

운동유발성 천식과 위식도역류와의 연관성

전북대학교 의과대학 내과학교실

이흥범, 이양덕, 김현철, 이용철, 이수택, 이양근

= Abstract =

Relationship Between Exercise Induced Asthma and Gastroesophageal Reflux

Heung Bum Lee, M.D., Yang Deok Lee, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.,
Yong Chul Lee, M.D., Soo Teik Lee, M.D., Yang Keun Rhee, M.D.

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

Background : Exercise is a very common precipitant of asthma. Broncho-constriction associated with exercise can occur in 75~90% of individuals with asthma. The estimated prevalence (30~85%) of gastroesophageal reflux (GER) in patients with asthma is significantly higher than in general population. We performed pH monitoring during the exercise in order to evaluate whether exercise induced asthma (EIA) could be related to GER and acid reflux-induced esophagobronchial reflex-mediated bronchospasm might be a factor for EIA.

Method : Following an overnight fast, 18 patients with a suspected EIA (6 men, 12 women) were studied. Monitoring of intraesophageal pH, ECG and spirometry was done for 1 hour before treadmill exercise. After baseline monitoring, subjects underwent symptom-limited treadmill exercise with Bruce protocol and continuous monitoring for 60 min after exercise. Spirometry was done at baseline prior to exercise, and repeated every 10 min after full exercise for 60 min.

Results : Exercise-induced bronchoconstriction was noted in 15 patients, who performed MBPT and 12 patients confirmed for bronchial asthma and 3 patients were diagnosed exercise-induced asthma. Five of 15 EIA patients demonstrated a pathologic degree of GER.

Conclusion : We suggest that GER may be one of pathophysiologic factors of EIA and evoke further concen-

Address for correspondence :

Yong Chul Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School,

San 2-20 Keum-am Dong Chonju, Chonbuk

Phone : 0652-250-1664, 1660 Fax : 0652-254-1609 E-mail : leeyc@moak.chonbuk.ac.kr

tration on the GER in the EIA patients. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 203-209)

Key words : Exercise induced asthma, gastroesophageal reflux, bronchial asthma.

서 론

위식도역류는 만성기침, 반복성 폐렴, 기관지염, 기관지천식과 같은 다양한 폐질환과 관련이 있다고 알려져 있다^{1,2}. 이전의 많은 연구들이 유아와 성인 모두에서 위식도역류가 천식과 관련되어 있다고 보고하였고, 이들 보고에 의하면 천식 환자에서 위식도역류의 빈도는 약 30~85% 정도에 이른다³⁻⁵. 그러나 운동과 관련된 운동유발성 천식의 발병 및 악화에도 위식도역류가 관여하는지에 대해서는 아직 정립되어 있지 않은 실정이다.

운동유발성 천식은 천식 환자의 약 70~90%에서 나타나며, 6~10분 정도의 격한 운동 후에 기관지수축 및 기도 저항이 역설적으로 증가하여 발생한다⁶⁻⁹. Wright 등⁹은 운동유발성 천식의 원인이 되는 기관지수축이 위식도역류에 의해서 발생한다고 가정된 후 연구를 시행하였으나, 그 결과 운동유발성 천식과 위식도역류 사이에 서로 연관성이 없는 것으로 보고하였다. 그러나 대상 환자 수가 너무 적은 문제점이 있어 두 질환의 연관성 여부에 대해 결론을 내리기에 아직 부족하며, 앞으로 더 많은 환자들을 대상으로한 연구들이 필요할 것으로 생각되었다.

이에 저자들은 운동이 위식도역류를 증가시킬 뿐만 아니라 천식의 유발 및 악화에도 관여한다는 여러 보고들을 통해⁶⁻¹², 운동에 의해 역류된 위산이 식도 기관지 반사(esophagobronchial reflex)를 매개로한 기관지 수축을 유발함으로써 운동유발성 천식의 병태생리에 한 요인으로 작용할 수 있다는 가능성을 생각하고 운동유발성 천식이 의심된 환자를 대상으로 위식도역류가 운동유발성 천식의 발병 및 진행에 어떠한 영향을 끼치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자는 과거력상 소화성 궤양, Zollinger-Ellison

증후군, 상부 위 장관 수술을 받은 기왕력이 없는 환자로서 기관지 확장제, 제산제, H₂-수용체 차단제, 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor), 운동성 촉진 약제(prokinetic agent) 등의 복용 기왕력이 없고, 병력상 운동 후 호흡곤란을 호소하여 운동유발성 천식이 의심된 18명을 대상으로 하였다.

식도내 pH 측정은 Digitrapper MK(Synetics Medical, Stockholm Sweden)을 이용하여 운동부하 1시간 전에 pH 전극을 하부 식도 괄약근에서 5cm 상부에 위치해 놓은 후 안정상태에서 기저치를 측정하였으며, 운동부하 1시간후 까지 실시하였다. 총 검사 시간은 약 150분 정도가 소요되었다.

대상자는 운동 전에 키, 몸무게, 혈압을 측정하였고 Sensor Medics 사의 model No. 2200 폐활량 검사기로 운동 시작전 15분간 안정 상태에서 노력성 1초 호기량(FEV₁), 노력성폐활량(FVC), 노력성 1초 호기량/노력성 폐활량(FEV₁/FVC)을 측정하였고 심전도 검사와 동맥혈 가스분석을 시행하였다. 운동부하는 Sensor Medics 사의 Vmax29 treadmill을 이용하여 incremental exercise를 실시하였다. 운동검사 방법은 2분에서 4분간 공회전 시킨 뒤 3분 간격으로 Bruce protocol¹³에 따라 부하를 증가하면서 증상이 허락하는 한 최대한의 운동을 시켰으며, 동시에 운동중 심박동수와 호흡수를 계속 측정하였다. 운동 종료는 호흡곤란, 흉통, 심전도상 변화, 혈압하강이나 250/130 mmHg 이상의 혈압상승, 그리고 더 이상의 운동을 제한하는 다리의 심한 통증 및 불편감 등을 운동의 중지점으로 삼았다. 운동부하시 환자는 성과 연령을 고려한 최대 목표 심박수의 약 80%를 최소 목표치로 하여 symptom limited incremental exercise를 시행하였다. 운동량은 최소한 최대 목표 심박수 80% 이상의 심박수 상태에서 10분 이상 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 운동 종료 후에는 약 60분간 관찰하였다.

또한, 운동전후의 FEV₁의 변화(Δ FEV₁)와 기관지

Table 1. Subjects characteristics and data from spirometry and esophageal pH monitoring

No	Age(yr)	Ht(cm)	FEV ₁ (L)			FVC(L)			FEV ₁ /FVC		Δ FEV ₁	Δ FEV ₁	Time	GER	MBPT
			pre-Ex	pred'val	post-Ex	pre-Ex	pred'val	post-Ex	pre-Ex	post-Ex					
1	39/M	181/65	3.59	4.02	2.78	4.35	5.29	3.97	82	70	-0.79	-22	21.3	+	+
2	27/F	158/60	1.76	2.89	1.04	2.21	3.63	2.09	79	49	-0.72	-40.9	49.7	+	+
3	43/F	150/51	1.91	2.22	1.50	2.64	2.90	2.41	72	62	-0.41	-21	27.6	+	+
4	37/M	169/65	2.34	3.72	1.66	3.56	4.75	2.24	104	74	-0.68	-29	0.6	-	+
5	28/M	172/70	3.01	4.10	2.28	3.69	5.12	2.87	81	79	-0.73	-24.2	0.7	-	+
6	32/F	165/58	2.72	3.05	1.83	3.02	3.85	2.66	90	68	-0.89	-32.7	1.5	-	+
7	51/M	167/68	1.78	3.18	1.40	1.97	4.25	1.89	90	74	-0.38	-21.3	0.9	-	+
8	55/F	158/50	1.78	2.21	1.32	2.02	2.96	1.52	88	68	-0.46	-25.8	1.4	-	+
9	33/F	157/44	3.03	2.74	1.58	3.37	3.49	3.18	89	46	-0.45	-46.2	0.7	-	+
10	60/F	157/51	1.27	1.99	0.98	1.65	2.82	1.32	77	74	-0.29	-22.8	3.2	-	+
11	34/F	162/53	2.52	2.91	1.58	3.56	3.69	2.78	71	56	-0.94	-37.3	2.8	-	+
12	20/F	167/54	2.98	3.44	2.28	3.25	4.26	2.98	91	76	-0.7	-23.4	1.6	-	+
13	30/M	176/74	3.56	4.10	2.10	6.02	5.20	4.58	59	45	-0.46	-41.0	53.1	+	-
14	52/F	154/52	1.06	2.15	0.78	1.54	2.90	1.38	68	56	-0.28	-26.4	23.6	+	-
15	16/M	168/56	2.86	3.48	1.67	3.94	3.78	3.16	72	53	-0.19	-41.6	0.9	-	-
16	64/F	157/57	1.27	2.00	1.01	1.55	2.74	1.98	82	51	+0.26	+20.4	0.5	-	-
17	52/F	144/47	1.28	1.73	1.35	1.66	2.40	1.71	77	78	+0.07	+5.4	1.3	-	-
18	54/F	159/50	1.76	2.32	2.29	1.89	3.10	2.12	93	108	+0.53	+30.1	1.8	-	-

GER : gastroesophageal reflux, MBPT : methacholine bronchial provocation test, Ex : exercise, pred' val : predictive value
 Gr I : Exercise induced and methacholine hypersensitive asthma group (No. 1-12), Gr II : Exercise induced asthma group (No. 13-15), Gr III : negative control group (No.16-18)

천식과의 연관성을 보기위해 비특이적인 기도과민성을 측정하는 메타콜린 기도 유발시험(methacholine bronchial provocation test, MBPT)을 시행하였다. 운동유발성 천식은 FEV₁이 운동전의 기저치 보다 운동 후 20% 이상 감소하는 경우로 정의하였고, 위식도 역류는 식도내의 pH가 60초 이상 4 이하로 감소하는 경우로 정의하였으며, 식도내 pH가 4 이하로 기록된 전체 위식도역류 시간의 7.0% 미만은 위식도역류성 질환이 없는 생리적인 위식도역류로 판정하였다¹⁴⁻¹⁶.

운동전후의 FEV₁의 변화(Δ FEV₁)와 MBPT의 결과에 따라 본 연구에서는 대상환자를 모두 3군으로 분류하였다. Δ FEV₁이 20% 이상 감소하고 MBPT 양성반응을 보인 군을 운동유발성 및 메타콜린 과민성 천식군(EIA and methacholine hypersensitive asthma group, Group I), Δ FEV₁이 20% 이상 감소하였으나 MBPT에 음성반응을 보인 군을 운동유발성 천식군(EIA group, Group II), Δ FEV₁이 20% 이하의 변화를 보이고 MBPT에 음성반응을 보인 군을 대조군(Group III)으로 각각 분류하였다.

결 과

전체 18명의 환자 중 남자는 6명, 여자는 12명이었고, 이들의 평균 연령은 41.1세이었다. 본 연구에 참가한 모든 환자는 병력상 운동유발성 천식을 의심할 만한 기왕력을 갖고 있었으나, ΔFEV_1 이 20% 이상 감소한 환자는 대상 환자 18명 중 15명이었고, 나머지 3명 중 2명은 기관지결핵으로 조직 검사상 확진되었고, 1명은 단순 기관지염으로 진단하였다.

단순폐기능 검사상 운동전후의 평균 FEV_1 은 각각 2.27 L(기대치의 78.5%)와 1.70 L(기대치의 58.8%)를 보였으며, 운동유발성 천식으로 진단된 경우를 제외하고는 운동 후 FEV_1 이 유사하거나 오히려 증가하는 소견을 보였다(Table 1). 대상환자 중 ΔFEV_1 이 20% 이상 감소한 15명을 대상으로 시행한 MBPT 결과상 PC_{20} 값이 8 mg/ml 이하에서 FEV_1 이 20% 이상 감소하여 기관지천식으로 진단된 환자는 12명(Group I)이었으며, 나머지 3명은 음성을 보여 Group II로 판정하였다(Table 1).

전체 18예 모두 운동 전에는 의미있는 식도내 pH 감소는 없었으며 운동 후 5예에서 식도내 pH 4 이하로 60초 이상 감소하고, pH 4 이하의 시간 백분율이 7.0% 이상을 보여 위식도역류성 질환으로 진단하였으며, 이중 3예는 Group I 이었고, 나머지 2 예는

Group II 이었다(Table 1). pH 전극 부착 후 구토와 오심을 호소하였던 1예에서만 심한 흉통을 호소하였다. 상기 1예의 환자는 전극 부착만으로도 식도 괄약근이 매우 과민하였던 것이 오심의 원인으로 생각되었으며 또한 위식도역류가 가장 심한 결과를 보였다(Fig. 1).

이상의 결과로 운동유발성 천식으로 진단된 15명의 환자 중 운동 후 위식도역류가 관찰된 환자는 Group I 3명, Group II 2명으로 모두 5명(33.3%)이었다(Fig. 2).

고 찰

운동유발성 천식은 격렬한 운동 후 약 6~10분에 순간적인 기도저항의 증가 및 기관지 수축에 의해서 호흡근관이 발생한 후, 약 15~30분이 지나면 증상의 호전을 보이는 것으로 알려져 있으며, 단순 폐기능 검사상 운동 후 측정된 FEV_1 이 운동전에 비하여 10~20% 이상 감소한다^{6,7}. 운동유발성 천식의 빈도는 비교적 흔하여 천식 환자의 약 75~90%, 알레르기성 비염과 건초열 환자의 약 35~40% 까지 보고되고 있다⁶. 운동유발성 천식은 모든 연령 군에서 발생하지만 연령이 낮은 유아와 젊은 성인에서 더욱 심하게 나타나는데, 이는 이러한 연령 군에서 상대적으로 운동

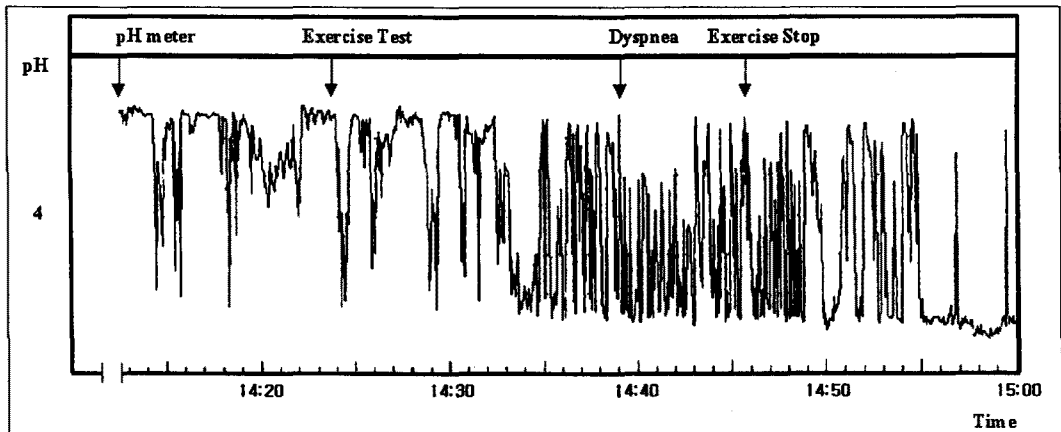


Fig. 1. Ambulatory pH meter showing severe gastroesophageal reflux just before the initiation of dyspnea during the treadmill exercise test.

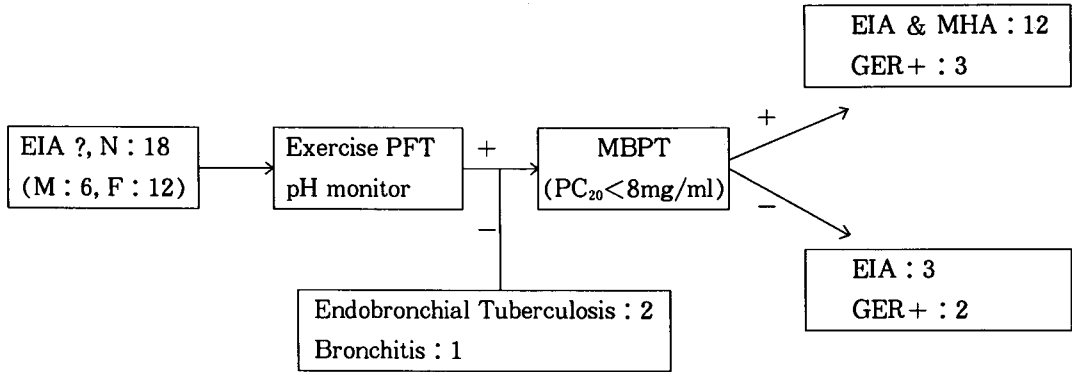


Fig. 2. Algorithm for the workup of a patients with a suspected EIA (exercise induced asthma) and GER (gastroesophageal reflux). PFT : Pulmonary function test, MBPT : Methacholine bronchial provocation test, MHA : Methacholine hypersensitive asthma group

량이 더욱 많기 때문이다⁹.

운동유발성 천식과 위식도역류와의 명확한 인과관계에 대해서는 아직 정립된 상태는 아니지만 두 질환 사이에 연관성이 있을 가능성에 대해서는 오래전부터 인식되어져 왔다. 천식 환자에서 위식도역류를 보이는 빈도는 약 30~85%이며, 이는 정상인에서 보이는 위식도역류의 빈도보다 더 높다^{3,17-19}. 정상인에 비해 천식 환자에서 위식도역류의 빈도가 증가하는 원인들로는 공기 저류(air trapping)에 의한 횡격막의 하강, 흉곽내 압력의 저하 및 복강내 압력의 상승 등이며, 또한 천식 환자에서 치료목적으로 사용하는 theophylline이나 β_2 -agonist 등이 하부 식도 괄약근 압력을 저하시킴으로서 위식도역류가 증가할 수도 있다²⁰. 증가된 위식도역류가 기관지수축을 유발하는 기전은 기관지내로 위산의 흡입과 식도 하부로 역류된 위산이 부교감신경인 미주신경을 매개로 식도 기관지 반사(esophago-bronchial reflux)를 초래함으로써 발생한다고 설명하고 있다^{5,22,23}. 또한 위식도역류가 직접적으로 천식의 발병 및 악화에 관여하지 않는다 하더라도 장기간 동안 역류된 위산이 기관지 점막을 자극하여 먼지, 연무(smog), 흡연, methacholine 등과 같은 여러 자극 인자에 대한 과민반응을 증가시킴으로서 간접적으로 기관지 수축에 관여하는 것도 고려할 수 있다³.

운동에 의해 위식도역류가 증가한다는 개념은 1987년 Schofield 등¹¹이 협심증 양상의 흉통을 호소하지만 관상동맥 조영술에서 정상인 환자를 대상으로 운동부하검사와 24시간 식도내 pH를 측정된 결과, 운동시 증가된 위식도역류에 의해 흉통이 유발되었다는 보고를 통해 처음으로 제기된 이래 여러 보고들이 운동시 위식도역류가 증가한다고 보고하였다¹⁰⁻¹². 이러한 연구는 운동의 형태에 따라 위식도역류의 정도가 다르다고 지적하였는데, 자전거 타기와 같은 신체 움직임이 적은 운동 보다는 달리기와 같은 신체의 움직임이 많은 운동의 경우 위식도역류가 더욱 증가한다¹⁰. 저자들은 안정 상태에서 천식과 위식도역류 사이에 의미있는 연관성을 갖고 있다는 이전의 보고³⁻⁵와 달리기 운동이 위식도역류를 증가 시킬 수 있다는 보고¹⁰⁻¹²를 기초로하여, 운동유발성 천식과 위식도역류성 질환과의 연관성에 대해서 알아 보고자 하였으나, 두 질환 사이에 서로 상관 관계가 있다는 사실을 증명하는 데는 실패하였다. 이는 운동유발성 천식에 관여하는 기전들이 매우 다양하고 복잡하기 때문으로 사료되며, 위식도역류와 같은 단일 기전만으로 운동유발성 천식의 병인을 설명하는 것은 한계가 있을 것으로 생각되었다. 그러나, 본 연구에서 운동유발성 천식 환자 15명 중 5명(33.3%)에서 위식도역류가 관찰됨으로써 운동 후에 호흡곤란을 호소하는 이러한 환자들을 치료

시에 운동유발성 천식에 대한 치료 뿐만 아니라 위식도역류를 고려한 치료를 병행한다면 더욱 많은 임상적 호전을 보일 수 있을 것으로 사료되었으며 향후 이에 대한 추적검사가 필요하리라 생각한다.

본 연구에서 운동유발성 천식 환자에서 위식도역류의 빈도는 33.3% 이었으며, 저자들의 생각으로는 위식도역류가 다른 여러 요인들과 더불어 운동유발성 천식의 병태생리의 한 요인으로 작용할 수 있다는 가능성을 완전히 배제할 수 없었다. 이러한 이유로 운동유발성 천식 환자들의 진단 및 치료시에 위식도역류에 대한 관심을 갖는 것이 의미있을 것으로 생각되나, 앞으로 더 많은 연구를 통해 이에 대한 검증이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

위식도역류는 정상인 보다 천식환자에서 약 30-85% 정도 높다. 최근 운동에 의해 위식도역류가 증가한다는 보고를 통해 운동시 증가하는 위식도역류가 운동유발성 천식의 발생에 기여하는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

운동유발성 천식의 기왕력이 있는 18명의 환자를 대상으로 운동부하검사와 식도내 pH측정, 운동 전후의 폐활량 검사를 시행하여 위식도역류와 운동유발성 천식을 판정하였다. 본 연구에서는 운동유발성 천식과 기관지천식과의 연관성을 알아보기 위해 메타콜린 기도 유발시험(methacholine bronchial provocation test, MBPT)을 시행하여 대상환자를 운동유발성 및 메타콜린 과민성 천식군(Group I, EIA and methacholine hypersensitive asthma group), 운동유발성 천식군(Group II, EIA group), 대조군(Group III) 으로 분류하였다.

결 과 :

전체 18명의 환자 중 남자는 6명, 여자는 12명이었고, 이들의 평균 연령은 41.1세이었다. 본 연구에 참

가한 모든 환자는 병력상 운동유발성 천식을 의심할 만한 기왕력을 갖고 있었으나, ΔFEV_1 이 20% 이상 감소한 환자는 대상 환자 18명 중 15명이었다. 대상 환자 중 ΔFEV_1 이 20% 이상 감소한 15명을 대상으로 시행한 MBPT 결과상 PC20 값이 8 mg/ml 이하에서 FEV_1 이 20% 이상 감소하여 기관지천식으로 진단된 환자는 12명 이었으며, 나머지 3명은 음성을 보여 운동유발성 천식(Group II)으로 판정하였다.

전체 18예 모두 운동 전에는 의미있는 식도내 pH 감소는 없었으며 운동 후 5예에서 식도내 pH 4 이하로 60초 이상 감소하고, pH 4 이하의 시간 백분율이 7.0% 이상을 보여 위식도역류성 질환으로 진단하였으며, 이 중 3예는 Group I 이었고, 나머지 2 예는 Group II 이었다.

결 론 :

본 연구에서 운동유발성 천식 환자에서 위식도역류의 빈도는 33.3%(5/15)이었다. 모두 5명의 환자에서 위식도역류가 관찰됨으로써 위식도역류가 다른 여러 요인들과 더불어 운동유발성 천식의 병태생리의 한 요인으로 작용할 수 있다는 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다. 이러한 이유로 운동유발성 천식 환자들의 진단 및 치료시에 위식도역류에 대한 관심을 갖는 것이 의미있을 것으로 생각되나, 앞으로 더 많은 연구를 통해 이에 대한 검증이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Boyle JT. Pathogenic gastroesophageal reflux in infants and children. *Pract Gastroenterol* 1990 ; 14 : 25-38.
2. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complication of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985 ; 145 : 1882-8.
3. Sontag S, O'Connell S, Greenlee H, Schnell T, Chintam R, Nemchausky B, et al. Is gastroesophageal reflux a factor in some asthmatics? *Am J Gastroenterol* 1987 ; 82 : 119-26.

4. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Fonkalsrud EW, et al. Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 1981 ; 68 : 29-31.
5. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma : a possible reflux mechanism. *Ann Allergy* 1978 ; 41 : 224-6.
6. Mahler DA. Exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exere* 1993 ; 25 : 554-61.
7. Hendrickson CD, Lynch JM, Gleeson K. Exercise induced asthma : a clinical perspective. *Lung* 1993 ; 172 : 1-14.
8. Spector SL. Update on exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1993 ; 71 : 571-7.
9. Wright RA, Sagatelian MA, Simons ME, McClave SA, Roy TM. Exercise-induced asthma : Is gastroesophageal reflux a factor? *Dig Dis Scienc* 1996 ; 41 : 921-5.
10. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA* 1989 ; 261 : 3599-601.
11. Schofield PM, Bennett DH, Whorwell PJ, Brooks NH, Bray CL, Ward G, et al. Exertional gastroesophageal reflux : A mechanism for symptoms in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Br Med J* 1987 ; 294 : 1459-61.
12. Kraus BB, Sinclair JW, Castell DO. Gastrpesophageal reflux in runners. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 429-33.
13. McDonough JR, Bruce RA. Maximal exercise testing in assessing cardiovascular function. *J S C Med Assoc* 1969 ; 65 : 25-33.
14. Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, Dendorfer A, Pace F, Stefan A, et al. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol* 1987 ; 93 : 85-90.
15. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, Grigioni WF, Zannoli R, Felice V, et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 71-8.
16. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24-hour ambulatory esophageal pH value. *Dig Dis Sci* 1992 ; 37 : 849-56.
17. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma : diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 798-804.
18. Stein MR. Simplifying the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux and airway diseases. *J Asthma* 1995 ; 32 : 167-72.
19. Guill MF. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children. *J Asthma* 1995 ; 32 : 173-89.
20. Berquest WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Mickey MR. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 67 : 407-11.
21. Stein MR, Towner TG, Weber RW, Mansfield LE, Jacobson KW, McDonnell JT, et al. The effect of theophylline on the lower esophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* 1980 ; 45 : 238-41.
22. Pope CE. Acid-reflux disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 656-60.
23. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. *Chest* 1994 ; 106 : 1793-96.