

김은경

CHA 의과학대학교 분당차병원 호흡기내과학교실

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Eun Kyung Kim, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59, Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5205, Fax: +82-31-780-6143, E-mail: imekkim@cha.ac.kr

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성 염증에 의한 기도와 폐실질의 손상과 비가역적인 기류제한이 특징이며¹, 기도와 더불어 전신의 염증으로 인해 여러 가지 동반질환이 연관되어 있으며, 이러한 동반질환이 COPD의 예후와 중증도에 영향을 준다고 알려져 있다².

COPD의 치료의 목표는 증상의 완화, 운동능력 향상, 삶의 질 향상, 급성악화 감소, 질병의 진행을 예방하고 사망률을 감소시키는 것에 있다¹. COPD의 치료에는 호흡재활치료, 산소치료, 예방접종, 수술 등과 더불어 기관지확장제, 스테로이드, Phosphodiesterase4 (PDE4) 억제제, 항생제 등의 약물 치료가 사용되고 있는데 이들 치료 중 현재까지 사망률을 감소시킬 수 있는 치료는 금연 및 산소 치료가 필요한 환자에게 산소를 공급하는 것이다^{3,5}.

흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 치료는 염증을 감소시키는 것으로 알려져 있으며^{6,9}, 천식 환자에서 ICS 치료는 가장 근간이 되는 치료이다. 그러나 COPD의 경우에는 천식환자에 비해 ICS의 치료 효과가 현저하지 않으며, 안정 시 COPD 환자에서는 ICS의 적응증이 제한되어 있다. 또한 최근의 임상 시험은 COPD의 치료에 있어 ICS의 역할에 논란을 추가하고 있다^{10,11}. 그럼에도 불구하고, ICS 치료가 COPD의 임상 양상을 호전시킨다는 연구 결과가 있고, 실제로 COPD의 치료에 있어 ICS가 호의적인 역할을 하고 있음이 확인되고 있다. 따라서 COPD의 치료에 있어 ICS가 미치는 긍정적인 효과에 대해 살펴보고자 한다.

2. 임상적 효과

COPD 환자를 대상으로 폐기능, 호흡기 증상, 급성 악화, 사망률, 폐암 및 기도 염증에 미치는 ICS의 효과를 확인한 다수의 연구가 있으며 이들 연구들은 여러 가지 다양한 결과를 보고하고 있다. COPD 환자에서 ICS 치료는 폐기능의 호전 및 사망률의 감소에는 그 효과가 뚜렷하지 않으나, 호흡기 증상의 진행을 느리게 하며, 급성악화를 감소시킴을 보여주고 있다.

1) 폐기능

ICS 치료가 질병의 진행 특히, 연간 FEV₁의 감소에 미치는 영향에 대해서 몇 개의 무작위 임상시험과 세 개의 메타분석에서 그 효과를 보고하고 있다. 몇몇 임상 시험과 메타분석에서 ICS 치료는 폐기능의 감소에 큰 영향을

미치지 못한다고 보고하였으나¹¹⁻¹³, 많은 수의 환자를 대상으로 한 무작위 임상 시험¹⁴과 메타분석¹⁵에서 ICS 치료는 폐기능의 감소를 약간 호전시킨다고 보고하였다.

TORCH 연구¹⁴는 중등도 혹은 중증 COPD 환자(평균 FEV₁: 예측치의 44%)를 대상으로 3년간 salmeterol 단독(50 mcg bid), fluticasone 단독(500 mcg bid), 병용투여 군(combination therapy, salmeterol plus fluticasone)과 위약 군으로 나누어 연구를 진행하였다. 이 연구에서 병용투여 군이 위약 군에 비해 유의하게 FEV₁의 감소 속도를 늦추었으며(-39 mL/year vs. -55 mL/year; $p < 0.001$), fluticasone 단독 군 역시 위약 군에 비해 FEV₁의 감소 속도를 늦추었다(-42 mL/year vs. -55 mL/year; $p < 0.003$). FEV₁의 감소 속도에 ICS가 미치는 영향을 분석한 메타분석에서는 beclomethasone dipropionate > 1,000 mcg에 해당하는 고용량을 투여한 연구에서는 유의하게 FEV₁의 감소 속도 완화 효과가 있는 것으로 나타났다(mean difference between ICS and placebo; 11.6 mL/year)¹⁵.

폐기능의 감소에 미치는 ICS의 효과가 일치되지 않게 나타나는 이유로는 ICS의 다양한 용량 및 제형, 연구 기간의 다양성, 그리고 다른 교란 인자들이 영향을 끼쳤을 것으로 생각된다.

2) 증상

여러 임상시험과 메타분석에서 ICS 치료의 이차 결과(secondary outcome)로 임상 증상을 평가하였으며 대부분의 연구에서 ICS 치료가 호흡기 증상을 완화시키는 것을 보고하였다^{10,11,13,15}. COSMIC 연구에서는 COPD 환자에서 ICS의 중단은 호흡곤란 및 야간 불편함을 증가시키기를 보고하여 ICS의 중요성을 강조하였다¹⁶. 중증 COPD 환자를 대상으로 beclomethasone/formoterol를 투여한 연구에서는 formoterol 단독에 비해 증상 및 삶의 질을 호전시켰다¹⁷. 또한 최근의 메타분석에서 ICS 치료는 위약과 비교하여 삶의 질의 감소 속도를 늦췄다¹⁵.

3) 급성악화

COPD의 급성악화는 치료약제의 변경을 필요로 하는 갑작스런 호흡기 증상의 악화로 심한 경우 입원을 필요로 한다¹. 이러한 급성악화는 환자의 삶의 질에 지대한 영향을 끼치며, 증상과 폐기능이 원상태로 회복하기까지 수 주 이상의 긴 시간을 필요로 한다¹⁸⁻²⁰. 또한 폐기능 감소를 가속화시키며, 사망률을 증가시킨다^{21,22}. 따라서 급성악화를 예방하고 악화의 중증도를 감소시키는 것이 COPD 치료에 있어 중요하다. 급성악화의 시작과 중증도에 스테로이드와 연관이 있는 염증 반응이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 ICS가 COPD 급성악화를 예방하고 그 중증도를 감소시킬 것으로 생각할 수 있으며, 여러 연구들이 이를 지지하고 있다.

ISOLDE 연구는 중등도 혹은 중증 COPD 환자를 대상으로 장기간 ICS 치료 효과를 연구하였으며, fluticasone (500 mcg bid)이 급성악화를 의미 있게 감소시켰다¹¹. 이 연구의 사후비교분석에서 이러한 효과는 FEV₁ < 50%의 심한 COPD 환자에서 그 효과가 두드러졌다. 55개의 임상 연구를 분석한 메타 분석에서(대상; 16,154 명의 COPD) ICS는 위약에 비해 연간 환자당 급성악화의 빈도를 감소시켰다(-0.26; 95% CI, -0.37 to -0.14)¹⁵. 다른 3개의 메타분석에서도 비슷한 연구결과를 보여주었다²³⁻²⁵. TORCH 연구에서 ICS 치료는 중등도 혹은 중증 급성악화를 감소시켰으며, 전신스테로이드의 사용을 요하는 악화의 빈도도 감소시켰다¹⁰. ICS 치료는 급성악화를 감소시켰으며 특히, 흡입 지속성베타작용제(long acting beta-agonist, LABA)와 병용 투여하였을 때 그 효과가 더 좋았다^{10,26}. 따라서 ICS 치료로 급성악화의 감소 효과를 크게 볼 수 있는 환자 군에 대해서는 이의 사용을 고려하여야 할 것이다.

4) 사망

ICS 치료는 COPD 환자의 사망률을 감소시키지는 못하였다^{10,15,27}. TORCH 연구를 포함하는 11개의 임상연구를 대상으로 한 메타분석에서도 장기간의 ICS 치료가 사망률의 감소에 영향을 주지 못하였다²⁷.

그러나 최근 66세 이상의 COPD 환자를 대상으로 한 코호트(cohort)연구에서 ICS와 흡입 지속성베타작용제(long acting beta-agonist, LABA)의 병합투여가 LABA 단독 사용에 비해 사망의 위험을 감소시켰다(HR, 0.92; 95% CI, 0.87 ~ 0.97)²⁸.

5) 폐암

COPD와 폐암 모두 흡연이 그 위험인자로 중요하게 여겨지고 있는데, 흡연의 양과 무관하게 COPD 환자에서 COPD가 없는 흡연자보다 폐암의 위험성이 높다²⁹. 흡연은 전신 및 국소적 염증을 일으키며 이 염증반응이 폐암과 COPD 모두에서 그 발병 기전에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 이전의 연구에서 ICS 치료는 COPD 환자에서 염증 반응을 감소시키고^{8,30}, 동물 모델에서 스테로이드가 폐암세포의 성장을 억제시키는 것이 증명된 바 있다³¹.

ICS가 폐암에 미치는 효과에 대해서는 Parimon 등³²이 보고하였다. 10,474명의 COPD 환자를 대상으로 약 4년간 전향적 코호트 연구를 시행하였으며, 이 연구 결과에 의하면, 1,200 mcg/day 혹은 그 이상의 ICS 사용이 폐암의 발생 빈도를 감소시켰다(HR, 0.39; 95% CI, 0.16~0.96).

향후 전향적인 연구에 의한 확인이 필요할 것으로 생각되며 아직까지는 COPD 환자에서 폐암 발생을 예방하기 위한 목적으로 ICS의 사용은 권고되고 있지는 않다.

6) 기도 염증(Airway inflammation)

기도 염증에 대한 ICS의 효과는 아직까지는 정립되지 않았다. 30명의 만성기관지염 환자를 대상으로 흡입 beclomethasone과 위약을 투여한 후, 투여 전과 투여 6개월 후에 폐기능 검사와 기관지폐포세척액 검사를 비교하였을 때 ICS 사용이 폐기능을 호전시켰으며 기도 염증을 감소시켰다³³. 또한 스테로이드를 사용한 적이 없는 114명의 COPD 환자를 대상으로 6개월간 fluticasone (500 mcg bid)을 투여한 후 객담의 염증세포와 기관지 조직검사를 비교하였을 때, ICS 치료는 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 세포 및 비만세포를 감소시켰으며 이러한 효과는 3개월 후에도 유지되었다³⁰. 최근의 메타분석에서도 ICS 사용 후 기관지 조직검사와 폐포세척액에서의 염증세포를 비교하였을 때, ICS는 기관지 조직검사에서 CD4⁺, CD8⁺ 세포를 감소시켰으며, 폐포세척액에서 중성구와 임파구의 수를 감소시켰다³⁴.

그러나 다른 연구에서는 흡입 budesonide (800 mcg bid) 2주간의 투여가 유도객담으로 확인한 기도 염증을 호전시키지 못하였다. 또한 폐기능과 증상에서도 호전을 보이지 못하였다³⁵. Bourbeau 등³⁶의 연구에서도 fluticasone과 salmeterol 병합 치료 군에서는 CD8 세포 및 대식세포의 감소가 관찰되었으나 ICS 단독 투여 군에서는 항염증 효과를 볼 수 없었다. 그러나 일부 COPD 환자군, 특히 호산구성 기도 염증과 잦은 악화를 보이는 군에서는 ICS의 사용이 효과가 있다^{9,18}.

3. 부작용

ICS 투여시 부작용도 같이 고려해야 하는데, 흔히 구강 진균증, 쉼 목소리, 피부에 멍이 드는 것과 감염의 위험이 증가할 수 있다. 부작용의 빈도는 1~10%로 다양하게 보고되고 있으며 대부분 큰 후유증을 남기지 않는 것으로 알려져 있다³⁷. 그러나 COPD 환자의 연령이 대부분 고령인 점을 감안하면 부작용이 큰 영향을 미칠 수 있으므로 ICS 사용시 반드시 부작용도 같이 고려하여야 할 것이다. 이들 중 중요한 몇 가지 부작용에 대해 살펴보겠다.

1) 폐렴

몇몇 임상연구에서 ICS의 사용이 폐렴을 증가시킨다고 보고하였다^{10,38,39}. 그러나 이들 연구들은 부작용으로서 폐렴의 위험을 평가하기 위해 제안된 연구들이 아니다. 또한 폐렴의 정의도 연구마다 차이가 있었으며 폐렴의 진단 또한 주로 임상 증상에 근거하였다.

7개의 대규모 임상연구를 대상으로 한 메타분석에 의하면, 안정 시 COPD 환자를 대상으로 한 흡입 budesonide의 투여는 부작용으로서 폐렴의 발생을 증가시키지 않았다(3% vs. 3%; adjusted HR, 1.05; 95% CI, 0.81~1.37)⁴⁰. TORCH 연구에서 ICS의 투여가 폐렴의 발생을 증가시키기는 하였으나, 폐렴으로 인한 사망에는 영향이 없었으며, 오히려 급성악화는 감소시켰고, 사망률 또한 감소시키는 경향을 보여주었다^{10,41}.

몇몇 관찰연구들은 이러한 결과를 지지하고 있는데, Malo de Molina 등⁴²은 폐렴으로 입원한 COPD 환자를 대상으

로 외래에서 ICS 치료 기왕력과 폐렴으로 인한 사망과의 연관성에 대해 보고하였다. 폐렴으로 입원한 6,353명의 COPD 환자 중 38%가 이전에 ICS 치료를 받았고, 30일 사망률은 9%, 90일 사망률은 16%였다. 회귀분석상 외래에서의 ICS 치료는 30일 사망률(OR, 0.76; 95% CI, 0.70~0.83) 및 90일 사망률(OR, 0.80; 95% CI, 0.75~0.86)을 감소시켰다. 또한 Chen 등⁴³의 15,768명의 폐렴으로 입원한 COPD 환자의 후향적 코호트연구에서는 이전 ICS의 사용은 다른 인자와 독립적으로 단기사망률(30일, OR, 0.80; 95% CI, 0.72~0.89, 90일, OR, 0.78; 95% CI, 0.72~0.85) 및 인공호흡기 사용의 위험(OR, 0.83; 95% CI, 0.72~0.94)을 감소시켰다.

따라서 ICS 사용의 부작용으로 폐렴의 위험성이 증가하는 것에 대해서는 아직 판단하기 이를 것으로 보인다. 이에 대한 평가는 흉부방사선 사진 등 좀 더 구체적이고 객관적인 폐렴의 지표를 사용하고, 폐렴 발생을 1차 연구결과로 보는 전향적 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

2) 결핵

천식과 COPD 환자 약 40만 명을 대상으로 한 대조군 연구에 의하면 ICS의 사용은 결핵의 위험을 증가시켰으며(RR, 1.26; 95% CI, 1.18~1.56) 특히, fluticasone 1,000 mcg 이상을 사용하는 환자에서는 그 위험이 더욱 증가하였다(RR, 1.97; 95% CI, 1.18~3.3)⁴⁴. 그러나 이러한 결과가 흡연, 사회경제적 상태 및 ICS의 대사를 저해시키는 다른 약제와의 병용 등에 영향을 받았는지에 대해서는 알려지지 않았다.

COPD 환자를 대상으로 한 코호트연구에서 흉부사진상 과거 결핵의 흔적이 있는 경우 ICS의 사용은 독립적으로 결핵의 발생을 증가시켰다(HR, 24.94; 95% CI, 3.09~201.36)⁴⁵. 그러나 이 연구는 소수의 환자만을 대상으로 하였기에 그 해석에 있어 주의할 필요가 있을 것으로 여겨진다.

3) 골다공증, 골절

장기간의 ICS의 사용은 골다공증의 위험을 증가시킬 수 있다는 우려가 있다. 그러나 ICS의 사용과 골다공증 및 골다공증과 연관된 골절과의 연관성에 대해서는 아직 불분명하다. Lung Health Study에서는 triamcinolone을 3년간 투여하였을 때 요추와 대퇴골에서 골밀도의 감소가 관찰되었다¹³. 그러나 EUROSCOPE 연구나 ISOLDE 연구에서는 골밀도의 감소 및 골절의 위험 증가가 보이지 않았다^{11,12}. 이러한 연구결과는 TORCH 연구 및 TORCH 하위 그룹 분석에서도 확인되었다^{10,46}. 몇몇 메타분석에서도 ICS의 사용과 골절과의 연관성이 없다는 것을 보여주었다⁴⁷. 최근 시행된 코크렌 분석에서도 1년 이상의 ICS 단독 사용은 골절의 위험과 통계적인 유의성이 없었다¹⁵.

4. 결론

COPD 환자에서 ICS 치료는 기도 염증, 폐기능의 호전, 사망률의 감소에 대해서는 효과가 뚜렷하지 않으나, 호흡기 증상 및 삶의 질의 호전, 중등도 이상의 COPD 환자에서는 급성악화를 감소시켰다. COPD 급성악화는 폐기능 감소를 악화시키며 사망률을 증가시키기에 COPD 치료에 있어 이를 예방하고 중증도를 경감시키는 것은 중요하며, ICS 치료로 급성악화의 감소 효과를 크게 볼 수 있는 환자군에 대해서는 이의 사용을 염두에 두어야 할 것이다.

ICS 사용으로 인한 부작용은 대부분의 경우 큰 후유증을 남기지 않지만, COPD 환자들이 고령인 점을 감안하여 ICS 치료 시 부작용을 주의 깊게 관찰하여야 할 것이다. 아울러 향후 추가적인 대규모 임상 연구와 ICS의 종류 및 용량이 세분화된 연구가 시행되어 효과와 부작용에 대해 좀 더 정확한 결론을 내릴 것으로 기대한다.

References

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347-65.

2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
3. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
4. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
5. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
6. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
7. Gan WQ, Man SF, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2005;5:3.
8. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760-5.
9. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.
10. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
11. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
12. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
13. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
14. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
15. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
16. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al; COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
17. Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010;104:1858-68.
18. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:203-23.
19. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
20. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
21. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
22. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
23. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.

24. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006;4:253-62.
25. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010;137:318-25.
26. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
27. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
28. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
29. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60:570-5.
30. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, et al; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:517-27.
31. Yao R, Wang Y, Lemon WJ, Lubet RA, You M. Budesonide exerts its chemopreventive efficacy during mouse lung tumorigenesis by modulating gene expressions. *Oncogene* 2004;23:7746-52.
32. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:712-9.
33. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, Bohling TL, Daughton D, Yancey SW, et al. Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:389-95.
34. Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:587-95.
35. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-8.
36. Bourbeau J, Christodouloupoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007;62:938-43.
37. Telenga ED, Kerstjens HA, Postma DS, Ten Hacken NH, van den Berge M. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:405-21.
38. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
39. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012;106:257-68.
40. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
41. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
42. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:751-7.
43. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-6.
44. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
45. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
46. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of

osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.

47. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh Zavareh S, Takkouche B, FitzGerald JM. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:409-14.