

# 국내 천식 COPD 중복 증후군 코호트 구축과 특성연구

가톨릭대학교 여의도성모병원  
호흡기내과 윤형규



# 연구 배경 및 중요성

# 천식/COPD 중복 증후군(Asthma-COPD overlap syndrome; ACOS)

- 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군.
- 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 폐기종, 지속적인 기류제한을 함께 갖는 증후군

# ACOS 연구의 시작: 문제 제기.

- 임상현장에서 ACOS가 의심되는 환자를 자주 만나게 됨.  
→ 임상적 중요성에 비해 그간 ACOS에 대해 알려진 것이 많지 않고 연구가 되지 않아왔음.
- ACOS에 대한 관심과 연구가 많이 진행되고는 있으나 치료, 예후, 환자의 특성 등 거의 모든 부분이 밝혀져 있지 않음.
- ACOS에 대한 연구는 대부분 retrospective로 진행된 것들이 대부분이며 cohort 연구는 거의 없음.

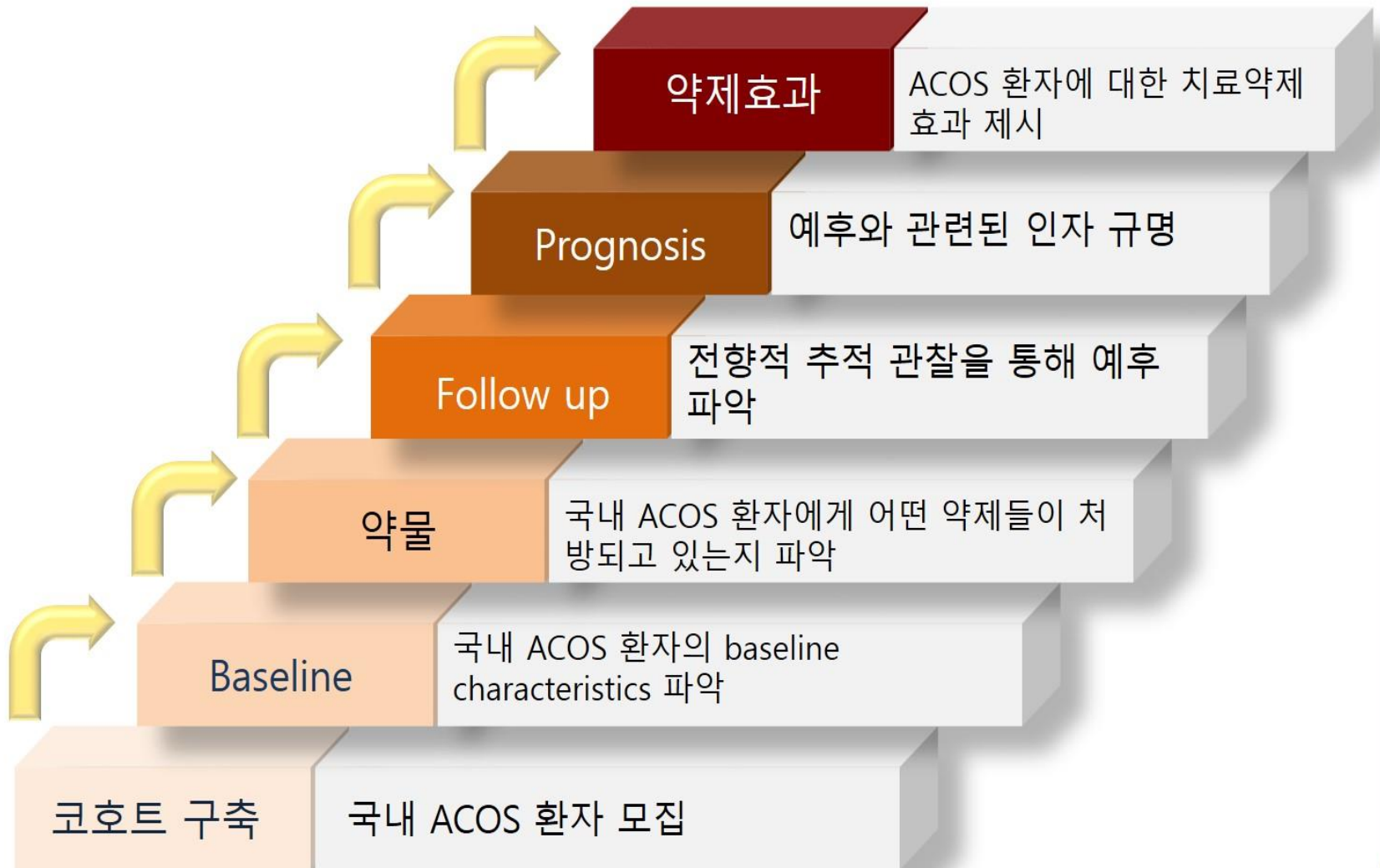
# 연구의 필요성.

- 실제 임상에서 흔히 마주치고 중요한 ACOS에 대해 연구가 필요함은 매우 저명한 사실임.
- 이런 unmet need를 해결하기 위해서는 연구 기반 조성이 매우 필요하고 그에 따라 국내 환자를 대상으로 ACOS 코호트를 구축하는 것은 매우 시급하고 중요함.

# 연구목표 (Specific Aims)

1. 국내 ACOS 환자를 모집하여 코호트 구축
2. 국내 ACOS 환자의 임상적 특징 파악
3. ACOS 정의 연구.
4. 전향적 추적 관찰을 통한 국내 ACOS 환자의 예후 파악
5. ACOS 환자의 예후와 관련된 인자 규명
6. ACOS 환자의 치료 효과 제시

# 국내 ACOS 코호트 구축 및 특성연구



# 연구 예상 성과

- ACOS 환자의 국내 현황을 파악
- 국내 ACOS환자의 발병 원인 및 빈도 분석
- 국내 ACOS 환자 진료 현황 파악
- ACOS 진단 기준 검증과 타당하고 임상 적용 가능한 진단 기준의 개발 및 유용성 검증
- ACOS 환자의 phenotype 분석과 새로운 분류체계 마련
- ACOS 환자의 phenotype에 따른 효과적인 치료법 개발
- 향후 ACOS 진료 지침 개발에 필요한 근거 창출

# 연구시작 전 장애물

- ACOS에 대한 여러 정의가 있으나 아직 정립된 기준은 없음.
  - 정의에 따라 유병율 차이가 많음.
- ➔ cohort 연구에 적용할 수 있는 모든 연구자들이 동의할 수 있는 ACOS의 정의는 무엇인가?

**Box 5-2b. Features that favor asthma or COPD\***

| <b>Favors asthma</b>   | <b>Favors COPD</b>  |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Onset before age 20 years   | <input type="checkbox"/> Onset after age 40 years   |
| <input type="checkbox"/> Variation in symptoms over minutes, hours or days<br><input type="checkbox"/> Symptoms worse during the night or early morning<br><input type="checkbox"/> Symptoms triggered by exercise, emotions including laughter, dust or exposure to allergens<br><input type="checkbox"/> Record of variable airflow limitation (spirometry, peak flow) | <input type="checkbox"/> Persistence of symptoms despite treatment<br><input type="checkbox"/> Good and bad days but always daily symptoms and exertional dyspnea<br><input type="checkbox"/> Chronic cough and sputum preceded onset of dyspnea, unrelated to triggers<br><input type="checkbox"/> Record of persistent airflow limitation (post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7) |
| <input type="checkbox"/> Lung function normal between symptoms   | <input type="checkbox"/> Lung function abnormal between symptoms  |
| <input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of asthma<br><input type="checkbox"/> Family history of asthma, and other allergic conditions (allergic rhinitis or eczema)   | <input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of COPD, chronic bronchitis or emphysema<br><input type="checkbox"/> Heavy exposure to a risk factor: tobacco smoke, biomass fuels   |
| <input type="checkbox"/> No worsening of symptoms over time. Symptoms vary either seasonally, or from year to year<br><input type="checkbox"/> May improve spontaneously or have an immediate response to BD or to ICS over weeks  | <input type="checkbox"/> Symptoms slowly worsening over time (progressive course over years)<br><input type="checkbox"/> Rapid-acting bronchodilator treatment provides only limited relief.  |
| <input type="checkbox"/> Normal  | <input type="checkbox"/> Severe hyperinflation  |

# Spanish defined ACOS

**Table 2.** Modified SEPAR definition of ACOS<sup>21</sup>

| Major criteria   | Minor criteria  |
|--|---|
| Previous history of asthma                               | IgE >100 IU or history of atopy   |
| Bronchodilator response to salbutamol of >15% and 400 mL | Bronchodilator response to salbutamol of >12% and 200 mL on at least 2 separate occasions or blood eosinophilia >5% |

Of patients with persistent airflow limitation, FEV<sub>1</sub>/FVC below lower limit of normal or 0.7, ACOS is considered if at least one major criterion or two minor criteria are met.

**Major : Previous history of asthma**

**BDR > 15% and 400ml**

**Minor : IgE > 100IU**

**or history of atopy.**

**BDR > 12% and 200ml at least 2 separate time**

**or blood eosinophilia > 5%**

**최소 one major or two minor criteria.**

# ATS round table ACOS

**Table 3.** Definition of ACOS from ATS Roundtable Discussions<sup>13</sup>

| Major criteria  | Minor criteria  |
|---|---|
| Persistent airflow limitation (post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.70$ or LLN) in individuals 40 years of age or older; LLN is preferred | Documented history of atopy or allergic rhinitis                            |
| At least 10 pack-years of tobacco smoking or equivalent indoor or outdoor air pollution exposure (e.g., biomass)                        | BDR of $FEV_1 \geq 200$ mL and 12% from baseline values on 2 or more visits |
| Documented history of asthma before 40 years of age or BDR of $>400$ mL in $FEV_1$  | Peripheral blood eosinophil count of $\geq 300$ cells/ $\mu$ L              |

To fulfill ACOS, the patient must have all three major criteria and at least one minor criterion.

**All Major + at least 1 minor**

# PLATINO defined ACOS

- **Criteria for COPD**

- : postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ratio <0.70**

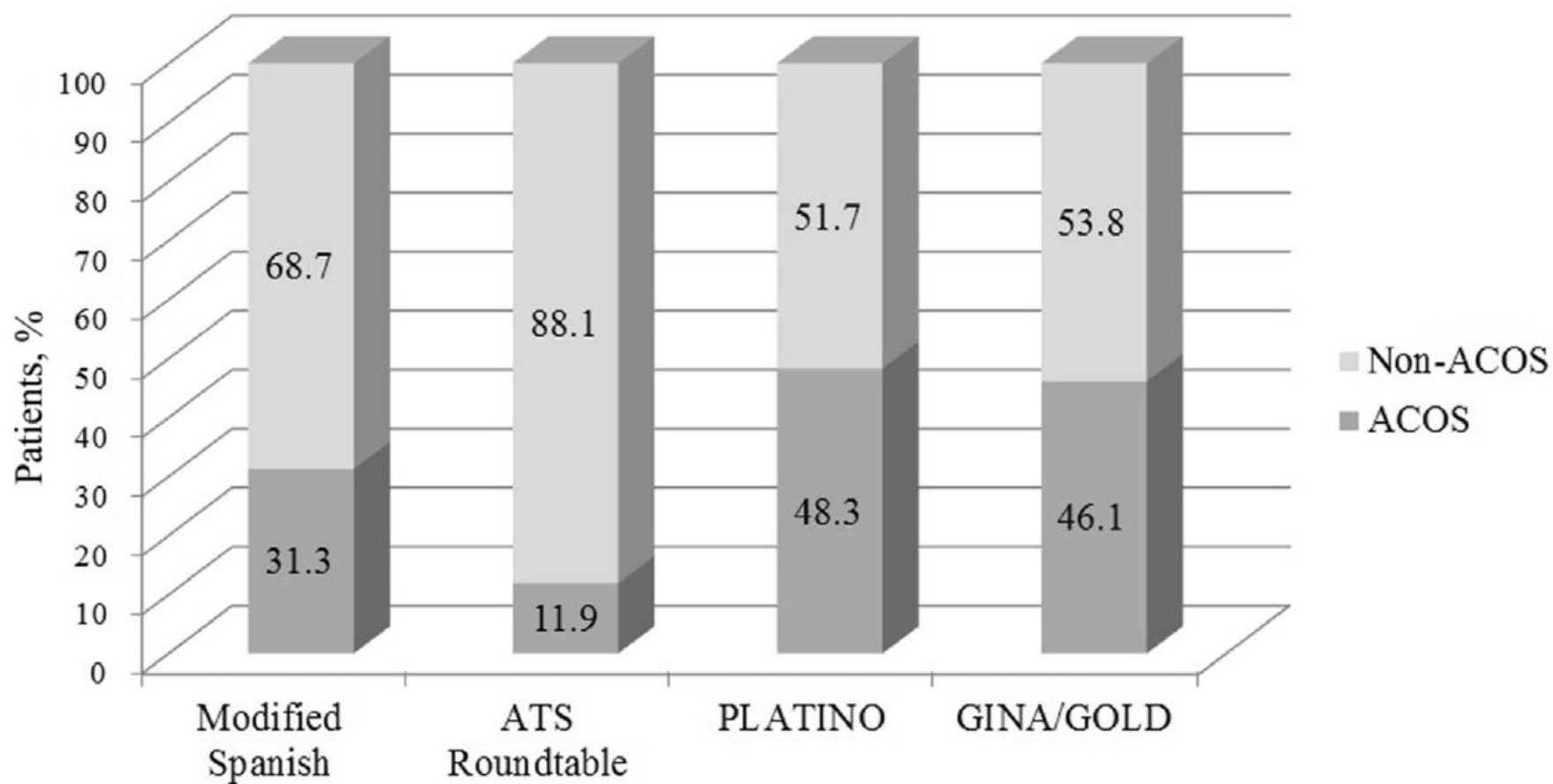
**AND**

- **Criteria for asthma**

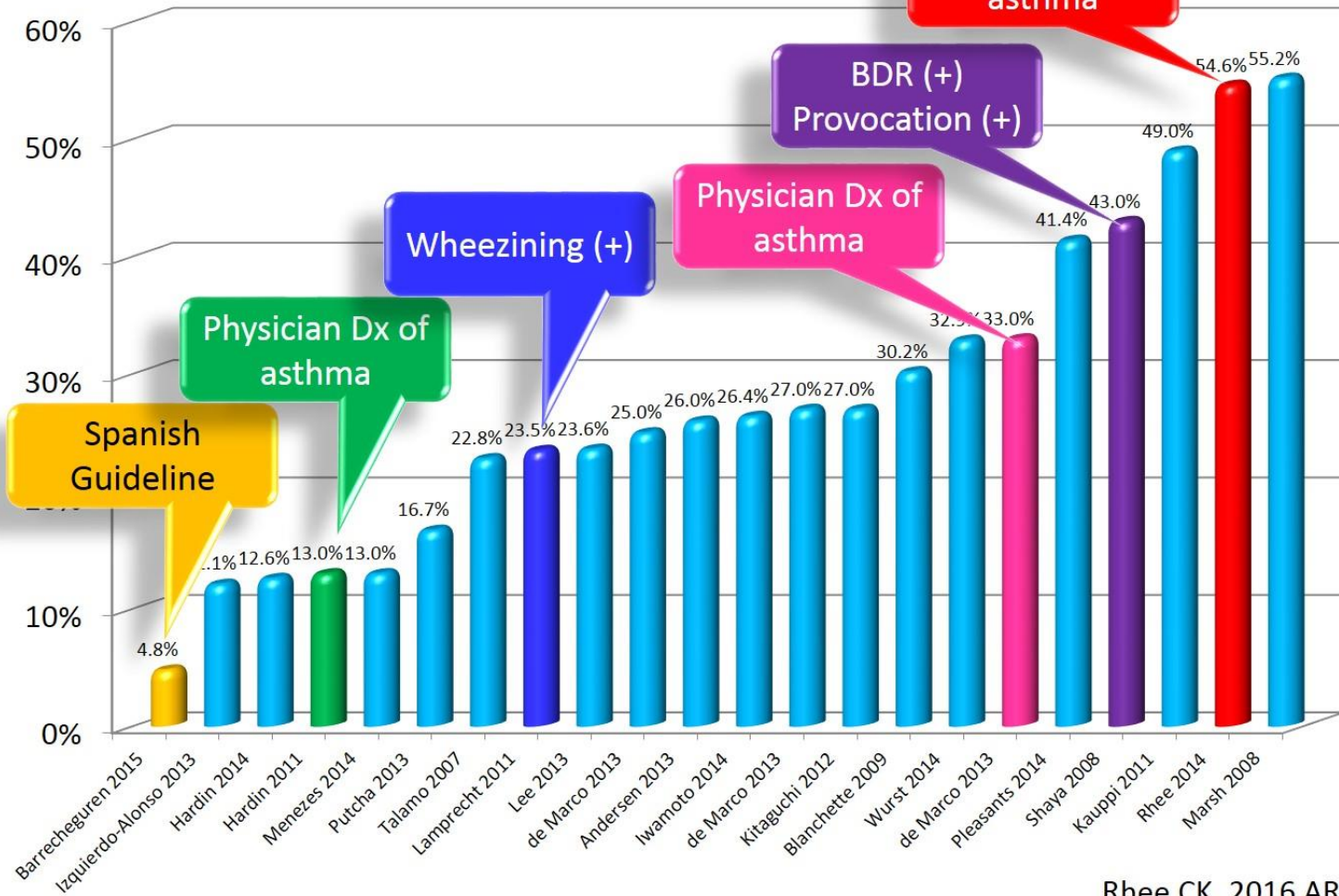
- : subjective wheezing in the last 12 months**

- + postBD FEV<sub>1</sub> or FVC of 200 mL and 12%**

- or history of diagnosed asthma**



# ACOS prevalence among patients with ICD10 code for asthma



Rhee CK, 2016 ARLF

# 1<sup>st</sup> Task : 연구에 맞는 ACOS 정의 확립.

- KOCOSS 입적 환자를 대상으로 3개의 ACOS definition을 validation.
- 연구 환자 : n = 681

| 기관명        |           |
|------------|-----------|
| 강남세브란스병원   | 아주대학교병원   |
| 강동경희대병원    | 여의도성모병원   |
| 강북삼성병원     | 영남대학교병원   |
| 건국대학교병원    | 원주기독병원    |
| 고대안암병원     | 의정부성모병원   |
| 부산대학교병원    | 이대목동병원    |
| 부천성모병원     | 한림대강남성심병원 |
| 서울대병원      | 한림대강동성심병원 |
| 서울대학교보라매병원 | 한림대춘천성심병원 |
| 서울성모병원     | 한림대성심병원   |
| 성바오로병원     | 한양대구리병원   |

방문일

2012-10-24



(YYYY-MM-DD)

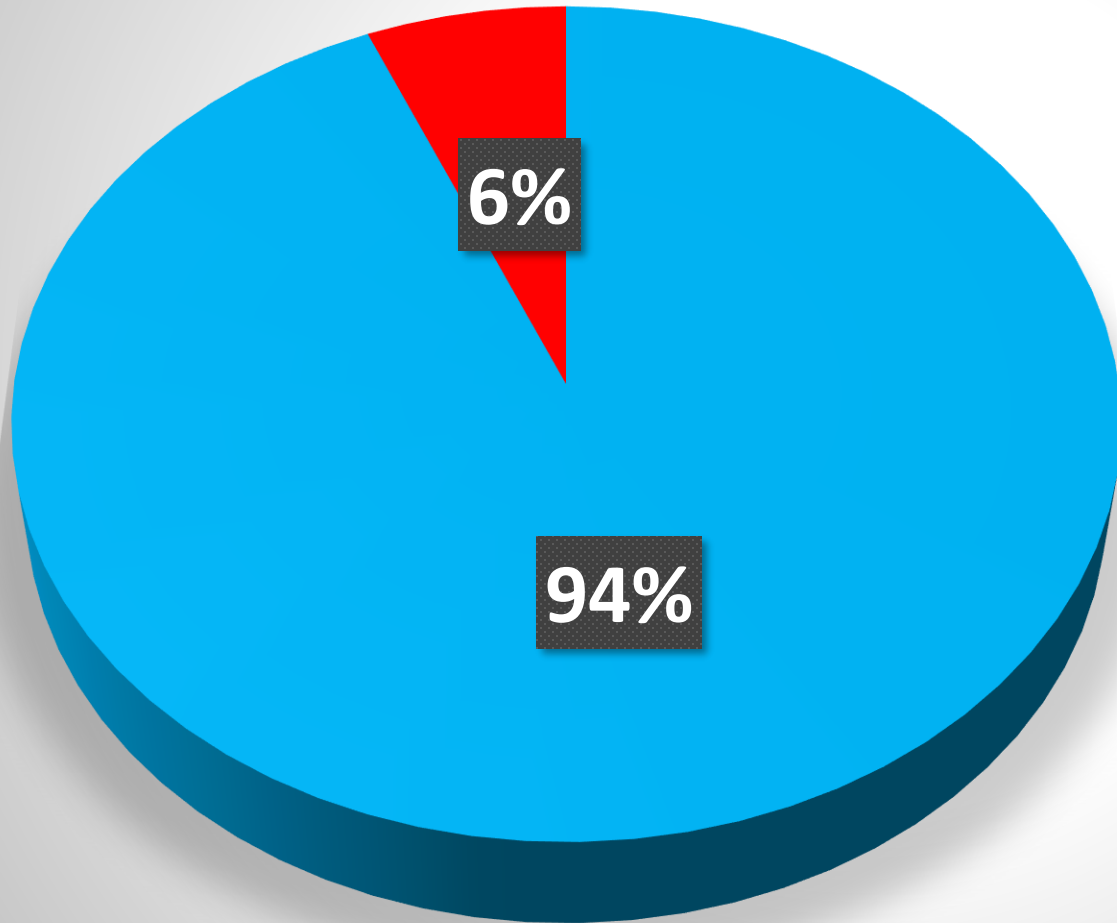
1. Physician diagnosis (담당 의사가 판단한 환자의 진단)  ACOS  COPD only
2. 환자가 40세 이전에 천식을 진단받은 적이 있습니까?  예  아니오
3. 환자가 과거에 알려지성 비염이나 아토피를 앓은 과거력이 있습니까?  예  아니오
4. 환자의 WBC   $\times 10^3/\mu\text{l}$ , eosinophil  %  
 채혈 당시 흡입하고 있는 흡입제  ICS 포함  ICS 포함하지 않음
5. 환자의 Ig E  kU/l  
 채혈 당시 흡입하고 있는 흡입제  ICS 포함  ICS 포함하지 않음
6. 기관지 확장제 사용 후 FEV1 > 15% and 400mL 증가 된 적이 있습니까?  예  아니오
7. 기관지 확장제 사용 후 FEV1 > 400mL 증가 된 적이 있습니까?  예  아니오
8. 기관지 확장제 사용 후 FEV1 > 12% and 200mL 증가 된 적이 적어도 2번 이상 있습니까?  예  아니오
9. ACOS진단을 위한 GINA/GOLD 진료지침 내용

|                     |  |   |
|---------------------|--|---|
| 호흡 증상의 발생 시기        | <input type="radio"/> 20세 이전 발생  | <input checked="" type="radio"/> 40세 이후 발생  |
| 호흡기 증상의 양상          | <input type="checkbox"/> 분,시,날에따라증상이달라짐<br><input type="checkbox"/> 밤이나 이른 아침에 증상이 악화됨<br><input type="checkbox"/> 운동, 감정, 병화, 알레르기항원에 대한 노출에 의해 증상 유발 | <input checked="" type="checkbox"/> 치료에도 불구하고 지속<br><input type="checkbox"/> 좋거나 나쁜 날이 있지만 항상 매일의 증상과 운동성 호흡곤란이 있음<br><input type="checkbox"/> 유발 인자에 관계없이 호흡 곤란 발생에 앞서 만성적 기침, 가래 있음 |
| 폐기능                 | <input type="radio"/> 가변적 기류제한 (폐활량, 최대호기량)  | <input checked="" type="radio"/> 지속적 기류제한 (기관지확장제 투여후 FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7)  |
| 증상 사이의 폐기능          | <input type="radio"/> 정상   | <input checked="" type="radio"/> 비정상  |
| 과거력/가족력             | <input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의한 천식 진단<br><input type="checkbox"/> 천식이나 다른 알레르기 질환 가족력  | <input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의한 COPD, 만성 기관지염, 혹은 폐기종 진단<br><input checked="" type="checkbox"/> 위험 인자에 심한 노출  |
| 경과                  | <input type="checkbox"/> 시간 경과에 따른 증상 악화 없음.<br>증상은 계절 혹은 해에 따라 가변적임<br><input type="checkbox"/> 저절로 호전되거나 기관지확장제나 흡입 스테로이드제에 대해 수주에 걸쳐 호전             | <input checked="" type="checkbox"/> 증상은 시간 경과에 따라 서서히 악화됨 (수 년에 걸쳐 진행)<br><input type="checkbox"/> 속효성 기관지확장제는 제한된 증상 호전만을 제공   |
| 흉부 X-선 사진           | <input checked="" type="radio"/> 정상  | <input type="radio"/> 심한 과팽창  |
| 7개 항목의 □ 표시 수 (0-7) | <input type="text" value="1"/>   | <input type="text" value="6"/>  |

# Spanish Major

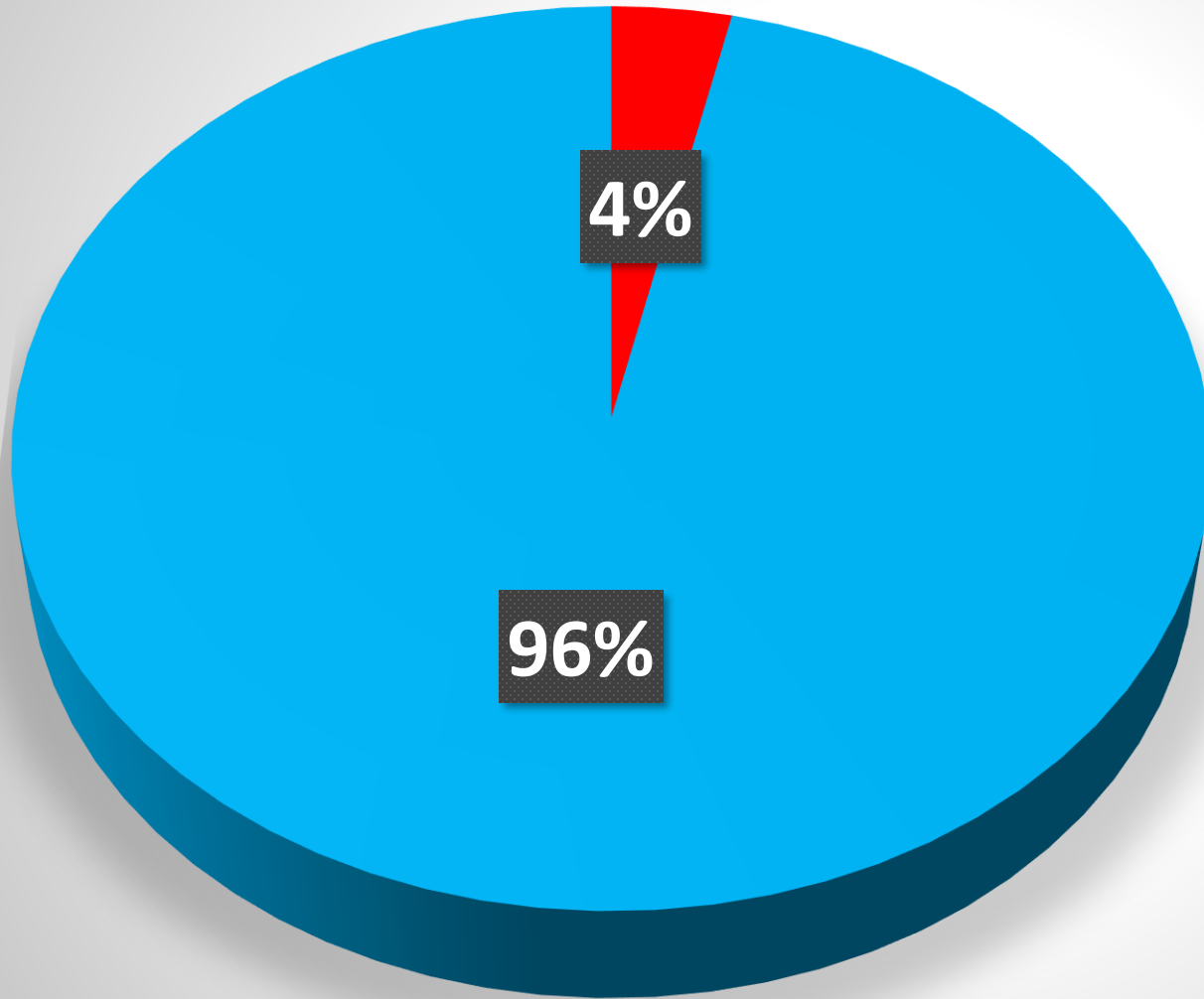
- **Previous history of asthma**
- **BDR > 15% and 400ml**

# 40세 이전 천식진단 유무



- 40세 이전 천식진단(-)
- 40세 이전 천식진단(+)

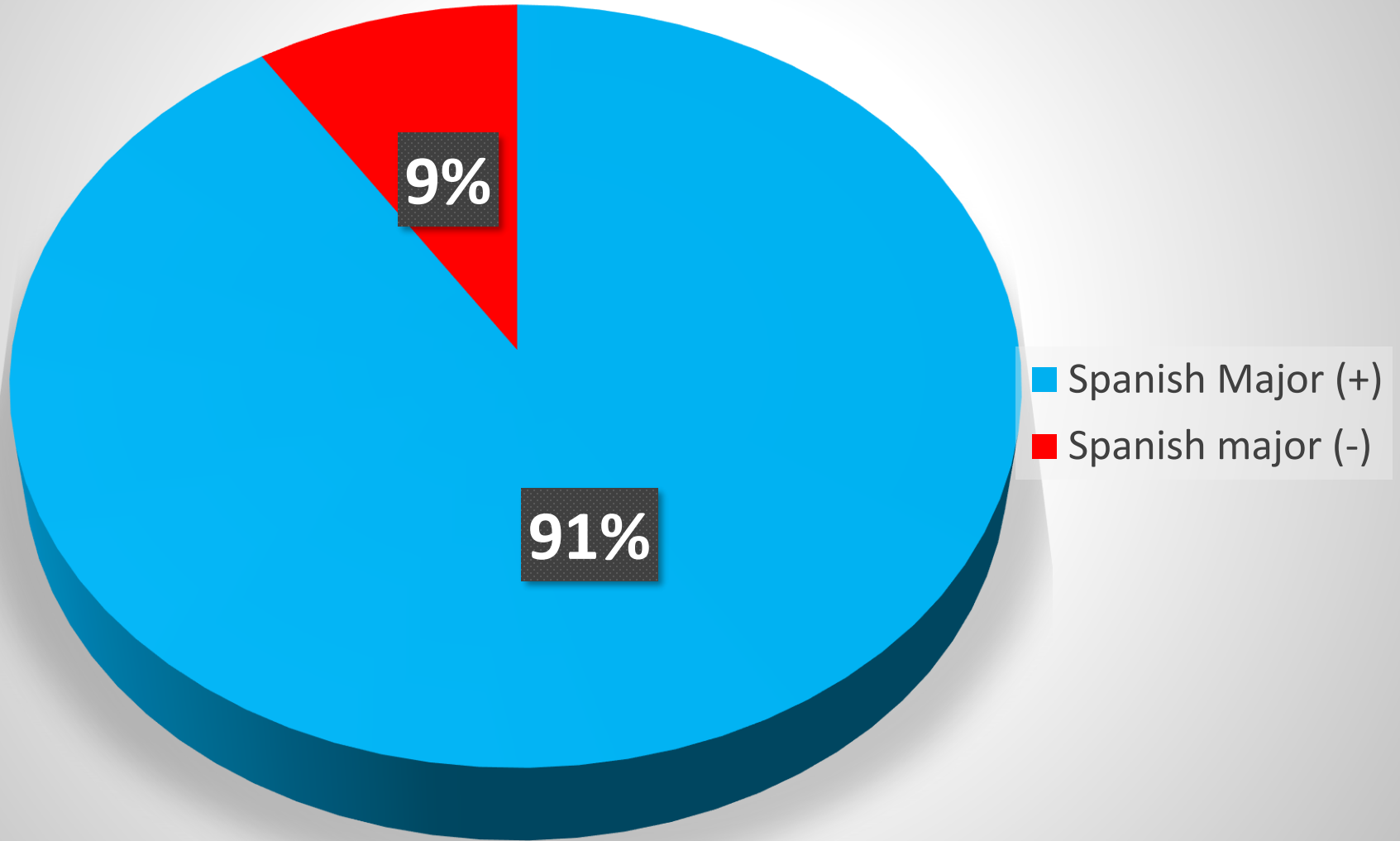
# BDR 15% & 400cc



■ BDR 15%&400cc (+)

■ BDR 15%&400cc (-)

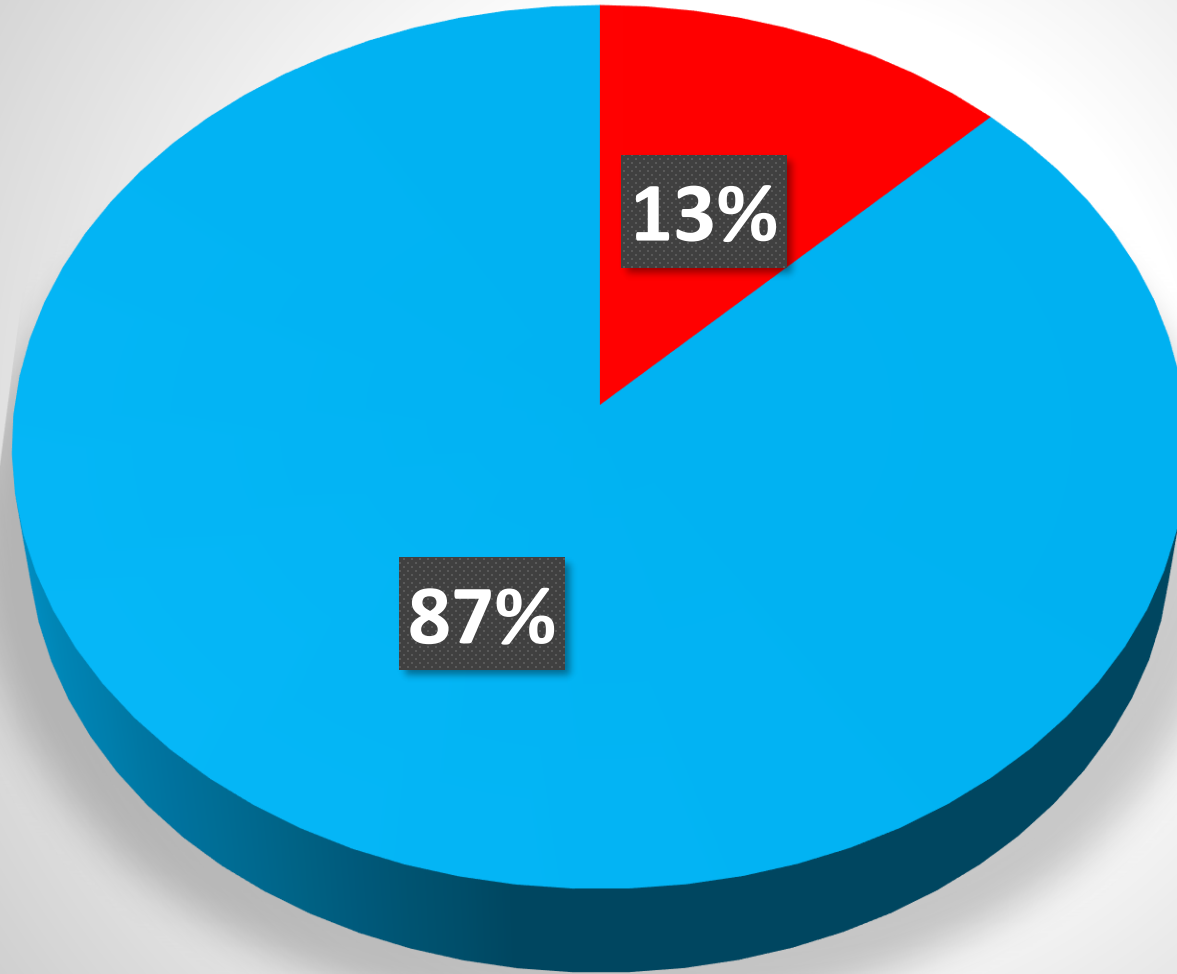
# Spanish Major



# Spanish minor

- **IgE > 100 or history of atopy (n = 159, 23.3%)**
- **BDR 12% & 200cc 2회이상 or blood eosinophil 5% 이상 (n = 108, 15.9%)**
- **둘다 만족: n = 38 (5.6%)**

# Spanish ACOS



- ACOS
- COPD only

# Don Sin Major

**Table 3. Definition of ACOS from ATS Roundtable Discussions<sup>13</sup>**

| Major criteria   |
|--|
| Persistent airflow limitation (post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> /FVC <0.70 or LLN) in individuals 40 years of age or older; LLN is preferred |
| At least 10 pack-years of tobacco smoking or equivalent indoor or outdoor air pollution exposure (e.g., biomass)                                 |
| Documented history of asthma before 40 years of age or BDR of >400 mL in FEV <sub>1</sub>  |

**n = 63 (9.3%)**

# Don Sin Minor

## Minor criteria

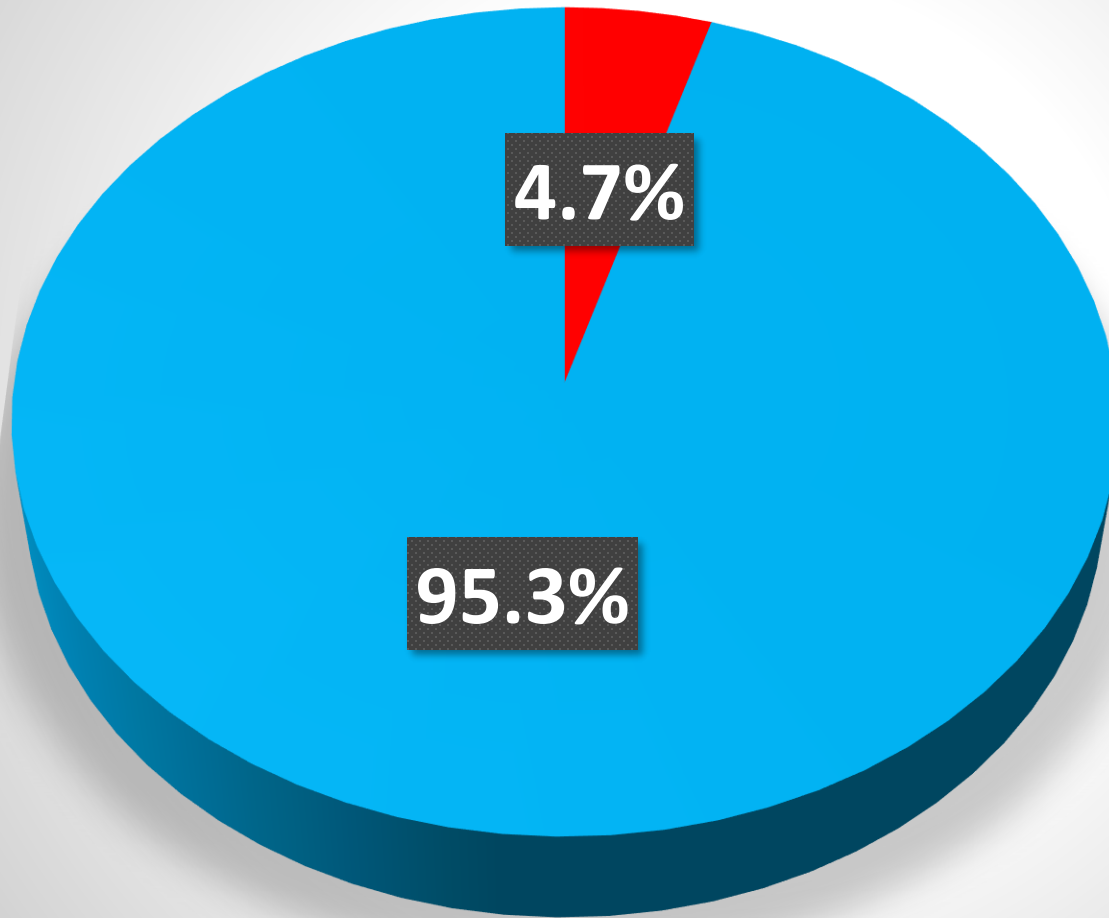
Documented history of atopy or allergic rhinitis

BDR of FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 200 mL and 12% from baseline values on 2 or more visits

Peripheral blood eosinophil count of  $\geq$ 300 cells/ $\mu$ L

**n = 179 (26.3%)**

# Don Sin ACOS



- ACOS
- COPD only

# 연구내용 및 방법 : 선정기준

1) 40세 이상

2) 흡연력 무관

3) 아래와 같은 ACOS 진단 기준을 만족하는 환자.

- 비가역적 기류 제한: 기관지 확장제 후  $FEV_1/FVC < 0.7$

- 다음 기준 중 어느 하나라도 만족하는 경우

i) BDR 또는 provocation test 양성

ii) 40세 이전 천식 진단 병력

iii) 호흡기내과 전문가가 판단 시 임상양상이 천식에 합당한 경우

# 연구내용 및 방법 : 연구과정

## - 제외기준

폐기능 검사에 적합하지 않거나 언어 소통에 부적합 환자

임산부

최근 3개월 이내의 심근경색증 또는 뇌졸중 환자

폐절제술

환자 등록에 동의하지 않은 경우

류마티스질환

암(전이성 고형암, 백혈병, 림프종 포함)

과민성 대장염

COPD외의 다른 질환 때문에 전신적 스테로이드를 최근 8주간 사용함

다른 질환 (예. 암, 심부전) 으로 예상 여명이 1년 미만인 자

# 연구내용 및 방법 : 연구과정

- 조사기간: 2017년 3월 1일 ~ 2019년 2월 28일
- 연구 design: 다기관, 전향적, 관찰연구
- 연구 참여 기관: 대한결핵 및 호흡기학회 회원을 중심으로 한 국내 전국 KOCOSS 참여 대학병원.
- **새롭게 참여하시는 병원 및 선생님 대환영!!!**

# 연구내용 및 방법 : 임상연구 방법

- 국내 전국 KOCOSS 참여 대학병원에서 **이미 등록된 COPD 환자 → ACOS 선정기준에 부합되는지 여부를 eCRF에 표시하여 기존 KOCOSS 환자 중 ACOS와 pure COPD를 구분하여 주시기 바랍니다.**
- 기존 환자 외 새롭게 등록되는 ACOS 환자 → KOCOSS 등록과 동일한 절차로 입력.
- 새로운 ACOS 환자는 자동적으로 KOCOSS cohort에 입적하게 되며 ACOS가 아닌 KOCOSS 환자는 대조군으로 이용한다.
- 등록된 ACOS 환자는 3년 동안 6개월 간격으로 CRF를 기록한다.

# 연구내용 및 방법 : 임상연구 방법

- ACOS의 정의와 환자 CRF에 필요한 항목은 본 환자 등록 사업에 참여를 희망하는 참여 연구자가 기존 연구를 참고하고 국내 현실을 반영할 수 있는 필수 항목을 선정 후 토론을 거쳐 최종 확정한다.

**→ 새롭게 제안되는 연구 주제는 추후 연구자 들의 동의를 거쳐 조사 항목에 추가.**

- 설문 항목은 환자의 기본 정보, 현재 증상, 치료 현황, 환자의 치료 순응도, 약제 사용 방법, 악화 빈도, 동반 질환, 흡연 직업력, 폐기능 검사를 통한 중증도 등의 기본 필수 항목과 환자의 병력에 따라 특정 위험 요소를 확인할 수 있는 선택 항목으로 구분하여 개발한다.

**→ 설문항목 등 기본 조사 항목은 KOCOSS와 동일하게 진행 예정.**

# 연구내용 및 방법 : 임상연구 방법

## - 피험자 수

: 전국 40여 개 대학병원 이상이 참여할 것으로 예상

- 한 병원 당 ACOS 환자 20명 이상을 목표로 새로 입적하도록 할 예정.
- 기존에 KOCOSS에 등록되어 있는 ACOS 환자를 ACOS 코호트에 포함시켜서 연구를 진행할 계획.

# [연구 수행 일정표]

- **2017년 3월~4월:** ACOS의 정의 확립, CRF의 필수 항목 및 선택 항목 개발
- **2017년 5월~6월:** 항목을 기록할 수 있는 Web-base CRF 개발
- **2017년 1월 ~ 2018년 12월:** 국내 ACOS 환자의 현황 분석 및 위험 요소의 영향에 대한 자료 수집 및 분석, 위험 요소 확인 및 위험 요소 별 예후 확인
- **2019년~:** 위 자료를 바탕으로 ACOS 코호트를 이용한 2차 사업 진행

# 결론 및 기대효과

- 만성 기도 질환 환자의 많은 환자 비율을 차지하고 있으나 아직 역학, 임상 경과, 예후, 치료에 대한 반응, 위험도 등에 대해 잘 알지 못하고 있는 질병군인 ACOS 환자에 대한 국내 현황 자료를 얻을 수 있을 것으로 보임.
- 임상에서 보다 쉽고 정확하게 이용할 수 있는 ACOS 진단기준을 만들 수 있을 것으로 기대된다.
- 국내 ACOS 환자의 흔한 원인 질환 및 빈도 분석
  - ➔외국과의 차이점 비교, ACOS 진단과 치료의 효율성 증진.

# 결론 및 기대효과

- ACOS 환자의 적절한 상태 평가 및 치료반응 평가
  - ➔ 치료만족도 상승
- 향후 ACOS 임상 연구 진행 시 사용될 객관적인 평가지표 확보
  - ➔ ACOS 연구 위한 인프라 구축.

# 꼭 부탁드립니다!!!

- KOCOSS에 등록된 모든 COPD 환자는 이번 연구에 제시된 진단기준에 따라 ACOS 환자인지 pure COPD 환자인지 eCRF에 반드시 표시하여 주시기 바랍니다.

→ 연구 내용은 현재 진행되는 KOCOSS 연구 내용과 같기 때문에 추가 조사항목은 없습니다.

- 각 병원 별로 새로운 ACOS 환자를 20명씩 등록하여 주시기 바랍니다.
- 현재 KOCOSS에 참여하고 있지 않은 병원도 새롭게 참여 하여 주시기 바랍니다.

감사합니다