

□ 원 저 □

중등증 및 중증의 만성 기류 장애 환자에서 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식의 합병률

전북대학교 의과대학 내과학교실¹, 임상의학연구소²,
을지외과대학교 내과학교실³

이양근^{1,2}, 인병현¹, 이양덕³, 이용철^{1,2}, 이흥범^{1,2}

=Abstract=

Prevalence of Combined Bronchial Asthma with COPD in Patients with Moderate to Severe Air flow Limitation

Yang Keun Rhee, M.D.^{1,2}, Byeong Hyun In, M.D.¹, Yang Deok Lee, M.D.³,
Yong Chul Lee, M.D.^{1,2}, Heung Bum Lee, M.D.^{1,2}

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School¹, Research Institute of Clinical Medicine²,
Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine³

Background : ATS(American Thoracic Society) defined new guidelines for COPD(chronic obstructive lung disease) in April 2001, following the results of the global initiative for chronic obstructive lung disease. The most important concept of COPD is an airflow limitation which is not fully reversible compared to bronchial asthma(BA). The criteria for COPD are postbronchodilator FEV₁ less than 80% of the predicted value and an FEV₁ per FVC ratio less than 70%. The global initiative for asthma(GINA) study defined asthma, which included immune-mediated chronic airway inflammatory airway disease, and found that airflow limitation was wide spread, variable and often completely reversible. Taken together COPD and BA may be combined in airflow limitation. This study was designed to evaluate the prevalence of BA in patients with COPD of moderate to severe airflow limitation.

Methods : COPD was diagnosed by symptoms and spirometry according to ATS guidelines. Enrolled subjects were examined for peak flow meters(PFM), sputum eosinophils and eosinophil cationic protein(ECP) levels, serum total IgE with allergy skin prick test, and methacholine bronchial provocation test(MBPT).

Address for correspondence :

Heung Bum Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School and Research Institute of Clinical Medicine, Keum-Am Dong, Chonju, Chonbuk, 561-712, Korea

Phone : 063-250-1660 Fax : 063-254-1609 E-mail : lhbmd@moak.chonbuk.ac.kr

Results : About 27% of COPD patients with moderate to severe airflow limitation were combined with BA. There was significantly decreased response to PFM in severe COPD. However, there was no significant relationship between BA and COPD according to the degree of severity. The BA combined with COPD group showed significantly high eosinophil counts and ECP level in induced sputum. However, neutrophil counts in induced sputum showed significant elevation in the pure COPD group.

Conclusion : Twenty-seven percent of COPD patients with moderate to severe ventilation disorder were combined with BA, but there were no significant differences according to the degree of severity. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 54:386-394)

Key words : COPD, Asthma, Prevalence.

서 론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)이란 약물 치료에 의해 완전히 개선되지 않는 기류 장애(air flow limitation)가 점진적으로 악화되는 질환으로서¹, 기류 장애를 보이는 질환에는 만성기관지염(chronic bronchitis)과 폐기종(emphysema)외에도 기관지 천식(bronchial asthma)이 포함된다. 때로는 임상적으로 이러한 질환을 감별하는 것이 어려운 경우도 있고, 또한 두 가지 질환이 합병되어 나타나는 경우도 있다^{2,3}. 치료에 있어서도 약물 치료에 대한 극적인 기류 장애 회복을 보이는 천식에 대한 연구는 놀랄만한 발전을 하였음에도 불구하고⁴, 현재까지 만성폐쇄성폐질환의 치료에 대한 연구는 상대적으로 미미한 실정이며 지속적인 스테로이드 흡입제의 사용과 관련된 치료 전략 역시 미국 흉부학회(American Thoracic Society, ATS)의 지침서⁵에도 불구하고 논란이 되고 있는 실정이다^{6,7}.

만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식은 많은 환자들에게 정상적인 활동의 제한을 가져오며⁸, 평균 수명의 증가와 산업화, 대기오염 등으로 인해 향후에도 환자 수는 지속적으로 증가할 것이라는 것은 역학보고를 통해 짐작할 수 있다^{9,10}. 그러나 최근까지도 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식의 병태생

리에 대한 완벽한 이론적 배경은 결여된 상태이며, 여러 가지 가설들이 제기되고 있는 실정으로¹¹⁻¹³, 최근의 경향은 아토피와 기도 과민반응이 만성폐쇄성폐질환의 위험인자가 된다는 Dutch 가설¹⁴이 많은 설득력을 얻고 있다.

고령 사회가 되면서 두 질환의 발생률이 증가하는 현 실정에서 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식의 합병률을 평가하는 것은 향후 적절한 치료 지침을 설정하는데 중요한 의미가 있을 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 중등증 및 중증의 기류 장애를 보이는 환자에서 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식의 합병률 정도를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자군은 호흡곤란, 기침, 객담 및 흉통 등의 증상을 주소로 내원한 환자 중, 내원 당시 속효성 β_2 -항진제 흡입 후 시행한 단순 폐기능 검사 결과 폐쇄성 환기 장애를 보이고, 속효성 β_2 -항진제 흡입 후 FEV₁의 상승이 천식의 기준에 부합되지 않은 환자에서 만성폐쇄성폐질환의 미국 흉부학회 진단 기준⁵에 부합된 환자로 선정하였고, 간기능이나 신기능 등의 장애가 있는 경우는 배제하였다. 폐기능 검사는 Spirometry(Vmax 6200 Autobox, Sensor Medics, USA)를 이용하였고 기관지 확장

제 사용 후 노력성 1초 호기량(FEV₁)이 예측치의 80% 미만이고, 노력성 1초 호기량/노력성 폐활량(FEV₁/FVC)이 70% 미만인 경우를 만성폐쇄성폐질환으로 진단하였다. 폐기능 검사상 만성폐쇄성폐질환으로 진단된 환자들은 GOLD(Global Initiative of Chronic Lung Disease) 분류를 기준으로 중등도(IIA 및 IIB) 및 중증(III)으로 분류하였다.

피부 알레르기 단자 검사는 영국 Bencard™사 제품을 이용하여 총 150여종(흡인성 항원 97종, 음식물 항원 57종)의 알레르겐에 대하여 환자의 등에 시행하였다. 팽진의 평균 직경을 히스타민(1 mg/ml of histamine)에 의한 대조반응과 비교하여 Scandinavian society에서 추천한 semi-quantitative grading system을 기준으로 2+ 이상을 양성으로 판정하였다. 피부 알레르기 단자 검사를 시행하기 전에는 가능한 기준에 사용하던 모든 약물의 사용을 중단하도록 하였으며, 특히 지속형의 항히스타민제를 사용한 경우에는, 검사를 약물 중단 후 최소 1주일 이상 연기하도록 하였다. 피부단자시험이 끝나기 전까지는 국소형의 스테로이드 흡입제와 필요시 속효성의 β_2 -항진제를 사용하도록 하였다.

만성폐쇄성폐질환으로 진단되고, 중등증 이상의 폐기능 장애를 보이는 환자들을 대상으로 객담내 호산구치 및 ECP, 혈청내 총 IgE치 등을 측정하였고, 치료 기간중 지속적인 최대호기유속(PEF) 측

정과, 반복적인 속효성 β_2 -항진제에 대한 기관지 반응성 여부를 평가하였다. 또한 환자의 호흡곤란이 안정화 된 후 MBPT를 시행하였다.

최대호기유속 측정상 일중 변동율이 20% 이상 극적인 호전을 보인 경우 양성으로 판정하였으며, 속효성 β_2 -항진제에 대한 반응은 속효성 β_2 -항진제 흡입 후 시행한 FEV₁이 기저치에 비해서 15% 또는 실제 증가량이 200 ml 이상 증가한 경우를 양성으로, 비 특이적 기도 과민 반응의 평가를 위한 MBPT상 PC₂₀ 값이 8 mg/ml 이하인 경우를 양성으로 판정하였다.

통계적 분석은 SPSS for Windows(Version 10.0, SPSS Inc., USA)를 이용하였으며, 모든 측정치는 평균과 표준에러(standard error)로 표기하였다. 각 군 간의 비교는 맨-윌트니법을 사용하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

대상 환자 59명중 남자는 49명, 여자는 10명이었다. 평균 연령은 66.5±12.19세였으며, 흡연자가 42명(71%)으로 비 흡연자에 비해서 많은 수를 보였다. 중증도에 따라서는 IIA 18명(30.5%), IIB 23명(39.0%), III 18명(30.5%)이었다(Table 1).

Table 1. Clinical and functional characteristics of patients

	Stage IIA	Stage IIB	Stage III	Total
Sex (M/F)	14/4	19/4	16/2	49/10
Age (year)	63.50±16.07	69.70±9.97	65.27±9.74	66.46±12.19
Smoke (+/-)	11/7	16/7	15/3	42/17
FEV ₁ (% predicted)	60.50±7.42	37.26±7.84	21.78±7.78	39.63±16.42
FEV ₁ /FVC (%)	62.11±6.73	51.00±9.13	49.67±9.16	53.98±9.96
DLCO (%)	66.23±4.91	63.45±6.29	56.78±7.17	62.15±7.65

M: male, F: female

(Mean±standard error)

FEV₁: forced expiratory volume at one second

FVC: forced vital capacity, DLCO: diffusion capacity

Table 2. Bronchodilator response and peak expiratory flow meter variability

	Severity (No)			Total (%)
	IIA	IIB	III	
BDR				
(+)	6	8	8	22 (37.3)
(-)	12	15	10	37 (62.7)
PFM Variability				
(+)	10	14	4*	28 (47.5)
(-)	8	9	14	31 (52.5)
Both (BDR and PEFV)				
(+)	5	8	3	16 (27.12)
(-)	13	15	15	43 (72.88)

No: number of cases, *: $p < 0.05$ compared to group IIA and IIB

BDR: bronchodilator response, PEFV: peak expiratory flow volume

속효성 β_2 -항진제에 대한 양성 반응을 보인 경우는 22/59(37.3%)이었으며, 최대호기유속 측정상 일중 변동치가 20% 이상을 보인 경우는 28/59 (47.5%)이었다(Table 2). 속효성 β_2 -항진제에 대한 반응과 최대호기유속 측정상 일중 변동률에 대해서 모두 양성을 보인 경우는 16/59(27.1%)이었으며, 기관지 천식의 진단에 유용하다고 알려진 MBPT를 대상 환자 전예에서 시행할 수 없었던 관계로 저자들은 가역성 기관지 확장을 확인할 수 있는 두 가지 검사에 모두 양성을 보인 경우를 만성폐쇄성폐질환 환자 중 기관지 천식이 동반된 환자로 정의하였다.

각각을 중증도에 따라 구분하면 속효성 β_2 -항진제에 대한 양성반응이 IIA 6명 (33.3%), IIB 8명 (34.8%), III 8명 (44.4%)이었으며, 최대호기유속 측정상 일중 변동을 보인 경우는 IIA 10명(55.6%), IIB 14명(60.9%), III 4명(22.2%)이었다(Table 2). 만성폐쇄성폐질환 환자 중 기관지 천식이 동반되는 소견은 폐기능의 중증도와는 유의한 상관성을 보이지 않았으나, 최대호기유속 측정상 일중 변동률은 중증의 폐기능 장애 환자에서 유의한 반응저하를 보였다($P < 0.05$).

폐기능 검사 결과 기관지 천식 환자는 폐쇄성

환기 장애를 동반하고 속효성 β_2 -항진제에 대한 양성 반응과 폐확산능(diffusion capacity, DLCO)은 거의 정상에 가까운 소견을 보였다. 그러나 기관지 천식이 동반된 만성폐쇄성폐질환의 경우에는 속효성 β_2 -항진제에 대한 반응에 대해서는 양성을 보였음에도, 폐확산능은 심한 감소를 보여 이를 감별하는데 유용하였다.

최대호기유속 측정상 일중 변동의 양상은 세 가지 형태를 보였다. 일중 변동이 거의 확인되지 않는 경우는 단순한 만성폐쇄성폐질환으로, 20% 이상의 일중변동이 확인되었으나 정도가 미약한 경우는 기관지 천식이 동반된 만성폐쇄성폐질환으로, 극적인 일중 변화량을 보이며 완전한 기류 장애의 개선을 보인 경우를 단순 기관지 천식으로 해석하였다.

만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식이 합병된 환자의 유도객담에서 호산구와 ECP 농도는 유의한 상승을 보였으나, 기관지 천식이 합병되지 않은 만성폐쇄성폐질환 환자의 유도객담에서는 중성구의 유의한 상승을 확인할 수 있었다(Table 3). 기타 총면역글로블린 E(immune globulin E, IgE) 및 알레르기 피부반응 검사는 대상 환자 59명 중 각각 30명(50.9%)과 12명(20.3%)에서 양성을 보였으며, 18명을 대상으로 시행된 MBPT 결과 7명(38.9%)에

Table 3. Cellular characteristics and ECP levels in induced sputum

	Combined group	Non-combined group
Total cell count, $\times 10^3/\text{ml}$	15.8 \pm 10.7	14.3 \pm 11.3
Squamous cells, %TCC	14.3 \pm 11.3	13.8 \pm 10.2
Eos. %NSC	11.6 \pm 14.3	2.4 \pm 0.9
Neu. %NSC	44.5 \pm 22.9	77.3 \pm 13.9**
Macrophage, %NSC	35.7 \pm 19.8	17.4 \pm 8.8
Lym. %NSC	3.4 \pm 1.1	1.9 \pm 1.2
Epithelial cells, %NSC	1.2 \pm 1.4	1.0 \pm 0.8
Sputum ECP, $\mu\text{g/L}$	734.4 \pm 1,321.3*	627.6 \pm 1,200.8

*, p<0.05, **: p<0.01 compared to non-combined group (Mean \pm standard error)

TCC: total cell count, ECP: eosinophil cationic protein,

NSC: non-squamous cell

서 양성을 보였고, 6예의 환자는 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식이 합병된 환자로 판정된 예이었다.

고 찰

만성폐쇄성폐질환은 극적인 기류 장애의 개선을 보이지 않는 만성 기도 질환으로서 미국의 경우 백인 흡연가의 경우 약 14% 정도에서 발생한다고 알려져 있다¹⁵. 만성폐쇄성폐질환의 발생에는 도시화 국가의 경우 대부분 흡연과 연관이 있다고 보고 되고 있으나, 미개발 국가의 경우에는 음식 조리과 관련된 환경오염 물질과 더욱 연관이 있는 것으로 생각 된다¹⁶. 또한 직업적으로 cadmium 등과의 연관성도 보고 되고 있다¹⁷. 그러나 알레르기 와 기도 과민성이 만성폐쇄성폐질환과 관련이 있는 위험인자 인지에 대한 연구는 미미하지만 아토피(atopy), IgE, 혈중 호산구 증가와는 관련이 없는 것으로 보고 되고 있다¹⁸. Lung Health Study에 의하면 methacholine 흡입에 대한 증가된 기도 과민 반응을 갖는 경우는 5년에 걸쳐서 유의한 폐기능의 저하를 가져온다고 알려져 있다¹⁹. 그러나 이러한 증가된 기도 반응은 기관지 천식에서 확인되는 극적인 반응과는 차이가 있어 그 정도가 미약하다¹. 최근 기관지 천식에 대해서는 많은 관심을

가지고 천식의 진행을 방지하고자 하는 노력으로서 기관지 재개형에 대한 많은 연구¹⁰⁻²⁵가 시행되고 또한 이를 통한 치료적인 접근도 시행되고 있으나 상대적으로 만성폐쇄성폐질환의 경우에는 아주 미미한 실정이다.

본 연구에서 비가역적인 환기장애를 보이는 중등증 이상의 만성폐쇄성폐질환 환자의 기관지 천식 합병률은 약 27% 정도였으며, 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자에서 최대호기유속의 변화율은 유의하게 감소하였지만, 천식과 만성폐쇄성폐질환의 중증도와는 상관관계를 보이지 않았다. 다른 외국의 보고²보다 좀더 많은 합병률을 보인 것은 인종의 차이나 만성폐쇄성폐질환의 진단 기준을 최근 미국 흉부학회⁵의 지침⁵을 기준으로 평가함으로써, 대상 환자 기준이 좀더 넓어진 것이 원인으로 생각된다.

흡입용 스테로이드 제제는 현재 기관지 천식의 치료에 가장 중요한 약물로 인정되고 있으며, 또한 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 기관지 염증이 동반된다는 것이 일부 확인되어 흡입용 스테로이드 제제 사용의 근거를 제공하고 있다. 그러나 고용량의 흡입용 스테로이드나 경구 스테로이드 제제를 투여하더라도 만성폐쇄성폐질환 환자의 기도 염증을 제거하지는 못하는 것으로 알려져 있다^{26,27}. 이러한 효과는 코르티코이드가 중성구의 생존 기간을 증

가시킴으로써²⁸, 중성구에 의한 염증을 개선시키지 못하기 때문인 것으로 생각 된다²⁹. 흡입용 스테로이드를 사용한 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 약 10% 정도에서 효과를 볼 수 있는 데, 이는 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식이 동반된 경우일 것으로 추정할 수 있다.

만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식이 동반된 경우 FEV₁의 감소가 좀더 빨리 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁹. 그러나 최근의 보고들은 만성폐쇄성폐질환 환자의 증상이 발생하기 이전부터 장기간의 고용량 흡입용 스테로이드를 사용한 경우에도 만성폐쇄성폐질환의 진행을 방지하지 못한다고 한다³⁰⁻³². 이러한 연구 결과는 새로운 치료 방법을 제시하여야 한다는 점을 시사할 뿐만 아니라 기관지 염증 반응의 양상이 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식과는 차이가 있을 것이라는 점을 시사한다³³. 본 연구 결과, 객담 내 염증 반응에 관여하는 주요 세포에서 차이가 있음을 확인할 수 있었는데, 단순한 만성폐쇄성폐질환의 경우에는 호중구의 유의한 증가를 보였으나 기관지 천식이 동반된 경우에는 호산구와 호산구의 활성 정도를 반영하는 ECP 농도의 유의한 증가를 보였다.

결론적으로 본 연구에서 중등증 이상의 환기 장애를 동반한 만성폐쇄성폐질환 환자의 약 27%에서 기관지 천식이 합병되었으며, 향후 만성폐쇄성폐질환 환자의 진단에는 기관지 과민성의 평가와 최대 호기유속의 변화를 함께 측정함으로써, 기관지 천식의 동반 여부를 확인하는 것이 진단 및 치료에 있어서 매우 중요한 과정이라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식은 만성 기도 염증과 기류 장애를 특징으로 하고 있으며, 일부에서는 합병되어 나타나기도 한다고 알려져 있으나 그

정도에 대한 연구는 미미한 실정이다. 저자는 두 질환의 병태 생리의 차이와 합병 정도를 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식의 진단은 미국 흉부학회 지침서 기준에 의하였고, 대상 환자들에게는 폐기능 검사, 최대호기유속 측정, 속효성 β_2 -항진제에 대한 기관지 반응성, methacholine 유발 반응 검사, 객담내 호산구치 및 ECP, 혈청내 총 IgE 치, 알레르기 피부반응 검사 등을 시행하였다.

결 과 :

대상 환자 59명중 남자가 49명, 평균 연령은 66.46세, 흡연자가 42명이었다. 속효성 β_2 -항진제에 대한 양성 반응을 보인 경우는 37.3%였으며, 최대호기유속 측정상 일중 변이성을 보인 경우는 47.5%이었고, 두 가지 검사에 모두 양성을 보인 경우는 27.1%이었다. 만성폐쇄성폐질환과 기관지 천식이 합병된 환자의 유도객담은 호산구와 ECP 농도의 유의한 상승을 보였다. 그러나 기관지 천식이 합병되지 않은 만성폐쇄성폐질환 환자의 유도객담에서는 중성구의 유의한 상승을 관찰할 수 있었다. 또한 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자에서 최대호기유속의 변화율은 현저히 감소하였지만 천식의 합병과 만성폐쇄성폐질환의 중증도간에는 상관관계를 보이지 않았다.

결 론 :

이상의 결과를 요약하면 중등도와 중증의 환기장애를 동반한 만성폐쇄성폐질환 환자의 약 27% 정도에서 기관지 천식이 동반되었으나, 환기장애의 중증도와 기관지 천식의 합병률 간에는 유의한 차이가 없었다.

참 고 문 헌

1. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med

- 1995;152:861-4.
2. Celli BR. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998;4(3):359-70.
 3. Snider GL. Defining chronic obstructive pulmonary disease. In: Calverly P, Pride N, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London, Chapman & Hall, 1996: 1.
 4. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. *Eur Respir J* 2001;34:S67-77.
 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(5):1256-76.
 6. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):542-8.
 7. O'Brien A, Russo-Magno P, Karki A, Hiranniramol S, Hardin M, Kaszuba M et al. Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):365-71.
 8. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):704-7.
 9. Barnes PJ. Medical Progress: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
 10. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, Tirimanna PR, den Otter JJ, van Grunsven PM et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1730-8.
 11. Anderson WJA, Watson L, Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma and the Hygiene Hypothesis. *N Engl J Med* 2001;344:1643-4.
 12. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
 13. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;16:34-8.
 14. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
 15. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
 16. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109:115-9.
 17. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1860-6.

18. Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Rijcken B, Postma DS. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1869-74.
19. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
20. Zhu Z, Lee CG, Zheng T, Chupp G, Wang J, Homer RJ et al. Airway inflammation and remodeling in asthma. Lessons from interleukin 11 and interleukin 13 transgenic mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S67-70.
21. McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:S39-45.
22. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S90-4.
23. Orsida BE, Ward C, Li X, Bish R, Wilson JW, Thien F et al. Effect of a long-acting beta2-agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):117-21.
24. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11): 1480-8.
25. Benayoun L, Letuve S, Druilhe A, Boczkowski J, Dombret MC, Mechighel P et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1487-94.
26. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1635-9.
27. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-8.
28. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996;156: 4422-8.
29. Nightingale JA, Rogers DF, Fan Chung K, Barnes PJ. No effect of inhaled budesonide on the response to inhaled ozone in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:479-86.
30. Pauwels RA, Lofdahl C-G, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB et al. The European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N*

Engl J Med 1999;340:1948-53.

31. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
32. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
33. Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, De Felice A, Melillo EM, Martucci M et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1486-92.