

천식 및 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 악화에서 호흡기 바이러스 감염의 역할

한림대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학교실¹

유지연, 김동규, 엄광석, 신태림, 박용범, 이재영, 장승훈, 반준우, 김철홍, 박상면, 이명구, 현인규, 이규만¹, 정기석

The Role of Respiratory Viral Infections in Exacerbation of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Ji Youn Yoo, M.D., Dong-Gyu Kim, M.D., Kwang-Seok Eom, M.D., Taerim Shin, M.D., Yong Bum Park, M.D., Jae Young Lee, M.D., Seung Hun Jang, M.D., Joon-Woo Bahn, M.D., Cheol Hong Kim, M.D., Sang Myeon Park, M.D., Myung Goo Lee, M.D., In-Gyu Hyun, M.D., Kyu Man Lee, M.D.¹, Ki-Suck Jung M.D.

Department of Internal medicine and Pathology¹, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Backgrounds : The exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been suggested to be associated with respiratory tract viral infections (RTVIs). However, the rates of virus detection in previous studies have been quite variable, with lower rates for the exacerbation of COPD. Therefore, the virus detection of patients with exacerbation of asthma and COPD were investigated.

Methods : 20 and 24 patients with exacerbation of asthma and COPD, respectively, were enrolled. Nasal and sputum samples were taken, and polymerase chain reaction (PCR) for rhinovirus and coronavirus and virus culture for influenza A, B, RSV and parainfluenza virus performed.

Results : The mean FEV₁/FVC in the exacerbation of asthma and COPD patients were 1.9/2.9 L (65.5%) and 1.1/2.6 L (42.3%), respectively. Respiratory virus was detected in 13 (65%) patients with exacerbation of asthma and rhinovirus was detected in 9. Coronavirus, influenza A, RSV and parainfluenza virus were detected in 2, 2, 1 and 1 patients with asthma. Among patients with exacerbation of COPD, a virus was detected in 14 (58.3%) patients, with rhinovirus, coronavirus and influenza A detected in 10, 3 and 4, respectively.

Conclusions : This study suggested that RTVIs may have a role in the exacerbation of COPD as well as asthma. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 497-503)

Key words : Asthma, Chronic obstructive pulmonary Disease (COPD), Exacerbation, Viral infection

서 론

만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 세계적으로 4번째 사망원인이 되는 질병이며, 흡연인구, 노령인구의 증가와 대기오염 등으로 인해 그 발병빈도가 꾸준히 증가하고 있고 2020년에는 사망 원인의 3위가 될 것이라고 추정되고 있다^{1,2}. 국내에서도 2001년 보건사회연구원과 대한 결핵 및 호흡기학회에서 시행한 COPD의 전국적인

유병률 조사결과에 따르면 45세 이상의 성인에서 유병률 8.7%, 특히 남자에서는 12%로 높게 나타나고 있다. 특히 반복적인 COPD의 악화는 삶의 질에 상당한 악영향을 미치며 반복적인 입 퇴원, 의료비 지출의 증가 등 중대한 문제를 일으키고 있다¹.

COPD의 악화로 인한 병원 입원의 경우, 병원 입원 기간 내 사망률이 10-30%, 연내 사망률이 40-60% 까지 보고되고 있다³⁻⁵. COPD 악화의 원인으로는 감염(세균, 비정형 세균 및 바이러스), 환경적 요인(대기오염, 기후의 변화 등) 등이 있으며 이들 중 가장 중요한 원인은 감염으로 알려져 있고, 특히 근래 들어 진단 검사의학의 발전으로 바이러스 분리 방법의 민감도가 높아지면서 COPD 및 천식의 악화에 호흡기 바이러스의 감염의 역할이 높은 것으로 연구, 발표되고 있다^{2,6,7}.

천식의 급성악화에서도 이 호흡기 바이러스 감염의 기여도가 높은 것으로 보고되고 있으며, Johnston 등은 RT-PCR 방법을 이용하여 천식의 급성악화가

Address for correspondence : **Ki-Suck Jung, M.D.**
Division of Pulmonology and Critical Cared Medicine,
Department of Internal Medicine, Hallym University
Sacred Heart Hospital, 896 Pyungchon-dong,
Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do, 431-070, Republic
of Korea
Phone : 82-31-380-3715 Fax : 82-31-380-3973
E-mail : pulmoks@hallym.ac.kr
Received : Apr. 4. 2005
Accepted : Sep. 14. 2005

있는 소아의 80-85%가 바이러스에 의한 것이고, Nicholson 등도 성인 천식 악화의 50%가 바이러스 감염과 관계가 있으며 특히 이들 바이러스의 2/3 이상이 rhinovirus라는 연구결과를 발표하였다^{8,9}.

이와 같이 호흡기 바이러스 감염은 천식 및 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 급성악화와 관련이 있다고 알려져 있지만 국내의 자료는 충분치 않은 실정이다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 질병의 정의

2001년 1월부터 2002년 2월까지 한림대 성심병원 호흡기 내과에 내원한 COPD의 악화 24명, 천식의 급성악화 20명, 총 44명의 입원환자를 대상으로 연구하였다.

COPD는 나이 50세 이상이며, FEV₁/FVC < 70 % (predicted at stable state)이고, FEV₁이 추정치의 80% 이하인 환자 중 천식의 진단기준에 제외되는 환자로 정의하였다.

천식은 FEV₁/FVC >80 % (predicted at stable state)이며, 기관지 확장제 투여 후 검사 양성이거나 기관지 유발검사서 양성인 경우, 천식의 병력에 합당하거나 이전에 천식을 진단받은 적이 있는 경우, 그리고 5 Pack-yr이하의 흡연력을 가진 환자로 정의하였다.

호흡곤란, 객담 양의 증가, 객담 색깔의 변화 중 2가지 이상의 증상이 있는 경우를 COPD 급성악화로, 호흡곤란, 천명음, 기침 중 한가지 이상의 증상이 있는 경우를 천식 급성악화로 정의하였다.

COPD 및 천식의 급성악화 7일 이내에 콧물, 코막힘, 인후염 중 하나 이상의 증상이 있는 경우를 상기도 감염으로 기침, 호흡곤란, 객담의 양이나 색깔의

변화가 있는 경우를 하기도 감염으로 정의하였다.

울혈성 심부전, 폐성심 등의 동반질환을 가진 환자는 그 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

1) 검체의 채취 및 바이러스의 분리

입원 후 24시간 이내에 비강흡인과 인후도말로 채취한 검체를 바이러스 운송배지가 들어있는 튜브에 넣어 검사실로 운송하였다. 운송된 검체는 항균제가 들어있는 2-SP(0.2M sucrose-0.2M phosphate)배지에 접종하여 37°C 5% CO₂ 농도에서 배양하였다. rhinovirus, coronavirus는 PCR을, influenza A, RSV, parainfluenza virus는 배양을 통해 바이러스를 검출하였다. 사용된 세포는 RSV 배양을 위한 human epidermoid carcinoma (HEp-2)세포와 parainfluenza virus 배양을 위해 monkey kidney (LLC-MK2)와 influenza A,B virus 배양을 위한 Madin-Darby canine kidney (MKCD)세포를 사용하였다.

세포 병변의 유무는 배양 10일까지 관찰하였고, 세포병변이 관찰되면 세포를 긁어내어 간접 면역형광법으로 바이러스의 종류를 확인하였다. 세포병변 효과가 보이지 않으면 배양 10일째 세포를 긁어내어 감염 유무를 확인하였다^{10,11}.

결 과

1. 환자의 특성

24명의 COPD 환자군 중 남자가 19명(79%), 여자가 5명(21%)이었고, 연령은 평균 71.5±8.4 (47-85)세, 기관지 확장제 사용 후 FEV₁%은 예측치의 45.4±

Table 1. Baseline characteristics

	COPD (n=24)	Asthma (n=20)
Sex (M : F)	19 : 5	3 : 17
Age (years), mean (range)	71.5 (47~85)	45.4 (22~81)
FEV ₁ predicted	45.4 ± 16.4	77.35 ± 26.16
FEV ₁ /FVC, %	40.8 ± 11.8	65.35 ± 13.5
Smoking (pack·yr)	54.7	3.17

16.4%, 평균 FEV₁/FVC%는 40.8±11.8%로 나타났다. COPD 환자군의 흡연력은 평균 54.7갑년, 최근까지 흡연을 계속하고 있는 환자도 7명으로 나타났다.

20명의 천식 환자군 중 남자가 3명(15%), 여자가 17명(85%)이었고, 연령은 평균 45.4±16.7 (22-81)세, 기관지 확장제 사용후 FEV₁%은 예측치의 77.35±26.16%, 평균 FEV₁/FVC%는 65.35±13.5%로 나타났다. 천식 환자군의 흡연력은 평균 3.17갑년, 최근까지 흡연을 계속하고 있는 환자는 없었다. (Table 1)

2. 환자군에서의 바이러스 검출결과

연구기간 중 COPD의 악화로 입원한 24명의 환자의 인후도말 검체를 채취하여 바이러스 배양검사를

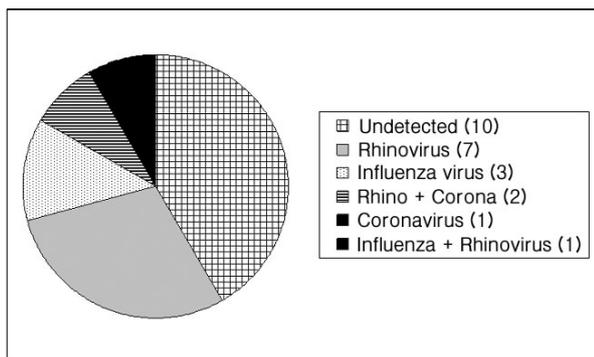


Figure 1. The results of virus culture in the exacerbation of COPD patients. (14/24)

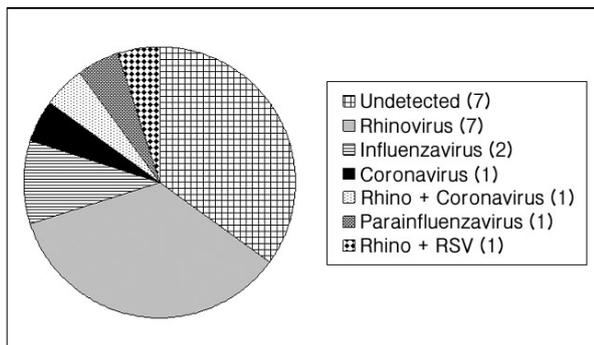


Figure 2 The results of virus culture in the exacerbation of asthma patients. (13/20)

시행한 결과 14명(58.3%)의 환자에서 바이러스가 검출되었다. 이중 rhinovirus 10예, coronavirus 3예, influenza A virus가 4예였으며 2예에서 rhinovirus와 coronavirus가 동시에 검출되었고, 1예에서 rhinovirus와 influenza A virus가 동시에 검출되었다.

천식의 급성악화로 입원한 환자의 경우 20명 중 13명(65%)의 환자에서 바이러스가 검출되었으며, rhinovirus 9예, coronavirus 2예, influenza A virus 2예, RSV 1예, parainfluenza virus가 1예였다. rhinovirus와 coronavirus, rhinovirus와 RSV가 동시에 검출된 예가 각각 1예가 있었다. (Figure 1, 2)

3. 임상증상

COPD의 악화 및 천식의 급성악화로 입원한 환자들의 임상 양상은 Table 2와 같았다. 상기도 감염의 증상을 나타내는 환자는 COPD 환자 중 12명(50%), 천식 환자 중 13명(65%)으로 콧물, 인후염, 코막힘의 순이었다. 하기도 감염의 증상을 나타내는 환자는 COPD 환자 중 24명(100%), 천식 환자 중 20명(100%)으로 연구에 참여한 모든 환자에서 하기도 감염의 증상을 나타내었고, 호흡곤란, 기침, 객담색의 변화, 객담양의 증가 순이었다.

전신증상을 나타내는 경우는 COPD 환자 중 17명(70.8%), 천식 환자 중 11명(55%)으로 발열감, 근육통, 두통 등으로 나타났다.

상기도 감염의 임상 증상과 바이러스 검출과의 관계를 보면 COPD 환자의 경우 전체 24명중 12명의 환자에서 상기도 감염의 증상을 호소하였고, 이들중 6명(6/12, 50%)에서 바이러스가 검출되었다. 상기도 감염증상이 없던 환자 중에는 8명(8/12, 67%)에서 바이러스가 검출되었다. 천식 환자의 경우 전체 환자 20명 중 13명이 상기도 감염의 증상을 보였고, 이들 중 9명(69%)에서 바이러스가 검출되었다. 상기도 감염증상이 없던 환자 중에는 4명(57%)에서 바이러스가 검출되었다(Table 2).

Table 2. Clinical symptoms of exacerbation of COPD and Asthma

	COPD		Asthma	
	Total (n=24)	Virus cultured group (n=14)	Total (n=20)	Virus cultured group (n=13)
Upper respiratory symptom				
Rhinorrhea	10	4	9	7
Sore throat	4	2	8	5
Nasal obstruction	2	2	2	1
Total(%)	12 (50%)	6 (42.9%)	13 (65%)	9 (19.2%)
Lower respiratory symptom				
Dyspnea	23	13	18	12
Cough	19	11	16	11
Sputum amount change	14	14	10	13
Sputum color change	19	10	14	13
Total(%)	24 (100%)	14 (100%)	20 (100%)	13 (100%)
Systemic symptom				
Feverishness	12	7	8	5
Myalgia	4	4	3	2
Headache	2	2	8	4
Total(%)	17 (70.8%)	8 (57.1%)	11 (55%)	6 (46.2%)

고 찰

본 연구는 호흡기 바이러스 감염과 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 악화 및 천식의 급성악화, 그리고 임상증상의 관련성에 대한 연구이다. 연구결과 COPD의 악화의 경우 전체 환자군의 58.3%에서 호흡기 바이러스 감염이 관련되어 있다는 결과를 나타내었고, 이는 Seemungal 등의 연구결과 39.2%의 검출률과 비교하여 다소 높은 빈도를 보이고 있고, Rohde 등의 연구결과 (56%)와는 비슷한 결과를 보인다^{1,12}.

천식의 급성악화의 경우 65%에서 호흡기 바이러스 감염이 관련되어 있다는 결과를 나타내었다. Beasley 등은 천식의 급성악화 환자의 60%에서 바이러스 감염이 관련 있다는 결과를 발표하였고, Nicholson은 천식의 급성환자의 44%에서 바이러스가 검출률을 보고하여 본 연구가 다소 높은 결과를 보이고 있다^{9,13}.

검출된 바이러스의 종류는 Rhinovirus가 가장 높은 빈도로 검출되었고(71.4%, 69.2%), 이는 Seemungal 등의 연구에서 58.2%, Nicholson 등의 연구에서 64%로 Rhinovirus가 가장 많은 빈도로 검출되어 본 연구와 같은 결과를 보이고 있다^{9,12}.

호흡기 바이러스 감염이 천식 및 COPD의 급성악

화에 기여하는 기전은 다양하다. 첫째, 호흡기 바이러스 감염은 기관지의 반응성을 증가시킨다. Cheung 등의 보고에 의하면 경증 천식 환자인 대조군에 비하여 RV16 접종군에서 일시적으로 기도반응이 증가되었고, 메타콜린에 의한 최대기관지 수축 반응도 RV16 접종군에서 FEV1이 의미있게 감소하는 것으로 나타났다¹⁴. 또한 정상인보다 알러지 환자에서, 그리고 FEV1이 감소되어 있는 환자에서 바이러스 감염에 의한 기도반응 변화가 더 크고 알려져 있다¹⁵. 둘째, 호흡기 바이러스 감염은 신경조절기능의 변화를 초래하여 기관지 수축과 기도반응을 증가시킨다. 바이러스 감염 시에는 부교감 신경 자극에 대한 반응이 증가하여 정상적으로 아세틸콜린의 분비를 억제하는 M2 muscarinic 수용체 기능이 억제된다¹⁶. 이는 바이러스에 의한 직접독성이라기 보다는 호산구와 같은 염증세포에 의한 것으로 생각된다¹⁷. 이밖에 sensory C 섬유자극에 의한 substance P, neurokinin A 같은 뉴로 펩타이드의 국소분비증가와 nitric oxide생산의 감소에 의한 기관지 수축이 원인이 되는 것으로 연구되고 있다^{18,19}. 셋째, 호흡기 바이러스의 감염은 기관지의 염증을 일으켜 면역반응을 증가시킨다. 바이러스는 기관지 상피세포에 직접 손상을 일으켜 상피세

포의 cilia의 소실과 점액의 생산 증가, 괴사된 기관지 상피세포의 기관지 내로의 탈락을 초래하고 이는 기관지 내경의 축소 뿐 아니라 기관지내 환경의 변화로 이차적인 세균 감염에 민감하게 하는 데에도 기여한다²⁰. 바이러스에 감염되면 호흡기 상피세포는 ICAM (intracellular adhesion molecule)-1 수용체 표현이 증가하여 상피세포내 호중구, 임파구, 호산구의 침윤과 활성을 일으키고, proinflammatory 사이토카인 (cytokine) IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF와 RANTES와 같은 키모카인(chemokine)을 분비하고, 이들은 백혈구를 기관지내로 동원하고, 상피세포와 백혈구의 결합을 증가시켜 염증반응을 증가시키며 과립 백혈구와 매개체 등에 의한 기도상피세포의 손상도 초래한다^{16,17,21}.

최근 발표된 Global initiative for chronic obstructive lung disease(GOLD)에 따르면 COPD의 악화의 가장 큰 두 가지 원인으로 기관지 감염과 대기오염을 꼽고 있다²². 감염 중 특히 세균성 감염이 많은 빈도를 차지한다고 알려져 왔으나, 진단 검사의학의 발전으로 바이러스 분리 방법의 민감도가 높아지면서 COPD 및 천식의 급성악화에 호흡기 바이러스의 감염의 역할에 대한 연구, 발표가 증가하고 있으며, 또한 비감염적 원인에 의한 천식 및 COPD 급성악화에 대한 보고도 증가하고 있다².

또한 현재 COPD의 악화의 치료지침에 포함되어 사용되어 왔던 항생제 치료의 효과에 대한 논란이 제기되고 있다. Nicotra등은 COPD의 악화 환자에서 tetracycline과 위약과의 비교 연구에서 두 치료군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 하였고, Anthonisen 등은 COPD의 악화 환자에서 항생제의 치료 성공률이 68%, 위약의 치료 성공률은 55%로 항생제가 통계적으로 유의하게 효과가 있음을 발표하였으나, 13%의 차이가 임상적으로 중요한 의의를 가진다고 보기는 어렵고, 위약의 성공률이 절반이 넘는 것도 주목할 만한 결과라고 하였다^{23,24}. Saint등이 1955년부터 1994년까지의 COPD 악화에서 항생제 치료의 효과에 대한 9개의 연구들을 종합, 분석한 결과, 3개의 연구에서만 항생제 치료가 의미 있는 효과를 나타낸 것으로 나타났으며 종합적으로는 항생제가 위약과

비교하여 통계학적으로 유의하게 효과가 있는 결과를 보였지만, 임상적으로 큰 이득을 본다고 보기는 어렵다는 결론을 보였다²⁵⁻²⁷.

본 연구에서는 호흡기 바이러스 감염이 COPD 및 천식의 악화의 원인에 상당한 비율을 차지하는 결과를 보였다. 비록 COPD의 악화에서 항생제 치료가 사용되고 있지만, 부적절하게 항생제를 남용하는 일을 방지하기 위해 호흡기 감염에서 세균성과 비세균성 감염을 진단하는 방법의 고안이 필요하며, 적절한 항생제 사용의 적응증 및 지침에 대한 확립이 필요할 것이라 사료된다. 호흡기 바이러스 감염의 예방과 조기치료는 COPD 및 천식의 악화의 심각성과 빈도를 줄이고 이에 대한 부담을 줄여 질병 관련 삶의 질을 향상하는데 도움을 줄 수 있을 것이라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

호흡기 바이러스 감염은 천식 및 만성폐쇄성폐질환의 악화와 관련이 있다고 알려져 있지만 국내의 자료는 충분치 않다.

방 법 :

급성 악화로 한림대학교 성심병원에 내원한 천식 환자 20명과 COPD 환자 24명을 대상으로 비강 분비물과 객담에서 PCR과 배양을 통해 호흡기 바이러스를 검출하였다. rhinovirus, coronavirus는 PCR을, influenza A, B, RSV, parainfluenza virus는 배양을 통해 바이러스를 검출하였다.

결 과 :

천식의 급성 악화로 내원한 환자의 평균 연령은 45.4(±16.7)세였고, 평소 FEV₁/FVC는 1.9/2.9L(65.5%)였다. 급성 악화 시 13예(13/20, 65%)에서 바이러스가 검출되었으며 rhinovirus 9예, coronavirus 2예, influenza A 2예, RSV 1예, parainfluenza virus가 1예였다. rhinovirus와 coronavirus, rhinovirus와 RSV가 동시에 검출된 예가 각각 1예가 있었다. COPD 환자의 평균 연령은 71.5(±8.4)세였으며, 평소 FEV₁/FVC는 1.1/2.6L(42.3%)였고, 악화 시 14예(14/24, 58.3%)에서 바이러스가 검출되었다. rhinovirus 10예, coronavirus 3

예, influenza A가 4예였으며 2예에서 rhinovirus와 coronavirus가 동시에 검출되었고, 1예에서 rhinovirus와 influenza A가 동시에 검출되었다.

결 론 :

호흡기 바이러스 감염은 국내에서도 천식 및 COPD 악화의 주요한 요인이 될 것으로 생각되며, 천식 및 COPD 환자의 악화에서 치료에 있어서 항생제 사용에 주의하여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37-42.
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
3. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982-94.
4. Sneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Kanus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
5. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
6. Voelkel NF, Tuder R. COPD exacerbation. *Chest* 2000;117:376S-9S.
7. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Sapsford R, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect rhinovirus infects the lower respiratory tract during COPD exacerbation [Abstract]. *Thorax* 1999;54(Suppl 3):A70.
8. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-9.
9. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adult. *BMJ* 1993;307:982-6.
10. Lee KM. Recovery of respiratory syncytial virus, adenovirus, influenza virus, and parainfluenza virus from nasopharyngeal aspirates from children with acute respiratory tract infection. *Korean J Clin Pathol* 1992;12:473-8.
11. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677-83.
12. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
13. Beasley R, Coleman ED, Hermon Y, Holst PE, O'Donnell TV, Tobias M. Viral respiratory tract infection and exacerbation of asthma in adult patients. *Thorax* 1988;43:679-83.
14. Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EP, Spaan WJ, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long lasting excessive airway narrowing in response to methacholin in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1490-6.
15. Gern JE, Calhoun WJ, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1872-6.
16. Hwang YS, Lee JD. Respiratory viral infection and bronchial asthma. *Tuberc Respir Dis* 2000;49:18-29.
17. Tosi MF, Stark JM, Smith CW, Hamedani A, Gruenert DC, Infeld MD. Induction of ICAM-1 expression on human airway epithelial cells by inflammatory cytokines: effect of neutrophil-epithelial cells adhesion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:214-21.
18. Ladenius AR, Folker G, van der Linde HJ, Nijkamp FP. Potentiation by viral respiratory infection of ovalbumin-induced guinea pig tracheal hyperresponsiveness: role for tachykinins. *Br J Pharmacol* 1995;115:1048-52.
19. Folkerts G, van der Linde HJ, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs is related to a deficiency in nitric oxide. *J Clin Invest* 1995;95:26-30.
20. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
21. Noah TL, Becker S. Respiratory syncytial virus-induced cytokine production by a human bronchial epithelial cell line. *Am J Physiol* 1993;265:L472-8.
22. Pauwels RA, Buist AS, Calverley AM, 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.
23. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of

- acute exacerbations of chronic bronchitis: a controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982;97:18-21.
24. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
25. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
26. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
27. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbation of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119:1190-209.
-