

□ 원 저 □

閉塞性換氣障礙疾患에 있어서 氣管枝擴張劑 吸入檢査의 意義

全南大學校 醫科大學 內科學教室

崔 仁 善 · 朴 貞 玉 · 李 春 紀

鄭 垠 澤 · 張 熙 成 · 朴 旻 玉

= Abstract =

Significance of Bronchodilator Inhalation Test in Obstructive Ventilatory Disorders

In Seon Choi, M.D., Jeong Ok Park, M.D., Chun Ki Lee, M.D.

Eun Taek Jeong, M.D., Hee Seoung Chang, M.D. and Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chonnam National University

The responses of forced expiratory flow to inhalation of metaproterenol were evaluated in 38 patients with bronchial asthma and 52 patients with chronic obstructive pulmonary disease including asthmatic bronchitis.

The "significant" bronchodilator responses were more frequent in patients with bronchial asthma than those with chronic obstructive pulmonary disease.

FEV₁ and MMR were sensitive tests for evaluating the response to bronchodilator in patients, and FEV₁/FVC was not.

And the data suggest that the "significant" bronchodilator response require higher percent change in lower levels of baseline lung function.

緒 論

閉塞性換氣障礙疾患은 臨床의으로 크게 氣管枝喘息과 慢性閉塞性肺疾患의 두가지로 나눌 수 있으며, 이中 慢性閉塞性肺疾患에는 氣管枝炎型과 肺氣腫型의 두가지 形態가 있다. American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Joint Committee의 定義에 따르면 氣管枝喘息은 可逆的인 氣道閉塞을 特徵으로 하는 疾患이며 慢性閉塞性肺疾患은 非可逆的인 氣道閉塞이 特徵인 疾患인데¹⁾, 實際로는 이들 疾患을 鑑別하기 어려운 境遇가 많다. 慢性閉塞性肺疾患 患者들은 흔히 喘鳴, 呼吸困難, 기침 등의 喘息性 發作을 經驗하여, 이런 境遇 氣管枝擴張劑에 卽

時 部分的인 可逆反應을 보일 수 있다^{2,3)}. 따라서 喘息性氣管枝炎이라는 用語를 使用하게 되며, 이때의 喘息性 發作은 喘息이라는 病名으로 分類하기 보다는 慢性閉塞性肺疾患 患者가 "喘息性 要素"를 가지고 있는 境遇로 分類하는 것이 理解하기 쉽다.

著者들은 喘息 또는 喘息性 要素를 檢査하는 重要한 方法으로 利用되고 있는 氣管枝擴張劑 吸入檢査를 閉塞性換氣障礙疾患 患者들을 對象으로 實施하여 肺換氣機能의 變化 程度를 觀察하였으며, 이에 그 臨床의 意義를 考察하고자 한다.

對象 및 方法

1983年 1月부터 1984年 9月 사이에 呼吸困難 或은

Table 1. Characteristics of Subjects

	Asthma	COPD
No. of subjects	38	52
(male/female)	(24/14)	(43/9)
Age(years)	45.6±11.6	60.3±8.6
Height(cm)	159.9±7.1	161.4±6.4

*Mean±Standard Deviation

*COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Table 2. Baseline Pulmonary Function Measurements of Patients with Obstructive Ventilatory Disorders

	Asthma	COPD
FVC	72.0±22.7	71.1±20.4
FEV ₁	49.1±22.2	44.0±17.1
FEV ₁ /FVC	52.8±13.3	50.7±11.6
MMFR	23.7±15.2	19.8±10.7
Ṁmax 50	23.0±15.9	18.6±11.6
Ṁmax 75	24.2±12.9	26.6±16.8

* Data except FEV₁/FVC in this table were expressed as percent of the predicted value. Data are mean values with standard deviations.

기침을 主訴로 全南醫大附屬病院에 來院한 患者中 肺機能檢査上 最大呼氣流容積曲線(MEFV curve)에서 典型的인 閉塞性換氣障礙疾患의 樣相으로서 scooped-out appearance를 보이고 FEV₁/FVC가 75% 以下인 患者들을 對象으로 하였다.

氣管枝喘息을 男 24例 女 14例 總 38例로 平均年齡은 45.6±11.6歲(21~68歲)였고, 慢性閉塞性肺疾患은 男 43例 女 9例 總 52例로 平均年齡 60.3±8.6歲(44~83歲)로 差異가 있었다(p<0.001)(Table 1).

氣管枝喘息 및 慢性閉塞性肺疾患의 分類는 喘息性要素를 가진 所謂 喘息性氣管枝炎과 喘息性 要素를 가지지 않은 慢性閉塞性肺疾患을 모두 慢性閉塞性肺疾患으로 分類하는 方法을 擇하였다. 氣管枝喘息은 氣管枝擴張劑를 毒性 副作用이 나타나지 않을 程度로 充分한 量을 使用하고 必要하면 副腎皮質 스테로이드를 投與해서 2個月 以上 經過 觀察을 했을 때 (1) FEV₁과 FEV₁/FVC가 正常 範圍 以內로 돌아오거나, (2) 正常 範圍로 好轉되지는 못하더라도 FEV₁과 FEV₁/FVC가 70% 以上으로 되고, 典型的인 喘息發作症狀과 25% 以上 FEV₁의 好轉을 보이면서, 胸部 X線上 顯著한

肺氣腫型 變化가 없는 境遇로 後向性 診斷을 하였으며 慢性閉塞性肺疾患은 上記 條件에 該當되지 않는 境遇로 分類하였다.

吸煙歴과 慢性的인 氣管枝擴張劑 使用歴이 있는 例를 모두 包含시켰으나 檢査 前 적어도 4時間까지는 吸煙 및 氣管枝擴張劑 使用을 禁하였다.

檢査方法은 本教室의 崔等⁴⁾이 앞서 報告한 比와 같은 努力性肺活量手技法(FVC maneuver)에 依하여 基礎 肺機能檢査成績을 求하였으며, 本教室에서 誘導한 推定正常値를 爲한 回歸方程式^{4,5)}을 利用하여 推定正常値에 對한 百分率로 表示하였다. 基礎檢査 後 바로 0.5% metaproterenol sulfate(Alupent®) 溶液 3 ml를 DeVilbiss 吸入器를 通해서 3分間 吸入시키고 10分後 다시 基礎檢査와 같은 方法으로 肺機能檢査成績을 求하였다. metaproterenol 吸入 後 成績의 變化는 다음 公式과 같이 基礎肺機能檢査 成績에 對한 百分率로 求하였다.

$$\% \text{ 變化} = \frac{\text{吸入後成績} - \text{吸入前成績}}{\text{吸入前成績}} \times 100$$

成 績

metaproterenol 吸入 前의 基礎 肺機能檢査成績은 氣管枝喘息群과 慢性閉塞性肺疾患群 사이에 差異가 없었으나(Table 2) metaproterenol 吸入 後 肺機能檢査成績의 % 變化는 喘息群에서 모두 有意하게 더 높은 成績을 나타내었다(p<0.05). 이 中 FEV₁/FVC는 喘息群과 慢性閉塞性肺疾患群이 各各 平均 7.2%와 2.2%로서 變化의 幅도 작고 두 群사이의 t값이 가장 작아서 氣管枝擴張劑에 依한 反應을 敏感하게 反影하지 못

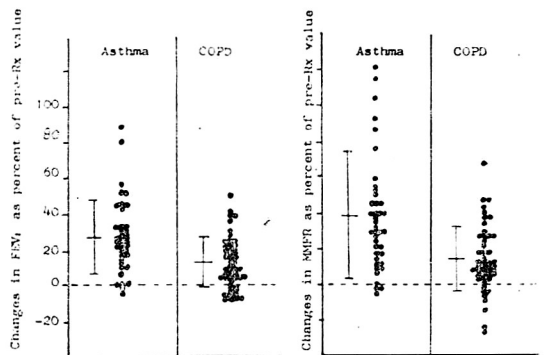


Fig. 1. Percent of FEV₁ and MMER after metaproterenol inhalation. These figures show significant differences between asthma and COPD groups(p<0.001).

Table 3. Percent of Pulmonary Function Measurements after Metaproterenol Inhalation in Patients with Obstructive Ventilatory Disorders

	Asthma	COPD	Significance
FVC	17.6±12.1	9.0±13.8	p<0.005
FEV ₁	25.6±20.7	11.2±13.7	p<0.001
FEV ₁ /FVC	7.2±12.3	2.2± 8.4	p<0.05
MMFR	37.6±35.9	13.3±18.1	p<0.001
Ṡmax 50	39.6±41.4	15.6±24.3	p<0.001
Ṡmax 75	39.8±41.4	19.2±34.9	p<0.025

Table 4. Number of Subjects showing Significant Bronchodilator Response Among 38 patients with Asthma and 52 Patients with COPD

	Asthma	COPD
FVC	23(61%)	14(27%)
FEV ₁	27(71%)	15(29%)
FVC & FEV ₁	21(55%)	11(21%)
MMFR	24(63%)	15(29%)
FVC & FEV ₁ or MMFR	30(79%)	20(38%)

* Significant response means an increase of 15% in the FVC and FEV₁ or of 25% in the MMFR (by the Intermountain Thoracic Society, 1975).

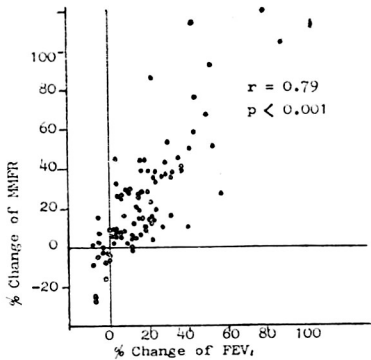


Fig. 2. Relation between % changes of FEV₁ and % changes of MMFR. Significant correlation is present (r=0.79; p<0.001).

하는 것으로 思料되었고, MMFR이 各各 37.6%와 13.3%로 큰 變化幅을 보이면서 가장 큰 t값을 보이고 FEV₁은 各各 25.6%와 11.2%로 % 變化 程度가 작았으나 두번째로 큰 t값을 나타내어서 MMFR과 FEV₁ 두가지가 兩群 사이의 差異를 統計적으로 잘 反映해주

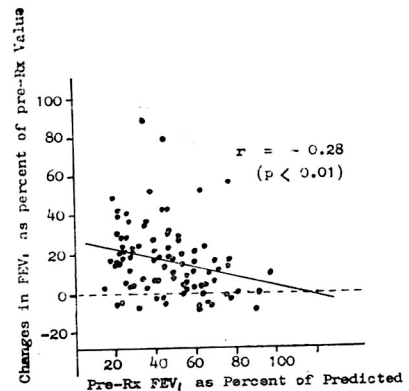


Fig. 3. Changes in FEV₁ after metaproterenol inhalation, expressed as percent of pre-Rx value (Regression equation: Y=27.6-0.24 X).

는 肺機能測定值인 것으로 思料되었다 (Table 3, Fig. 1 参照).

FEV₁의 % 變化와 MMFR의 % 變化와는 全例에서 높은 順相關關係를 보였으며 (r=0.79), MMFR의 % 變化는 FEV₁에 비해 約 1.3倍였다 (Fig. 2).

metaproterenol 吸入에 의한 FEV₁의 變化와 吸入前 基礎 FEV₁과의 相關關係를 Fig. 3에 나타내었다. 대체로 有意한 逆相關關係에 있음을 볼 수 있었다 (r=-0.28, p<0.01).

氣管枝擴張劑에 依해서 有意하게 好轉되었다고 認定되는 範圍는 Intermountain Thoracic Society의 基準에 따르면 FVC와 FEV₁이 15% 以上 好轉되거나 MMFR이 25% 以上 好轉되는 境遇인데⁶⁾, 氣管枝喘息 38例中 FVC가 15% 以上 增加된 境遇는 23例 (61%), FEV₁이 15% 以上은 27例 (71%), FVC와 FEV₁이 모두 15% 以上은 21例 (55%), MMFR이 25% 以上은 24例 (63%), 그리고 ITS 基準에 모두 滿

足되는 例는 30例(79%)였으며, 慢性閉塞性肺疾患 52例中 ITS 基準를 모두 滿足시키는 境遇는 20例(38%)로서 喘息群에서 慢性閉塞性肺疾患群보다 有意한 好轉을 보인 例가 훨씬 많았다(Table 4).

考 按

젊은 아토피性 患者가 典型的인 喘息發作 症狀을 보이고 發作 사이에는 肺機能이 完全 正常化될 때의 喘息과 老人 男子 吸煙者가 胸部 X線上 甚한 肺氣腫性 變化를 보이면서 아토피性 傾向은 없고 藥物 治療에 肺機能이 전혀 好轉되지 않는 境遇의 慢性閉塞性肺疾患은 두 極端으로서 明白하게 區別될 수 있으나 많은 閉塞性換氣障礙疾患에서는 어느 한가지 診斷名으로 分類하기에는 대단히 어려운 것을 經驗하게 된다. 慢性閉塞性肺疾患이라는 用語는 아토피性 傾向이 없고 氣道閉塞의 可逆性이 거의없는 狀態를 意味하여 왔으나⁷⁾, 慢性閉塞性肺疾患 患者들에서 흔히 喘鳴, 呼吸困難, 기침 등의 喘息性 發作을 經驗할 수 있고 이런 境遇 氣管枝擴張劑에 卽刻 部分的인 司逆反應을 보일 수 있다^{2,3)}. Ramsdell 등⁸⁾은 氣管枝擴張劑에 卽刻的인 反應이 없었던 慢性閉塞性肺疾患 患者들 모두에서 methacholine에 依한 誘發檢査上 氣管枝過敏性이 있으며 이것이 기침이나 呼吸困難이 때때로 惡化될 때의 症狀과 關係가 있는 것을 觀察하였고, 또한 Eaton 등⁹⁾은 非可逆的으로 보았던 慢性閉塞性肺疾患 患者들에서 theophylline을 長期間 使用時 肺機能이 서서히 回復되는 것을 觀察하였다. 그러므로 可逆的 氣道閉塞이 있는 境遇를 모두 喘息으로 分類하는 것 보다는 非可逆的인 面에 重點을 두어서 非可逆的 氣道閉塞에 可逆的인 面이 同伴되어 있을때는 慢性閉塞性肺疾患中 喘息性要素가 있는 境遇, 卽 喘息性氣管枝炎으로 分類를 하는 것이 理解하기 쉽다고 思料된다.

喘息과 慢性閉塞性肺疾患은 서로 다른 原因에 依해 發生되어 確然히 區別되는 疾患이 아니라 같은 原因이 個體 感受性要素와 作用하여 氣管枝와 肺에 어떤 反應機轉으로 나타나느냐에 따라 命名되는 所謂 臨床症候群이다. 이런 反應機轉들은 單獨으로 或은 複合되어 나타날 수 있으며^{7,10)}, 따라서 患者의 全體의 臨床狀態를 가장 適切하게 代辯해줄 수 있는 診斷名을 任意的으로 選擇해서 使用할 수 있고 여러가지 方法으로 分類해서 考察할 수 있다고 思料된다. 그러나 現在까지의 大部分의 研究들은 喘息性要素가 없는 것으로 생각되는 境遇만을 慢性閉塞性肺疾患으로 分類해서 研究해 왔

Table 5. Classification of Obstructive Ventilatory Disorders

	Response to	
	Bronchodilator Test	Provocation Test
Bronchial Asthma	++	++
COPD		
with asthmatic component	++	++
without asthmatic component	-	-

* Bronchodilator test is performed during asthmatic attack and provocation test during remission.

며⁷⁾, 著者들은 理解의 便宜上 前述한 條件과 같이 可逆的 要素가 뚜렷하고 非可逆的要素는 거의 없는 것으로 보이는 境遇만 喘息으로 分類하고 喘息性氣管枝炎은 慢性閉塞性肺疾患에 包含시켰기 때문에 概念의 差異가 있는데 注意할 必要가 있다.

이러한 喘息 또는 喘息性要素는 發作이 있는 동안에는 氣管枝擴張劑에 意義있게 好轉될 것이나 寬解된 狀態에서는 意義있는 反應을 볼 수 없을 것이며, 이때는 氣道의 過敏性 與否를 보는 誘發檢査가 意義있을 것이다(Table 5).

氣管枝擴張劑에 依한 意義있는 好轉은 一定 範圍以上으로 肺機能檢査成績이 好轉되었을 때를 意味하는데 反復 肺機能檢査를 했을 때 肺機能檢査成績에 可變性(variability)이 있어서^{11~14)} 그 可變性 以上이어야만 好轉되었다 할 수 있을 것이며, 正常人에서도 氣管枝擴張劑에 依해서 어느 程度 肺機能의 增加를 볼 수 있으므로^{15,16)} 正常에서 볼 수 있는 以上으로 肺機能의 增加를 보여야만 喘息性要素에 依한 氣道閉塞이 氣管枝擴張劑에 依해 好轉되었다고 할 수 있을 것이다. 따라서 Sourk 등¹⁷⁾은 placebo 吸入으로부터 誘導한 信賴區間 以上으로 好轉된 境遇를 意義있게 보았고, Nickerson 등¹⁴⁾은 個個人에서 5回の 基礎 肺機能檢査를 施行하여 그 可變性으로부터 “有意한 變化”를 決定하였다. 또 ACCP¹⁸⁾는 FVC, FEV₁, MMFR 3가지 檢査中 적어도 2가지 以上이 15% 以上 增加된 境遇를 意義있게 보았고, ITS⁸⁾는 FVC와 FEV₁이 15% 以上 增加되거나 MMFR이 25% 以上 增加되는 境遇를 好轉된 것으로 盾做하였다. 그리고 使用하는 氣管枝擴張劑 種類에 따라서 肺機能檢査成績의 增加 程度에는 差異가 있으며¹⁹⁾, 그 用量은 反應과 S型曲線關係를 나타내는 것으로 알려져 있고²⁰⁾, 藥物의 投與方法²¹⁾ 그리고 投與後 檢査까지의 時間²²⁾에 따라 差異가 있기 때문에 意

義있는 氣管枝擴張劑檢査를 爲해서는 標準化된 檢査方法을 決定하는 것이 必要하다고 思料된다.

對象者들에 있어서 氣管枝擴張劑에 依한 肺機能測定值의 % 變化는 期待했던 것처럼 喘息群에서 慢性閉塞性肺疾患群보다 有意하게 높았는데, 이것은 檢査當時 喘息性發作을 나타낸 境遇가 喘息群에서 많았고 慢性閉塞性肺疾患群에서는 적었던 때문으로 풀이된다. 다시 말해서 喘息과 慢性閉塞性肺疾患는 氣管枝擴張劑吸入에 依한 % 變化 程度에 差異가 있어서 어느 程度以上 或은 以下이냐에 따라 두가지 疾患을 區別하는데 도움을 줄 수 있다고 보는 것이 아니고, ITS 基準에 따른 有意한 反應을 보인 例가 喘息은 79% 慢性閉塞性肺疾患는 38%로 나타난 것처럼 反應이 좋은 例의 多少의 差로 兩群 사이에 差異가 있으며, 有意한 反應을 보이는 境遇는 氣管枝擴張劑로 好轉될 수 있는 可逆性을 意味할 뿐 喘息인지 治療 後에도 非可逆的 氣道閉塞이 繼續 남아있는 喘息性氣管枝炎인지 區別하지는 못하는 것으로 思料된다.

喘息群과 慢性閉塞性肺疾患群의 氣管枝擴張劑에 對한 % 變化의 程度 差異를 뚜렷하게 잘 나타내주는 肺機能測定值는 FEV₁ 과 MMFR 이었다. Light 등²³⁾은 FEV₁ 이 氣管枝擴張劑에 依한 效果를 評價하는데 가장 좋은 것이라고 하였으며, ACCP¹⁸⁾는 FEV₁ 과 FVC, MMFR 이 簡便하면서도 有用한 것이라고 推薦하였던 事實에 符合되는 所見이라 하겠다. sGaw 가 가장 敏感한 肺機能測定值라고 하는 報告들이 많이 있으나^{15, 19, 20)} 體의變動記錄計(body plethysmograph)를 利用해야 하는 어려움이 있고, FEV₁/FVC 는 FEV₁ 과 FVC 가 함께 變化되므로 FEV₁ 이 有意하게 好轉되더라도 全혀 變化를 보이지 않을 수 있어서 適切하지 못한 測定值인 것으로 알려져 있으며²⁴⁾ 著者들의 成績도 이와 같았다. 그리고 FEV₁ 의 % 變化와 MMFR 의 % 變化와는 높은 順相關關係($r=0.79, p<0.001$)에 있어서 어느 한가지 測定值만 가지고도 反應 評價에 利用될 수 있을 것으로 생각되었다.

基礎肺機能成績이 높은 境遇는 喘息性要素가 있더라도 部分寬解된 狀態이므로 有意한 反應을 보이지 않을 것이고, 基礎肺機能成績이 낮은 境遇는 氣道抵抗의 變化가 같은 程度라도 높은 때 비해 % 變化는 더 높게 表現될 것이며 또한 Poiseuille 의 法則에 따라 氣道抵抗은 氣道直徑의 4自乘에 反比例하므로 氣道斷面積의 變化가 같은 程度라도 氣道抵抗의 變化幅이 매우 클 것이다. Lorber 등¹⁶⁾은 基礎肺機能成績이 낮을수록 氣管枝擴張劑에 더 높은 % 變化를 나타내는 傾向을 觀察

하였으며, 著者들의 成績도 FEV₁ 의 % 變化와 基礎 FEV₁ 과는 대체로 有意한 逆相關關係를 나타내었다 ($r=-0.28, p<0.01$). 따라서 從來에 “有意한 反應”의 基準을 FEV₁ 이 15% 以上으로 一律적으로 定하였던 것은 基礎肺機能成績이 낮을수록 더 높게 定할 必要가 있겠으며, 著者들 成績의 回歸方程式을 利用하여 計算해보았을 때 基礎 FEV₁ 이 20% 未滿일 때는 FEV₁ 의 % 變化가 25%, 20~40%년 20%, 40~60%년 15%, 60~80%는 10%, 80% 以上은 5%로 대체적으로 定하여 利用하면 좋을 것으로 示唆되었다. 그러나 氣管枝喘息群中 甚한 氣道閉塞이 있음에도 不拘하고 그 炎症性性分 때문에 氣管枝擴張劑에 卽刻的인 好轉을 보이지는 않으나 繼續的인 治療 或은 副腎皮質 스테로이드를 使用함으로써 完全히 좋아질 수도 있는 것으로 알려져 있어^{7, 24, 25)} 有意한 反應을 보이지 않는 境遇는 相當期間 強力한 氣管枝擴張劑 治療 後에 反復 檢査해서 評價해볼 必要가 있다.

結 論

閉塞性換氣障礙疾患 90例를 對象으로 metaproterenol 吸入 後 肺機能成績의 變化를 測定하였고, 2個月以上 氣管枝擴張劑等を 投與하며 經過를 觀察, 喘息性氣枝炎을 慢性閉塞性肺疾患群에 包含시켜서 慢性閉塞性肺疾患群 52例, 喘息群 38例로 分類하였으며 그 成績을 比較檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. ITS 基準上 有意한 好轉을 보인 境遇는 喘息 79% 慢性閉塞性肺疾患 38%로서 喘息群이 훨씬 많았다.

2. 氣道の 可逆性 與否를 評價하는 肺機能測定值로서는 FEV₁ 과 MMFR 이 가장 좋고 FEV₁/FVC 는 適切하지 못한 것으로 思料되었다.

3. 有意한 % FEV₁ 變化는 基礎 FEV₁ 이 낮을수록 높게 定하는 것이 좋을 것으로 示唆되었다.

REFERENCES

- 1) American College of Chest Physicians and American Thoracic Society: Pulmonary terms and symbols. A report of the ACCPATS Joint Committee on pulmonary nomenclature. Chest 67:583, 1975
- 2) Troyer A, Yernault JC, Rodenstein D: Influence of beta-2 agonist aerosols on pressure-volume characteristics of the lungs. Am Rev

- Respir Dis 118:987, 1978
- 3) Astin TW: Reversibility of airways obstruction in chronic bronchitis. Clin Sci 42:725, 1972
 - 4) 崔仁善·金在玟·朴貞玉·朴炅玉: 非吸煙健康人의 最大呼氣流容積曲線의 推定正常值. 대한내과학회 잡지 27:192, 1984
 - 5) 金在玟·鄭垠澤·鄭原在·朴貞玉·崔仁善·朴炅玉 努力性呼氣曲線에 依한 肺機能檢査의 推定正常值에 關한 研究. 결핵 및 호흡기질환 31:1, 1984
 - 6) Kanner RE, Morris AH, eds: Clinical pulmonary function testing. A manual of uniform laboratory procedures for the intermountain area. Salt Lake City, Intermountain Thoracic Society, 1975
 - 7) Burrows B: An overview of obstructive lung diseases. Med Clin Nor Am 65:455, 1981
 - 8) Ramsdell JW, Nachtwey FJ, Moser KM: Bronchial hyperreactivity in chronic obstructive bronchitis. Am Rev Respir Dis 123:829, 1982
 - 9) Eaton ML, Green BA, Chruch TR, McGrown T, Niewochner DE: Efficacy of theophylline in "irreversible" airflow obstruction. Ann Intern Med 92:758, 1980
 - 10) Burrows B: Chapter 60, Chronic Airways Diseases. In Wyn gaarden JB, Smith LH, eds, Cecil Textbook of Medicine, 17th ed, Philadelphia; WB Saunders Co, 1985, p396
 - 11) Clément J, Van de Woestijne KP: Variability of maximum expiratory flow-volume curves and effort independency. J Appl Physiol 31: 55, 1971
 - 12) McCarthy DS, Craig DB, Cherniack RM: Intra-individual variability in maximal expiratory flow-volume and closing volume in asymptomatic subjects. Am Rev Respir Dis 112:407, 1975
 - 13) Hruby J, Butler J: Variability of routine pulmonary function tests. Thorax 30:548, 1975
 - 14) Nickerson BG, Lemen RJ, Gerdes CB, Wagmann MJ, Robertson G: Within-subject variability and percent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 122: 859, 1980
 - 15) Watanabe S, Renzetti AD, Begin R, Bigler AH: Airway responsiveness to a broncho dilator aerosol. Am Rev Respir Dis 109:530, 1974
 - 16) Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B: Responses to isoproterenol in a general population sample. Am Rev Respir Dis 118:855, 1978
 - 17) Sourk RL, Nugent KM: Bronchodilator testing: Confidence intervals derived from placebo inhalations. Am Rev Respir Dis 123:153, 1983
 - 18) American College of Chest Physicians: Criteria for the assessment of reversibility in airway obstruction. Chest 65:552, 1974
 - 19) Fairshter RD, Wilson AF: Response to inhaled metaproterenol and isoproterenol in asthmatic and normal subjects. Chest 78:44, 1980
 - 20) Popa VT, Werner P: Dose-related dilatation of airways after inhalation of mataproterenol sulfate. Chest 70:205, 1976
 - 21) Larsson S, Svedmyr N: Bronchodilating effect and side effects of beta 2-adrenoreceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, and combinations thereof). Am Rev Respir Dis 116:861, 1977
 - 22) Mushin GJ: Time factor in the measurement of response to bronchodilators. Thorax 22:538, 1967
 - 23) Light RW, Conrad SA, George RB: Clinical significance of pulmonary function tests: The one best test for evaluating the effects of bronchodilator therapy. Chest 72:512, 1977
 - 24) Fish JE: Chapter 8, Asthma-Pathophysiology. In Patterson R, ed, Allergic Diseases. Diagnosis & management, 2nd ed, Philadelphia: JB Lippincott Co, 1980, p204
 - 25) Costello JF: Chapter 21, Asthma. In Hinshaw HC, Murray JF, eds, Diseases of the Chest, 4th ed, Philadelphia; WB Saunders Co. 1980, p525