

승모판 심장질환 환자에서 기관지 반응성에 대한 연구

경상대학교 의과대학 내과학교실

김 호 철 · 김 민 구 · 황 영 실

= Abstract =

Bronchial Responsiveness in Patients with Mitral Valvular Heart Disease

Ho Cheol Kim, M.D., Min Gu Kim, M.D. and Young Sil Hwang M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine Gyeongsang National University, chinju, Korea

Background: Bronchial asthma is characterized by nocturnal dyspnea, cough and wheezing because of airway hyperresponsiveness to nonspecific stimuli. These symptoms and signs are also observed in patients with congestive heart failure. Therefore, this is so called "cardiac asthma". There are lots of experimental and clinical datas to suggest that airway dysfunctions occur in acute and chronic congestive heart failure. However, it is still controversial whether bronchial hyperresponsiveness is present in patients with congestive heart failure. To assess whether bronchial hyperresponsiveness is present in patients with congestive heart failure and to demonstrate the relationship between bronchial responsiveness and vascular pressure, we performed methacholine provocation test in 11 patients with mitral valvular heart disease.

Methods: All patients were in the New York Heart Association functional class II and treated continuously with digoxin and/or dichlozid and/or angiotensin converting enzyme inhibitor except one patient. All patients were undergone right and left side heart catheterization for hemodynamic measurements. A 20 percent fall of peak expiratory flow rate were considered as positive response to methacholine provocation test.

Results:

1) Only one patient who has normal pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, cardiac index was positive in methacholine provocation test.

2) Their mean pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure were 21.72 ± 9.70 mmHg, 15.45 ± 8.69 mmHg respectively which were significantly higher.

Conclusion: It is speculated that in stable congestive heart failure patients, bronchial responsiveness as assessed by methacholine provocation test may not be increased.

Key Words: Bronchial Hyperresponsiveness, Methacholine Provocation Test, Mitral Valvular Heart Disease

서 론

비특이성 자극에 대한 기관지 과민반응으로 기관지 천식환자들은 노작성 호흡곤란, 기침, 천명음등의 특징적인 증상들이 나타나며^{1,2)}, 이런 증상들은 심부전 환자에서도 나타날 수 있으며 이를 심인성 천식이라 한다³⁾. 동물 및 임상실험을 통해 울혈성 심부전이나 간질성 폐부종이 있을때 기관지 혈관과 기도를 압박하여 기관지의 여러 이상을 초래한다는 것은 잘 알려져 있는 사실이며 또한 심부전 환자에서 심부전의 치료로 폐기능이 호전된다고 하였다^{4~10)}.

여러가지 원인에 의한 심부전 환자에서 기관지 과민 반응성이 존재한다는 것은 여러 연구에서^{11~16)} 보고하고 있으며 그 기전으로 간질성 폐부종, 기관지 부종, 기관지 혈관의 확장, 기관지 내경의 감소등을 이야기하고 있다. 그러나 Eichacker 등¹⁷⁾은 호흡곤란의 정도가 New York Heart Association(NYHA) 기능적 분류 4 이고 평균 폐모세혈관 폐기압이 정상범위 이상인 환자들에서 기관지 반응성이 증가되어 있지 않다고 보고하고 있어 논란의 대상이 되고 있다.

이에 연구자들은 심부전 환자에서 기관지 과민성의 여부와 또한 기관지 과민성 정도와 혈액학적 지표사이의 상관관계를 알아보기 위해 1994년 3월 1일부터 8월 31일까지 본원에 입원한 환자중 승모판 심장질환이 있고 NYHA의 분류에 따라 호흡곤란의 정도가 기능적 분류 2인 환자를 대상으로 심도자술과 메타콜린 기관지 유발검사를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 3월 1일부터 8월 31일까지 본원에 입원한 환자중 승모판 심장 질환이 있는 11명의 환자를 대상으로 하였으며 검사전 환자의 병력과 증상에 대한 문진과 이학적 검사를 시행하였다. 환자의 심장질환에 대한 진단은 이학적 검사, 흉부 X-선 촬영, 심에코도 검사, 심도자술을 시행하여 진단을 하였고 환자의 호흡곤란의 정도는 검사 당시의 증상을 기준으로 NYHA의 기능적 분

류에 따라 평가하였다. 또한 이노제, angiotensin converting enzyme(ACE) 억제제, 베타 차단제, 디지탈리스등의 약물의 복용여부도 병력을 통해서 검토하였다.

환자들중 아토피나 기관지 천식, 만성 기도폐색, 만성 또는 급성 기관지염의 병력이 있거나 기관지 반응성에 영향을 주는 약물인 베타 차단제나 칼슘 길항제를 복용하고 있는 환자, 호흡곤란의 정도가 NYHA 기능적 분류 3 또는 4인 환자, 6주 이내에 기도 감염의 병력이 있거나, 하루 한갑 이상의 흡연력이 검사전 6개월전 까지 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

1) 메타콜린 기관지 유발검사

검사는 오후 2시에서 4시사이에 실시하였으며 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하기전 peak flow meter (mini-Wright peak flow meter, England)를 이용하여 각 환자의 기본적인 최대호기 유속을 측정하였다. 최대호기 유속의 측정은 3번의 노력성 호기중 가장 최고치를 골랐다.

메타콜린 기관지 유발검사는 0.125%, 2.0%, 3.2%의 메타콜린 용액¹⁸⁾(Sigma chemical CO. USA)을 이용하였고, Klein 등¹⁸⁾이 고안한 호흡낭(reservoir bag)이 있는 PARI nebulizer I(Pari Metanz, Germany)를 이용하여 각각의 농도에서 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 리터씩 용량을 증가시켜 에어로졸 형태로 분무하게 하고 환자의 최대호흡으로 흡입한후에 peak flow meter를 이용하여 최대호기 유속을 측정하였다. 환자는 먼저 기저치를 정하고 생리 식염수로 흡입후 최대호기 유속이 예측치의 70% 이상이면 메타콜린의 농도를 증가시키면서 각각의 농도를 흡입하고 2분후에 최대호기 유속을 측정하였다. 이때 생리 식염수 흡입시의 최대호기 유속보다 20% 감소가 있으면 양성으로 판정하였고 양성반응이 나타나면 검사를 중단하였다.

검사는 환자가 임상적으로 안정된 상태에서 시행하였으며 이노제, ACE 차단제, 디지탈리스등의 약물을 끊지않고 계속 복용하고 있는 상태였으며 한 사람에게 의 해 시행되었다.

2) 혈액학적 지표

모든 환자들은 혈액학적 지표를 얻기위해서 검사당

시의 분당 맥박수, 혈압을 측정하고 심도자술을 시행하여 각각 환자들의 평균 폐동맥압, 폐모세혈관 췌기압, 심장지수를 측정하였고 2-D 심에코도 검사(SONOS 2500, USA)로 좌심실 분획율을 측정하였다.

3) 결과 처리

결과는 평균과 표준편차로 표시하였다(student t test).

결 과

1. 환자의 특성

11명의 환자는 남자 2명 여자 9명이었으며 연령분포는 19세에서 53세로 평균 38.0세이었다. 흡연력은 1명이 있었으나 약 1년전부터 금연하였으며 병의 이환기간은 2개월부터 15년까지였고 평균 6.27년이었다. 검사당시 환자의 흉부 청진소견상 수포음이 청진된 환자는 없었다. 이에 따른 각 환자들의 특징은 Table 1과 같다.

각 환자들의 호흡곤란의 정도를 NYHA의 기능적 분류에 의해 나누면 11명의 환자 모두가 NYHA 기능적 분류 2였고 각 환자의 심장질환을 분류해 보면 11명의 환자중 승모판 협착증만 있는 환자는 5명, 승모판 폐쇄부전증만 있는 경우는 1명, 승모판 협착증과 대동맥 폐

쇄부전증과 동반된 경우는 3명, 승모판 폐쇄부전증과 대동맥 폐쇄부전증이 동반된 경우는 1명, 승모판 협착증 및 폐쇄부전증과 대동맥 폐쇄부전증이 동반된 경우는 1명이였다. 또한 10명의 환자는 일정하게 디지탈리스와 이노제, ACE 차단제를 복용하고 있었으나 1명의 환자는 심부전에 대한 치료를 받지 않고 있었다. 각 환자들의 호흡곤란의 정도와 심장질환, 복용한 약물의 중

Table 1. Patients Characteristics

나이/성별	흡연력 (pack-yr)	병의 이환기간(년)	청진시 수포음	
1	40/남	없음	10 년	-
2	39/여	없음	5 년	-
3	22/여	없음	6 년	-
4	19/여	없음	1 년	-
5	42/남	6년전 금연	6 년	-
6	43/여	없음	5 년	-
7	53/여	없음	1 년	-
8	33/여	없음	8 년	-
9	24/여	없음	2 년	-
10	53/여	없음	15 년	-
11	50/여	없음	10 년	-
평균	38.00		6.27	
SD	12.16		4.29	

Table 2. Patients Characteristics

승모판 심장질환과 동반된 판막 심장 질환	호흡곤란의 정도 (NYHA classification)	복용한 약물의 종류	
1	*MS + *Ai	II	Digoxin + Dichlozid
2	*MR + *Ai	II	Captopril + Dichlozid
3	*MSi + Ai	II	Digoxin + Dichlozid + Captopril
4	MR	II	-
5	MS	II	Digoxin + Dichlozid
6	MS	II	Dichlozid
7	MS	II	Digoxin + Dichlozid
8	MS	II	Digoxin
9	MS + Ai	II	Digoxin + Dichlozid
10	MS + Ai	II	Digoxin + Dichlozid
11	MS	II	Digoxin + Dichlozid

*: MS = mitral stenosis, MR = mitral regurgiation

Ai = aortic insufficiency, MSi = mitral stenoinufficiency

류를 보면 Table 2와 같다.

2. 혈액학적 지표

측정한 각 환자의 혈액학적 지표로 분당심박수, 혈압, 평균폐동맥압(정상범위 = 9~18mmHg), 폐모세혈관 췌기압(정상범위 = 2~10mmHg) 심장 지수(정상범위 = 2.6~4.2L/min/m²)와 좌심실 분획율(정상범위 = 56~78%)은 Table 3과 같다¹⁾. 11명의 환자중 평균 폐

동맥압이 정상범위인 환자는 3명이었고 8명의 환자는 모두 20mmHg이상이었다. 환자들의 평균폐동맥압은 21.72mmHg(±8.55)으로 정상범위보다 높았다. 각 환자의 평균폐모세혈관 췌기압은 11명의 환자중 3명이 정상범위이었으며 8명의 환자는 11mmHg이상이었다. 환자들의 평균폐모세혈관 췌기압은 15.45mmHg(±8.69)로 정상보다 높았다. 심장 지수는 5명의 환자가 정상범위 이하이었으며 6명의 환자는 정상 범위였다.

Table 3. Patients Hemodynamic Measurement

	*H.R(/min)	*B.P(mmHg)	*MPAP(mmHg)	*PCWP(mmHg)	*C.I(L/min/m ²)	*LVEF(%)
1	65	110/70	15	11	3.20	64
2	65	120/70	20	14	2.00	55
3	60	100/60	28	24	2.80	68
4	70	110/60	9	6	2.87	47
5	68	110/80	19	6	3.17	68
6	63	120/80	23	18	2.40	61
7	70	100/60	20	13	2.78	56
8	62	110/70	25	20	2.95	58
9	80	100/60	42	32	2.55	70
10	72	100/70	30	22	2.22	69
11	75	110/80	8	4	2.14	64
평균	68.18	108/69	21.72	15.45	2.64	61.81
SD	6.00	0.75/0.83	9.70	8.69	0.41	7.21

*: H.R = heart rate, B.P = blood pressure, MPAP = mean pulmonary artery pressure, PCWP = pulmonary capillary wedge pressure, C.I = cardiac index, LVEF = left ventricle ejection pressure

Table 4. Peak Expiratory Flow Rate(ml) before and after Methacholine Provocation Test

	유발검사전		유발 검사후					Change of peak flow(ml/%)
	base	N/S	400μg	800μg	1600μg	3200μg	PD _{20%}	
1	520	530	530	500	500	490	416	30 / - 6
2	430	430	430	420	420	400	344	30 / - 7
3	410	420	400	400	390	390	328	20 / - 5
4	280	270	230	230	200	-	224	80 / - 28
5	410	400	400	390	385	380	328	30 / - 7
6	500	500	500	490	490	480	400	20 / - 4
7	310	300	300	300	300	290	248	20 / - 6
8	300	300	290	280	280	270	240	30 / - 10
9	400	400	390	380	370	370	320	30 / - 7
10	240	230	230	200	200	195	192	45 / - 18
11	420	430	430	420	410	410	336	10 / - 2

환자들의 평균치는 2.64L/min/m²(±0.41)로 정상범위를 나타냈다. 환자들의 평균 좌심실 분획율은 61.81%(±7.21)로 정상 범위이었으며, 11명중 2명은 정상범위 이하였지만 8명의 환자는 정상적인 분획율을 가졌다.

3. 메타콜린 기관지 유발검사

각 환자들의 메타콜린 유발검사전후의 최대호기 유속의 수치는 다음 표4와 같다. 11명의 환자중 최대호기 유속이 20%이상 감소를 보인 환자는 1명이었고 메타콜린 농도 1,600μg에서 28%의 최대호기 유속의 감소를 보였다.

고 찰

급성 또는 만성 심부전에서 폐의 기능적 이상을 초래한다는 여러 보고들이 있으며^{4~7,9,18,19}, Interiano 등은⁶ 심근경색후 전체 기도저항이 보통인보다 50%이상 증가한다고 하였고 Light 등²⁰은 만성 심부전으로 입원한 28명의 환자에서 평균 폐활량은 예상치의 57%로 감소하고 전폐용량은 예상치의 82%로 감소한다고 하였다. 또한 이런 환자에서 심부전의 치료로 폐기능이 호전되는 것을 볼수있다고 하였다. 건강한 정상인에도 급속히 생리식염수를 주입하면 소기도 기능의 이상을 초래한다고 Rolla 등^{10,22}이 보고하였다. 즉, 폐울혈은 폐기능에 제한적, 폐색성 장애를 일으키는데, 제한적 장애는 폐수분과 혈액성분이 증가하여 폐의 순응도를 떨어뜨리고 나중에는 섬유화와 호흡근의 피로에 의해서, 폐색성 장애는 폐부종에 의한 기도의 부종으로 인해 기도의 저항성이 증가하여 생긴다고 하였다. 이처럼 심부전 환자에서 폐기능의 이상을 초래한다는 것은 잘 알려진 사실이다. 그러나 심부전 환자에서 기관지 과민반응이 존재하느냐에 대해서는 논란의 대상이 되고 있다^{17,22}. 급성 또는 만성 심부전에서 기관지 반응성에 대한 많은 연구가 있다. 먼저 동물실험에서 1984년 Kikuchi 등은⁷ 개 실험에서 풍선을 이용해서 좌심방의 압력을 증가하였을때 히스타민에 대한 기관지 반응성이 증가하였고 미주신경의 절단으로 과민반응이 없어진다고 하여 미주신경반사에 의해 기관지 반응성이 증가한다고 하였다. 임상실험으로 1989년 Cabanes 등¹¹은 관상동

맥질환이 있는 환자중 평균 좌심실 분획률이 정상이 아닌 NYHA 기능적 분류 3인 환자와 좌심실 분획률이 정상인 환자에서 기관지 반응성을 조사한 결과 좌심실 분획률이 감소된 환자 23명중에서 21명이 메타콜린에 기관지 과민반응을 보였다고 보고하였고 좌심실 분획률이 정상인 환자에서는 기관지 과민반응은 나타나지 않았다고 하였다. 또한 과민반응을 보였던 환자에 알파 수용체 작용물질인 methoxamine을 흡입함으로써 메타콜린에 대한 기관지 과민반응이 감소하였다고 하였고, 혈관 확장제인 pentolamine을 투여하면 기관지 과민반응이 증가한다고 보고하였다. 그래서 Cabanes 등^{11,12}은 심부전환자에서 과민반응의 기전으로 만성심부전에 의한 기관지 정맥압의 증가로 인한 기관지 점막 부종과 기관지 혈관 확장이 기관지 과민반응을 야기한다고 하였다. 1990년 Rolla 등²²도 승모관 심장질환 환자에서 기관지 과민반응이 나타난다고 하였고 과민반응의 정도는 폐울혈의 정도를 나타내는 지표인 폐모세혈관쇄기압등과 상관관계가 있다고 하였다. 그리고 기관지 과민반응의 기전으로 만성 폐울혈에 의한 간질성 부종에 의해 기관지 과민반응이 생긴다고 하였다. Pison 등¹⁴ 만성 심부전환자에서 기관지 과민반응은 기관지 벽 비후에 의한 기관지 구경의 감소에 의해 생긴다고 하였다. Hogg 등²¹은 기관지 부종과 천식환자에서 기도의 과민반응사이의 관계를 간질성 폐부종에 의해 폐간질에 있는 J 수용체나 폐의 C 섬유소의 작용으로 미주신경이 활성화하여 기관지 과민반응이 생긴다고 설명하였다.

Pison 등¹⁴은 심부전 환자에 강력한 이뇨제 투여후에 임상적, 방사선학적으로 심부전의 호전이 있어도 기관지 과민성이 그대로 남아있었다고 보고하였으며, 만성 폐부종에 의한 기관지 과민반응은 간질성 폐부종뿐만 아니라 기관지 평활근의 신경학적 조절과 조직학적 기관지 재형성(histologic airway remodeling)도 중요한 기전이라고 하였다. Nishimura 등¹³도 역시 기관지 과민반응을 나타낸 승모관 심장질환환자중 승모관 치환술을 시행한 7명의 환자에서 기관지 과민반응이 한명이 외에는 그대로 남아있었다고 보고하고있어 기관지 재형성이 기관지 과민반응에 중요한 기전임을 뒷바침해 주고 있다. 그런데 심부전환자에서 기관지 반응성이 증

요 약

가되지 않는다는 보고도 있다. 1988년 Eichacker 등은¹⁷⁾ 호흡곤란의 정도가 NYHA 기능적 분류 4이고 폐동맥 췌기압이 증가된 만성 심부전환자를 대상으로 메타콜린으로 기관지 유발검사를 실시하여 기관지 과민반응이 나타나지 않았다고 보고하고 있다.

본 연구에서는 심부전환자에서 기관지 과민성의 여부를 평가하기 위해 11명의 승모판 심장질환 환자를 대상으로 기관지 유발검사를 실시하여 1명만 기관지 과민성을 확인하였다. 기관지 유발검사 음성인 10명 환자는 기관지 유발검사전 일정하게 이노제나 디지탈리스, ACE억제제등을 복용하였고 호흡곤란의 정도도 NYHA 기능적 분류 2였다. 즉 환자들은 임상적으로 안정된 상태였다는 것이다. 다른 대부분의 연구에서는 적어도 24시간 이전에 이노제, 디지탈리스등의 약물을 중단한뒤 유발검사를 실시하여 기관지 반응성이 증가함을 증명하였다. 또한 본 실험에서 NYHA 기능적 분류 2인 환자만 대상으로 하였는데 간질성 폐부종이 현저하지 않은 것으로 생각되며 기능적 분류 3,4인 환자에 대한 검사가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 양성을 보인 한명은 검사당시 심부전에 대한 적당한 치료를 받지않은 환자였다. 즉 심부전에 대해 적당한 치료를 받고있는 환자는 간질성 폐부종이 감소되어서 기관지 과민반응이 나타나지 않았을 것이라 생각된다. 또한 본 연구에서 양성반응을 보인 환자가 승모판 치환수술후 2주뒤에도 계속해서 과민반응을 나타내었는데, 이것은 만성 간질성 폐부종으로 섬유아세포와 조직구의 증식으로 섬유조직증식에 의한 소기도의 조직학적 재형성에 기인한 것으로 생각된다¹³⁾. 그러나 본 실험대상의 환자들은 수년간 승모판 심장질환이 있었으므로 소기도의 조직학적 재형성이 있을것으로 추정되는데 기관지 유발검사가 음성이었는데 이에 대해서는 추후 좀더 많은 연구 결과가 있어야 될 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 환자들의 평균폐모세혈관 췌기압, 폐동맥압등이 증가되었지만 기관지 과민반응이 나타나지 않는 것으로 보아 폐동맥압과 기관지 과민성과는 상관관계가 없을 것으로 추측된다.

연구배경: 심부전 환자에서 기관지 과민성의 여부를 확인하고 이러한 기관지 과민성과 혈액학적 지표사이의 상관관계를 알기위해 메타콜린을 이용하여 기관지 유발검사를 실시하였다.

방법: 1994년 3월부터 8월까지 본원에 내원하여 흉부 X선 촬영, 심에코도 검사,심도자술로 승모판 심장질환이 진단되고 호흡곤란의 정도가 NYHA 기능적 분류 2인 11명의 환자를 대상으로 PARI nebulizer I을 이용하여 메타콜린 용액의 농도를 올리면서 기관지 유발검사를 시행하여 최대호기 유속이 20%이상 감소를 보이면 양성반응으로 간주하였다. 또한 각각의 환자는 심도자술을 통해서 혈액학적인 지표와 기관지 과민반응과의 상관 관계를 알아보고저 하였다.

결과:

1) 11명의 환자중 남자 2명 여자 9명이었으며 평균 연령은 38.0세이었고 흡연력은 1명이외에는 없었다.

2) 각 환자의 호흡곤란 정도는 NYHA 기능적 분류 2였고 승모판 협착증만 있는 환자는 5명이었고 이외는 승모판 질환과 대동맥 판막질환이 동반되어있었다.

3) 환자들의 평균폐동맥압과 평균폐모세혈관 췌기압은 각각 21.72mmHg(± 8.55), 15.45mmHg(± 8.69)로 정상보다 높았고 심장지수와 좌심실분획률은 각각 2.64L/min/m²(± 0.41), 61.81%(± 7.21)로 정상범위이었다.

4) 11명의 환자중 1명만 메타콜린 기관지 유발검사에 양성이었다.

결론: NYHA 기능적 분류 2인 승모판 심장질환이 있는 심부전환자 11명중 1명만 기관지 과민반응이 관찰되었으며 그 이유로 지속적인 심부전의 치료에 의한 간질성 폐부종의 소실로 인해 기관지의 반응성이 증가되지 않았다고 사료되며 NYHA 기능적 분류 3 또는 4인 승모판 심장질환 환자를 대상으로 기관지 과민반응에 대한 추후의 검사가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Kurt J: Isselbacher, Eugene Braunwald, Jean D. Wilson, Joseph B, Martin, Anthony S, Fauci, Dennis L, Kasper, Harrison's principles of internal medicine 13th edition. Mcgrow-Hill 1167-1172, 1994
- 2) Wyngaarden, et al: 1992. Cecil textbook of medicine 19th edition. saunder 381-386, 1992
- 3) Wolf PS: Cardiac asthma-Its origin, recognition and management. Ann Allergy 37:250, 1976
- 4) Collins JV, Clark TJH, Brown DJ: Airway function in healthy subjects and patients with left heart disease. Clin Sci Mod Med 49:217, 1975
- 5) Cortes DA. Pulmonary function in mitral stenosis. Mayo Clin Proc 53:321-26, 1978
- 6) Interniano B, Hyde RW, Hodges M, Yu PN. Interrelation between alteration in pulmonary mechnics and hemodynamic in acute myocardial infarction. J Clin Invest 52:1994, 1977
- 7) Kikuchi R, Sekizawa K, Sasaki H, Hirose Y, Matsumoto N, Takishima T, Hildenbraunt J. Effects of pulmonary congestion on airway reaction to histamine aerosol in dogs. J Appl Physiol 57:1640, 1984
- 8) Petermann W, Barth J, Entzian P. Heart failure and airway obstruction. Int J Cardiol 17:207, 1987
- 9) Rhodes KM et al. 1982. Relation between severity of mitral valve disease and results of routine lung function tests in nonsmoker. Thorax 37:751-55
- 10) Rolla G, Scappaticci E, Baldi S, Bucca C. Site of airway obstruction after rapid saline infusion in healthy subjects. Respiration 50:18, 1983
- 11) Cabanes LR, Weber S, Martran R, Regnard J, Delauture D, Degeorges M. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. N Engl J Med 320:1317, 1989
- 12) Cabanes LR, Coste F, weber S, Regnard J, Benvenuti C. Improvement in exercise tolerance by inhalation of methoxamine in patients with impaired left ventricular function. N Eng J Med 326:1661, 1992
- 13) Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M, Fukuzaki H. Bronchial hyperreactivity in patients with mitral valve disease. Chest 98:1085, 1990
- 14) Pison C, Malo JL, Rouleau JL, Chalaoui J, Chizzo H, Mato J: Bronchial hyperresponsiveness to inhaled methacholine in subjects with chronic heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. Chest 96:230, 1989
- 15) Rolla G, Scappaticci E, Baldi S, Bucca C. Bronchial responsiveness in patients with mitral valve disease. Eur Respir J 3:127-131, 1986
- 16) Sasaki F, Ishizaki T, Mifune J, Fujimura M, Nishioka S, Miyabo S: Bronchial hyperresponsiveness in patients with chronic congestive heart failure. Chest 97:534, 1990
- 17) Eichacher PQ, Seidelman MJ, Rothstein MS: Lejemtel. Methacholine bronchial reactivity testing in patients with chronic congestive heart failure. Chest 93:336, 1988
- 18) Klein GW, Kohler D: Standardization of inhalation challenge for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by a reservior method. Pneumologic 45:647, 1991
- 19) Ries AL, Gregoratos G, Freidman PJ, Clausen JL: Pulmonary function test in the detection of left heart failure: correlation with pulmonary capillary wedge pressure. Respiration 49:241, 1986
- 20) Light RW, George RB: Serial Pulmonary function in patients with acute heart failure. Arch Intern Med 143:429, 1983
- 21) Hogg JC, Pare PD, Moreno R: The Effect of

Submucosal edema on airways resistance. Am
Rev Respir Dis **135**:54, 1987

22) Seiberi AF, Allison RC, Bryars CH, Kirkpatrick

MB: Normal airway responsiveness to metha-
choline in cardiac asthma. Am Rev Respir Dis
140:1805, 1989