

폐암의 위험인자로서의 폐쇄성 환기장애

경북대학교 의과대학 내과학교실¹⁾, 경북대학교 암연구소²⁾

김연재¹⁾, 박재용^{1,2)}, 채상철¹⁾, 원준희¹⁾, 김정석¹⁾, 김창호^{1,2)}, 정태훈^{1,2)}

= Abstract =

Obstructive Ventilatory Impairment as a Risk Factor of Lung Cancer

Yeon Jae Kim, M.D.,¹⁾ Jae Yong Park, M.D.,^{1),2)} Sang Cheol Chae, M.D.,¹⁾ Jun Hee Won, M.D.,¹⁾
Jeong Seok Kim, M.D.,¹⁾ Chang Ho Kim, M.D.,^{1,2)} and Tae Hoon Jung, M.D.^{1,2)}

*Department of Internal Medicine, School of Medicine¹⁾, Cancer Research Institute²⁾,
Kyungpook National University, Taegu, Korea*

Background : Cigarette smoking is closely related to both lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. The incidence of lung cancer is higher in patients with obstructive ventilatory impairment than in patients without obstructive ventilatory impairment regardless of smoking. So, obstructive ventilatory impairment is suspected as an independent risk factor of lung cancer.

Methods : For the evaluation of the role of obstructive ventilatory impairment as a risk factor of lung cancer, a total of 73 cases comprising 47 cases of malignant and 26 benign solitary pulmonary nodule were analyzed retrospectively. A comparative study of analysis of forced expiratory volume curves and frequencies of obstructive ventilatory impairment were made between cases with malignant and benign nodules.

Results : In comparison of vital capacity and parameters derived from forced expiratory volume curve between two groups, VC, FVC and FEV₁ were not significantly different, whereas FEV₁/FVC% and FEF 25-75% showed a significant decrease in the cases with malignant nodule. The frequency of obstructive ventilatory impairment determined by pulmonary function test was significantly higher in the cases with malignant nodule (23.4%) than in benign nodule (3.8%). When the risk for lung cancer was examined by the presence or absence of obstructive ventilatory impairment using the logistic regression analysis, the unadjusted relative risk for the lung cancer of obstructive ventilatory impairment was 17.17. When the effect of smoking and age were considered, the relative risk was to 8.13.

Conclusion : These findings suggest that an obstructive ventilatory impairment is a risk factor of lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 746-753)

Key words : Obstructive ventilatory impairment, Risk factor, Lung cancer.

서 론

폐암은 흡연인구의 증가와 대기오염 등으로 인해 우리나라에서도 급격히 증가하여 폐암의 발생빈도는 남자의 경우 위암에 이어 제 2위, 여자의 경우 자궁암, 위암, 유방암, 대장암에 이어 제 5위이며, 폐암으로 인한 사망은 암으로 인한 사망 가운데 남녀 모두 3위를 차지하게 되었다^{1,2)}. 그리고 이러한 폐암의 발생빈도 및 폐암으로 인한 사망의 증가는 우리나라의 흡연실태로 보아 다음 세기에도 상당기간 지속될 것으로 예상된다^{3,4)}.

폐암의 5년 생존율은 1970년대 후반의 8-9%에서 최근의 13-14%로 새로운 치료방법에 대한 지속적인 연구에도 불구하고 지난 20여년간 3-4%의 증가에 불과하다⁵⁾. 이와같은 폐암의 낮은 5년 생존율은 대부분의 폐암환자들이 근치적 절제술이 불가능한 진행된 상태에서 진단되기 때문이며, 따라서 폐암으로 인한 사망율을 감소시키기 위해서는 금연운동을 통하여 폐암의 발생을 줄이는 1차적인 예방과 아울러 조기진단이 필수적이다.

1960년대 후반부터 1970년대 초에 걸쳐 미국 국립 암센터, Mayo Clinic 등의 몇몇 기관에서 45세 남성 흡연자를 대상으로 흉부 X-선 촬영과 객담세포진 검사를 정기적으로 시행하여 폐암을 조기에 진단함으로써 예후를 개선시키려는 시도가 있었으나, 이러한 선별검사로 폐암의 사망율이 감소되지 않았다^{6,7)}. 이와 같이 선별검사로 폐암의 사망율이 감소되지 않은 주된 이유는 검진군에서 발견된 폐암 가운데 제 3기가 45%로 진행된 폐암이 약 50%를 차지하였다는 점에서 알 수 있듯이 객담세포진 검사와 흉부 X-선 촬영으로 폐암을 조기에 발견하는데 한계가 있다는 점이다. 따라서 폐암을 조기에 진단하여 사망율을 감소시키기 위해서는 폐암을 조기에 발견할 수 있는 보다 예민한 진단방법이 필요하며, 폐암의 발생율이 높은 고위험군을 세분화하여 위험도에 따른 선별검사의 강도를 결정할 필요가 있다.

일반적으로 폐암의 고위험군은 40-45세 이상으로 흡연력이 30년인 이상인 대량 흡연자(heavy smok-

er)로 정의되는데^{6,7)}, 최근의 여러보고들에 의하면 흡연자들 가운데 폐쇄성 환기장애가 있는 경우에는 폐암의 발생율이 특히 높을 뿐 아니라^{8,9)}, 비흡연가에 있어서도 폐쇄성 환기장애가 있는 경우에는 환기장애가 없는 경우에 비해 폐암의 발생율이 상대적으로 높으며, 따라서 폐쇄성 환기장애가 폐암의 독립된 위험인자로 간주되어야 한다고 한다¹⁰⁻¹³⁾.

저자들은 폐암의 고위험군을 세분화하기 위한 노력의 일환으로 폐기능에 영향이 적은 말초형 결절이나 종괴가 있었던 남자 환자에서 악성으로 진단된 군과 양성으로 진단된 군사이에 폐기능을 비교하여 폐쇄성 환기장애가 폐암의 위험인자로서 작용하는지를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 1997년 5월까지 경북대학교병원 호흡기내과에 내원한 환자 가운데 말초형 결절 혹은 종괴가 있었던 남자 환자에서 폐암으로 진단된 47예 폐암군과 양성 질환으로 진단되었던 26예의 양성군을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 말초형 결절 혹은 종괴의 선정기준

흉부 X-선상에서 모양이 원형 또는 타원형이며 주위 조직과의 경계가 분명하고 그 크기가 6.0cm 미만이고 주위의 폐음영이 정상인 것으로 하였다. 크기의 측정 은 흉부 전산화단층촬영 사진 및 흉부-X선 사진에 나타나는 최대직경으로 하였고 진단은 전산화단층촬영 유도하 경피침생검, 경기관지폐생검 혹은 개흉폐생검으로 하였다.

2) 폐기능측정

폐기능검사방법은 미국회사제 Sensor Medics 2200 Pulmonary Function Laboratory를 사용하여 피검

Table 1. Physical and clinical characteristics between patients with malignant and benign nodules.

		Malignant (N=47)	Benign (N=26)
Age,	(years)	61.57 ± 9.41	50.46 ± 9.61*
Height,	(cm)	166.14 ± 4.78	168.84 ± 5.84
Weight,	(kg)	58.96 ± 8.47	61.80 ± 7.05
Smoking,	(pack-years)	32.04 ± 19.21	23.84 ± 15.25
Size of nodules,	(cm)	4.06 ± 1.18	2.40 ± 0.66*

* p<0.05.

Table 2. Comparisons of parameters derived from forced expiratory flow volume curves between patients with malignant and benign nodules.

Parameters		Malignant (N=47)	Benign (N=26)
VC,	(%pred.)	91.57 ± 17.57	94.11 ± 14.46
FVC,	(%pred.)	91.53 ± 18.08	95.53 ± 15.43
FEV ₁ ,	(%pred.)	87.98 ± 28.81	95.61 ± 18.32
FEV ₁ /FVC%,	(%)	65.87 ± 14.02	75.30 ± 8.00**
FEF25-75%,	(%pred.)	52.49 ± 26.08	74.31 ± 28.83**

Values are mean ± S.D.. VC=vital capacity, FVC=forced vital capacity

FEV₁=forced expiratory volume in one second

FEV₁/FVC%=percentage forced expiratory volume in one second

FEF25-75%=maximal mid-expiratory flow, ** p<0.01.

자로 하여금 식후 2시간이상이 지난 뒤 최소한 30분간의 안정을 시킨다음 좌위에서 실내공기를 최대한으로 전폐기량(TLC)수준까지 흡입시킨 다음, 되도록 빨리, 그리고 최대한으로 잔기량수준까지 완전히 호출시키면서 노력성호기곡선(forced expiratory volume curve)을 3회 반복 기록하여, 그 가운데서 피검자의 협조가 가장 잘된 곡선에서 노력성폐활량(FVC), 노력성폐활량의 1초치(FEV₁) 및 최대중간호기류량(FEF 25-75%)를 구하였다. 환기장애와 폐암과의 관계를 조사하기 위하여 대상환자들을 폐기능 검사성적에 따라 폐쇄성환기장애, 제한성환기장애 및 정상으로 분류하였는데 FEV₁이 추정정상치의 70% 이하이고 FEV₁/FVC%가 70% 이하인 경우를 폐쇄성환기장애로, FVC가 추정정상치의 80% 이하이

고 FEV₁/FVC%가 70% 이상인 경우를 제한성환기장애로 분류하였으며, FVC가 추정정상치의 80% 이상이고 FEV₁/FVC%가 70% 이상인 경우를 정상으로 하였다.

3) 통계처리

악성과 양성폐결절사이의 차이는 student's t-test로, 환기장애와 폐암과의 관계는 Chi-square법 및 logistic 회귀분석을 하였다.

결 과

폐암군과 양성군의 연령, 키, 몸무게, 흡연력 및 종괴의 크기는 Table 1과 같다. 평균연령은 폐암군과 양

Table 3. Frequencies of malignancy according to types of ventilatory impairment.

	Obstructive	Restrictive	Normal
Malignant	11/47(23.4)*	5/47(10.6)	31/47(66.0)
Benign	1/26(3.8)	2/26(7.7)	23/26(88.5)

Values in parentheses are percentages.

Normal=FVC>80%pred. and FEV₁/FVC% >70%,

Obstructive=FEV₁<70%pred. and FEV₁/FVC%<70%, Restrictive=FVC<80%pred. and FEV₁/FVC%>70%. * p<0.05, Chi-Square Test.

Table 4. Relative risk of obstructive ventilatory impairment and size of nodule according to the adjustment of correlated variables.

Correlated variables	Obstructive	Size
	17.17*	6.56***
Smoking	14.70*	6.91***
Age	8.42	5.45***
Age & Smoking	8.13	5.68***

*p<0.05, ***p<0.001, Logistic regression analysis.

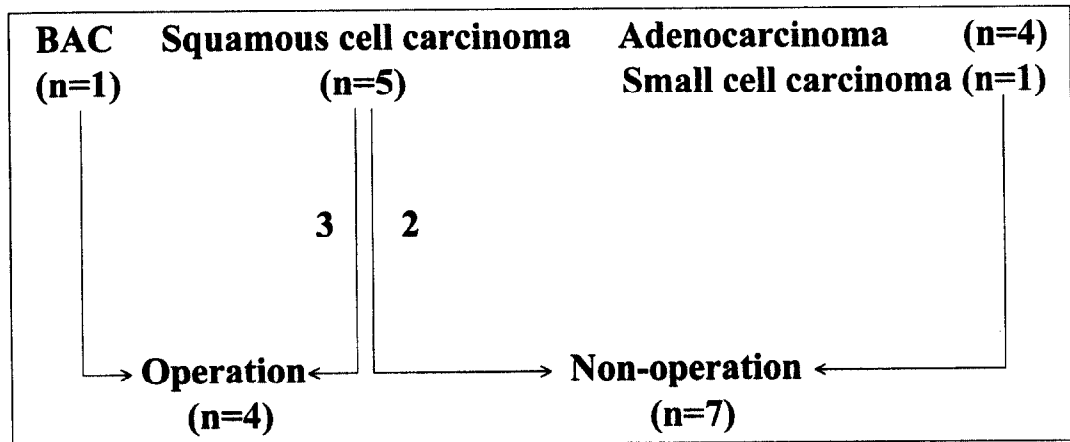


Fig. 1. The management of 11 patients with obstructive ventilatory impairment. (BAC= bronchioloalveolar carcinoma)

성군에서 각각 61.6세와 52.5세로 폐암군에서 유의하게 많았으며 ($p<0.05$), 키와 몸무게는 양군에서 유의한 차이가 없었다. 흡연력은 폐암군에서 32.0 ± 19.21 , 양성군에서 23.8 ± 15.25 인년으로 폐암군에서 많은 경향이있으며 결절의 크기는 폐암군에서 $4.1 \pm 1.$

18mm로 양성군의 2.4 ± 0.66 cm보다 유의하게 컸다($p<0.05$).

폐암군과 양성군의 노력성호기곡선에서 구한 지표들의 성적은 Table 2와 같다. VC, FVC 및 FEV₁은 폐암군과 양성군에서 유의한 차이는 없었으나 폐암

군에서 작은 경향이 있었으며, FEV₁/FVC%는 폐암군은 65.9±14.02%로 양성군의 75.3±8.00%보다 유의하게 낮았다(p<0.01). 세소기도의 병변을 반영하는 FEF 25-75%는 폐암 및 양성군에서 각각 추정정상치의 52.5±26.08%와 74.3±28.83%으로 폐암군에서 유의하게 낮았다(p<0.01).

폐암군과 양성군에서 환기장애의 빈도는 Table 3과 같다. 폐암군에서 폐쇄성환기장애가 있는 경우는 23.4%으로 양성군의 3.8%에 비해 유의하게 많았으며(p<0.05), 제한성환기장애의 빈도는 악성 및 양성군에서 유의한 차이가 없었다.

폐쇄성환기장애 유무와 종괴 크기에 따른 폐암의 상대적 위험도(relative risk)는 Table 4와 같다.

종괴의 크기는 연령 및 흡연력에 관계없이 폐암의 상대적 위험도가 5.45에서 6.91로 유의하게 높았으며(p<0.001), 폐쇄성환기장애가 있는 경우 폐암의 상대적 위험도는 나이와 흡연력을 보정하지 않은 상태에서는 17.17, 흡연력을 고려하면 14.70, 나이와 흡연력을 고려하면 8.13이었다.

폐쇄성환기장애가 있었던 11예는 편평상피세포암 5예, 선암 4예, 그리고 기관지폐포암 및 소세포암이 각각 1예였으며(Fig. 1), 이들 가운데 편평상피세포암 3예와 기관지폐포암 1예에서 근치적절제술을 시행하였다.

고 찰

암의 발생과 암으로 인한 사망을 감소시키기 위한 암의 관리는 암의 발생을 예방하고자 하는 1차 예방과 조기진단과 화학적예방(chemoprevention)을 중심으로 한 2차 예방으로 구분할 수 있다. 1차 예방은 개인의 생활습관의 변화를 초래해야 할 뿐 아니라 많은 사람들은 이미 발암물질에 상당기간 노출되어 있어 한계가 있으며, 암으로 인한 사망을 가장 빠르고 가장 크게 이룰 수 있는 방법은 암에 대한 조기진단이다.

선별검사의 일반적인 의미는 질환을 가진 모든 환자를 가려내는 것이지만 악성종양을 대상으로 할 경우에

는 질환의 특성상 조기진단이라는 내용이 포함되어져야만 하며, 검사를 시행하는 동기와 목적면에서 선별검사와 조기진단을 구분할 필요는 없다¹⁴⁾. 그러나 많은 인원들을 대상으로 무작위적으로 시행되는 집단검진에서는 값비싼 검사법을 정밀하다고 해서 모두 적용할 수는 없으며, 따라서 위험군을 보다 세분화하여 고해상전산화단층촬영과 같은 고가의 검사가 비교적 유용성이 높은 고위험군을 결정할 필요가 있다.

Davis⁹⁾는 만성 폐쇄성폐질환 환자 835명을 평균 4.3년간 추적관찰 한 결과 이들 가운데 42명에서 폐암이 발생하였는데 이러한 폐암 발생율은 흡연자나 만성기관지염 환자에서 보고된 폐암 발생율^{8,15)}에 비해 4-5배 높았다고 하였다. Skillrud 등¹¹⁾도 폐쇄성환기장애가 있는 113명과 나이, 성, 연령, 흡연력 및 직업 등을 일치시킨 대조군 113명을 10년간 추적관찰 하였는데 폐쇄성환기장애가 있는 군의 폐암발생율은 8.8%, 그리고 대조군은 2.0%로 폐쇄성환기장애가 있는 경우 대조군에 비해 폐암발생율이 4배 이상 높으며, 따라서 폐쇄성환기장애가 폐암의 위험인자라고 하였다. Nomura 등¹³⁾도 FEV₁의 추정정상치의 백분율이 84.5% 미만인 군에서 추정정상치의 백분율이 103.5% 이상인 군에 비해 폐암에 대한 상대적위험율이 2.1로 폐기능의 저하가 폐암의 위험인자가 될 수 있다고 하였다. 즉 이들은 폐쇄성폐질환의 지표로서의 폐기능이 폐암의 독립된 위험인자로 유용함을 시사하였다.

Tockman 등¹²⁾은 Intermittent Positive Pressure Breathing Trial에 참여하고 있는 667명의 만성 폐쇄성폐질환 환자들과 미국 NCI의 Early Lung Cancer Detection Program 일환으로 Johns Hopkins Lung Project에 참여하고 있는 3,728명의 백인 남자 자원자들의 연구에서 폐암발생에 대한 폐쇄성환기장애의 odds ratio는 흡연력과 나이를 고려하지 않은 경우 6.43, 흡연력을 고려하면 6.07, 그리고 흡연력과 나이를 고려하면 4.88로 폐쇄성 환기장애가 없는 정상군보다 유의하게 높았으며, 기류폐쇄의 정도가 심할수록 폐암발생의 위험도가 유의하게 높았다고 하

였다. 그리고 이들은 흡연자의 경우 폐암발생에 대한 폐쇄성환기장애의 odds ratio가 6.44로 연령과 흡연력의 상대적위험도 2.79와 3.10보다도 높았다고 하였다. 저자들의 성적에서도 악성군에서 양성군에 비해 세소기도병변을 시사하는 FEF25-75%와 기류폐쇄를 반영하는 FEV₁/FVC%가 유의하게 감소하였고 FEV₁도 악성군에서 낮은 경향이 있었으며, 폐쇄성환기장애가 있는 경우는 악성군 23.4%,와 양성군 3.8%으로 악성군에서 유의하게 많았다. 그리고 폐암 발생에 대한 폐쇄성환기장애의 상대적 위험도는 17.17로 유의하게 높았으며, 연령과 흡연력을 보정한 후에도 8.13으로 높았다. 이와같은 본 연구의 결과는 폐기능에 영향이 적은 말초형폐결절 환자들을 대상으로 하였기 때문에 노력성호기곡선에서 구한 계측치들의 감소나 폐쇄성환기장애가 폐암의 발생과 관계가 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

Skillrud 등¹¹⁾ 만성 폐쇄성폐질환 환자에서 폐암의 발생율이 높은 것은 만성 폐쇄성폐질환이 있는 경우 폐기능의 저하와 동반된 조직손상으로 기도청소능이 감소됨에 따라 흡입된 발암성물질들의 폐내축적이 증가하고 이로 인해 기관지점막이 발암성물질들에 장기간 노출되기 때문이라고 하였다. 그러나 Tockman 등¹²⁾은 Skillrud 등¹¹⁾의 가설은 기류폐쇄가 폐암의 발생에 앞서 선행되어야 하는데, 흡연을 시작하고 적어도 15-20년 후 폐암과 만성 폐쇄성폐질환이 발생하는 긴 잠복기가 필요한 점으로 보아 폐암과 폐쇄성폐질환이 비슷한 시기에 발생함을 시사한다고 하였다. 따라서 이들은 만성 폐쇄성폐질환과 폐암의 발생에 공통적으로 관여하는 요인이 있으며 이러한 요인으로 oxygen free radical을 제시하였다. 즉 담배연기에 존재하거나 담배연기에 의해 자극된 폐포대식세포 등에 의해 유리된 superoxide radicals과 oxygen free radicals 등과 같은 산화성 물질들은 1-antitrypsin의 구조를 변형시키거나 myeloperoxidase와 결합하여 1-antitrypsin의 비활성화를 유도하므로써 elastase-antielastase의 불균형을 초래하여 조직의 파괴와 폐기종을 유발한다¹⁶⁻¹⁸⁾. 한편 담배연기내에

존재하는 oxidant들은 발암성 전구물질의 대사과정에 작용하여 최종 발암성물질을 형성한다¹⁹⁾. 그러므로 담배연기내에 존재하는 oxidant가 만성폐쇄성폐질환과 폐암의 발생에 모두 관여한다는 것이다.

만성 폐쇄성폐질환 환자에서 발생한 폐암은 만성 폐쇄성폐질환에서 동반될 수 있는 방사선학적인 이상소견으로 인해 폐암의 진단이 늦어질 수 있고, 동반된 폐기능의 저하로 적절한 치료를 받지 못하는 경우가 많아 일반적으로 예후가 불량하다⁹⁾. 저자들의 예에서도 11명의 악성환자 가운데 5명이 편평상피세포암, 4명이 선암, 그리고 기관지폐포암 및 소세포폐암이 각각 1예였는데 폐기능의 감소와 전신상태가 불량하여 근치적절제술을 시행한 환자는 4명에 불과하였다.

요 약

연구배경 :

폐암과 만성폐쇄성 폐질환은 모두 흡연과 밀접한 관계가 있다. 최근의 보고들에 의하면 흡연자들 가운데 폐쇄성 환기장애가 있는 경우 폐암의 발생율이 높을 뿐 아니라, 비흡연가에 있어서도 폐쇄성 환기장애가 있는 경우 환기장애가 없는 경우에 비해 폐암의 발생율이 상대적으로 높기 때문에 폐쇄성 환기장애가 폐암 발생의 독립된 위험인자로 간주되어야 한다고 한다.

방 법 :

저자들은 폐기능에 영향이 적은 말초형 종괴 혹은 폐결절이 있었던 남자환자에서 악성으로 진단된 47예와 양성으로 진단된 26예의 폐기능 검사성적을 비교하여 폐암의 위험인자로서 폐쇄성환기장애의 역할을 조사하였다.

결 과 :

나이는 폐암군과 양성군에서 각각 61.6±9.40세와 52.5±9.60세로 폐암군에서 유의하게 많았고(p<0.05), 흡연력은 폐암군에서 32.0±19.21, 양성군에서 23.8±15.25인년으로 폐암군에서 많은 경향이 있었으며 결절의 크기는 폐암군에서 4.1±1.18cm로 양성군의 2.4±0.66cm 보다 유의하게 컸다(p<0.05).

노력성호기곡선에서 구한 지표들 가운데 VC, FVC 및 FEV₁은 폐암군에서 유의한 차이는 없었다. FEV₁/FVC%는 폐암군에서 65.9±14.02%로 양성군의 75.3±8.00%보다 유의하게 낮았으며(p<0.01), FEF 25-75%는 폐암 및 양성군에서 각각 52.5±26.08%, 74.3±28.83%로 폐암군에서 유의하게 감소하였다(p<0.01).

폐암군에서 폐쇄성환기장애가 있는 경우가 23.4%로 양성군의 3.8%에 비해 폐암군에서 폐쇄성환기장애가 유의하게 많았다(p<0.05). 나이와 흡연력을 고려하지 않은 상태에서 폐암에 대한 폐쇄성환기장애의 odds ratio는 17.17이었으며, 나이와 흡연력을 고려하면 8.13이었다.

결 론 :

이상의 결과로 폐쇄성환기장애는 폐암의 위험인자로 생각되며, 흡연가 가운데 폐쇄성환기장애가 동반된 경우에는 폐암의 조기진단을 위한 보다 적극적인 검사가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 보건복지부. 한국인 암등록 조사자료 분석보고서(1993.1.1-1993.12.31), 1995
2. 통계청. 사망원인통계인보, 1994
3. 보건복지부, 대한결핵협회: 전국흡연실태조사 성적. 제6차 전국결핵실태조사, 1990
4. 오희철, 이강희, 이상욱, 김희옥. 폐암 발생의 역학적특성: 강화암등록사업. 제24회 대한 암학회 학술대회 초록집 30: 60, 1998
5. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. CA 45: 8-30, 1995
6. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The national cancer institute cooperative early lung cancer detection program. Am Rev Respir Dis 130: 545, 1984
7. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, Uhlenhopp

- MA. Early lung cancer detection: Results of the initial(prevalence) radiologic and cytologic screening in Mayo Clinic study. Am Rev Respir Dis 130: 561, 1984
8. Rimington J. Smoking, Chronic Bronchitis, and Lung Cancer. Br Med J 2: 373, 1971
9. Davis AL. Bronchogenic Carcinoma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA 235: 621, 1976
10. Cohen BH, Diamond EL, Graves CG, Kreiss P, Levy DA, Menkes HA, Permutt S, Quaskey S, Tockman MS. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2: 523, 1977
11. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 105: 503, 1986
12. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. The intermittent positive pressure breathing trial group and the Johns Hopkins lung project for the early detection of lung cancer: airways obstruction and the risks for lung cancer. Ann Intern Med 106: 512, 1987
13. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Marcus EB, Buist S. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. Am Rev Respir Dis 144: 307, 1991
14. Hulka BS. Screening of cancer: lessons learned. J Occup Med 28: 687, 1986
15. Boucot KR, Cooper DA, Weiss W, Carnahan WJ. Cigarettes, cough, and cancer of the lung. JAMA 196: 985, 1966
16. Carp H, Janoff A. Possible mechanisms of emphysema in smokers: in vitro suppression of serum-elastase inhibitory capacity by fresh cigarette smoke and its prevention by antioxidants. Am Rev Respir Dis 118: 617, 1978

17. Gadek JE, Fells GA, Crystal RG. Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science* 206 : 1315, 1979
 18. Janoff A, Carp H, Laurent P, Raju L. The role of oxidative processes in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 127 : S31, 1983
 19. Jhonson FC. Carcinogenesis, vascular disease, and the free radical reaction. *Nutr Cancer* 3 : 117, 1982
-