

천식환자 및 만성 폐쇄성 폐질환환자군에서 연간 최대 호기유속의 변화량

¹건국대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²건국대학교 의과대학 충주병원 내과학교실

홍성철¹, 이초이¹, 한장수¹, 김원동¹, 이계영¹, 김순종¹, 김희정¹, 하경원², 전규탁², 유광하¹

Annual Change of Peak Expiratory Flow Rate in Asthma and COPD

Sung Chul Hong, M.D.¹, Chol Lee, M.D.¹, Jang Soo Han, M.D.¹, Won Dong Kim, M.D.¹, Kye Young Lee, M.D., Ph.D.¹, Sun Jong Kim, M.D.¹, Hee Joung Kim, M.D.¹, Kyoung-Won Ha, M.D.², Gyu Rak Chon, M.D.², Kwang Ha Yoo, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, ²Department of Internal Medicine, Konkuk University Chungju Hospital, Konkuk University School of Medicine, Chungju, Korea

Background: Measurement of peak expiratory flow rate (PEFR) in a follow-up examination for a chronic airway disease is useful because it has the advantages of being a simple measurement and can be repeated during examination. The aim of this study was to examine the annual decrease of PEFR in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and to confirm the factors which influence this decrease.

Methods: From May, 2003 to September, 2010, the annual decrease of PEFR was obtained from asthma and COPD patients attending an outpatient pulmonary clinic. PEFR was measured using a Mini-Wright peak flow meter (Clement Clarke International Ltd, UK), and we conducted an analysis of factors that influence the change of PEFR and its average values.

Results: The results showed an annual decrease of 1.70 ± 12.86 L/min the asthmatic patients and an annual decrease of 10.3 ± 7.32 L/min in the COPD patients. Age and FEV₁ were the predictive factors influencing change in asthma, and FEV₁ and smoking were the predictive factors influencing change in COPD.

Conclusion: We confirmed the annual decreasing PEFR in patients with chronic airway disease and identified factors that work in conjunction with FEV₁ to influence the change.

Key Words: Forced Expiratory Volume; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Asthma; Peak Expiratory Flow Rate

서 론

천식은 면역학적 또는 신경학적 기전에 의한 염증반응과 이로 인한 기도 과민성, 가역적 기도폐쇄를 특징으로 하는 만성 기도질환이며¹, 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 천식과 그 증상이 비슷하지만 원인 및 병태 생리가 다른 부분적인 가역성

및 점진적인 기도폐쇄를 특징으로 하는 질환이다². COPD 환자는 정상인에 비해 연간 폐기능 저하율이 증가되어 어느 시점에 이르면 결국 호흡곤란과 같은 증상이 발생하게 된다³. 천식도 흡연, 급성 악화, 발병시기 등에 의해 연간 폐기능 저하율이 증가되며 결국 적절한 치료에도 불구하고 폐기능이 정상으로 돌아오지 않는 기도개형이 발생할 수 있다⁴. 따라서 만성 기도질환환자의 연간 폐기능 저하율을 감소시킬 수 있는 직접적 치료와 폐기능 저하에 영향을 미치는 인자를 확인하여 이를 제거하거나 피하는 간접적 치료가 중요한 치료법이다. 이를 위해 만성 기도질환환자의 폐기능을 지속적으로 측정하여 그 위험인자를 확인하는 것은 매우 필요한 일이다.

천식 및 COPD는 모두 장기간의 치료가 필요한 만성

Address for correspondence: Kwang Ha Yoo, M.D.
Division of Pulmonology, Konkuk University Medical Center,
4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-701, Korea
Phone: 82-2-2030-5060, Fax: 82-2-2030-7458
E-mail: khyou@kuh.ac.kr

Received: Jul. 4, 2011
Revised: Jul. 19, 2011
Accepted: Oct. 26, 2011

질환으로 치료에 대한 반응 정도, 치료 효과, 부작용, 약제 변경 등을 위해 꾸준한 추적관찰이 요구된다. 따라서 환자의 상태를 잘 반영하고 경제적이며 측정이 간단한 추적관찰도구가 필요할 것이다. 현재까지 기도질환환자의 추적관찰에는 폐기능 검사가 추천되는데 비침습적이며, 재현성이 높고 검사가 간단한 특징을 가지고 있다. 특히 천식, COPD와 같이 폐쇄성 폐질환환자의 경우 폐기능 검사 결과값 중 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)을 주로 이용한다^{5,8}. 폐기능측정기(spirometry)를 이용하여 폐기능 검사를 시행하는 경우 정확한 결과를 얻기 위해서는 검사의 재현성, 적합성 기준을 만족해야 하며 주위 환경에 따른 규칙적인 보정(calibration)과 숙달된 검사자가 필요하다. 그러나 일차 의료기관의 경우 시간, 인력 및 경제적인 제약으로 질 관리가 잘 된 검사를 시행하기 매우 어렵다⁹. 폐기능측정기를 가지고 있는 개인병원의 경우에도 한 달에 폐기능 검사를 이용하는 회수가 10회 이하인 경우가 약 71%를 차지하고 있다¹⁰.

최대호기유속(peak expiratory flow rate, PEFR)은 폐활량측정법에 비해 측정이 간편하며, 저렴하고 휴대하기 편하고 반복적 검사가 가능한 점과 기류폐색을 가진 환자들 중 재택거주 환자들이나, 폐기능 검사장비가 구비되어 있지 않는 일차 진료기관을 방문하는 환자들의 경과관찰에 유용한 검사법이다. 천식의 경우 PEFR을 이용하여 진단 및 중증도 분류, 치료에 대한 반응 정도, 악화 확인 등이 가능하여 추적검사로서의 유용성을 인정받고 있다⁶. COPD의 경우 진단 및 추적검사도구로 PEFR의 유용성은 천식에 비해 크게 높지 않으나⁵, 일부에서는⁷ PEFR을 천식 및 COPD환자의 사망률지표로 사용할 수 있다고 보고하였다. 따라서 COPD환자에서도 PEFR이 추적관찰의 도구로 사용될 수 있는 가능성을 보여주었다.

PEFR에 대해 여러 연구가 있으나, 아직 만성 기도질환 환자를 대상으로 PEFR의 연간 감소율에 대한 연구는 없는 실정이다. 이에 본 저자들은 정기적인 PEFR측정으로 천식과 COPD환자의 연간 감소율을 확인할 수 있는지와 연간 감소율이 증가되어 있는 경우 감소율에 영향을 미치는 요인을 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 9월부터 2010년 9월까지 단일 대학병원 호흡기

내과 외래에서, 정기적으로 PEFR을 측정할 기간이 36개월 이상이며, PEFR의 측정이 6개월간 2회 이상 이루어진 환자 중 천식 및 COPD환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 천식환자군은 폐기능 검사상 기관지확장제에 대한 반응이 FEV₁ 상승 12% 그리고 200 mL 이상이거나 메타콜린유발 검사에서 양성을 보이는 경우로 비흡연자를 대상으로 하였으며, COPD환자군은 기관지확장제 검사 후 FEV₁/노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 비율이 0.7 이하이면서 10갑년 이상의 흡연력을 가지고 있는 경우를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

PEFR은 Mini-Wright (Clement Clarke International Ltd., Harlow, UK) 최대호기류측정기를 사용하였으며, 폐기능측정기는 Superspiro (Micro Medical Ltd., Rochester, UK) Spirometer를 사용하였다. 결과값은 3회씩 측정 후 최대치를 사용하였고, 3년 이상 경험이 있는 동일한 검사자가 앉은 자세에서 검사를 시행하였다. 폐기능측정기와 PEFR검사는 동일 검사자가 시행하였으며 최대호기유속기는 200회 이상 사용하지 않았고 최대값을 얻기 위해 측정하는 동안 환자에게 조언을 하였다. 각각의 환자들에서 PEFR값은 6개월 간격으로 평균을 구했으며 이를 6개월간의 대표값으로 사용하였다. 6개월간 최소 2회 이상 시행한 경우만 포함하였으며, 대표값 6개를 이용하여 36개월간의 PEFR수치를 얻었다. 이를 가지고 통계분석을 진행하였다. 급성 악화는 호흡기질환에 의한 증상으로 정기적인 추적관찰 기간 이외에 응급실 또는 외래를 방문하였거나, 일반 병동 또는 중환자실로 입원하게 되는 경우로 정의하였으며 급성 악화가 있을 시의 PEFR결과는 포함시키지 않았다.

3. 통계 방법

자료의 통계적 분석은 응용통계프로그램인 SAS version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA)을 사용하였으며 연간 PEFR의 감소량을 알아보기 위해 시간에 따른 회귀분석을 시행하였다. PEFR의 변화량에 영향을 미치는 요인에 대해서는 다중 상관계수분석 및 선형 혼합모형분석을 시행하였다.

결 과

1. 환자군 특성

호흡기내과 외래에서 PEFR을 시행하고 있는 환자 193명 중에서, 36개월 이상의 PEFR 결과값을 가지고 있는 47명으로 대상으로 폐기능측정 결과와 흡연력을 기준으로 천식과 COPD환자 군으로 분류하였으며, 천식환자 20명, COPD환자 27명이었다. 평균 연령은 천식환자군 및 COPD환자군에서 각각 58.0±16세, 69.5±11.9세였으며, 평균 추적검사 기간은 천식환자군이 47.7±18.9개월, COPD환자군이 54.2±16.6개월이었다. 천식환자군 및 COPD환자군의 평균 흡연력은 각각 1.10±4.9갑년, 43.7±15.8갑년이었으며, 진단 당시 FEV₁의 평균은 천식환자군 및 COPD환자군에서 91.0±21.3%, 58.0±17.6%였다(Table 1).

2. PEFR의 연간 변화량

PEFR 연간 변화량은 천식환자군에서는 평균 1.70±12.86 L/min의 감소를 보였으며, COPD환자군에서는 10.3±7.32 L/min의 감소를 보였다(Figure 1).

3. 천식에서 PEFR의 연간 변화량에 영향을 미치는 요인

천식환자군에서 PEFR의 연간 변화량에 영향을 주는 요인을 알아보기 위해 다중 상관계수 및 선형 혼합모형 분석을 시행하였다. 연령 및 FEV₁은 처음 연구에 포함된 시점을 기준으로 하였다. 다중 상관계수 분석 시 연령, FEV₁, 악화횟수가 유의한 상관관계를 보였지만, 악화횟수의 경우 선형 혼합모형에서는 통계학적 의미가 없었다. 선형 혼합모형에서 연령의 경우 연령이 증가할수록 감소율이

큰 것으로 나타났으며, FEV₁의 경우 FEV₁이 클수록 감소율이 적은 것으로 나타났다(Tables 2, 3).

4. COPD에서의 PEFR의 연간 변화량에 영향을 미치는 요인

COPD환자군에서 PEFR의 연간 변화량에 영향을 주는 요인을 알아보기 위해 다중 상관계수 및 선형 혼합모형 분석을 시행하였다. 다중 상관계수 분석에서 FEV₁, 흡연력이 유의한 상관관계를 가지는 결과를 보였으며, 연령 및 악화횟수의 경우 낮은 상관관계를 보여주었다. 선형 혼합모형에서도 역시 FEV₁ 및 흡연력이 PEFR의 감소율에 영향을 미치는 것으로 분석되었으며, FEV₁이 증가할수록 감소율은 낮아지며, 흡연력이 많을수록 감소율이 증가하는 것으로 나타났다(Tables 2, 4).

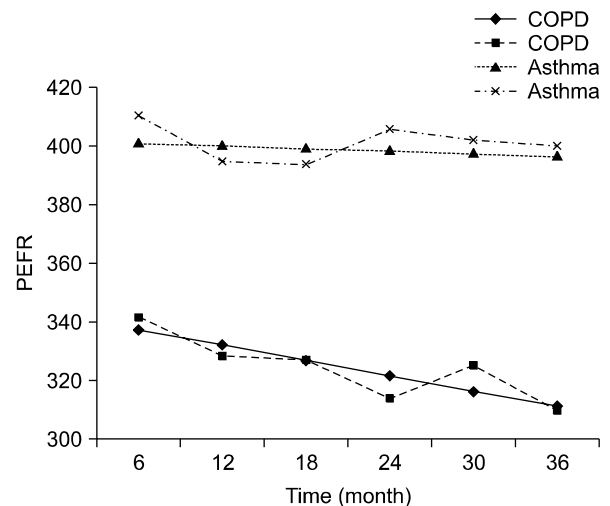


Figure 1. Average of PEFR and linear regression analysis of PEFR. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; PEFR: peak expiratory flow rate.

Table 1. Base line characteristics of study subjects

	Asthma	COPD
Patients	21	26
Age, yr*	58.4±16.3	69.5±11.9
Sex, Male (%)	20	92
Follow-up, mo*	47.7±18.9	54.3±16.6
Smoking, py	0	43.77±15.8
Exacerbation, times/yr*	4.3±4.2	6.5±5.2
FEV ₁ , % predicted*	91.0±20.9	58.0±17.6
PEFR, L/min	410.0	341.5

*Data are presented as mean±SD.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in one second; PEFR: peak expiratory flow rate; py: pack year; SD: standard deviation.

Table 2. Multiple coefficient correlation in asthma and COPD

	Asthma	COPD
FEV ₁	0.529	0.922
Age	0.737	0.366
Pack-year	0.474	0.621
Exacerbation	0.647	0.480

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in one second.

Table 3. Factors that have an effect on change of peak expiratory flow rate in asthma by linear mixed model

Effect	Estimate	Error	DF	t-value	Pr> t
Intercept	372.30	81.7486	18	4.55	0.0002
FEV ₁	2.7797	0.6958	18	3.99	0.0008
Age	-5.0059	0.8438	18	-5.93	<.0001

FEV₁: forced expiratory volume in one second.

Table 4. Factors that have an effect on change in peak expiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease by linear mixed model

Effect	Estimate	Error	DF	t-value	Pr> t
Intercept	128.53	27.5951	23	4.66	0.0001
FEV ₁	4.0375	0.3306	23	12.21	<.0001
Pack-year	-0.9472	0.3668	23	-2.58	0.0166

FEV₁: forced expiratory volume in one second.

고 찰

본 연구에서는 천식 및 COPD 환자군에서 PEFR의 연간 감소를 확인 할 수 있었다. PEFR 결과값을 해석하는데 중요한 것은 변동성 및 재현성이다. PEFR의 측정 변동계수 (coefficient of variation)는 일반적으로 3.8~8.2%로 FEV₁의 변동성보다 더 큰 것으로 알려져 있다¹¹. 재현성의 기준은 Gannon과 Burge¹²의 연구에서는 20 L/min, 유럽 호흡기학회에서는¹³ 5% 또는 20 L/min, Dahlqvist 등¹⁴의 연구에서는 10% 미만으로 정하고 있다. 본 연구에서 개별 환자의 PEFR을 추적관찰하는 동안 결과값이 오히려 증가 되는 환자도 있었는데 이는 아마도 PEFR이 가지고 있는 변동성 및 재현성의 한계와 추적관찰 기간이 짧은 환자의 경우 치료에 양호한 약물반응이 연간 감소율보다 더 높아 이런 결과를 보였을 것으로 예상된다.

천식환자를 대상으로 시행한 PEFR과 FEV₁의 연관성 연구에서 두 결과 사이에 상호 유사한 변화양상을 보여주고 있다¹⁵⁻¹⁷. 천식환자에서 연간 FEV₁의 감소는 약 20 mL/yr 정도이며 환자의 연령, 흡연력, 성별, 이환기간, 중증도 및 악화횟수 등이 연간 변화량에 영향을 미치고 있다¹⁸⁻²⁰. 본 연구에서는 PEFR의 변화량에 영향을 주는 요인을 알아보기 위해 다중 상관계수를 분석하였으며 여러 변수들 중에 연령, FEV₁과 악화횟수가 PEFR의 변화량에 영향을 미치는 것으로 확인하였으나, 악화횟수는 선형 혼합모형에서는 통계학적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다.

Contoli 등¹⁸이 시행한 연구에서 asthma 및 COPD환자

의 연평균 악화횟수는 asthma에서는 연간 1.41 ± 0.26 회, COPD에서는 연간 1.98 ± 0.3 회로 기존 연구에서 천식환자의 평균 급성 악화횟수가 연간 2회 정도인 것에 비해 본 연구에서 평균 4회 정도로 악화횟수가 많았다. 본 연구에서 악화의 정의는 '환자가 주관적으로 증상이 심해졌다고 호소하는 경우', '전신 스테로이드를 사용한 경우', '항생제를 사용한 경우'가 모두 악화로 포함되어 다른 연구에 비해 상대적으로 악화횟수가 더 많이 포함되었다. 그러나 본 연구에서 악화횟수가 많았던 환자군에서 외래 방문횟수가 더 많았으며, 이들 환자 중 응급실 및 중환자실을 내원한 경우도 연간 1.5회 정도로 높아 본 연구의 급성 악화 기준이 실제 환자의 악화 정도를 나타내었다고 생각된다.

급성 악화횟수가 많을수록 폐기능 저하가 심해지는 것으로 알려져 있으나 본 연구에서는 악화횟수와 연간 PEFR의 감소율 사이에 통계학적 의미는 없었다. 본 연구는 매 외래 방문마다 PEFR을 측정하였는데 급성 악화로 내원한 경우 PEFR이 평소에 비해 감소되었다가 경구용 스테로이드를 포함한 급성 악화의 치료 후 단기간 내에 외래를 재 방문하여 측정한 PEFR값은 치료에 대한 반응으로 증가폭이 더 높아져 연간 폐기능 감소율을 상쇄시킨 것으로 생각된다. 즉 연구기간이 짧아 PEFR의 자연적인 연간 감소율보다 치료에 따른 변화가 더 많이 작용했을 것으로 판단된다. 특히 평소 규칙적으로 천식조절 약물을 사용하지 않는 환자에서 급성 악화가 발생한 경우 단기간의 경구용 스테로이드 사용은 PEFR을 최대한으로 증가시켰을 가능

성이 있다. 규칙적으로 외래 방문과 흡입용 스테로이드를 사용한 환자에서 급성 악화횟수가 더 적었으며 불규칙적인 치료를 받은 환자의 경우 급성 악화도 더 자주 있었다. 또 급성 악화 발생 시 더 큰 폭의 PEFr 감소를 보였다 (data not shown). 따라서 급성 악화가 PEFr의 연간 변화량에 미치는 영향을 분석하는데 있어 단순히 악화의 횟수를 가지고 비교하기보다는 치료에 대한 PEFr의 반응에 대한 부분을 고려하여 분석을 시도해야 하며 충분한 관찰기간이 필요할 것으로 생각된다.

피부반응 검사에서 양성을 보이는 경우 FEV₁ 감소에 보�효효과를 가지는 것으로 알려져 있다²⁰. 본 연구대상자 중 적은 수만이 피부반응 검사에서 양성으로 피부반응 검사와 PEFr의 변화량의 연관관계를 분석하는 것이 불가능하여 아쉬운 점으로 생각된다. 천식의 중등도 역시 폐기능 변화에 영향을 미치며, 중증도가 높을수록 연간 폐기능의 감소가 큰 것으로 보고되고 있는데²⁰, 본 연구에서 역시 FEV₁이 작을수록 PEFr의 감소량이 큰 것을 보여 주었다.

COPD환자의 연간 FEV₁의 감소량은 50 mL/yr 정도로 알려져 있으며, FEV₁의 감소율에 영향을 미치는 요인으로 환자의 나이, 흡연력, 체질량지수, 악화횟수 등이 있다^{18,19,21,22}. 본 연구에서는 COPD환자의 경우 FEV₁, 흡연력이 PEFr 변화량에 영향을 미치는 요인으로 확인되었다. COPD환자의 경우 PEFr과 FEV₁과의 연관성이(R=0.92) 상당히 높은 것을 알 수 있었다. FEV₁의 감소에 영향을 주었던, 연령 및 악화횟수의 경우 상대적으로 낮은 상관관계를 보여주고 있으나, FEV₁과 연령, 악화횟수와 유의한 상관관계를 가지고 있음을 고려한다면, 나이 및 악화횟수에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 PEFr 연간 감소율에서 COPD환자에서 천식환자에 비해 FEV₁과의 연관성이 더 많은 것으로 보여졌다. Jackson과 Hubbard²³에 의한 이전 연구에서 PEFr 검사를 통해 지역사회 COPD환자의 90% 이상을 발견할 수 있었고 특히 FEV₁ 예측치가 60% 이하인 COPD환자의 경우 동일한 정도로 PEFr이 감소되어 PEFr과 FEV₁과의 밀접한 연관성을 보고하였다. 본 연구에 포함되었던 COPD환자군의 FEV₁ 평균이 58% 정도로 60% 이하의 환자군을 형성하여 FEV₁과 PEFr의 연관성이 천식환자에서 보이는 것 보다 많은 연관성을 보인 것으로 생각되며, COPD의 경우 연간 감소량이 천식환자에 비해 크기 때문에 짧은 연구기간에도 FEV₁과의 연관성을 더 보여 줄 수 있었던 것으로 생각된다.

COPD환자군에서도 천식환자군과 비슷하게 오히려

PEFr이 증가되는 경향을 보이는 경우가 있었다. 이러한 현상은 천식환자에서와 마찬가지로 PEFr의 변동성, 치료에 대한 반응성에 의한 결과로 판단된다.

본 연구의 첫 번째 제한점은 천식 및 COPD 군의 성비 불균형이다. 천식 환자군을 정하는 기준에서 COPD환자에 의한 결과왜곡을 피하기 위해 10갑년 이하의 흡연자를 대상으로 20%만이 남성이었으며 COPD군에서는 남성이 92%를 차지하여 본 논문의 결과를 일반인을 대상으로 적용하기에는 한계가 있을 수 있다. 그러나 흡연력을 보정하지 않는 경우 천식과 COPD 환자가 서로 혼재되어 각 질환을 대표하는 결과를 얻을 수 없기 때문에 최초의 연구에서는 두 질환을 판별할 수 있도록 구분할 필요성이 있다고 판단된다. 두 번째 제한점은 상대적으로 짧은 연구기간이다. 그러나 현재까지 PEFr을 이용하여 연간 감소율을 확인한 연구가 없어 타 연구와의 비교가 불가능해서 적절한 연구기간 설정에 어려움이 있었으나 짧은 연구기간임에도 연간 하락률 정도를 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 폐활량 검사에 비해 검사가 간단하고 시간과 비용이 적게 소요되는 PEFr측정으로 천식 및 COPD환자의 연간 폐기능 감소 정도를 확인할 수 있었다. COPD의 경우 FEV₁의 하락률에 영향을 미치는 요인과 유사한 위험요소를 확인할 수 있었으며 천식군에서는 연령과 FEV₁이 FEV₁의 감소율과 동일한 위험요소였다. 천식의 특징인 기류변동성이 PEFr을 이용한 치료 반응과 악화 판정에는 도움이 되지만 오히려 장기간의 감소율 측면에서는 오히려 제한사항으로 작용한다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Chang WC, Kim BK, Kim SJ, Yoo KH, Lee JY, Lee KY. The agreements between FEV₁ and PEFr in the patients of mild bronchial asthma. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:638-43.
2. Fromer L, Cooper CB. A review of the GOLD guidelines for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Int J Clin Pract* 2008;62:1219-36.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic air-flow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis,

- management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
6. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
 7. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: S77-121.
 8. Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, Hoidal JR. Future research directions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 838-44.
 9. Ting S. Multicolored simplified asthma guideline reminder (MSAGR) for better adherence to national/global asthma guidelines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:326-30.
 10. Park MJ, Choi CW, Kim SJ, Kim YK, Lee SY, Kang KH, et al. Survey of COPD management among the primary care physicians in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2008;64: 109-24.
 11. Hegewald MJ, Crapo RO, Jensen RL. Intraindividual peak flow variability. *Chest* 1995;107:156-61.
 12. Gannon PF, Burge PS. Serial peak expiratory flow measurement in the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J Suppl* 1997;24:57S-63S.
 13. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1997;24:2S-8S.
 14. Dahlqvist M, Eisen EA, Wegman DH, Kriebel D. Reproducibility of peak expiratory flow measurements. *Occup Med* 1993;8:295-302.
 15. Vaughan TR, Weber RW, Tipton WR, Nelson HS. Comparison of PEF and FEV₁ in patients with varying degrees of airway obstruction. Effect of modest altitude. *Chest* 1989;95:558-62.
 16. Meltzer AA, Smolensky MH, D'Alonzo GE, Harrist RB, Scott PH. An assessment of peak expiratory flow as a surrogate measurement of FEV₁ in stable asthmatic children. *Chest* 1989;96:329-33.
 17. Gautrin D, D'Aquino LC, Gagnon G, Malo JL, Cartier A. Comparison between peak expiratory flow rates (PEFR) and FEV₁ in the monitoring of asthmatic subjects at an outpatient clinic. *Chest* 1994;106:1419-26.
 18. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:830-7.
 19. Quanjer PH. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992;47:484.
 20. Kupczyk M, Kupryś I, Górski P, Kuna P. Long-term deterioration of lung function in asthmatic outpatients. *Respiration* 2004;71:233-40.
 21. Hesselink AE, van der Windt DA, Penninx BW, Wijnhoven HA, Twisk JW, Bouter LM, et al. What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD? *J Asthma* 2006;43:513-9.
 22. Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997;52:820-7.
 23. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653-4.