대적으로 부족하였다(Figure 1).

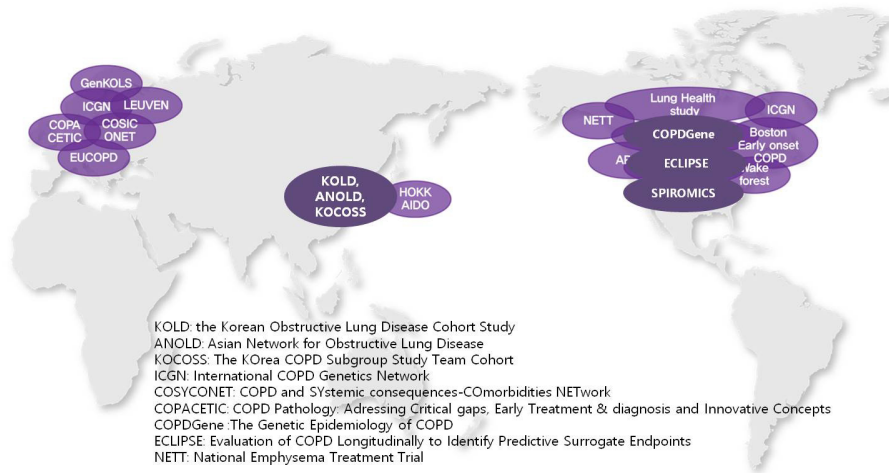


Figure 1. An example of cohorts including patients with COPD.

본 글에서는 대규모 환자-대조군 연구를 통해서 COPD와 관련된 많은 과학적 근거를 제시하고 있는 대규모 연구의 대상자를 넓은 의미의 코호트로 간주하여 COPD 관련 우수 저널에 자주 언급되는 코호트 및 국내 연구자를 중심으로 구성된 코호트의 특성에 대해서 간략하게 살펴보고자 한다.

대표적인 국외 코호트로 ECLIPSE 연구, COPDGene 연구 및 SPIROMICS 연구를 소개하며, 국내 코호트로는 KOLD 연구 및 KOCOSS 연구 코호트를 소개한다.

## 2. 본론

### 1) Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) 연구 코호트<sup>1,2</sup> (<http://www.eclipse-copd.com/home.aspx>)

(1) 배경 및 목적: 위험요인 노출과 기류제한으로 정의된 COPD에서 질환에 대한 이해를 넓히고 질환에 대한 다양한 임상 양상을 조절하기 위해서는 COPD를 구성하는 질환에 대한 좀더 명확한 특성 규명과 질환의 경과와 관련되어 폐기능 이외의 간편한 측정 도구나 바이오마커의 발견이 요구된다. 이런 목적에서 COPD의 진행 기전을 이해하고 surrogate endpoint로 역할을 할 수 있는 바이오마커를 찾을 목적으로 제약회사와 미국과 유럽 중심의 12개국 46 연구기관의 COPD 연구자들이 참여한 연구 코호트이다<sup>2</sup>. 3년간에 걸친 다기관 관찰 연구 코호트이다. 유전자 정보자료와 8년간의 생존 자료 등을 바탕으로 한 추가 연구가 진행되고 있다.

ECLIPSE 코호트의 목표는 (1) 임상적으로 합당한 COPD 아형을 정의하고, (2) 각 아형의 질환 경과를 예측할 수 있는 지표를 발굴하고, (3) 임상아형이나 질환 경과와 연관된 바이오마커를 찾아내며, (4) 이와 관련된 유전적 요인을 규명하는 것이다.

(2) 코호트의 구성 및 등록 기준: 연구 대상수는 폐기능(FEV1) 감소 속도를 고려하여, 차이를 규명하기 위해서 선정하였으며, 2,180 COPD 환자와 343 흡연 대조군 및 223 비흡연대조군이 포함되어 있다.

COPD 환자군, 흡연 대조군, 비흡연 대조군으로 구분하였으며(Figure 2), 구체적인 선정 기준은 아래와 같다.

- ① 환자군: 40~75세 사이의 남녀로, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 이하이고 FEV1이 정상 예측치의 80% 미만인 10갑년 이상의 흡연력을 가진 대상자
- ② 흡연대조군: 40~75세 사이의 남녀로, 병력, 신체 검진 및 스크리닝 검사에서 이상이 없는 대상이며, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 초과이고 FEV1이 정상 예측치의 85%를 초과하며 10갑년 이상의 흡연력이 있는 대상자
- ③ 비흡연자 대조군: 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 초과이고 FEV1이 정상 예측치의 85%를 초과하며 1갑년

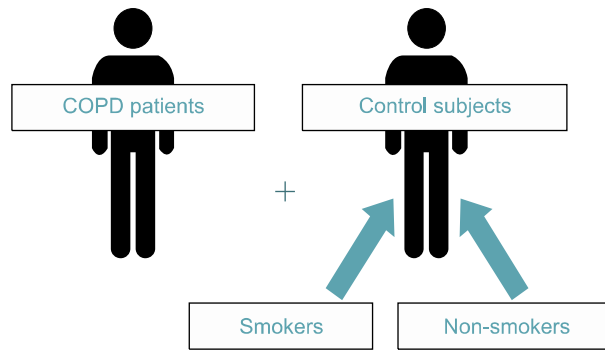


Figure 2. Initial study population in ECLIPSE study (<http://www.eclipse-copd.com/home.aspx>).

미만의 흡연력이 있는 대상자

(3) **주요 수집 정보:** 초기 자료 및 첫 3개월, 6개월 방문 후 매 6개월마다 3년간 추적하여 최소 8회 이상의 방문을 통하여 아래와 같은 자료를 축적하였다.

- ① 임상 정보: 미국흉부학회(ATS) 호흡기질문지, mMRC, St. George Respiratory Questionnaire-C (SGRQ-C) 및 급성악화에 대한 정보, 동반질환(ATS-DD-78 설문지), 영양상태에 대한 평가(BMI, FFMI), BODE 지표
- ② 폐기능 지표: 폐기능 관련 지표(spirometry, impulse oscillometry and plethysmography), 및 6분 보행검사 결과, 안정 시 산소포화도
- ③ 영상의학적 정보: 저선량 CT
- ④ 인체 유래물: 혈액, 객담, 소변, 호기응축액(exhaled breath condensate)

(4) **주요 연구 결과 및 의의:** COPD 질환의 경과 및 이와 관련된 바이오마커를 찾고자 하는 선두적인 COPD 코호트이며, 3년간의 관찰 연구를 통해서 COPD 환자의 임상적 아형 및 특성, 급성악화의 위험 요인, 건강상태 관련 연구, 유전체 연구, 영상의학적 소견, 바이오마커 관련 등에 대한 중요하고 다양한 연구결과를 제시해 왔다. 또한 다른 코호트와 연계하여 연구 결과의 유효성을 입증하거나 협동 연구를 진행하였다.

주요 연구 결과는 <http://www.eclipse-copd.com/publications/manuscripts.aspx>를 참조할 수 있다. COPD의 임상적 다양성 및 특성에 대한 연구(임상적 다양성, FEV1 변화, 동반질환과 염증, 기관지확장제 반응에 따른 임상아형, 호산구성 염증과의 연관성 등)<sup>1,3,5</sup>, 급성악화 관련 연구(급성악화의 위험 요인, 입원을 요하는 급성악화의 위험요인 및 결과)<sup>6,7</sup>, 유전체 관련 연구(새로운 COPD 관련 유전자 확인, COPD의 바이오마커와 연관된 유전자 확인, COPD에서 객담 내 유전자 발현 연구, 경증 및 중등증 COPD 환자의 폐기능 감소 관련 유전자 연구, COPD의 임상 아형 관련 유전자 연구 등)<sup>8,11</sup>, 인체 유래물을 이용한 바이오마커 관련 연구 결과 등이 발표되었다.

## 2) The Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) 연구 코호트<sup>12</sup>

(1) **배경 및 목적:** COPD는 흡연과의 밀접한 관련성이 제시되지만, 흡연자의 일부분에서만 질환으로 발생하며, 환자의 친인척 내 유병률이 대조군보다 높고, 흡연하는 부모-자식간의 연구에서 폐기능 감소에 대한 유전율(heritability)이 FEV1의 경우 0.18, FVC의 경우 0.39로 나타나는 등<sup>13</sup> COPD 발병 및 진행 과정에서 유전적 소인이 관여함을 부인할 수 없다. 하지만 유전적 요인에 대한 관심과는 달리 대규모 COPD 코호트에서의 유전체 연구는 부족하였다. 또한 유전체 분석 기술의 발달과 더불어 COPDGene (<http://www.copdgene.org/>) 연구는 전장유전체 분석(genome-wide association analysis, GWAS)을 포함한 유전자 분석을 통하여 COPD 발병과 관련된 유전적 소인에 대한 연구와 함께 및 영상의학적 특성을 기반으로 한 아형 연구를 목적으로 환자 및 대조군 관찰 코호트를 구성하였다. 미국 내 다기관 관찰연구 코호트로 21개 연구기관에서 10,000명 이상의 대상자가 등록되었다<sup>12</sup>.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 연구 대상군은 1단계로 2007~2012년까지 대상자를 모집하여 21개 연구기관에서 약 10,500명 환자 및 대조군 모집을 목표로 하였고, 각 군의 2/3를 비히스패닉 백인으로 구성하며, 1/3은 비히스패닉

흑인으로 구성하고자 계획하였으나, 아래와 같은 입적 기준으로 변경하여, COPD 환자 4,000명, COPD ‘at risk’ 2,000명 및 흡연 대조군 4,000명 등 10,000명을 자료를 수집하였고 백인과 흑인의 비율은 2:1을 유지하고자 하였다. 이외에 CT상의 정상적인 폐의 노화 소견을 비교하기 위한 목적으로 약 100명의 비흡연자 대조군을 포함하였다. 1단계 완료된 상태에서 10,364명(GOLD 2~4 환자-3,690명, 흡연자대조군 4,388명, GOLD-U 1,257명, GOLD1 환자-794명, 비흡연자 대조군 108명)이 모집되어 분석에 포함되었다(1,500명의 GOLD stage 1 COPD 환자 및 4,500명의 GOLD stage 2~4의 COPD 환자군, 4,500명의 흡연자 대조군).

2단계(2013~2017)로 기존의 입적된 대상자들을 다시 접촉하여 급성악화를 포함한 건강관련 정보를 1년에 2회씩 자료 수집을 진행하며, 이 시기에 정상적인 노화에 따른 기능과 CT 영상 자료를 확보하기 위해서 1,500명의 비흡연자 대조군을 추가 모집한다. 단면적 분석 외에도 매년 4회의 접촉을 통해서 자료를 수집하고, 10년까지 추적하는 것을 목표로 코호트가 유지되고 있다.

COPD 환자군 및 대조군과 더불어 COPD ‘at risk’ 대상자를 포함하였다.

- ① 환자군: 45~80세 사이의 남녀로, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 이하이고 FEV1이 정상 예측치의 80% 미만인 10갑년 이상의 흡연력을 가진 대상자. 급성악화가 있던 경우는 1개월 안정 시 입적
- ② COPD ‘at risk’: GOLD 1 및 GOLD-Unclassified에 속하는 대상자<sup>14</sup>
- ③ 흡연대조군: 45~80세 사이의 남녀로, 기관지확장제 사용 후 FEV1/FVC 0.7 초과이고 FEV1이 정상 예측치의 85%를 초과하며 10갑년 이상의 흡연력이 있는 대상자
- ④ 비흡연자 대조군: 45~80세 사이의 남녀 비흡연자

**(3) 주요 수집 정보:** 아래와 같은 주요 자료를 수집하였으며, 자료별로 ‘Core (PFT, Imaging, Biorepository, Genome-Wide Analysis, Candidate Genotyping, and the Data Coordination Core)’를 형성하여, 자료의 정도 관리를 진행하여 수집되는 자료의 질을 유지 및 확보하였다(Figure 3).

- ① 영상자료: CT 스캔은 최소 16채널 이상의 multi-detector CT를 이용하여 정해진 알고리즘에 준해서 자료를 수집함. 호기 및 흡기 CT 스캔 자료를 얻음. VIDA software (VIDA Diagnostics, <http://www.vidadiagnostics.com>)를 이용하여 폐기종, airtrapping, 기도벽 두께 등을 측정
- ② 임상자료: ATS 호흡기 설문, SGRQ, 산소포화도, 6분 보행검사
- ③ 폐기능 검사 자료
- ④ 인체 유래물: 유전체 연구를 위한 DNA, 바이오마커 연구를 위한 혈청/혈장

**(4) 주요 연구 결과 및 의의:** COPDGene 연구 코호트에서는 임상 특성 및 영상의학적 특성에 따른 분류나 분석 외에도, 초기 코호트 구성 목적에 따라서 아래와 단계적 GWAS 분석을 시행하고 재현성을 검증하고자 하였다. 초기에 GWAS를 통해서 1,500명의 환자와 1,500명의 대조군을 비교하고 여기서 선택된 6,144 SNPs에 대해서 재현성 검증을

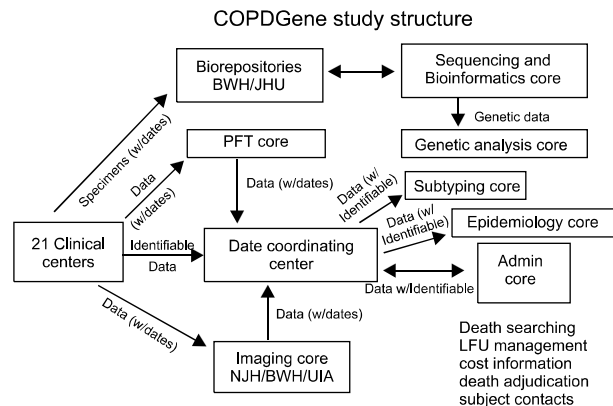


Figure 3. The structure of data handling and transfer for the COPDGene Study (<http://www.copdgene.org/>).

거친 후 유전자 지도 분석(fine mapping)을 시도하고자 하였다. 이외에도 International COPD Genetics Network (ICGN) 및 Boston Early-Onset COPD Study (EOCOPD) 코호트와 협력하여 재현성 검증을 하였다. 또한 최근 유전체 분석 기술의 발달에 근거하여 Illumina Omni-Express Chip을 이용하여 whole genome genotyping을 진행하였다. 약 130편 이상의 연구 결과를 주요 저널에 보고하였으며, 대표적인 연구 결과는 <http://www.copdgene.org/publications>을 참조할 수 있다.

COPDGene은 전세계적으로 가장 큰 규모의 COPD 코호트 중의 하나이며, 유전체 연구를 대규모로 수행하여 COPD 감수성 관련 유전자의 발굴 및 유효성 검증해 왔으며, 이외에도 COPD 환자에서 체질량지수, 영상의학적 아형, 만성기관염이나 혈중 표지자 관련 유전자의 발견하여 보고하였다. 폐기종, 과팽창, 기관지벽 두께의 증가 등과 같은 COPD 환자의 영상의학적 특성을 기반으로 한 임상 아형의 특징을 보고하여, COPD에 대한 임상 아형과 다양성에 대한 지식의 확대와 COPD 유전체 연구의 발전에 중요한 역할을 해 온 코호트이다.

### 3) Subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS) 연구 코호트<sup>15</sup>

(1) **배경 및 목적:** COPD의 정확한 아형을 분류할 수 있는 기준을 제시하여 COPD의 아형에 따른 치료 방침을 개발할 수 있도록 하려는 목적과 COPD 치료를 위한 임상 시험에서 효과를 예측할 수 있는 바이오마커 또는 매개지표(intermediate outcome)를 찾을 목적으로 미국 내 다기관 관찰연구 코호트이다. 대상자를 중증 COPD, 경중/중등중 COPD, 기류제한이 없는 흡연자, 비흡연자 대조군 등 4개의 군으로 층화하여 대상자를 등록하였다<sup>15</sup>.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 40~80세 사이의 남녀로서 3,200명의 대상자 등록을 목표로 하였으며, COPDGene 연구에 포함된 대상자는 제외하였다. 2010년부터 환자등록을 시작하여 2015년까지 2,736 대상자가 등록되었다. 층화된 네 군의 등록 기준은 Table 1과 같다. 비흡연자군을 제외하고 20갑년 이상의 흡연력을 가진 대상자를 포함하며, BMI 40 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우나 심혈관계 질환으로 불안정한 경우는 제외하였다.

기본 방문 이외에 매년 추적하여 4회까지 추적한다. 1, 2, 4회 방문 때, 신체계측, 폐기능 검사, 6분 보행검사, 생체 시료(DNA, RNA, 혈장/혈청) 및 설문지 작성하도록 되어 있으며, 1, 2년째 방문 때 흡기 및 호기 시 CT 촬영을 시행한다.

(3) **주요 수집 정보:** SPIROMICS 코호트에서 수집되는 정보는 Table 2에 제시하는 바와 같다.

(4) **주요 연구 결과 및 의의:** 현재까지 12편의 관련 연구가 출판되어 있으며(<http://www.spiromics.com/spiromics/manuscripts-published>), 최근 주요 연구 결과가 발표되기 시작하였다.

폐기능이 유지되는 흡연력이 있는 대상자의 50%에서 호흡기 증상이 존재하며, 비흡연자에 비하여 급성악화 빈도도 증가되는 것으로 보고하였다<sup>16</sup>. 현재의 COPD 기준을 충족시키지 못하고 폐기능이 유지되어 있으나 급성악화와 운동 능력 저하가 확인되어 기도질환의 증거가 명확하고 흡입제를 포함한 약제가 충분한 근거없이 사용되고 있다고 보고하였다. 향후 추가적인 연구 결과들이 보고되면서 새로운 임상아형과 이를 특징짓을 매개지표에 대한 보고가 나올 수 있을 것이다.

Table 1. SPIROMICS enrollment strata<sup>15</sup>

	Non-smokers (stratum 1)	Smokers (stratum 2)	Mild/moderate COPD (stratum 3)	Severe COPD (stratum 4)
Smoking status	<1 pack-year	>20 pack-years	>20 pack-years	>20 pack-years
Bronchodilator status for assessing lung function	Pre-bronchodilator	Post-bronchodilator	Post-bronchodilator	Post-bronchodilator
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio criteria	FEV <sub>1</sub> /FVC>0.7	FEV <sub>1</sub> /FVC>0.7	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.7	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.7
Other lung function criteria	FVC>LLN	FVC>LLN	FEV <sub>1</sub> >50% pred.	FEV <sub>1</sub> >50% pred.
Sample size	N=200 (6,25%)	N=900 (28,1%)	N=1500 (46,9%)	N=600 (18,75%)

FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; LLN: lower limit of normal.

**Table 2.** Schedule of Study Measurements in SPIROMICS

	V1	V2	V3	V4
Physiological Measures				
Pulmonary Function Testing				
Exhaled CO (eCO)	X	X		X
Forced vital capacity	X	X	X	X
Slow vital capacity	X	X	X	X
Bronchodilation	X	X	X	X
Forced vital capacity	X	X	X	X
Slow vital capacity	X	X	X	X
Six minute walk test with continuous pulse oximetry	X	X	X	X
Anthropometric Measurements	X	X	X	X
Seated Blood Pressure	X	X	X	X
MDCT	X	X		
Biospecimen collection				
Blood				
Serum (Two - RT)	X	X		X
Plasma (One - P100)	X	X		X
Plasma (Three - Plasma/DNA w/EDTA; one - CBC w/EDTA)	X	X		X
Plasma (One - with citrate)	X	X		X
RNA (One - PAX-Gene)	X	X		
Urine	X	X		X
Induced Sputum	X			
Questionnaires				
Medical History	X	X	X	X
St. George's Respiratory Questionnaire	X	X	X	X
MOT Short Form - 12	X	X	X	X
COPD Assessment Test	X	X	X	X
Modified Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale	X	X	X	X
Sleep questionnaires				
Berlin Questionnaire	X	X	X	X
Pittsburgh Sleep Quality Index	X	X	X	X
Veterans Specific Activity Questionnaire	X	X	X	X
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X	X	X	X
FACIT	X	X	X	X
Questionnaire for Ease of Cough and Sputum Clearance	X	X	X	X

#### 4) The Korean Obstructive Lung Disease Cohort Study (KOLD) 연구 코호트<sup>17</sup>

(1) **배경 및 목적:** COPD는 임상 양상의 다양성이 지속적으로 강조되고 있으며, 지역적, 인종적 특성도 제시되고 있는 상황이다. 하지만 대규모 COPD 환자 연구 코호트는 주로 미국, 유럽을 중심으로 한 코호트 연구가 대부분이었으며, 아시아에서는 홋카이도 코호트가 있으나 274명 정도의 소규모 코호트이다. 국내 COPD 유병률도 40세 이상 남녀에서 각각 19.4%, 7.9%로 매우 높은 편이며, 매년 집계하는 국내 사망원인 10대에 항상 들어가는 주요 질병으로 COPD의 임상적 다양성에 다른 국내 연구 자료의 필요성과 장기간의 질환 경과, 만성기도폐쇄성질환의 다기관, 다학제 통합연구 필요성에 따라서 구성된 최초의 국내 COPD 코호트이다<sup>17</sup>.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 2005년부터 약 8년간 전국의 26개 병원에서 36명 이상의 연구자가 참여하여 COPD 환자 1,151명, 대조군 902명을 모집하였다. 현재는 2단계로 KOLD-extended 코호트가 진행 중이다.

KOLD 코호트는 COPD 환자 뿐만 아니라, 외국 COPD 코호트와는 달리 천식 환자를 배제하지 않았으며, 기류제한을 동반한 호흡기 증상이 있는 환자를 포함한 폐쇄성폐질환을 모두 포함한 특징이 있다.

등록 기준은 아래와 같다.

- ① 18세 이상의 성인으로

- ② 비가역적인 기류제한이 존재(기관지확장제 사용 후 측정된 FEV1/FVC비가 0.7 미만)하거나 기도과민성(메타콜린 기관지유발 검사에서  $PC_{20} \leq 16$  mg/mL)이 존재하는 경우
- ③ 흡연력은 입적 기준에 포함되지 않는다.
- ④ 제외 기준으로 국내 특성을 고려하여, 결핵 후 파괴폐의 경우를 제외하였으며, 다른 코호트에서와 같이 기관지 확장증이나, 폐절제술 시행 환자를 제외하고, 최근 8주 이내에 급성악화를 겪은 경우도 제외한다.

**(3) 주요 수집 정보:** 임상지표(호흡기질환[mMRC 호흡곤란 지수, 증상 관련 등], SGRQ), 폐기능 지표(기관지확장제 사용 전후 FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO, RV, FRC, TLC, IC/TLC), 산소포화도, 영상지표(흉기 및 호기 시 CT), 심초음파 자료와 함께, 유전체 연구 및 바이오마커 연구를 위한 생체 시료(혈장, DNA, 소변) 수집도 이뤄졌다. 주요 수집 정보 및 추적 주기는 Table 3에 제시하였다.

**(4) 주요 연구 결과 및 의의:** KOLD 코호트는 국내 최초의 COPD를 포함한 코호트이며, 전국적 단위의 전향적 코호트

**Table 3.** Evaluations of the Korean Obstructive Lung Disease Cohort Study patients<sup>17</sup>

	Screening	Enrollment	Regular follow up			Emergency
			Every 3 months	Every 1 year	Every 3 years	
Demographic data	●	●	-	●	●	●
Body composition analysis	-	◐	-	◐	◐	-
Medical history	●	●	●	●	●	●
Smoking history	-	●	●	●	●	-
Modified MRC	●	●	●	●	●	●
CAT	-	●	●	●	●	-
AE assessments	●	●		Every month		●
SGRQ	-	●	-	●	●	-
BDI and BAI	-	-	○	●	●	-
IIEF-5*	-	-	○	●	●	-
Comorbidities †	●	-	-	-	-	-
Physical examinations	●	●	●	●	●	●
Spirometry (flow-volume curve)	●	●	●	●	●	●
BDR	-	●	-	●	●	-
Lung volume	-	●	○	●	●	-
Diffusing capacity	-	●	-	●	●	-
MBPT*	-	◐	-	-	-	-
Airway resistance	-	◐	○	◐	◐	-
Chest PA/lateral	●	●	-	●	●	●
Volumetric CT	-	●	-	◎	●	-
Water's view	-	●	-	-	-	-
Six-minute walk test	-	●	-	●	●	●
CBC, chemistry	-	●	-	●	●	●
Urine analysis	-	●	-	-	-	●
CRP, BNP	-	●	-	-	-	●
Resting oxygen saturation	-	●	-	-	-	●
ECG	●	-	-	-	●	●
Echocardiography	-	●	-	-	●	-
Blood samples for genetic study	-	●	-	●	●	●

●: required; ◐: optional; ○: performed 3 months after enrollment, then again 1 year later; ◎: performed 1 year after enrollment, then again 3 years later.

\*Only males. †Charlson's score. ‡Performed if FEV<sub>1</sub> > 60% predicted.

MRC: UK Medical Research Council; CAT: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; AE: acute exacerbation; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; BDI: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; IIEF-5: The International Index of Erectile Function Questionnaire; BDR: bronchodilator response; MBPT: methacholine bronchial provocation test; PA: posterior-anterior; CT: computed tomography; CBC: complete blood count; CRP: C-reactive protein; BNP: brain natriuretic peptide; ECG: electrocardiography.

이다. 이를 통해서 국내 COPD연구의 기반을 다지고 다기관, 다학제 통합연구 환경을 제공하는 데 중요한 역할을 해 왔다. 특히 정도 관리를 통하여 임상 정보에 대한 신뢰성이 높고, 체계적인 CT 프로토콜을 통해서 얻어진 영상 자료가 장점이다. 또한 유전체 연구나 바이오마커 연구를 위한 생체 시료를 확보한 측면에서도 중요하다. 대상자 입적 기준에서 비흡연 COPD를 포함하는 코호트로서 COPD 환자의 약 15~20%를 차지하는 비흡연자 COPD 연구에서도 기여할 수 있다. 약제를 중단할 수 없는 중증 대상자를 제외한 일반 코호트에서는 2주간의 약제 중단 기간이 있어 기존 약제 사용에 따른 편견을 제외한 상황에서 등록하여 기존 약제의 영향에 따른 오류를 줄일 수 있는 특징도 있다. 또한 이 연구 코호트를 기반으로 아시아 지역의 COPD 코호트를 구성하여 아시아 14개국 25명의 연구자가 참여하는 네트워크를 구축하였고 1,091명의 환자 코호트를 구축하였다(ANOLD). 27편 이상의 SCI(E) 연구 논문이 보고되었으며, 영상 지표(bronchiolitis dominant or emphysema dominant COPD)를 이용한 임상 아형 및 치료 약제에 대한 반응의 차이를 제시하였으며, ‘혈관성’ COPD 아형에 대해서 보고하였고, 영상의학적 자료의 장점을 이용하여 폐기종, 과팽창 등과 관련하여 새로운 지표 등을 제시하였다. 또한 국내 COPD 환자의 유전체 연구가 활발히 진행되어 기존에 보고된 COPD에 대한 유전적 소인이나 임상 아형과 관련된 유전적 변이에 대한 평가 및 보고가 이뤄졌다.

**5) The KOrea COPD Subgroup Study Team Cohort (KOCOSS) 연구 코호트<sup>18</sup>**

(1) **배경 및 목적:** COPD 질환에 대한 국민 홍보와 COPD 환자를 위한 체계적인 교육, 위험 인자 확인과 치료를 위해서는 무엇보다도 국내 COPD의 현황을 알아야 하지만 국내 COPD 환자를 진료하는 각 병원마다 서로 다른 기준으로 COPD 환자를 등록하고 치료하기 때문에 국내 COPD 환자의 전체적인 특성을 분석하기가 불가능하다. 통일된 기준으로 COPD 환자를 등록하여야 공통된 위험 인자를 발견할 수 있고 이런 위험 인자를 가진 환자의 예후를 관찰하여 각 각의 위험 인자에 따른 차별화된 교육 및 치료가 가능 할 것이라는 가정 하에 KOCOSS 코호트가 구성되었다.

(2) **코호트의 구성 및 등록 기준:** 2011부터 웹(Web) 기반의 통일된 등록 정보 시스템을 개발하여, 전국적으로 환자등록을 시행하였다. 전향적 등록된 COPD 환자군에 대한 관찰 연구를 통하여 다양한 COPD 표현형과 위험 요소와 예후를 확인하고자 하였다. 현재까지 국내 50개 기관이 참여하여 1,622명의 대상자가 등록되어 추적 중이며, 2,000명을 등록하기 위해 진행되고 있는 전향적 코호트이다.

COPD 환자 등록 기준은 아래와 같다.

- ① 40세 이상의 한국 성인
- ② COPD 환자(기관지확장제 사용 후 측정된 FEV1/FVC < 70% 정상 예측치)

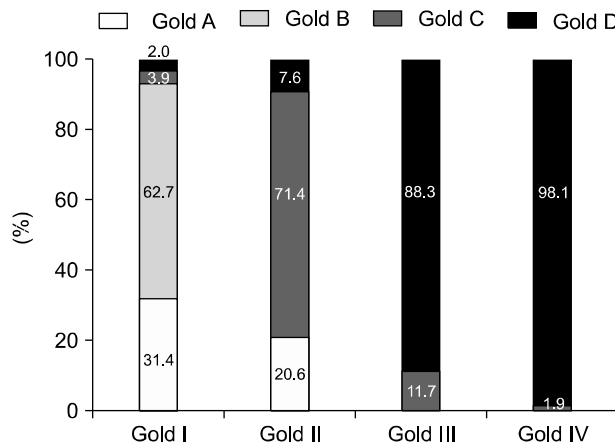


Figure 4. Distribution of COPD patients in KOCOSS cohort according to the GOLD classification<sup>18</sup>.



- ③ 10년 값 이상의 흡연력
- ④ 기침, 객담, 호흡곤란 등의 증상이 있는 환자
- ⑤ 제외: 결핵 파괴폐, 기관지확장증, 8주 이내의 급성악화 병력

**(3) 주요 수집 정보:** 환자의 기본 정보, 현재 증상, 치료 현황, 환자의 치료 순응도, 약제 사용 방법, 동반질환, 흡연, 직업력, 폐기능 검사를 통한 중증도 등, 급성 악화 빈도/중증도, 동반 질환 mMRC, SGRQ-C, 6분 보행검사, Beck 우울증 척도(Beck Depression Inventory, BDI)

**(4) 주요 연구 결과 및 의의:** 현재까지 KOCOSS 코호트에 등록된 국내 COPD 환자의 임상특성(Figure 4), 국내 COPD 환자의 CAT 및 mMRC 점수의 불일치, 만성기관지염 환자의 임상적 특성 관련 연구, 백혈구/림프구 비와 임상양상 등에 대한 연구 결과를 발표하고 있으며, 향후 지속적으로 연구 결과가 보고될 것으로 기대된다.

KOCOSS 코호트는 간단하고 기초적인 COPD 관련 자료를 우선적으로 수집하면서 전국적으로 연구 기관의 참여가 이뤄졌으며, 빠르게 등록환자수가 증가하여 국내 COPD 환자의 역학적 특성 분석을 위한 기초자료가 수집되고 있다. 따라서 이를 기반으로 국내 COPD 환자의 임상적/역학적 특성에 대한 소중한 결과가 도출될 수 있다는 데 코호트의 의의가 있다. 또한, 건강보험심사평가원의 청구 자료와 연계하여 COPD 환자의 의료비용이나 의료행태 및 이에 따른 개선 방향을 찾는 연구를 진행 중이다. 하지만 다른 대규모 국내의 코호트와는 달리 현재까지 바이오마커 연구나 유전체 분석을 위한 생체 시료 수집이나 영상의학적 정보가 없다는 제한점이 있다.

#### 6) 기타 COPD 공동 코호트

COPD의 임상적 다양성에 대한 이해의 폭이 넓어지면서 다양성 내에서 아형을 발견하기 위해서나 유전체 연구에서 오류를 줄이기 위해서 더 많은 연구 대상자가 필요하게 되고, 지역적, 인종적 특성을 고려할 때, 국가별 코호트의 비교 및 공동 연구의 필요성이 제시되었다. 이런 한계점을 극복하고 보완하기 위해서 개별 코호트가 아닌 공동 연구 코호트(collaborative cohort) 연구의 필요성이 커지면서 국내 COPD 코호트와 연계하는 국제적인 코호트가 등장하였다. 대표적인 예가 Asian Network of Obstructive Lung Diseases (ANOLD, <http://www.anold.org/>)와 International COPD Genetics Consortium (ICGC)이다<sup>19</sup>.

### 3. 결론

대표적인 국내의 COPD 코호트의 특성 및 연구 결과를 개괄적으로 살펴보았으며, 현재까지 외국의 대규모 COPD 코호트를 중심으로 이뤄진 연구를 통해서 COPD의 임상적 다양성 및 아형에 특성이 밝혀지고 영상의학적, 유전학적 연구를 통한 새로운 지표와 유전적 소인에 대한 이해의 폭이 확대되었음을 알 수 있다. 국내 COPD 환자 연구도 소규모이고 소수의 코호트인 환경임에도 불구하고 저간의 노력으로 향후 연구의 기반이 마련되고 있다고 판단된다. 따라서 국내 현실을 반영할 수 있는 새로운 코호트에 대한 고민과 함께, 기존의 국내 COPD 코호트를 이용한 연구의 활성화를 위해서 기존 코호트의 장점을 살린 국내외 코호트 간의 협력 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### References

1. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
2. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008;31:869-73.
3. Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376-84.
4. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.

5. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014;44:1697-700.
6. Magda S. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease - data from the ECLIPSE study. *Maedica (Buchar)* 2010;5:223-4.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
8. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
9. Kim DK, Cho MH, Hersh CP, Lomas DA, Miller BE, Kong X, et al. Genome-wide association analysis of blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1238-47.
10. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
11. Wan ES, Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, et al. Genome-wide association analysis of body mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:304-10.
12. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD* 2010;7:32-43.
13. Gottlieb DJ, Wilk JB, Harmon M, Evans JC, Joost O, Levy D, et al. Heritability of longitudinal change in lung function. The Framingham study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1655-9.
14. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:57-63.
15. Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleeker E, Hoffman EA, et al. Design of the subpopulations and intermediate outcomes in COPD study (SPIROMICS). *Thorax* 2014;69:491-4.
16. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016;374:1811-21.
17. Park TS, Lee JS, Seo JB, Hong Y, Yoo JW, Kang BJ, et al. Study design and outcomes of Korean obstructive lung disease (KOLD) cohort study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76:169-74.
18. Lee JY, Chon GR, Rhee CK, Kim DK, Yoon HK, Lee JH, et al. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease at the first visit to a pulmonary medical center in Korea: The Korea COPD subgroup study team cohort. *J Korean Med Sci* 2016;31:553-60.
19. Silverman EK, Vestbo J, Agusti A, Anderson W, Bakke PS, Barnes KC, et al. Opportunities and challenges in the genetics of COPD 2010: an international COPD genetics conference report. *COPD* 2011;8:121-35.