

만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 운동 시 발생하는 산소 불포화 반응과 관련된 인자

계명대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²예방의학교실, ³영상의학교실

심상우¹, 조준연¹, 권용식¹, 채진녕¹, 박지혜¹, 이미영², 노병학³, 최원일¹

Factors Related to Exertional Oxygen Desaturation in Patients with COPD

Sang Woo Shim, M.D.¹, Jun Yeon Jo, M.D.¹, Yong Sik Kwon, M.D.¹, Jin Nyeong Chae, M.D.¹, Jie Hae Park, M.D.¹, Mi-Young Lee, M.D.², Byung Hak Rho, M.D.³, Won-Il Choi, M.D., Ph.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Preventive Medicine, and ³Diagnostic Radiology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: The causes of exertional desaturation in patients with COPD can be multifactorial. We aimed to investigate factors predict exertional desaturation in patients with moderate to severe COPD.

Methods: We tested 51 consecutive patients with stable COPD (FEV₁/FVC, 40±13% predicted). Patients performed a six minute walk test (6MWT). Pulse oxymetric saturation (SpO₂) and pulse rate were recorded.

Results: Oxygen desaturation was found in 15 subjects after 6MWT, while 36 subjects were not desaturated. Lung diffusing capacity was significantly lower in desaturation (DS) group (62±18% predicted) compared with not desaturated (ND) group (84±20, p<0.01). However there was no statistical difference of FEV₁/FVC ratio or residual volume between two groups. The pulse rate change was significantly higher in the desaturated compared with the not desaturated group. Six minute walking distance, subjective dyspnea scale, airflow obstruction, and residual volume did not predict exertional oxygen desaturation. Independent factors assessed by multiple logistic regression revealed that a pulse rate increment (odd ratio [OR], 1.19; 95% confidence interval [CI], 1.01~1.40; p=0.02), a decrease in baseline PaO₂ (OR, 1.105; 95% CI, 1.003~1.218; p=0.04) and a decrease in lung diffusing capacity (OR, 1.10; 95% CI, 1.01~1.19; p=0.01) were significantly associated with oxygen desaturation. Receiver operator characteristic (ROC) analysis showed that an absolute increment in pulse rate of 16/min gave optimal discrimination between desaturated and not desaturated patients after 6MWT.

Conclusion: Pulse rate increment and diffusion capacity can predict exertional oxygen desaturation in stable COPD patients with moderate to severe airflow obstruction.

Key Words: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Heart Rate; Anoxia

서론

만성 폐쇄성 폐질환(chronic pulmonary obstructive disease, COPD) 환자에서 발생하는 호흡곤란은 환자의 건강상태에 부정적인 영향을 주고, 사회적 활동범위를 결정하는 중요한 요소이다^{1,2}. COPD 환자에서 활동 시 산소 불포화(oxygen desaturation) 반응이 발생하면, 이로 인해 활동이 제약된다^{3,4}. 저산소혈증이 동반된 COPD 환자에 산소 치료를 할 경우 사망률이 감소되며^{5,6}, 국내에서도 안

Address for correspondence: Won-Il Choi, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, 216, Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu
700-712, Korea
Phone: 82-53-250-7572, Fax: 82-53-250-7434
E-mail: wicho@dsmc.or.kr

Received: Jan. 22, 2011

Accepted: May 21, 2011

정 시 저산소혈증이 있는 환자에서 산소가 널리 처방되고 있다.

COPD 환자에서 저산소혈증은 기류제한과 연관된 환기 관류 장애에 의하여 주로 발생한다고 알려져 있지만^{7,8}, COPD 환자에서 쉼쉼거림이나 가래가 없는 상황에서도 산소포화도의 차이가 있는 경우를 고려하면, 기류제한에 의한 환기관류 장애만으로는 설명되지 않는 부분이 있다. COPD 환자에서 운동 시 발생하는 산소불포화 반응은 환기관류 장애⁷, 폐확산능의 제한^{9,10}, 혼합정맥혈의 단락, 폐포 저환기, 폐로 회귀하는 혼합정맥혈의 감소된 산소 등 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으며, 운동 전 산소포화도는 운동 후 산소불포화 반응과 유의한 상관관계가 있다는 보고도 있다^{9,12}.

COPD 환자에서 6분 보행 검사(6-minute walk test, 6MWT)는 활동 시 산소불포화를 발견하는데 운동부하 검사에 비해 더 민감한 것으로 알려져 있으며¹³, 6분 보행검사의 운동거리와 산소소모량은 COPD 환자의 생존율과 연관되어 있다^{4,14}. 이에 본 연구는 COPD 환자에서 6분 보행 검사를 시행하여, 산소불포화 반응과 관련된 요인들을 조사하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 계명대학교 동산병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받아 시행되었다. 연구대상은 COPD로 진단받고 최근 2개월간 기침, 가래, 호흡곤란 등 호흡기 증상의 변화 없이 안정적으로 외래에서 추적관찰 중인 환자를 대상으로 하였다. 2006년 6월부터 2008년 12월 사이에 계명대학교 동산의료원 호흡기내과를 방문한 환자 중 COPD 환자 51명이 연구에 참여하였다. 호흡기 질환 이외의 장애로 보행을 하지 못하는 경우는 대상에서 제외하였다. 모든 환자들은 폐기능 검사와 6분 보행 검사를 하였다.

2. 폐기능 검사

폐활량은 미국 SensorMedics사(Sensormedics Corp., Anaheim, CA, USA)의 6200 Autobox DL Pulmonary Function Laboratory를 이용하였다. Plethysmographic 방법으로 기능적 잔기량(functional residual capacity, FRC)을 측정하였다. 폐활량의 추정 정상치는 한국인을 대상으로 제시한 식으로 계산하였다¹⁵.

3. 6분 보행 검사(6-Minute Walk Test)

6분 보행 검사는 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서 제시하는 방법을 바탕으로 45 미터의 거리, 직선으로 된 복도를 반복하여 시행하였다¹⁶. 6MWT 전 혈압 측정과 동맥혈 가스 분석을 하였다. 6MWT 시행 전과 후에 맥박수, 산소포화도, medical research council (MRC) 호흡곤란 척도로 호흡곤란 정도를 측정하였다. 산소포화도는 손가락형 맥박 산소 측정기(Onyx 9,500, Nonin Finger Pulse Oximeter)를 이용하여 측정하였다. 본 연구에서는 6MWT 직후에 측정된 산소포화도가 기저치에 비해 2% 이상 감소한 경우를 산소불포화군(desaturated, DS)으로, 기저치에 비해 감소하지 않거나 증가한 경우를 산소불포화가 없는 군(not desaturated, ND)으로 정의하였다¹⁷.

4. 통계분석

결과값은 평균값±표준편차로 나타내었다. DS와 ND, 두 군 사이의 평균치 비교는 독립표본 t-검정, 그리고 6분 보행 검사 시행 전후의 산소포화도 감소에 미치는 인자는 다중 로지스틱 회귀분석법을 이용하였고, 이때 단변량 분석에서 통계적인 유의성이 있거나, 중요한 영향을 미칠 것으로 여겨지는 변수들(Hct, FEV₁, residual volume, baseline PCO₂, baseline PaO₂, baseline O₂ saturation)을 함께 투입하였다. 6분 보행 검사 전 후 맥박수의 변화 및 산소포화도는 피어슨 상관계수를 구하여 상관관계를 분석하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 0.05 미만의 p값을 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 환자 특성

연구 대상자는 모두 51명으로 남자가 45명(88%), 여자가 6명(12%)이었다. 전체 환자의 연령범위는 43세부터 82세였으며 평균연령은 66±9세였다(Table 1). 흡연량은 평균 39갑년이였다.

2. 폐기능 검사

대상자에서 1초간 노력성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 비(forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity, FEV₁/FVC)의 평균은 49%였으며, FEV₁ 예측치

Table 1. Patient characteristics and pulmonary function data

Variables	Total (n=51)	COPD DS (n=15)	COPD ND (n=36)	p-value
Sex, M/F	45/6	13/2	32/4	0.82 [†]
Age* (range), yr	66±9 (43~82)	65±11 (~82)	67±9 (45~82)	0.49
BMI*, kg/m ²	21.7±2.8	21.3±3.0	21.9±2.7	0.43
FEV ₁ , % of predicted	40±13	36±12	42±13	0.13
FEV ₁ /FVC, %	49±9	47±7	49±9	0.53
RV, % of predicted	181±52	184±54	174±48	0.55
DLCO*, % of predicted	77±22	62±18	84±20	<0.001

*Mean±SD, [†]Chi-square test for comparison.

COPD: chronic pulmonary obstructive disease; DS: desaturated; ND: not desaturated; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FEV₁/FVC: forced expiratory volume to forced vital capacity ratio; RV: residual volume; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; SD: standard deviation.

의 평균은 40%였다. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 진료지침에 따라 COPD의 중증도를 분류하면 중등증 20명(37%), 중증 25명(46%), 고도 중증 9명(17%)이었다. 폐확산능(diffusing capacity of carbon monoxide, DLCO)의 예측치는 산소불포화군에서 산소불포화가 발생하지 않은 군에 비해 22% 정도 낮았고, 통계적으로 유의하였다(Table 1). 그러나 FEV₁, FEV₁/FVC과 잔기량(residual volume) 등은 두 군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

3. 6분 보행 검사

검사 전후 손가락형 맥박 산소 측정기를 사용하여 산소포화도와 맥박수를 측정하였다. 15명(29%)에서 산소포화도가 감소하였고, 평균 감소치는 -6.4±5.7%였다. 산소포화도가 감소하지 않은 환자 36명은 검사 전보다 평균 0.6±.6% 증가하였다. 산소포화도가 감소되지 않은 군 7명에서 2% 이상 산소포화도가 증가하였다. 51명의 환자 중 48명이 검사 후에 맥박수가 1회/분 이상 증가하였고, 1명은 변화가 없었으며, 2명은 검사 전보다 1회/분 이상 감소하였다. 맥박수가 10회/분 미만으로 증가한 환자는 10명(19%), 10~19회/분 증가한 환자는 20명(43%), 20~29회/분 증가한 환자는 12명(23%), 30회/분 이상 증가한 환자는 4명(7%)이었다. 산소불포화 반응이 발생한 환자군(DS)에서 검사 후 맥박수는 평균 21회가 증가하여, 평균맥박이 14회 증가한 ND군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(p=0.019). 6분 보행 검사 보행거리, MRC 호흡곤란 척도, 적혈구 용적률(hematocrit), 운동 전 산소포화도, pH, HCO₃⁻, PaCO₂ 등은 양 군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 기저 동맥혈 산소분압(PaO₂)

Table 2. Oxygen saturation and pulse rate of pre and post 6MWT

Variables	COPD (n=51)		p-value
	Desaturation	No desaturation	
Number	15	36	
O ₂ saturation, %			
Pre	94.0±3.9	95.2±1.9	0.13
Post	87.5±7.6	95.8±2.3	<0.001
Pulse, /min			
Pre	83±18	82±13	0.83
Post	104±22	98±14	0.12
Pulse difference	21±12	13±8	0.02
6MWD, m	326±80	339±93	0.65
Hct	41.3±4.5	40.5±4.2	0.51
Baseline blood gas			
pH	7.40±0.03	7.42±0.03	0.14
PCO ₂ , mm Hg	42.4±5.3	39.1±6.3	0.09
HCO ₃ ⁻ , mEq/L	26.2±2.4	25.0±3.6	0.28
PaO ₂ , mm Hg	70.5±13.6	85.7±17.5	0.03
Baseline MRC grade	3.6±0.8	3.1±0.7	0.08

Values are presented as Mean±SD unless otherwise indicated. COPD: chronic pulmonary obstructive disease; 6MWT: 6-minute walk test; 6MWD: 6-minute walk distance; MRC: medical research council; SD: standard deviation.

은 산소포화도가 감소한 군에서 감소하지 않은 군에 비해 유의하게 낮았다(p=0.03) (Table 2).

4. 산소포화도 감소와 관련된 인자

산소포화도 감소에 영향을 미칠 수 있는 변수들을 다중 로지스틱 회귀방법으로 분석한 결과에서 맥박수 증가와, 기저 동맥혈 산소분압, 그리고 폐확산능 감소만이 유의한

Table 3. Multiple logistic regression analysis for factors associated with oxygen desaturation in patients with COPD after 6-minute walk test

Variable	OR	95% CI
Hct	0.908	0.702~1.175
FEV ₁ , % predicted	0.979	0.905~1.058
A decrease in DLCO, % predicted	1.101	1.011~1.198
RV, % predicted	0.988	0.966~1.010
Pulse rate difference	1.190	1.010~1.402
Baseline PaCO ₂	1.028	0.844~1.253
A decrease in baseline PaO ₂	1.105	1.003~1.218
Baseline O ₂ sat	1.098	0.755~1.599

COPD: chronic pulmonary obstructive disease; OR: odd ratio; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; RV: residual volume.

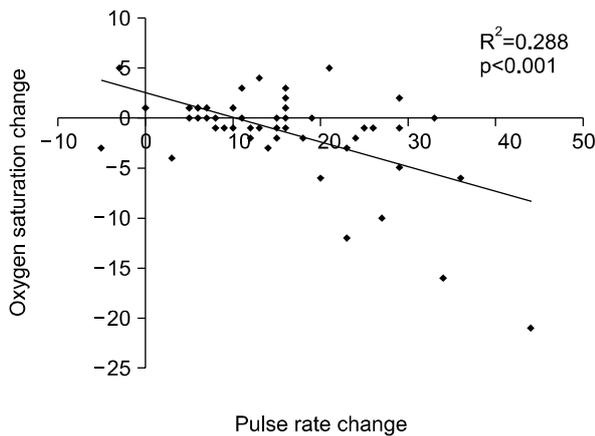


Figure 1. Correlation between the change in oxygen saturation and pulse rate before and after 6-minute walk test.

인자로 관찰되었다(Table 3). 6분 보행 검사 전 후의 맥박 수 변화와 산소포화도 변화는 상관계수는 0.53 ($p < 0.001$)으로 서로 유의한 상관관계가 있었다(Figure 1).

5. 산소포화도 감소 진단의 민감도와 특이도

맥박 수가 16회 이상 증가한 경우를 기준으로 했을 때 15명의 산소포화도 감소 환자 중에서 10명을 양성으로 판정하여 민감도 67%, 36명의 산소포화도가 변동이 없거나 증가한 환자 중에서는 22명에서 음성으로 판정하여 특이도는 61%로 관찰되었고(Table 4), 이때 receiver operating characteristic (ROC) 곡선의 하부 영역(area under the ROC curve)은 0.70으로 중등도의 정확한 검사수준으로

Table 4. Sensitivity, specificity of pulse rate increment after 6-minute walk test

Pulse rate change, per min	Sensitivity	Specificity
>5	93	0
>11	87	47.2
>16	67	61.1
>20	53	80.5
>24	33	83.3

Total number of patients is 51 and rates are represented as percent.

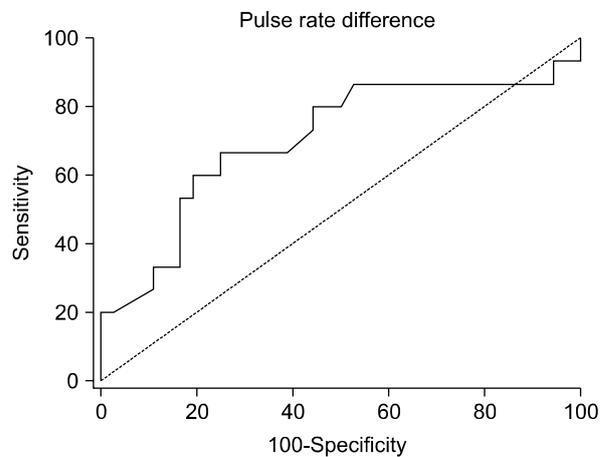


Figure 2. ROC curve of pulse rate change. Area under the ROC curve=0.704 (95% CI, 0.56 to 0.82). ROC: receiver operating characteristic; CI: confidence interval.

관찰되었다(Figure 2).

고 찰

COPD 환자에게 발생하는 만성 저산소혈증과 고이산화탄소혈증은 전신질환의 발생위험도를 증가시킨다¹⁸. 안정 시 산소포화도는 정상범위이나 운동 시 발생하는 저산소혈증이 있는 COPD 환자에게 이동용 산소치료제를 하면 운동능력이 개선된다¹⁹.

본 연구는 COPD 환자에서 운동 시에 발생하는 산소포화도 감소와 연관된 인자를 분석하고자 했다. 산소불포화반응이 일어난 환자 군은 산소포화도의 변화가 없는 군에 비하여 폐확산능이 통계적으로 유의하게 낮았으며 이는 이전의 연구와 잘 일치하였다^{9,12}.

본 연구에서 6MWT 후 맥박수의 변화 정도는 산소불포

화 반응이 일어난 군이 분당 평균 21회가 증가되었고, 산소포화도의 변화가 없었던 군은 분당 평균 14회 증가되었으며 유의한 차이가 있었다($p=0.02$). 맥박수의 증가 폭이 클수록 산소불포화 정도가 심하여 이들은 음의 상관관계($R^2=0.288$)로 관찰되었다(Figure 1). 운동 후 발생하는 맥박수의 변화는 비교적 간결하게 측정할 수 있으며, 환자의 생리적인 상황을 대변할 수 있는 장점이 있어서 임상적인 유용성이 있으리라 생각한다. 본 연구에서는 6분 보행 검사 후에 맥박수가 분당 16회 이상 증가할 경우 산소포화도 감소를 진단할 수 있는 민감도가 67%로, 맥박수 증가의 기준을 12회로 할 경우 산소포화도 감소를 진단할 수 있는 민감도가 87%로 증가하였다(Table 4). 이에 비해서 6분 보행 검사 보행거리 또는 운동 전 호흡곤란의 정도는 산소포화도 감소를 예측하는데 도움을 주지 않았다.

이전 연구에서는 운동 후 발생한 산소불포화를 기저치에 비해 2~4% 감소한 것으로 정의하였다^{9,20}. 본 연구에서 사용한 산소포화도 측정기(Onyx 9,500; Nonin Finger Pulse Oximeter, Nonin Medical, Inc., Minneapolis, MN, USA)는 평균오차가 0.3% 내외로 낮은 점을 고려하여¹⁷, 6분 보행 검사 전후를 비교하여 산소포화도가 2% 이상 감소된 환자를 산소불포화가 있는 군으로 정의하였다. 산소불포화의 기준을 2%로 했을 때 폐확산능과 운동 후 산소포화도 감소의 정도 및 상관관계는 이전의 보고들과 잘 일치하였다⁹⁻¹².

FEV₁, FEV₁/FVC, 그리고 잔기량 등은 6분 보행 검사 후 산소포화도가 감소한 군과 산소포화도가 감소하지 않은 군 사이에 차이가 없었다. FEV₁/FVC과 FEV₁이 운동 후 산소포화도 감소를 예측할 수 있다는 보고가 있었지만^{9,21}, 본 연구에서는 두 변수 모두 다중 회귀분석에서 유의한 결과를 보이지 않았다. DS군과 ND군의 잔기량(RV)과 FEV₁, FEV₁/FVC 등의 유의한 차이가 없고(Table 1), 다중 로지스틱 회귀분석에서 유의한 결과를 보이지 않은 점을 고려한다면, 본 연구에서 기류제한으로 인한 산소포화도 감소의 정도는 매우 적었을 것으로 보인다.

운동 전 산소포화도가 운동 후 산소포화도 감소를 예측할 수 있다는 보고가 있고¹², 본 연구에서도 운동 전 산소포화는 운동 후 산소포화도 감소와는 통계적 유의성이 없었으나 산소포화도 감소 군에서 산소포화도 감소가 없는 군에 비해 기저 PaO₂가 유의하게 낮았다. 이는 산소포화도 보다는 동맥혈 산소분압이 혈중 산소농도를 더 민감하게 반영해서 생긴 것으로 보인다. 따라서 기저 동맥혈 산소농도를 통해서 운동 후 산소포화도 감소를 예측할 수

있다.

COPD 환자에서 안정 시 동맥혈 산소분압이 55 mm Hg 이하인 환자에게 하루 18시간 이상의 산소치료는 사망률을 감소시킨다⁶. 그러나, 안정 시에는 저산소혈증이 없으나, 운동 시에 저산소혈증이 발생하는 COPD 환자에서는 산소치료가 증상호전에 명백한 이득이 없다는 연구도 있다^{3,22}. 따라서 향후 연구를 통해 산소포화도 감소의 원인이 저산소혈증으로 설명되는 군과 다른 원인, 예를 들면 이산화탄소 분압이 증가해서 생기는 경우 등으로 나누어서, 평가할 필요가 있다.

7명의 COPD 환자에서는 운동 후 산소포화도가 2% 이상 증가하였다. 이는 운동 시에 폐 혈류관류 불균형(ventilation perfusion mismatch)이 호전되어 발생하는 현상으로 보인다.

결론적으로, 폐확산능은 COPD 환자에서 운동 시 산소포화도 감소를 예측할 수 있으며, 운동 전후 맥박수의 증가 폭은 산소포화도 감소를 예측할 수 있다. 중등도 이상의 COPD 환자에서 6분 보행 검사를 기준으로 검사 전후에 16회 이상 맥박수가 증가할 경우 산소포화도 감소를 진단하는 민감도는 67%이다.

참 고 문 헌

1. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006;119(10 Suppl 1):32-7.
2. Weaver TE, Richmond TS, Narsavage GL. An explanatory model of functional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 1997;46:26-31.
3. Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH, Goldstein RS. Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:343-9.
4. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest* 2007;132:1778-85.
5. 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.
6. 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.

7. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977;59:203-16.
8. West JB. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. *N Engl J Med* 1971;284:1232-6.
9. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, Levin D. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;310:1218-21.
10. Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wasserman K. Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med* 1987;316:1301-6.
11. Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest* 2001;120:88-92.
12. Knowler MT, Dunagan DP, Adair NE, Chin R Jr. Baseline oxygen saturation predicts exercise desaturation below prescription threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2001;161:732-6.
13. Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest* 2003;123:1401-7.
14. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746-52.
15. Choi JK, Paek D, Lee JO. Normal predictive values of spirometry in Korean population. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:230-42.
16. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
17. Torre-Bouscoulet L, Chávez-Plascencia E, Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R. Precision and accuracy of "a pocket" pulse oximeter in Mexico City. *Rev Invest Clin* 2006;58:28-33.
18. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
19. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004356.
20. Kelley MA, Panettieri RA Jr, Krupinski AV. Resting single-breath diffusing capacity as a screening test for exercise-induced hypoxemia. *Am J Med* 1986;80:807-12.
21. Ries AL, Farrow JT, Clausen JL. Pulmonary function tests cannot predict exercise-induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988;93:454-9.
22. Ram FS, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000238.