

이재승

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 천식COPD 센터

Personalized medicine (PM) has received much attention in recent years after rapid developments in genomics which had enabled scientists and medical practitioners to develop personalized diagnosis and treatment. COPD is a complex disease with various clinical phenotypes; thus, there are likely to be drugs that are more or less effective for patients with a particular phenotype. Until now, frequent exacerbator, emphysema, chronic bronchitis and asthma-COPD overlap syndrome have been regarded as clinically relevant phenotypes which could be used for personalized treatment. A large amount of biomarkers has been evaluated in COPD patients. However, there are still no well validated biomarkers or surrogate endpoints that can be used to establish efficacy of novel drugs for COPD. Peripheral blood eosinophil and sputum eosinophils may be a feature of ACOS, and have been shown to be associated with a positive response to corticosteroid treatment in patients with COPD. Recently, there has been increasing interest in developing CT-based biomarkers which can be used for predicting response to current and novel therapies. Combined assessment of lung volume and disease components of COPD with CT can be valuable decision-making tools in the lung volume reduction treatment.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency provides an example of the significance of COPD subtypes in COPD pharmacogenetics. Molecular phenotyping of COPD through ‘omics’ data is likely to lead to an even more personalized pharmacological treatment of individual patients with COPD. An integrated approach will be critical for the development of genetic profiles based on the complex molecular mechanisms underlying treatment responses to eventually deliver truly precise and personalized medicine.

Key Words: COPD, Personalized medicine, Phenotype, Biomarker

Corresponding author: Jae Seung Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine and Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3994, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: jsdoc1186@daum.net

## 1. 서론

‘맞춤의학(personalized medicine, PM)’의 개념은 오래 전부터 제시되었으나, 최근 유전학의 급속한 발전으로 환자 유전체 정보를 활용한 진단 및 치료가 가능해지면서 주목을 받고 있다. Personalized medicine은 협의로는 적절한 환자에게 적절한 치료약을 처방하는 것(the right patient with the right drug)을 나타내고, 광의로는 환자의 개별 특성과 선호에 따라 질병의 예방, 진단, 치료에 따른 개별화된 맞춤의학을 나타낸다<sup>1</sup>. Personalized medicine과 혼용되는 용어로 pharmacogenomics, precision medicine, stratified medicine이 자주 사용되고 있다. Pharmacogeno-

mics는 약물의 효과와 부작용 발생의 개인간 차이를 설명하기 위한 유전체 정보를 활용하는 것을 의미한다<sup>2</sup>. Precision medicine은 유전체 정보뿐만 아니라 후성유전체(epigenomics), 기타 환자의 임상 데이터를 기반으로 하는 개별화된 치료를 의미한다<sup>3</sup>. Stratified medicine은 환자의 치료 반응을 예측할 수 있는 진단적 검사를 통해 환자를 그룹화하는 것을 의미한다<sup>4</sup>. 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 단일 질환이 아니라 다양한 임상적, 영상학적, 기능적 특성을 나타내는 복합적(complex)이며 이질적인(heterogeneous) 질환이다. 또한 약물 치료에 대한 환자의 반응이 매우 다양하여, 이를 예측할 수 있는 임상지표 및 바이오마커를 개발하는 것이 시급한 과제이다. 본 중설에서는 COPD 환자에서 도입되고 있는 맞춤치료 전략에 대해 정리해 보고자 한다.

## 2. COPD 치료 전략의 변화(Paradigm Evolution of COPD Treatment)

약 20년 전까지 COPD 환자에서는 금연 이외에는 특별한 치료법이 없는 질환으로 간주되었다. 이러한 COPD에 대한 비관적인 태도를 극복하고, COPD 질병에 대한 사회적 인지도 향상 및 COPD 환자 치료법 향상을 위해서 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)가 1998년에 결성되어 2001년에 처음으로 COPD 지침을 발표하였다. 첫 번째 GOLD 지침에서는 COPD 환자의 치료를 위해 post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)을 기준으로 한 COPD 중증도에 따른 약물 치료법을 제시하였다<sup>5</sup>. 그러나 이후 COPD는 FEV<sub>1</sub> 하나로 대변될 수 없는 복합적이고 이질적인 질환이라는 개념이 널리 받아들여져, 2011년 GOLD 지침에서부터는 새로운 COPD 분류를 통한 치료법을 제안하였다. 2011년 지침에서는 FEV<sub>1</sub>뿐만 아니라 환자의 악화 과거력, 호흡곤란 증상(mMRC), COPD Assessment TEST (CAT) 설문 점수를 포함한 환자 평가 체계를 기반으로 한 약물 치료법을 제안하였다<sup>6</sup>.

## 3. COPD 임상 표현형 기반 맞춤치료(Clinical Phenotype-based Personalized Treatment in Stable COPD)

통상적으로 표현형(phenotype)은 유전형(genotype)과 비교되어 생명체가 유전적인 정보를 이용하여, 세포, 조직 및 개체에 단백질과 당을 통해 생산한 기능적 형질을 말한다. COPD 임상 표현형은 COPD 국제 연구자들에 의해 COPD 환자에서 임상적으로 의미 있는 결과(증상, 악화, 치료 반응, 질병 진행 속도 또는 사망)와 연관된 단일 또는 특성의 복합으로 정의되고 있다<sup>7</sup>. 다양한 임상적, 생리학적, 영상학적 지표를 이용한 COPD 표현형들이 제시되었으나 현재까지 합의된 COPD 표현형 분류는 정립되어 있지 않은 실정이다. 현재까지 제시된 다양한 임상 표현형 중에 반복 악화 환자(frequent exacerbator), 폐기종(emphysema), 만성기관지염(chronic bronchitis)과 Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)이 COPD 맞춤의료에 활용될 수 있는 임상 표현형으로 제시되고 있다<sup>8</sup>.

### 1) 반복 악화 환자(frequent exacerbators)

COPD 악화(exacerbation)는 일일 변화(day-to-day variation)를 넘어서는 호흡기 증상의 악화로 인해 투약의 변화를 초래하는 급성 변화(acute event)로 정의한다. COPD 악화는 환자의 삶의 질 악화, 폐기능 감소 증가 및 사망률 증가를 초래하여, COPD 악화 예방이 치료의 중요한 목표이다. COPD 악화는 환자에 따라서 매우 다양한 빈도로 발생한다. COPD 악화를 예측할 수 있는 여러 임상 지표 중에서 악화 병력이 가장 중요한 것으로 알려져 있으며, 1년에 2회 이상의 중등도 이상의 악화를 겪는 COPD 환자를 frequent exacerbator로 정의한다<sup>9</sup>. COPD 환자의 악화를 예방의 효과가 있는 약제로는 지속성 기관지확장제(long-acting bronchodilators), 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS), phosphodiesterase IV (PDE-IV) 억제제, 점액용해제(acetylcysteine, carbocysteine)가 있다. 또한 흡연, 인플루엔자 예방접종, 호흡재활 치료와 같은 비약물치료가 악화 방지에 도움이 될 수 있다<sup>10</sup>. Fixed-dose ICS/long-acting  $\beta_2$  agonist (LABA) 복합제는 1년에 2회 이상의 악화를 경험하는 FEV<sub>1</sub>이 예측치의 60% 미만인 환자에서 추천된다. 또한 장기간의 예방적 macrolide 투여가 COPD 악화 빈도를 낮출 수 있으나, 항생제 내성균의

증가를 초래할 수 있다<sup>11</sup>.

## 2) 폐기종(emphysema)

폐기종은 종말세기관지(terminal bronchiole) 이하의 공기낭(airspace)이 폐포 벽의 파괴로 인해 영구적으로 확장된 상태를 말한다. COPD의 특징인 만성 기류 제한은 소기도 질환(폐쇄성 기관지염)과 폐실질의 파괴(폐기종)가 혼재되어 발생하며, 환자에 따라 폐쇄성 기관지염과 폐기종의 비율은 다양하다. 최근 흉부전산화단층촬영(computed tomography, CT) 기술의 발전으로 이를 통해 COPD 환자의 폐기종 정도를 평가하여 표현형 분류를 할 수 있다. 폐기종이 심한 COPD 환자의 경우 그렇지 않은 COPD 환자에 비해 빠른 폐기능 감소와 높은 사망률을 보이는 것으로 알려져 있다<sup>12,13</sup>. 또한 폐기종 우세형 COPD 표현형 환자에는 기관지 우세형 COPD 표현형 환자에 비해 기관지 확장제와 흡입 스테로이드제에 대한 치료 반응이 좋지 않다<sup>14,15</sup>. 폐기종으로 인한 폐탄성력의 저하로 인해 폐의 과팽창(hyperinflation)이 발생하게 된다. 이러한 폐의 과팽창 정도는 FEV<sub>1</sub>보다 환자의 호흡곤란 증상이나 운동 능력과 더 좋은 연관성을 보인다<sup>16</sup>. 기관지확장제는 기류제한을 개선시킬 뿐만 아니라 폐용적을 축소시켜 흡기 폐용량(inspiratory capacity)을 향상시킴으로써 COPD 환자의 운동 능력을 개선시킨다<sup>17</sup>. 폐기종이 심한 COPD 환자에서는 폐용적축소술(lung volume reduction surgery)이 시도될 수 있는데, National Emphysema Treatment Trial (NETT) 연구 결과 낮은 운동 능력을 가진 상엽-우세형 폐기종(upper lobe-predominant emphysema) 환자들에서만 폐용적축소술이 운동능력과 삶의 질을 향상시키고 사망률을 줄였다<sup>18</sup>. 따라서 COPD 환자에서 폐기종의 중증도뿐만 아니라 분포 양상을 파악하는 것이 향후 치료 방침의 결정에 있어 매우 중요하게 되었다.

## 3) 만성 기관지염(chronic bronchitis)

만성 기관지염은 2년 연속으로 3개월 이상 기침 도는 객담이 지속되는 것으로 정의된다<sup>19</sup>. 만성 기관지염은 폐기능 감소 속도, 악화 빈도와 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>20-22</sup>. PDE-IV 억제제인 roflumilast는 전체 COPD 환자를 대상으로 한 임상연구에서는 통계적으로 유의함 악화 예방 효과가 없었으나, 만성 기관지염이 있는 중증 COPD 환자에서만 악화를 유의하게 낮추었다<sup>23</sup>. 이로 인해 roflumilast는 현재 만성 기관지염이 동반된 중증 COPD 환자에서만 승인이 되어 사용되고 있다. Roflumilast가 만성 기관지염에 효과적인 기전으로는 기도 상피세포의 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)을 활성화가 연관이 있을 것으로 여겨지고 있다<sup>24</sup>. 또한 COPD 악화 예방을 위한 항생제로 사용되는 macrolide는 항균 작용 외에 호중구로 인한 점액 정체를 감소시키는 작용을 통해 만성 기관지염에 도움이 될 수 있으며<sup>25</sup>, 점액 용해제인 acetylcysteine, carbocysteine 또한 COPD 환자의 악화를 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있어 만성 기관지염을 동반한 COPD 환자에서 사용될 수 있다<sup>26,27</sup>.

## 4) ACOS

COPD와 천식은 폐쇄성폐질환은 가장 흔한 원인으로 일부 환자에서는 COPD와 천식을 모두 갖고 있어 감별이 어려운 경우가 있다. 이러한 COPD 환자의 약 15~20% 정도로 보고되고 있으며<sup>28</sup>, ACOS 환자는 COPD 단독 환자에 비해 삶의 질이 나쁘고 악화 빈도가 많은 것으로 알려져 있다<sup>29</sup>. 최근 GOLD와 GINA 지침에서는 ACOS에 대해 천식과 COPD의 특성을 모두 나타내는 지속적인 기류제한을 가지는 경우를 ACOS로 정의하고 있다<sup>30</sup>. 그러나 현재까지 ACOS의 객관적인 진단 기준이 정립되어 있지 않은 상태이다. ACOS 환자는 대부분의 COPD 및 천식 임상연구에서 제외되어 이러한 환자에서의 약물치료에 대해서는 근거가 거의 없는 실정이다. ACOS 환자는 COPD 단독 환자와 비교하여 혈액 및 객담 호산구 수가 많고, ICS에 반응이 좋은 것으로 보고되고 있다<sup>31</sup>. 일반적으로 ACOS에서의 기도 염증은 천식과 유사하여 ICS/LABA 병합치료가 권장되며, 기관지확장제 단독 투여는 피해야 한다<sup>32</sup>. 그러나 장기간의 흡입 스테로이드 투여로 ACOS 환자에서 폐기능 저하와 악화 빈도를 낮출 수 있을지에 대해서는 아직 근거가 없어 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

## 4. 바이오마커 기반 맞춤치료(Biomarker Guided Personalized Treatment in Stable COPD)

### 1) 객담 또는 혈액 바이오마커

미국 국립보건원(National Institute of Health, NIH)에 따르면, 바이오마커란 ‘정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 그리고 치료방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표’라고 정의하고 있다. FEV<sub>1</sub>은 COPD 환자의 중증도를 평가하고 예후를 예측할 수 있는 중요한 생리적 바이오마커이지만, 약제 치료 반응을 평가하고 예측하는 데에는 한계가 있다. COPD 환자에서의 맞춤 치료를 위해서는 약제 반응을 예측할 수 있는 비침습적 바이오마커 개발이 필수적이다. 지금까지 COPD 바이오마커 개발 및 검증을 위한 많은 연구들이 수행되었으나 아직까지 임상 현장에 사용될 수 있는 바이오마커는 전무한 실정이다. 유도객담 또는 혈액 호산구와 fractional exhaled nitric oxide (FeNO)는 호산구성 기도 염증을 나타내는 바이오마커로 많이 연구되었다. COPD 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 유도 객담과 혈액 호산구 수는 흡입 스테로이드 치료 반응과 연관이 있음이 보고되었다<sup>32-34</sup>. FeNO는 천식에서 흡입 스테로이드 치료 반응 및 악화 위험을 예측할 수 있는 지표로 사용될 수 있다<sup>35</sup>. 그러나 COPD에서는 FeNO의 유용성이 떨어지는데, 이는 흡연이 기도 염증과 별개로 FeNO 값에 영향을 줄 수 있기 때문이다<sup>36</sup>. 최근 COPD 악화를 4가지 표현형(세균성, 바이러스성, 호산구성과 pauci-inflammatory)으로 분류가 제시되고 있다<sup>37</sup>. 한 무작위 대조 임상연구에서 혈액 호산구수에 따른 선택적 전신 스테로이드 투여를 통해 경증 또는 중등증 COPD 악화 환자에게 불필요한 스테로이드 투여로 인한 부작용을 줄일 수 있음을 보고하였다<sup>38</sup>. 또한 다른 연구에서는 세균성 COPD 악화의 바이오마커로 procalcitonin과 C-reactive protein을 이용하여 주적절한 항생제 사용을 줄일 수 있음을 보고하였다<sup>39,40</sup>.

### 2) CT 바이오마커

최근 CT 해상도 및 영상 재구성 기술의 발전으로 COPD 환자에서의 폐기종 정도와 기도벽의 두께를 정량적으로 평가할 수 있게 되었다. 최근 CT 정량적 지표를 이용한 COPD 환자의 표현형 분류와 질병의 진행을 평가할 수 있게 되었으며<sup>41</sup>, 또한 새로운 치료법에 대한 반응을 예측할 수 있는 CT 지표에 대한 연구가 많이 이루어졌다. CT에서 측정된 기도벽의 두께가 기관지확장제 반응과 연관이 있으며, 폐기종이 우세한 COPD 환자는 ICS/LABA 병합 치료에 대한 반응이 좋지 않음을 보고하였다<sup>42,43</sup>. 또한 흡기와 호기시의 공기포획(air-trapping) 정도와 폐기종 정도가 COPD 환자에서 기관지 확장제 투여 후 치료 반응 패턴과 연관이 있음을 보여 주었다<sup>44</sup>. 또한 CT를 이용하여 전체 폐용적과 폐염용적(lobar lung volume)을 측정하여 폐용적 축소술 치료 방침 설정에 이용할 수 있다<sup>44</sup>.

### 3) Genetic biomarker

COPD 발병과 진행과정에서 환경적 요인뿐만 아니라 유전적 요인이 중요하게 관여한다. 현재까지 만성폐질환과 확실한 연관성이 확인된 대표적인 유전적 소인은 백인 COPD 환자의 1~2%를 차지하는 AAT 유전자(*SERP1*)의 변이에 의한 단백분해효소 억제제인 알파-1 항트립신(alpha-1 antitrypsin) 부족에 있다<sup>45</sup>. 중증 알파-1 항트립신 결핍 COPD 환자에서는 알파-1 항트립신을 투여하는 치료법이 권고되어<sup>46</sup>, COPD 환자에 유전자 바이오마커를 활용한 맞춤 치료의 예가 될 수 있겠다. COPD 환자에서 약물유전학(pharmacogenetic) 연구가 일부 수행되었는데, 베타 교감신경 항진제의 수용체 유전자인 *ADRB2* 변이와 기관지확장제 반응성에 대한 서로 상반된 연구 결과가 보고되었다<sup>47-49</sup>. 최근 한 연구에서는 corticotropin-releasing hormone receptor-1 (*CRHR1*)이 흡입스테로이드 치료 반응과 연관성이 있음을 보고하였으며<sup>50</sup>, 다른 연구에서는 *EPHX1*, *SERPINE2* 유전자형이 기관지확장제 반응과 연관성이 있음을 보고하였다<sup>51</sup>. 최근 차세대 염기서열 분석법이 COPD 유전체 연구에 도입되고 있는데 이를 통해 COPD 환자의 새로운 치료 후보 물질을 발굴하고 환자 맞춤 치료법 개발에 기여할 수 있을 것으로 기대된다<sup>52,53</sup>.

## 5. 결론

COPD 환자 치료를 위한 다양한 약제와 치료법이 사용되고 있으나 많은 COPD 환자들에서 효과가 제한적이다. 이는 다양한 COPD 환자의 표현형을 반영하지 못하고 모든 환자에게 획일적인 치료법을 적용한 것에도 일부 기인한다. 최근 임상 표현형에 따른 치료 접근법이 제시되고 있으며, 혈액 호산구가 흡입스테로이드 치료 반응 예측 바이오마커로 활용될 수 있을 가능성을 보여주고 있다. 향후 COPD 환자의 치료 효과를 더욱 향상시키기 위해서는 새로운 바이오마커를 활용한 치료법을 개발하는 것이 필수적이다. 향후 COPD의 발생 및 약제 치료 반응과 연관된 유전적, 환경적 인자에 대한 통합적 분석이 COPD 환자 맞춤형 치료법 개발에 도움을 줄 것으로 기대된다.

## References

1. Food and Drug Administration. Paving the way for personalized medicine. FDA's role in a new of medical product development [Internet]. 2013 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry: E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories [Internet]. 2008 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073162.pdf>.
3. National Research Council (US) Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington: National Academies Press; 2011.
4. The Academy of Medical Science. Realising the potential of stratified medicine [Internet]. 2013 [cited 2016 May 1]. Available from: <https://www.acmedsci.ac.uk/viewFile/51e915f9f09fb.pdf>.
5. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
7. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
8. Montuschi P, Malerba M, Santini G, Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov Today* 2014;19:1928-35.
9. 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.
10. Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med* 2009;7:40.
11. Lee JS, Park DA, Hong Y, Jo KW, Lee SW, Huh JW, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic antibiotics in COPD and/or chronic bronchitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:153-62.
12. Lee JS, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Lim SY, Kim TH, et al. Validation of the lower limit of normal diffusing capacity for detecting emphysema. *Respiration* 2011;81:287-93.
13. Yuan R, Hogg JC, Paré PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, et al. Prediction of the rate of decline in FEV(1) in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax* 2009;64:944-9.
14. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Response patterns to bronchodilator and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:12-8.
15. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Predictors of pulmonary function response to treatment with salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2011;26:379-85.

16. Foglio K, Carone M, Pagani M, Bianchi L, Jones PW, Ambrosino N. Physiological and symptom determinants of exercise performance in patients with chronic airway obstruction. *Respir Med* 2000;94:256-63.
17. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:742-50.
18. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
19. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a ciba guest symposium. *Thorax* 1959;14:286-99.
20. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
21. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129-37.
22. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
23. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
24. Lambert JA, Raju SV, Tang LP, McNicholas CM, Li Y, Courville CA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activation by roflumilast contributes to therapeutic benefit in chronic bronchitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:549-58.
25. Tarran R, Sabater JR, Clarke TC, Tan CD, Davies CM, Liu J, et al. Nonantibiotic macrolides prevent human neutrophil elastase-induced mucus stasis and airway surface liquid volume depletion. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;304:L746-56.
26. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
27. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
28. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
29. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297-304.
30. GINA-GOLD. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). 2015 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/>.
31. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
32. Chaney P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
33. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480-5.
34. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.
35. Price D, Ryan D, Burden A, Von Ziegenweidt J, Gould S, Freeman D, et al. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care. *Clin Transl Allergy* 2013;3:37.

36. Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2:55-64.
37. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
38. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:48-55.
39. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
40. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011;139:1410-8.
41. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012;18:1711-5.
42. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 2006;100:1742-52.
43. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010;104:542-9.
44. Coxson HO, Nasute Fauerbach PV, Storness-Bliss C, Müller NL, Cogswell S, Dillard DH, et al. Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2008;32:1443-50.
45. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986;89:370-3.
46. Sandhaus RA, Turino G, Stocks J, Strange C, Trapnell BC, Silverman EK, et al. Alpha1-Antitrypsin augmentation therapy for Pi\*MM heterozygotes: a cautionary note. *Chest* 2008;134:831-4.
47. Joos L, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Woods R, Paré PD, et al. Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers. *Thorax* 2003;58:703-7.
48. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 2007;132:1485-92.
49. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Kim TH, Huh JW, Jung H, et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2008;186:381-6.
50. Kim WJ, Sheen SS, Kim TH, Huh JW, Lee JH, Kim EK, et al. Association between CRHR1 polymorphism and improved lung function in response to inhaled corticosteroid in patients with COPD. *Respirology* 2009;14:260-3.
51. Kim WJ, Hersh CP, DeMeo DL, Reilly JJ, Silverman EK. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness. *Respir Med* 2009;103:552-7.
52. Kim WJ, Lim JH, Lee JS, Lee SD, Kim JH, Oh YM. Comprehensive analysis of transcriptome sequencing data in the lung tissues of COPD subjects. *Int J Genomics* 2015;2015:206937.
53. van den Berge M, Steiling K, Timens W, Hiemstra PS, Sterk PJ, Heijink IH, et al. Airway gene expression in COPD is dynamic with inhaled corticosteroid treatment and reflects biological pathways associated with disease activity. *Thorax* 2014;69:14-23.