

□ 원 저 □

기관지 천식을 의심하는 성인환자에서 등탄산 찬공기 과호흡의 진단적 유용성

인하대학교 의과대학 내과학교실

조재화, 류정선, 이지영, 박승민, 이홍렬, 조철호

= Abstract =

The Diagnostic Value of Isocapnic Hyperventilation of Cold Air in Adults with Suspected Asthma

Jae Hwa Cho, M.D., Jeong Seon Ryu, M.D., Ji Young Lee, M.D.,
Seung Min Kwak, M.D., Hong Lyeol Lee, M.D., Chul Ho Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Background : Asthmatic patients frequently suffer cold-weather-associated respiratory symptoms. The sensitivity, specificity, accuracy and diagnostic value of isocapnic hyperventilation of cold air(IHCA) using a multistep method was investigated in patients suspected to have asthma.

Method : One hundred and 29 adult patients who had an IHCA performed between July 1999 and December 2000, had an methacholine bronchoprovocation test because of a clinical suspicion of asthma.

Results : According to strict criteria, 50 were defined as asthmatics and 79 as symptomatic nonasthmatics. There were no differences in age, sex and smoking state between the asthmatic and symptomatic nonasthmatic groups. There was a significant decrease in the percentage reduction in the forced expiratory volume in 1 second(FEV₁) after the IHCA between the asthmatics($-10.0 \pm 6.8\%$) and the symptomatic nonasthmatics($-2.3 \pm 2.5\%$). The factors associated with a reactivity to IHCA were FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅/FVC and FEV₁(% of predicted). The accuracy was highest using a 7% fall in FEV₁; the sensitivity was 76% and the specificity 96%.

Conclusion : IHCA is a specific, although not a sensitive, test for diagnosing asthma in adult patients. Further-

이 논문은 2000학년도 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었음.(INHA-21109)

Address for correspondence :

Jae Hwa Cho, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inha University
3-Ga, Shinheung-Dong, Jung-Gu, Incheon, Korea

Phone : 032-890-3490 Fax : 032-882-6578 E-mail : jaehwa.cho@inha.ac.kr

more, the diagnostic cut-off value of the different methods of IHCA need to be determined. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 232-239)

Key words : Bronchial asthma, Cold air challenge.

서 론

등탄산 찬공기 과호흡(isocapnic hyperventilation of cold air, 이하 IHCA)은 1980년대 초 기관지천식의 유발검사로 소개된 이후 운동 유발성 천식과 같은 기전으로, 안전하고 생리적인 검사방법으로 생각되었다^{1,2}. 그러나 IHCA에 대한 기관지 수축반응은 운동에 대한 반응만큼 진단적인 유용성이 명확하지 않았다.

기관지 천식 진단에서 IHCA의 민감도와 특이도는 정상인이거나 천식 환자를 대상으로 여러 연구를 통해 보고되었다^{1,3-8}. 그러나 임상에서 증상없이 내원하는 경우는 매우 드물다. 찬공기 또는 찬음식에 유발되는 기침이나 호흡기계 증상으로 내원하는 경우가 흔하다. 천식이 의심되는 환자들을 대상으로 한 연구는 많지 않으며 민감도와 특이도를 조사한 경우도 적다⁹⁻¹¹. IHCA는 그 방법이 아직 표준화되지 않았고 주로 소아에서는 일회 과호흡법을 사용하고 있으나 다단계 과호흡법을 사용하기도 하는 등 연구마다 조금씩 다른 방법을 사용한다.

이에 본 연구에서는 다단계 등탄산 찬공기 과호흡법을 이용하여 천식이 의심되는 성인을 대상으로 IHCA의 진단적 민감도 및 특이도 등을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 1999년 7월부터 2000년 12월까지 기침, 호흡곤란 등으로 천식이 의심되어 인하대학교 부속병원 호흡기 내과에 내원한 성인을 대상으로 하였다. 모두에서 기관지확장제 투여 전 후의 폐활량측정, 메타

콜린 기관지유발검사 그리고 등탄산 찬공기 과호흡 등을 시행하였고, 대한 결핵 및 호흡기학회와 미국 흉부학회 기준에 의하여 천식여부를 진단하였다^{12,13}.

내원한 총 142명 중 FEV₁이 1.5 L 미만이거나, IHCA를 기술적으로 시행하지 못하거나, 1개월 이전에 경구용 또는 흡입용 부신피질호르몬제를 복용하거나, IHCA검사 6시간 전에 흡입용 또는 경구용 베타2 작용제를 복용한 13명을 제외하고 129명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 메타콜린 기관지유발검사

Chai 등의 방법으로 메타콜린을 0.0625 mg/ml부터 2배수로 증량하여 25 mg/ml의 농도까지 각각 흡입한 5분 후 폐활량을 측정하였다¹⁴. FEV₁이 기저치 보다 20%이상 감소하거나 마지막 농도까지 흡입한 후 검사를 종료하였다. 기관지 과민성은 FEV₁이 20% 감소한 농도인 PC₂₀으로 표시하였다.

2) 등탄산 찬공기 과호흡

검사 전 항상 약물복용여부를 확인하였고 베타작용제를 사용한 경우는 마지막 약물투여시간을 고려하여 시행하였다. IHCA 시행전 적어도 3회 이상 적절한 호기 기류양 곡선을 시행하였고 1085DX system(Medical Graphics Corporation, MN, USA)을 이용하여 폐활량을 측정하였다. 열교환기는 독일 Erich Jaeger사의 Jaeger RHES 모델을 사용하여 시행하였고, 흡기 온도는 -15℃ 내외로 조정하였다. 등탄산 호흡을 위해 흡기에 이산화탄소를 목표 분시환기량에 0.05를 곱한 기류로 공급하여 주었다. 흡입된 찬공기의 양은 5, 15, 30, 60 L/min 그리고 최대 수의환기

Table 1. Basic characteristics of the asthmatics and symptomatic nonasthmatics.

Parameters	Asthmatics (n=50)	SNA (n=79)
Age (year) [†]	39 ± 17	42 ± 13
Sex(Male/Female) [†]	29/21	34/45
Smoker [†]	20%	13%
FEV ₁ (% predicted) [‡]	87.1 ± 10.5	96.7 ± 16.3
FVC (% predicted) [‡]	94.7 ± 10.9	99.3 ± 12.3
FEF ₂₅₋₇₅ /FVC [‡]	0.69 ± 0.29	0.91 ± 0.30
FEV ₁ /FVC [‡]	77.6 ± 6.7	82.8 ± 7.0

Values are expressed mean and standard deviation.

SNA : symptomatic nonasthmatics; IHCA: isocapnic hyperventilation of cold air

[†]: not significant, [‡]: p<0.05

량까지 조절하였다. 최대 수의환기량은 기저치의 FEV₁에 25를 곱한 것으로 계산하였고 최대 수의 환기량이 60 L/min보다 적을 경우에는 60 L/min까지 시행하였다. 일회 호흡량과 횟수를 조절하여 분시환기량을 조절하였고 3분간 호흡한 후 1분에 측정하고 이후 2분 간격으로 폐활량을 측정하였고 FEV₁이 감소하여 최소치까지 측정하였다. 일단 FEV₁이 호전되기 시작하면 다시 증가된 분당 환기량으로 찬 공기흡입을 시행하였다. 검사는 검사 후 FEV₁이 기저치 보다 20% 이상 감소하거나 최대환기량까지 도달한 경우에 종료하였다. 기저치 FEV₁에 대한 최대 FEV₁ 감소 백분율로 반응을 표시하였다.

3. 통계적 분석

각 자료는 평균과 표준편차로 표시하였고, 통계프로그램은 SPSS version 10.0(윈도우용)을 이용하였다. 각 군의 비교는 Chi square test 또는 Mann-Whitney U test 그리고 각 변수간의 상호관계는 Pearson's correlation과 linear regression test를 이용하였다. P<0.05 인 경우에 통계적으로 유의수준으로 하였다.

각기 다른 결정치로 각 군을 구분하는 민감도, 특이도 그리고 정확도를 구하였다.

결 과

대상 129명 중 50명은 천식으로 진단되었고 79명은 증상 대조군이었다. 증상 대조군은 일과적인 기침 또는 상세불명의 호흡곤란이었고 만성폐쇄성질환은 없었다. 대상군의 기초자료는 Table 1과 같다. 두 군간 나이, 남녀 비, 흡연여부는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. FEV₁과 FVC는 평균치는 정상 범주였으나 천식군이 증상 대조군보다 통계적으로 낮았다(p<0.05). IHCA에 대한 FEV₁ 감소는 천식 환자군(-10.0 ± 6.8%)에서 증상 대조군(-2.3 ± 2.5%)보다 유의하게 낮았다(p<0.01, Fig. 1).

IHCA의 FEV₁ 감소반응과 연관된 인자들은 FEV₁/FVC (r=0.36, p<0.05), FEF₂₅₋₇₅/FVC (r=0.33, p<0.05), FEF₂₅₋₇₅ (r=0.32, p<0.05), 검사 전 FEV₁ 정상 예측치의 백분율(r=0.28, p<0.05)이었다. 나이, 흡연과는 통계적 유의성이 없었다.

각기 다른 결정치로 구해본 IHCA에 대한 FEV₁ 감소반응의 민감도, 특이도 그리고 정확도는 Table 2와 같다. 가장 정확도가 높은 결정치는 7%의 FEV₁ 감소로 나타났다.

다른 여러 결정치로 위양성(1-특이도)과 민감도를 이용하여 receiver operator characteristic curve (ROC)를 구하였다(Fig. 2). ROC를 이용하여 정한

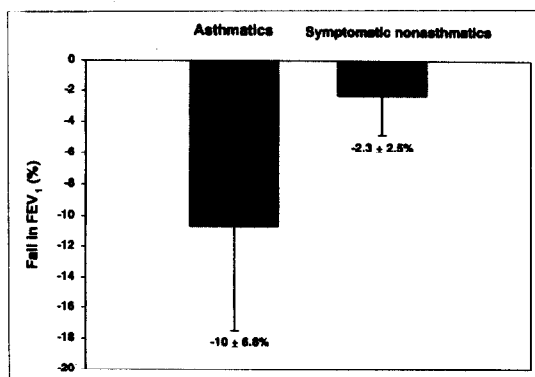


Fig. 1. The falls in FEV₁ during isocapnic hyperventilation of cold air in asthmatics(n=50) and symptomatic nonasthmatics(n=79). P value was less than 0.01 between the these groups. Values were expressed mean and standard deviation.

결정치는 5%의 FEV₁ 감소이었다.

다단계 찬공기 과호흡법과 메타콜린 기관지유발검사에서 log PC₂₀ 메타콜린은 FEV₁의 감소 백분율과 상관관계를 보였다($r=0.27$, $p<0.01$, Fig. 3).

고 찰

근래 천식이 전 세계적으로 증가하는 추세에 있으며 유전적인 원인보다는 환경의 변화로 인한 것으로 생각되고있다. 국내에서는 최근 천식연구회와 보건사회연구원에서 성인에 대해 설문조사 방법으로 조사한 결과 천식양증상의 빈도는 15-20% 이었고 천식의 빈도는 3.9%로 보고하였다¹⁵. 이처럼 천식양증상으로 내원하는 환자에서 천식을 진단하기 위해 폐기능검사, 메타콜린 기관지유발검사 등을 시행하지만 진단의 gold standard는 없는 실정으로 결핵 및 호흡기학회와 미국 흉부학회에서 제시한 지침을 따르고 있다^{12,13}.

찬공기 과호흡 검사는 두가지 방법으로 시행할 수 있다. 일부 소아과그룹에서는 한번의 찬공기를 과호흡으로 흡입하고 폐기능의 변화를 관찰하고 다른 그룹에서는 본 연구에서와 같이 여러단계로 찬공기 과호흡을

증가시키면서 폐기능의 변화를 관찰한다^{1,3-12}. 찬공기 과호흡 검사법의 표준화는 아직 이루어지지 않은 상태이나 여러 연구를 종합해보면 일회 과호흡법에서 흡입 공기의 온도는 -10~-25℃ 정도이고 상대습도는 대개 1% 미만이며 3분에서 6분 정도를 흡입하고 목표 환기량은 FEV₁의 30-35배, 18-20 L/min 또는 최대 수의환기량의 70% 등 각 연구마다 서로 다른 방법으로 시행하였다^{1,6-10}. 다단계 과호흡법도 흡입 공기 온도는 -10~-20℃, 각 단계별로 3-4분간 흡입하고 목표 환기량은 최대 수의환기량의 20, 40, 60, 80% 또는 5, 10, 15, 30 L/min 등으로 각각 연구마다 다른 방법을 이용하였다^{3,5}. 본 연구에서는 다단계 과호흡법으로 흡기온도는 -15℃, 각 단계마다 3분간 흡입하고 목표 환기량은 5, 15, 30, 60 L/min 마지막으로 최대 수의 환기량까지 시행하였다.

찬공기 과호흡 검사도 검사 전 FEV₁ 이 1.5 L 미만 또는 정상 예측치의 70%미만인 경우, 반복 폐활량검사에서 동일한 결과를 얻을 수 없을 때는 시행하지 않으며 베타2 길항제와 항콜린제의 흡입제는 적어도 12시간 이상, 크로몰린과 부신피질호르몬은 적어도 48시간 이상, 흡연과 카페인 섭취는 적어도 6시간 이상 그리고 운동과 찬공기 노출은 적어도 2시간 이상 지나서 검사를 하는 것이 좋다¹⁴.

다단계 찬공기 과호흡에 대한 반응과 히스타민 또는 메타콜린에 대한 반응의 비교는 여러 연구에서 상대적으로 밀접한 관계가 있음이 알려졌다^{3,5,10}. 일회 과호흡법과 히스타민 또는 메타콜린에 대한 반응의 비교는 밀접한 관련이 있다는 보고도 있고 약하거나 거의 없다는 보고도 있다^{10,16}. 본 연구에서도 log PC₂₀ 메타콜린은 FEV₁의 감소 백분율과 약한 상관관계를 보였다($r=0.27$, $p<0.01$). 물론 일회 과호흡법과의 비교 검사를 시행하지 않았기 때문에 일회 과호흡법과 메타콜린 기관지유발검사와의 상관관계를 알 수는 없었다. 약한 상관관계의 원인으로는 기관지 과민성을 유발하는 자극과 작용기전이 차이가 있다는 것을 들 수 있다. Grubbe 등은 천식 환자에서 furosemide를 흡입한 후 찬공기 과호흡의 기관지 수축이 억제되었으나

Table 2. The sensitivity, specificity and accuracy of IHCA using various cutoff values.

Cutoff value (% fall in FEV ₁)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
4.0	85.2	85.3	85.3
5.0	79.6	89.3	85.3
6.0	79.6	92.0	86.8
7.0	75.9	96.0	87.6
8.0	68.5	96.0	84.5
9.0	51.9	96.0	77.5
10.0	42.6	98.7	75.2
11.0	29.6	100.0	70.5
12.0	18.5	100.0	65.9
13.0	16.7	100.0	65.1

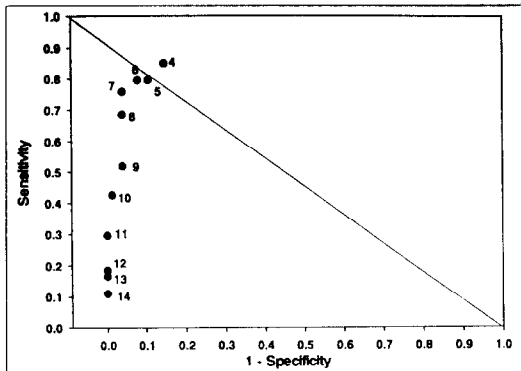


Fig. 2. Receiver operator curve for different cutoff values(% fall in FEV₁) of isocapnic hyperventilation of cold air.

메타콜린 기관자유발검사는 억제되지 않음을 보고하였다¹⁷. 일회 과호흡과 다단계 과호흡간의 반응 비교에서 밀접한 상관관계를 보고하여 소아과 영역에서는 과정이 복잡하지 않는 일회 과호흡법을 사용하는 것이 편리할 것으로 생각된다¹⁸.

기관지 과민성은 연구마다 차이는 있지만 대개 일회 과호흡법에서는 FEV₁ 감소 백분율이 9-10% 이상인 경우로 하였고, 다단계 과호흡법에서는 FEV₁ 감소 백분율이 10% 이상이거나 FEV₁ 감소 백분율이 10%가 되는 환기량으로 표시하였다^{1, 3-10}. 검사결과에서

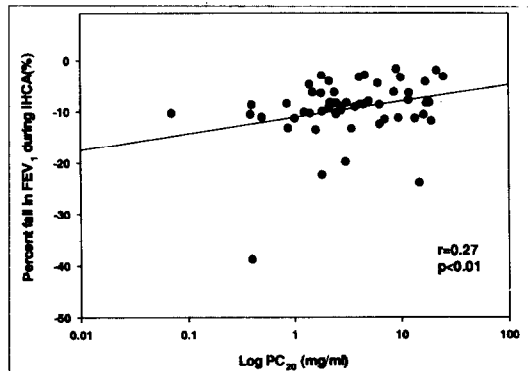


Fig. 3. The correlation of percent fall in FEV₁ during isocapnic hyperventilation of cold air with log PC₂₀(methacholine)(n=53). PC₂₀:provocation concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second.

이상을 결정하는 수치를 정하는 것이 중요한데 결정치를 높이면 특이도는 증가하지만 민감도는 떨어지는 결과를 얻는다. 저자 등은 검사결과를 FEV₁ 감소 백분율로 표시하였고, 각각의 결정치를 이용하여 구한 ROC에서는 5%를 기준으로 제시하였지만 가장 높은 정확도를 나타내는 것은 7%의 FEV₁ 감소였다. 증상 대조군에서는 찬공기 과호흡에서 FEV₁이 7% 이상 감소한 경우가 3예 있었으나 10%이상

감소한 경우는 없었고 3예 모두 기저 FEV_1 이 정상 예측치의 70-75% 사이에 해당하여 기저 FEV_1 이 정상 예측치의 80% 이상인 경우에서 7% 이상 감소한 경우는 한 예도 없었다. 폐활량검사서 FEV_1 는 4% 정도는 반복되는 검사 중에서 변동이 일어날 수 있고, 폐쇄성 기도 질환이 있는 경우는 약 8% 정도의 변동이 있을 수 있다¹⁹. Koskela 등은 ROC 결과는 4%를 나타냈지만 가장 높은 정확도를 갖는 FEV_1 감소를 9%를 결정치로 하였다¹¹. 찬공기 과호흡법은 일반적으로 천식 진단에서 선별검사로 사용되지 않고 확진검사로 사용되기 때문에 높은 특이도가 요구된다.

다단계 찬공기 과호흡법은 본 연구결과에서도 천식이 의심되는 환자에서 선별검사로 유용하지 않다. 찬공기 과호흡법에 반응하는 경우에 연관되는 인자로는 본 연구에서는 FEV_1/FVC , $FEF_{25-75\%}/FVC$ 등 기저 기관지 폐쇄정도를 반영하는 인자에서만 연관성이 있었으나, 다른 연구에서는 나이가 젊을수록 반응과 관련이 있으며 찬공기와 관련된 증상 그리고 기저 기관지 폐쇄정도와 연관성이 있었다^{9,11}. 그러나 젊은 나이와 연관성이 높은 이유는 정확히 설명할 수는 없으며 건강한 사람을 대상으로 많은 연령층에서 검사를 시행하여야 실제로 젊은 나이와 연관성이 있는지 여부를 확인할 수 있겠다. $FEF_{25-75\%}/FVC$ 는 상대적인 기도크기를 나타내는 지표로 중년 이상의 남자에서 메타콜린 기도과민성과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다²⁰.

본 연구에서는 천식을 의심하는 기침 또는 호흡곤란 등을 호소하는 환자들을 대상으로 찬공기 과호흡법을 시행하였기에 대조군이 증상 있는 비천식군인 것이 문제가 될 수 있으나, 임상에서는 정상으로 추정되는 경우에는 천식유발검사를 시행하지 않기 때문에 실제 상황과 비슷한 조건에서 연구를 진행한 것이다.

결론적으로 다단계 찬공기 과호흡법은 성인 천식의 진단에서 선별검사로 적합하지 않으며 특이검사로 사용되어야 할 것이며 찬공기 과호흡법에 대한 방법 및 결정치에 대한 연구가 필요하다.

요 약

연구 배경 :

기관지 천식에서 찬 공기와 연관된 기침 및 호흡기계 증상유발은 흔히 관찰된다. 임상에서 천식이 의심되는 환자를 대상으로 다단계 등탄산 찬공기 과호흡법(isocapnic hyperventilation of cold air, 이하 IHCA)의 민감도, 특이도 및 정확도를 구하고 진단적 유용성에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법 :

1999년 7월부터 2000년 12월까지 전향적으로 인하대학교 의과대학 부속병원에 내원한 임상적으로 천식을 의심하는 환자에서 폐기능검사, 기관지유발검사와 IHCA를 시행하였다.

결 과 :

기관지 천식환자는 50예, 증상 대조군이 79예이었고 양 군간 남녀 비, 나이, 흡연의 차이는 없었다($p > 0.05$). 검사 전 FEV_1 과 FVC 에서 정상 범주였으나 천식군이 증상 대조군보다 통계적으로 낮았다($p < 0.05$). IHCA에 대한 FEV_1 감소는 천식 환자군($-10.0 \pm 6.8\%$)에서 증상 대조군($-2.3 \pm 2.5\%$)보다 유의하게 낮았다($p < 0.01$). IHCA의 FEV_1 감소반응과 연관된 인자들은 FEV_1/FVC ($r = 0.36$, $p < 0.05$), $FEF_{25-75\%}/FVC$ ($r = 0.33$, $p < 0.05$), $FEF_{25-75\%}$ ($r = 0.32$, $p < 0.05$), 검사 전 FEV_1 정상 예측치의 백분율($r = 0.28$, $p < 0.05$)이었다. IHCA 후 감소한 FEV_1 백분율 6%, 7%, 8%, 9%, 10%로 계산한 민감도는 각각 80%, 76%, 69%, 52%, 43%이었고, 특이도는 각각 92%, 96%, 96%, 96%, 99%이었으며, 정확도는 각각 87%, 88%, 85%, 78%, 71%이었다.

결 론 :

다단계 등탄산 찬공기 과호흡법은 천식환자에서 민감도는 낮으나 높은 특이도를 갖으므로 선별검사보다는 특이검사로 이용하여야 하고, 검사 방법에 대한 기준과 그 방법에 따른 결정치에 대해 연구가 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Breslin FJ, Jaeger JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:621-8.
2. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1362-7.
3. Heaton RW, Henderson AF, Costello JF. Cold air as a bronchial provocation technique. Reproducibility and comparison with histamine and methacholine inhalation. *Chest* 1984;86:810-4.
4. Tal A, Pasterkamp H, Serrette C, Leahy F, Chernick V. Response to cold air hyperventilation in normal and in asthmatic children. *J Pediatrics* 1984;104:516-21.
5. Tessier P, Ghezzi H, L'Archeveque J, Cartier A, Malo J. Shape of the dose-response curve to cold air inhalation in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1418-23.
6. Reisman J, Mappa L, de Benedictis F, McLaughlin J, Levison H. Cold air challenge in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:251-4.
7. Zach M, Polgar G, Kump H, Kroisel P. Cold air challenge of airway hyperreactivity in children; Practical application and theoretical aspects. *Pediatr Res* 1984;18:469-78.
8. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR, Howard RS. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 1992;102:347-55.
9. Nicolai T, Mutius EV, Reitmeir P, Wjst M. Reactivity to cold-air hyperventilation in normal and in asthmatic children in a survey of 5679 school-children in southern Bavaria. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:565-72.
10. Filuk RB, Serrette C, Anthonisen NR. Comparison of responses to methacholine and cold air in patients suspected of having asthma. *Chest* 1989; 95:948-52.
11. Koskela HO, Rasanen SH, Tukiainen HO. The diagnostic value of cold air hyperventilation in adults with suspected asthma. *Respir Med* 1997; 91:470-8.
12. 대한 결핵 및 호흡기학회. COPD 및 천식 진료지침 ; 2000
13. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am Rev Resp Crit Care Med* 1987;158:23-7.
14. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
15. 천식연구회, 보건사회연구원. 한국인 성인에서 천식양증상의 빈도. *대한내과학회지* 2001;60:196-205
16. Aquilina AT. Comparison of airway reactivity induced by histamine, methacholine, and isocapnic hyperventilation in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1983;38:766-70.
17. Grubbe RE, Hopp R, Dave NK, Brennan B, Bewtra A, Townley R. Effect of inhaled furosemide on the bronchial response to methacholine and cold-air hyperventilation challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:881-4.
18. Modl M, Eber E, Steinbrugger B, Weinhandl E, Zach MS. Comparing methods for assessing bronchial responsiveness in children: single step cold air challenge, multiple step cold air challenge, and histamine provocation. *Eur Respir J* 1995;8:1742

-7.

pp.15-51.

19. Miller A. Spirometry and maximum expiratory flow volume curves. In Miller A, ed. Pulmonary Function Tests in Clinical and Occupational Lung Disease. Orlando : Grune & Stratton, Inc., 1986:

20. Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST. The FEF_{25-75}/FVC ratio is associated with methacholine airway responsiveness : the Normative Aging Study. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1574-9.