

만성폐쇄성 폐질환의 병인론

중앙대학교 의과대학 내과학교실

허 성 호 · 박 인 원

The Pathogenesis of COPD

Hue Sung-Ho, M.D. and Park In-Won, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

서 론

최근 들어 점차 만성폐쇄성 폐질환의 이환율과 사망율이 증가하고 있는 추세로써¹⁾, 많은 연구자들이 이 원인을 찾기 위해 노력을 기울이고 있다. 만성폐쇄성 폐질환의 위험인자를 아는 것은 두가지 측면에서 중요한데, 첫째는 만성폐쇄성 폐질환의 기본적인 역학과 병인론을 이해하는데 도움이 되며, 둘째 위험인자를 알면 이들에 대한 대비책을 마련함으로써, 만성폐쇄성 폐질환 발생 위험율을 낮출 수 있기 때문이다. 만성폐쇄성 폐질환은 흡연자 뿐 아니라, 담배를 피우지 않는 사람에서도 종종 볼 수 있는데, 이는 환경이나 직업력 또는, 그 외 원인들과 관련이 있는 것으로 생각된다. 즉 명백한 위험인자들

로는 흡연, 환경 또는 직업력과 관련된 분진이나 가스의 노출, Alpha-1 antitrypsin 결핍 등이 있으며, 가능성 있는 위험인자에는 대기 오염, 간접 흡연, 호흡기 바이러스 감염, 사회 경제적 여건, 알코올, 연령, 성별, 가족력 또는 유전, 그리고 알레르기 혹은 기도과민성 등이 있다²⁾ (표 1).

본 론

1. 흡 연

흡연과의 관련성은 약 100여년 전부터 알려져 왔으나³⁾, 체계적으로 정립되기 시작한 것은 약 40여년 전부터이다⁴⁾. 즉 흡연자에서 만성적인 기침과 객담 등의 증상이 많고, 특히 40세 이상의 흡연자는 비흡연자에 비해

표 1. COPD의 위험 인자

	Known	Possible/Probable
Agent	Cigarette smoke Environmental/Occupational dusts and gases	Air pollution Passive smoking Respiratory viruses Socioeconomic factors: living conditions Alcohol
Host	Alpha-1 antitrypsin deficiency	Age Gender Familial/Genetic Airway hyperresponsiveness

* 본 논문은 제78차 1994년도 대한결핵 및 호흡기학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

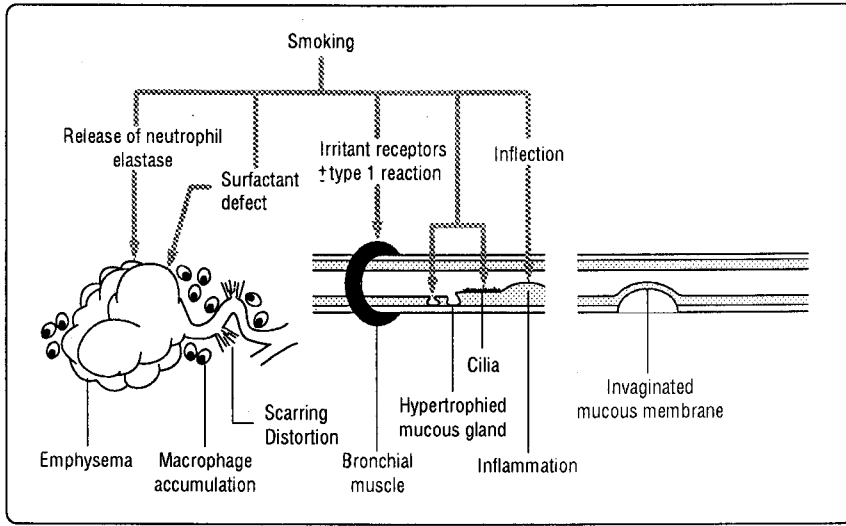


그림 1. 흡연이 폐장에 미치는 영향.

폐기능이 감소되어 있어 흡연이 만성폐쇄성 폐질환에 악영향을 끼친다는 첫번째 공식적인 보고가, 1964년도에 발표⁴⁾된 이래 흡연에 대한 여러 역학조사가 진행되어 왔다. 흡연남성들의 만성적 비특이적 호흡기 질환 유병률은 비흡연자에 비해 각각 21.6%:56.2%⁵⁾, 12.8%:46.6%⁶⁾로 약 3배 정도 높으며, Higgins 등⁷⁾은 흡연과 만성폐쇄성 폐질환 사망률과도 밀접한 관계가 있다고 하였다. 즉 평균 연간 사망률이 흡연자는 0.21, 비흡연자는 0.10, 담배를 끊었던 환자는 0.28로써 흡연자에서 유의하게 사망률이 높았고 이전에 담배를 끊었던 환자에서 사망률이 높았던 이유는 이들이 기존의 심한 폐질환으로 흡연을 중지하였기 때문이다. 흡연이 기도에 영향을 미쳐 기도 폐쇄를 유발하는 기전은, 그림 1과 표 2에 요약되어 있는데, 점액선 비대에 의한 점액과다 분비⁸⁾와 기관지 섬모운동 장애⁹⁾로 인해 기도내 점액이 과다 축적되고 기도감염이 되면 점막 부종과 염증세포 침윤에 의해 기도 폐쇄를 유발하며, 자극수용체에 영향을 미쳐 기도저항이 증가되어¹⁰⁾, 기도폐쇄를 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 흡연은 기도 내에 여러 염증세포를 축적시키며 폐포대식세포로 하여금 중성구화학주성인자를 유리시키고 중성구 elastase의 유리를 증가시켜 폐기종을 유발하기도 한다. 또한 오랜 기간동안 흡연을 하면 기도내 점막섬모운동에 의한 기도 청정기능에 이상

표 2. 흡연에 의한 병태생리적 변화

1. 염증 변화
 - 1) 염증세포의 증가
 - 2) Elastase 의 분비
 - 3) alpha-1 antiprotease 감소
2. 면역기능의 장애
 - 1) 항체 생성 억제
 - 2) 세포면역 반응의 변화
 - 3) mitogen 반응 감소
 - 4) 폐포 대식세포 반응의 감소
 - 5) 탐식작용의 억제
 - 6) 말초 백혈구수의 증가
 - 7) C5, C9, C1 inhibitor, C-reactive proteins 및 autoantibodies 증가
 - 8) IgG, IgM, IgA 의 감소
 - 9) IgE의 증가
 - 10) 인플루엔자 백신에 대한 면역반응의 저하
3. 기관지 과반응성의 증가

을 초래할 수 있다¹¹⁾.

담배 종류나 연기성분이 만성폐쇄성 폐질환에 영향을 미칠 수 있다고 한다. 즉, Tucson연구¹²⁾에 의하면 니코틴이나 타아르의 함량과 주관적 호흡기 증상보다는 폐기능의 감소와 유의한 상관 관계가 있으며, 일부에서는¹³⁾ 타아르나 니코틴의 함량이 적은 담배를 피우는 경

우 기침이나 객담 등의 증상이 경미한 것으로 보고하였으나, 실제로는 타아르나 니코틴의 함량이 적은 담배를 피우는 경우에는 상대적으로 더 많은 양의 연기를 들어 마심으로써 결국 담배 성분의 함량은 큰 영향이 없는 것으로 생각된다¹⁴⁾. 또한 담배 필터의 유무에 따른 폐기능의 감소는 양자간에 유의한 차이는 없었으나¹⁵⁾, 흡연의 급성효과면에서 살펴보면 타아르 성분이 적거나 필터가 있는 담배는 급성 기관지 수축이 훨씬 적으며¹⁶⁾, alpha-1 antitrypsin에 미치는 악영향을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있어¹⁷⁾, 필터가 있는 담배는 흡연에 의한 독성 효과를 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

흡연 방법도 관련이 있는데 파이프 담배나 여송연을 피우는 경우 일반 담배 흡연보다 호흡기 질환의 유병률과 폐기능 감소가 적은 것으로 알려져 있으며¹⁸⁾, 이는 아마도 흡입하는 연기의 양이 적기때문인 것으로 생각되나 다른 연구¹⁴⁾에 의하면 연기 흡입과 폐기능간에 관계가 없는 것으로 보고하여 개개인의 흡입 양상 또는 흡입량을 정확히 판정하기 어려운데 따른 결과로 보인다. 그러나 최근에는 니코틴의 대사산물인 cotinine을 혈액, 소변 또는 타액에서 측정함으로써 흡입량을 정확히 파악할 수 있는 방법이 개발되어²⁾, 향후 객관적 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

이상을 요약하면 흡연이 만성폐쇄성 폐질환과 관련이 있는 것은 명백하며, 가스기(gas phase)와 분진기(particulate phase) 모두 관련 할 것으로 추정되고, 또한 비록 흡연 방법에 따른 정도의 차이는 있으나 타아르나 니코틴 함량이 적은 담배와 필터가 달린 담배가 상대적으로 덜 해로운 것으로 생각된다. 향후 개개인의 흡연 방법의 차이에 따른 관계를 보는 것이 중요하며, 흡연이 구체적으로 세포에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

2. 직업과 관련된 노출

직업과의 관련성은 흥미있는 분야이기는 하나 대기 중에 공존하는 담배 연기나 대기오염으로 인하여 직업성 노출에 대한 연구를 시행하기 어려운 점이 있다. 그러나 광부들을 대상으로 한 대부분의 연구에서는 정상인에 비해 광부에서 기관지염 유병률이 높고 폐기능이 유의하게 감소되어 있음을 보고하고 있다. 즉 Wiles

등¹⁹⁾은 남부 아프리카 지역의 금광 광부를 대상으로 분진에 노출된 군이 노출되지 않은 군에 비해 유의하게 폐기능이 감소되었고 기관지염의 유병률이 2.2배 높았음을 보고한 반면 (2.60L:3.23L) Rom등²⁰⁾은 석탄광부를 대상으로 양군 간에 호흡기 증상이나 폐기능 감소 모두 유의한 차이가 없다고 하여 단면조사(Cross sectional study)에 의한 결과는 간 연구마다 다소간의 차이를 보였으나, 전향성 조사에 의한 지속적인 연구(Longitudinal study)에서는 예외없이 직업성 노출과 관련이 있음을 나타내고 있다. 즉, Kauffmann등²¹⁾은 12년 간 공장 근로자들을 추적검사한 결과 먼지 등에 많이 노출 될수록 폐기능의 감소가 유의하게 나타났고 작업시 지속적인 열에 노출되면 FEV1이 유의하게 감소할 수 있다고 한다²²⁾. 이외의 다른 최근의 보고²³⁾에 의하면 가능성 있는 위험인자보다는 확실한 위험인자로 분류되는 추세이다. 이는 노출되는 물질의 물리화학적 성상, 기관지 내에 침착되는 부위, 그리고 이물질에 대한 숙주의 반응 등에 의해 결정되는데²⁴⁾, 특히 의류직물에 의한 분진은 다른 분진보다 관련이 많은 것으로 알려져 있으며, 석탄 분진은 점액 과도분비를 촉진시키고 면이나 곡물 같은 유기 분진은 기도 내 만성적으로 직접 혹은 면역학적인 기전을 통해 증상을 유발한다²⁵⁾.

3. Alpha-1 Antitrypsin 결핍

흡연에 의한 폐기종은 centrilobular type 이고 초기에 주로 폐상엽에 병변이 생기는 반면 alpha-1 antitrypsin 결핍과 관련된 폐기종은 panlobular type 이고 주로 폐하부를 침범한다²⁾. 1960년대 초에 폐기종 발생과 탄성섬유조직의 손상이 중요한 역할을 할 것이라는 것이 밝혀진 이래²⁶⁾, elastase에 대한 연구가 많이 진행되어 왔다. elastase는 주로 중성구에서 생성되며 폐포대식세포도 일부 생성에 관여할 것으로 생각되며, alpha-1 antitrypsin은 이들 중성구 elastase의 기능을 중화시킨다²⁷⁾. 즉 elastase에 의한 폐기종의 발생은 alpha-1 antitrypsin의 결핍이나 elastase의 과잉 생성에 기인한다고 볼 수 있는데, 이 중 alpha-1 antitrypsin 결핍이 유전학적으로 관련 있는 것으로 입증되었다. alpha-1 antitrypsin의 결핍은 단일우성유전자에 위치하는 공우성(codominant) 대립형질에 의해 유전되는데, alpha-1 antitrypsin의 결핍

과 관계된 표현형은 PiZZ로써 정상인(PiMM)의 혈중 alpha-1 antitrypsin 수치는 1800~2000mg/L인 반면 PiZZ 형은 평균 280mg/L로 매우낮다²⁸⁾. 또한 Larson²⁹⁾, Buist등³⁰⁾에 의하면 alpha-1 antitrypsin 결핍 환자 중 흡연자가 비흡연자보다 폐기능이 유의하게 감소되어 있음을 보고하여 흡연이 alpha-1 antitrypsin 결핍 환자에게 더욱 악영향을 끼침을 알 수 있다. PiZZ 형이 폐기종 발생과 밀접한 관계가 밝혀진 반면 전 인구의 약 3%에 해당되는 PiMZ 형과 폐기종과의 관계는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 초기에는 폐기능 감소와 PiMZ 형과 관련이 있는 것으로 알려져 있었으나³¹⁾, 이들은 연령이나 흡연 등을 고려하면 양자 간에 명백한 관련성은 없는 것으로 보인다³²⁾.

결론적으로 심한 alpha-1 antitrypsin 결핍은 폐기종의 중요한 원인 중 하나이며, 흡연은 alpha-1 antitrypsin 결핍에 악영향을 미치고 혈중 alpha-1 antitrypsin이 정상인과 PiZZ형의 중간 형태인 PiMZ 형에 대해서는 더 많은 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

4. 대기 오염

연기나 이황산 가스가 많은 지역에 사는 경우 노출 정도와 폐기능 감소간에 유의한 관계가 있으며³³⁾, 공해가 심한 지역에 사는 영국인들은 만성적인 기침이나 객담을 훨씬 많이 호소한다고 한다³⁴⁾. 또한 안개가 많은 지역에서 종사하는 우체부가 다른 지역에서 일하는 우체부보다 만성 호흡기 질환의 유병률이 높으며³⁵⁾, 공해가 많은 지역에서의 부검 결과 폐기종의 발견률이 유의하게 높아 대기오염이 만성폐쇄성 폐질환의 발생과 관련이 있음을 시사해주고 있다.

대기오염의 어떤 성분이 중요한지는 아직 확실치는 않으나 연기가 비교적 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 즉 1952년도와 1962년도의 런던 스모그 현상을 비교해 보면, 1962년도보다 1952년도에 기관지염 유병률과 사망율이 높았는데, 이황산 가스 농도는 비슷하였으나 연기의 농도는 1962년도에 유의하게 낮았던 점으로 미루어³⁶⁾, 연기성분이 중요한 역할을 할 것으로 보인다.

대기오염 성분 중 기관지 질환에 영향을 미치는 것으로는 고체분진, 가스, 방사성 물질 등 여러가지가 있는데, 이 중 그 역할이 확실히 밝혀진 것은 분진 물질과 아

황산 가스이고 이산화 질소는 동물실험 상 고농도 노출 시 소기도 폐쇄를 일으키기는 하나 인간에서는, 그 정확한 영향은 아직 확실히 밝혀져 있지않다³⁷⁾.

5. 실내공기 오염

실내공기 오염은 사용하는 건물, 가구에 사용되는 재료나 에어컨 사용 등에 의해 선진국과 개발국 간에 다소 차이가 있다. 실내공기 오염 물질로는 여러 분진, 이산화질소, 일산화탄소, 이산화탄소, 미생물, 알레르기성 또는 자극성 물질, formaldehyde, 라돈, 여러 유기물질, 그리고 아스베스토스 등이 있는데, 여러 역학조사 결과³⁸⁾, 이산화질소에 노출되는 경우 만성기침, 객담, 그리고 천명음과 관련이 있고 폐기능 감소와는 큰 영향이 없는 것으로 알려져 있으나, 다른 성분 들에 대해서는 아직 확실히 밝혀진 것이 없다.

6. 간접 흡연

간접흡연의 만성폐쇄성 폐질환에 대한 연구는, 첫째 담배연기 노출력에 대한 객관적인 지표가 없는 점과, 둘째 결과를 평가하는데 있어서 방법적인 문제가 있다. 그러나 주로 소아를 대상으로 시행한 연구 결과 흡연하는 부모를 둔 소아는 호흡기 감염이 잘 발생하고³⁹⁾, 흡연하는 장소에 많이 노출된 소아나 성인 들이 상대적으로 호흡기 증상이나 폐기능 감소가 심한 것으로⁴⁰⁾, 미루어 보아 간접흡연이 만성폐쇄성 폐질환에 다소간 영향을 미칠 것으로 생각된다.

7. 사회경제적 여건

사회경제적 여건이 낮을수록 만성폐쇄성 폐질환 발생 가능성이 높다는 보고가 있으며⁴¹⁾, Hrubec등⁴²⁾은 쌍생아를 대상으로 호흡기 증상과 경제적 여건이 밀접한 관계가 있다고 하였는데, 이들의 거주지역이 대기오염이 심하고 밀집되어 있으며 춥고 습한 장소라는 점과 관련이 있을 것으로 생각된다.

8. 유전적 요인

alpha-1 antitrypsin 이외에 유전학적으로 만성폐쇄성 폐질환과 관련이 있을 것으로 생각되는 요인들로는 ABO혈액형, ABH 항원등⁴³⁾이 있으나, 이들 간의 관계

를 입증하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

9. 호흡기 감염

1960년대와 1970년대에 반복되는 하기도감염과 만성적인 기침, 객담, 천명음 그리고 폐기능 감소 등과 관련이 있으며⁴⁴⁾, 특히 respiratory syncytial virus가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나, 바이러스의 증명이 어려우며 호흡기 감염 이외에 사회경제적 여건, 직간접 흡연 등의 영향을 완전히 배제하지 못한 어려운 점이 있다. 그러나 Gold등⁴⁵⁾의 연구에 의하면 소아기 때 호흡기 감염을 앓는 경우 추후 성인이 되어 만성적인 호흡기 증상을 많이 호소하고 폐기능의 유의한 감소를 보여, 이들이 서로 관련성이 있다는 사실을 뒷받침해 주고 있다. 또한 최근에는 7세 이전에 하기도 질환을 앓았던, 소아의 기관지내 염증세포가 정상 소아보다 7배 이상 증가되어 있고, 섬모세포가 3배 이상 감소되어 있음을 밝혀⁴⁶⁾, 알레르기에 의한 손상 가능성도 완전히 배제는 못하나 하기도 감염이 만성적 염증과 섬모세포의 유의한 감소를 유발할 수 있을 것으로 생각된다.

10. 알레르기 또는 기관지 과민반응

일부 환자에서는 천식과 만성폐쇄성 폐질환이 공존하고 일부 만성폐쇄성 폐질환 환자에서는 기관지 확장제에 의한 가역반응을 보여 알레르기 반응, 특히 항원 흡입이 만성폐쇄성 폐질환의 발생에 중요할 것이라고 생각하고 있다. 그러나 Fletcher등⁴⁷⁾의 전향성 연구에 의하면 FEV₁의 절대치나 FEV₁의 연령에 따른 감소가 알레르기 병력과 무관하며 Burrow등⁴⁸⁾은 피부 알레르기 반응과 폐기능 감소와는 상관 관계가 없다고 보고하여 알레르기성 요인이 만성폐쇄성 폐질환의 병인에 부분적으로 관여할 것으로 보이나 흡연, 아토피, 기관지 과민 반응 간의 복잡한 상관 관계로 인해 결론을 단정짓기는 어렵다. 향후 이들 관계를 밝히고 기관지 과민반응을 측정하는 표준화된 방법에 의한 대단위 전향적 연구가 필요하다.

11. 알코올

알코올은 폐포대식세포의 기능, surfactant의 생성과 폐장의 항균작용 등에 영향을 미쳐 폐의 전반적인 기능

을 약화시킨다⁴⁹⁾. 알코올에 대한 여러 역학조사 결과 알코올은 만성기관지염과 폐기능 감소에 영향을 미치며⁵⁰⁾, 흡연과 상승작용이 있는 것으로 알려져 있다⁵¹⁾. 그러나 일부⁵²⁾에서는 양자 간에 관계가 없다고 보고하여 직간접 흡연, 직업, 그리고 사회경제적 여건 등을 반드시 고려해야 한다.

12. 연령

흡연과 관계없이 나이가 들에 따라 폐기능이 감소하고 폐기능 감소율도 증가하여 연령이 만성폐쇄성 폐질환의 발생에 독립적 변수로 작용할 것이라는 관점도 있으나⁵³⁾, 한편으로는 오래 살수록 호흡기 감염, 직업력, 흡연 등 외부 인자와의 접촉 빈도가 높아지므로, 이들에 의한 가능성도 완전히 배제할 수는 없는 실정이다.

13. 성 별

남자에서 여자보다 만성폐쇄성 폐질환 유병률이 높다는 여러 보고⁵⁴⁾가 있으나, 이들도 역시 흡연, 직업력 등을 고려하지 않은 단점이 있다. 따라서 점차 직업여성이 늘고 흡연여성 인구가 증가함에 따라 앞으로는 여성에게도 만성폐쇄성 폐질환 유병률이 점차 늘어날 것으로 생각된다.

결 론

원인에 대한 정확한 파악은 만성폐쇄성 폐질환의 자연병력이나 병태생리를 이해하는데, 중요하고 임상에게는 질환의 경과를 경감시키며 치료에 도움이 된다. 정확한 관계가 밝혀진 흡연, 분진이나 가스 등의 직업과 관련된 노출, 그리고 alpha-1 antitrypsin 결핍 등의 문제 해결이 필요하며, 아직 확실히 밝혀지지 않은 다른 원인에 대한 의문점이 아직도 많은 상태여서, 이에 대한 관심과 지속적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Task force report: Epidemiology of Respiratory Diseases. NIH Publ No. 82:2019, p153, 1981
2. Sonia BA, William MV: Smoking and other risk

- factors 1259 Textbook of respiratory medicine
2nd ed. Saunders, 1259 1994
3. Mendelssohn A: The Journal of the Russian national health society, Sep. 1897. in *Lancet*, 1:952, 1897
 4. U.S. Department of Health, Education, And Welfare. Smoking and Health: A report of the Advisory Committee to the surgeon General of the Public Health Service. Washington DC, US Department of Health, Education, and Welfare, Public health service publication No 1103, 1964
 5. Ferris BG, Higgins IT, Higgins MW: Chronic nonspecific respiratory disease, Berlin, New Hampshire, 1961-1967: A cross-sectional study. *Am Rev Respir Dis.* **104**:232, 1971
 6. Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B: Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases, I. Methodology and prevalence of disease. *Am J Epidemiol* **102**:137, 1975
 7. Higgins MW, Keller JB: Trends in COPD morbidity and mortality in Tecumseh, Michigan. *Am Rev Respir Dis* **140**:542, 1989
 8. Megahed GE, Senna GA, Eissa MH: Smoking versus infection as the aetiology of bronchial mucous gland hypertrophy in chronic bronchitis. *Thorax* **22**:271, 1967
 9. Goodman RM, Yergin BM, Landa JF: Relationship of smoking history and pulmonary function tests to tracheal mucous velocity in non-smokers, young smokers, ex-smokers and patients with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* **117**:205, 1978
 10. Nadel JA, Comroe JH: Acute effects of inhalation of cigarette smoke on airway conductance. *J Appl Physiol* **16**:713, 1961
 11. Goodman RM, Yergin BM, Lamnda JF: ARRD 1978, 117:205: In Cigarette smoking: The leading preventable cause of pulmonary disease, Pulmonary and critical care medicine, Mosby Year Book p 1-3
 12. Krzyzanowski M, Sherrill DL, Paoletti P, Lebowitz MD: Relationship of respiratory symptoms and pulmonary function to tar, nicotine, and CO yield of cigarettes. *Am Rev Respir Dis* **143**:306, 1991
 13. Comstock GW, Brownlow WJ, Stone RW, Sartwell PE: Cigarette smoking and changes in respiratory findings, *Arch Environ. Health* **21**:50, 1970
 14. Ashton H, Stepney R, Thompson JW: Self-titration by cigarette smokers. *Br Med J* **2**:357, 1979
 15. Higgenbottam T, Shipley MJ, Clark TJH, Rose G: Lung function and symptoms of cigarette smokers related to tar yield and number of cigarette smoked. *Lancet* **1**:409, 1980
 16. Lange P, Groth S, Nyboe J et al : Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. *Thorax* **45**:22, 1990
 17. Cohen AB, James HL: Reduction of the elastase inhibitory capacity of alpha-1 antitrypsin by peroxides in cigarette smoke. An analysis of brands and filters. *Am Rev Respir Dis* **126**:25, 1982
 18. Doll R, Peto R: Mortality in relation to smoking: 10 years observation on British doctors. *Br Med J* **2**:1525, 1976
 19. Wiles FJ, Faure MH: Chronic obstructive lung disease in gold miners. In Walton WH(ed): Inhaled Particles: IV. Proceeding of an International Symposium organized by the British Occupational Hygiene Society, Edinburgh, Scotland, Oxford, Pergamon Press, p 727, 1977
 20. Rom WN, Kanner RE, Renzetti AD: Respiratory disease in Utah coal miners. *Am Rev Respir Dis* **123**:372, 1981
 21. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J: Twelve year spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* **8**:201, 1979
 22. Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M: Occupational exposures and changes in pulmonary

- function over 13 years among residents of Cracow. *Br J Int Med.* **45**:747, 1988
23. Becklake MR: Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* **140**:S85, 1989
 24. Brain JD, Valberg PA: Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* **120**:1325, 1979
 25. Greenhow EH: Report of the M.O. of the Privy Council, Third report. London H.M.S.O. 1860
 26. Laurell CG, Eriksson S: The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* **15**:132, 1963
 27. Senior RM, Tegner H, Kuhn C, Ohlsson K, Starcher B, Pierce JA: The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. *Am Rev Respir Dis* **116**:469, 1977
 28. Fagerhol M: The genetics of alpha-1 antitrypsin and its implications. *Postgrad Med J* **52**(Suppl):73, 1976
 29. Larsson C: Natural history and life expectancy in severe alpha-1 antitrypsin deficiency, PiZ. *Acta Med Scand* **204**:345, 1978
 30. Buist AS, Burrows B, Eriksson S, Mittman C, Wu M: The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema. Sponsored by the Lung Division of the NHLBI, Bethesda, MD, 1981
 31. Kueppers F, Black LF : Alpha-1 antitrypsin and its deficiency. *Am Rev Respir Dis* **110**:176, 1974
 32. Lebowitz MD, Knudson RJ, Morse RO, Armet D: Closing volumes and flow volume abnormalities in alpha-1 antitrypsin phenotype groups in a community population. *Am Rev Respir Dis* **117**:179, 1978
 33. Lunn JE, Knowelder J, Handyside AJ: Patterns of respiratory illness in Sheffield junior school children : A follow-up study. *Br J Prev Soc Med* **24**:223, 1970
 34. Lambert PM, Reid DD: Smoking air pollution and bronchitis in Great Britain. *Lancet* **1**:853, 1970
 35. Daly C: Air pollution and causes of death. *Br J Prev Soc Med* **13**:14, 1959
 36. Reid DD: Air pollution as a cause of chronic bronchitis. *Br Prev Soc Med* **57**:965, 1964
 37. Roland HI JR: Chronic bronchitis, emphysema, & airway obstruction, Harrison's principle of internal medicine vol 2 13th ed. McGraw Hill Inc, 1196, 1994
 38. Dales RE, Burnett R, Zwanenbyrg H: Adverse effects among adults exposed to home dampness and molds. *Am Rev Respir Dis* **143**:505, 1991
 39. National Research Council: Environmental Tobacco Smoke. Measuring exposures and associating health effects. Washington, DC, National Academy Press, 1986
 40. Tager IB: Health effects of passive smoking in children. *Chest* **96**:1161, 1989
 41. Lebowitz MD: The relationship of socio-environmental factors to the prevalence of obstructive lung diseases and other chronic conditions. *J Chron Dis* **30**:599, 1977
 42. Hrubec Z, Cederlof R, Friberg L: Respiratory symptoms in twins. Effects of residence-associated air pollution, tobacco and alcohol use, and other factors, *Arch Environ Health* **277**:189, 1973
 43. Menkes HA, Cohen BH, Levy DA, Kreiss P, Permitt S, Tielsh J: Genetic factors in chronic obstructive lung disease. *Bul Eur Physiopathol Respir* **16**(Suppl):357, 1980
 44. Monto AS, Ross HW: The Tecumseh study of respiratory illness. X. Relation of acute infections to smoking lung function and chronic symptoms. *Am J Epidemiol* **107**:57, 1978
 45. Gold DR, Tager IB, Weiss ST, Tosteson TD, Speizer FE: Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of a lung function and chronic

- respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* **140**: 877, 1989
46. Heimo M, Juntunen BK, Leijala M, Rapola J, Laitinen LA: Bronchial epithelial inflammation in children with chronic cough after early lower respiratory tract illness. *Am Rev Respir Dis* **141**: 428, 1990
 47. Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE: The natural history of chronic bronchitis and emphysema: An eight year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford, England: Oxford University Press, 1976
 48. Burrows B, Lebowitz MD, Barbee RA: Respiratory disorders and allergy skin test reactions. *Ann Intern Med* **84**:134, 1976
 49. Gee JB, Kaskin J, Duncombe MP, Vassallo CL: The effects of ethanol; On some metabolic features of phagocytosis in the alveolar macrophage. *J Reticuloendothel Soc* **15**:61, 1974
 50. Garshick E, Segal MR, Worobec TG: Alcohol consumption and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* **140**:373, 1989
 51. Lebowitz MD: Respiratory symptoms and disease related to alcohol consumption. *Am Rev Respir Dis* **123**:16, 1981
 52. Sparrow D, Rosner B, Cohen M, Weiss ST: Alcohol consumption and pulmonary function: A cross-section and longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* **127**:735, 1983
 53. Burrows B, Cline MG, Knudson RJ, Taussig LM, Lebowitz MD: A descriptive analysis of the growth and decline of the FVC and FEV₁. *Chest* **83**:717, 1983
 54. Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BG: Effects of inhalation particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis* **139**:587, 1989