

만성폐쇄성폐질환과 천식을 감별 진단하는데 기관지확장제 가역성 검사의 역할

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 경희대학교 의과대학 내과학교실²
오연목, 임채만, 심태선, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동, 김세규¹, 유지홍², 이상도

Role of Bronchodilator Reversibility Testing in Differentiating Asthma From COPD

Yeon-Mok Oh, M.D., Chae Man Lim, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D.,
Dong-Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D., Se Kyu Kim, M.D.¹, Jee Hong Yoo, M.D.², Sang Do Lee, M.D.,

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ¹Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, ²Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Background : Although bronchodilator reversibility testing is widely performed to diagnose asthma or COPD, there is debate upon its usefulness and methods to differentiate asthma from COPD. The purpose of this study is to elucidate the role of bronchodilator reversibility testing in differentiating asthma from COPD and to confirm which method is better at evaluating bronchodilator reversibility.

Methods : 26 asthma patients and 31 COPD patients were reviewed retrospectively. Spirometry was performed before and after bronchodilator inhalation to get FEV₁, FVC. To evaluate bronchodilator reversibility, the increase in FEV₁ or FVC was expressed as three methods, 'percentage of the baseline value', 'percentage of the predicted value', or 'absolute value'. Area under the ROC curve was measured to compare the three methods. In addition, the criteria of American Thoracic Society (ATS) for bronchodilator reversibility were compared to those of European Respiratory Society (ERS).

Results : 1. In differentiating asthma from COPD, 'percentage of the predicted value', or 'absolute value' method was useful but 'percentage of the baseline value' was not. However, the ability to differentiate was weak because areas under the ROC curves by all methods were less than 0.75. 2. The criteria of ERS were superior to those of ATS for bronchodilator reversibility to differentiate asthma from COPD because likelihood ratio (LR) of a positive test by ERS criteria was greater than ATS criteria and because LR of a negative test by ERS criteria was less than ATS criteria.

Conclusion : In differentiating asthma from COPD, bronchodilator reversibility testing has a weak role and should be considered as an adjunctive test. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:419-424)

Key words : Bronchodilator, Reversibility, Asthma, COPD.

서 론

기관지확장제 가역성 검사 (bronchodilator reversibility testing)는 천식 (asthma)이나 만성폐쇄성폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 같은 기도 질환을 진단하거나 감별 진단하려고 할 때에 널리 사용하고 있다¹⁻⁴. 기관지확장제 가역성 검

사를 통하여 천식을 진단하고 COPD를 감별 진단하는데 도움이 될 뿐만 아니라 검사 시점에서 최대 폐기능을 대변하고 예후를 평가하는데 지표가 된다. 또한, 기관지확장제 가역성이 의미 있게 증가하면 기관지확장제로 치료하였을 때 치료 효과가 있을 것이라고 판단할 수도 있다.

이와 같이 기관지확장제 가역성 검사가 여러 가지 면에서 유용한 점이 있지만 문제점도 있다. 기관지확장제 가역성 검사를 하면 COPD 환자 중 상당 수가 양성을 보이는 문제점이 있고⁵ 기관지확장제 가역성 검사에 음성을 보이는 천식 환자도 있는 문제점이 있다⁶. 그래서 기관지확장제 가역성이 천식과 COPD를 감별 진단하는데 일반적으로 도움이 많이 되지 않는다는 의견도 있다⁷. 또한, 기관지확장제 가역성이 음성을 보

Address for correspondence : **Sang Do Lee, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, 388-1
Pungnap-dong, Sonpa-gu, Seoul 138-736, South Korea
Phone : 02-3010-3140, Fax : 02-3010-6968
E-mail : sdlee@amc.seoul.kr
Received : Aug. 18. 2004.
Accepted : Sep. 20. 2004.

여도 기관지확장제를 장기간 사용하면 도움을 받는 환자도 있기 때문에 기관지확장제 가역성을 해석하는데 주의해야 한다.

기관지확장제 가역성 검사의 또 다른 문제점이라고 하면 아직 기관지확장제 가역성 검사를 평가하는 방법에 대해서 일치된 의견이나 지침이 없다는 것이다. 보통 기관지확장제 가역성 검사를 하는 방법은 환자에게 기관지확장제를 흡입시킨 후 15~45분 후에 폐활량측정법을 하여 흡입시키기 전과 비교하는 것이다. 그런데, 기관지확장제 가역성을 평가하는 지표로 1초간노력성호기량(FEV₁) 하나만 사용하기도 하고 FEV₁과 노력성폐활량(FVC)를 함께 사용하기도 하며 심지어는 노력성호기중간류량(FEF_{25-75%})까지 함께 사용하기도 한다⁸. 게다가 기관지확장제 가역성 양성 기준을 정하는 방법으로 기관지확장제 사용 후 폐기능 증가를 '기저치에 대한 백분율(percentage of the baseline value; ΔFEV₁ % baseline or ΔFVC % baseline)', '예측치에 대한 백분율(percentage of the predicted value; ΔFEV₁ % predicted or ΔFVC % predicted)', '증가 절대값(absolute increase; ΔFEV₁ absolute or ΔFVC absolute)' 등을 사용한다. 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 경우 기관지확장제 가역성을 평가하는데 FEV₁과 FVC 두 지표 중 어느 하나라도 기관지확장제 사용후 증가가 기저치에 대해서 12%보다 크면서 동시에 증가 절대값이 0.2L보다 크면 양성이라고 해석한다⁸. 한편 유럽호흡기학회(European Respiratory Society)의 경우는 기관지확장제 가역성을 평가하는데 FEV₁과 FVC 두 지표 중 어느 하나라도 기관지확장제 사용후 증가가 예측치에 대해서 12%보다 크면서 동시에 증가 절대값이 0.2L보다 크면 양성이라고 해석한다⁹.

이와 같이 기관지확장제 가역성 검사가 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움이 되는지에 대해서 의견이 있고 기관지확장제 가역성을 평가하는 방법에 대해서도 일치된 의견이나 지침이 없다. 이에 저자들은 기관지확장제 가역성 검사가 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움이 되는지 그리고 도움이 된다면 어느 정도 도움이 되는지 알아 보고자 하였다. 또한, 기관지확장제 가역성을 평가하는 방법 중 어느 방법이

천식과 COPD를 감별 진단하는데 좋은 방법인지에 대해서도 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

천식 환자 26명과 COPD 환자 31명을 후향적으로 연구하였다. 천식과 COPD의 진단은 환자를 담당한 호흡기내과 전문의의 진단에 의거하였다.

서울아산병원 호흡기검사실에서 2003년 7월 한 달 동안 기관지확장제 가역성 검사를 시행한 환자 중 기관지확장제 사용 전 폐활량측정법 상 'FEV₁/FVC < 0.7'인 기류폐쇄가 증명된 165명을 일차로 선택하였다. 일차로 선택한 165명 중 질병기록지 검토가 가능하였던 163명의 병력을 검토하여 폐기능에 영향을 줄만한 다른 질병이 있는 96명을 제외하였다. 제외된 질병으로는 기관지확장증, 활동성 폐결핵, 결핵에 의한 폐실질 파괴 또는 늑막 섬유화 및 석회화, 폐렴, 폐암, 진폐증, 흉곽 수술, 척추 전만곡증, Swyer-James 증후군, 심장 질환(단, 폐성심은 제외하지 않고 포함시킴) 등이다. 진단의 정확성에 영향을 줄 것으로 판단되어 호흡기내과 전문의가 진단을 하지 않은 환자 1명과 호흡기내과 진료를 최소한 3번 이상 받지 않은 환자 3명을 추가로 제외하였다. 제외하고 남은 63명의 흉부 방사선을 평가하여 과거 폐결핵의 흔적의 면적이 단순 흉부 전후경상 폐야의 10%이상 차지하는 6명을 추가로 제외하였다. 그 결과 57명의 환자가 분석 가능하게 되었는데 이중 26명은 천식이었고 31명은 COPD이었다.

2. 방 법

기관지확장제 가역성 검사를 시행하기 전 날부터 기관지확장제 사용을 중단시켰다. 경구용 기관지확장제는 검사 24시간 전부터 중지시켰고 흡입용 기관지확장제는 최소 12시간 전부터 사용을 중지시켰다.

검사는 기관지확장제를 흡입하기 전에 폐활량측정법을 시행하였고 이어서 기관지확장제를 흡입한 후 25분 지나서 다시 폐활량측정법을 반복하였다. 기관

Table 1. Characteristics of the subjects

	Asthma	COPD	P-value
Number	26	31	-
Age (years)	64±9	68±8	0.08
Sex (female/male)	13/13	2/29	<0.001
Smoking history (%)	39	97	<0.001
FEV ₁ % predicted	60±14	46±18	0.003
FVC % predicted	84±13	79±19	0.31

지확장제로는 베타2-교감신경항진제인 albuterol(상품명 Ventolin; GlaxoSmithKline사, 미국)을 200 µg (=2 puff) 사용하였다. 폐활량측정법은 SensorMedics 사 (캘리포니아, 미국)의 폐활량측정기 Vmax22 또는 2130를 이용하였다. 정상 예측치는 Morris의 예측치를 사용하였다¹⁰.

3. 통계분석

천식과 COPD 두 군 사이의 비교는 맨-휘트니 (Mann-Whitney) U 검정을 하였다. 기관지확장제 가역성이 천식을 COPD로부터 감별 진단하는 능력은 receiver operator characteristic(ROC) curve의 곡선 하 영역(area under curve; AUC)으로 평가하였다. 통계처리는 SPSS 10.0 프로그램을 사용하였으며 P-값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자 특성

천식군과 COPD군 환자의 연령 차이는 없었지만 (P=0.08) COPD군이 천식군보다 남자 비율이 더 많았

다 (P<0.001; Table 1). 또한, COPD군이 천식군보다 흡연력이 더 많았다(P<0.001).

2. 기관지확장제 가역성

천식군과 COPD군의 기관지확장제 가역성을 비교한 결과, '예측치에 대한 백분율 (ΔFEV₁ % predicted or ΔFVC % predicted)'이나 '증가 절대값 (ΔFEV₁ absolute or ΔFVC absolute)'으로 평가하였을 때 천식군이 COPD군보다 기관지확장제 가역성이 더 컸다 (Table 2). 하지만, 천식군과 COPD군의 기관지확장제 가역성을 '기저치에 대한 백분율(ΔFEV₁ % baseline or ΔFVC % baseline)'으로 평가하였을 때는 그 차이가 통계적으로 유의하지 않았다.

3. 천식과 COPD 감별진단 능력

(1) '기저치에 대한 백분율'과 '예측치에 대한 백분율' 그리고 '증가 절대값' 방법 비교

기관지확장제 후 FEV₁ 증가를 '기저치에 대한 백분율(ΔFEV₁ % baseline)'과 '예측치에 대한 백분율(ΔFEV₁ % predicted)' 그리고 '증가 절대값(ΔFEV₁ absolute)' 방법으로 평가하였을 때, 천식을 COPD로부터 감별 진단하는 능력을 보는 receiver operator characteristic(ROC) curve의 곡선 하 영역(area under curve; AUC)은 각각 0.64 (95% 신뢰구간 0.49-0.79)와 0.74 (95% 신뢰구간 0.60-0.88) 그리고 0.70 (95% 신뢰구간 0.56-0.84)이었다(Fig. 1).

마찬가지로, 기관지확장제 후 FVC 증가를 '기저치에 대한 백분율(ΔFVC % baseline)'과 '예측치에 대한 백분율(ΔFVC % predicted)' 그리고 '증가 절대값(Δ

Table 2. Bronchodilator reversibility of the subjects suffered from asthma and COPD

	Asthma	COPD	P-value
Δ FEV ₁ % baseline	18±14	12±10	0.07
Δ FEV ₁ % predicted	11±8	5±5	0.002
Δ FEV ₁ absolute (L)	0.22±0.17	0.12±0.11	0.009
Δ FVC % baseline	13±10	8±11	0.07
Δ FVC % predicted	10±8	5±6	0.02
Δ FVC absolute (L)	0.31±0.24	0.18±0.20	0.04

Abbreviations:

Δ FEV₁ % baseline = increase in FEV₁ expressed as percentage of the baseline value

Δ FEV₁ % predicted = increase in FEV₁ expressed as percentage of the predicted value

Δ FEV₁ absolute = increase in FEV₁ expressed as absolute value

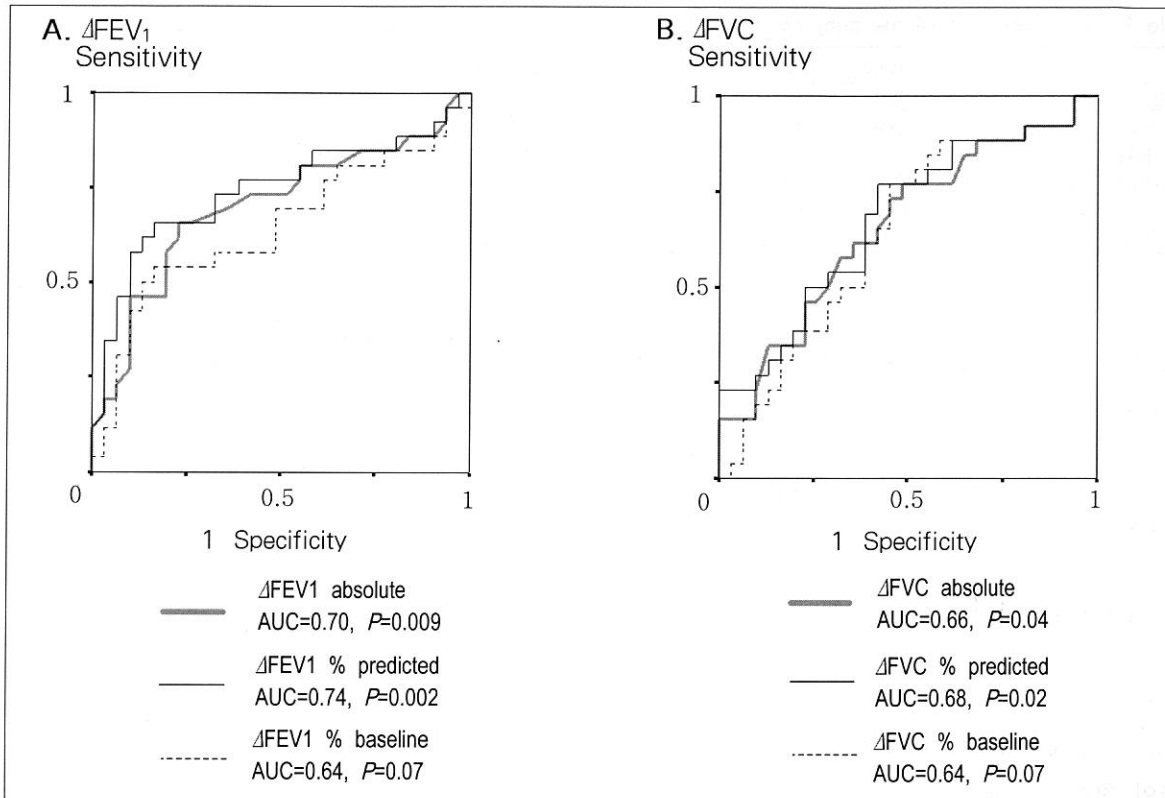


Figure 1. ROC curves of bronchodilator reversibility for differentiating asthma from COPD. Although bronchodilator reversibility expressed as absolute values (FEV₁ in A or FVC in B) or % predicted showed statistical significance, areas under curves (AUC) by all methods were less than 0.75, which indicates that bronchodilator reversibility has a weak ability in differentiating asthma from COPD. *P*-values were calculated assuming that null hypotheses are AUC=0.5.

Table 3. Accuracy of bronchodilator reversibility testing to differentiate asthma from COPD using criteria of American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS)

Criteria	Sensitivity	Specificity	Likelihood ratio of a positive test	Likelihood ratio of a negative test
ATS	0.73	0.48	1.4	0.56
ERS	0.62	0.74	2.4	0.52

FVC absolute) 방법으로 평가하였을 때, ROC curve의 곡선하 영역은 각각 0.64 (95% 신뢰구간 0.496-0.79)와 0.68 (95% 신뢰구간 0.54-0.82) 그리고 0.66 (95% 신뢰구간 0.52-0.80)이었다.

따라서, FEV₁이나 FVC 증가를 ‘기저치에 대한 백분율’로 평가하였을 때 기관지확장제 가역성으로는 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움이 된다고 할 수 없으나 ‘예측치에 대한 백분율’이나 ‘증가 절대값’으로 평가하였을 때 기관지확장제 가역성으로 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움이 된다고 할 수 있다.

(2) 미국흉부학회 기준과 유럽호흡기학회 기준 비교
기관지확장제 가역성 검사의 양성 기준을 미국흉부학회 기준에 따르면 천식과 COPD 감별진단의 예민도 (sensitivity) 및 특이도 (specificity)는 각각 0.73과 0.48이었다. 한편, 양성 기준을 유럽호흡기학회 기준에 따르면 천식과 COPD 감별진단의 예민도 및 특이도는 각각 0.62와 0.74이었다(Table 3).

기관지확장제 가역성 검사의 양성 기준을 미국흉부학회 기준에 따르면 천식과 COPD 감별 진단하는데 양성 결과 우도비 (Likelihood ratio of a positive test)와 음성 결과 우도비 (Likelihood ratio of a negative

test)는 각각 1.4와 0.56이었다. 한편, 양성 기준을 유럽 호흡기학회 기준에 따르면 천식과 COPD 감별진단 하는데 양성 결과 우도비와 음성 결과 우도비는 각각 2.4와 0.52이었다.

고 찰

본 연구 결과로 판단하면 기관지확장제 가역성 검사를 통해서 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움을 받을 수 있을 것으로 생각된다. 그렇지만, 기관지확장제 가역성 검사의 감별 진단 능력은 그리 좋지 못하다. 특히 관례적으로 많이 사용하는 방법인 '기저치에 대한 백분율' 방법으로 FEV₁이나 FVC 증가를 계산하여 기관지확장제 가역성을 평가하는 경우 천식과 COPD를 감별 진단할 수 없음을 보여 주고 있다.

본 연구 결과를 보면 기관지확장제 가역성을 평가하는데 '예측치에 대한 백분율'이나 '증가 절대값' 방법으로 FEV₁이나 FVC 증가를 계산하였을 때 천식과 COPD를 감별 진단하는 능력이 통계적으로 의미 있게 나왔다. 그렇다고 하더라도 ROC curve의 곡선하 영역이 어느 방법을 쓰더라도 0.75에 미치지 못하였던 것으로 판단하면 기관지확장제 가역성 검사는 천식과 COPD를 감별 진단하는데 그리 좋은 검사가 아니라고 할 수 있다. 기관지확장제 가역성 검사는 천식과 COPD를 감별 진단하는데 그리 좋은 검사가 아니기 때문에 최근 영국 지침에는 기관지확장제 가역성 검사를 일상적인 검사로 권장하고 있지 않다⁷.

본 연구 결과에서 기관지확장제 가역성을 평가하는 방법 세 가지 중 '예측치에 대한 백분율'이나 '증가 절대값' 방법은 천식과 COPD를 감별 진단할 수 있었으나 '기저치에 대한 백분율' 방법은 감별 진단 할 수 없었다. 이 결과는 Eliasson이나 Quadrelli가 보고한 연구 결과와 부합하는 것으로서 최근 미국흉부학회와 유럽 호흡기학회가 공동으로 제시한 지침에서도 기관지확장제 가역성을 '기저치에 대한 백분율'이 아니고 '예측치에 대한 백분율'로 평가할 것을 권장하고 있다¹¹⁻¹³. 기관지확장제 가역성을 '기저치에 대한 백분율'이 아니고 '예측치에 대한 백분율'로 평가해야 한다는 것은 기관지확장제 가역성을 평가하는 기준 중 미국흉부학회

기준보다 유럽호흡기학회 기준이 더 좋다는 본 연구 결과와 부합하는 것이다. 미국흉부학회 기준은 기본적으로 '기저치에 대한 백분율' 방법을 사용하면서 '증가 절대값' 방법을 보조적으로 사용하고 있는 반면 유럽호흡기학회 기준은 기본적으로 '예측치에 대한 백분율' 방법을 사용하면서 '증가 절대값' 방법을 보조적으로 사용하고 있다^{8,9}. 본 연구 결과로 판단하면 유럽 호흡기학회 기준으로 기관지확장제 가역성을 평가하면 미국흉부학회 기준보다 양성 결과 우도비가 더 크고 음성 결과 우도비가 더 작으므로 천식과 COPD를 감별 진단하는데 미국흉부학회 기준보다 유럽호흡기학회 기준이 더 좋다고 할 수 있다.

본 연구는 후향적 연구라는 제한점뿐만 아니라 천식과 COPD 진단 기준을 담당 호흡기내과 전문의의 판단에 의거하였다는 제한점이 있다. 여러 명의 호흡기내과 전문의가 진료한 환자들을 대상으로 연구하였기 때문에 일관된 진단 기준에 따랐다고 보기 어려우며 기관지확장제 가역성 검사 자체를 천식이나 COPD를 진단하는데 사용하였을 가능성이 있는데 이 또한 본 연구의 제한점이다. 이런 제한점은 향후 전향적인 연구를 통해서 해결할 수 있으리라 생각한다.

이런 제한점에도 불구하고 본 연구는 기관지확장제 가역성 검사가 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움이 되는지 하지만 그 도움 정도가 약하다고 밝힌 점은 의미 있다고 하겠다.

결론적으로 기관지확장제 가역성 검사는 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움을 줄 수 있기는 하지만 그 도움 정도가 약하므로 보조적인 검사로 사용하는 것이 좋을 것이다. 그리고, 기관지확장제 가역성을 평가하는 데는 '기저치에 대한 백분율'이 아니라 '예측치에 대한 백분율' 방법을 사용하는 것이 좋겠다.

요 약

연구배경 :

기관지확장제 가역성 검사는 천식이나 COPD를 진단하거나 감별 진단할 때에 널리 사용하고 있지만 실제 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움이 되는지에 대해서 이견이 있고 기관지확장제 가역성을 평가하는

방법에 대해서도 일치된 의견이 없다. 기관지확장제 가역성 검사가 천식과 COPD를 감별 진단하는데 역할을 알아보고 기관지확장제 가역성 검사를 어느 방법으로 하는 것이 좋은지 알아 보았다.

방 법 :

천식 환자 26명과 COPD 환자 31명을 후향적으로 연구하였다. 기관지확장제를 흡입한 전후에 폐활량측정법을 시행하여 FEV₁, FVC를 얻었다. 기관지확장제 가역성 검사를 평가하는데 '기저치에 대한 백분율'과 '예측치에 대한 백분율' 그리고 '증가 절대값' 방법을 사용하였고 ROC curve의 곡선하 영역을 측정하여 비교하였다. 기관지확장제 가역성을 판단하는 기준 중 미국흉부학회 기준과 유럽호흡기학회 기준을 비교하였다.

결 과 :

(1) '기저치에 대한 백분율' 방법으로 기관지확장제 가역성을 평가하였을 때 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움이 되지 않았지만 '예측치에 대한 백분율'이나 '증가 절대값' 방법으로 평가하였을 때는 도움이 되었다. 하지만, ROC curve의 곡선하 영역이 어느 방법을 쓰더라도 0.75 미만이므로 천식과 COPD를 감별 진단하는 능력은 약하였다.

(2) 유럽호흡기학회 기준으로 기관지확장제 가역성을 평가하면 미국흉부학회 기준보다 양성 결과 우도비가 더 크고 음성 결과 우도비가 더 작으므로 천식과 COPD를 감별 진단하는데 유럽호흡기학회 기준이 더 좋았다.

결 론 :

기관지확장제 가역성은 천식과 COPD를 감별 진단하는데 도움을 줄 수 있기는 하지만 그 도움 정도가 약하므로 보조적인 검사로 사용하는 것이 좋을 것이다.

참 고 문 헌

1. National Heart, Lung, and Blood Institute/ World Health Organization workshop report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA [revised 2002; cited August 2003]. Available from: URL: <http://www.ginasthma.com>.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute and World

- Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease-Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA [revised 2003; cited August 2004]. Available from: URL: <http://www.goldcopd.com>
3. Crapo RO. Pulmonary function testing. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky BJ, editors. Textbook of pulmonary diseases. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 199-218.
4. Gold WM. Pulmonary function testing. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 781-881.
5. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58:659-64.
6. Rebeck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. Am J Med 1971;51:788-98.
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease- National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59(Suppl 1):1-232
8. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am J Respir Crit Care Med 1991;144: 1202-18.
9. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Fabbri LM, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993; 16;5-40.
10. Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. West J Med 1976;125:110-8.
11. Eliasson O, Degraff AC Jr. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. Am Rev Respir Dis 1985;132:858-64.
12. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Montiel GC. Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. Respir Med. 1999;93:630-6.
13. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. American Thoracic Society. New York, NY, USA [revised 2004; cited 8 August 2004]. Available from URL: <http://www.thoracic.org/COPD>