

알레르기성 비염 및 기관지천식 환자에서의 비점막 항원 유발시험이 비특이적 기관지 과민반응에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 내과학교실

박재경 · 이상록 · 손지웅 · 김우경 · 송숙희

김윤근 · 조상현 · 민경업 · 김유영

서 론

알레르기성 비염이 있는 환자의 상당수가 기관지천식을 함께 가지고 있거나 알레르기성 비염의 경과 중에 기관지 천식이 발생했다는 보고들이 있다¹⁾. 또한 알레르기성 비염을 치료하면 천식의 증상이 호전되거나 비특이적 기관지 과민반응이 감소한다는 일부 보고들^{2,3)}도 있으며 이들 질환의 상관관계에 대해서 여러가지 가설이 제기되고 있다. 그러나 실제 알레르기성 비염이 기관지천식을 유발시키는지 여부에 대하여는 아직은 잘 알지 못하고 있는 실정이다.

기관지 과민성 (bronchial hyperresponsiveness)이란 여러가지 비특이적인 자극에 대하여 증가된 기관지 반응성을 말하며 기관지천식에서 가장 중요한 병태생리이다⁴⁾. 같은 환자에서도 기관지 과민 반응은 항상 일정하지는 않으며 호흡기감염⁵⁾이나 공기 오염물질⁶⁾들에 노출되면 증가하기도 한다. 또한 화분절기중 알레르겐에 노출⁷⁾되거나 작업중 감작물질에 노출⁸⁾되면 기관지 과민반응이 증가된다. 알레르

겐을 이용한 기관지 유발시험은 알레르기성 천식의 병태생리를 밝히는 실험모델로서 사용되고 있는데, Cartier 등⁹⁾은 알레르겐 기관지 유발점사후 히스타민에 대한 비특이적 기관지 과민반응이 상당기간 (2-74일) 지속됨을 밝혔으며 후기 천식반응과 기관지 과민반응 사이에 상관관계가 있다고 주장하였다. 국내에서는 김 등¹⁰⁾이 우리나라에서 가장 흔한 흡입성 항원인 집먼지진드기 항원으로 기관지 유발시험을 한 후에 메타콜린에 대한 비특이적 기관지 과민반응이 3일내지 7일간 지속됨을 보고하였다.

상부기도 알레르기성 질환의 악화시 하부기도 알레르기 질환도 함께 악화되는지를 알아보는 방법의 하나로서 알레르기성 비염 환자에서 항원 비점막 유발시험 전후의 비특이적 기관지 과민반응의 변화를 분석해볼 수 있다. Corren 등¹¹⁾은 항원의 비강내 투여가 폐기능에는 영향이 없지만 기관지 과민반응을 증가시킨다고 보고하였으며 Plotkowski¹²⁾ 나 Incorvaia¹³⁾등도 기관지 과민반응이 증가됨을 보고하였다. 그러나 이들은 모두 항원물질을 분무식으로 비강내에 투여함으로써 소량의 항원이 기관지로 들어가서 그와 같은 결과를 얻었을 가능성을 배제할 수가 없다. 따라서 저자들은 항원을 적신 종이원판을 이용하여 비점막에 대한 항원 유발

* 본 논문은 1994년도 서울대학교 병원 임상진료 연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

통신연락처 : 서울의대 내과 김유영

시험을 시행하고 그 전후의 폐기능 검사 및 메타콜린 기관지 유발시험의 결과를 비교함으로써 비점막에 국한된 항원 노출이 비특이적 기관지 과민성에 미치는 영향을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1993년 6월부터 동년 9월 사이에 서울대학교병원 내과 알레르기 클리닉을 방문한 환자들 중 기관지 천식과 알레르기성 비염에 함께 이환된 8명의 환자들을 대상으로 하였다. 모두 남자로 연령은 16세에서 48세까지 평균 24.9세였고, 평균 이환기간은 9년이었다. 흡연자나 지난 6주 이내에 호흡기 감염이 있거나 4주 이내에 천식이나 비염의 증상이 있는 환자는 제외하였다. 8명의 대상자들 중 3명은 약을 전혀 쓰지 않고 있었고, 다른 2명은 간헐적으로 기관지 확장제를 흡입하고 있었으며, 나머지 3명은 스테로이드 흡입제제를 정기적으로 사용하고 있었다. 모든 대상자들은 검사 1주일 전부터 쓰고 있던 약물을 중단하도록 하였다.

기본검사로 피부단자시험 (skin prick test)을 시행하고 RAST (Radioallergosorbent test, Pharmacia, Sweden)법으로 특이 IgE를 측정하였다. 피부단자시험은 혼한 흡입성 항원들인 집먼지진드기 (*D. farinae*, *D. pteronyssinus*)와 잡초 화분인 쑥(*mugwort*), 돼지풀(*ragweed*) 화분 및 각종 수목과 잔디 화분, 곰팡이 (*Aspergillus*), 동물 털이 포함된 55종의 시약 (Bencards, U. K.)을 사용하였으며, 양성 대조액 (히스타민 1mg/ml)과 음성 대조액 (생리식염수)과의 결과를 비교하였다.

대상자들은 3일동안 일정한 시간에 외래를 방문하여 비점막 항원 유발시험 및 메타콜린 기관지 유발시험(methacholine bronchial pro-

vocation test)을 시행하였다. 제1일에 기본값으로 FEV₁을 측정하고 메타콜린 기관지 유발시험을 시행하였다. 제2일에 비점막 항원 유발시험을 시행한 다음 제3일에 다시 폐기능검사 및 메타콜린 기관지 유발시험을 시행하였다.

2. 메타콜린 기관지유발시험 (methacholine bronchial provocation test)

Chai의 기관지 흡입 유발시험 방법⁽¹⁾을 변형하여 다음과 같이 시행하였다. 우선 acetyl methacholine chloride (Sigma, USA)를 0.9% 생리식염수로 희석하여 0.25-25mg/ml의 7단계 용액을 만들었다. 기본값의 FEV₁을 측정하고 생리식염수와 각 농도별 메타콜린 용액을 Pari Inhalier Boy (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, FRG)로 분무하여 흡기용적 호흡으로 5회 흡입하게 하였다. 각 농도별 메타콜린 용액을 흡입한 후 90초, 180초에 Autospiror (Chest, Japan)로 FEV₁을 측정하여 대조치인 생리식염수 흡입시의 FEV₁보다 20% 떨어졌을때의 메타콜린 농도를 PC₂₀-Meth으로 정하였다. 항원 기관지 유발시험 전후의 모든 메타콜린 기관지 유발시험은 동일한 시각에 시행하였다.

3. 비점막 항원 유발시험 (nasal allergen provocation test)

환자들이 피부단자시험상 강양성을 나타낸 항원으로 비점막 유발시험을 시행하였다. 항원은 Bencards사의 피부반응시험 시약을 1:30, 1:100, 1:300 의 농도로 희석하여 사용하였다. 6명은 유럽 집먼지 진드기 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 항원을, 1명은 북아메리카 집먼지 진드기 (*Dermatophagoides farinae*) 항원을, 나머지 1명은 두드러기 쑥 (*ragweed*) 항

원을 사용하였다. 6mm 종이원판을 각 용액에 적신 뒤 양쪽 비강의 하비갑개에 부착하였다. 생리식염수 대조액을 적신 종이원판으로 시작하여 10분 간격으로 점차 높은 농도의 항원 원판을 부착시켰으며 그동안의 재채기와 코를 킁 횟수를 기록하고 10분에 anterior rhinomanometer로 비강유속저항을 측정하였다. 재채기와 코를 킁 횟수가 각각 3회 이상이거나 비강유속저항이 생리식염수 대조치의 3배이상 증가하였을때 충분히 비염이 유발된 것으로 판정하였다.

4. 통 계

통계학적 검정은 Paired t test와 Wilcoxon signed-rank test를 이용하여 $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상환자들의 특성은 Table 1과 같다. 이환

기간은 1년에서 20년으로 다양하였다. 총 호산구수는 $453.6 \pm 119.5 \text{ mm}^3$ (mean $\pm$ SEM), 총 IgE는 $814.5 \pm 286.2 \text{ IU/ml}$ (mean $\pm$ SEM)였다. 기저 FEV₁은 정상치의 $98.7 \pm 7.7\%$ 로 1명 (65.2%)을 제외하고는 80%이상의 정상범위에 속하였다. 기저 PC₂₀-Meth는 0.40mg/ml에서 28.10mg/ml로 넓은 범위에 걸쳐 있었다.

PC₂₀-Meth가 28.10mg/ml인 환자는 특징적인 증상과 이학적 소견 및 기관지 확장제 투여후 15%이상 FEV₁의 증가로 기관지 천식이 진단된 환자였다. 피부단자검사상 1명이 두드러기 속에 강양성을 보였고 나머지 7명은 집먼지 진드기 등에 강양성 반응을 보였다.

제2일에 시행한 비점막 항원 유발시험을 시행한 결과는 Table 2와 같다. 피부단자시험상 강양성을 나타낸 항원을 이용하여 비점막 유발시험을 시행한 결과, 8명 모두 평소 심할때의 비염증상과 동일한 증상들이 나타났으며 그중 2명은 비강이 완전히 막히는 정도로 심하였다. anterior rhinomanometry를 시행한 결과 3명

Table 1. Characteristics of study subjects

No.	Age (yr)	Sex	Duration (yr)	Eos (/mm ³)	IgE (IU/ml)	Allergen	FEV ₁ (%Pred.)	PC ₂₀ -meth (mg/ml)
1	20	M	10	140	596	D.p ⁺	90.4	3.98
2	23	M	20	570	589	D.p	65.2	0.40
3	21	M	15	420	212	D.p	116.7	25.00
4	31	M	5	385	934	ragweed	106.1	28.10
5	48	M	1	1,200	480	D.p	92.1	3.47
6	19	M	9	440	440	D.p	95.2	8.20
7	21	M	5	360	2,755	D.p	86.6	2.45
8	16	M	10	114	510	D.f [*]	137.6	13.30
Mean	24.9		9.4	453.6	814.5		98.7	10.60
SEM	3.6		2.1	119.5	286.2		7.7	3.80

*D.p : Dermatophagoides pteronyssinus

*D.f : Dermatophagoides farinae

Table 2. Results of nasal provocation test with allergen

Patient	Blowing No.	Sneezing No.	Resistance*	Allergen
1	15	9	20.72(6.15)	D.p ⁺
2	7	9	obstruction	D.p
3	15	0	13.32(4.05)	D.p
4	6	10	24.10(6.06)	ragweed
5	3	8	6.08(5.31)	D.p
6	8	7	16.20(13.43)	D.p
7	4	8	obstruction	D.p
8	3	17	9.15(9.65)	D.f

* Resistance means total nasal flow resistance as determined by anterior rhinomanometry. Base-line values are included in parentheses.

⁺D.p. : Dermatophagoides pteronyssinus

⁺D.f. : Dermatophagoides farinae

Table 3. FEV₁ and PC₂₀-meth before and after nasal provocation with allergen

Patient	FEV ₁ (ml)		PC ₂₀ -meth(mg/ml)	
	before	after	before	after
1	3080	3160	3.98	4.36
2	2400	2440	0.40	0.45
3	4120	4080	25.00	6.25
4	3360	3090	28.10	50.00
5	2800	2560	3.47	4.65
6	3720	3560	8.20	5.24
7	3160	3120	2.45	2.25
8	4910	5080	13.30	6.23
p-value	> 0.05		> 0.05	

은 비강유속저항이 생리식염수 대조치의 3배 이상 증가하였고 3명은 유의한 변화가 없었으며 나머지 2명은 비강폐색으로 저항을 측정할 수가 없었다.

비점막 기관지 유발시험 후 16시간 지나서 측정된 FEV₁은 기저치와 유의한 차이가 없었

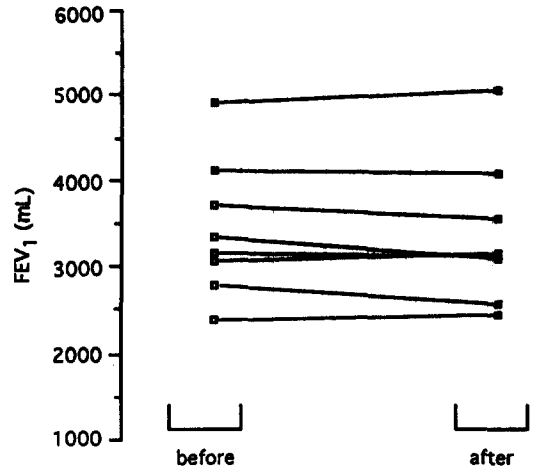


Fig. 1. FEV₁ measured before and 16 hours after nasal provocation test with allergen

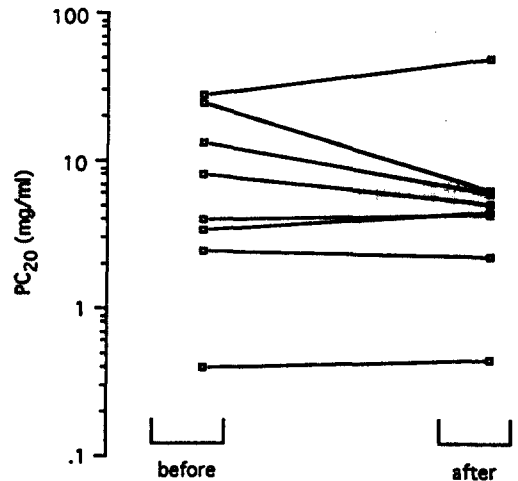


Fig. 2. PC₂₀ to methacholine before and 16 hours after nasal provocation test with allergen

다 ($p > 0.05$). 비점막 기관지 유발시험 후 16시간 지나서 측정된 메타콜린 기관지 유발시험의 결과, 2명에서 PC₂₀-Meth가 2배 회석농도 이하로 감소하였으나 1명은 오히려 증가하였으며 전체적으로 비점막 기관지 유발시험 전

과 후에 PC₂₀-Meth의 유의한 변화는 없었다 ($p>0.05$) (Table 3, Fig. 1, Fig. 2).

고 안

이 연구는 상부 호흡기계의 질환과 기관지 천식의 관련성에 대하여 알아보고자 시행되었는데, 그 연관관계는 기관지 천식의 치료방침에 있어서도 중요한 의미를 갖는다. Kaufman¹⁵⁾ 등이 silica 입자들을 비점막에 투여하여 하부기도 저항이 증가함을 보고한 이후, 찬 공기¹⁶⁾ 등 여러가지 자극물질에 의한 비점막 자극이 조기 기관지 수축을 유발시킨다는 보고들이 나왔다. 그러나 몇몇 항원을 이용한 비점막 유발시험들은 하부기도 저항에 영향이 없음을 보여 주었다¹⁷⁻¹⁹⁾. 본 연구에서는 비점막 유발시험 전후에 FEV₁의 변화를 볼 수 없었는데 이는 Schumacher¹⁷⁾나 Rosenberg¹⁸⁾ 등의 연구결과와 동일하다. 반면 Yan 등²⁰⁾은 atomizer로 비강 내에 히스타민을 분무하여 FEV₁이 감소함을 보고하였다. 항원이나 히스타민이 종이원판보다는 atomizer를 이용한 경우에 비강과 인후두 점막에 더 넓게 퍼져서 비인두 점막의 자극 수용기를 더 효과적으로 자극함으로써 그와 같은 결과를 얻었을 수도 있다. 또한 dosimeter를 사용하지 않아서 분무된 히스타민이 넓은 범위를 자극하게 되었을 수도 있다. 반면 Schumacher¹⁷⁾는 두 명의 환자에서 종이원판법과 dosimeter를 사용한 atomizer 법을 비교해 본 결과 모두 폐기능의 변화를 볼 수 없었다고 하였는데 좀더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 사료된다.

Corren 등²¹⁾은 비점막 항원 유발시험 후 30분과 4.5시간 후에 메타콜린 기관지 유발시험을 시행하여 유의한 PC₂₀의 감소를 보았다. 그리하여 항원의 비점막 투여가 하부기도의 직경에는 영향이 없으나 기관지 과민성을 증가시킨

다고 주장하였다. 본 연구에서는 비점막 항원 유발시험 후 16시간 지나서 메타콜린 기관지 유발시험을 시행하였는데 기관지 과민성의 증가를 볼 수 없었다. Kim 등¹⁰⁾에 의하면 집먼지 진드기 항원 기관지 유발시험 후 증가된 비특이적 기관지 과민증이 3일내지 7일간 지속되었으며, Incorvaia 등¹³⁾도 집먼지 진드기 항원을 이용한 비점막 유발시험 후 36시간 지나서 증가된 기관지 과민증을 보고하였다. 또한 Brugman²²⁾ 등은 토끼의 상악동에 C5a des Arg를 투입한 후 16시간 지나서 히스타민에 대한 기관지 과민성을 측정하여 기저치와 비교한 바 있다. 따라서 본 연구에서 비점막 유발시험 후 16시간 지나서 메타콜린 기관지 유발시험을 시행한 것은 비점막 항원 유발시험에 의한 비특이적 기관지 과민반응의 변화를 알아보는 데 적절한 것으로 생각된다. 항원 유발시험 후 시간마다 FEV₁이나 PEFR를 측정하여 조기천식반응을 알아보는 방법은 본 연구에서 제외되었는데 그것은 조기 천식반응이 알레르기성 천식의 병인에 대한 기여도는 미미할 것으로 사료되기 때문이다²³⁾. 기관지 과민성은 일내변동(diurnal variation)이 있어 오전 4시경에 가장 높고 점차 감소하여 오후 4시경에 가장 낮아지는 것으로 알려져있다^{24, 25)}. 따라서 이러한 일내변동이 소실되는 것이 기관지 과민성의 증가를 의미한다는 주장도 있다. 본 연구에서는 이러한 일내변동의 영향을 배제하고자 비점막 유발시험 전후의 메타콜린 기관지 유발시험을 하루 중 일정한 시간에 시행하였다.

7명의 환자는 항원으로 집먼지 진드기를 이용하였는데, 화분 항원과 달리 집먼지 진드기는 통년성 알레르겐이므로 자연노출에 의한 영향을 피할 수가 없다. 그러나 이중 5명의 환자는 정기적 약물 투여없이도 무증상으로 지내고 있었으며 비점막 유발시험시 충분한 비염의 증상을 나타내었다. 또한 집먼지진드기를 이용한

비점막 혹은 기관지 유발시험으로 기관지 과민성이 증가하였다는 보고가 있으므로 자연노출 상태가 본 연구 결과에 미치는 영향은 미미할 것으로 생각된다. 두드리기 쑥 항원을 이용한 1명의 환자는 화분결기를 피하지 못하고 검사를 시행하였는데, 역시 평소 스테로이드 흡입제로 증상이 없이 지내다가 유발시험 후 심한 비염의 증상이 발생되었으므로 결과 해석에 문제가 되지는 않을 것으로 본다. 유발된 비염의 정도를 객관적으로 평가하기 위하여 이용한 rhinomanometry는 그 결과의 신뢰도와 재현성에 비판을 받고 있는데, 이는 비강의 cycle에 따라 비강내 저항이 수시로 변하기 때문이다. 따라서 현재까지 명확한 양성판정의 기준이 설정되어 있지 않다. 본 연구에서는 비강유속저항이 생리식염수 대조치의 3배 이상 증가한 것을 양성으로 정하였는데 이 기준에 의하면 8명 중 3명의 대상자가 음성이었다. 따라서 비점막 유발시험의 판정기준은 유발된 비염의 증상과 rhinomanometry로 측정된 비강유속저항을 모두 고려하여 정하였는데 향후 rhinomanometry의 신뢰도 및 재현성을 향상시키고 판정기준을 정하려는 노력이 필요하리라 본다.

비점막 항원 유발시험 후 기관지 과민성이 증가하였다고 보고한 이전의 연구들은 모두 비점막에 항원을 투여하는 방법으로 에어로졸을 사용하였다¹¹⁻¹³⁾. 하부기도로 항원물질이 넘어가는 것을 방지하기 위해 분말크기를 조절하거나 항원 투여시 숨을 멈추게 하는 등 여러가지 방법을 취하였으나 그중 일부가 기관지로 들어갔을 가능성을 배제할 수는 없다. Schumacher 등¹⁷⁾은 종이원판을 사용하여 비점막 유발시험을 하여 폐기능에 변화가 없다고 보고한 바 있으나 이들은 비특이적 기관지 과민반응에 대한 검사는 하지 않았다. 본 연구에서는 종이원판을 사용함으로써 비점막에 국한된 자극을 주었으며 메타콜린 기관지 유발시험을 통하여 기관

지 과민성의 변화를 알아보았다.

상부기도에 대한 국소적 치료가 천식증상을 호전시킨다는 일부 보고들이 있고, 이것으로 상부기도와 하부기도의 연관성을 설명하기도 한다^{2, 26, 27)}. 한편 Corren 등³⁾은 알레르기성 비염과 천식을 함께 갖고 있는 환자에서 비강내에 beclomethasone을 투여하였을 때 천식의 증상이나 투약, 폐기능에는 영향이 없었고 항원 자연노출에 의한 비특이적 기관지 과민성의 증가는 억제되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 비점막에 대한 항원 투여가 천식의 증상을 악화시키지 않았으며 비특이적 기관지 과민증도 변화시키지 못하였다. 따라서 비염에 대한 국소적 치료가 천식의 증상을 호전시킨다해도 그것이 상부기도와 하부기도 사이에 어떤 직접적인 연관성이 있어서라고 보기는 어렵다. 알레르기성 비염을 치료하였을 때 천식의 증상이 호전되는 기전으로는 여러가지 가설이 제시되고 있다. 그 하나는 항원자극으로 분비된 염증물질들을 줄임으로써 이들 염증물질들이 기관지로 흘러 들어가지 못하게 하는 것인데 이에 대한 동물실험 보고²²⁾가 있으나 아직 사람에서는 증명된 바가 없다. 또한 비강내에 투여한 스테로이드의 일부가 하부기도로 넘어가거나 전신적으로 흡수되어 천식의 증상을 완화시키거나 기관지 과민증에 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수 없다. 비염이 있으면 비강의 폐색으로 구강호흡을 하게 되는 경우가 많다. 이때 차고 건조한 공기나 흡입항원들이 비강에서 걸러지지 못하고 바로 기관지내로 들어감으로써 천식의 증상이 악화될 수 있다. 운동유발성 천식에서 비강호흡이 천식의 발생을 줄인다는 연구결과²⁸⁾도 이러한 기전에 기인한다. 국소적 스테로이드 치료로써 비강내 폐색을 완화시키면 구강호흡이 줄어들게 되어 천식의 증상이 호전될 수 있으며 이것이 가장 가능성이 높은 가설인 것으로 생각된다.

결론적으로 알레르기성 비염과 기관지천식에 함께 이환된 환자에서 감각된 항원을 이용한 비점막 항원 유발시험은 유발시험 전과 후의 폐기능이나 비특이적 기관지 과민성을 변화시키지 않으며 따라서 이 질환들 사이에 직접적인 연관관계는 없는 것으로 사료된다.

- Abstract -

**The effect of nasal allergen challenge
on the non-specific bronchial
hyperresponsiveness**

Jae Kyoung Park, M. D., Sang Rok Lee, M. D.,
Woo Kyoung Kim, M. D., Sook Hee Song M. D.,
Yun Keun Kim, M. D., Sang Heon Cho, M. D.,
Kyung Up Min, M. D., and You Young Kim, M. D.

*Department of Internal Medicine, Seoul
National University College of Medicine
Seoul, Korea*

The relationship between allergic rhinitis and bronchial asthma is controversial. To assess the relationship, we sought to determine the effect of nasal allergen exposure on lower airway reactivity in subjects with allergic rhinitis and asthma. Airway Hyperresponsiveness was evaluated by methacholine bronchial provocation test in basal conditions and 16 hours after specific nasal provocation test with *D. pteronyssinus* (6 subjects), *D. farinae* (1 subject), or

ragweed (1 subject) allergens. Nasal provocation test was performed by applying paper disks soaked with increasing concentrations of allergen extract solutions to the inferior turbinates of both sides of the nose until a positive response was achieved. Responses to nasal provocation test were evaluated by means of provoked symptoms and nasal flow resistance determined by anterior rhinomanometry.

There was no significant difference between basal and post-challenge FEV₁. All subjects developed severe rhinitis symptoms during the nasal challenge. The degree of nonspecific bronchial hyperresponsiveness determined by PC₂₀ methacholine was not significantly changed. This study suggests that bronchial hyperresponsiveness does not change after nasal allergen challenge in subjects with allergic rhinitis and bronchial asthma.

Key words: Allergic rhinitis, Asthma, Nasal provocation, Airway hyperresponsiveness

참 고 문 헌

- 1) Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB, Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. Tecumseh, Michigan. J Allergy Clin Immunol 54:100-10, 1974
- 2) Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild

- asthma. Effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 91:97-101, 1993
- 3) Corren J, Adinoff AD, buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90:250-6, 1992
- 4) Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Resp Dis* 121:389-412, 1980
- 5) Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperresponsiveness in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Resp Dis* 113:131-9, 1976
- 6) Holtzman MJ, Cunningham JH, Shelter JR, Irisgler GB, Nadel JA, Boushey HA. Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic and non-atopic subjects. *Am Rev Respir Dis* 120:1059-67, 1979
- 7) Boulet LP, Cartier A, Thomson NC, Roberts RS, Dolovich H, Hargreave FE. Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 71:399-406, 1983
- 8) Chan-Young M, Lam S, Koerner S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *AmJ Med* 72:411-15, 1982
- 9) Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE. Allergen-induced increase in brinchnal responsiveness to histamine: relationship to the lati asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 70:170-7, 1982
- 10) 김미경, 김유영, 항원 기관지 유발시험이 비특이적 기관지과민성에 미치는 영향. *알레르기* 12:25-34, 1992
- 11) Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J allergy Clin Immunol* 89:611-8, 1992
- 12) Plotkofski LM, Dessanges JF, Lavaud F, Hanhart B, Lockhart A. Nasal pollen challenge causes bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with allergic rhinitis [Abstract]. *Am Rev Respir Dis* 141:652, 1990
- 13) Incorvaia C, Guidoboni A, Pravettoni V, Mauro M, Pastorello EA. Bronchial hyperreactivity before and after nasal challenge in patients with mite-induced perennial rhinitis [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 85:167, 1990
- 14) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, Mclean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56:323-7, 1975
- 15) Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 100:626-30, 1969
- 16) Berger D, Nolte D. On nasobronchial reflex in asthmatic patients. *Rhinology* 17:193-200, 1979
- 17) Schumacher MJ, Cota KA, Taussig LM. Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable

- asthma. *J Allergy Clin Immunol* 78:30-5, 1986
- 18) Rosenberg GL, Rosenthal PR, Norman PS. Inhalation challenge with ragweed pollen in ragweed-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 71:302-10, 1983
- 19) Hoehne JH, Reed CE. Where is the allergic reaction in ragweed asthma? *J Allergy Clin Immunol* 48:36-9, 1971
- 20) Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Respir Dis* 64(suppl 128):105-8, 1983
- 21) Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 89:611-8, 1992
- 22) Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, Irvin CG. Mechanisms for the increase of lower airways hyperresponsiveness induced by experimental sinusitis. *Am Rev Respir Dis* 139:A107, 1989
- 23) Cockcroft DW. The bronchial late response in the pathogenesis of asthma and its modulation by therapy. *Ann Allergy* 55:857-62, 1985
- 24) Bonnet R, Jorres R, Heitmann U, Magnussen H. Relationship between circadian variations of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma [Abstract]. *Am Rev Respir Dis* 141:358, 1990
- 25) Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 141:33-8, 1990
- 26) Friedman R, Ackerman M, Wald E, Caselbraut M, Friday G, Fireman P. Asthma and bacterial sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 74:185-9, 1984
- 27) Slavin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 66:250-7, 1980
- 28) Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhrada JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 118: 65-73, 1978