



Current Research Status of Asthma COPD Overlap in Korea

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Asthma COPD overlap (ACO) is defined when a patient has both features of two diseases. According to the analysis of claim data, more than 100 thousand patients were compatible with ACO in 2009. Club cell secretory protein can be a biomarker for ACO. There are several diagnostic criteria for ACO and prevalence was different according to different criteria. Triple therapy was effective in ACO and blood eosinophil count can predict ICS response. There was heterogeneity in ACO.

Key Words: Asthma, COPD, Club cell secretory protein, Eosinophil

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul St Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

1. Introduction

Asthma COPD overlap (ACO)은 한 환자가 천식과 COPD의 특징을 동시에 가지고 있는 경우로 정의된다. ACO는 chronic airway disease 분야에서 hot topic으로 근래 많은 연구가 행해지고 있다. 국내에서는 외국보다 일찍 ACO 연구가 시작되었고, 현재까지 많은 좋은 연구들이 publish 되었다. 본 review에서는 국내 ACO 연구 현황에 대해 주제별로 정리를 해 보았다.

2. Epidemiology

건강보험심사평가원 자료는 국내 질환의 epidemiology 연구에 매우 좋은 자원이다. Rhee 등¹은 건강보험심사평가원 자료를 이용하여 국내 ACO 현황을 보고하였다. 2009년 청구자료 분석 결과 총 185,147명의 COPD 환자가 국내에서 진료를 받았고 그중 101,004명이 ACO에 합당한 소견을 보였다. ACO 환자는 COPD only 환자에 비해 응급실 내원, 입원, 중환자실 입원율이 약 2배 이상 높았고 1인당 의료비용도 많았다(790 USD vs 413 USD). 다변량분석 결과 ACO는 의료 이용과 비용을 증가시키는 유의한 인자였다.

ACO의 현황에 대해 early COPD 환자를 대상으로 보고한 연구도 있다. Lee 등²은 2007~2012년 국민건강영양조사를 시행받은 COPD 환자를 대상으로 악화 인자를 보고하였다. 등록된 환자의 평균 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)이 78.6%였고 EQ-5D 평균값이 0.9인 조기 경증 환자들 역시 악화를 경험하였고, ACO는 악화와 연관된 중요한 인자였다. 다변량분석 결과 COPD only에 비해 ACO가 악화 위험도가 1.67배 높았다.

3. Biomarker

Oh 등³은 고려대학교 구로병원, 전북대학교병원, 서울성모병원 3개 대학에서 모집된 환자를 대상으로 ACO 환자의 biomarker를 찾는 연구를 시행하였다. Serum에서 측정된 club cell secretory protein (CC-16) level이 asthma only나 COPD only 군에 비해 ACO 군에서 유의하게 낮게 측정되었다. 환자의 나이, 성별, 흡연력 등을 보정하고도 CC-16은 유의한 차이를 보였다. 또한 CC-16은 만성기도질환 환자에서 폐기능의 여러 지표와 correlation을 보였고, frequent exacerbator에서 유의하게 감소되어 있었다.

4. 진단기준

현재까지 ACO의 확립된 진단 기준은 없다. 다만 여러 전문가 group에서 제시한 몇 가지 기준이 혼용되어 사용되고 있다. 각 진단 기준에 따른 ACO prevalence가 차이가 날 수 밖에 없는데 국내에서도 이에 대한 몇 편의 보고가 있었다. Seoul National University Airway Registry를 이용한 연구 분석에서 modified Spanish, ATS Roundtable, PLATINO, GINA/GOLD 기준에 따른 ACO의 유병률은 각각 31.3%, 11.9%, 48.3%, 46.15%였다⁴. KOCOSS cohort를 이용한 분석에서는 ATS roundtable, GINA/GOLD, modified Spanish, updated Spanish 기준에 의한 ACO 유병률은 3.6%, 15.6%, 15.1%, 31.0%였다⁵.

5. 약제 치료 반응

ACO 환자에게 inhaled corticosteroid (ICS)가 포함된 약제가 도움이 될 것이라는 expert opinion이 다수 있으나, 현재까지 이를 증명할 만한 연구는 매우 부족하다. 거의 모든 clinical trial에서 ACO 환자는 exclusion 되기 때문이다. 이런 면에서 ACO 환자를 대상으로 약물 치료 효과를 본 연구는 매우 귀중하다고 하겠다. 2009년 외국에서 ACO에 대한 개념이 채 정립되어 있지 않았던 시절에 전북대학교병원 연구진은 ACO 환자만을 등록하여 triple therapy의 효과를 규명하였다⁶. Tiotropium, Salmeterol/fluticasone, Tiotropium/salmeterol/fluticasone의 치료 효과를 비교해 본 결과 Tiotropium/salmeterol/fluticasone이 가장 우수하였다. Triple군에서 삶의 질이 가장 좋았고 악화 및 입원이 가장 적게 발생하였다. Lee 등⁷은 KOLD cohort를 이용하여 ACO 환자에서 inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist (ICS/LABA)의 효과를 규명하였다. COPD only 환자에 비해 ACO 환자의 경우 ICS/LABA 치료 전후 폐기능이 훨씬 큰 폭으로 상승하였다. Responder analysis에서도 ACO는 COPD only에 비해 ICS/LABA에 좋은 효과를 보일 확률이 3배 정도 높았었다. Jo 등⁸은 KOCOSS cohort를 이용하여 ACO에서 ICS가 악화를 줄이는지에 대해 연구를 시행하였다. 전문가 진단에 의한 ACO군과 GINA/GOLD 기준에 합당한 ACO군에서 ICS 사용은 악화를 유의하게 45% 및 31% 감소시켰다. COPD 전체 환자에서 ICS의 악화 감소를 예측할 수 있는 인자로는 혈중 호산구 수 300개/uL 이상이었다.

6. Heterogeneity

COPD와 asthma 모두 heterogeneous한 질환이다. 따라서 두 질환의 공통된 특징을 가지고 있는 ACO 역시 heterogeneity한 특징을 보이게 된다. Rhee⁹는 review article에서 ACO 환자를 여러 특징에 의해 phenotype을 나눠 구분하고 치료해야 한다고 제시하였다. Joo 등¹⁰은 서울성모병원의 ACO 환자 정보를 수집하여 흡연력과 혈중 호산구 수를 이용하여 환자를 4군으로 분류하였다. 각 군 별로 나이, 성별, 폐기능, 약제 사용에 유의한 차이가 있었고, prevalence에서도 차이를 보였다. 특히 장기간 추적관찰 결과 각 군별로 급성악화를 경험하는 비율이 큰 차이가 있음을 보고하였다.

Kim 등¹¹은 국민건강영양조사를 받은 환자를 대상으로 ACO의 heterogeneity를 조사하여 발표하였다. 2007~2012년 국민건강영양조사를 받은 환자 중 FEV₁이 50% 이상인 2,269명의 COPD 환자를 분석한 결과, 전체 환자 중 18%가 ACO로 분류되었다. 연구진은 asthma predominant ACO 환자와 COPD predominant ACO 환자를 추가로 분류하여 예후와의 연관성을 분석하였다. COPD predominant한 ACO가 모든 군 중 악화를 가장 많이 경험하였고 의료 비용도 가장 높았다.

7. 결론

ACO 분야에서 대한민국 호흡기내과는 오래전부터 적극적인 연구를 해 왔고 현재 해당 분야의 선두를 달리고 있다. 대한민국에서 발표된 많은 ACO 연구들이 세계적으로 인정받고 있고 많은 논문에 인용되고 있다. 현재 국내에는 건강보험심사평가원 자료, 국민건강영양조사 자료, KOCOSS cohort, KOLD cohort, Seoul National University Airway Registry, 고려대학교 구로병원/전북대학교병원/서울성모병원 cohort 등의 좋은 연구자원이 있다. 이들 자료를 이용하여 앞으로도 ACO 분야에서 많은 좋은 연구가 발표될 것으로 기대된다.

References

1. 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.
2. Lee H, Rhee CK, Lee BJ, Choi DC, Kim JA, Kim SH, et al. Impacts of coexisting bronchial asthma on severe exacerbations in mild-to-moderate COPD: results from a national database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:775-83.
3. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Decreased serum club cell secretory protein in asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3411-7.
4. Jo YS, Lee J, Yoon HI, Kim DK, Yoo CG, Lee CH. Different prevalence and clinical characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome according to accepted criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:696-703.e1.
5. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Comparing the different diagnostic criteria of Asthma-COPD overlap. *Allergy* 2019;74:186-9.
6. Sohn JY, Kim SR, Park SJ, Lee HB, Lee YC, Rhee YK. Comparison for the effects of triple therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in patients of severe COPD combined with bronchial hyperresponsiveness. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:536-44.
7. Lee SY, Park HY, Kim EK, Lim SY, Rhee CK, Hwang YI, et al. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2797-803.
8. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625-33.e6.
9. Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med* 2015;30:443-9.
10. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Heterogeneity of asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:697-703.
11. Kim MH, Rhee CK, Kim K, Kim SH, Lee JY, Kim YH, et al. Heterogeneity of asthma and COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1251-60.