

□ 원 저 □

폐쇄성 기도 질환자에서 기관지 확장제 반응에 대한 평가

영남대학교 의과대학 내과학교실

최희진 · 김기범 · 조영복 · 조인호

정진홍 · 이관호 · 이현우

= Abstract =

Interpretation of Bronchodilator Response in Patients with Obstructive Airway Disease

Hee Jin Choi, M.D., Ki Bum Kim, M.D., Young Bock Cho, M.D., Ihn Ho Cho, M.D.,
Jin Hong Chung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D. and Hyun Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

Background: Measurement of bronchodilator response is necessary to establish reversibility of airflow obstruction that was helpful to estimate the diagnosis, treatment, and prognosis in obstructive airway disease. An useful index should be able to detect the bronchodilator response more sensitively not related with degree of airflow obstruction and also be independent of initial FEV₁.

Method: Sensitivities of bronchodilator response in each group classified by degree of airflow obstruction in FEV₁, FVC, FEF_{25-75%}, Isovolum FEF_{25-75%}, sGaw were studied and correlation coefficients were calculated between initial FEV₁ and reversibilities expressed as absolute, %initial, %predicted, %possible in FEV₁.

Result: Sensitivities of bronchodilator response were 61.5% in FVC, Isovolum FEF_{25-75%} and sGaw, in severe group, and 56.3% in Isovolum FEF_{25-75%} and sGaw, in moderate group, and 62.5% in FEV₁ and sGaw and 50.0% in FVC and Isovolum FEF_{25-75%}, in mild group, and 60.0% in sGaw and 58.0% in Isovolum FEF_{25-75%} in total patients. Correlation coefficients between initial FEV₁(L) and absolute, % initial, % predicted, % possible were 0.15, -0.22(p<0.05), 0.02, 0.24(p<0.05) and correlation coefficients between initial FEV₁(% predicted) and absolute, % initial, % predicted, %possible were 0.06, -0.28(p<0.05), 0.08, 0.39(p<0.05).

Conclusion: Volume related parameters were more sensitive index not related with degree of airway obstruction and the change in FEV₁ expressed as % predicted was the least dependent on initial FEV₁ and reversibilities, expressed as % initial or as % possible(predicted minus initial FEV₁)were correlated with initial FEV₁.

Key Words: Obstructive airway disease, Bronchochodilator response

서 론

폐쇄성 기도 질환에 있어 기관지 확장제에 대한 반응의 평가는 그 반응의 가역성 유무에 따라 진단, 치료 그리고 예후 판단에 도움이 된다. 기관지 확장제 효과 판정 지표로는 기관지 확장제 투여 전후의 유속의 변화를 측정한 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁), 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC), 노력성 호기 중간유량(FEF_{25~75%})과 폐용적의 변화를 고려하여 측정한 등용적 노력성 호기 중간유량(Isovolume FEF_{25~75%}), 기도 전도성(specific airway conductance, sGaw) 등이 있다¹⁾. 기관지 확장제 반응의 예민도는 폐용적의 변화를 고려한 지표들에서 가장 높다고 하지만 단일검사로는 FEV₁이 다른 지표보다 각 개인간에 통계학적으로 의미있는 차이를 보여주며, 시행때마다 비슷한 결과를 보이므로 가장 우수한 것으로 알려져 있다²⁾. 일반적으로 기관지 확장제 반응의 지표로 기관지 확장제 투여 전후 FEV₁ 절대치의 변화를 백분율로 표시하는 방법을 흔히 이용하고 있으나, 이 방법에 의한 평가 방법은 처음 FEV₁값에 따라 크게 좌우된다³⁾.

저자들은, 기관지 확장제 반응 지표는 폐쇄성 기도 질환자에서 기관지 확장 반응을 보다 예민하게 찾아낼 수 있어야 하고 폐쇄 정도에 따라 그 예민도가 일정하여야 하며, 그리고 처음 FEV₁값에 크게 좌우되지 않아야 폐쇄성 기도 질환자에서 효과적으로 기관지 확장제 반응을 평가할 수 있다는 관점에서, 본 연구에서 폐쇄성 기도 질환의 폐쇄 정도에 따라 판정지표에 대한 그 예민도를 조사하였고, 그리고 FEV₁으로 가역반응을 나타내는 4가지 지표인 absolute, % initial, % predicted, % possible로 구분하여 처음 FEV₁값에 대한 의존도를 조사하였다.

대상 및 방법

대상은 영남대학교 의과대학 부속병원 내과를 내원하여 폐쇄성 기도질환으로 진단받은 환자 75명으로 이중 만성폐쇄성폐질환자가 60명, 기관지 천식 환자 15명이

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	No.
Principal diagnosis	
COPD	60
Asthma	15
Gender	
male	55
female	20

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

No.: Number of cases

있고, 남자가 55예, 여자가 20예 였으며 연령분포는 18세에서 79세까지 였고 평균 연령은 55세 였다(Table 1).

기관지 확장제로는 미터단위 흡입제인 fenoterol을 사용하였고 fenoterol 흡입전과 흡입후 10분에 각각 폐기능 검사(2800 Autobox plethysmography, Gould electronics)가 시행되어졌다.

폐쇄성 기도 질환자 75명중 기관지 확장제에 대한 가역반응을 보인 환자 50명을 처음 FEV₁(% pred)값에 따라 예측치의 50% 미만은 중증군, 50~64%는 중등중군, 65~79%는 경증군으로 나누었고 기관지 확장 반응의 지표는 FEV₁, FVC, FEF_{25~75%}, Isovolume FEF_{25~75%}, sGaw로 하여, 폐쇄정도에 따른 각 군에서 각각 지표에 대한 가역 반응의 빈도를 조사하였다. 가역성 반응의 유무는 American Thoracic Society에서 정한 기준⁴⁾에 따라 기관지 확장제 흡입 전후의 FEV₁(L) 절대치 변화가 0.2L 이상이고 FEV₁(L) 백분율 변화가 12% 이상일때, FVC(L) 절대치 변화가 0.2L 이상이고 FVC(L) 절대치 변화가 12% 이상일 때, FEF_{25~75%}, (L/s) 백분율 변화가 30% 이상일 때, Isovolume FEF_{25~75%}(L/s) 백분율 변화가 30% 이상일 때, sGaw (cmH₂O/s) 백분율 변화가 40% 이상일 때로 보았다.

그리고 폐쇄성 기도 질환자 75명을 대상으로 FEV₁으로 가역반응을 나타내는 4가지 지표인

absolute=postbronchodilator FEV₁

- prebronchodilator FEV₁

%initial=(postbronchodilator FEV₁

- prebronchodilator FEV₁) × 100% /

Table 2. Basic Respiratory Function in Patients with Reversible Obstructive Airway Disease

	severe	moderate	mild
No.	26	16	8
Age, years	56±12	54±17	53±16
Height, cm	163±8	164±11	164±8
Weight, kg	5±10	58±9	65±10
FEV ₁ , L	1.03±0.27*	1.67±0.52*	2.15±0.39*
FEV ₁ , %pred	37.31±7.73*	58.63±3.84*	75.64±2.86*
FVC, %pred	59.87±11.32	75.67±11.15	82.63±6.54
FEF _{25~75%} , %pred	14.28±7.65*	30.23±9.33*	57.21±20.85*
FEF _{25~75%} , L/s	0.56±0.22*	1.04±0.57*	1.94±0.93*
sGaw, cmH ₂ O/s	0.03±0.01*	0.05±0.01*	0.07±0.03*

Values are mean±standard deviation p<0.05 VS each others. No.: Number of cases

$$\% \text{predicted} = \frac{\text{postbronchodilator FEV}_1 - \text{prebronchodilator FEV}_1}{\text{predicted FEV}_1} \times 100\%$$

$$\% \text{possible} = \frac{\text{postbronchodilator FEV}_1 - \text{prebronchodilator FEV}_1}{(\text{predicted FEV}_1 - \text{prebronchodilator FEV}_1)} \times 100\%$$
 로 구분하여 처음 FEV₁ 값에 대한 의존도와 상관관계를 측정된 FEV₁(L)와 FEV₁, % predicted에서 각각 구하였다.

모든 통계 처리는 SPSS/PC⁺ 4.0으로 하였으며 방법은 분산분석과 회귀분석을 사용하였다.

관찰 성적

가역반응을 보인 대상자들의 특성은 나이, 키 그리고 몸무게는 각 군사이에서 유의한 차이가 없었으나 FEV₁, FEF_{25~75%}, sGaw는 각 군 사이에서 유의한 차이가 있었다(Table 2).

가역반응의 예민도 조사에서 전체적으로 sGaw와 Isovolum FEF_{25~75%}에서 각각 60.0%, 58.0%로 가장 높았고 유량속도의 변화를 이용한 지표중에서는 FVC가 54.0%로 가장 높았다. 중증군에서는 FVC, Isovolum FEF_{25~75%}, sGaw에서 61.5% 였고, 중등증군에서는 Isovolum FEF_{25~75%}와 sGaw에서 56.3% 였으며, 경증군에서는 FEV₁과 sGaw에서 62.5%, FVC와 Iso-

Table 3. Frequency(%) of Bronchodilator Responder in Patients with Reversible Obstructive Airway Disease

	severe	moderate	mild	total
FEV ₁	23.1	31.3	62.5	32.0(50)
FVC	61.5	43.8	50.0	54.0(50)
FEF _{25~75%}	23.1	25.0	25.0	24.0(50)
IsoFEF _{25~75%}	61.5	56.3	50.0	58.0(50)
sGaw	61.5	56.3	62.5	60.0(50)

Values of parenthesis mean total number of cases

Table 4. Correlation Coefficients(r) for Reversibility Indices and Prebronchodilator FEV₁

	prebronchodilator FEV ₁	
	measured value(L)	% predicted
Absolute	0.15	0.06
% initial	-0.22*	-0.28*
% predicted	0.02	0.08
% possible	0.25*	0.39*

* p<0.05

volum FEF_{25~75%}에서는 50.0% 였다(Table 3).

처음 FEV₁ 값에 대한 의존도 조사에서 처음 FEV₁ 값을 측정된 FEV₁ 값(L)로 나타낼 때 처음 FEV₁ 값과 absolute, % initial, % predicted, % possible 각각에서의 상관계수 r은 0.15, -0.22(p<0.05), 0.02, 0.24(p<

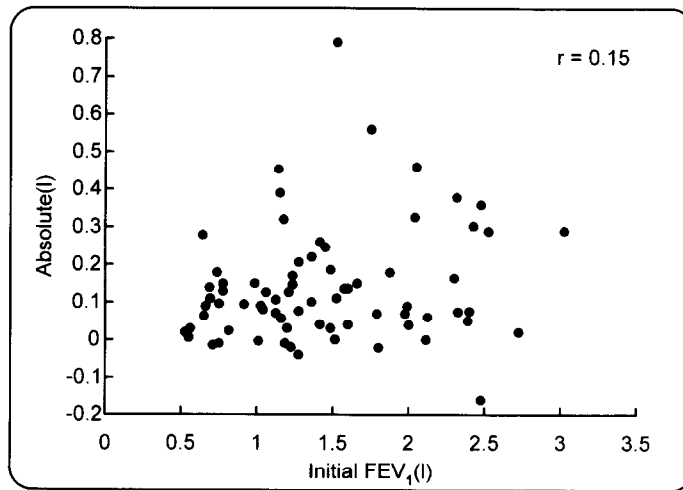


Fig. 1. Correlation between initial FEV₁ and absolute in patients with obstructive airway disease.

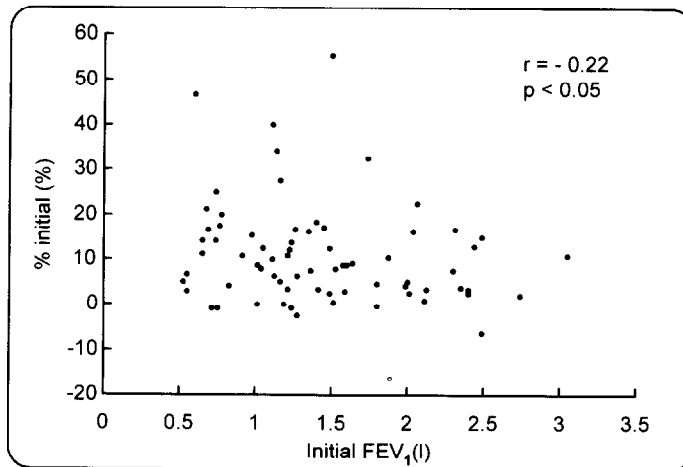


Fig. 2. Correlation between initial FEV₁ and % initial in patients with obstructive airway disease.

0.05)였고, 처음 FEV₁값을 FEV₁%predicted로 나타낼 때 처음 FEV₁값과 absolute, % initial, % predicted, % possible 각각에서의 상관계수 r은 0.06, -0.28(p < 0.05), 0.08, 0.39(p < 0.05) 였다(Table 4, Fig. 1~8).

고 찰

폐쇄성 기도 질환에서 기관지 확장제에 대한 반응의

평가는 기관지 폐쇄의 가역성 반응의 유무에 따라 진단, 치료 그리고 예후 판단에 도움이 된다. 특히 가역적 기도 반응과 비가역적 기도 반응을 구별함으로써 천식과 만성 폐쇄성 폐질환을 분류해 내는데 중요한 역할을 한다. 그러나 기관지 확장제 반응의 결과를 어떻게 표현하고, 또 어떻게 해석하는것이 가장 좋은 방법인가에 관해 공통된 의견의 합의가 이루어 지지 않은 상태이다⁵⁾. 폐쇄성 기도 질환자에서 기관지 확장제에 대한 반

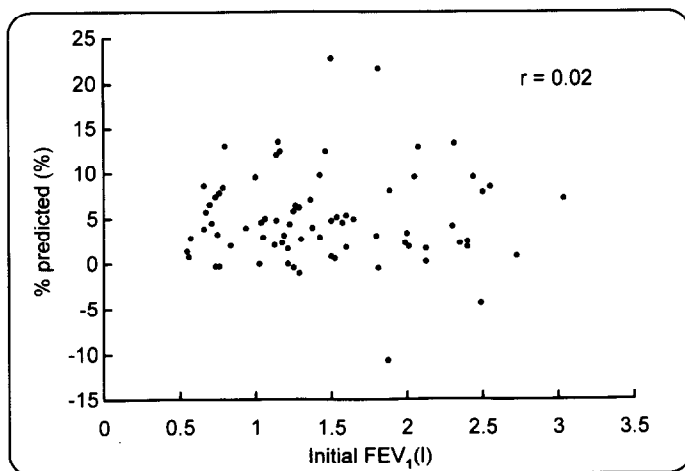


Fig. 3. Correlation between initial FEV₁ and % predicted in patients with obstructive airway disease.

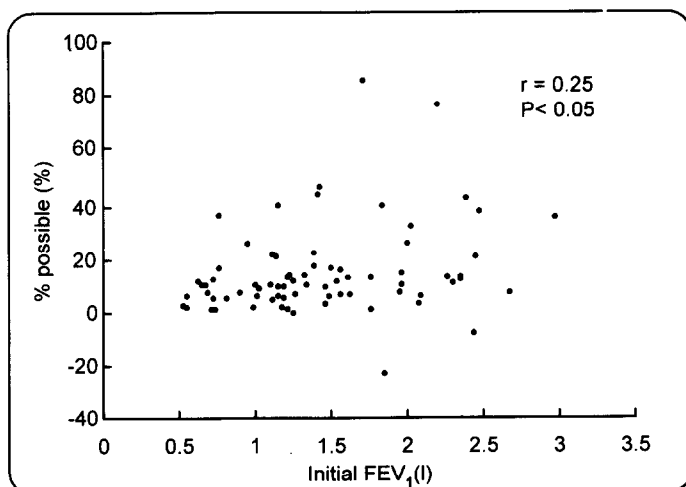


Fig. 4. Correlation between initial FEV₁ and % possible in patients with obstructive airway disease.

응의 평가시 바람직한 평가지표는 기관지 확장 반응을 보다 예민하게 찾아내고 폐쇄 정도에 따라 그 예민도가 일정하여야 되며⁶⁾, 그리고 그 지표는 처음 FEV₁ 값에 크게 좌우되지 않아야 한다.⁷⁾ 이런 관점에서 본 연구는 폐쇄성 기도 질환의 폐쇄 정도에 따라 판정 지표에 대한 그 예민도를 조사하였고, FEV₁으로 가역반응을 나타내는 4가지 지표인 absolute, % initial, % predicted, % possible로 구분하여 처음 FEV₁ 값에 영향을 적게 받

는 지표를 알아내기 위하여 처음 FEV₁에 대한 의존도를 조사하였다.

폐쇄성 기도 질환자에 있어 기관지 확장제 효과 판정 지표로는 FEV₁, FVC, FEF_{25~75%}에서 기관지 확장제 투여 전후의 유량속도의 변화를 측정하는 방법과 폐용적의 변화까지 고려한 Isovolum FEF_{25~75%}, sGaw에서 기관지 확장제 투여 전후의 변화를 측정하는 방법이 있다.

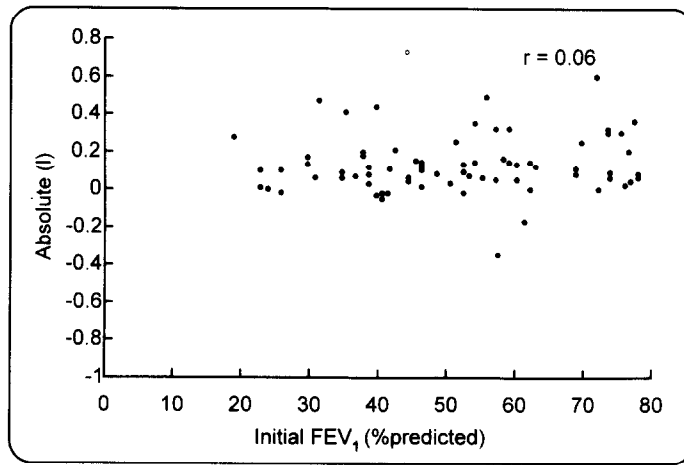


Fig. 5. Correlation between initial FEV₁ and Absolute in patients with obstructive airway disease.

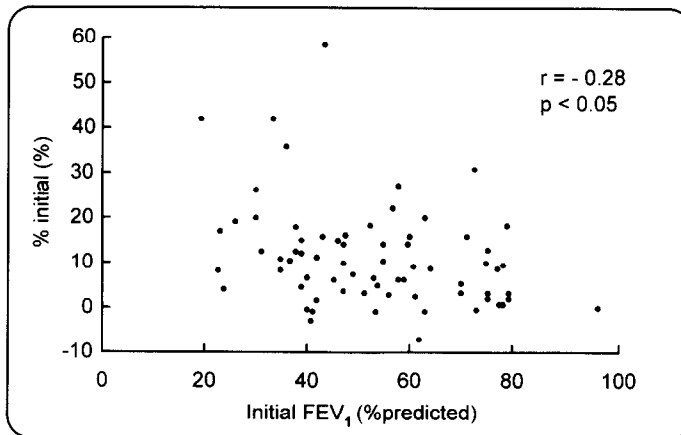


Fig. 6. Correlation between initial FEV₁ and % initial in patients with obstructive airway disease.

기도 전도성(sGaw)은 기도저항(Raw)의 역수를 흉부 가스량으로 나눈 값으로 폐용량, 기관지 운동의 긴장도, 구조적 변화, 기관지내의 점액 등에 의해 영향을 받는다. 폐용량은 기도저항과는 반비례의 관계를 가지는데 이는 tethering effect와 stretch receptor의 작용으로 설명할 수 있다. 기관지 확장제 반응의 정도는 기관지 확장제 투여후의 기관지 직경의 증가로 평가되는데 기도 전도성에서는 기관지 직경의 증가를 직접적으로 반영하므로 기관지 확장에 대한 예민도가 가장 높게 나타난다⁸⁾.

FEF_{25~75%}는 노력에 비의존성이며 노력성 호기량 폐활량계에서 쉽게 계산할 수 있다. 하지만 폐용량에 영향을 받는 지표로서 기관지 확장제 투여후 잔기량의 감소로 절대 폐용량이 낮아짐에 따라 기도내 elastic distension이 낮아져 기관지 확장제 투여전과는 다른 상태에서 비교하게 되어 유량 개선을 과소 평가하게 된다. 그러므로 기관지 확장제 투여전과 후가 같은 전체 폐용량에서 측정했을 때 이를 Isovolum FEF_{25~75%} 또는 Volume-adjusted maximal mid-expiratory flow라고 하고 특히 기도 전도성 만큼이나 예민한 지표로 평가받

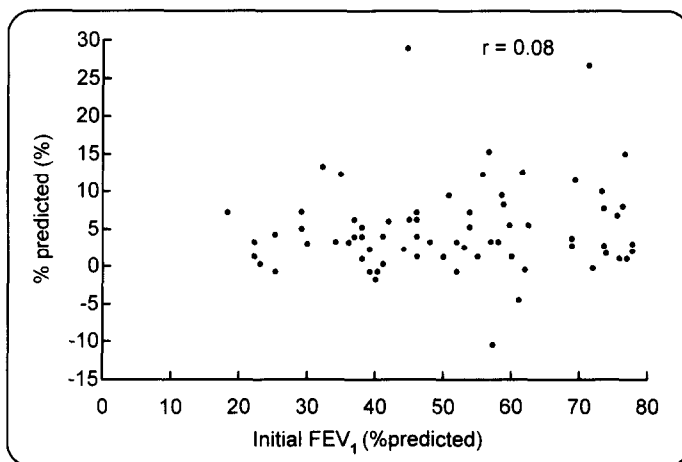


Fig. 7. Correlation between initial FEV_1 and % predicted in patients with obstructive airway disease.

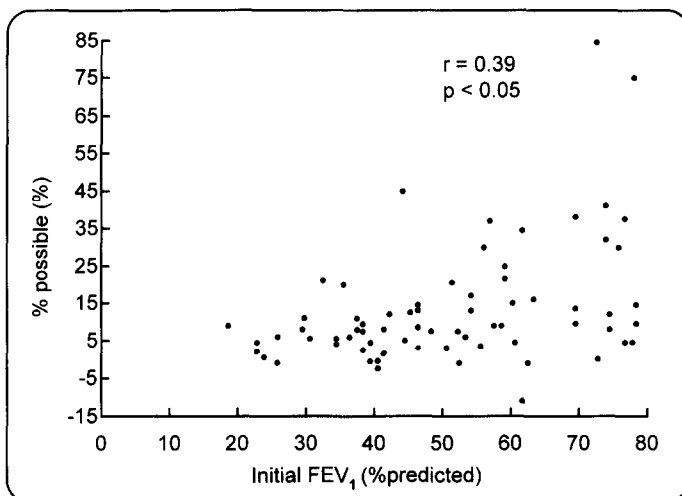


Fig. 8. Correlation between initial FEV_1 and % possible in patients with obstructive airway disease.

고 있다^{9,10)}. 본 연구에서는 $FEF_{25-75\%}$ 에서 반응을 보였던 환자는 전체 환자 중에서 24.0%지만 Isovolumetric $FEF_{25-75\%}$ 에서는 58.0%로 나타났다.

기관지 확장제 투여후 FVC는 증가를 보이는데 FEV_1 은 변화없는 사람이 있는데, 이런 사람에서 3초간 노력성 호기량(forced expiratory volume at 3 second, FEV_3), 6초간 노력성 호기량(forced expiratory volume at 6 second, FEV_6)을 측정하여 증가하면 이는 실제 기

관지가 확장됨으로써 FVC가 증가된 것이며, FEV_3 , FEV_6 의 증가가 없으면 이는 호기 시간이 증가되어 FVC가 증가된 것으로 해석할 수 있다. FVC는 FEV_1 과 거의 비슷한 예민도를 가지면서 FEV_1 과는 상호보완적인 관계를 가지게 된다¹¹⁾. 또 $FEV_1/FVC\%$ 는 기관지 확장 평가 지표로는 도움이 되지 않으며 이것은 기관지 확장제 투여후 FEV_1 과 FVC가 비슷한 정도로 증가하기 때문에 그 비는 변화가 없기 때문이다^{2,12,13)}.

FEV₁은 예민도 측면에서는 sGaw보다 떨어지지만 sGaw의 예민도가 너무 높아서 때로는 기관지 확장제와는 관계없는 기도 확장까지 찾아내므로 현재 기관지 확장 반응 평가의 단일 지표로서 가장 우수한 것으로 인정받고 있다. 즉 FEV₁은 현재 기도 폐쇄 정도를 정확히 측정하며, 또 F value(집단간의 모분산/집단내의 모분산)가 여러지표들중 가장 커서 여러 검사간에 비교 시 다른 지표보다 통계학적으로 의미있는 차이를 보여 주며, 기관지 확장제와는 관계없는 기도 확장과 측정 자체의 실수로부터 기관지 확장제로 인한 기도확장을 구별해 낸다. 또 분산 분석 결과 시행때마다 비슷한 결과를 보이고 있다^{14~16)}.

기관지 가역반응의 예민도는 유량속도의 변화를 측정 한 지표(FEV₁, FVC, FEF_{25~75%})보다는 폐용적의 변화를 고려한 지표(sGaw, IsovolumeFEF_{25~75%})에서 더 높은 것으로 알려져 왔다^{2,12,17)}. 이는 FEV₁보다 sGaw에서 기관지직경의 증가를 더욱 직접적으로 반영하기 때문이다. 기관지 확장제 투여후 기관지 직경이 증가된 만큼 예상되어지던 FEV₁의 증가는 일어나지 않게 되는데 이는 기관지 확장제가 기관지 평활근 긴장을 감소 시킴으로써 기관지 직경을 증가시킬 뿐 아니라 기도의 collapsability를 증가시킴으로 노력성 호기동안 유량증가에 제한을 받기 때문이다⁷⁾. 그리고 유량속도의 변화를 측정한 지표중에서는 FEF_{25~75%}가 가장 높은 것으로 알려져 왔다. 하지만 본 연구에서는 FVC가 54.0%로 가장 높았으며, 이는 FEV₃, FEV₆를 측정하지 않아서 확실하지 않지만 폐기능 검사 시행 당시 호기시간이 증가되었고, 또 급성 가역 반응이기 때문에 FVC가 증가된 것으로 생각된다.

일반적으로 기관지 확장제 반응의 지표로, 기관지 확장제 투여 전후 FEV₁ 절대치의 변화를 백분율로 표시하는 방법을 흔히 이용해 왔으나, 이는 FEV₁ 값의 작은 절대치의 변화가, 처음 FEV₁값이 낮은 환자에서는 큰 백분율치의 변화를 보이므로 폐기능이 나쁜 환자일수록 더 큰 가역성을 나타내는 단점이 있다¹⁸⁾. 그래서 반응할 수 있는 능력이 포함된 지표인 % possible 까지 포함시켜 4가지 지표인 absolute, % initial, % predicted, % possible 각각에서 처음 FEV₁값에 가장 의존성이 적은 지표를 조사한 결과 % predicted인 것으로

밝혀졌다. 그리고 % possible과 % initial의 지표에서는 처음 FEV₁값과 상관관계를 가지고 있었다. 이는 Postma 등¹⁹⁾이 시행한 연구 결과와는 상반된 것으로 그 이유는 대상환자들의 기도 폐쇄 정도의 차이 때문으로 생각되며, Postma의 연구에서 환자들은 기도 폐쇄의 정도가 비슷했으며(FEV₁ 1.2~2.5L), 본 연구에서는 기도 폐쇄의 정도 범위가 넓었다(FEV₁ 0.5~3.0L). 처음 FEV₁값과 각 지표 사이의 상관관계는 기도 폐쇄의 정도, 진단명, 성별, 나이 등 선택한 연구 대상군에 따라 달라진다. 어떤 연구에서 사용되어 져야 하는 기관지 확장제 반응 평가 지표는 연구 목적에 맞게 합당한 것을 선택하여야 한다. 그런 의미에서 여러가지 연구 결과들간의 비교를 쉽게 하려면 처음 FEV₁ 값에 의존성이 없는 지표를 사용하여야 한다. 일반적으로 다양한 변수에 의존성이 없는 지표가 가장 적당한 것으로 생각된다.

본 연구에서는, 기관지 확장제 반응 평가 지표는 기관지 확장 반응에 대한 예민도가 높을수록 좋다고 판단되어 가역반응을 나타내는 5가지 지표들의 예민도를 조사한 결과 폐용적의 변화를 고려한 지표들의 예민도가 처음 폐쇄정도와 상관없이 높았으며, 또 기관지 확장제 반응 평가 지표는 처음 FEV₁값에 의존도가 낮고 상관관계가 없을 수록 좋다는 가정하에 FEV₁으로 가역반응을 나타내는 4가지 지표들과 처음 FEV₁값 사이의 의존도와 상관관계를 조사한 결과 처음 FEV₁ 값에 의존도가 가장 낮은 지표는 % predicted 였고, 처음 FEV₁값과 상관관계를 가지는 지표는 % initial과 % possible 이었다.

요 약

연구목적: 폐쇄성 기도 질환자에서 기관지 확장제에 대한 반응의 평가는 그 반응의 가역성 유무에 따라 진단, 치료 그리고 예후 판단에 도움이 된다. 기관지 확장제 반응 지표는 폐쇄성 기도 질환자에서 기관지 확장 반응을 보다 예민하게 찾아낼 수 있어야 하고 폐쇄 정도에 따라 그 예민도가 일정하여야 하며, 그리고 처음 FEV₁값에 크게 좌우되지 않아야 폐쇄성 기도 질환자에서 효과적으로 기관지 확장제 반응을 평가할 수 있다.

방법: 영남대학교 의과대학 부속병원 내과를 내원하여 폐쇄성 기도질환자로 진단받은 환자 75명을 대상으로 하여 fenoterol 흡입전과 흡입후 10분에 각각 폐기능 검사(2800 Autobox plethysmograph Gould electronics)를 시행하였으며, 이들 중 가역 반응을 보인 환자들을 처음 FEV₁(% pred)값에 따라 중증군, 중등증군, 경증군으로 나누어, American Thoracic Society에서 정한 가역성반응의 기준에 따라 기관지 가역 반응을 나타내는 5가지 지표(FEV₁, FVC, FEF_{25~75%}, Isovolum FEF_{25~75%}, sGaw)들에서 그 예민도를 조사하였고 그리고 폐쇄성 기도 질환자 75명에서 FEV₁으로 가역반응을 나타내는 4가지 지표인 absolute, % initial, % predicted, % possible으로 구분하여 처음 FEV₁값에 대한 의존도를 조사하였다.

결과: 가역 반응의 예민도 조사에서 전체적으로 Isovolum FEF_{25~75%}와 sGaw에서 58.0%, 60.0%로 가장 높았고 유량속도의 변화를 이용한 지표 중에서는 FVC가 54.0%로 가장 높았다. 중증군에서는 FVC, Isovolum FEF_{25~75%}, sGaw에서 61.5% 였고, 중등증군에서는 Isovolum FEF_{25~75%}와 sGaw에서 각각 56.3% 였으며 경증군에서는 FEV₁과 sGaw에서 62.5% 그리고 Isovolum FEF_{25~75%}와 FVC에서 50.0%였다. 처음 FEV₁값에 대한 의존도 조사에서는 처음 FEV₁값을 측정된 FEV₁값(L)로 나타낼 때 처음 FEV₁값과 absolute, % initial, % predicted, % possible 각각에서의 상관계수 r은 0.15, -0.22(p<0.05), 0.02, 0.24(p<0.05)였으며, 처음 FEV₁값을 FEV₁, % predicted로 나타낼 때 처음 FEV₁값과 absolute, % initial, % predicted, % possible 각각에서의 상관계수 r은 0.06, -0.28(p<0.05), 0.08, 0.39(p<0.05) 였다.

결론: 이상의 결과에서 폐쇄성 기도 질환에서 기관지 확장반응의 가역성을 나타내는 5가지 판정 지표들 중 처음 폐쇄정도와 관계없이 폐용적의 변화를 고려한 지표(Isovolum FEF_{25~75%}, sGaw)들에서 가역반응의 예민도가 높았으며, FEV₁으로 가역반응을 나타내는 4가지 지표중에서 처음 FEV₁값에 의존도가 가장 낮은 지표는 % predicted 였고, 처음 FEV₁값과 상관관계를 가지는 지표는 % initial과 % possible 이었다.

참 고 문 헌

- 1) Smith HR, Irvin CC, Cherniack RM: The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest* 101:1577, 1992
- 2) Light RW, Conrad SA, George RE: The one best test for evaluating the effects of bronchodilator therapy *Chest* 72:512, 1977
- 3) Weir DC, Burge PS: Measure of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: Relation to airway calibre. *Thorax* 46:43, 1991
- 4) American Thoracic Society: Lung function testing: selection reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 144:1202, 1991
- 5) Elliason O, Degraff AC: The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis* 132:858, 1985
- 6) Skinner C, Palmer KN: Changers in specific airways conductance and forced expiratory volume in one second after a bronchodilator in normal subjects and patients with airways obstruction. *Thorax* 29: 574, 1974
- 7) Brand PL, Quanjer PH, Postma DS: Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 47:429, 1992
- 8) Shim C: Response to bronchodilator. *Clin Chest Med* 10:155, 1989
- 9) Boggs PB, Bhat KD, Vekovirus WA, Debo MS: The clinical significance of volume-adjusted maximal mid-expiratory flow(Isovolum FEF_{25~75%}) in assesing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Annals of allergy* 48:139, 1982
- 10) Cockcroft DW, Berscheid BA: Volume adjustment of maximal mid-expiratory flow. *Chest* 78:

595, 1980

- 11) Girard WM, Light RW: Should the FVC be considered in evaluating response to bronchodilator. *Chest* **84**:87, 1983
- 12) Colien AA, Hale FC: Comparative effects of isoproterenol aerosol on airway resistance in obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*: **249**:309, 1965
- 13) Stein M, Tanabe G, Rege V, et al: Evaluation of spirometric methods used to assess abnormalities in airway resistance. *Am Rev Resp Dis* **93**:257, 1966
- 14) Watanabe S, Renzetti AD Jr, Begin R, et al: Airway responsiveness to a bronchodilator aerosol. *Am Rev Resp Dis* **109**:530, 1974
- 15) Lloyd TC, Wright GW: Evaluation of methods used in detecting changes in airways resistance in man. *Am Rev Resp Dis* **87**:529, 1963
- 16) Astin TW: Reversibility of airways obstruction in chronic bronchitis. *Clin Sci* **42**:725, 1972
- 17) Popa VT, Werner P: Dose-related dilatation of airways after inhalation of metaproterenol sulfate. *Chest* **70**:205, 1976
- 18) Tweeddale PM, Alexander F, Mchardy GJR: Short term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* **42**:487, 1987
- 19) Postma DS, De vries K, Koeter GH, Sluiter HJ: Independent influence of reversibility of airflow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long term of lung function in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* **134**:276, 1986