

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 기관지확장제의 사용에 따른 단독 폐용적 반응 (isolated volume response)과 GOLD 분류와의 관계

고려대학교 의과대학 내과학교실

허규영, 이승현, 정진웅, 김세중, 이경주, 이은주, 정혜철, 이승룡, 이상엽, 김제형, 신 철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세화

Isolated Volume Response to a Bronchodilator and GOLD Classification in Patients with COPD

Gyu Young Hur, M.D., Seung Hyeun Lee, M.D., Jin Yong Jung, M.D., Se Joong Kim, M.D., Kyoung Ju Lee, M.D., Eun Joo Lee, M.D., Hye Cheol Jung, M.D., Sung Yong Lee, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Je Hyeung Kim, M.D., Chol Shin, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Medical Center

Background : Chronic obstructive lung disease is characterized by smoke-related, gradually progressive, fixed airflow obstructions. However, some studies suggested that a reversible bronchial obstruction is common in chronic obstructive lung disease. Such reversibility persists despite the continued treatment with aerosolized bronchodilators and it appears to be related to the diminution in symptoms. The isolated volume response to a bronchodilator is defined as a remarkable increase in the FVC in response to the administration of a bronchodilator whereas the FEV₁ remains unchanged. This has been suggested in patients with severe emphysema. Therefore, the aim of this study was to determine the relationship between the response to a bronchodilator and the severity of an airflow obstruction in COPD patients using the GOLD classification.

Methods : This study examined 124 patients with an airway obstruction. The patients underwent spirometry, and the severity of the airflow obstruction was classified by GOLD. The response groups were categorized by an improvement in the FVC or FEV₁ > 12%, and each group was analyzed.

Results : Most subjects were men with a mean age of 65.9±8.5 years. The mean smoking history was 41.26±20.1 pack years. The isolated volume response group had relatively low FEV₁ and FVC values compared with the other groups. ($p<0.001$)

Conclusion : In this study, an isolated volume response to a bronchodilator is a characteristic of a severe airway obstruction, which is observed in patient with a relatively poorer baseline lung function.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 23-29)

Key words : COPD, Bronchodilator, GOLD, Isolated volume response

서 론

만성 폐쇄성 폐질환은 기관지 천식에 비해 흡연과 연관되어 있으며 서서히 진행되는 고정된 기류제한을 특징으로 하는 만성질환이다. 기류폐쇄의 가역성은 일반적으로 폐기능 검사상 기관지확장제 흡입 후 1초간 노력성 호기량(1-s forced expiratory volume: FEV₁)

의 증가 여부로 정의된다. 그러나 여러 연구에서 기류 폐쇄의 가역성은 기관지 천식뿐만 아니라 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서도 흔히 관찰되며, 지속적으로 흡입성 기관지확장제로 치료하였을 때에도 이러한 가역성을 보이며, 증상의 경감과도 관련이 있는 것으로 생각된다.^{1,2} 또한 최근에는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 기관지확장제의 사용이 운동능력의 향상에도 도움을 준다는 연구결과도 있었다.³

일부 중증도 이상의 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서는 기관지확장제를 사용하였을 때 1초간 노력성 호기량의 변화 없이 노력성 폐활량(forced vital capacity: FVC)이 현저히 증가되는 양상을 볼 수 있으며, 이를 단독 폐용적 반응 (isolated volume response)이라고 한다.^{4,5} 이러한 단독 폐용적 반응은 기관지확장의 증

Address for correspondence : **Jae Jeong Shim, M.D**
Department of internal medicine, Korea University,
Seoul, Korea
#97, Guro-dong, Guro-gu, Seoul, Korea
Phone : 82-2-818-6639 Fax : 92-2-830-2208
E-mail : jaejshim@kumc.or.kr
Received : Apr. 4. 2005
Accepted : Jun. 15. 2005

거로 받아들여지고 있으나, 그 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않고 있다⁶.

지금까지 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 중증도를 파악하기 위해 기관지확장제를 사용한 뒤 폐용적의 변화를 확인하는 연구들은 있었으나,^{4,7,8} 기관지확장제의 반응 정도와 질환의 중증도의 상관관계에 대한 연구는 없었다. 따라서 이번 연구는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 GOLD분류법에 따른 기류폐쇄의 정도와 기관지확장제의 반응 정도와의 상관성에 대한 분석을 시행하였다.

대상 및 방법

임상적으로 만성 폐쇄성 폐질환이 의심되어 고려대학교 의료원에서 폐기능 검사를 시행 받은 환자들을 선별하였으며, 시행한 폐기능 검사상 1초간 노력성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 비(FEV_1/FVC)가 0.7 이하로 기류제한이 있는 경우를 대상으로 하였다. 기관지 천식을 배제하기 위하여 기관지확장제 투여 후 1초간 노력성 호기량의 변화가 15%이상, 절대값의 변화가 200ml 이상인 경우는 제외하였다⁹. 또한 흡부방사선 사진상 결핵이나 기관지확장증 등 이상소견이 있는 경우도 제외하였다.

폐기능 검사 장비는 Vmax229 (SensorMedics, Yorba Linda, CA, US)를 사용하였으며, 기관지확장제 반응을 확인하기 위해서는 속효성 베타 항진제인 살부타몰(salbutamol)을 사용하였고, 사용 30분 뒤 폐기능검사를 다시 시행하였다.

대상환자는 폐기능 검사 결과에 따라 GOLD 분류

법으로 중증도를 분류하였으며¹⁰, 기관지확장제 반응 여부에 따라 네가지 군으로 분류하였다. 먼저 기관지확장제 사용 후 1초간 노력성 호기량의 향상 없이 노력성 폐활량만 증가하는 경우 단독 폐용적 반응군 (isolated volume responders)로 정의하였고, 노력성 폐활량의 변화없이 1초간 노력성 호기량만 증가하는 경우는 단독 기류 반응군(isolated flow responders), 1초간 노력성 호기량과 노력성 폐활량 모두 증가하는 경우는 기류-용적 반응군(flow-volume responders), 1초간 노력성 호기량과 노력성 폐활량 모두 증가하지 않는 경우는 비반응군 (non responders)으로 정의하였다.⁴ 기관지확장제 사용 후 1초간 노력성 호기량 및 노력성 폐활량 수치의 증가는 미국흉부학회 기준에 따라 12%이상 향상되었을 때 증가된 것으로 정의하였다^{9,11}.

통계처리를 위해서는 SPSS 10.0(SPSS Inc. Chicago, IL, US) 통계패키지를 사용하였으며, 각 군간 비교를 위해서 Student's *t*-test, χ^2 -test 및 Oneway ANOVA를 사용하였으며 사후분석을 위하여 Tukey 및 Dunnett을 사용하였다.

결 과

환자 특성

대상환자는 모두 124명으로, 남자가 111명, 여자 13명이었으며, 평균연령은 65.89±8.43세였다. 흡연자는 122명으로, 평균 흡연력은 41.33±20.07 갑년이었다. 폐기능검사 후 기관지확장제 반응여부에 따라 비반응군

Table 1. Baseline characteristics of each group

Variables	Non responders	FEV ₁ responders	FVC responders	FEV ₁ -FVC responders
N	87	14	11	12
Age, yr	65.26 ± 0.82	69.92 ± 10.27	68.00 ± 8.56	63.92 ± 6.92
Smoking, PY	41.15 ± 19.93	42.30 ± 26.25	45.45 ± 18.63	37.08 ± 16.84
FEV ₁ , liters	1.70 ± 0.55	1.29 ± 0.45	1.00 ± 0.31	1.02 ± 0.23
% of predicted	66.90 ± 19.13	50.38 ± 14.27	40.27 ± 14.12	39.25 ± 13.03
FVC, liters	3.07 ± 0.76	2.68 ± 0.56	2.46 ± 0.56	2.50 ± 0.53
% of predicted	85.39 ± 16.57	73.62 ± 10.99	67.73 ± 14.85	65.67 ± 9.59

Values are means ± SD (standard deviation).

FEV₁, forced expiratory volumes in 1s; FVC forced vital capacity

Table 2. Comparisons of the baseline lung function between the responders and non-responders

Variables	Any responders	Non responders	<i>p</i>
Age, yr	67.33 ± 8.88	65.26 ± 8.27	NS
Smoking, PY	41.52 ± 20.90	41.15 ± 19.93	NS
FVC, Liters	2.82 ± 0.64	3.16 ± 0.72	<0.001
% of predicted	77.54 ± 12.34	86.80 ± 16.78	<0.001
Absolute change of FVC	0.306 ± 0.173	0.082 ± 0.26	<0.001
FEV ₁ , Liters	1.11 ± 0.37	1.70 ± 0.55	<0.001
% of predicted	43.58 ± 14.40	66.90 ± 19.14	<0.001
Absolute change of FEV ₁	0.120 ± 0.066	0.052 ± 0.078	<0.001
FEF _{25-75%} , L/sec	0.46 ± 0.23	0.82 ± 0.38	<0.001
PEF, L/sec	3.25 ± 1.11	4.29 ± 1.57	<0.001
FEF _{25%} , L/sec	1.11 ± 0.70	2.43 ± 1.42	<0.001
FEF _{50%} , L/sec	0.54 ± 0.30	1.00 ± 0.49	<0.001
FIF _{50%} , L/sec	2.53 ± 1.01	2.89 ± 1.10	NS
FEF ₅₀ /FIF ₅₀	0.26 ± 0.16	0.37 ± 0.19	<0.001

Values are means ± SD (standard deviation).

FEV₁, forced expiratory volumes in 1s; FVC, vital capacity; FEF_{25-75%}, maximal mid expiratory flow; FEF_{25%}, FEF_{50%} and FEF_{75%}, forced expiratory flows at 25%, 50% and 75%; PEF, peak expiratory flow; FIF₅₀, forced inspiratory flow at 50% of control FVC.

(non responders), 단독 기류 반응군(FEV₁ responders), 단독 용적 반응군(FVC responders), 기류-용적 반응군(FEV₁-FVC responders)의 4군으로 분류하였다. 각 군은 비반응군 90명, 단독 기류 반응군 11명, 단독 용적 반응군 12명, 기류-용적 반응군 11명이었으며, 각 군간의 연령, 흡연력은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

각 군간의 비교

각 군간의 특성을 비교하기 위하여, 단독 기류 반응군, 단독 용적 반응군과 기류-용적 반응군을 반응군(any responders)으로 다시 분류하였고, 반응군과 비반응군의 특성을 비교하였다(Table 2). 기관지확장제에 반응을 보였던 반응군이 기관지확장제에 반응을

보이지 않았던 비반응군에 비해 노력성 폐활량, 1초간 노력성 호기량, 노력성 중간 호기량(FEF_{25-75%})등의 폐기능 검사 수치들이 통계적으로 유의한 수준으로 낮았다 ($p<0.001$).

폐기능검사 결과에 따라 각 대상 환자들을 GOLD 분류법에 의해 분류하였고(Table 3), 반응군이 비반응군에 비해 GOLD 단계의 중증도가 더 높은 소견을 보였다 ($p<0.001$).

기저 폐기능검사 결과에서 각 군간의 기저 노력성 폐활량 수치 및 1초간 노력성 호기량 수치를 비교하면

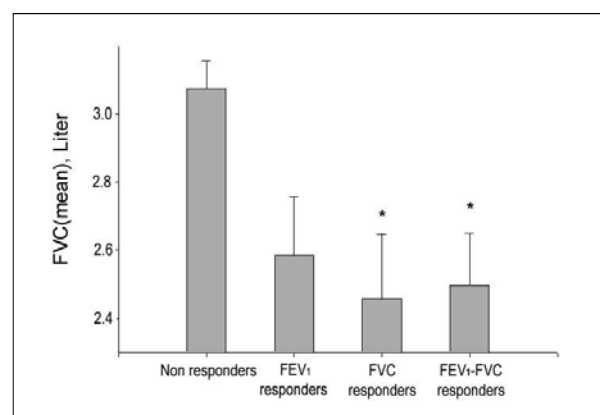


Figure 1. Comparison of the mean baseline FVC value between each group.

Compared with the baseline FVC value in the four groups, the value of the non responders group was significantly lower than in the other groups. ($p=0.002$)

* : $p<0.05$ compared with non responders (by post hoc)

Table 3. GOLD classification and the bronchodilator responders

	Any responders	Non responders	<i>p</i>
GOLD stage			<0.001
I	1	27	
II	17	44	
III	15	15	
IV	4	1	
Total	37	87	

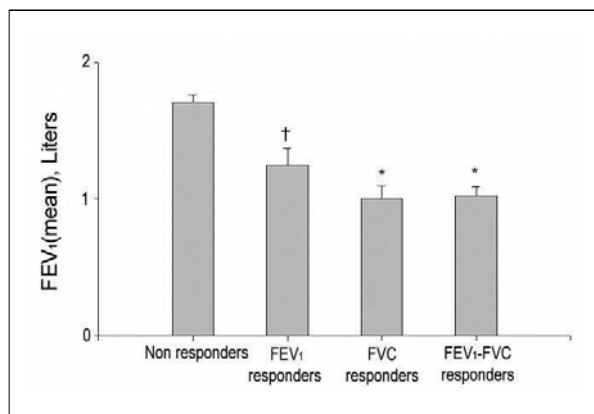


Figure 2. Comparison of the mean baseline FEV₁ value between each group.

Compared with four groups of baseline FEV₁ value, the value of non responders group is significantly lower than others. ($p < 0.001$)

*: $p < 0.001$ compared with Non responders (by post hoc)

†: $p < 0.05$ compared with Non responders (by post hoc)

Table 4. Comparison of the GOLD classification between the FEV₁ and FVC responders

	FEV ₁ responders	FVC responders	p
GOLD stage			<0.05
I	1	0	
II	9	4	
III	4	4	
IV	0	3	
Total	14	11	

(Figure 1, 2), 비반응군의 노력성 폐활량 및 1초간 노력성 호기량 값은 다른 군과 유의한 차이를 보이고 있으며, 사후분석을 통해 단독 용적 반응군과 기류-용적 반응군이 비반응군보다 기저 폐기능 검사 수치가 통계적으로 의미있게 낮은 것을 보여준다.

다시 단독 기류 반응군(isolated flow response)과 단독 용적 반응군(isolated volume response) 간의 GOLD 단계의 상관관계를 살펴보면(Table 4), 단독 용적 반응군에서 GOLD단계의 중증도가 더 높은 환자들의 분포가 유의하게 많은 것을 보여준다($p < 0.05$).

고 찰

만성 폐쇄성 폐질환은 전술한 바와 같이 기관지 천식과 달리 폐기능 검사상 기도의 가역성이 없는 경우

(not fully reversible)로 정의되고 있다¹². 미국흉부학회 및 유럽흉부학회의 지침서 등에 의하면 기관지 확장제 반응이 12%이상인 경우를 기도의 가역성이 있다고 정의하며^{9, 11}, 실제 임상적으로 만성 폐쇄성 폐질환과 기관지 천식을 감별 진단하는데 사용하기도 한다. 그러나 기관지 천식 뿐만 아니라 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서도 기관지 확장제에 대한 반응을 보일 수 있으며 지속적인 기관지 확장제 치료를 통해 환자의 증상이 경감되는 것을 경험하기도 한다¹. 그러나 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 중증도를 가장 잘 반영한다고 알려진 1초간 노력성 호기량의 변화는 환자의 운동능력의 변화와 그대로 일치하지는 않는다^{7,13,14}.

따라서 고식적인 폐기능 검사를 통한 기관지 확장제 투여 후 1초간 노력성 호기량의 변화 측정만으로 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 기류폐쇄 정도를 판단하는데는 많은 어려움이 있으며, 그리하여 지금까지 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 폐기능 정도를 정확히 반영하는 다른 요인에 대한 연구들이 있어왔다. Ramsdell 등은⁴ 241명을 대상으로 기관지 확장 여부를 확인하는 변수를 찾기 위하여 본 연구와 같이 네 가지 군으로 나누었고, 체적변동기록법(body plethysmography)을 통해 측정한 폐활량(vital capacity: VC), 기능성 잔기용량(functional residual capacity: FRC)등 정적 폐용적의 변화가 기관지확장을 가장 잘 반영한다고 하였으며, Girard⁵등은 단독 폐용적 반응을 보이는 경우, 1초간 노력성 호기량의 변화 뿐만 아니라 노력성 폐활량도 기관지확장 반응을 평가하는데 사용될 수 있으며, 3초간 노력성 호기량 및 6초간 노력성 호기량을 측정하여 이 값도 증가된다면 명백한 기관지 확장이라고 증명할 수 있다고 하였다. 또한 Biring 등은¹⁵ 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 미국흉부학회 기준보다 노력성 흡기폐활량(forced inspiratory vital capacity: FIVC)을 통하여 기도의 가역성 여부를 더욱 정확하게 밝힐 수 있다고 하였다. Newton등은⁷ 폐의 심한 과팽창을 보이는 환자에서 폐용적을 측정하여 기관지확장 반응을 정확히 예측할 수 있다고 하였으며, O'Donnell 등은¹⁶ 유사한 연구를 통하여 폐기종이 심한 환자일수록 폐용적에 대한 기관지 확장 반응이 더 크며, 이는 기능성 잔기량 중 흡기용량(inspiratory capacity: IC)

의 변화가 가장 크다고 밝혔다. Smith 등도¹⁷ 기도의 가역성을 보다 정확하게 예측하기 위하여 체적변동기록법을 이용하였으며, 국내에서는 Park등이⁸ 17명의 환자를 대상으로 하여 이를 증명하였다.

한편, 만성 폐쇄성 폐질환에서의 기관지확장제 반응에 대한 연구는 지금까지 꾸준히 진행되어 왔으며, 기관지확장제를 투여하였을 때 FVC만 증가되는 단독 폐용적 반응은 기관지 확장의 불변의 진리로 받아들여지고 있으나^{9,18} 그 기전은 아직 정확히 밝혀지지 않고 있다. Verbeken 등¹⁹에 의하면 증가된 기종성 공기공간(emphysematous airspace)이 주변의 소기관을 압박하여 폐포의 팽창 시에 기도의 직경에 변화를 일으킨다는 공간 경쟁(space competition) 이론을 설명한 바 있다. 또한 Cerveri 등⁶은 용적 반응군과 기류 반응군으로 나누어 폐기능검사 및 고해상도 컴퓨터 단층촬영을 시행하였으며, 용적 반응군에서 전폐용적에서의 탄력 반동(elastic recoil)이 낮고, 폐기종 범위가 40%이상 높음을 증명하였다. 따라서 용적 반응을 보이는 것이 폐기종이 40%이상인 심한 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 특징이 될 수 있다고 설명하였으며, 또한 폐의 과팽창을 반영하는 다른 폐기능 측정법을 이용하였을 때 고해상도 컴퓨터 단층촬영 못지않게 폐기종의 정도를 잘 반영할 수 있다고 하였다²⁰. Ayres등¹은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서, Pare등²¹은 기관지 천식 환자에서 기관지확장제를 투여한 뒤 반응을 비교하였으며, 모두 기관지확장제 투여 후 기류 우세 반응은 대기도 저항의 호전을 반영하고, 용적 우세 반응은 말초기도의 확장을 반영한다고 하였다. 이중 용적 우세 반응을 보이는 경우에는 기저 말초기도 저항을 가지므로 기저 폐기능 검사 소견이 더욱 불량하다고 설명하였다¹².

이번 연구는 만성 폐쇄성 폐질환으로 진단된 환자를 대상으로 간단한 폐활량 검사 및 기관지확장제 투여 후 폐활량 검사를 시행하여 질환의 중증도와 비교한 것으로, GOLD 분류에 의한 중증도와 폐기능 검사상 기관지확장제 투여 효과간의 상관관계를 살펴보고자 하였다. 시행한 폐기능 검사 결과에 따라 단독 용적 반응군, 단독 기류 반응군, 양측 모두 반응을 보이는 기류-용적 반응군, 모두 반응을 보이지 않는 비반응군으로 나누었고, 전체 124명의 대상 환자 중에서

각각 11명, 14명, 12명, 87명으로 분류되었다. 각 군의 환자들의 기저 폐기능 검사 수치를 분석하여 GOLD 단계와 비교한 결과 용적 혹은 기류반응을 보이는 반응군(any responders)에서 비반응군(non-responders)에 비해 통계적으로 유의하게 GOLD 단계의 중증도가 더 높았다(Table 2). 각 군의 GOLD 단계 분포를 살펴보면 단독 용적 반응군과 기류-용적 반응군에서 GOLD 단계의 중증도가 더 높은 환자들이 분포하며, 단독 기류 반응군보다 단독 용적 반응군의 GOLD단계의 중증도가 더 높아, 단독 기류 반응군보다 단독 용적 반응군이 기저 폐기능 정도가 더 낮음을 보여주었다(Table 3, 4). 또한 각 군의 기저 노력성 폐활량, 1초간 노력성 호기량의 평균값을 비교해 보면, 비반응군이 다른 군보다 노력성 폐활량, 1초간 노력성 호기량의 평균값이 높은 것을 알 수 있었으며, 사후분석을 통해 단독 용적 반응군과 기류-용적 반응군의 평균값이 비반응군에 비해 유의하게 낮은 것이 증명되었다(Figure 1, 2). 이는 앞서 Sciruba 등의 연구결과와 같이 단독 폐용적 반응을 보일수록 말초기도 저항을 보인다는 사실을 토대로, 이번 연구 결과에서도 용적반응 및 기류-용적 반응을 보이는 환자 군에서 기저 폐기능검사 수치가 더 낮고, GOLD 단계의 중증도도 더 높다는 점을 보여주고 있다.

이번 연구는 124명이라는 비교적 다수의 환자군을 대상으로 하여 기관지확장제 반응과 GOLD 단계간의 관계를 비교한 것이다. 여기에서, 단순 폐활량 검사 및 기관지확장제 투여 후 반응 여부로 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 중증도를 추측할 수 있고, 기관지확장제에 대한 단독 용적반응은 심한 기류제한의 특징이 될 수 있으며, 이러한 환자들이 상대적으로 더 나쁜 기저 폐기능검사 수치를 가지고 있음을 보여주고 있다. 따라서 이러한 용적반응 및 기류반응을 보이는 환자들에게는 지속적으로 기관지확장제를 사용함으로써 환자의 증상 호전을 기대해 볼 수 있으며, 폐용적 측정을 위한 체적변동기록법 등 검사를 시행하지 않고도 환자의 폐기능정도를 추측하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 또한 이번 연구를 바탕으로 기관지 확장제 투여에 따른 단독 폐용적 반응의 기전에 대한 향후 더 많은 연구들이 필요하리라 사료된다.

요 약

참 고 문 헌

배 경 :

만성 폐쇄성 폐질환은 기관지 천식과 달리, 흡연과 연관이 있으며, 서서히 진행되는 고정된 기류제한을 특징으로 한다. 그러나 여러 연구에서 기류폐쇄의 가역성은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서도 흔히 관찰되며, 지속적으로 흡입성 기관지확장제로 치료하였을 때에도 이러한 가역성이 보여, 증상의 경감과도 관련이 있는 것으로 생각된다. 지금까지 기관지 확장제의 반응 정도와 질환의 중증도를 확인하는 연구는 없었으며, 이번 연구는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 기류폐쇄의 정도와 기관지 확장제의 반응 정도의 상관성을 GOLD 분류법을 통해 분석하였다.

방 법 :

만성 폐쇄성 폐질환 환자들로 1초간 노력성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 비(FEV_1/FVC)가 0.7 이하인 경우를 대상으로 하여 GOLD 분류법과 기관지확장제 반응 여부에 따라 분류하였다. 기관지확장제 사용 후 1초간 노력성 호기량, 노력성 폐활량의 변화 정도에 따라 단독 용적 반응군, 단독 기류 반응군, 기류-용적반응군, 비반응군으로 나누어 분석하였다.

결 과 :

대상환자는 모두 124명으로, 평균연령은 65.89 ± 8.43 세였다. 기관지확장제에 반응을 보였던 반응군이 기관지확장제에 반응을 보이지 않았던 비반응군에 비해 폐기능 검사 수치들이 통계적으로 유의한 수준으로 낮았으며, 반응군이 비반응군에 비해 GOLD 단계의 중증도가 더 높은 소견을 보였다.

결 론

기관지확장제에 대한 단독 용적반응은 심한 기류제한의 특징이 될 수 있으며, 이러한 환자들이 상대적으로 기도 폐쇄 정도가 더 심하며, 기저 폐기능검사 수치도 의미있게 낮아 만성 폐쇄성 폐질환 환자에 있어서 폐기능 정도를 추측하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

1. Ayres SM, Griesbach SJ, Reimold F, Evans RG. *Bronchial component in chronic obstructive lung disease. Am J Med* 1974;57:183-91.
2. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, Emmett A, Horstman D, Knobil K. *The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18:19-22.
3. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. *Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J* 2004;24:86-94.
4. Ramsdell JW, Tisi GM. *Determination of bronchodilation in the clinical pulmonary function laboratory: role of changes in static lung volumes. Chest* 1979;76:622-8.
5. Girard WM, Light RW. *Should the FVC be considered in evaluating response to bronchodilator? Chest* 1983;84:87-9.
6. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, Corsico A, Fulgoni P, van de Woestijne KP, et al. *Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. J Appl Physiol* 2000;88:1989-95.
7. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. *Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. Chest* 2002;121:1042-50.
8. Park HP, Park HS, Lee SW, Seo YW, Lee JE, Seo CK, et al. *Change of lung volumes in chronic obstructive pulmonary disease patients with improvement of airflow limitation after treatment. Tuberc Respir Dis* 2004;57:143-7.
9. American Thoracic Society. *Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
10. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
11. Sourk RL, Nugent KM. *Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. Am Rev Respir Dis* 1983;128:153-7.
12. Sciurba FC. *Physiologic similarities and differences between COPD and asthma. Chest* 2004;126(2 Suppl): 117S-24S.
13. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. *Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during*

- exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1557-65.
14. Hatipoglu U, Laghi F, Tobin MJ. Does inhaled albuterol improve diaphragmatic contractility in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1916-21.
15. Biring MS, Madison S, Mohsenifar Z. Use of forced inspiratory vital capacity to identify bronchodilator reversibility in obstructive lung disease. *J Asthma* 2001;38:495-500.
16. O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001;18:914-20.
17. Smith HR, Irvin CG, Cherniack RM. The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest* 1992;101:1577-81.
18. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows: report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
19. Verbeken EK, Cauberghs M, van de Woestijne KP. Membranous bronchioles and connective tissue network of normal and emphysematous lungs. *J Appl Physiol* 1996;81:2468-80.
20. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V, et al. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 2004;125:1714-8.
21. Pare PD, Lawson LM, Brooks LA. Patterns of response to inhaled bronchodilators in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:680-5.