

## 한방병원 외래에 내원한 COPD환자 대한 후향적 임상 분석

백현정, 방연희, 김재호, 김상진, 김관일, 이범준, 정희재, 정승기  
경희대학교 대학원 한방폐장·호흡기내과학교실

### A Retrospective Clinical Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Outpatients Who Presented To a Korean Medicine Hospital: Symptoms and Treatment Effects

Hyun-jung Baek, Yeon-hee Bhang, Jae-hyo Kim, Sang-jin Kim  
Kwan-il Kim, Beom-joon Lee, Hee-jae Jung, Sung-ki Jung  
Division of Allergy, Immune & Respiratory System, Graduate School, Kyung-Hee University

#### ABSTRACT

**Objective:** This study was designed to analyze the symptoms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients who attended a Korean medicine hospital and treatment effects through retrospective chart reviews.

**Methods:** The medical records of 192 outpatients who had been diagnosed with COPD and visited the Allergy, Immune, and Respiratory System Department of Kyung Hee Korean Medicine Hospital from 1 February 2006 to 1 February, 2016 were retrospectively reviewed.

**Results:** The study group consisted of 112 and 80 females. The median age of the patients was 59.80±15.46 y. Fifty of the patients had been diagnosed with chronic upper respiratory diseases, such as chronic rhinitis, nasopharyngitis, or sinusitis. The chief complaints were cough (n=136), sputum (n=124), and dyspnea (n=82). Other frequent symptoms were fatigue (n=11), hyperhidrosis (n=8), and a bad taste in the mouth (n=7). All the patients were prescribed Korean herbal medicine. In the study, 61 (31.77%) patients were treated with acupuncture, moxibustion, cupping therapy, or herbal steam therapy. Symptoms improved in 126 (65.63%) patients 141±272.82 d after the first treatment.

**Conclusions:** Some of the COPD patients had chronic upper respiratory disease. The chief complains were cough, sputum, and dyspnea. Other frequent symptoms related to body malfunction and pain. The symptoms improved in 126 (65.63%) patients 141.00±272.82 d post-treatment.

**Key words:** traditional Korean medicine, COPD, chronic bronchitis, emphysema

## 1. 서론

COPD(chronic obstructive pulmonary disease)란 비가역적인 기류제한을 보이는 기도의 만성 염증

질환으로 만성기관지염(chronic bronchitis)과 폐기종(emphysema)을 일컫는다. COPD는 전세계적으로 유병률과 사망률이 높은 질환이다. 2010년도 국내 통계청 자료에 따르면 만성하기도 질환이 전체 사망원인 중 7위이며, 80세 이상에서는 5위이다<sup>1</sup>. 고령화 및 환경오염의 증가로 COPD 환자는 증가하고 있다. Global burden of disease study에서 2020년에는 COPD를 전 세계 질병 순위 3위로 예측하고 있다<sup>2</sup>. COPD는 완치가 어렵고 약물로 증

· 투고일: 2016.08.22, 심사일: 2016.10.01, 게재확정일: 2016.10.01  
· 교신저자: 정승기 서울시 동대문구 경희대로 23  
경희의료원 한방병원 한방폐장·호흡기내과 의사실  
TEL: 02-958-9147 FAX: 02-958-9148  
E-mail: jskes1@gmail.com

상을 조절해야 하는 질환이기 때문에 이환 기간이 길고 COPD로 인한 의료비용도 상당하다.

이에 저자는 경희대학교 한방병원 폐장·호흡기내과에 COPD를 한방 치료로 관리하고자 내원하여 증상이 호전된 환자를 상당수 관찰하였기에, 객관적으로 환자군의 의무기록을 분석하고자 하였다. 그 결과 한방병원을 내원한 COPD 환자군의 특징과 호전 유무를 파악하였기에 이를 보고하는 바이다.

## II. 방 법

### 1. 연구 대상

한방병원 외래에 내원한 COPD 환자군의 특성을 보기 위하여 선정기준과 제외기준에 부합하는 대상자의 전자의무기록을 이용하여 환자군의 특징, 처방내용, 호전 여부를 후향적으로 분석하였다.

#### 1) 선정기준

2006년 2월 1일부터 2016년 2월 1일까지 10년 동안 경희대학교 한방병원 폐장·호흡기내과 외래에 내원한 환자 중 진단명이 chronic obstructive pulmonary disease(J41), chronic bronchitis(J439), 혹은 emphysema(J449)에 해당하는 환자를 선정하였다.

#### 2) 제외기준

- (1) 기타 하기도 질환 진단명을 받은 자
- (2) CXR(Chest X-ray)에서 기타 하기도 질환 소견을 보이는 자
- (3) 재진 기록이 없어 경과를 파악할 수 없는 자
- (4) 재진 기록은 있으나, 경과가 기록되지 않았거나 필체 식별이 불가능하여 경과를 파악할 수 없는 자

### 2. 평가 방법

외래 전자의무기록을 열람하여 기본적인 환자 특성인 나이, 성별, 치료기간, 진단명, 증상을 확인하였다.

또한 치료 기간 동안 적용된 한약, 한방 시술

(침, 뜸, 부항, 혼증치료)과 치료 경과를 조사하였다. 치료 경과 파악을 위해 1차 치료 후 호전되었는지, 2차 치료를 위해 내원하였는지를 조사하였다.

1차 치료 기간은 해당 진단명으로 처음 내원하여 3개월 이상의 치료 중단 기간이 없이 치료를 지속한 시점까지로 정하였다. 황 등<sup>3</sup>의 연구에 근거하여 3개월 이내의 치료 중단 기간 동안은 이전의 치료 효과가 유지된다고 보았다. 이에 1차 치료 중 3개월 이상 치료를 중단하고 다시 내원한 경우에는 2차 치료 시작으로 정의하였다.

외래 전자의무기록에서 수기로 작성된 경과를 바탕으로 3인의 전문의가 상의 판단하여 호전, 불변, 악화 세단계로 경과를 나누어 평가하였다.

### 3. 통계 분석

연구 결과는 PASW Statistics 18(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계 처리를 하였으며 측정치는 평균±표준편차(Mean±SD)로 표시하였으며 소수점 둘째 자리에 맞추어 반올림하였다. 2×2 교차표로 분류하여 비연속적 변수를 교차분석 할 때는 chi-square test로 독립성에 대한 검정을 시행하였다. 독립된 집단 간에 연속 변수 평균 차이는 independent t-test로 통계적 유효성을 평가하였다. 양방 검정 유의도(two-tailed p value)는 p<0.05인 경우 유의한 결과로 판단하였다<sup>4</sup>.

## III. 결 과

### 1. 대상 환자의 일반적 특성

#### 1) 선정된 환자

해당 기간에 해당 진단명으로 치료받은 환자는 총 406명이었다. 이 중 기타 하기도 질환 상병명이 있는 환자 61명(Table 1), CXR상 기타 하기도 질환 소견을 보이는 환자 22명(Table 2), 치료를 시작한 이후 재진 기록이 없는 환자 88명, 재진 기록은 있으나 경과를 파악할 수 없는 환자 43명, 총 214명을 제외하여 최종적으로 192명을 선정하였다.

Table 1. Frequency of Diagnostic Codes in 61 Patients with Other Lower Respiratory Diseases Except for COPD

Diagnostic code	Times
J47 Bronchiectasis	24
J459 Asthma	15
J45 Cough variant asthma	5
C349 Lung cancer	5
J849 Interstitial pulmonary disease	4
J8418004 Idiopathic pulmonary fibrosis	4
J939 Pneumothorax	3
J189 Pneumonia	3

Multiple choice was available.

Table 2. Frequency of Chest X-ray Interpretation Opinions in 22 Patients with Other Lower Respiratory Diseases Except for COPD

Interpretation opinion	Times
Fibrosis	9
Bronchiectasis	7
Pneumonia	6
Tuberculosis	5
Non-tuberculous mycobacterium	1
Mass	1

Multiple choice was available.

2) 성별 및 연령

총 192명 중 여자 80명(41.67%), 남자 112명(58.33%)이었다. 연령은 2~86세로 평균 59.80±15.46세였다. 2세 환자는 2년 연속 3개월 이상 기침, 가래를 호소하여 만성기관지염(Chronic bronchitis)으로 진단받은 여환으로, 폐렴 과거력이 있으며 기타 질환은 없었다.

3) 진단코드

최종 선정된 환자 총 192명의 진단 코드를 분석한 결과, 만성기관지염이 129회로 가장 많았다. 192명 중 50명(26.04%)은 상기도 질환에 해당되는 진단명을 겸했는데, 그 중 만성비염(chronic rhinitis)이 28회로 가장 빈도수가 높았다(Table 3).

Table 3. Frequency of Diagnosis in 192 COPD Patients, and 50 Chronic Upper Respiratory Disease Patients

Diagnosis	Times
COPD	
Chronic bronchitis	129
Chronic obstructive pulmonary disease	47
Emphysema	18
Chronic upper respiratory disease	
Chronic rhinitis	28
Chronic nasopharyngitis	9
Chronic sinusitis	7
Chronic laryngitis	2
Chronic pharyngitis	1

Multiple choice was available.

4) 주소증

환자의 주소증 중 2인 이상 응답한 항목을 분석 대상으로 하였다. 기침, 가래와 같은 호흡기 증상의 빈도가 393회로 가장 많았다. 이 외에 피로·다한증·구강감각이상과 같은 전신 기능 저하가 42회, 식욕저하·소화불량과 같은 소화기 증상이 9회, 통증이 7회로 뒤를 이었다(Table 4).

Table 4. Frequency of the Chief Complaints in Patients

Chief complains (times)	
Respiratory failure (393)	Cough (136), Sputum (124), Dyspnea (82), Rhinitis (28), Throat discomfort (20), Hemoptysis (3)
Body malfunction (42)	Fatigue (11), Hyperhidrosis (8), Abnormal sense in mouth (7), Chill (6), Dizziness (3), Insomnia (3), Coldness or numbness in limbs (2), Tinnitus (2)
Gastric dysfunction (9)	Anorexia(4), Dyspepsia(3), Diarrhea(2)
Pain (7)	Whole body pain (3), Chest pain (2), Headache (2)

Multiple choice was available.

## 2. 한방처치

### 1) 한방 약물

192명 중 총 192명(100.00%)은 전문가의 변증에 따라 한약을 처방받아 복용하였다. 주로 肺腎陰虛에 淸上補下湯, 肺胃陰虛에 麥門冬湯, 風熱에 荊芥連翹湯, 痰熱에 柴梗半夏湯, 痰飲風寒에 解表二陳湯<sup>5</sup>을 처방하였고 증상에 따라 본초를 가감하였다.

### 2) 한방 시술

192명 중 총 61명(31.77%)이 한방 시술을 받았다. 침 치료는 50명(26.04%), 뜸 치료는 33명(17.19%), 훈증 요법은 21명(10.94%), 부항 치료는 10명(5.21%) 이 받았다.

肺俞(BL13), 膈俞(BL17)에 침 치료, 뜸 치료, 부항 치료가 시행되었다. 증상에 따라 혈자리가 추가되기도 하였다. 침 치료는 0.25×30 mm크기의 스테인리스 재질(동방침구사, 한국)의 침을 사용하였고 자침 후 20분간 유침 하였다. 뜸치료는 지름 2 cm, 높이 2 cm의 원뿔 모양의 쑥뜸을 사용하여 각 혈자리마다 3번씩 施灸하였다. 부항치료는 플라스틱 부항컵을 사용하여 진식부항, 유관법을 시행하였다.

훈증요법에는 麻黃, 藿香, 生薑, 丁香 등으로 구성된 처방이 사용되었다<sup>6</sup>. 훈증기는 Herb Steamer (KES 750)을 이용하였다. 한약재가 담긴 파우치를 내부 용기에 담고 아래 유리용기의 물을 가열하여 수증기가 한약재가 담긴 용기를 통과하여 분사되면 환자가 호흡으로 들이마시도록 하였다.

## 3. 치료 후 경과

### 1) 치료 기간

192명의 1차 치료기간은 평균 141.00±272.82일 이었다.

### 2) 호전 여부

1차 치료가 종료된 날의 수기 의무기록을 검토하여 호전, 불변, 악화의 세 가지로 경과를 분류하였다. 그 결과 호전이 126명(65.63%), 불변이 46명(23.96%), 악화가 20명(10.42%) 이었다(Fig. 1).

## Treatment Result

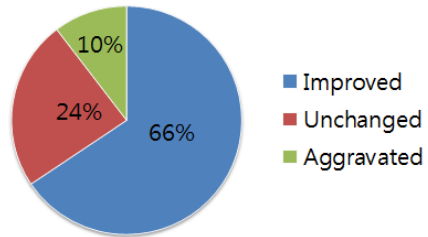


Fig. 1. Treatment result in COPD patients treated with traditional Korean medicine.

### 3) 2차 치료 시행 여부

192명 중 53명(27.60%)이 1차 치료 종료 후 평균 433.04±461.05일 후에 2차 치료를 위해 내원하였다. 1차 치료 후 호전 여부와 치료 차수 사이에 관계를 분석한 결과 192명 중 최다수 88명(45.83%)이 1차 치료 후 호전되었고 2차 치료를 받지 않았다(Table 5).

Table 5. Correlation between Progress and Treatment Phase in Patients

n (%)	I1T*	UA1T†	Total
1 <sup>st</sup> treatment	88 (45.83)	51 (26.56)	139 (72.40)
2 <sup>nd</sup> treatment	38 (19.79)	15 (7.81)	53 (27.60)
Total	126 (65.63)	66 (34.38)	192 (100)

\* I1T : improved after 1<sup>st</sup> treatment

† UA1T : unchanged or aggravated after 1<sup>st</sup> treatment

## 4. 경과에 따른 환자군 특성

1차 치료 후 호전된 환자군과 그렇지 않은 환자군 사이에 연령, 성별, 1차 치료기간, 상기도 질환 유무 차이를 분석하였으나 통계적으로 유의한 항목은 없었다(Table 6-1, 6-2).

Table 6-1. Difference between I1T Group and UA1T Group

n	I1T*	UA1T†	P-value
Gender			
Male	68	44	0.090
Female	58	22	
URD‡	28	20	0.219

\* I1T : improved after 1<sup>st</sup> treatment  
 † UA1T : unchanged or aggravated after 1<sup>st</sup> treatment  
 ‡ URD : upper respiratory disease  
 Values are expressed by number.  
 Statistical significance test was done by chi-square test.

Table 6-2. Difference between I1T Group and UA1T Group

n	I1T*	UA1T†	P-value
Age (years)	59.27±15.40	60.80±15.64	0.515
1TP‡ (days)	131.61±255.24	158.56±304.88	0.518

\* I1T : improved after 1<sup>st</sup> treatment  
 † UA1T : unchanged or aggravated after 1<sup>st</sup> treatment  
 ‡ 1TP : 1<sup>st</sup> treatment period  
 Values are expressed by Mean±SD.  
 Statistical significance test was done by independent t-test.

#### IV. 고찰

COPD란 만성기관지염이나 폐기종에 의해 기도 폐색이 있는 상태로, 폐 조직의 손상에 의해 점액의 과분비·기도협착·섬유화·폐실질의 파괴 및 혈관의 변화 등의 병리학적 이상이 생기며 그 결과 호기유량 감소와 섬모의 기능장애·호흡기류의 제한·과팽창·가스교환의 이상·폐고혈압·폐성심 등 생리적 변화가 발생한다. 이로 인해 만성기침·객담·호흡곤란과 같은 특징적인 증상이 생긴다.

만성기관지염은 韓醫學에서 咳嗽, 痰飲의 범주에 속한다. 폐기종은 肺脹證, 喘證의 범주에 속한다. 만성기관지염과 폐기종의 病位는 모두 肺에 있으며 脾, 腎에 영향을 미친다. 오랜 기침으로 傷肺하여 肺氣不足하고 肅降機能이 안되거나, 脾虛로 인하여 濕痰이 壅肺하거나, 腎虛로 인하여 寒水가 犯肺하고 納氣를 상실하여 咳嗽, 咳而上氣, 呼吸促

急 하게 된다. COPD는 虛 중에서도 實證을 끼고 있어 肺脾腎을 중심으로 邪氣를 瀉하고 正氣를 補해야한다<sup>7</sup>.

환자군의 주소증을 분석한 결과 전신기능저하, 소화기능장애의 빈도수도 높았는데, 이는 肺脾腎이 虛하다는 것을 의미한다. 경과 분석 결과, 1차 치료가 종료된 후 192명 중 126명(65.63%)에서 증상이 호전 되었다. 환자군의 45.83%가 1차 치료에 호전 보였고 2차 치료를 받지 않았다. 이에 COPD 환자군은 肺·脾·腎陰을 補하는 한방 치료 후 증상이 호전된 것으로 생각된다.

사용된 한방 처방을 분석해보면, 清上補下湯과 麥門冬湯은 한의학적으로 補陰하여 만성질환으로 인한 陰虛, 津液不足 상태를 개선시키며 임상적·실험적으로 만성적인 호흡기 질환을 호전시킨다고 알려져 있다<sup>8,9</sup>. 荊芥連翹湯, 柴梗半夏湯, 解表二陳湯은 祛痰 작용을 통해 邪氣를 瀉하며, 호흡기에 항염증·항알레르기 효과를 보인다<sup>10-12</sup>. 따라서 양·한방적으로 이들은 COPD에 효과적인 처방이라 할 수 있겠다.

COPD로 진단 된 환자 406명 중 기타 하기도 질환이 있는 환자는 83명(20.44%)이며 그 중 기관지확장증(Bronchiectasis)이 31회로 가장 높은 빈도를 차지했다. 실제 환자군이 COPD와 기관지확장증을 겸했을 가능성이 높다. 기관지확장증 환자의 약 50%가 중등도의 COPD를 겸하며 COPD가 기관지확장증의 위험인자라 보고된 바 있다<sup>13</sup>. 혹은 의사가 두 질환을 명확하게 구분하여 진단하지 않았을 수 있다. COPD와 기관지확장증은 모두 가래를 동반하는 기침이 있고, 비가역적인 폐기능과 같이 중복되는 특징이 있어 진단이 어려울 수 있다. 기관지확장증 환자 중 처음에 COPD로 잘못 진단 받아 치료 받는 경우가 적지 않다고 한다<sup>14</sup>.

기관지확장증과 COPD가 합병되면 입원율, 사망률, 중등도가 높아질 우려가 있다<sup>15,16</sup>. COPD 환자군이 유전적 요인이 있거나 감염, 간접흡연, 영양부족, 위장관 질환 등에 노출되게 되면 섬모의

청소능력이 떨어지게 되고 근육층 및 탄력층이 파괴되어 기관지확장증이 유발되거나 악화될 수 있다<sup>17,18</sup>. 따라서 의사는 환자를 진단할 때 COPD와 기관지확장증을 혼돈하지 않게 주의해야 하며, COPD 환자에게 기관지확장증이 발생하지 않도록 피해야 할 위험인자를 환자에게 인지시켜야 한다.

최종 선정된 COPD 환자 192명 중 50명(26.04%)은 비염, 부비동염, 비인두염, 후두염과 같은 만성적인 상기도의 염증 질환을 겸한 환자였다. 환자군의 특성을 분석한 결과에서도 상·하기도를 함께 진료해야 할 필요성을 찾을 수 있었다. 주소증 중 비염 증상, 인후 불편감도 상당한 빈도수를 보였다. 상기도와 하기도는 유사한 호흡 상피로 이루어져 다양한 기전을 통해 상호 작용한다<sup>19,20</sup>. 상기도의 만성적인 염증 상태는 염증 매개체의 분비, 기도 개형, 비강과 기도 사이에 신경 반사, 비강 분비물의 하기도 유입, 구강 호흡을 증가시켜 하기도에 악영향을 미친다<sup>21</sup>. 이에 COPD 환자의 상기도를 치료하여 호흡기 증상을 완화시키는 관리 방법을 제안하는 바이다.

향후 연구에서는 PFT와 같은 평가 도구를 사용하여 한방 치료 결과를 객관적으로 밝혀야 하겠다. 또한 더욱 많은 평가 항목을 시행하여 치료 후 호전된 환자군과 그렇지 않은 환자군 사이에 차이를 밝혀야겠다.

본 연구는 10년 동안의 의무기록을 바탕으로 한방 치료를 찾는 COPD 환자의 특성을 파악하여 대비하고, 대략적인 치료 방법 및 기간과 예후를 설명 가능하게 한데 의미가 있다. 또한 추후 진료 지침을 마련하는데 기반이 될 것으로 생각된다.

## V. 결 론

2006년 2월 1일부터 2016년 2월 1일까지 10년 동안 경희대학교 한방병원 폐장·호흡기내과 외래에 내원한 COPD 환자 406명 중 기타 하기도 질환이 없고 1차 치료기간 동안의 경과를 파악할 수 있는

환자 192명의 외래 전자의무기록을 후향적으로 분석하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 선정·제외 과정 대상자 406명의 기타 하기도 질환 중 기관지확장증이 31회 로 가장 많은 빈도수를 차지했다.
2. 선정된 192명 중 여자가 80명(41.67%), 남자가 112명(58.33%) 이었으며 평균 연령은 59.80±15.46세였다.
3. 총 192명 중 50명(26.04%)이 만성적인 상기도성 염증 질환에 해당하는 진단명으로 치료 받았으며, 그 중 만성 비염이 28회로 가장 많은 빈도수를 차지했다.
4. 주소증에는 기침·가래·호흡곤란과 같은 호흡기 증상이 대부분이었고, 이 외에 전신 기능저하·소화기능 장애·통증이 있었다.
5. 모든 환자군은 한약을 복용하였는데 주로 淸上補下湯, 麥門冬湯, 荊芥連翹湯, 柴梗半夏湯, 解表二陳湯을 처방받았다. 이 중 61명(31.77%)은 한방시술을 받았다.
6. 평균 141.00±272.82일 치료 후 126명은 호전되었고, 46명은 큰 변화가 없었으며, 20명은 악화되었다.

## 참고문헌

1. Statistics Korea. The Statistic Results of Death Cause 2010. Daejeon: Statistics Korea; 2011.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):2011-30.
3. Hwang WS, Lee JS, Choi JY, Jung HJ, Rhee HK, Jung SK. The Clinical Effects Following Discontinuation of Chungsangboha-tang(Qingshangbuxia-tang) Treatment in Patients with Controlled Asthma. *J Korean Oriental Med* 2003;24(3):184-91.
4. An JE, Yu LY, Lee JH. Medical · Public Health

- Statistical Analysis. Seoul: KoRyeo Information Industry: 2000, p. 261-423.
5. Kim SS, Kyung Hee Korean Medicine Prescription. Seoul: Kyung Hee Korean Medicine Hospital: 2007, p. 68, 137, 202, 228, 236.
  6. Hwang JH, Lee BJ, Jung HJ, Kim KI, Choi JY, Joo MS, et al. Effects of Chung-Pae Inhalation Therapy on a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *eCAM* 2105:2015:461295.
  7. National University of Dept. of Internal Medicine Pulmonary System. Internal Medicine Pulmonary System. Seoul: Nado: 2011, p. 510-1.
  8. Choi JY, Lee JS, Jeong SY, Lee KY, Lee KK, Jung HJ, et al. An Analysis of Therapeutic Effects of Gamichuongsangboha-tang in 30 Asthmatics Based on Criteria for Deficiency-Excess Differentiating Syndromes of Asthma. *Korean J Orienta Int Med* 2004;25(3):379-87.
  9. Sung HK, Min SY, Kim JH. Effect of Macmundongtang on Production and Secretion of Respiratory Mucus. *J Pediatrics of Korean Medicine* 2013;27(1):69-81.
  10. Kim KT, Ko H. Effects of Shigyungbanha-Tang on the Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2009;23(6):1349-57.
  11. Park JH, Hong SU. The effects of Hyunggaeyungyo-tang of Suppression of iNOS production on mice with allergic rhinitis. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2012;25(1):12-21.
  12. Suk YH, Min SY, Kim JH. Effect of Haepyojintang on Airway Mucin Secretion, Production, Gene Expression and Hypersecretion of Mucus. *J Pediatr Korean Med* 2015;29(3):65-79.
  13. Arrama EO, Elrakhawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2012;61(4):307-12.
  14. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schaul B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22(2):268-73.
  15. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1683-9.
  16. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prütz C. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002;96(9):700-8.
  17. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, Tockman MS, Comstock GW, Gennaro V, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(4):228-33.
  18. Tsang KW, Bilton D. Clinical challenges in managing bronchiectasis. *Respirology* 2009;14(5):637-50.
  19. Huerta A, Donaldson GC, Singh R, Mackay AJ, Allinson JP, Brill SE, et al. Upper respiratory symptoms worsen over time and relate to clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(7):997-1004.
  20. Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Rapado F, Patel IS, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med* 2003;97(8):909-14.
  21. Boulet LP. Physiopathology of Airway Hyperresponsiveness. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:166-71.