

이진국<sup>1</sup>, 문지용<sup>2</sup>, 나승원<sup>3</sup>, 박용범<sup>4</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>한양대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>울산대학교 의과대학 내과학교실, <sup>4</sup>한림대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소

Asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome (ACOS) is characterized by persistent airflow limitation with several features usually associated with asthma and several features usually associated with COPD. ACOS is therefore identified by the features that it shares with both asthma and COPD. A significant proportion of patients who present with symptoms of a chronic airways disease have features of both asthma and COPD. Patients with ACOS have the combined risk factors of smoking and atopy and experience acute exacerbations with higher frequency and greater severity than lone COPD. Pharmacotherapeutic considerations require an integrated approach, first to identify the relevant clinical phenotypes, then to determine the best available therapy. A consensus international definition of ACOS is needed to design prospective, randomized clinical trials to evaluate specific drug interventions.

Key Words: Asthma, Asthma-COPD overlap syndrome, Chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Yong Bum Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, 150, Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-814, Korea

Tel: +82-2-2225-2754, Fax: +82-2-2224-2569, E-mail: bfspark@medimail.co.kr

천식 COPD 중복지증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome, ACOS)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 의미하지만 아직 질환에 대한 정의가 확립되어 있지 않다. 하지만 임상에서 만성기도폐쇄를 동반한 환자의 상당수에서 천식과 COPD 감별이 어려운 ACOS 환자들이 있는 실정이다. ACOS 환자들은 천식과 COPD 환자보다 빠른 폐기능 감소, 삶의 질 저하, 잦은 악화, 병원 이용률 증가와 사망률 증가를 보인다. 또한 대규모의 천식 및 COPD 연구에서는 이러한 ACOS의 환자를 배제하고 진행되어 이러한 환자에서의 가장 유용한 치료법에 대해서도 알려져 있지 않은 실정이다.

### 1. 정의

ACOS는 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다<sup>1-3</sup>. 천식에서 특징적인 알레르기, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD에서 특징적인 흡연, 폐기종, 비가역적인 기류제한을 함께 갖는 증후군이다.

### 2. 진단기준

합의를 바탕으로 한 진단기준이 제시되어 있으나 연구자마다 조금씩 다르며 아직까지 일반적으로 통용되는 진단기준은 없다<sup>2,3</sup>. 폐기능 검사를 기준으로 하면, 기관지 확장제 투여 후 FEV1/FVC < 70%인 비가역성 기류제한을 보이면

서 메타콜린 혹은 마니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다<sup>1</sup>. 최근 스페인 연구자들은 그 외에 임상양상을 추가하여 주기준으로 1) 기관지확장제 투여 후 FEV1이  $\geq 15\%$ 이면서  $\geq 400$  ml의 증가, 2) 객담의 호산구 증가, 3) 40세 이전의 천식 진단을 부기준으로, 1) 총 IgE의 증가, 2) 아토피 과거력, 3) 기관지확장제 투여 후 FEV1이  $\geq 12\%$ 이면서  $\geq 200$  ml의 증가가 2번 이상 나타남을 제시하였고, 이중 주기준이 2개 이상이거나 주기준이 1개이면서 부기준이 2개 이상 충족되면 “mixed COPD-asthma phenotype”으로 진단할 것을 제시하였다<sup>2</sup>. Louie 등<sup>3</sup>은 주기준으로 1) 같은 환자에서 천식과 COPD를 모두 진단 받은 경우, 2) 아토피의 과거력 혹은 증명된 검사 결과, 3) 40세 이상, 4) 기관지확장제 투여 후 FEV1  $< 80\%$ 이면서 FEV1/FVC  $< 70\%$ 를, 부기준을 기관지확장제 투여 후 FEV1의 증가가 15% 이상이거나 12% 이상이면서 200 mL 이상인 경우로 제시하였다. 2014 Global Initiative for Asthma (GINA)에서 ACOS을 천식과 COPD의 여러 특징을 가지면서 기도폐쇄를 특징으로 하는 질환으로 기술하였다. 또한 성인에서 호흡기 증상을 가진 환자에서 단계적 접근방법을 제시하였다. 첫째, 임상적 소견, 이학적 소견, 방사선학적 소견과 설문지를 통해 만성기도질환 환자 여부를 확인한다. 둘째, 천식과 COPD에 좀 더 합당한 11개의 소견을 포함한 체크박스를 통해 표시하고 각각의 질환의 특징이 3개 이상 확인되고 다른 원인이 배제되는 경우에 천식과 COPD를 진단할 수 있으며, 천식과 COPD 질환의 소견이 비슷한 숫자로 나타날 때 ACOS을 고려할 수 있다고 제시하였다. 셋째, 폐활량검사 시행을 권고한다. 특히 초기방문과 이후 방문, 가능하면 치료전과 후에 시행을 권고한다. 폐활량검사를 통해 기도폐쇄를 확인할 수 있지만, COPD, 기도폐쇄를 동반한 천식과 ACOS을 감별에는 제한적이다.

### 3. 유병률과 위험인자

ACOS 유병률에 대해서는 연구가 많지 않은 편이다. 또한 각각의 연구마다 ACOS의 정의가 달라 아직까지 정확한 유병률을 제시하는 데 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 그간 연구 결과에서 공통적으로 관찰되는 점은 ACOS 유병률이 결코 적지 않다는 것이다. 문헌마다 차이는 있지만 만성기도폐쇄 환자 중 ACOS 유병률은 약 15~55%로 보고되고 있으며, 나이와 성별에 따라 차이가 있다<sup>1,4,6</sup>. 또한 의사진단에 의한 ACOS 유병률은 15~20%로 보고되고 있다<sup>3</sup>. ACOS 발병의 위험인자로는 10갑년 이상의 흡연, 아토피, 유년기의 중증천식과 고령 등이 있다<sup>3</sup>. 고령에서 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 두 질환의 감별이 어려우며, 많은 환자들이 ACOS의 소견을 보인다.

### 4. 병태생리

천식과 COPD는 기도의 만성 염증, 기도폐쇄와 기도과민성이라는 공통된 병태생리를 가지고 있다. 기도의 만성염증 소견에서 천식은 알레르기 반응을 기본으로 하는 호산구성 염증 질환이고, COPD는 흡연 등에 의한 호중구성 염증 질환이다. 하지만 이런 각각의 특징들이 반대의 질환에서도 흔하게 관찰될 수 있다. 담배를 피우는 천식 환자의 경우 기도에서 호중구성 염증 반응이 흔하게 관찰되고, 이런 환자들은 스테로이드제에 의한 치료 반응이 떨어지는 것으로 잘 알려져 있다. 또한 COPD 급성 악화 환자에서 호산구성 염증 반응이 관찰되기도 한다. 따라서 두 질환의 병태생리가 상당부분 중복됨을 알 수 있다. 천식과 COPD 모두 기도폐쇄의 소견이 관찰되며 이는 중심기도와 소기도를 포함한 말초기도 모두 관여하여 기도 폐쇄가 나타난다. 또한 기도개형이 전 기관지에 발생할 수 있으며, 특히 COPD와 오래 진행된 천식 환자에서 소기도의 기도개형이 주로 나타나며, 이러한 변화는 중요한 임상적 의미와 함께 주요 약제의 표적 대상이 되는 부분이다. 기도과민성은 대부분의 증상이 있는 천식환자와 COPD 환자의 약 2/3 정도에서 관찰된다<sup>7</sup>. 이러한 사실들을 종합 해 보면 ACOS 환자들은 천식과 COPD에서 보일 수 있는 혼한 병태생리가 중복되어 나타날 것으로 사료된다.

### 5. 임상양상

기존의 연구에 따르면 ACOS 환자들의 임상 양상이 각각의 질환에 비해 불량함을 알 수 있다. ACOS 환자들은

COPD 환자에 비해 나이가 젊으며, 흡연갑년이 적다. 또한 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 낮았으며<sup>5</sup>, 잦은 악화를 경험하였다<sup>1,4,8</sup>. 또한 Rhee 등<sup>9</sup>의 우리나라 보고에서 COPD 환자와 비교했을 때 ACOS 환자가 훨씬 더 자주 응급실에 내원하였고 자주 입원하였으며 의료비 지출도 많았다. 또한 미국 NHANES III 대상 환자를 수년간 추적관찰한 결과 ACOS 환자가 천식이나 COPD 환자에 비해 유의하게 사망률이 높았다<sup>10</sup>.

## 6. 치료

ACOS 치료 목표는 증상 감소, 삶의 질 향상, 급성악화와 질환의 진행 예방과 약물에 의한 부작용을 줄여서 이환율과 사망률을 줄이는 것이다.

ACOS 환자들은 약물치료뿐만 아니라 금연, 호흡재활, 인플루엔자 및 폐렴구균 백신접종과 동반질환의 치료를 같이 병행하여야 한다<sup>11</sup>. 흡연은 호흡기 증상을 증가시키며 연간 FEV<sub>1</sub> 감소를 가속화시키고, 흡입스테로이드(ICS)나 전신성 스테로이드 투여의 치료 효과를 감소시키므로 천식, COPD 환자와 마찬가지로 ACOS 환자에서도 금연은 강력하게 권고해야 한다. 아토피가 있다면 알레르겐 회피요법도 고려해야 한다. 천식과 COPD 약물치료 대부분의 연구에서 ACOS 환자들은 제외되어 있고 ACOS 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구가 없어서 약물치료에 대한 근거가 부족하다.

스페인 가이드라인에서는 ACOS 환자에서 초기치료로 ICS와 흡입지속성베타-2작용제 병합용법을 권고하고, 증상이 심한 환자에서는 ICS + 흡입지속성베타-2작용제 + 흡입지속성항콜린제의 삼제요법을 사용할 것을 제시하고 있다<sup>12</sup>.

2014 Global Initiative for Asthma (GINA)에서는 불가피한 경우에는 천식가이드라인에 따라 치료시작을 제시하고 있다. 이는 천식환자에서 ICS가 이환율과 사망률 감소에 가장 중요한 약제이기 때문이다. 또한 천식이나 ACOS 가능성이 높고 COPD의 가능성이 불확실할 경우 천식 가이드라인에 따라 ICS + / - 흡입지속성베타-2작용제 사용을 추천하며 단독 흡입지속성베타-2작용제 사용이 되지 않도록 해야 하며, 또한 COPD 가능성이 높은 경우 흡입지속성베타-2작용제 + / - ICS 사용을 추천하며 단독 ICS 사용이 되지 않도록 제시하고 있다. 치료에 반응이 없거나 증상이 지속되는 경우, 진단이 불확실한 경우, 비정상적인 증상과 징후가 있는 경우와 치료에 영향을 줄 만한 동반질환이 있는 경우에는 전문가에게 의뢰를 권하고 있다.

GOLD와 GINA 가이드라인에 비추어보면 ACOS 환자에서도 ICS를 갑자기 중단하면 악화가 발생할 가능성이 있다. 하지만, ICS가 ACOS 환자에서 급성악화 예방, 생존율 향상과 폐렴 발생의 증가에 대한 근거가 부족하여 추가 연구가 필요하다. 또한, ACOS 환자에서 흡입지속성베타-2작용제 단독이 사망 위험을 증가시키는지에 대해서는 주의 깊은 관찰과 추가연구가 필요하다. ACOS 급성악화 치료에 대한 연구도 없으므로 현재로서는 천식과 COPD 급성악화 치료 지침에 근거하여 상황에 따라 결정해야 할 것으로 사료된다.

Louie 등<sup>3</sup>은 ACOS 환자에서 스테로이드가 필요하다면 12일 프레드니솔론 치료(40 mg×3일, 30 mg×3일, 20 mg×3일, 10 mg×3일 요법)를 한 후 증상조절, 호기질소 50% 이상 감소와 FEV<sub>1</sub> 5% 이상 증가의 반응을 보일 때 저용량의 프레드니솔론(1~3 mg)과 함께 고용량의 ICS + 흡입지속성베타-2작용제를 사용할 것을 제시하였다. 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제의 병합요법은 단일 약제에 비해 기관지확장효과가 있어 흡입지속성항콜린제 추가 사용할 때 2주 사용 후 폐기능의 호전여부를 확인하고, 호전이 없는 경우 흡입지속성베타-2작용제 중단을 제시하였다. 항 IgE 항체는 IgE 수치가 30~700 IU/L이면서 아토피가 있는 환자에서 사용해 볼 수 있으며, 아나필락시스 부작용 모니터링이 필요하다. 천식이 동반되어 있는 환자에서 몬테루카스트는 2~6주간 사용할 수 있으며, 임상적 반응이 없거나 호기질소가 50% 이상 감소하지 않으면 중단할 것을 제시하였다. 저용량의 테오필린 투여는 스테로이드 저항성을 줄일 목적으로 사용해볼 수 있으나 2~6주간 사용하여 임상적 호전이 없으면 중단할 것을 제시하였다. COPD 치료제로 사용되는 phosphodiesterase4 억제제는 추가 연구 필요하며 전문가가 판단하여 투여 여부를 결정해야 할 것으로 사료된다. 환자에 따라 가래, 기관지폐포세척액, 기관지 조직검사를 통해 호산구 염증 여부를 확인해 볼 수 있다. 여러가지 치료에 반응이 없는 경우 FEV<sub>1</sub>이 정상 예측치의 60%가 넘는 환자에서 bronchial

thermoplasty을 고려해 볼 수 있다. 현재 천식과 COPD에 연구되어지고 있는 여러 신약과 사이토카인 억제제 및 항염증 치료제들은 향후 연구가 필요한 상태이다.

## 참 고 문 헌

1. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
2. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
3. 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.
4. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.
5. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-7.
6. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8.
7. 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.
8. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al; COPDGene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
9. 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.
10. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8:400-7.
11. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011;40:42-9.
12. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria* 2012;44:425-37.