

히스타민 기관지유발 검사

— 일정시간 흡입법 —

국립의료원 일반내과

정연태 · 원경숙 · 박해심

= Abstract =

Histamine Bronchial Provocation Test

— Timed Tidal Breathing Technique —

Yeon Tae Chung M.D., Kyung Sook Won M.D. and Hae Shim Park M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Background: The measurement of nonspecific bronchial hyperreactivity is valuable for diagnosis and management of bronchial asthma. Methacholine or histamine is used for the pharmacologic provocation test. Usually a methacholine bronchial provocation test is performed by a dosing technique with counted number of breaths. A dosimeter is indispensable in the dosing technique. Recently a timed tidal breathing technique which does not need an expensive dosimeter was introduced. We measured the degree of nonspecific bronchial hyperreactivity to histamine using a simple timed tidal breathing technique.

Method: Forty two healthy volunteers, 12 patients with bronchial asthma(BA), 10 patients with rhinitis(RH) and 10 patients with upper respiratory infection(URI) participated in the study. The subject's nose was clipped and inhalation continued during tidal breathing for 2 minutes via a face mask. FEV₁ was measured at 30 seconds, 90 seconds after inhalation and inhalation of next solution was continued until there was a fall in FEV₁ of 20%. Histamine PC₂₀ was defined as the concentration at 20% fall of FEV₁ and it was obtained from the log dose-response curve by linear interpolation.

Results: Inhalation of serial dilution of histamine could be performed in all patients without significant side effects. The geometric mean \pm standard deviation of histamine PC₂₀ in healthy volunteers is 8.27 ± 2.22 mg/ml, BA group 0.33 ± 3.02 mg/ml, RH group 0.85 ± 3.24 mg/ml, and URI group 1.47 ± 1.98 mg/ml.

Conclusion: Histamine bronchial provocation test using timed tidal breath method is a simple and suitable tool for management of patients with bronchial hyperreactivity.

Key Words: Histamine, Bronchial Provocation, Inhalation Method

서 론

비특이적 기관지과민성(nonspecific bronchial hyperactivity)은 기관지천식의 가장 큰 특징이며 임상에서 비특이적 기관지과민성의 측정은 천식의 진단과 심한 정도 판정에 유용하므로 널리 쓰이고 있다^{1,2)}. 비특이적 기관지과민성의 측정은 비특이적 자극으로 히스타민(histamine)과 메타콜린(methacholine)등의 약물과, 운동과 차가운 공기흡입등의 생리적 자극을 사용한다. 여러가지 방법중 약물에 의한 비특이적 기관지 과민성의 측정방법이 비교적 쉽게 시행할 수 있으므로 흔히 사용된다. 약물에 의한 기관지 유발검사는 dosimeter를 이용한 정량 흡입법(dosing technique with counted number of breaths)이 표준 방법으로 소개되어 있으나, 이 방법은 dosimeter라는 비싼 기계가 필수적이다³⁾. 한편으로 영국 계통에서는 시행방법이 단순한 일정시간 흡입법(timed tidal breathing technique)이 널리 사용되고 있는데, 이 방법은 간단하면서도 정확도와 재현성은 정량 흡입법과 차이가 없다⁴⁾. 그리고 가장 큰 장점은 값비싼 dosimeter가 필요없으므로, 우리의 현실에서는 적합한 방법이라고 생각한다.

저자들은 히스타민을 이용하여 일정시간 흡입법으로 기관지과민성을 측정하는 방법을 소개하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

정상대조군 42예는 주로 의과대학 학생으로 흉부질환의 병력이 없으며, 최근 2주이내의 상기도 감염의 병력이 없고 건강한 성인이었다. 상기도감염군 10예는 최근 1주일이내에 급성 상기도감염의 증세를 호소하는 환자들이었지만 이들은 건강하였고 과거병력상 흉부질환의 병력이 없었다. 기관지천식 환자군은 12예로 이들은 임상적으로 기관지천식의 진단을 다른 병원에서 받은 적이 있으며 기관지확장제 투여시 호흡기 증세와 FEV₁의 호전이 뚜렷하였다. 비염 환자군은 10예로 임상적으로 코막힘, 비루(rhinorrhea)등의 비염 증세가 있으며, 기관지 증세는 경미한 환자들이었다.

2. 히스타민 용액

흡입할 히스타민용액의 준비는 histamine diphosphate(미국 Sigma사)를 구입하였으며, 이것을 phosphate buffered saline(pH 7.3)에 녹여서 농도를 0.0625, 0.125, 0.3125, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 그리고 마지막으로 25.0mg/ml의 9개의 히스타민용액을 준비하였다.

3. 분무기(Nebulizer)

에어로졸을 만드는 분무기는 jet nebulizer(미국 Hudson사)를 사용하였으며 이 분무기의 분당 에어로졸 생산량은 압축산소를 3.5L/min로 공급시 0.44ml/min이었다.

4. 흡입방법과 측정

먼저 노력성 유량-용적곡선(forced flow-volume curve)을 구한 후 FEV₁이 추측 예정치의 60% 이하로 감소되어 있으면 검사를 시행하지 않고 60% 이상인 경우에만 히스타민유발검사를 시행하였다. 흡입방법은 코를 nose clip으로 막고 마스크를 이용하여 입으로 에어로졸을 흡입한다.

검사방법은 먼저 생리식염수 에어로졸을 2분간 흡입 후 30초, 90초 뒤 FEV₁을 2번 측정한다. 2번 측정치중 높은 값을 선택하여 이것을 기저 FEV₁으로 하고, 이것의 80%를 목표 FEV₁으로 설정한다. 그후 0.0625mg/ml의 최저 농도의 히스타민 용액을 2분간 흡입 후 역시 30초와 90초 후 2번 FEV₁을 측정하고 이 값이 목표 FEV₁ 이하로 감소 될 때까지 점점 고농도의 히스타민 용액을 반복 흡입하면서 FEV₁을 측정한다.

5. 유발농도20의 계산

히스타민 자극에 의한 기관지수축으로 인하여 FEV₁이 감소하여 생리식염수 흡입 후 FEV₁의 80%일때의 히스타민 용액 농도, 즉 생리식염수 흡입 후 FEV₁에서 20% 감소한 정도의 기관지수축을 유발하는 농도를 유발농도20(Provocation Concentration 20, 약하여 PC₂₀)로 정의하였고, 이 값은 FEV₁이 80% 이하로 감소한 농도와 FEV₁, 그리고 바로 전의 히스타민 농도와 그때의 FEV₁을 대수 양반응곡선(log dose-response curve)에 표시한 후 이 두 점을 직선보간(linear interpolation)하여 구하였다(Fig. 1). 실제 계산은 퍼스날 컴퓨터를 이용

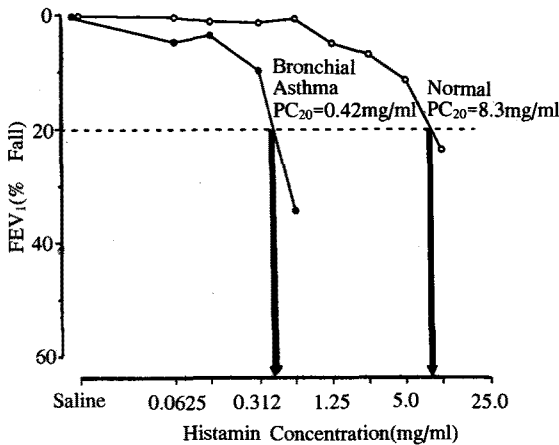


Fig. 1. Dose-response curve to histamine challenge in normal subject and subject with bronchial asthma. PC₂₀ was calculated by linear interpolation between above and below point after more than 20% fall of FEV₁.

하였으며 basic언어로 만든 프로그램을 사용하였다.

결 과

1. 히스타민 유발반응곡선과 유발농도20의 계산

정상대조군 42예 중 10예를 제외하고 각각의 대상군에서 FEV₁이 생리식염수 흡입후보다 20%이상 감소하는 농도까지 흡입이 가능하였으며, 유발농도20을 구할 수 있었다.

25mg/ml의 히스타민 흡입시 FEV₁이 감소하지 아니한 경우는 유발농도20은 25mg/ml이상으로 표시하고, 통계처리시는 유발농도20을 25mg/ml으로 계산하였다.

2. 각 군에서의 히스타민 유발농도20의 분포

정상대조군의 히스타민 유발농도20의 기하학적 평균값(Geometric Mean±Standard Deviation)은 8.27±2.22mg/ml, 기관지천식군은 0.33±3.02mg/ml, 비염군은 0.85±3.24mg/ml, 그리고 상기도감염군은 1.47±1.98mg/ml이었다(Table 1, Fig. 2).

3. 히스타민 유발후 폐기능 회복

히스타민으로 기관지 수축을 유발한 후 폐기능이 회복되는 것을 관찰하기 위해 천식환자군 중 6명에서 기관

Table 1. Histamine PC₂₀ Values of Normals, Subjects with Bronchial Asthma, Rhinitis and Recent Upper Respiratory Infection

	Number	Geometric Mean ± S.D.
Normal	42	8.27 ± 2.22
Bronchial Asthma	12	0.33 ± 3.02
Rhinitis	10	0.85 ± 3.24
URI	10	1.47 ± 1.98

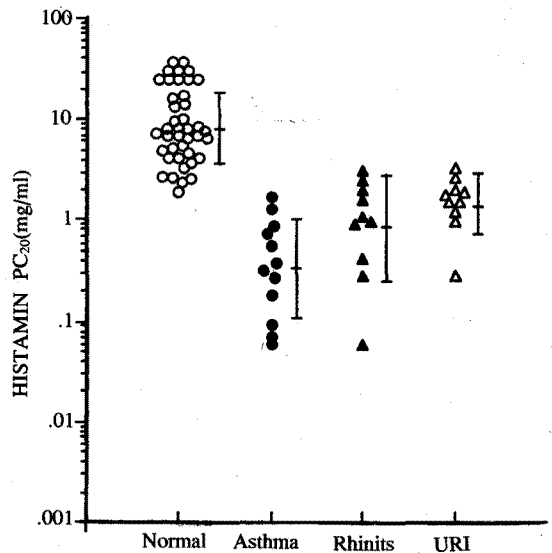


Fig. 2. Histamine PC₂₀ values of normal, Asthma group, Rhinitis group, and upper respiratory infection group. A vertical line with small horizontal bars indicates mean PC₂₀±standard deviation of each group.

지 수축이 유발된 후 5분 간격으로 FEV₁을 측정하였다. 평균 기저 FEV₁의 47%까지 감소된 FEV₁은 10분후 75±12%까지, 20분 후는 85±4%까지 회복되었다(Fig. 3).

4. 히스타민 에어로졸 흡입시 부작용

2.5mg/ml 이상의 고농도 용액의 히스타민 에어로졸 흡입시는 두통, 흉통, 흡입시 입안, 특히 혀의 통증이 대부분 나타나며, 가끔 기침이 심하게 나타나는 경우가 있었다. 또한 옆으로 새어나온 에어로졸이 눈으로 들어가면 충혈과 심한 통증이 수반될 수 있었으므로 눈을 감고 흡입하는 것이 좋았다.

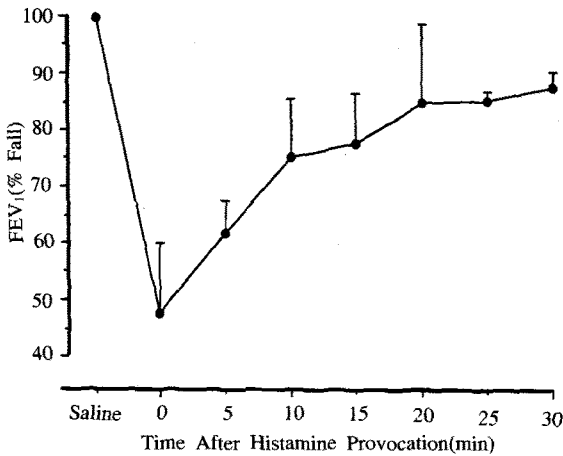


Fig. 3. Recovery of % fall of FEV₁ after histamine-inhalation bronchial challenge test in 6 subjects with bronchial asthma. A closed circle with vertical bar indicates mean % fall of FEV₁ ± standard deviation.

42세의 정상대조군 중 2예가 10mg/ml의 에어로졸을 흡입후 입안의 통증과 기침으로 인하여 25mg/ml의 에어로졸 흡입을 거절하였으며, 나머지는 25mg/ml의 에어로졸 흡입시 견딜만한 부작용은 있었으나 흡입이 가능하였다.

고 찰

본 논문은 측정방법이 표준화되어 있고, 값비싼 dosimeter가 필요없으며, 흡입방법과 기구 준비가 간단하므로 우리들의 임상 현실에 적합하다고 생각하는 히스타민용액의 에어로졸을 일정시간 호흡하여 비특이적 기관지과민성을 검사하는 방법(Timed Tidal Breathing Method)을 소개하는 것이 목적이다.

기관지 천식의 진단과 치료에 매우 유용한 기관지 과민성을 측정하는 방법은 여러가지가 있지만, 약물에 의한 비특이적 기관지과민성의 측정이 임상에서 가장 많이 이용되고 있다. 이는 약물을 이용한 기관지 유발검사 방법이 운동부하 자극이나 일정 이산화탄소 과환기법(isocapnic hyperventilation method)등의 생리적 자극(physiologic stimuli)을 이용한 기관지 유발검사보다 간단하고 방법이 표준화(standardization)되어있기 때문이다²⁾.

표준화된 약물 기관지유발검사 방법은 메타콜린과 히스타민을 이용하는 것이 추천되며, 에어로졸을 만들어서 흡입하는 방법으로 일정량 흡입법(dosing technique with counted number of breaths)과 일정시간 흡입법(timed tidal breathing technique)의 2가지 방법이 흔히 사용되고 있다⁴⁾.

유발약품인 히스타민과 메타콜린을 서로 비교해보면, 메타콜린의 기관지 수축 기전은 확실하지는 않지만 주된 기전은 미주신경의 부교감신경섬유의 자극에 의한 기관지 평활근(smooth muscle) 수축으로 생각하고 있다^{5,6)}. 메타콜린 기관지 유발검사시 가장 큰 장점은 흡입시 통증이 없다는 점이다. 그외 가장 보편적으로 사용되었으므로 표준화된 시약이라 할 수 있다. 단점으로는 히스타민에 비해 작용시간이 길기 때문에 만약 기관지 수축이 심하게 왔을 때 빨리 회복되지 않을 수가 있으므로 조심하여야 한다. 그리고 이러한 긴 작용시간 때문에 유발검사시 흡입한 메타콜린의 약효가 계속 누적되므로 메타콜린 유발검사시 과민성의 정도를 유발농도로 표시하지 않고 처음부터 흡입하여 누적된 약물의 총량을 표현하는 유발양(provocation dose)으로 표시하는 것이 일반적이다⁷⁾.

히스타민의 작용기전 역시 분명하지는 않지만 주된 기전을 irritant receptor 자극에 의한 미주신경의 부교감신경섬유의 흥분과 기관지 평활근의 직접적인 자극이라고 본다^{8,9)}. 히스타민을 사용한 기관지유발검사의 장점은 작용시간이 짧으므로 심하게 기관지 수축이 오더라도 빨리 회복되므로 비교적 안전한 점이다. 단점으로는 히스타민은 자극성이 있으므로 고농도 용액의 흡입시 발생하는 통증과 기침이다^{4,10)}.

저자가 경험한바로는 10mg/ml이상의 고농도 히스타민용액의 에어로졸흡입시 가끔 심한 통증과 기침때문에 흡입이 불가능한 경우가 있었다. 그리고 저자의 경우처럼 분무기의 출력량이 상대적으로 많을 경우는 기관지에 축적되는 히스타민의 양이 너무 많아져서 부작용도 심하므로 고농도인 히스타민 25mg/ml 용액은 사용하지 않는 것이 좋다고 생각한다.

일정량 흡입법은 기관지 유발검사의 방법으로 가장 먼저 소개되었고 검사방법의 표준화가 확립되어 있다³⁾. 검사방법은 분무기에서 만들어진 에어로졸을 일정한 횟수 흡입한 후 폐기능검사를 하여 기관지 수축여부를 판

단한다. 이 방법은 메타폴린 유발검사시 많이 사용한다.

일정량 흡입법의 검사방법 표준화시 가장 중요한 것은 흡입되어 기관지에 축적되는 에어로졸의 양을 일정하게 하는 것이다^{11,12}. 흡입되어 기관지에 축적되는 에어로졸 양을 결정하는 중요한 변수는 분무기의 에어로졸 시간당 분무량, 분무시간과 타이밍, 그리고 에어로졸 흡입시 흡기의 속도등이다. 이것들 중에서 흡입시 들어가는 에어로졸의 양을 일정하게 하는 것이 가장 간단하게 조절할 수 있으며 실제 매우 중요하다. 이를 위해서는 에어로졸 분무시간과 타이밍을 정확하게 조절할 수 있는 dosimeter가 필수적이다³.

일정시간 흡입법(timed tidal breathing technique)은 Cockcroft⁴)이 열심히 소개하여 보편화된 기관지유발 검사법으로 값비싼 dosimeter가 필요없고 간단하게 시행할 수 있는 것이 큰 장점이다. 시행방법은 에어로졸을 마스크, 혹은 마우스피스를 통해 2분동안 연속적으로 흡입한 후 폐기능검사를 실시하여 기관지 수축의 정도를 측정한다¹³.

이 방법의 표준화는 역시 흡입되어 기관지에 축적되는 에어로졸의 양을 일정하게 하는 것인데, 일정시간 흡입법에서는 분무기의 에어로졸 시간당 분무량, 에어로졸 흡입시 흡기시간과 흡기속도가 기관지에 축적되는 에어로졸의 양을 결정하는 중요한 변수들이다. 그러므로 시간당 일정한 양이 분무되는 에어로졸을 정상호흡으로 일정시간 흡입하면 이러한 변수들이 일정하게 조절된다¹⁴. 이 방법은 주로 히스타민을 이용한 기관지 유발검사시 많이 사용된다.

일정시간 흡입법과 일정량 흡입법의 비교는 이미 발표되어 있는데, 요약하면 두가지 방법의 재현성과 변이성은 비슷하며 일부 보고는 일정시간 흡입법이 더욱 우수하다고 보고하고 있다¹⁵. 그리고 유발농도도 히스타민 일정시간 흡입법과 메타폴린 일정량 흡입법이 비슷한 것으로 보고되고 있다¹⁶.

국내의 임상에서 흔히 사용하는 방법인 연속 분무되는 에어로졸을 단순히 폐활량(vital capacity)까지 일정회수 흡입하는 방법^{17,18}은 기관지에 축적되는 에어로졸의 양이 흡기시간, 흡기속도등에 굉장히 많은 변화를 보이므로 검사의 재현성(reproducibility), 변이성(variability) 등이 나빠서 추천되는 방법이 아니다. 이런점을 개선하려면 정확하게 분무량을 조절할 수 있는 dosimeter

사용이 필수적이나 가장 큰 문제는 기계 가격이 비싸며, 수입품이므로 기계의 관리 문제이다. 따라서 dosimeter가 없는 경우는 손으로 고무공을 짜서 분무하는 방식(hand held nebulizer)의 간단하지만 출력량을 일정하게 조절할 수 있는 분무기를 사용하여 흡입하는 에어로졸의 양을 일정하게 조절하는 것을 권하고 있다^{4,20}.

저자들은 상기 기술한 이유로 우리 현실에 적합한 기관지 유발검사는 히스타민 일정시간 흡입법이라고 생각하며, 굳이 일정회수 흡입법을 사용할려면 손에 쥐고 짜는 분무기를 이용하여 일정량의 에어로졸을 분무하는 것이 타당하다고 생각한다.

저자들이 시행한 히스타민 기관지 유발검사법의 정상하한치는 2mg/ml로 정하였는데, 이는 Cockcroft의 정상하한치 8mg/ml보다 낮은 농도이다²⁰. 저자들이 사용한 Hudson 회사의 분무기의 분당 에어로졸 생산량이 0.44ml/min이었다. 이는 Cockcroft등이 사용한 Wright 분무기의 분당 에어로졸 생산량 0.14ml/min보다 약 3배 크다. 이 경우 히스타민 유발검사시 유발농도의 단위가 농도로 표시되지만, 실제로는 기관지에 축적되는 히스타민의 양이 기관지 수축을 결정하는데¹⁴, 저자의 검사 방법에서는 에어로졸 흡입시 기관지에 축적되는 양을 결정하는 여러가지 변수중 하나인 분무기의 분당 분무량이 증가하였으므로 일정시간 흡입시 기관지에 축적되는 히스타민의 양은 Cockcroft등의 경우보다 이론적으로 3배 증가할 것이다. 그러므로 유발농도는 이것만큼 감소될 것이다.

저자들은 이러한 점과 정상인과 질병군의 유발농도의 분포를 검토하여 임의로 정상하한치를 2mg/ml로 정하였다. 따라서 기관지 유발검사를 처음 실시할 때 상기 저술한 것들을 고려하여 각각의 폐기능 검사실 고유의 정상치를 정하는 것이 필요하다고 생각한다.

각각 대상군의 히스타민 유발농도의 분포를 관찰해 보았을 때 정상대조군과 기관지 천식군의 유발농도의 분포는 확연히 달랐다. 정상대조군의 일부가 2mg/ml 이하의 기관지과민성을 가지고 있었으나, 이들은 천식을 의심하게하는 병력과 증세, 그리고 아토피의 병력도 없었다. 그러므로 이들은 선천적 기관지과민성을 가진 것으로 여겨진다²⁰.

천식군도 아주 심한 기관지과민성부터 정상치에 가까운 수치까지 다양하게 분포를 보이고 있었다. 그리고 비

염균중 일부는 기관지과민성을 가지고 있었다. 이러한 결과는 외국의 보고와 일치하는 것이다^{21,22}. 상기도 감염균중에서도 일부가 기관지과민성을 가지고 있는 것을 관찰할 수 있었으며, 이런 경우는 과연 바이러스 감염에 의한 기관지염증으로 인한 일시적 기관지 과민성 증가 현상인지는 추적 관찰할 필요가 있다고 생각한다²³.

요 약

연구배경: 임상에서 기관지과민성의 측정은 천식의 진단과 심한 정도 판정에 유용하므로 널리 쓰이고 있다. 비특이적 기관지 과민성의 측정은 히스타민등의 약물에 의한 기관지 유발검사법이 비교적 쉽게 시행할 수 있으므로 흔히 사용된다. 약물에 의한 기관지 유발검사시 에어로졸의 흡입방법으로 정량 흡입법(dosing technique with counted number of breaths)과 일정시간 흡입법(timed tidal breathing technique)이 널리 사용되고 있다. 일정시간 흡입법은 간단하면서 정확도와 재현성은 정량 흡입법과 차이가 없으며, 비싼 dosimeter가 필요하지 않다.

저자들은 이러한 관점에서 이 검사법은 국내의 임상 현실에 적합한 방법으로 생각하여 히스타민을 이용하여 일정시간 흡입법으로 기관지과민성 측정하는 방법을 소개하고자 한다.

방법: 대상은 정상대조군 42예, 기관지천식 환자 12예, 비염 환자 10예, 그리고 상기도감염 10예이었다. Jet nebulizer를 사용하였으며, 히스타민을 buffered phosphate saline에 녹혀서, 0.0625부터 25.0mg/ml까지 연속적인 농도의 용액으로 준비하였다. 검사방법은 코를 nose clip으로 막고 마스크를 이용하여 입으로 에어로졸을 2분간 흡입한다. 흡입 후 FEV₁을 30초와 90초 후 2번 측정한다. 먼저 생리식염수를 흡입한 후 기저 FEV₁ 구한 후, 최저 농도의 히스타민 용액부터 흡입하여 FEV₁이 20%이상 감소할 때까지 반복 흡입한다. 유발농도 20은 먼저 대수 양반응곡선을 그린 후, 마지막 두 점을 직선 보간(linear interpolation)하여 구하였다.

결과: 생리식염수 흡입후 FEV₁보다 20%이상 감소하는 농도까지 히스타민 흡입은 정상대조군 42예 중 10예를 제외하고 각각의 대상군에서 모두 가능하였으며, 히스타민 유발농도 20을 구할 수 있었다. 정상대조군의 히

스타민 유발농도 20의 기하학적 평균값(Geometric Mean±Standard Deviation)은 8.27±2.22mg/ml, 기관지 천식군은 0.33±3.02mg/ml, 비염군은 0.85±3.24mg/ml, 그리고 상기도감염군은 1.47±1.98mg/ml이었다. 히스타민 2.5mg/ml 이상의 고농도 용액의 에어로졸 흡입시는 가벼운 부작용은 있었으나 대부분 흡입이 가능하였다.

결론: 히스타민 일정시간 흡입법은 간단한 기구로 시행할 수 있으므로, 우리 현실에 적합한 기관지 유발검사법이라고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Myers JR, Corrao WM, Braman SS: Clinical applicability of a methacholine inhalation challenge. *J Am Med Ass* **246**:225, 1981
- 2) Hargreave FE, Ryan G, Thompson NG: Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* **68**:347, 1981
- 3) Chai H, Farr RS., Froelich LA, Spector SL, Townley RG: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* **56**: 323, 1975
- 4) Cockcroft DW: Bronchial inhalation tests: I. measurement of nonallergic bronchial responsiveness. *Ann Allergy* **55**:527, 1985
- 5) Yu DYC, Galant SP, Gold W: Inhibition of antigen and induced bronchoconstriction by atropine in asthmatic patients *J Appl Physiol* **32**:823, 1972
- 6) Storms WW, do Pico GA, Reed CE: Aerosol SCH 1000: An anticholinergic bronchodilator. *Am Rev Dis* **111**:419, 1975
- 7) Townley RG, Bewatra AK, Nair NM, Brodkey FD, Watt GD, Burke BA, Burke KM: Methacholine inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* **64**:569, 1979
- 8) Sellick H, Widdicombe JG: Stimulation of lung irritant receptors by cigarette smoke, carbon dust, and histamine aerosol. *J Appl Physiol* **31**:15, 1971

- 9) Altounyan REC: Changes in histamine and atropine responsiveness as a guide to diagnosis and evaluation of therapy in obstructive airways disease. In: Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease Ed. by J. Pepsy and A.W. Franland, p.47 Butterworth, London, 1970
- 10) DeVries SK, Goei JT, Booy-Noord H, Orié NGM: Change during 24 hours in the lung function and histamine hyperreactivity of the bronchial tree in asthmatic and chronic bronchitis patients. *Int Arch Allergy* **20**:93, 1962
- 11) Sterk PJ, Plomp A, Crombach MJJS, Van de Vate JF, Quanjer PH: The peripheral properties of a jet-nebuliser and the relevance for the histamine provocation test. *Bull Eur Physiopath Resp* **19**:27, 1983
- 12) Ryan G, Dolovich MB, Obminski G, Cockcroft DW, Juniper E, Hargreave FE, Newhouse MT: Standardization of inhalation provocation tests: Influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J Allergy Clin Immunol* **67**:156, 1981
- 13) Juniper EF, Syty-Golda M, Hargreave FE: Histamine inhalation tests: Inhalation of aerosol via a facemask versus a valve box with mouth-piece. *Thorax* **39**:556, 1984
- 14) Cockcroft DW, Berscheid BA: Standardization of inhalation provocation tests dose vs. concentration of histamine. *Chest* **82**:572, 1982
- 15) Bennet JB, Davies RJ: A comparison of histamine and methacholine bronchial challenges using the deVilbiss 646 nebulizer and the Rosenthal-French Dosimeter. *Br J Dis Chest* **81**:252, 1987
- 16) Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, Cckroft DW, Hargreave FE: Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* **33**:705, 1978
- 17) 오승현, 홍천수, 이현철, 허갑범, 이원영, 이상용: Methacholine에 의한 비특이성 기관지과민성 검사의 임상적 의의에 관한 연구. *대한내과학회잡지* **29**:599, 1985
- 18) 최인선, 장희성, 허윤, 박희옥: 단순 Methacholine 흡입법에 의한 비특이성 기도과민반응검사. *대한내과학회잡지* **32**:461, 1987
- 19) Yan K, Salome C, Woolcock AJ: Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax* **38**:760, 1983
- 20) Pattermore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW: The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Resp Dis* **142**:549, 1990
- 21) Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clinical Allergy* **7**:235, 1977
- 22) Townley RJ, Hopp RJ: Inhalation methods for the study of airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* **80**:111, 1987
- 23) Holgate ST, Beasley R, Twentyman OP: The pathogenesis and significance of bronchial hyperresponsiveness in airway disease. *Clin Sci* **73**:561, 1987