

## 흡연이 폐기능에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 호흡기-알레르기내과  
이 관 호

□ 종 설 □

### The Effect of Smoking on Lung Function

Kwan Ho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yeungnam University School of Medicine, Daegu, Korea

#### 서 론

흡연은 폐기능을 점점 악화시키며 금연이 폐기능의 진행을 예방할 수 있는 유일한 방법이다. 흡연자의 약 15-20%에서는 만성폐쇄성폐질환이 발생한다. 나머지 50%는 만성기관지염 증상이 있고 나머지 30%는 건강한 흡연자<sup>1</sup>. 흡연이 폐기능에 미치는 영향에 대해서는 이미 많은 연구를 통하여 잘 알려져 있다<sup>1-4</sup>. 그러나 흡연과 폐기능과의 관계에 관한 일부 분야에서는 여전히 논란이 되고 있다.

흡연자는 비흡연자 혹은 과거 흡연자에 비하여 매년 폐기능이 감소되며 어느 정도로 감소되는 지에 관한 연구 결과는 다양하다<sup>3-5</sup>. 또한 흡연은 기도과민반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있지만 현재까지도 기도과민반응과의 관계에 관한 연구는 적은 실정이다. 남녀가 같은 정도의 흡연을 하였을 때 여자에서 폐기능 감소가 더 심한 것으로 알려져 있으나<sup>6,7</sup> 여전히 이 분야에 관한 연구는 논란이 되고 있을 뿐만 아니라 연구도 불충분하다. 흡연이 만성폐쇄성폐질환의 가장 흔한 원인이지만 흡연 시 어떤 인자가 만성폐쇄성폐질환의 발생에 관여하는지에 관한 연구도 잘 되어 있지 않다.

흡연이 폐기능에 미치는 이와 같은 분야에 대하여 고찰해 보고자 한다.

#### 흡연과 폐기능 감소와의 관계

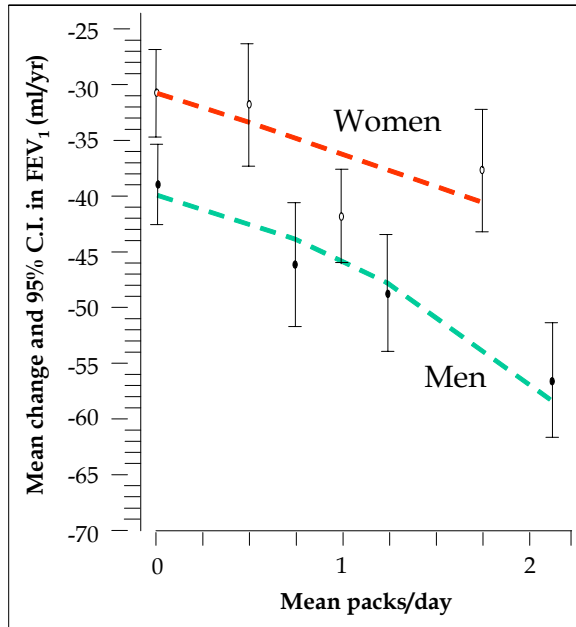
흡연이 폐기능을 감소시킨다는 연구는 많지만 지금까지 널리 인용되고 있는 잘 짜여진 초기 연구는 1976년에 발표된 Fletcher 등<sup>3</sup>에 의한 연구다. 이 연구에서는 총 792명의 남자를 대상으로 8년 동안 매년 폐기능이 어느 정도 감소되는지를 연구하였다. 매년 FEV1이 비흡연자에서는 36 ml, 하루 5개비 미만 흡연자에서는 44 ml, 5개비에서 15개비 흡연자에서는 46 ml, 15개비에서 25개비 흡연자에서는 54 ml, 25개비 이상 흡연자에서는 54 ml가 감소되었다(Table 1). Fletcher 등<sup>3</sup>의 연구에서는 흡연자보다는 흡연량에 비례하여 폐기능의 매년 감소율도 비례하여 감소하였다. 이들 연구결과는 현재까지도 교과서 등에서 널리 인용되고 있다.

Xu 등<sup>2</sup>은 9,191명의 성인 남녀에서 3년 간격으로 폐기능 검사를 6년 동안 실시하여 흡연, 나이, 키에 따른 폐기능 감소 정도를 연구하였다. FEV1을 나이와 키로 보정하였을 때 매년 비흡연자 남자는 37.8 ml, 여자는 29.0 ml 감소하였고, 과거 흡연자는 매년 남자는 34.3 ml, 여자는 29.6 ml 감소하였으며 흡연자 남자는 52.9 ml, 여자는 38 ml 감소하여 비흡연자와 과거 흡연자의 FEV1 감소에는 차이가 없었으나 흡연자는 의미있게 비흡연자와 과거 흡연자에 비하여 FEV1 감소가 더 심하였다. 흡연자는 FEV1이 하루 흡연량에 비례하여 감소하였으며 남자에서는 하루 흡연 갑년(packs/day) 당 12.6 ml, 여자에서는 7.2 ml씩 감소하였다. 연구기간 중 흡연을 시작한 군에서는 매년 FEV1이 남자는 55.9 ml, 여자는 43.1 ml씩 감소하였다. 연구 기간 중 금연하였던 군에서는 FEV1이 매년 남자는 41.2 ml, 여자는 28.7 ml 감소하였다(Figure 1). 흡연자나 금연을 시작한 군에서 비흡연자 혹은 과

보건복지부 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 3부과제 COPD 진료지침 개발 및 보급 연구  
Address for correspondence: **Kwan Ho Lee, M.D.**  
Division of Pulmonary-Allergology, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 317-1, Nam-gu Daemyung-dong, Daegu, 705-717, Korea  
Phone: 82-53-620-3838, Fax: 82-53-393-6884  
E-mail: ghlee@med.yu.ac.kr

**Table 1. Annual loss of FEV<sub>1</sub>**

FEV <sub>1</sub> (ml)	Never-smokers	Cigarettes/day			
		<5	5~15	16~25	>25
	36	44	46	54	54



**Figure 1.** Predicted and observed annual rates of change of height-adjusted FEV<sub>1</sub> for men and women. The circles and error bars represent the mean ± 95% confidence interval of the observed annual rate of loss of height-adjusted FEV<sub>1</sub> for subjects grouped by former smokers (mean packs/day = 0) and continued smokers divided into three subgroups by tertiles of mean packs/day. The dashed line connects the means predicted from the longitudinal model.

거 흡연자에 비하여 FEV<sub>1</sub>이 더 많이 감소하였다. 금연한 경우는 금연한 나이가 빠를수록 FEV<sub>1</sub>이 더 적게 감소하였다(Table 2, 3).

최근 연구로 Lindberg 등<sup>6</sup>은 6,610명의 성인 남녀를 대상으로 10년 동안 폐기능검사를 추적 관찰하여 FEV<sub>1</sub>이 흡연자는 매년 39 ml, 비흡연자는 28 ml가 감소하였다. FEV<sub>1</sub> 감소는 과거 흡연자와 비흡연자에서는 다른 연구자들 결과와 같이 감소 정도가 비슷하였으나 흡연자는 이들보다는 의미있게 FEV<sub>1</sub>이 더 감소하였다. 우연하게 발견된 중등도 COPD에서는 매년 62 ml가 감소하였다(Table 4, Figure 2). 이와 같은 결

**Table 2. Age-adjusted rate of change of FEV<sub>1</sub> and FVC (ml/yr)**

	Never smoker	Former smoker	Continuous smokers(cig/day)					
			Total	<15	15-24	25+	Starter	Quitter
<b>FEV<sub>1</sub></b>								
Men	-37.8	-34.3	-52.9	-37.4	-47.2	-59.9	-55.9	-41.2
Women	-29.0	-29.6	38.0	-31.2	-42.0	-38.9	-43.1	-28.7
<b>FVC</b>								
Men	-43.8	-43.4	59.8	-58.6	-51.9	-63.8	-70.4	-49.3
Women	-32.9	-34.0	40.1	-35.2	-42.9	-40.6	-39.5	-39.9

**Table 3. Cross-sectional (CS) and longitudinal (LN) estimates of the effects of age and cigarette smoking on FEV<sub>1</sub> and FVC**

	Model	Pack-years (ml/yr/pack/day)	Current smoking(ml)
<b>FEV<sub>1</sub></b>			
Men	CS	-7.4(0.05)	-232(22)
	LN	-12.6(1.5)	
Women	CS	-5.2(0.5)	-114(16)
	LN	-7.2(1.2)	
<b>FVC</b>			
Men	CS	-6.0(0.6)	-159(24)
	LN	-10.9(1.7)	
Women	CS	-4.1(0.6)	-62(18)
	LN	-6.1(1.4)	

과로 볼 때 비흡연자와 과거 흡연자의 FEV<sub>1</sub> 감소 정도는 비슷하였으나 흡연자에서는 감소 정도가 더 심하였다. 따라서 금연은 더 이상의 FEV<sub>1</sub> 감소를 예방할 수 있다고 할 수 있다.

### 흡연이 기도과민반응에 미치는 영향

흡연이 기도과민반응을 증가시킨다는 연구결과가 많지만 그렇지 않다는 연구도 있다. 여러 연구에서<sup>8,9</sup> 만성 호흡기증상이 없는 경우에 과거 흡연자와 비흡연자에서는 메타콜린에 대한 기도과민반응의 차이가 없었으나 흡연자에서는 이들보다 기도과민반응이 더 심하였다. 종단연구(longitudinal study)는 적지만 대부분 금연을 하여도 기도과민반응을 감소시키지 못한다고 하였다(Table 5)<sup>10,11</sup>. 그러나 Lim 등<sup>12</sup>은 흡연한 4년 전-후에 히스타민에 의한 PD20 FEV<sub>1</sub> 농도가 7.1 mg/ml에서 3.3 mg/ml로 감소되어 금연하면 기도과

Table 4. Gender-specific decline in FEV<sub>1</sub> estimated as changes from 1986 to 1996 in percent of predicted normal value by smoking habits, age group and chronic productive cough (FEV<sub>1</sub> % predicted 1996-FEV<sub>1</sub> % predicted 1986; negative result is consistent with decline)

Variable	Category	Men	Women	p-value
Gender		-1.53(±10.7)	-0.12(±9.8)	0.023
Smoking	Non-smoker	-0.70(±11.62)	1.38(±9.77)	0.068
	Persistent ex-smoker	-0.16(±10.37)	0.37(±9.10)	0.672
	Quitter	-3.00(±11.83)	1.25(±8.24)	0.023
	Re-starter	-3.11(±10.47)	-6.31(±13.12)	0.550
	Persistent smoker	-2.95(±9.63)	-3.75(±9.58)	0.499
Age group, born	1919-1920	-2.16(±13.59)	0.31(±11.06)	0.086
	1934-1935	-2.80(±10.69)	-0.80(±10.42)	0.050
	1949-1950	0.55(±7.37)	0.28(±7.83)	0.734
Chron productive cough	Yes	-2.50(±11.74)	-1.38(±10.59)	0.287
	No	-0.74(±9.80)	0.67(±9.16)	0.059

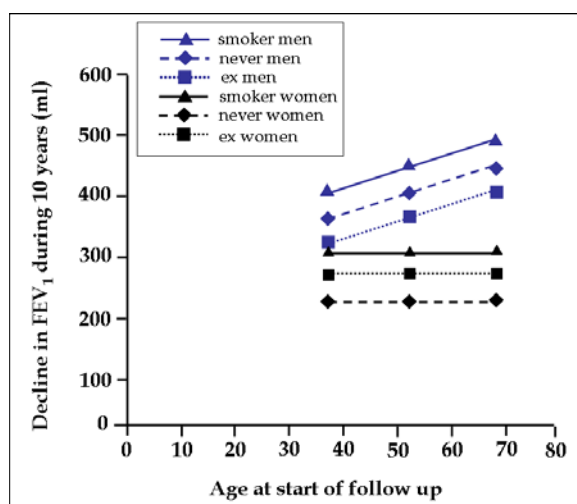


Figure 2. Decline in FEV<sub>1</sub> during 10 years in men and women by smoking habits (never = never smoker, ex = ex-smoker, smoker = current smoker) and age at start of the observation period adjusted for family history of old and socio-economic class in a multiple linear regression model.

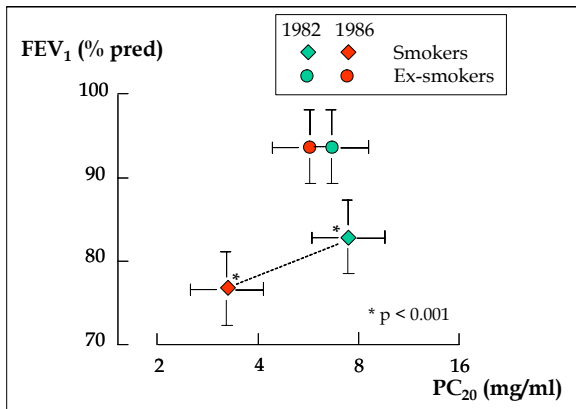
민반응이 악화되는 것을 예방할 수 있을 것을 시사하였다(Figure 3).

만성 호흡기증상이 있거나 COPD 환자에서 기관지 과민반응은 흡연자와 과거 흡연자에서 차이가 없어서 금연을 하여도 정상으로 회복되지 않는다. 그 이유는 금연을 하여도 염증이 지속되고 기도의 비가역적 파괴 때문으로 추정된다. 그러나 Wise 등<sup>13</sup>은 계속 흡연자는 금연자에 비하여 메타콜린에 의한 기도과민반응이 3배나 더 심하다 하였다(Figure 4, 5). Willemse 등<sup>1</sup>도 금연 후 기도 과민반응이 감소된다 하여 그렇지 않다는 연구와는 상반된 보고를 하였다.

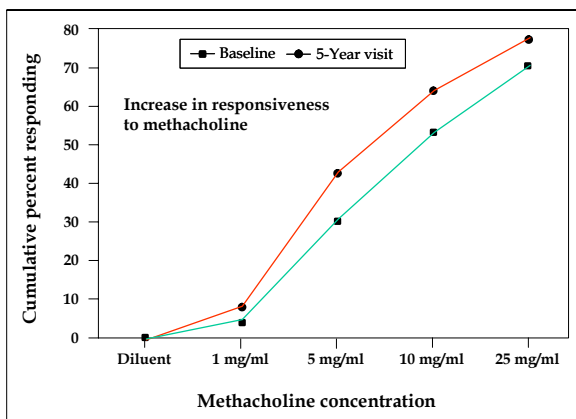
흡연과 금연이 기도과민반응에 미치는 영향에 대한 연구는 그동안 환자수가 적을 뿐만 아니라 비교적 단기간 연구였고 상반된 연구 결과가 있어서 장기적으로 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요하겠다.

Table 5. Effect of smoking cessation (SC) on airway hyperresponsiveness (AHR) in smokers without chronic respiratory symptoms.

First author	Subjects(n)	Sex	Age yrs	Cumulative cigarette consumption pack-yrs	Method	AHR		
						Before SC %	After SC %	SC effect
BUCZKO	17	M/F	35	20	MCh TC > 15% FEV <sub>1</sub> fall (MCH <sup>+</sup> )	1.0mg mL <sup>-1</sup> 30	1.6mg mL <sup>-1</sup> 20	None
SIMONSSON	10	M/F	42	25	PD <sub>35</sub>	20	40,50	None
ISRAEL	10	M/F	36	20	PD <sub>20</sub>	60	60,70	None



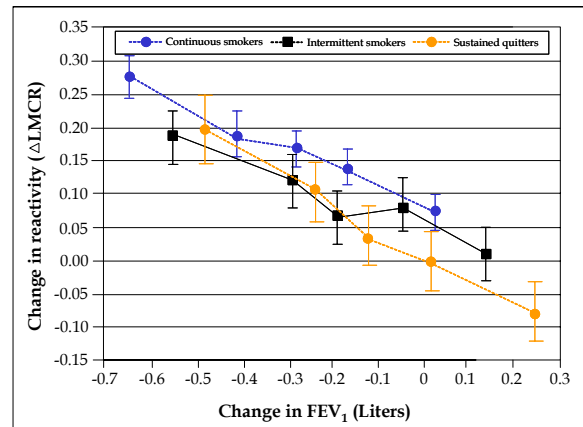
**Figure 3.** Comparison of geometric mean and SEM PC20 values and baseline FEV<sub>1</sub>% pred between smokers and ex-smokers in 1982 and 1986. The open symbols represent measurements in 1982 and the closed symbols the 1986 values. The asterisks indicate a significant fall in both FEV<sub>1</sub>% pred and PC20 in smokers over this period according to paired t tests.



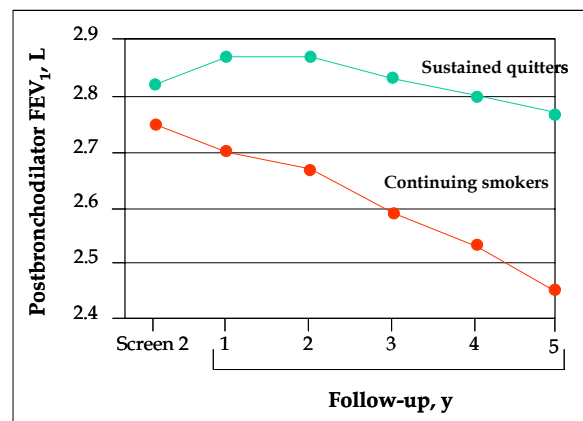
**Figure 4.** The cumulative percentage of the study population responding with a 20% fall in FEV<sub>1</sub> is shown for each of the sequential methacholine concentrations that were administered. The shift of the cumulative distribution upward and to the left indicates that there was an overall increase in responsiveness to methacholine during the study interval.

### 금연 후 폐기능 감소 정도와 시기

금연하면 주 기관지 염증이 감소되어 기침과 객담도 감소되고 FEV1 감소도 감소된다. 여러 연구에서 과거 흡연자는 비흡연자와 비슷하게 폐기능이 감소된다 하였다<sup>24</sup>. 이는 흡연을 중지하면 흡연으로 인한 폐



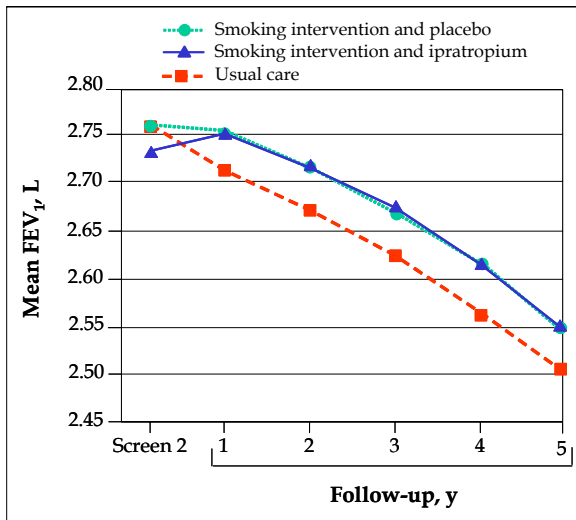
**Figure 5.** The mean change in AR (ie, LMCR) is plotted against the change in FEV<sub>1</sub> over the 5-year interval. Separate plots are made for each smoking category. The continuous-smoking group is shifted to the left, indicating a greater decline in FEV<sub>1</sub> compared to the group of sustained quitters. The continuous-smoking group is shifted upward, indicating a tendency for a greater increase in AR for a given decline in FEV<sub>1</sub>. The effect of changes in FEV<sub>1</sub>, however, has greater influence on changes in AR than does smoking status.



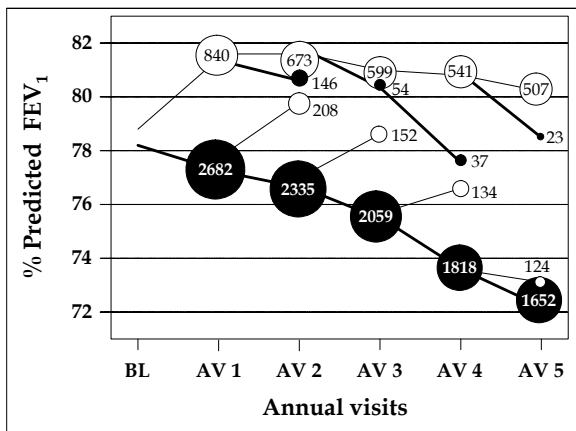
**Figure 6.** Mean postbronchodilator forced expiratory volume at 1 second (FEV<sub>1</sub>) for participants in the smoking intervention and placebo group who were sustained quitters (open circles) and continuous smokers (closed circles). The two curves diverge sharply after baseline.

기능 감소도 없어지는 것을 의미한다 하겠다.

Postma 등<sup>14</sup>은 중등도의 COPD에서 금연 시 FEV1이 매년 금연 전 85 ml에서 49 ml로 감소되어 금연으로 폐기능 감소를 약 50%까지 감소시킬 수 있다 하였

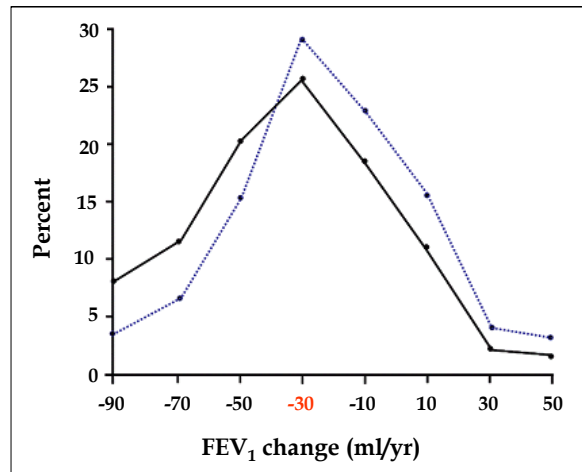


**Figure 7.** Mean postbronchodilator forced expiratory volume at 1 second (FEV<sub>1</sub>) over the course of the study in all participants in whom the measurement was made. Circles/dotted line represent the smoking intervention and placebo group, triangles/solid lines represent the smoking intervention and ipratropium bromide group, and squares/dashed line represent the usual care group.



**Figure 8.** Lung function improved during Year 1 among quitters, but declined among continuing smokers. The subsequent rate of decline is twice as great among continuing smokers as among sustained quitters. Those who relapsed lost function and those who delayed quitting benefited regardless of when they quit.

다. Anthonisen 등<sup>15</sup>은 흡연을 계속하는 경우는 1년 후 FEV<sub>1</sub>이 32 ml가 감소하였으나 금연한 경우는 1년 후에 57 ml 호전되었다(Figure 6, 7). 같은 연구자에 의한 11년 연구<sup>16</sup>에서는 금연한 경우 남자에서는

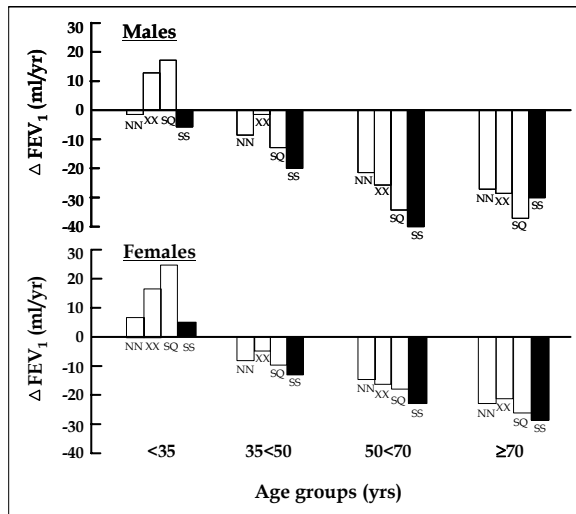


**Figure 9.** Distribution of average annual rates of FEV<sub>1</sub> change over 6 yr by smoking status. Numbers along X-axis are midpoints of the FEV<sub>1</sub> change intervals. The solid line represents continuous smokers and the dashed line represents never smokers.

FEV<sub>1</sub>이 매년 30 ml, 여자에서는 22 ml 감소하였으나 흡연자에서는 매년 남자에서는 66 ml, 여자에서는 54 ml가 감소하였다(Figure 8). 금연효과는 흡연을 심하게 한 경우가 그렇지 않은 경우보다 FEV<sub>1</sub>이 더 많이 호전되었다<sup>17</sup>. Camilli 등<sup>5</sup>의 연구에서는 흡연 할 때 폐기능 감소는 나이에 좌우되었으며 50세에서 70세에 가장 많이 감소하였다.

### 금연 후 폐기능 호전과 시기와의 관계

금연하면 대부분의 간헐적 기침, 객담, 천명음 등은 1-2개월 후에 감소되며<sup>14</sup>, 1.5년 후에는 거의 없어진다<sup>18</sup>. 일반적으로 흡연 시 폐기능 감소정도는 나이에 좌우된다. 즉 나이가 많아지면 폐기능 감소도 더 뚜렷하다. Buist 등<sup>4</sup>은 폐기능이 금연 후 6개월 혹은 8개월 지난 후에 폐기능이 호전되며 30개월째는 더 이상 호전되지 않는다 하였다. Burchfiel 등<sup>19</sup>은 금연 후 FEV<sub>1</sub>이 1년 후에 정상으로 회복된다 하였다(Figure 9). Camilli 등<sup>5</sup>은 하루에 적어도 10개비 이상 흡연하는 1,705명의 성인 남녀를 대상으로 평균 9.4년 동안 FEV<sub>1</sub>의 감소에 관한 연구결과, 흡연력이 짧고 나이가 적을 때 금연(35세 이하에 금연)하는 경우 FEV<sub>1</sub> 감소가 가장 적었다. 이 결과는 흡연자가 조기에 금연



**Figure 10.** Mean FEV<sub>1</sub> values in non-smokers (NN), consistent ex-smokers (XX), subjects who quit smoking during follow-up (SQ), and consistent smokers (SS) in several age groups. Data for men are shown in top panel and those for women in bottom panel. Numbers of subjects in each category are shown in parentheses.

하면 상대적으로 기도폐쇄가 빠른 시간 내에 가역적이 될 수 있고 폐기능도 금연 후 빠른 시간 내에 비흡연자 수준으로 회복될 것을 시사하였다.

### 흡연 시 성별에 따른 폐기능 감소의 차이

그동안 흡연과 폐기능 감소에 대한 논문은 대개 남자를 대상으로 하였다. 그러나 최근 여성 흡연 인구가 증가함에 따라 여성 흡연자와 폐기능 감소에 대한 연구도 이루어져야겠다.

Camilli 등<sup>5</sup>의 연구에서는 70세 이하에서 남자 흡연자가 여자 흡연자보다 폐기능 감소가 더 심하였다

(Figure 10). Lindberg 등<sup>6</sup>도 흡연을 다시 하는 경우 여성 흡연자에서 모든 연령에서 FEV<sub>1</sub> 감소가 비흡연자, 과거 흡연자보다 더 뚜렷하였다. 10년 동안 연구에서 여성이 금연하는 경우 가장 FEV<sub>1</sub>이 호전되었다. 흡연과 폐기능 감소 정도의 성별에 따른 차이의 원인은 여성의 흡연 습관<sup>20,21</sup>과 감수성<sup>7,22,23</sup>에 의한 것으로 알려져 있다(Table 4).

Prescott 등<sup>24</sup>의 연구도 두 연구 그룹에서 흡연 갑년당 FEV<sub>1</sub>이 여자는 매년 7.4 ml, 남자는 6.3 ml 감소하였으며 다른 연구 그룹에서도 여자는 10.5 ml, 남자는 8.4 ml가 감소하여 흡연 시 여자에서 FEV<sub>1</sub> 감소가 더 심하였다(Table 6, Figure 11). Langhammer 등<sup>7</sup>은 20세 이상의 65,225명 중 임의로 선택한 10,941명의 남녀를 대상으로 흡연 시 폐기능 감소가 남녀 사이에 감수성의 차이가 있는지에 관한 연구를 하였다. 결과는 여자에서 증상, 천명음, 호흡곤란이 흡연량과 폐기능을 보정하였을 때 더 심하였으며 FEV<sub>1</sub>도 유의하게 더 감소하였다(Figure 12). 이 연구자들은 흡연 시 남자보다 여자에서 호흡기증상이 더 심하였고 폐기능이 더 많이 감소되는 이유를 여성이 남성보다 흡연의 나쁜 영향에 대한 감수성이 높은 것으로 설명하였다. 남녀에서 흡연에 따른 폐기능 감소는 단순히 흡연량에 의한 것보다는 다른 원인이 작용할 것으로 생각하며 앞으로 이에 대한 연구가 더 이루어져야겠다.

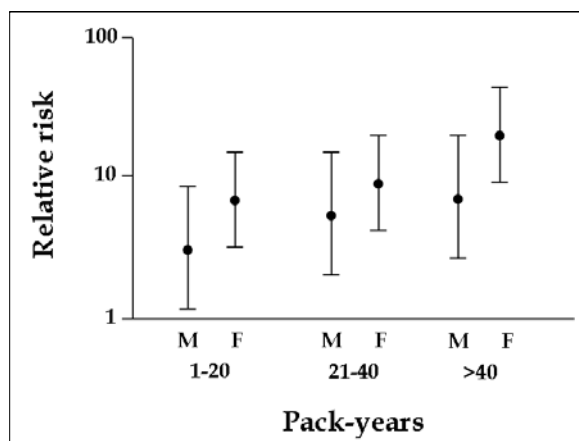
### 흡연 시 만성폐쇄성폐질환과 관계된 인자

만성폐쇄성폐질환의 빈도는 일반인 중에서는 4-10% 정도며, 흡연자의 15-20%에서 발생한다<sup>1</sup>. 흡연으로 인한 FEV<sub>1</sub> 감소는 만성폐쇄성폐질환의 위험

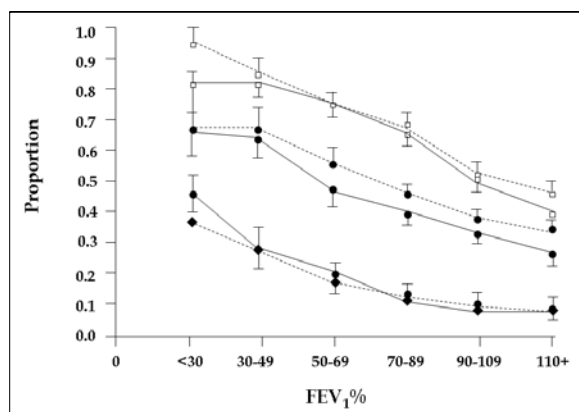
**Table 6.** Estimated effects of smoking on FEV<sub>1</sub>

	CCHS <sup>*</sup>		GPS <sup>**</sup>	
	Females(n=4245)	Males(n=3338)	Females(n=484)	Males(n=412)
Pack-years inhalers(mL.pak-yr <sup>-1</sup> )	-7.4(0.6)	-6.3(0.7)	-10.5(2.1)	-8.1(2.1)
Pack-years noninhalers(mL.pak-yr <sup>-1</sup> )	-2.6(1.1)	-1.0(1.1)	-12.4(8.2)	-4.7(6.4)
Age(mL.yr <sup>-1</sup> )	-24.7(0.8)	-37.7(1.4)		
Height(mL.cm <sup>-1</sup> )	32.6(1.1)	40.7(1.7)	31.9(3.4)	37.7(4.4)
Constant	2849(13)	3401(20)	2611(33)	3356(52)

<sup>\*</sup>CCHS: Copenhagen City Heart Study; <sup>\*\*</sup>GPS: Glostrup Population Study



**Figure 11.** Age-adjusted relative risk of hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by pack years among smokers who inhaled, in the Copenhagen City Heart Study (CCHS). Note the logarithmic scale. M: male; F: female.



**Figure 12.** Proportion of subjects in the Bronchial Obstruction in the Nord Trondelag study sample reporting respiratory symptoms by forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) % predicted in males (—) and females (—), adjusted by age and pack-yr. □: wheeze or breathlessness; ●: daily cough in periods; ◆: chronic bronchitis.

인자다. 일반적으로 만성폐쇄성폐질환의 위험인자로 잘 알려진 것은 나이와 흡연이다. 이외에도 작업장의 분진, 공해, 사회경제적 상태, 교육정도, 만성폐쇄성폐질환 가족력, 호흡기 감염, 호흡기증상 등이다.

Lindberg 등<sup>6</sup>은 6,600명의 환자를 대상으로 10년 동안 폐기능검사를 실시하여 만성폐쇄성폐질환의 발생과 관계있는 연구를 하였다. 폐기능 감소를 나이, 흡연, 성별, 만성기침 유무에 따른 차이를 연구한 결과

흡연 여성이 남성보다 만성폐쇄성폐질환 발생 위험이 더 높았으며 나이는 남성에서만 유의한 인자였다. 만성 기침과 객담이 있는 경우도 발생 위험이 더 높았다. 그러나 다른 연구<sup>25</sup>에서는 만성 객담과 기침이 COPD 발생과는 관계가 없다는 연구가 있어서 이 부분에 대해서는 더 연구가 이루어져야겠다.

### 결론

흡연은 폐기능을 지속적으로 감소시킬 수 있으며 감소 정도는 연구자마다 다양하다. 남자보다도 여자에서 흡연에 의한 증상이 더 심할 뿐만 아니라 폐기능도 더 많이 감소한다. 흡연이 기관지과민반응을 증가시킨다는 연구가 있지만 그렇지 않다는 연구도 있다. 더구나 흡연과 기관지과민반응과의 관계에 대한 연구는 많지 않으며 특히 중단연구는 적은 편이어서 이 분야에 대한 연구는 더 이루어져야겠다.

### 참고 문헌

1. Willemse BW, Postma DS, Timens W, Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004;23:464-76.
2. XU X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG Jr. Effect of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1345-8.
3. Fletcher C, Peto R, Tink C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. London: Oxford University Press; 1976.
4. Buist AS, Nagy JM, Sexton GJ. The effect of smoking cessation on pulmonary function: a 30-month follow-up of two smoking cessation clinics. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:953-7.
5. Camilli AE, Burrows B, Knudson RJ, Lyle SK, Lebowitz MD. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults: effects of smoking and smoking cessation. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:794-9.
6. Lindberg A, Larsson LG, Ronmark E, Jonsson AC, Larsson K, Lundback B. Decline in FEV<sub>1</sub> in relation to incident chronic obstructive pulmonary disease in a cohort with respiratory symptoms. *COPD* 2007;4:5-13.
7. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL,

- Bjermer L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2003;21:1017-23.
8. Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, Modena P, Ballerin L, Di Pede F, et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1770-7.
  9. Sparrow D, O'Connor GT, Rosner B, Segal MR, Weiss ST. The influence of age and level of pulmonary function on nonspecific airway responsiveness. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:978-82.
  10. Buczko GB, Day A, Vanderdoelen JL, Boucher R, Zamel N. Effects of cigarette smoking and short-term smoking cessation on airway responsiveness to inhaled methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:12-4.
  11. Israel RH, Ossip-Klein DJ, Poe RH, Black P, Gerrity E, Greenblatt DW, et al. Bronchial provocation tests before and after cessation of smoking. *Respiration* 1988;54:247-54.
  12. Lim TK, Taylor RG, Watson A, Joyce H, Pride NB. Changes in bronchial responsiveness to inhaled histamine over four years in middle aged male smokers and ex-smokers. *Thorax* 1988;43:599-604.
  13. Wise RA, Kanner RE, Lindgren P, Connett JE, Altose MD, Enright PL, et al. The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD: the Lung Health Study. *Chest* 2003;124:449-58.
  14. Postma DS, de Vries K, Koeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:276-80.
  15. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
  16. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
  17. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
  18. Friedman GD, Siegel AB. Changes after quitting cigarette smoking. *Circulation* 1980;61:716-23.
  19. Burchfiel CM, Marcus EB, Curb JD, Maclean CJ, Vollmer WM, Johnson LR, et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1778-85.
  20. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982-94.
  21. Sherrill DL, Enright P, Cline M, Burrows B, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest* 1996;109:1001-5.
  22. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insights into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7:1056-61.
  23. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease. Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
  24. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997;10:822-7.
  25. Lange VJ. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am Rev Respir Crit Care Med* 2002;166:329-32.