

만성폐쇄성폐질환과 천식의 감별진단에서 메타콜린 기관지유발검사의 의의

전북대학교 의과대학 내과학교실

홍윤경, 정치량, 백경현, 김소리, 민경훈, 박성주, 이흥범, 이웅철, 이양근

Clinical Significance of Methacholine Bronchial Challenge Test in Differentiating Asthma From COPD

Yun Kyung Hong, M.D., Chi Ryang Chung, M.D., Kyung Hyun Paek, M.D., So Ri Kim, M.D., Kyung Hoon Min, M.D., Seoung Ju Park, M.D., Heung Bum Lee, M.D., Yong Chul Lee, M.D., Yang Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Background: Although airway hyper-responsiveness is one of the characteristics of asthma, bronchial hyper-responsiveness has also been observed to some degree in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Moreover, several reports have demonstrated that a number of patients have both COPD and asthma. The methacholine bronchial challenge test (MCT) is a widely used method for the detecting and quantifying the airway hyper-responsiveness, and is one of the diagnostic tools in asthma. However, the significance of MCT in differentiating asthma or COPD combined with asthma from pure COPD has not been defined. The aim of this study was to determine the role of MCT in differentiating asthma from pure COPD.

Method: This study was performed prospectively and was composed of one hundred eleven patients who had undergone MCT at Chonbuk National University Hospital. Sixty-five asthma patients and 23 COPD patients were enrolled and their MCT data were analyzed and compared with the results of a control group.

Result: The positive rates of MCT were 65%, 30%, and 9% in the asthma, COPD, and control groups, respectively. The mean PC₂₀ values of the asthma, COPD, and control groups were 8.1±1.16 mg/mL, 16.9±2.21 mg/mL, and 22.0±1.47 mg/mL, respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of MCT for diagnosing asthma were 65%, 84%, 81%, and 69%, respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of MCT (ed note: please check this as I believe that these values correspond to the one PC₂₀ value. Please check my changes.) at the new cut-off points of PC₂₀ ≤ 16 mg/ml, were 80%, 75%, 78%, and 78%, respectively.

Conclusion: MCT using the new cut-off point can be used as a more precise and useful diagnostic tool for distinguishing asthma from pure COPD. (*Tuberc Respir Dis 2006; 61: 433-439*)

Key words: Bronchial challenge test, COPD, Asthma.

서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 기류폐쇄가 완전히 가역적이지 않은 것을 특징으로 하는 질환으로 기류폐쇄는 일반적으로 점차 진행하며 유해한 입자나 가스에 대한 폐의 비정상적인 염증반응을 동반한다. 동반되는 만성 염

증은 소기도의 협착과 개형(remodeling)을 유발한다¹.

기관지 과민성은 폐쇄성폐질환의 중요한 특징 중 하나로, COPD 환자에서 기관지 과민성의 빈도는 천식과 비슷하거나 심지어 천식보다 더 높은 빈도로 나타나며, 급성 악화 소견을 보인 COPD 환자에서 대부분이 기관지 과민성을 보인다고 보고되어 있다^{2,3}. 이러한 기관지 과민성은 1초간노력성호기량(FEV₁) 및 기도 직경이 감소할수록 증가하며 COPD 환자의 사망의 위험요소이고, 기관지 염증과 관계가 있다고 보고되어 있다⁴⁻⁸.

현재까지 기관지 과민성을 객관적으로 평가하기 위한 검사로는 메타콜린 또는 히스타민 기관지유발검사가 잘 알려져 있다. 이러한 검사의 양성 판정 기준치는 아직도 논란이 있는 상태로 미국흉부학회

Correspondence: Yang Keun Rhee, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju, 561-180, South Korea.
Phone: +82-63-250-1678, Fax: +82-63-254-1609
E-mail: ryk@chonbuk.ac.kr
Received: Sep. 18. 2006
Accepted: Oct. 2. 2006

(American Thoracic Society)와 대한결핵 및 호흡기 학회에서는 PC₂₀이 8 mg/mL이하일 때 양성으로 판정하는 것을 제안하고 있으며 이것이 보편적으로 사용하는 기준치이지만 PC₂₀의 기준치를 16 mg/mL이나 25 mg/mL로 권고하는 지침이 함께 알려져 있어 이들 기준치를 병용하여 사용하고 있기도 하다⁸⁻¹¹.

폐쇄성폐질환 환자들은 순수하게 COPD나 천식의 특징만을 가지고 있는 경우도 있지만 임상적으로는 환자들의 다수가 두 질환이 혼재된 양상을 나타내고 있어 두 질환을 감별하기가 어려움이 있다. 실제로 천식 환자 중 일부는 완전히 가역적이지 않은 기류폐쇄를 보이기도 하고 다른 한편으로는 COPD 환자가 기관지확장제 가역성검사에 양성을 보이기도 한다. 또한 생리학적인 소견도 비슷하여 일부 역학조사에서는 고정된 기류폐쇄가 있는 환자의 30%에서 천식의 기왕력이 있다고 하였으며, 이 등의 연구에 의하면 중등도 및 중증 COPD 환자의 약 30%에서 천식을 동반하고 있다고 보고하였다¹². 다른 연구에서는 천식과 COPD를 가지고 있는 각각의 환자들에서 비슷한 정도의 고정된 기류폐쇄를 보인다고 보고하였다^{13,14}.

그리고 천식의 기왕력을 가지고 있는 고정된 기류폐쇄가 있는 환자를 같은 정도의 기류폐쇄를 보이는 순수한 COPD환자와 비교하였을 때 그 예후 및 스테로이드(steroid)에 대한 반응이 더 좋다는 연구결과도 보고되었다¹⁵. 따라서 천식 및 천식이 동반된 COPD 환자를 순수한 COPD 환자와 감별하는 것은 중요하다고 생각된다.

이에 저자들은 순수한 COPD와 천식 및 천식이 동반된 COPD의 감별에 있어서 메타콜린 기관지유발검사가 가지는 임상적 의의와 검사의 정확도를 높이기 위한 적절한 기준치에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 1월부터 12월까지 전북대학교병원 폐기능 검사실에서 메타콜린 기관지유발검사를 시행한 126명의 환자를 대상으로 전향적으로 연구하였다. 대상

환자 중 기관지 과민성에 영향을 줄 만한 다른 질병이 발견된 15명을 제외하였다. 제외된 질병은 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증, 폐렴 등이었다. 최종 111명이 연구에 참여하였고 천식군, COPD군, 대조군으로 나누었으며 천식군은 65명, COPD군은 23명이었고 대조군으로 기도질환의 증거가 없는 사람은 23명이었다. 천식군에는 천식 환자와 천식이 동반된 COPD 환자를 모두 포함하였고 COPD군은 순수한 COPD 환자만 포함하였다. 천식과 COPD환자의 진단은 담당 전문의의 진단에 의거하였다.

2. 방 법

ATS 가이드리인에 따라 지속형 흡입성 기관지확장제는 메타콜린 기관지유발검사를 시행하기 48시간 전부터, 속효성 흡입성 기관지확장제는 8시간 전부터, 지속형 경구 베타 2 항진제는 24시간 전부터, 지속형 테오필린은 24시간 전부터, leukotriene modifier는 24시간 전부터 중단하였다. 검사는 폐기능검사를 시행하여 FEV₁이 1.0 L 이상이거나 예측치의 50% 이상인 환자를 대상으로 시행하였다. 먼저 생리식염수를 흡입시키고 FEV₁을 3번 측정하여 폐기능이 10% 이상 감소하지 않은 상태에서 이를 기저치로 간주하였다. 20 psi 압력의 압축공기로 연결된 연무기(Devilbiss Co. Somerset, PA, USA)에서 발생하는 흡입제를 5회 흡식용적 호흡(inspiratory capacity breathing)을 하는 전량계 흡입방법을 이용하여 생리식염수부터 흡입하여 0.025 mg/mL, 0.25 mg/mL, 2.5 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL 순으로 점차 농도를 올려가며 흡입하였다. 흡입 후 폐기능 측정은 30초에서 180초 사이에 FEV₁을 측정하였다. 폐기능 측정은 폐활량측정기 Vmax6200(SensorMedics, CA, USA)을 이용하였다.

최종 천식으로 진단된 65명과 COPD로 진단된 23명에서 메타콜린 기관지유발검사의 민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률을 평가하였고, 천식군, COPD군, 대조군에서 메타콜린 기관지유발검사의 양성율을 구하여 각 군의 양성율을 비교하였다. 또한 각 군의 평균 PC₂₀을 조사하였고, 천식군과 COPD군에서

메타콜린 기관지유발검사 결과 양성 판정의 기준을 PC₂₀을 8 mg/mL 이하와 16 mg/mL 이하로 평가한 경우로 나누어 비교 분석하였다. 천식과 순수한 COPD의 감별진단의 정확도를 가장 높일 수 있는 메타콜린 기관지유발검사의 양성 판정 기준치를 구하기 위해 Receiver Operator Characteristic curve (ROC curve)를 구하였다.

3. 통계분석

통계분석은 맨-휘트니(Mann-Whitney) U검정 및 일원분산분석법(one way ANOVA)를 이용하였다. 통계처리는 SPSS 12.0 프로그램을 사용하였으며 데이터는 평균과 표준오차로 표시하였고, P-값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

천식 환자는 65명, COPD 환자는 23명, 대조군은 23명이었으며 각 군간의 연령의 차이는 없었다. 전체 환자 중 52명이 메타콜린 기관지유발검사 양성으로 (PC₂₀≤8 mg/mL), 74명이 음성으로 평가되었다 (PC₂₀>8 mg/mL). COPD군에서는 성비가 21:2로 남자가 더 많았다(P<0.05). 일반적으로 기관지 과민성에 관여하는 인자로 알려진 흡연력, 아토피 기왕력은 세 군에서 유의한 차이가 없었다. FEV₁은 60.7±5.9%로 COPD군에서 제일 낮았으나 통계적 유의성은 없었고 FEV₁/FVC는 72.6±2.3%로 대조군에서 제일 높았고 COPD군과 천식군에서는 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 이는 천식군에 천식 환자뿐만 아니라 천식이 동반된 COPD 환자가 포함된 결과라고 생각된다.

2. 각 군의 메타콜린 기관지유발검사의 양성율

천식군, COPD군 및 대조군의 메타콜린 기관지유발검사 양성율은 각각 65%, 30%와 9%로 천식군에서

가장 높았고 COPD군에서도 30%로 비교적 높은 양성율을 보였다(Figure 1). 메타콜린 기관지유발검사 양성 판정 기준을 PC₂₀ 16 mg/mL 이하로 가정할 때 천식군과 COPD군의 양성율은 80%와 30%로 8 mg/mL 이하로 평가했을 때와 비교하면 천식군에서는 양성율이 65%에서 80%로 현저한 증가를 보이는 반면, COPD군에서는 거의 차이가 없어 양 군간의 차이가 더 커지는 것을 알 수 있었다(Figure 2).

3. 각 군 간의 PC20의 비교

각 군의 PC₂₀의 평균값은 천식군, COPD군 및 대조군에서 각각 8.1±1.16 mg/mL, 16.9±2.21 mg/mL과 22.0±1.47 mg/mL이었으며, 천식군의 PC₂₀의 평균값은 다른 군에 비해 유의하게 낮았다(P<0.05)(Figure

Table 1. Subject characteristics

	Asthma	COPD	control
Number	65	23	23
Age(years)	65.9±1.5	68.5±2.2	60.2±3.2
Sex(Male/Female)	32/33	21/2	11/12
Smoking history(PGYRs [*])	15.5±3.6	18.8±4.8	13.9±3.6
FEV ₁ [†] % predicted	70.5±4.4	60.7±5.9	86.0±4.4
FEV ₁ /FVC [‡] %	57.0±1.6	57.9±3.2	72.6±2.3
Atopy (%)	40	30	39

* PGYRs : pack years

† FEV₁ : forced expiratory volume in one second

‡ FVC : forced vital capacity

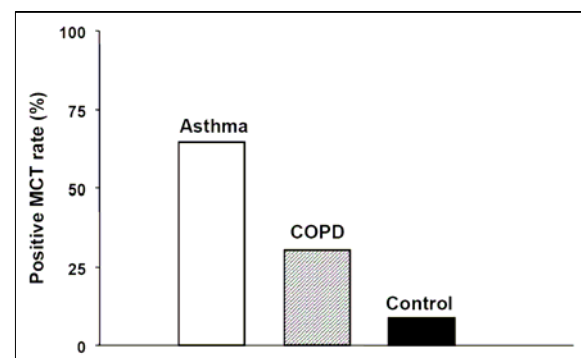


Figure 1. Positive rates of MCT in subjects with asthma or COPD and in control group. MCT positive rate of the asthma, COPD, and control group were 65%, 30%, and 9%, respectively.

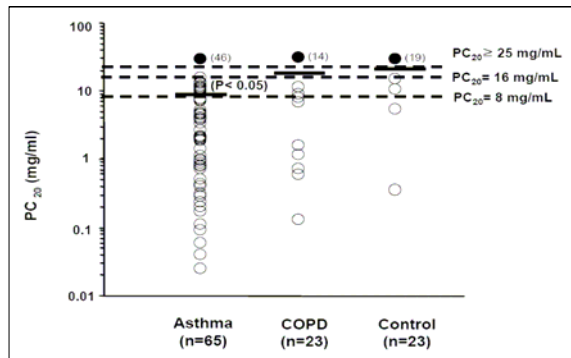


Figure 2. PC₂₀ values in subjects with asthma or COPD and in control group. Each solid black bar indicates mean value of each group.

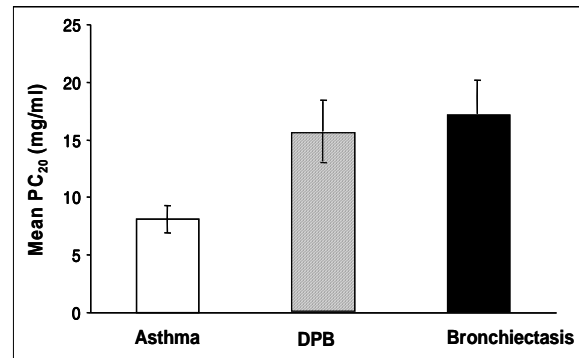


Figure 4. Mean values of PC₂₀ in subjects with asthma, DPB and Bronchiectasis.

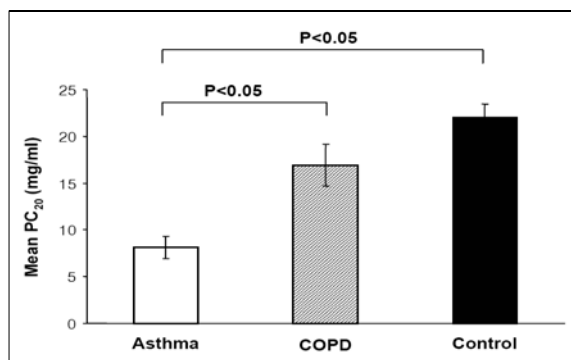


Figure 3. Mean values of PC₂₀ in subjects with asthma or COPD and in control group. The mean value of asthma, 8.1±1.2 mg/ml, is lower than others significantly (P<0.05).

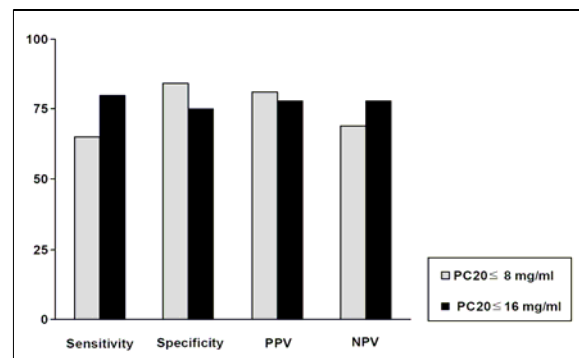


Figure 5. The differences of sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive of MCT for diagnosis of asthma at different cut-off point, PC₂₀≤16 mg/ml, from usual cut-off value, PC₂₀≤8.0 mg/mL.

3). 미만성 범세기관지염 환자 6명과 기관지확장증 환자 3명에서 메타콜린 기관지유발검사의 양성률은 각각 38%, 33%였으며 PC₂₀의 평균값은 15.6±3.91 mg/mL과 17.2±7.81 mg/mL였다(Figure 4).

4. 천식 및 천식과 동반된 COPD와 순수한 COPD의 감별진단 능력

(1) PC₂₀의 기준치에 따른 천식 진단에 대한 메타콜린 기관지유발검사의 민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률

천식을 진단받은 환자에서 메타콜린 기관지유발검사 양성 판정 기준을 미국흉부학회나 대한결핵 및 호

흡기학회의 기준에 따라 PC₂₀을 8 mg/mL 이하로 하였을 때의 민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률은 각각 65%, 84%, 81%와 69%였다. 천식 진단에서 메타콜린 기관지유발검사 양성 판정 기준을 PC₂₀ 16 mg/mL 이하로 가정할 때 민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률은 각각 80%, 75%, 78%와 78%였다(Figure 5).

(2) ROC curve

분석 결과 메타콜린 기관지유발검사에서 양성 판정 기준치가 PC₂₀ 15.4 mg/mL일 때 정확도가 가장 높게 나타났다(Figure 6).

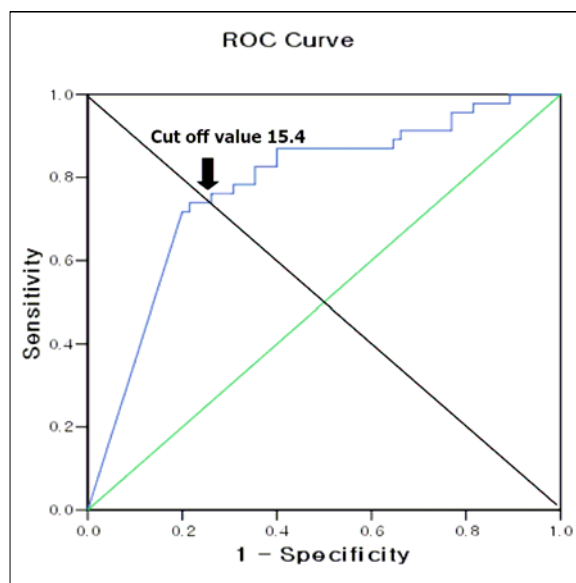


Figure 6. ROC curve for MCT in diagnosis of asthma. Black arrow indicates the appropriate cut-off value, which PC₂₀ value is 15.4 mg/mL, for diagnosis of asthma.

고 찰

천식과 COPD는 임상적으로 혼재되어 나타나는 경우가 많고, 또한 생리학적으로도 비슷한 점이 많다. 그러나 진단에 따라 치료가 달라지기 때문에 그 감별이 중요하다. Fabbri등은 같은 기류폐쇄를 보이는 경우 천식의 기왕력이 있는 환자가 순수한 COPD 환자와 비교할 때 예후와 스테로이드(steroid)에 대해 반응이 더 좋다고 하였다¹⁵. 이에 본 연구에서 저자들은 그 동안 천식과 동반된 COPD를 가지고 있음에도 불구하고 단순한 COPD로 치료가 진행되어 왔던 환자들이 순수한 COPD만을 가지고 있는 환자와 구분하여 적절한 치료가 가능하도록 하는데 그 목적을 두었으며, 기관지 과민성 평가에 있어 보편적으로 사용되고 있는 메타콜린 기관지유발검사가 이 두 질환의 감별에서 가지는 임상적 의의를 알아 보았고, 이와 함께 두 질환의 감별 진단을 위해 임상적으로 활용 가능한 기준치를 확인하고자 하였다.

본 연구에서, 천식군과 COPD군에서의 FEV₁이 유의한 차이는 없었으며, 본 연구 결과는 Scirba등과 비슷한 소견을 보였다. 천식군의 양성율은 65%로

COPD군 및 대조군에 비해 높은 양성율을 보였고 COPD군에서도 30%로 비교적 높은 양성율을 보여 기관지 과민성이 천식뿐만 아니라 COPD 환자에서도 높은 빈도를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 오등은 천식군에서는 93.8%, COPD군에서는 40.5%의 양성율을 보인다고 하여 본 결과보다 높은 양성율을 나타냈으며 Fish와 Bahous등은 알레르기성 비염이나 흡연을 하는 COPD 환자에서 17-60%로 메타콜린 기관지유발검사가 높은 양성율을 보인다고 보고하였다¹⁶⁻²². 또한 Tashkin등은 COPD환자의 68%에서 기관지 과민성을 보이며 이러한 기관지 과민성은 폐기능 검사의 정도에 비례한다고 하였다⁸.

본 연구 결과 메타콜린 기관지유발검사에서 천식군의 평균 PC₂₀이 8.1±1.16 mg/mL이고 COPD군의 평균 PC₂₀은 16.9±2.21 mg/mL로 천식군의 평균 PC₂₀이 COPD군에 비해 유의하게 낮아 메타콜린 기관지유발검사가 순수한 COPD를 천식 및 천식과 천식이 동반된 COPD와 구분하는데 의미가 있을 것이라고 생각되었다. 이와 함께, 저자들은 기관지 과민성의 양성 판정 기준을 보편적으로 사용하는 PC₂₀≤8 mg/mL 및 PC₂₀≤16 mg/mL로 적용하여 메타콜린 기관지유발검사의 천식에 대한 지표 (민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률)를 알아 보았다. 결과에서 보는 것과 같이 기준치를 PC₂₀≤16 mg/mL로 적용하였을 때 특이도는 80%에서 75%로 크게 나빠지지 않으면서 민감도가 65%에서 84%로 높아졌다. 또한 메타콜린 기관지유발검사의 양성율도 PC₂₀≤16 mg/mL를 활용하였을 때 천식군에서 65%에서 80%로 현저히 증가하는 반면 COPD군에서는 거의 변화가 없어 천식이 동반되었을 경우 감지할 수 있는 능력이 증가하였음을 알 수 있다. 이는 본 연구에서 COPD군에는 순수한 COPD군만이 있다는 점을 고려할 때, 천식이 동반된 COPD군의 메타콜린 기관지유발검사에 대한 양성율이 반영된 결과라고 생각된다. 메타콜린 기관지유발검사에서 천식군(천식 및 천식이 동반된 COPD)의 진단에 대해 ROC curve 분석을 시행한 결과, 가장 정확도를 높일 수 있는 기준치는 PC₂₀이 15.4 mg/mL였다. Perpina등도 ROC curve 분석을 시행하여 천식 진단에 있어서 메타콜린 기관지유발검사의 정확도를

가장 높일 수 있는 기준치는 15 mg/mL라고 보고하여, 본 연구와 비슷한 결과를 보였다²³. 따라서 이러한 결과를 바탕으로 메타콜린 기관지유발검사의 결과해석에 새로운 기준을 이용하고 이와 더불어 병력청취에 의한 진단적 접근이 이루어진다면 천식 요소를 가진 환자의 선별이 용이해지며 이에 따른 적절한 천식 치료를 할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 대상 환자수가 적다는데 한계가 있어 더 정확한 결과를 얻기 위해서는 더 많은 환자들을 대상으로 연구하는 것이 필요하겠다. 또한 본 연구는 천식, COPD등의 진단이 담당 호흡기 전문의의 판단에 따라 이루어졌다는 제한점이 있으나 환자의 병력, 기관지확장제 가역성 검사 그리고 최대호기유량의 결과를 확인하여 천식과 COPD를 감별하는데 사용하여 진단의 정확성을 높였다.

한 환자에서 PC₂₀이 시행할 때마다 다르게 나올 수 있으나 본 결과는 여러 환자의 평균 PC₂₀을 사용하여 결과를 도출하였고 또한 이 다르게 나오는 것을 환자의 악화, 호전에 따른 것인데 본 연구에서는 안정시의 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였다.

결론적으로 COPD 환자에서도 기관지 과민성이 의미있게 나타나지만 천식에서 더 많은 비율을 보였으며 과민성도 심하게 나타나는 것을 알 수 있었다. 그리고 메타콜린 기관지유발검사는 천식 및 COPD가 동반된 천식과 COPD의 감별에 보조적인 검사로서 의미가 있으며 병력, 기관지 확장제 유발검사와 최대 호기유량의 결과를 같이 고려하면 진단율을 높일 수 있을 것으로 생각된다. 또한 메타콜린 기관지유발검사의 양성기준을 기존에 사용하던 PC₂₀≤8 mg/mL보다 PC₂₀≤16 mg/mL으로 하였을 때 천식 및 천식이 동반된 COPD 환자를 순수한 COPD환자와 감별을 더 정확하게 할 수 있어 천식 요소가 있는 환자에서 적절한 치료를 할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: COPD 환자에서 천식을 동반한 환자들 이 많이 있다고 보고 되어 있었고 기관지 과민성이 높은 비율로 보고되어 메타콜린 기관지유발검사가 이

두 질환을 감별에 어떤 의의가 있는지 알아보았고, 치료에 대한 도움을 얻고자 연구하였다.

방 법: 전북대학교병원에서 2004년 1월부터 2004년 12월까지 메타콜린 기관지유발검사를 시행한 환자를 대상으로 전향적으로 연구하였다. 65명의 천식환자 23명의 COPD환자, 대조군에서 메타콜린 기관지유발검사를 분석하였다.

결 과: 각 군의 PC₂₀의 평균값은 천식군, COPD군 및 대조군에서 각각 8.1±1.16, 16.9±2.21 과 22.0±1.47 mg/mL이고, 천식군, COPD군 및 대조군의 메타콜린 기관지유발검사의 양성율은 각각 65%, 30%와 9%였다. 메타콜린 기관지유발검사 양성 판정 기준을 PC₂₀ 16 mg/mL 이하로 가정할 때 천식군과 COPD군의 양성율은 80%와 30%이었고 민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률은 각각 80%, 75%, 78%와 78%였다.

결 론: 메타콜린 기관지유발검사의 양성기준을 PC₂₀ ≤16 mg/mL으로 하였을 때 천식 및 COPD가 동반된 천식과 순수한 COPD의 감별에 보다 많은 도움을 줄 것으로 예상되며 궁극적으로 COPD 환자들에게 보다 개별적이고 적절한 치료적 접근에 도달할 수 있도록 해주는 진단 방법 중 하나가 될 수 있다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adult in primary and secondary care. Thorax 2004;59(Suppl):1-232.
2. Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2004;1:77-87.
3. Burney PG, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE, Papacosta AO, Kelson MC, et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. Thorax 1987;42:38-44.
4. Britton J, Pavord I, Richards K, Knox A, Wisniewski A, Wahedna I, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway caliber. Eur Respir J 1994;7:881-7.
5. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult popula-

- tion. *Thorax* 1987;42:361-8.
6. Ernst P, Ghezzi H, Becklake MR. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in late childhood and early adolescence. *Eur Respir J* 2002;20:635-9.
7. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderon MA, McAuley A, Jordan SE, et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:17-22.
8. Tashkin DP, Altos MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:301-10.
9. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999: this official statement of the American thoracic society was adopted by the ATS board of directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
10. Sparrow D, O'Connor G, Colton T, Barry CL, Weiss ST. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function: the Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1255-60.
11. Taylor RG, Joyce H, Holland F, Pride NB. Bronchial reactivity to inhaled histamine and annual rate of decline in FEV1 in male smokers and ex-smoker. *Thorax* 1985;40:9-16.
12. Rhee YG, In BH, Lee YD, Lee YC, Lee HB. Prevalence of combined bronchial asthma with COPD in patients with moderate to severe air flow limitation. *Tuberc Respir Dis* 2003;54:386-94.
13. Sciurba FC. Physiologic similarities and differences between COPD and asthma. *Chest* 2004;126(2 Suppl): 117S-124S.
14. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 - 1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683 - 9.
15. Fabbri LM, Romagnoli M, Caorbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
16. Oh SH, Hong CS, Lee HC, Huh KB, Lee WY, Lee SY. Evaluation of clinical significance of methacholine challenge test in asthma, allergic rhinitis, and chest symptom patients. *Korean J Med* 1985;29:599-605.
17. Fish JE. Bronchial provocation testing. In: Middleton E, editor. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book 1993.
18. Ramsdell JW, Nachtwey FJ, Moser KM. Bronchial hyperreactivity in chronic obstructive bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:829-32.
19. Bahous J, Cartier A, Ouimet G, Pineau L, Malo JL. Nonallergic bronchial hyperexcitability in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:216-20.
20. Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:25-9.
21. Verma VK, Cockcroft DW, Dosman JA. Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airway disease: chronic bronchitis versus emphysema. *Chest* 1988;94:457-61.
22. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Rosner B, de Vries K, van der Lende R. Long term-variability of bronchial responsiveness to histamine in a random population sample of adults. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 944 - 9.
23. Perpina M, pellicer C, de Diego A, Compte L, Macian V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma: a Bayesian analysis approach. *Chest* 1993;104:149-54.