

V COPD in Never Smoker

윤형규

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 호흡기내과

Corresponding author: Hyoung-Kyu Yoon, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 62, Youido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-2213, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: cmcyhg@catholic.ac.kr

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD, 만성 폐쇄성 폐질환)는 WHO 자료에 의하면 전세계적으로 2억 명 정도 이환되어 있을 것으로 추산되는데 실제로는 이보다 더 많을 것으로 예상된다. 뿐만 아니라 COPD는 현재 주요 사망원인 중 하나이며 사망률이 감소하는 다른 중요 질환과는 다르게 계속 사망률이 증가하는 만성 질환으로 최근 전세계적으로 중요한 문제가 되고 있다. 미국의 경우 age adjusted death rate가 1965년과 비교하여 관상동맥질환은 59%가 줄어들고 뇌혈관 질환도 64%가 감소하였지만 COPD는 오히려 163%로 증가하였다. 이러한 급격한 COPD 사망률의 증가로 인해 WHO에 의하면 1990년 전체 사망원인 중 6위였던 COPD의 사망률은 2020년 3위로 증가할 것으로 예상되고 있으며 이러한 현상은 우리나라에서도 예외는 아닐 것으로 보인다.

COPD는 2012년 한국 COPD 진료지침에서 “비가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 폐질환으로서 만성 염증에 의한 기도와 폐실질 손상으로 인해 발생한다. 흡연이 가장 중요한 원인이지만 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의해서도 생길 수 있다.”로 정의되고 있다. 이는 외국의 진료지침에도 비슷하게 정의하고 있는데 COPD의 여러 측면에서 많은 것을 시사하고 있다.

먼저 COPD는 폐기능 검사에서 비가역적인 기류제한이 있으면 COPD로 진단될 수 있다는 점이다. 따라서 기류제한을 일으킬 수 있는 모든 이상은 COPD원인이 될 수 있다. 두 번째로 시사하는 바는 COPD를 일으킬 수 있는 원인은 매우 다양하다는 것이다.

하지만 그동안 COPD는 거의 모든 사람에게 흡연자의 질환으로 인식되고 있었으며 COPD에 관한 거의 대부분의 연구도 흡연에 집중되어 있다. 따라서 우리가 아는 COPD에 대한 거의 대부분의 지식은 흡연과 관련된 COPD에만 한정되고 있다.

과연 담배가 우리 주위에서 없어진다면 COPD라는 질환이 없어질 수 있을까? 질문에는 대한 답은 “아니다”라고 할 수 있다. 그 이유는 COPD의 발병원인은 흡연을 제외하고도 직업성 분진 또는 화학물질 흡입, 실내 공기 오염, 대기 오염, 기관지 천식, 폐결핵 등 매우 다양하기 때문이다. 그러나 COPD를 예방하기 위한 노력은 금연을 중심으로 흡연에 의한 COPD 예방에 중점을 맞추고 있으며 대부분의 임상연구가 흡연자를 중심으로 이루어지고 있기 때문에 치료 방법의 개발에서도 비흡연자의 COPD는 소외를 받고 있는 것이 현실이다. 물론 흡연에 의한 COPD가 COPD 환자의 많은 수를 차지하고 있으며 금연이라는 가장 효과적인 예방 수단이 있는 것은 사실이다. 하지만 이로 인해 간과되고 있는 많은 수의 COPD 환자가 우리 주위에는 있으며 서로 다른 원인으로 발생한 COPD가 같은 질병 양상과 치료에 대한 반응을 보인다는 연구도 없기 때문에 비흡연자에서 발생한 COPD에 대한 적극적인 연구와 치료가 앞으로 절실하다.

이 글에서는 COPD 환자의 상당한 부분을 차지하여 많은 환자에게 고통을 주고 심각한 사회 경제적 문제를 야기하고 있으나 그 동안 관심의 대상이 아니었던 비흡연자에서의 COPD에 대해 고찰해보고자 한다.

1. 비흡연자에서의 COPD의 역학

COPD의 유병률은 조사 방법, 진단 기준 등 연구에 따라 많은 차이가 있다. 그러나 일반적으로 GOLD 진단기준 stage 2 이상의 COPD 환자는 남자에서 11.8%, 여자에서 8.5%로 평균해서 10.1%로 보고되고 있다¹. 우리나라에서도 COPD는 매우 흔한 질환으로서 2008년 우리나라 국민영양조사에서 시행한 폐기능 검사 자료에 의하면 40세 이상 성인에서 global initiative for obstructive lung disease (이하 GOLD) COPD 진단기준인 기관지 확장제 투여 후 FEV₁/FVC < 0.7에 해당하는 사람은 남성 19.4%, 여성 7.9% 남녀 전체 13.4%였으며², 2001년 국민영양조사에서 GOLD 기준 stage 2 이상의 COPD 환자는 남성 11.8%, 여성 4.0% 남녀 전체 7.7%였다³. 우리나라에서 당뇨병 유병률이 2010년 전 인구의 7.1%로 예상되는 것을 고려하면 COPD는 유병률이 매우 높다고 할 수 있다.

우리나라의 흡연인구가 1993년에 정점을 이루었으며 점차 감소하고 있다는 점과 흡연 후 20년 정도 경과한 다음 COPD로 진행한다는 점 그리고 노인인구가 계속 증가하고 있다는 점을 감안하면 앞으로도 10년 이상 COPD 환자는 계속 증가할 것으로 여겨진다.

이 중 흡연하지 않은 COPD 환자의 비율은 전체 COPD 환자의 32.1% 정도로 보고되고 있는데 남성 COPD 환자의 88%가 과거 또는 현재 흡연자였지만 여자 COPD 환자는 10%만이 과거 또는 현재 흡연자였다³.

일반적으로 흡연자의 20%에서 COPD가 발생하며 비흡연자에서는 4%에서 COPD가 발생하는 것으로 알려져 있으며⁴, 미국에서는 비흡연자의 6.6%에서 COPD가 발생하는 것으로 보고되고 있다⁵.

전체 COPD 환자 중에서 비흡연자가 차지하는 비율은 나라마다 차이가 있는데 미국의 경우는 전체 COPD 환자 중 비흡연자가 차지하는 비율은 23%이며 노인, 알리지 병력, 저체중, 남성에서 많이 발생하였다⁶. 영국은 29.5%⁷, 오스트리아는 30.8%로 보고되는⁸ 등 선진국에서는 25~35% 사이로 보고되고 있다. 그러나 저개발국에서는 선진국과는 발생 양상이 매우 커다란 차이를 보여주고 있는데 인도에서 비흡연 COPD 환자의 비율이 68.6%로서 가장 높았으며 남아프리카가 47.6%⁹, 중국이 36~38%^{10,11}로 높게 보고되는 나라가 있는 반면에 멕시코는 23.2%, 브라질 25.0%¹² 등 낮게 보고되는 나라도 있는데 이는 조사방법, 지역에 많은 차이가 있기 때문이라고 생각된다. 우리나라에서는 COPD 환자 중 비흡연자의 비율이 33% 정도로 보고되고 있는데³ 이러한 차이를 보이는 원인으로는 우리나라에서는 영양부족이 거의 없으며, 문화적 차이로 남자와 여자의 흡연습관이 다르기 때문인 것으로 생각된다. 남아프리카나 필리핀과 같은 곳에서는 직업성 분진 노출 등과 같은 여러 위험인자에의 노출¹³과 높은 폐결핵 유병률^{14,15} 등이 중요한 요인으로 작용한다. 그리고 오랜 기간 천식에 노출된 경우도 비흡연자에서의 COPD의 발생에 중요한 요인으로 생각된다. 이러한 여러 가지 위험 요인들 중에서 천식이나 결핵의 과거력, 대기오염 노출, biomass 연기에 대한 노출이 가장 위험한 것으로 알려져 있다^{16,17}.

2. 실내 공기 오염

1) Biomass 연료의 사용

Biomass 연료는 나무장작 동물 분변, 짚과 같은 곡물 부산물, 풀, 관목, 석탄, 케로센과 같은 생체유래 연료를 말한다. 전세계적으로 약 전체 가정의 50%와 시골 가정의 90%에서 biomass 연료와 석탄을 주된 가정에너지로 사용한다¹⁷. 약 30억 명의 인구가 biomass 연료에 의한 연기에 노출되고 있는데 흡연자가 전세계적으로 10억 명 정도인 것을 감안하면 향후 biomass에 의한 연기가 COPD의 중요한 원인이 될 것으로 예상되며 앞으로도 사회경제적으로 중요한 문제가 될 것으로 보인다. 전 세계적으로 일년에 200만명 정도가 biomass 연료 사용과 관련되어 사망하고 99% 이상이 개발도상국에서 일어나며 질병국가부담의 5~6%를 차지하는 것으로 알려져 있다. Biomass 연료가 타면서 미세 분진, 일산화탄소, polyorganic hydrocarbon, polyaromatic hydrocarbon, formaldehyde 등 독성가스를 방출하여 기도내 해로운 영향을 미치는데, 급성하기도 감염, COPD, 폐암, 기관지천식, 폐결핵 등이 biomass 연료 사용에 의해 발생한다¹⁸. 개발도상국에서의 COPD 사망의 50% 정도가 biomass 연기에 의한 것으로 보고되고 있으며 이중

75%가 여성이다. 현재 중국, 인도, 사하라 사막 이남의 가정 80% 이상에서 biomass 연료를 요리에 이용하고 있으며 이 비율은 라틴 아메리카의 농촌 지역에서도 30~75%에 이른다. 약 20억 kg의 biomass가 개발도상국에서만 하루에 불태워지고 있다. 더 큰 문제는 이러한 biomass의 사용이 줄어들지 않고 있으며 일부에서는 빈곤한 가정을 중심으로 계속 증가하고 있다는 데 있다.

Biomass 연기에 의한 COPD 발생은 단순히 저개발국에 국한된 문제가 아니며 선진국에서도 문제가 되고 있다. 미국의 일부 지역과 캐나다, 호주 등에서 나무 등과 같은 biomass를 난방에 이용하고 있는데 미국의 New Mexico에서는 26%의 인구가 biomass 연료에 의한 연기에 노출된 것으로 보고되고 있다.

많은 연구에서 biomass 연기에 의해 COPD가 발생한다고 보고하고 있다. 특히 여성에서 biomass를 요리에 이용하는 경우 그렇지 않은 여성에 비해 호흡기 증상이 많이 발생하고 폐기능이 빠르게 감소하는 것이 관찰되고 있다. Ekici 등¹⁹에 의하면 비흡연자인 터키 여성에서 biomass에 의한 COPD의 유병률은 23%로 조사되고 있으며 같은 연구에서 biomass를 사용한 여성에서 COPD가 발생할 확률은 다른 연료를 사용한 여성에 비해 2배 이상(28.5% vs 13.6%)되는 것으로 조사되었다. 이러한 현상은 저개발국가에만 국한된 현상은 아니며 나무를 사용하는 선진국 국민에서도 관찰되며 특히 경제 상황이 악화되면서 경제적인 이유로 biomass 연료를 사용하는 사람이 늘어나고 있어 앞으로 더 큰 문제가 될 것으로 예상된다.

Biomass가 연소되면 PM₁₀, 일산화탄소, 이산화질소, 이산화황, 포름알데히드, benzpyrene과 같은 발암물질을 포함한 유기화합물 등 여러 종류의 유해물질이 나오게 된다. 대개 요리와 난방은 여성이 담당하므로 여성이 일차적으로 위험에 노출되지만 육아도 병행하므로 아이들도 같이 노출되는 경우가 많다. 아이들 중 특히 등에 업혀있는 유아의 노출이 심하다. 장시간 biomass 연료를 이용한 여성에게서 태어난 애기의 체중은 그렇지 않은 여성의 애기보다 체중이 60~70 g 정도 적으며 간접 흡연에 노출된 애기들은 정상보다 30~40 g 정도 적은 것으로 알려져 있다. 저체중 출생아는 COPD의 발생위험이 높으므로 biomass 연기가 간접적으로도 성인에서의 COPD의 위험을 증가시키는 것이다.

또 biomass 연기는 유아의 급성 호흡기 감염의 원인이 되어 저개발국 유아 사망에 영향을 미치며 성인이 되어서 COPD와 같은 만성 호흡기 질환으로 진행될 위험을 증가시킨다.

3. 직업과 관련된 노출

미국 호흡기 학회에 의하면 전체 COPD의 15%가 작업장에서의 노출과 관련이 있다고 보고되고 있다^{20,21}. Lamprecht 등²²에 의하면 농업과 관련된 COPD 위험도는 7%이며 약 30%의 농부가 COPD에 이환되어 있다고 한다. 노르웨이에서의 연구 결과에 의하면 축산업에 종사하는 농부가 곡물농업에 종사하는 농부보다 40% 더 COPD의 위험도가 높은 것으로 보고되고 있는데 이는 축산업에서 암모니아, 황화수소, 분진 등이 더 많이 발생하기 때문으로 보인다²³.

석탄광부를 포함한 광부, 터널 작업자, 콘크리트 생산인부 등이 COPD와 관련이 있으며 이는 분진 노출과 관련이 있다. 건설 노동자도 연기와 무기분진에 노출되면 COPD의 위험이 높아진다. 그 외에 규소, 벽돌 제조, 금광, 주조업 등이 COPD와 연관이 있다.

미국의 국민영양조사 결과에 의하면 플라스틱, 고무, 직물, 가죽 제조업, 수송이나 트럭운전, 음식 제조, 자동차 수리, 미용업 등이 COPD의 발생과 관련이 있다. 그리고 디젤 분진이나 기타 자극성 가스나 수증기에 노출된 경우에도 COPD가 잘 발생하는 것으로 조사되었다⁵.

4. 폐결핵

폐결핵은 COPD 양상의 만성 기도 폐쇄를 나타내는데 병인기전은 기도 섬유화와 mycobacteria감염과 관련된 면역 반응에 의한 기도 염증과 관계가 있다. 기도 폐쇄의 정도는 객담이나 방사선 검사상 폐손상이 심할수록 심하고 진단이

나 치료 종료 후 기간이 길수록 심한 것으로 알려져 있다²⁴.

기도 폐쇄의 발생률은 폐결핵 환자의 28~68% 정도에서 관찰되며 완치된 환자의 48%에서 관찰되는데 치료 종료 후 시간이 경과할수록 심해지는데 이는 나이와 관계가 없었다^{24,25}. 남아프리카에서의 조사에 따르면 폐결핵 환자에서 COPD가 발생할 위험도는 남자의 경우 4.9배 높고 여자는 6.6배 높은 것으로 보고되고 있으며 이는 흡연이나 biomass 연기 흡입보다 COPD의 발생과 연관이 깊었다⁹. 이외에도 남미의 연구에서도 결핵과 COPD의 강한 연관성을 보고하고 있다^{12,26}.

595명의 결핵성 파괴폐 환자를 대상으로 한 한국 연구에서 폐기능 저하와 급성 악화, 지속적인 폐기능 감소 등 COPD 양상을 관찰할 수 있었다²⁷.

현재 전세계적으로 20억 명 이상의 사람들이 폐결핵에 감염되었으며 매년 920만 명의 신환자가 발생한다. 이 중 거의 대부분의 환자가 저개발국에서 발생하기 때문에 결핵에 의한 COPD 발생이 예상보다 많을 것으로 보이지만 아직 효과적인 치료법과 자연경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않고 있다.

5. 만성 천식

기관지 천식환자에서 만성 기도염증과 기도폐쇄가 지속되면 기도 섬유화와 비후로 인해 기도 재구성이 일어난다. 기도 재구성의 결과로 비가역적이며 지속적인 기도 폐쇄가 일어나고 결국 COPD로 진행하게 된다.

잘 치료되지 않은 만성 지속성 천식이나 중증 천식은 흡연에 의한 폐 변화와 비슷한 변화를 일으키는데²⁸ 중증 천식 환자의 기도 염증은 호중구와 interleukin 8의 증가, corticosteroid에 대한 반응성 감소 등 COPD와 비슷한 양상을 보여서 기관지 천식과 COPD 사이에 공통적인 병인 기전이 있음을 시사한다²⁹.

기관지 천식 환자는 진단 당시 폐기능이 저하되어 있고 FEV₁의 감소 속도가 정상인보다 빠른 것으로 알려져 있다³⁰. 이는 COPD이 특징적인 양상으로 미국에서의 연구에 의하면 기관지 천식 환자는 기관지염 증상이 10배 이상 흔하고 폐기종으로 진단받을 확률이 17배 이상 높다고 보고되고 있다²⁸. 기관지 천식은 흡연보다 강력한 COPD의 위험 인자로서 인도에서의 연구에 의하면 제대로 치료 받지 않은 기관지 천식 환자의 75%에서 COPD가 발생한 것으로 보고되고 있는데 저개발국에서는 기관지 천식 치료가 제대로 이루어지지 않고 있다는 점을 고려하면 만성 천식이 COPD의 부담을 증가시킬 것으로 예상된다.

6. 대기 오염

많은 연구에서 대기 오염이 COPD 발생에 영향을 미친다는 것을 보고하고 있다. 1958년 영국에서 우편 배달부를 대상으로 조사한 연구에서 흡연력과 상관없이 대기오염이 심한 곳에서 일한 사람들이 COPD의 유병률이 더 높았으며³¹, 교통량이 많은 곳에서 거주한 사람들이 더 높았다³².

그동안 선진국에서 대기오염은 감소하고 있지만 개발도상국에서는 대기오염이 계속 증가하고 있다. 대기오염의 증가와 호흡기 질환이나 순환기 질환에 의한 사망이 관련이 있음은 많이 보고되고 있으며 대기오염의 증가와 COPD의 급성악화가 서로 관계가 있음도 잘 알려져 있다³³. 그러나 아직까지 대기오염과 COPD 신환 발생의 연관성이 있는지에 대해 확실하게 밝혀진 연구는 없다.

7. 사회경제적 수준

빈곤은 COPD와 관련된 독립된 위험 요소로서 특히 저개발국에서 중요한 역할을 한다. 이는 경제적으로 빈곤한 상태에 있을 때 빈도가 높을 수 밖에 없는 자궁 내 발육 부전, 영양부족(특히 어렸을 때) 등과 관련이 있으며 열악한 거주환경, 잘 치료 받지 못하고 자주 걸리는 어린 시절 호흡기 감염, 담배연기, 저개발국에서 많이 사용하는 biomass 연기 등에 의한 실내 공기오염, 환경이 나쁜 직업 등과 연관되어 있을 것으로 보인다. 그 중에서도 영양상태는 COPD

의 발생에 영향을 미치는 중요한 요소이다. 폐기능과 폐기능 감소 속도와 다양한 영양소 섭취가 관련이 있다는 증거가 밝혀지고 있다. 그 중에서도 항산화 vitamin과 selenium이 관련이 있으며³⁴, 특히 Vitamin D 혈중 농도는 COPD 환자의 폐기능과 반비례한다³⁵.

8. 결론 및 제언

그동안 COPD는 거의 대부분 흡연에 의해서 발생한다고 여겨져 왔으며 흡연과 관련 없는 COPD 환자는 매우 적을 것으로 생각되어 왔다. 그러나 최근 연구에 의하면 흡연과 관련 없는 COPD 환자가 예상보다 많은 비율을 차지하고 있다는 것이 밝혀지고 있다. COPD의 원인 중 비흡연 원인의 population-attributable risk는 일반적으로 10~15%의 적은 비율만 차지하고 있을 것으로 생각되었지만 스웨덴과 미국의 조사에 의하면 COPD 흡연 원인의 population-attributable risk는 45%와 46%로 반 이상의 COPD가 비흡연 원인에 의한 것으로 밝혀졌다³⁶. 그리고 흡연자에서 발생한 COPD에서도 직업, 환경, 천식 등 비흡연적 요소가 COPD 발생에 중요한 역할을 할 가능성이 많다. 하지만 아직까지 흡연자에서 발생한 COPD에 대해서는 많이 알려져 있으나, 비흡연자의 COPD의 임상상과 자연경과에 대해 연구한 것은 매우 적으며 거의 알려져 있지 않다. 일부 보고에 의하면 비흡연자의 COPD와 흡연자의 COPD가 비슷한 임상양상을 보인다고 하지만 다른 연구에서는 비흡연자에서 발생한 COPD의 예후가 더 나쁜 것으로 보고하고 있다. 비흡연 COPD 위험인자들은 흡연과는 기도 염증을 일으키는 기전이 다르기 때문에 기도의 병리학적인 변화를 포함한 여러 임상상이 흡연 COPD와는 다를 것으로 예상할 수 있다. 예를 들어 biomass 연기에 의한 COPD에서는 폐 섬유화, 색소 침착이 보다 심하고 폐 동맥 내막이 흡연 COPD 환자에 비해 더 두꺼워져 있는 등 흡연에 의한 COPD보다 심한 폐 손상이 있음이 관찰되고 있다. 따라서 비흡연자에서 발생한 COPD는 흡연자에서 발생한 COPD보다 다른 자연경과와 치료에 대한 반응을 보일 수 있으며 치료 약제의 선택을 포함한 환자 관리도 다를 수 있다. 그러나 현재까지 대부분의 연구와 치료법 개발은 흡연에 의한 COPD에 초점을 맞추고 있는 것이 현실이며 비흡연 COPD에 대해서는 제대로 잘 알려져 있지 않고 있다.

결론적으로 비흡연자에서 발생한 COPD에 대해서 알려진 것이 별로 없기 때문에 앞으로 비흡연 COPD의 실제적인 부담은 얼마나 되며 나라마다 차이가 있는지? 흡연자의 COPD와 비교해서 동일한 예후, 방사선 소견, 생리학적 특성, 합병증을 갖는지? 병인기전은 차이가 있는지? 동일한 치료법을 적용해야 하는지? 등 여러 가지 규명되어야 할 부분이 매우 많다. 따라서 향후 비흡연 원인에 대한 COPD에 대해 적극적인 관심과 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
2. Yoo KH, Kim YS, Sheen SS, Park JH, Hwang YI, Kim SH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. *Respirology* 2011;16:659-65.
3. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al; Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
4. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
5. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
6. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
7. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic ob-

- structive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
8. Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Buist S, Studnicka M. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 2008;102:1833-8.
 9. Ehrlich RI, White N, Norman R, Laubscher R, Steyn K, Lombard C, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:369-76.
 10. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
 11. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009;33:509-18.
 12. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
 13. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
 14. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:753-60.
 15. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000;55:32-8.
 16. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al; BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
 17. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
 18. Prasad R, Singh A, Garg R, Giridhar GB. Biomass fuel exposure and respiratory diseases in India. *Biosci Trends* 2012;6:219-28.
 19. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-8.
 20. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al; Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
 21. Blanc PD, Eisner MD, Earnest G, Trupin L, Balmes JR, Yelin EH, et al. Further exploration of the links between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease. *J Occup Environ Med* 2009;51:804-10.
 22. Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Studnicka M, Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study. *Am J Ind Med* 2007;50:421-6.
 23. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest* 2009;136:716-25.
 24. Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, Page-Shipp L, Blott JA, Fresen JL, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1998;12:351-6.
 25. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8.
 26. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008;133:343-9.
 27. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75.
 28. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
 29. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:240-3; discussion 243-4.
 30. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:629-34.

31. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* 1958;12:94-103.
32. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:455-61.
33. Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:777-83.
34. Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al; PLATINO Team. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:709-12.
35. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:630-6.
36. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.