

新潟県における喘息と COPD のオーバーラップ (ACO) の現状

(指導教官:菊地利明)

竹内寛之¹,

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器感染症内科学分野

*責任著者: 竹内寛之 (たけうち ひろゆき)

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器感染症内科分野

電話: 025-368-9325

Fax: 025-368-9326

E-mail: philosophos0317@live.jp

キーワード: ACO、増悪、吸入ステロイド

要旨

背景：喘息と COPD のオーバーラップ (ACO) は実地診療において、しばしば見られる疾患である。しかしながら、県内におけるその頻度および治療の現状は明らかになっていない。

方法：新潟県内の医療施設において、COPD 症例を対象にアンケート調査を行った。さらにその主治医に対しても治療内容、呼吸機能、喘息合併などについて回答を依頼し、喘息合併症例と非合併症例に分けて解析した。

結果：有効回答症例は 443 例で、そのうち 108 例が ACO であった。高齢の COPD 症例にオーバーラップの頻度が高いと報告されているが、本研究では、有意な年齢差は見られなかった。さらに 1 秒量や 1 秒率でも ACO 症例は COPD 単独症例と有意な差を認めなかった。治療内容において、長時間作用性抗コリン吸入薬の使用頻度が、ACO 症例において低率であった。一方、ACO 症例では長時間作用性 β 刺激薬吸入薬と吸入ステロイド薬の使用頻度が有意に高率であった。増悪は、ACO 症例において有意に高率であった。

結論：ACO 症例は、増悪を防ぐためにより多くの抗炎症療法が必要と考えられている。ACO 症例と COPD 単独症例を区別することは臨床的には簡単ではないが、より ACO に特化した治療戦略を見出すことが今後の課題である。

序説

喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD: Chronic obstructive pulmonary disease）の合併は広く認知されてきており、現在 Asthma COPD overlap（ACO）として扱われている。病因的には二つの説が知られている。すなわち 1961 年 Orie らのよって提唱された、喘息、肺気腫や慢性気管支炎などの気道疾患は大きくは一つの疾患であって、それぞれの異なるフェノタイプを示しているというオランダ仮説^{1,2}、もう一方は、喘息と COPD は異なるメカニズムによる、異なる疾患であるとしたイギリス仮説がある。現在でもその議論は続いており^{3,4}、ACO の病態が二つの異なる病態の合併なのかそれとも連続する病態の変化なのかを特定することは困難である。

COPD における吸入ステロイド（ICS: inhaled corticosteroid）の使用に関しては、昨今の本邦のガイドラインでは限定的である⁵。また Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）においても、症状が強く、増悪を認める症例に推奨されている⁶。一方、ACO においては、第一選択薬として、ICS の使用が推奨されており⁷、ACO の病態を正確に把握することが、日常臨床において、重要である。

2013 年に新潟県内の医療機関において、慢性呼吸器疾患症例を対象にアンケート調査を実施した。本研究はその中から COPD 症例を抽出し、ACO 症例と COPD 単独症例を比較し、症状および治療内容、増悪頻度について調査した。県内の現状を把握するとともに、現行のガイドラインとの検証も含めて、非常に重要と考え、報告する。

方法

研究デザイン

本研究は、患者および医師を対象としたアンケート調査である。参加者は、新潟県内の呼吸器内科を標榜している医療機関に通院している慢性呼吸器疾患症例とその主治医(すべて呼吸器内科医)である。有効回答例より下記にある適格基準および除外項目を照会した後、COPD 症例を抽出し、解析を行った。なお本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、新潟大学研究倫理審査委員会の承認を得ている(承認番号 1613)。また全ての参加者から書面にて承諾を得ている。本研究に参加した医療施設は 26 病院と 12 診療所に渡り、69 名の呼吸器内科医の協力を得た。

アンケート調査は 2013 年 6 月から 8 月までの 3 ヶ月間で行われ、アンケート総数は 2,572 枚、回答数は 1,754 枚で、回答率は 73.7%であった。質問内容は患者に対する部分と主治医に対する部分に分け、双方より回答を得た。患者に対する質問内容は、喫煙歴、COPD Assessment Test (CAT)、modified Medical Research Council (mMRC) 呼吸困難スケールを含んでおり、一方、主治医に対する質問内容として、診断名、治療内容、呼吸機能検査のデータおよび増悪回数についてであった。また COPD の評価として、Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) によって提案された複合的 COPD アセスメントを用いた。複合的 COPD アセスメントは症状 (CAT スコアまたは mMRC スケール) と気流制限 (%1 秒量によるステージ分類) または過去 1

年間の増悪回数により COPD の状態を 2 次元に評価する方法であり、A から D に分類した(図 1)⁸。

適格基準および除外項目

COPD 症例の適格基準は、50 歳以上で医師より COPD の診断がされている症例で、かつ 1 秒率(1 秒量/努力性肺活量 x 100)が 70%未満である症例とした。除外項目として、①COPD の診断がなされているものの、1 秒率の記載がない、または 70%以上の症例、②mMRC や CAT の記載不備の症例、③増悪に対する回答のない症例とした。また急性呼吸器疾患や CAT や mMRC に影響を及ぼす合併症を存する症例も除外した。

ACO の診断については、主治医の病名記載で判断した。

統計学的解析

統計解析はACO症例とCOPD症例の臨床的特徴を比較するために行った。年齢を除く、全ての変数の結果は中央値(四分位範囲: IQR)として表した。年齢は、平均 +/- 標準偏差 (SD)で表した。連続変数のグループ間の比較は、Kruskal-Wallis検定およびBonferroni補正付きのMann-Whitney U検定を使用した。ボンフェローニ補正を用いた χ^2 検定を用いて、群間の割合の差を評価した。全ての統計分析は、統計ソフトウェア, JMP 10.0(SAS Institute, Inc)を用いて行った。p < 0.05を統計学的に有意であるとした。

結果

症例臨床背景

1,754 件の有効回答のうち、1,119 件は他疾患であったため除外され、192 件がデータ不備のため除外された。443 人の COPD 患者のうち 108 人が ACO と診断された (図2)。患者の臨床背景は表 1 に示す。ACO 症例の平均年齢は 74.9 ± 8.4 歳であり、COPD のそれと有意差はなかった。ACO 症例の年齢分布も、COPD 単独の患者のそれと明らかな差がなかった (図3)。性別については、ACO 症例の方が、有意に女性が多かった ($p < 0.05$)。ACO 症例の 3.7% および COPD 症例の 1.5% は非喫煙者であったが、喫煙状態には両群間に有意差はなかった。気流制限を示す 1 秒量 ($\%FEV_1$) や 1 秒率には両群間で有意な差は見られなかった。

治療薬の状況

使用されている治療薬は表2に示す。ACO 症例では、長時間作用型ムスカリン受容体拮抗薬 (LAMA) の使用が有意に低率であった。一方、ACO 症例では、長時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬 (LABA)、吸入ステロイド (ICS)、およびサルメテロールフルチカゾン配合剤 (SFC) / ブデソニドホルモテロール配合剤 (BFC) の使用が有意に高率であった。

COPD 症状について

COPD 評価テスト (CAT) スコアおよび modified Medical Research Council (mMRC) 呼吸困難スケール、ならびに複合的 COPD アセスメントを表 3 に示す。ACO 症例と COPD 単独症例との間に明らかな違いは見られなかった。

増悪について

GOLD グレードの気流制限では、GOLD 3 ($30 \leq \%FEV1 < 50$) と 4 ($\%FEV1 < 30$) は増悪の危険性が高いと報告されている^{9,10}。表 4 に示すように、ACO 症例の 27.8% および 3.7% が GOLD 3 および 4 であった。一方 COPD 単独症例の 27.5% および 5.7% が GOLD 3 および 4 であった。したがって、前年の増悪回数または気流制限によって判定される GOLD 分類の増悪リスクは ACO 症例と COPD 単独症例の間に有意な差は見られなかった。しかしながら、ACO 症例は増悪経験率が高く、そして増悪を経験しなかった ACO 症例の割合は 37.0% であり、COPD 単独の患者の 60.9% と比較して有意に少なかった ($p < 0.001$)。

考察

今回のアンケート調査では、ACO 症例で COPD 単独症例と比較して、ICS や LABA を積極的に使用しているにもかかわらず、増悪が有意に多く認められた。一方、ACO 症例の%FEV₁、CAT スコア、または mMRC は COPD 単独症例と有意な差を認めず、ACO 症例のほとんどが年2回以下の増悪回数であったため、複合的 GOLD 評価分類では ACO と COPD 症例の特徴を示すことはできなかった。しかし COPD 単独症例においてグループ A または B の症例の中で、年1回の増悪を経験した症例は約 8%であったのに対して、ACO のグループ A または B 症例では約 16%の症例で、1年に1回の増悪を経験していた。増悪の観点から、ACO に対して十分に注意する必要がある。ICS による抗炎症療法は COPD における増悪減少効果は議論があるところであるが¹¹⁻¹³、ACO においては、本邦の診断と治療の手引きにもあるように、ICS のより積極的な使用が推奨されている⁷。本県では実地診療において、ACO 症例に対して、積極的に ICS を使用していることが確認できた。なお GOLD は 2017 年に改訂され、複合的 COPD 評価分類も内容が改訂されている⁶。すなわち気流制限による評価がなくなり、症状と増悪回数のみによる評価となっている。その理由として、これまでのツールを用いても死亡をはじめとする健康アウトカムの予測が

改善できないことと、より症状の評価を重視すべきとの観点から変更されたとされている。

一方本邦の COPD 症例は増悪回数が、諸外国と比較して、低率である¹⁴。その理由として諸外国と比較して、気軽に医療機関へ受診できること¹⁵、在宅酸素療法を要する COPD 症例が増加していないこと¹⁶や大気汚染物質が減少していること¹⁷が考えられている。増悪が低率にもかかわらず、毎年 15,000 人以上の COPD による死亡数が報告されているのは、先進国の中でも極めて多くの高齢者人口を抱えることが原因のひとつとされている。医療機関だけでなく、さまざまな職種がかかわるような COPD の治療・管理体型を形成する必要がある。

本研究は、2013 年に施行された研究であるが、ここ数年で ACO に対する概念もより具体化され、診断基準も提唱されている⁷。しかし診断手順として、呼気一酸化窒素測定や気道可逆性が含まれており、一般臨床医の立場から考えると困難な部分もある。一方 ACO を診断する上で、重要な所見は医師による喘息診断歴であるとされ¹⁸、本研究ではその点を重視している。さらに本研究に参加している医師は、全員呼吸器内科医師であり、診断の信頼性は担保されていると考えられる。本研究では、ACO の割合は、COPD 患者の約 25%を占めていたが、以前の研究では、COPD 患者

の約 30%が ACO であると報告されており¹⁹⁻²¹、本研究の妥当性を示すとともに、よくみられる病態であることが再認識された。

好酸球や2型ヘルパーT細胞の気道への浸潤、気管支拡張剤反応性、気道過敏性、アトピー性疾患の病歴などが喘息のもつ特徴的な病態生理であり、一方、好中球やマクロファージ、CD8陽性T細胞の気道粘膜下への浸潤、非可逆性の気流閉塞、重喫煙歴などが COPD の病態生理として、重要である。一方で、COPD においても2型自然リンパ球を介した好酸球性気道炎症の関与が報告されている²²。気道過敏性も喘息だけでなく、COPD 発症の危険因子とされている²³。両病態の形成において、ウイルス感受性²³や肺の成長障害が報告されており^{24,25}、多くの病態を共有している。その面から、喘息と COPD をそれぞれ独自の病態と考えるよりも、慢性気道疾患という連続する病態の一つの表現型と考えるほうが、より捉えやすい(オランダ仮説)。ACO についても喘息と COPD の間に位置する表現型と考える方が妥当と考える。

ACO 症例では喘息症例または COPD 症例よりも、肺機能(特に1秒量)のより急速な低下が報告されている²⁶。本研究での1秒量の比較では、増悪が多く見られる ACO 群と比較して COPD 単独で、有意な相違を認めていない。幾つかの要因が考え

られるが、主なものとして、ACO 症例では、増悪を抑制するため使用されている、ICS や LABA などの治療薬が呼吸機能低下を抑制している可能性があることである。本邦の COPD の疫学調査である、北海道スタディでもアトピー素因を有する COPD 症例の方が、より呼吸機能低下が軽度であると報告されている²⁷。また Lange らは、ACO の中で、40 歳以前に喘息が発症した症例(早期 ACO)と 40 歳以降に発症した症例(晩期 ACO)で比較すると、晩期 ACO 症例の方が、1 秒量の低下が大きく、入院率、呼吸器疾患による死亡率も有意に高値であると報告している²⁸。喘息・COPD のみならず、ACO も不均一な病態であると考えられ、それぞれのタイプや症例に応じた治療戦略が必要と考えられた。

現在まで喘息および COPD の臨床研究は、ACO の病態を除外して行われていた。本邦では、診断の手引きも発表され、今後の研究の方向性として、ACO 症例をターゲットにした臨床研究が行われ、そのメカニズム、診断マーカーおよび治療戦略が確立されることが期待される。

利益相反

本研究における利益相反はなし。

表1: 患者背景および呼吸機能データ

	COPD	ACO
症例数	335	108
年齢(才, 平均+/-標準偏差)	75.5 +/- 7.7	74.9 +/-8.4
性別(男性 %)	95.2	88.9 * ¹
BMI (kg/m ² , 平均+/-標準偏差)	21.4 +/- 3.5	21.9 +/-3.6
喫煙状況 (%)		
非喫煙	1.5	3.7
既喫煙	74.9	76.9
現喫煙	16.7	14.8
%VC (中央値 [四分位範囲])	95.7 [82.0-109.0]	92.5 [82.7-109.8]
%FVC (中央値 [四分位範囲])	89.0 [74.2-105.9]	87.2 [75.0-102.0]
%FEV ₁ (中央値 [四分位範囲])	63.7 [45.1-83.9]	59.9 [56.3-79.6]
FEV ₁ % (中央値 [四分位範囲])	51.6 [41.7-61.2]	51.1 [42.6-59.9]

BMI: Body Mass Index、VC: 肺活量、FVC: 努力性肺活量、FEV₁: 1秒量、FEV₁%: 1秒率

*1: p = 0.004

表2: 治療内容

	COPD	ACO
LAMA (%)	71.9	52.8 * ¹
LABA (%)	60.1	82.4 * ¹
SFC or BFC (%)	34.0	74.1 * ¹
吸入ステロイド [△] (%)	36.1	90.7 * ¹
経口ステロイド [△] (%)	3.6	2.8
テオフィリン製剤 (%)	24.5	39.8 * ²
去痰剤 (%)	33.4	36.1
少量マクロライド [△] (%)	11.9	12.0

LAMA: 長時間作用型ムスカリン受容体拮抗薬, LABA: 長時間作用型 β 2 刺激薬,

SFC: サルメテロールフルチカゾン配合剤, BFC: ブデソニドホルモテロール配合剤

*¹: $p < 0.001$, *²: $p = 0.002$,

表3: 症状

	COPD	ACO
CAT		
合計点数 (中央値[IQR])	13 [8-21]	12 [8-20]
<9 (%)	32.2	37.0
10 ≤ (%)	67.8	63.0
mMRC 呼吸困難スケール		
0 (%)	30.7	41.7
1 (%)	29.3	26.9
2 (%)	19.7	18.5
3 (%)	15.5	9.3
4 (%)	4.8	3.7
複合的 GOLD アセスメント		
A (%)	24.2	21.3
B (%)	34.0	31.5
C (%)	8.1	15.7
D (%)	33.7	31.5

CAT: COPD Assessment Test, mMRC: modified Medical Research Council dyspnea scale, GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

表4: 増悪リスク

	COPD	ACO
増悪回数		* ¹
0 (times/year, %)	60.9	37.0
<1 (times/year, %)	20.3	31.5
1 (times/year, %)	8.4	17.6
2≤ (times/year, %)	6.0	10.2
気流制限の分類		
1 (%)	28.1	24.1
2 (%)	38.8	44.4
3 (%)	27.5	27.8
4 (%)	5.7	3.7
増悪リスク		
Low (%)	58.2	52.8
High (%)	41.8	47.2

*¹: p < 0.001

図の説明

図1

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) による複合的 COPD
アセスメントの説明。

図2

本研究のコンソートダイアグラム

図3

ACO 及び COPD の年齢分布

参考文献

1. Orië NG, Sluiter HJ, de V, Witkop J. [Asthma and bronchitis as complications of pulmonary diseases]. *Belg Tijdschr Geneesk.* 1960;16:509–527.
2. van der Lende R, Jansen-Koster EJ, Knijpstra S, Meinesz AF, Wever AM, Orië NG. [Definition of cold in epidemiology and prevention]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1975;119(50):1975–1980.
3. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):240–243; discussion 243–244.
4. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):238–240; discussion 243–234.
5. COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 第5版 2018. 東京. 2017;メディカルレビュー.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of

COPD. 2017.

7. 喘息と COPD のオーバーラップ診断と治療の手引き. 東京. 2018;メディカルレビュー.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive lung disease. 2014.
9. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-852.
10. Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M: Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1289-1297.
- 11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, M.D., Anne Kirsten, M.D., Henrik Watz, M.D., Kay Tetzlaff, M.D., Lesley Towse, B.Sc., Helen Finnigan, M.Sc., Ronald Dahl, M.D., Marc Decramer, M.D., Ph.D., Pascal Chanez, M.D., Ph.D.,
 - Emiel F.M. Wouters, M.D., Ph.D., for the WISDOM InvestigatorsWithdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285-1294.

12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, [Jørgen Vestbo¹](#), [Nicolas Roche¹](#), [R Timothy Ayers¹](#), [Chau Thach¹](#), [Robert Fogel¹](#), [Francesco Patalano¹](#), [Claus F Vogelmeier¹](#), [FLAME Investigators](#) . Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374 (23) :2222–2234.
- 13. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., ally Kilbride, M.Sc., Peter ange, M.D., et al., for the IMPACT Investigators Once–Daily Single–Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378 (18) :1671–1680.
14. Ishii T, Nishimura M, Akimoto A, James MH, Jones P. Understanding low COPD exacerbation rates in Japan: a review and comparison with other countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3459–3471.
15. OfEC–oa. D. Health Policy in Japan. Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-Policy> –n Japan–

March-2017.pdf. 2017.

16. Kida K, Motegi T, Ishii T, Hattori K. Long-term oxygen therapy in Japan: history, present status, and current problems. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013;81(5):468-478.
17. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, H Ross Anderson, Joseph Frostad, Kara Estep, Kalpana Balakrishnan, Bert Brunekreef, Lalit Dandona, Rakhi Dandona, Valery Feigin, Greg Freedman, Bryan Hubbell, Amelia Jobling, Haidong Kan, Luke Knibbs, Yang Liu, Randall Martin, Lidia Morawska, C Arden Pope III, Hwashin Shin, Kurt Straif, Gavin Shaddick, Matthew Thomas, Rita van Dingenen, Aaron van Donkelaar, Theo Vos, Christopher J L Murray, Mohammad H Forouzanfar†. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1907-1918.
18. Barrecheguren M, Roman-Rodriguez M, Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap

syndrome in a patient with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1745–1752.

19. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136065.
20. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, [Yukiko Matsuura](#), [Jun Ikari](#), [Yasunori Kasahara](#), and [Koichiro Tatsumi](#) . Clinical, physiological, and radiological features of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:947–954.
21. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:283–289.
22. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, [Qiu Meng](#), [Cailong Fang](#), [David Cousins](#), [Guizhen Zhang](#), [Shuyan Gu](#), [Zhongli Gao](#), [Betty Shamji](#), [Matthew](#)

J Edwards, Tak H Lee, Chris J Corrigan . Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* 2008;181 (4) :2790–2798.

23. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, [M W Gerbase](#), [J Schwartz](#), [M Frey](#), [E W Russi](#), [U Ackermann-Liebrich](#), [P Leuenberger](#), [SAPALDIA Team](#) .

Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax.* 2006;61 (8) :671–677.

24. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Ph.D., Chandra Sekhar Devulapalli, M.D., Monica Cheng Munthe-Kaas, M.D., Morten Pettersen, M.D., and Kai-Håkon Carlsen, M.D., Ph.D. for ORAACLE*. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med.* 2006;355 (16) :1682–1689.

25. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, [Fajin Guo](#), [Alice L. Sternberg](#), [Mark L. Van Natta](#), [Robert A. Wise](#), [Stanley J Szeffler](#), [Saroj Sharma](#), [Alvin T. Kho](#), [Myung Hyun Cho](#), [Damien C. Croteau-Chonka](#), [Peter J. Castaldi](#), [Geeta Jain](#), [Arun J. Sanyal](#), [Yuxin Zhan](#), [Bryan R. Lajoie](#), [Janita Dekker](#), [John A. Stamatoyannopoulos](#), [Ronina A. Covar](#), [Robert S Zeiger](#), [N. Franklin Adkinson](#), [Paul](#)

[V. Williams](#), [H. William Kelly](#), [Hartmut Grasmann](#), [Judith M Vonk](#), [Gerard H. Koppelman](#), [Dirkje S Postma](#), [Benjamin A. Raby](#), [Irene S. Houston](#), [Qi-si Lu](#), [Anne L. Fuhlbrigge](#), [Kelan Tantisira](#), [Edwin K. Silverman](#), [James M Tonascia](#), [Scott T. Weiss](#), [Robert C Strunk](#) . Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1842–1852.

26. James AL, Palmer LJ, Kicic E, [Peta S Maxwell](#), Sharon E Lagan, Gerard F Ryan, A William Musk. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):109–114.
27. Suzuki M, Makita H, Konno S, [Kaoruko Shimizu](#)¹, [Hiroki Kimura](#)¹, [Hirokazu Kimura](#)¹, [Masaharu Nishimura](#)¹, [Hokkaido COPD Cohort Study Investigators](#) . Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(11):1358–1365.

28. Lange P, Colak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(6):454-462.