

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

**気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期
介入療法のための早期診断法の確立に関する研究**

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福田 健

(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

平成16年 (2004年) 3月

目 次

I 総括研究報告

- 気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究 1-7
福田 健

II. 分担研究報告

- 1 咳喘息、典型的喘息、アトピー咳嗽患者における呼吸生理学的検討 8-10
足立 尚
- 2 一肺機能検査による気管支喘息の早期診断に関する研究―井上洋西 11-13
- 3 気管支喘息診断・治療における気道過敏性試験の意義についての研究 14-16
―気道過敏性の heterogeneity および成人喘息における予後に関する研究―
秋山一男
- 4 気管支喘息の早期診断における誘発喀痰中の好酸球および呼気一酸化窒素の意義に関する研究 17-19
棟方 充
- 5 気管支喘息の早期診断における気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析の有用性に関する研究 20-22
―TGF- β の細胞内シグナル伝達分子リン酸化 Smad7 発現の基礎的検討―
福田 健

6	気管支喘息の早期診断における CT の有用性に関する研究 —呼気 CT を用いた検討— 三嶋理晃	23-25
7	気管支喘息の早期診断 終夜睡眠ポリグラフィ(polysomnography PSG) による検討 大田 健	26-28
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	29
IV.	研究成果の刊行物・別冊	30-82

気管支喘息の慢性化 難治化の予防を目指す 早期介入療法のための早期診断法の 確立に関する研究

主任研究者 福田 健 (獨協医科大学内科学 (呼吸器・アレルギー) 教授)
分担研究者 足立 満 (昭和大学医学部第1内科教授)
棟方 満 (福島県立医科大学医学部呼吸器科教授)
秋山一男 (国立相模原病院臨床研究センター・センター長)
井上洋西 (岩手医科大学医学部第3内科教授)
大田 健 (帝京大学医学部内科教授)
三嶋理晃 (京都大学医学部呼吸器内科教授)

研究要旨

本研究の目的は、早期介入療法のための喘息早期診断法を確立することである。研究は、1) 早期診断に役立つ喘息特異的な臨床像か発病初期に認められないかを検討する後ろ向き研究と2) 前向き研究、3) 喘息へ移行しうる咳喘息についての詳細な臨床的検討、4) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直し、及び新しい検査法の開発、5) 早期診断基準の策定の5つのパートからなる。平成15年度の研究結果は以下の通りである。喘息発症初期の慢性咳嗽は他の気道疾患の慢性咳嗽と異なる可能性があり、早期診断の目安となるか検討してみる価値があることが第1回班会議に確認され、後ろ向き研究と前向き研究の調査対象症例の基準、実施要領、各研究施設への割り当て等が決定された。MMF、V₅₀、V₂₅の測定、アセチルコリン気道過敏性とヒスタミン気道過敏性の同時測定、カプサイシンに対する咳受容体感受性試験などは発症早期で、咳喘息、アトピー咳嗽、気管支炎と鑑別できる可能性があることが示唆された。発症初期喘息患者では喀痰好酸球増多を伴う例は一部に過ぎないことから、喀痰中好酸球は **underestimate** する可能性があると思われた。一方、eNO は反復喘鳴症状の指標として最も優れていることが示され、喘息早期診断の指標として有用であると考えられた。気管支粘膜組織の免疫組織化学的解析による、リン酸化 Smad2 と Smad7 の発現パターンから初期喘息を見分けられる可能性があることが明らかにされた。HRC Tにおいて末梢気道病変の存在を示唆する LAA%、平均肺野濃度 (MLD)、モザイクスコアなどの所見は末梢病変の早期指摘に役立つ可能性がある。終夜睡眠ポリグラフの検討で、喘息群では深睡眠の減少、脳波上覚醒パターン増加など睡眠障害を認め、喘息早期診断に有用であることが示された。

A 研究目的

喘息は好酸球性気道炎症、気道反応性亢進、気流制限を特徴とする慢性の呼吸器疾患であり、適切に診断、治療されない場合には、症状の増悪、寛解を繰り返しつつ、

次第に、 β_2 刺激薬に反応しにくい非可逆性の気道閉塞、高度かつ持続性の気道反応性亢進を呈するようになる。その結果、症状増悪が頻繁に起こり、慢性的な呼吸困難を呈するようになる。発作による死亡、救

急外来受診、緊急入院はこうした慢性患者に多い。喘息の慢性化、難治化を防止する現時点で最も有効な方法は、吸入ステロイド薬を発症早期から用いる早期介入療法である。その効果は発症後間もない程大きいと考えられるので、発症早期で喘息と診断することか極めて重要である。現在の喘息診断は、発作性呼吸困難、喘鳴の反復、可逆性気道収縮、気道過敏性の存在、アトピー素因の存在、喀痰中および末梢血中好酸球数増加などを目安に行われているか、典型的な喘息症例の発病時の状態を遡って調べてみると上記診断目安を全く満たさないか、満たしても1、2項目であることをしばしば経験する。すなわち、現在の喘息診断目安の欠点は、発病してしばらく経たないと喘息と診断できないことにある。そこで、本研究では、公的な研究グループを組織し、現在より早い段階で確実に喘息と診断できる方法を模索し、最終的に「喘息早期診断基準」を提唱することを目指す。研究は、1) 早期診断に役立つ喘息特異的な臨床像か発病初期にみられないかを検討する後ろ向き研究と前向き研究、2) 喘息へ移行しうる咳喘息についての詳細な臨床的検討、3) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発、の3つのパートからなる。1) は7人の分担者か共同して行い、2) は足立班を中心に実施する。3) には以下の研究が含まれる。気道過敏性とフローボリューム曲線測定の意義(井上班)、種々の方法による気道過敏性試験(秋山班)、誘発喀痰中好酸球および呼気一酸化窒素(eNO)(棟方班)、気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析(福田班) HRCT画像解析(三嶋班)、

終夜睡眠ポリグラフィ(polysomnography PSG)(大田班)の6つの研究である。

B 研究方法

1) 後ろ向き研究と前向き研究 後ろ向き研究における調査症例の選択基準、調査項目、前向き研究における組み入れ症例の選択基準、追跡調査の方法などを決めるため、本研究に参加する7施設の分担研究者および研究協力者か平成15年12月19日に東京で第1回目の会議を開いた。

2) 咳喘息についての臨床的検討(足立班) 40名の咳喘息(cough variant asthma CVA)、24名の軽症気管支喘息(bronchial asthma BA)、24名のアトピー咳嗽(atopic cough AC)患者を対象に、呼吸機能、アセチルコリンに対する気道過敏性(Ach-PC20)、カプサイシンに対する咳受容体感受性について検討した。

3) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発

a 気道過敏性とフローボリューム曲線測定の意義(井上班) 咳、喘鳴、呼吸困難を呈して岩手医科大学第三内科を受診し、最終診断か気管支喘息、慢性咳症候群および急性気管支炎であった、これまで気管支喘息と診断されたことかない89名を対象として気道過敏性検査およびV₅₀、V₂₅測定を実施、その有用性を検討した。

b 種々の方法による気道過敏性試験(秋山班) 研究1, 同一喘息患者にアセチルコリン(Ach)、ヒスタミン(HA)を用いた標準法による気道過敏性検査を施行し、FEV₁とMMFのPC20を比較した。研究2, 上記検査を複数回受検した患者において、初診時気道過敏性、吸入ステロイド薬

使用後の気道過敏性変化率について、病型別、発症年齢別に比較検討した。

c 誘発喀痰中好酸球および呼気一酸化窒素 (eNO) (棟方班) 咳嗽が8週間以上持続し且つ気道過敏性を伴う患者から誘発喀痰を採取し炎症細胞分画を測定した。喀痰好酸球比率が10%以上を好酸球増多群、10%未満を好酸球非増多群とし2群間で気道過敏性の程度、吸入ステロイド(ICS)による治療反応性などを比較した。また、eNO測定の意義を調べるため、10~12歳の学童278名で、ATS質問表による喘息症状、呼吸機能、血清総IgE、抗原特異的IgE、eNOを測定し、多変量ロジスティック解析により喘息の可能性のある反復喘鳴群を抽出するために有用な指標を検討した。

d 気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析(福田班) TGF- β の細胞内シグナル伝達を正/負に調節する分子であるSmad2/Smad7を、発症直後の喘息と他の気道疾患を区別できる候補分子として捉え、喘息および非喘息患者におけるリン酸化Smad2/Smad7発現、マウス喘息モデルを用いた発症初期喘息と慢性喘息におけるリン酸化Smad2/Smad7発現パターンの検討を行った。また、発症1年未満喘息患者に気道粘膜生検を行い気道炎症に関する基礎的データを得た。

e HRCT画像解析(三嶋班) 吸気呼気HRCTが早期喘息診断に有効かを検討するため、喘息患者にHRCTを施行、分岐部とその上下4cmのレベルで、それぞれ最大吸気・最大呼気位で計6スライス撮影した。末梢気道病変の指標としてlow attenuation areas% (LAA%), 平均肺野濃度(MLD)、モザイクスコアを用いた。

f 終夜睡眠ポリクグラフィ(polysomnography PSG)(大田班) 喘息では夜間に気道炎症の悪化や気道反応性亢進により睡眠障害が生じる。異常睡眠パターンの検知が早期診断に有用であるかを検討するため喘息あるいは喘息疑い患者にPSGを施行、睡眠各指標、呼吸運動、いびき、酸素飽和度、心電図、体位について解析した。

C 研究結果

1) 後ろ向き研究における調査対象症例は、各分担研究者の施設で現行の喘息診断目安に基づいて喘息と確定診断し実際に喘息治療を行っている(行った)者で、初診時より通院しているため、あるいは、詳細な問診により以下に示す発症当時の状態を詳しく調べることでかてくる患者とした。調査項目は、初発時の症状、症状の好発時間、症状を誘発しやすい事前の状況、発症時の咳嗽に関する詳しい記載、初診時検査所見(呼吸機能、胸部レ線、末梢血好酸球数、総IgE値、RAST、喀痰中好酸球、喀痰中クレオラ体、皮膚反応、気道閉塞の可逆性に関するデータ、気道過敏性に関するデータ、気管支肺泡洗浄所見、気管支粘膜生検所見など)、家族歴、喫煙歴、ペント歴、各施設で喘息と確定診断された年月日およびその根拠とした。50歳以上の患者についてはHRCTで肺気腫の有無を確認するとした。以上の調査が可能な症例を平成16年度前半までに各施設30例ずつ合計210例持ち寄り、全体会議で1例ずつ吟味して調査対象症例を最終的に確定し、初期喘息に特有な臨床像がないかを検討するとした。前向き研究における組み入れ対象症例は、

平成15年度～16年度前半に各施設を受診する(した)初診患者のうち、現行の喘息診断目安に照らし合わせて、「1年未満喘息症例」、「1年未満喘息疑い症例」、「1年未満咳嗽症例」と分類して、追跡調査を開始する。全対象者に喘息日誌をつけてもらい、ピークフローメーターを貸与、少なくとも6ヶ月毎にスパイロクラフィー、フローボリューム曲線測定、喀痰好酸球検査、有症状時に気道閉塞の可逆性試験を行い、「1年未満喘息疑い症例」「1年未満咳嗽症例」が確実な喘息症例に移行するかなどを観察する。治療は各施設の判断に基づいて行うか、無症状化した場合はその治療を一時中断してその治療の有効性を確かめる。

2) FEV1値とV25値はCVAとBA患者ではAC患者に比し低値であったか、有意差は認めなかった。ACh-PC20はAC患者では亢進していなかったか、BA患者はCVA患者よりも有意に亢進していた。カプサイシンに対する咳受容体感受性は、AC患者ではBA患者よりも有意に亢進していた。

3) 喘息早期診断に向けた従来の検査法の見直しおよび新しい検査法の開発

a 気管支喘息群の気道過敏性(D_{min})は、慢性咳症候群患者群、急性気管支炎患者群に比し有意に低値であった。%V₅₀、%V₂₅も気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった。

b 研究1, MMF-PC20/FEV1-PC20の検討ではHAかAChと比較して有意に低値であった。研究2, 初診時AChPC20は成人発症非アトピー型がアトピー型、成人再発型、小児発症と比較して高かった。初診時HAPC20は小児発症か成人発症非ア

トピー型と比較して低値であった。ICSを使用しない場合は病型、発症年齢別に拘わらず、気道過敏性の有意な改善を認めなかった。ICS治療によりAChPC20は改善したかHAPC20は病型、発症年齢別に拘わらず改善を認めなかった。

c 気道過敏性を伴う慢性咳嗽患者で喀痰好酸球増多を伴う例は1/3に過ぎず、好酸球比率はICSの効果の指標とならなかった。eNOは%FEV1と有意な負相関を認めた。多変量解析では、反復喘鳴症状の指標としてはeNOが最も優れていた。

d リン酸化Smad2陽性細胞率は喘息群で有意に高く、逆にSmad7は喘息群で有意に低かった。マウス喘息モデルによる検討では、急性喘息ではリン酸化Smad2とSmad7の双方が強発現していたか、慢性喘息ではSmad7発現は弱く喘息患者のそれと類似していた。発症1年未満喘息患者でも気道粘膜生検組織中の好酸球数、活性化好酸球数は増加していたが、基底膜厚は非喘息患者と差がなかった。

e 安定期喘息25例に施行したHRC Tの画像を解析した。呼気CT所見や呼気と吸気のMLD比はV25を含む呼吸機能、気道過敏性などと関連を示し、吸気モザイクスコアは罹病期間、重症度、MMF、V25との相関がみられた。しかし、CT所見と喀痰中の好酸球比率との間には有意な関連はなかった。

f 喘息群では深睡眠の減少、脳波上覚醒パターン増加など睡眠障害を認めた。PSGと肺機能検査について検討すると、閉塞性換気障害と無呼吸・低換気指数(AHI)とは逆相関の傾向を示した。

D 考察およびE 結論

現行の喘息診断目安に取り入れられている喘息特有の症状は発作性呼吸困難と反復する喘鳴であるか、喘息発症初期にみられる慢性咳嗽にも、出現時間、誘発因子など発現時の状況などで、他の気道疾患による慢性咳嗽と違いがある可能性があり、早期診断目安として取り込めるか検討してみる価値があるというのか第1回班会議のコンセンサスであった。前向き研究では、喘息疑いの患者が真の喘息に移行する場合、どのような経過でなるのかを観察することになるか、倫理面への配慮から、必要な場合は吸入ステロイド薬投与も行い、その反応性から元の病態を推定する方法も採ることになった。

気道過敏性は現行の喘息診断目安においても一項目として入っているか、足立班、井上班、秋山班の研究から、肺機能指標としてFEV₁のみならずMMF、V₅₀、V₂₅を用いたり、アセチルコリンに対する気道過敏性とヒスタミンに対する気道過敏性の双方を測定したり、あるいは、カプサイシンに対する咳受容体感受性試験を併用したりすることで、発症早期の段階で咳喘息、アトピー咳嗽、気管支炎と鑑別できる可能性があることが示唆された。

喘息早期診断に向けて、種々の新しい検査法も検討された。棟方班の研究で、気道過敏性を伴い吸入ステロイド薬で改善する慢性咳嗽患者でも、喀痰好酸球増多を伴う例は1/3にないことから、喀痰中好酸球を指標とした喘息早期診断は、患者をunderestimateする可能性があることが示唆された。一方、多変量解析からeNOは反復喘鳴症状の指標として最も優れてるこ

とか示され、喘息早期診断の指標としての有用性が示唆された。また、福田班の喘息患者およびマウス喘息モデルにおける気管支粘膜組織の免疫組織化学的解析より、リン酸化Smad2とSmad7の発現パターンから初期喘息を見分けられる可能性があることが示唆された。三嶋班の研究からは、HRCTで末梢気道病変の存在を示唆するLAA%、平均肺野濃度(MLD)、モサイクスコアなどの所見は末梢病変の早期指摘に役立つ可能性が考えられた。また、大田班の終夜睡眠ポリグラフの検討では、喘息群では深睡眠の減少、脳波上覚醒パターン増加など睡眠障害を認め、閉塞性換気障害と無呼吸・低換気指数(AHI)とは逆相関の傾向を示したか、今後のさらなる研究により喘息の早期診断に関連する項目の抽出を進めることが必要と思われた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, Matsuo H, Kihara N, Adachi M Cough receptor sensitivity to capsaicin dose not change after allergen bronchoprovocation in allergic asthma Thorax 58 19-22, 2003
- 2) Wu D-N, Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, Kato C, Suzuki K, Inoue H Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma Chest 22 505-509, 2002
- 3) Yamauchi K, Tanifuji Y, Pan L-H, Yoshida T, Sakurai S, Goto S Kuroda S Kobayashi H,

- Inoue H Effects of pranluacast, a leukotriene receptor antagonist on airway inflammation in mild asthmatics J Asthma 38 51-57, 2001
- 4) Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, Munakata M Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for epidemiological study in school children Manuscript in preparation
- 5) Harada Y, Munakata M Molecular-based haplotype analysis of the b2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatics and non-asthmatic subjects Manuscript in preparation
- 6) Sagara H, Yamaguchi B, Masuda H, Numao T, Fukushima Y, Ishii Y, Fukuda T Inflammation and remodeling status in bronchial biopsies in the early stage of asthma, manuscript in preparation
- 7) Sgara H Okada T, Okumura K, Ogawa H, Ra C, Fukuda T, Nakao A Activation of TGF- β /Smad2 signaling is associated with airway remodeling in asthma J Allergy Clin Immunol 110 249-254,2002
- 8) Expression of Smad7 in bronchial epithelial cells is inversely correlated to basement membrane thickness and airway hyperresponsiveness in patients with asthma J Allergy Clin Immunol 110 873-878,2002
- 9) Ota M, Nakao A, Sugiyama K, Cheng G, Akimoto K, Okada T, Sagara H Dokkyo J Med Sci, in press
- 10) Numi A, Matsumoto H, Takemura M et al Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma Am J Respir Crit Care Med 168 983-8, 2003
- 11) Numi A, Matsumoto H, Amitani R et al Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma Am J Med 2004 in press
- 12) Takemura M, Numi A, Minakuchi M et al Bronchial dilatation in asthma relation to clinical and sputum indices Chest 2004, in press
- 13) Numi A, Matsumoto H Takemura M et al Clinical assessment of airway remodeling in asthma utility of computed tomography Clin Rev Allergy Immunol 2004, in press
- 14) Mishima M, Numi A Nakano Y Imaging of the airways in clinical management Chest 2004, in press
- 15) Ohta K Yamashita N, Arai H, Tashimo H, Kuramochi M, Ohbayashi O, Ishida H, Kawashima R, Nakano J, Ishii A, Hirai K, Horuchi T, Miyamoto T Inhibition of airway remodeling, cell infiltration, and airway hyperresponsiveness Allergy Clin Immunol Int, in press
- 16) 釣木澤尚実、秋山一男 気道過敏性と環境因子、喘息 メディカルレビュー社、16 33-39, 2003
- 17) 釣木澤尚実 秋山一男 内科医からみた小児気管支喘息の予後、小児科、金原出版社 44 1830-1839, 2003
- 2 学会発表
- 1) Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, Matsuo H, Kihara N, Adachi M Cough receptor sensitivity to capsaicin dose not change after allergen broncho-provocation in allergic asthma 2003 International Conference, Am J Respir Crit Care Med 167 A147, 2003
- 2) 小林仁、佐藤温子、宮本孝行、吉田匠

鹿内俊樹 谷藤幸夫、山内広平、井上洋西
気管支喘息における気道過敏性および咳閾
値の及ぼす食道内酸負荷の影響 第 53 回
日本アレルギー学会総会 2003 年 10 月
岐阜

3) 谷藤幸夫、小林仁、宮本孝行、佐藤温
子 吉田匠、山内広平、井上洋西 喘息治
療時における高用量ステロイドの non-
genomic effect の検討 第 53 回日本ア
レルギー学会総会 2003 年 10 月 岐阜

4) 釣木澤尚実、秋山一男 気道過敏性が
正常化した成人喘息患者の検討—背景因子
および治療法について— 第 43 回呼吸器
学会総会 2003 年 3 月 福岡

5) 釣木澤尚実 秋山一男 吸入ステロイ
ド療法により気道過敏性が正常化した成人
喘息ではどこまで減量、中止が可能か？
第 43 回呼吸器学会総会 2003 年 3 月 福
岡

6) 釣木澤尚実、秋山一男 吸入ステロイ
ド(ICS)療法により気道過敏性が正常化した
成人喘息患者の背景因子の検討 第 15
回春季アレルギー臨床大会 2003 年 5 月
東京

7) 釣木澤尚実、秋山一男 吸入ステロイ
ド療法により気道過敏性が正常化した成人
喘息ではその減量、中止が可能か？ 第 53
回アレルギー総会、2003 年 10 月 岐阜

8) Saito J, et al, ENO as a noninvasive
assessment of recurrent wheezers in school
children Eur Respir J, 22 569s, 2004

9) 斉藤純平、他 学童期のアレルギー性
気道炎症の疫学的評価における呼気中 NO
値の検討 アレルギー, 52 918, 2003

10) Ota M, Sagara H, Nakao A, Sugiyama K,
Cheng G Aoki Y, Okada T Kawazu H,

Akimoto K, Fukuda T Expression of Smad7
regulates airway remodeling in mouse model of
chronic asthma American Thoracic Society
2003 International Conference Seattle, May,
2003

11) Numi A, Cosio B, Oates T et al Airway
inflammation and remodelling in non-asthmatic
patients with chronic cough comparison with
asthmatics Am J Respir Crit Care Med
2003,167 A353

12) Matsumoto H, Numi A, Takemura M et al
Prognostic factors of cough variant asthma a
retrospective analysis Am J Respir Crit Care
Med 2003 167 A637

13) 上田哲也 新実彰男 松本久子 CT を
用いた安定期喘息患者における末梢気道病
変の評価 第 15 回春季アレルギー臨床大
会、2003 年 5 月、東京

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

咳喘息、典型的喘息、アトピー咳嗽患者における呼吸生理学的検討

分担研究者 足立 満（昭和大学医学部第一内科教授）

研究協力者 美濃口健治、小田成人、横江琢也、田中明彦、河野泰郎、美濃口秀子
（昭和大学医学部第一内科）

咳喘息、気管支喘息、アトピー咳嗽患者を対象に、呼吸機能と気道過敏性さらに咳受容体感受性の相関について検討したところ、咳喘息患者では末梢気道の好酸球性炎症が慢性の咳嗽や気道過敏性の発現に関与していることが示唆された。さらに、軽症気管支喘息患者を対象に、咳受容体感受性、気道過敏性、および高張食塩水吸入による誘発喀痰中の好酸球比率について、生理食塩水または抗原吸入負荷試験前後で検討した。生理食塩水投与後は、上記のパラメーターのいずれも変化が認められなかったが、抗原吸入負荷試験後は喀痰中の好酸球比率が増加し、気道過敏性も亢進したが咳受容体感受性には影響が認められなかった。以上より、気管支喘息では、咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されない独立した因子であることが示唆された。

A 研究目的

咳喘息 (cough variant asthma CVA)、気管支喘息 (bronchial asthma BA)、アトピー咳嗽 (atopic cough AC) は、いずれも気道の好酸球性炎症が病態に関与しているが、これらの患者における呼吸生理学的特徴についての詳細な検討は少ない。また、咳は気管支喘息の主要な症状の一つであり、気管支喘息急性増悪時には咳受容体感受性が亢進し、喘息症状改善時には咳受容体感受性も改善することが報告されている。しかし、気管支喘息患者と健常人とを比較すると、咳受容体感受性に有意差がないことも報告されている。よって、気管支喘息患者

における好酸球性気道炎症と咳受容体感受性の関係については明らかではない。そこで、CVA・BA・AC 患者の呼吸機能、気道過敏性、咳受容体感受性について初めに比較検討した。次に、アトピー型気管支喘息患者に、抗原吸入負荷試験を施行し、好酸球性気道炎症と気道過敏性の増悪が、咳受容体感受性に影響を及ぼすか否かについても検討した。

B 研究方法

40 名の CVA、24 名の軽症 BA、24 名の AC 患者を対象に、呼吸機能、アセチルコリンに対する気道過敏性 (Ach-PC20)、カプサイシンに対する咳受容体

感受性について検討した。

また、ダニ抗原に対する特異的 IgE 値 (RAST) か陽性でステロイド薬を使用していない軽症喘息患者 18 名を対象に、カプサイシンに対する咳受容体感受性、ヒスタミンに対する気道過敏性、および高張食塩水吸入による誘発喀痰中の好酸球比率について検討した。1 週間後、患者を生理食塩水吸入群またはダニ抗原吸入群に無作為に分け、経気道的に生理食塩水またはダニ抗原を吸入投与した。投与後気道収縮反応を 1 秒量を指標にスパイロメトリーにて測定した。吸入 24 時間後に再度、カプサイシンに対する咳受容体感受性、ヒスタミンに対する気道過敏性、および誘発喀痰中の好酸球比率について検討した。

C 研究結果

呼吸機能では、CVA と BA 患者では FEV₁ 値と V₂₅ 値が AC 患者よりも低値であったか、有意差は認められなかった。Ach-PC₂₀ は AC 患者では亢進していなかったか、BA 患者は CVA 患者よりも有意に亢進していた。カプサイシンに対する咳受容体感受性は、AC 患者では BA 患者よりも有意に亢進していた。CVA 患者では、V₂₅ 値と Ach-PC₂₀ の間には弱いながらも有意な相関が認められた。

生理食塩水吸入後は、カプサイシンに対する咳受容体感受性、ヒスタミンに対する気道過敏性、および高張食塩水吸入による誘発喀痰中の好酸球比率に有意な

変化は認められなかった。ダニ抗原吸入後は、9 名全例に即時型喘息反応を認め、6 名に遅発型喘息反応を認めた。抗原吸入 24 時間後のヒスタミンに対する気道過敏性は抗原吸入前に比較し有意に亢進し、誘発喀痰中の好酸球比率も有意に増加した。しかし、カプサイシンに対する咳受容体感受性には有意な変化は認められなかった。さらに、誘発喀痰中の好酸球の増加量とカプサイシンに対する咳受容体感受性の変化量には有意な相関が認められなかった。

D 考察

CVA・軽症 BA・AC とともに喀痰中の好酸球が増加し、臨床的には咳を主症状とする疾患である。これら 3 疾患の鑑別は、治療の上でもさらに予後の上でも重要である。しかし、呼吸機能のみでは鑑別診断が不可能なことも多い。そこで、初めにこれらの 3 疾患の呼吸機能、気道過敏性、咳受容体感受性を比較検討した。呼吸機能では、3 疾患群の間で有意差は認められなかった。AC 患者は、CVA・BA 患者と比較すると、カプサイシンに対する咳受容体感受性が有意に亢進していたか、データの重なりも多かった。しかし、気道過敏性は軽症 BA の方が CVA 患者よりも亢進していた。以上の生理学的検討から、気道過敏性と咳受容体感受性の両者の検討が、これらの鑑別診断には必要であることが示唆された。さらに、CVA 患者の気道過敏性は、弱いながらも末梢

気道の指標である V25 値と有意な相関を認めたことより、末梢気道における好酸球性気道炎症か、慢性の咳嗽や気道過敏性の発現に関与していることが示唆された。

以前より、喘息の急性増悪期には咳受容体感受性が亢進し、治療により改善することか報告されている。しかし、健常人と気管支喘息患者の咳受容体感受性を比較しても有意差がないことも報告されており、気道の慢性好酸球性炎症や気道過敏性と咳受容体感受性の相関については明らかではなかった。そこで、アトピー型気管支喘息に抗原吸入負荷試験を施行することて、好酸球性気道炎症と気道過敏性を増悪させた時点での、咳受容体感受性について検討した。抗原吸入後は喀痰中の好酸球数が増加し、気道過敏性も亢進したか、咳受容体感受性には変化が認められなかった。この結果から、咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されない独立した因子であることが直接的に証明された。

E 結論

咳喘息では、末梢気道病変か慢性の咳

嗽や気道過敏性の発現に関与していることか示唆された。さらに、気管支喘息患者の咳受容体感受性は好酸球性気道炎症や気道過敏性には影響されないことか示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, Matsuo H, Kihara N, Adachi M Cough receptor sensitivity to capsaicin dose not change after allergen broncho-provocation in allergic asthma Thorax 58 19-22, 2003

2 学会発表

Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, Matsuo H, Kihara N, Adachi M Cough receptor sensitivity to capsaicin dose not change after allergen broncho-provocation in allergic asthma 2003 International Conference, Am J Respir Crit Care Med 167 A147, 2003

—肺機能検査による気管支喘息の早期診断に関する研究—

分担研究者 井上 洋西（岩手医科大学第三内科 教授）
研究協力者 小林 仁、山内広平（岩手医科大学第三内科）

研究要旨

これまで気管支喘息の早期診断に有用な指標は未だ確立していない。今回、我々は気管支喘息の早期診断を目的として気道過敏性検査及びV50、V25を測定しその有用性を検討した。気管支喘息の既往がなく、咳、喘鳴、呼吸困難の症状を呈した89名であった。気道過敏性のD_{min} (Unit)は、気管支喘息群が他の2群に比し有意に低値であった。肺機能における%V50、および%V25はそれぞれ、他の2群に比し有意に低値であった。これらから、気道過敏性のD_{min} および末梢気道閉塞の指標であるV50およびV25は、他の類似呼吸器疾患に比へ有意に低値であったことから、気管支喘息の早期診断に有用であると考えられる。

A 研究目的、

これまで気管支喘息の早期診断に有用な指標は未だ確立していない。今回、我々は気管支喘息の早期診断を目的として気道過敏性検査及びV50、V25を測定しその有用性を検討した。

B) 方法、

対象患者はこれまで気管支喘息の既往がなく、咳、喘鳴、呼吸困難の症状を呈し岩手医科大学第三内科を受診した89名（男性36名、女性53名）、年齢が16から77歳（ 46.2 ± 1.9 , mean \pm SE）であった。気道過敏性はアストグラフ法を用いてメサコリンに対するD_{min}を測定した。肺機能はチェスト社製スパイロメーターを用いて、V50とV25を測定した。

患者に対する説明及び承諾は、アストグラフ法による気道過敏性テストおよびスパイロメーターによる肺機能検査が従来から行われ

ている検査法であり、安全性についても確立していることから、口頭によった。

最終的に診断し得た気管支喘息、慢性咳症候群および急性気管支炎の3つの患者群に分けて上記の結果を比較検討した。

C 研究結果

a) 気道過敏性のD_{min} (Unit) に関しては、気管支喘息患者群(n=40) 2.48 ± 0.56 (mean \pm SE)、慢性咳症候群患者群(n=20) 7.71 ± 2.06 、および急性気管支炎患者群(n=19) 11.96 ± 3.37 であった。気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった。(図1)

b) 肺機能における%一秒量(%FEV1)は、気管支喘息群で $93.5 \pm 3.5\%$ 、慢性咳症候群では $98.1 \pm 4.4\%$ 、気道感染患者群では $118.3 \pm 4.2\%$ であった。気管支喘息群と慢性咳症候群の間に有意さは認められなかったが、気管支喘息群

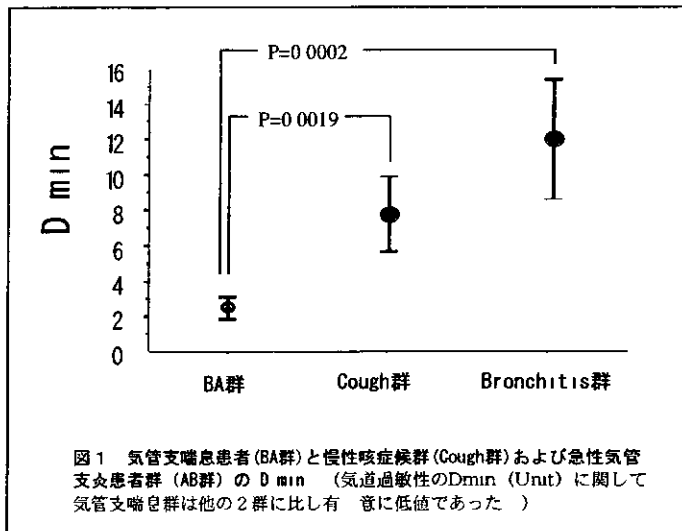


図1 気管支喘息患者(BA群)と慢性咳症候群(Cough群)および急性気管支炎患者群(AB群)のDmin(気道過敏性のDmin(Unit)に関して気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった)

は、気道感染群に比し、有意に低値であった ($P < 0.001$)。

c) %肺活量および%ピークフロー値では、3群間に有意差は認められなかった。

d) 肺機能における%V50は、気管支喘息患者群($n=27$) 54.9 ± 4.83 (mean \pm SE)、慢性咳患者群($n=11$) 77.4 ± 4.78 、気

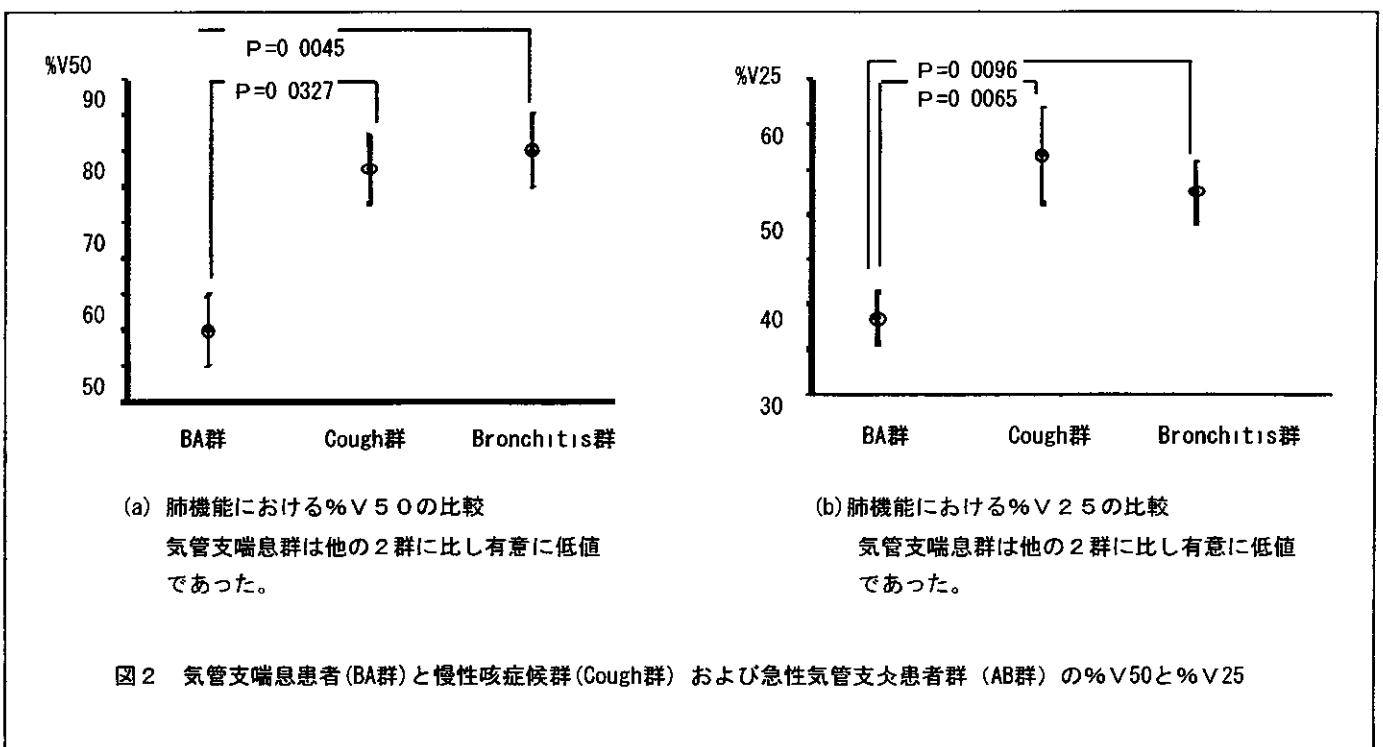
道感染患者群($n=13$) 79.92 ± 5.1 であった。%V25はそれぞれ、気管支喘息群 38.5 ± 2.9 (mean \pm SE)、慢性咳患者群 56.6 ± 5.4 、気道感染患者群 52.5 ± 3.5 であった。%V50および%V25双方とも気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった。(図2)

D 考察

本研究における気管支喘息患者の大部分は、ステップ1に属し、気道過敏性のおよび末梢気道閉塞の指標であるV50およびV25は、他の類似呼吸器疾患に比へ有意に低値であった。

E 結論

咳嗽、喀痰、喘鳴から喘息が疑われた場合、多施設での検討が容易である肺機能検査でのV50およびV25の低下は喘息を示唆する可能性がある。



(a) 肺機能における%V50の比較
気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった。

(b) 肺機能における%V25の比較
気管支喘息群は他の2群に比し有意に低値であった。

図2 気管支喘息患者(BA群)と慢性咳症候群(Cough群)および急性気管支炎患者群(AB群)の%V50と%V25

F 健康危険情報
なし

inflammation in mild asthmatics J Asthma
2001 38 51-57

G 研究発表
論文発表

1 学会発表

- 1 Shirasawa, T , Izumizaki, M , Suzuki, Y ,
Ishihara, A , Shimizu, T , Tamaki, M , Huang,
F , Koizumi, K , Iwase, M , Sakai, H ,
Tsuchida, E , Ueshima, K , Inoue, H , Koseki,
H , Senda, T , Kuriyama, T , Homma, I
Oxygen affinity of hemoglobin regulates O2
consumption, metabolism, and physical
activity J Biol Chem 278 5035-5043
(2003)
- 2 Pan, L-H , Ito, H , Kurose, A , Yamauchi, K ,
Inoue, H , Sawai, T Pulmonary
lymphangiomyomatosis a case report
with immunohistochemical details and DNA
analysis Tohoku J Exp Med 199 119-126
(2003)
- 3 Wu D-N, Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji
Y, Kato C, Suzuki K and Inoue H, Effects of
Esophageal Acid Perfusion on Cough
Responsiveness in Patients with Bronchial
Asthma Chest 2002 22 505-509
- 4 Shikanai T, Silverman ES, Morse BW, Lilly
CM, Inoue H, Drazen JM Sequence variants
in the FcepsilonRI alpha chain gene J Appl
Physiol 2002 93(1) 37-41
- 5 Yamauchi K, Tanifuji Y, Pan L-H, Yoshida T,
Sakurai S, Goto S, Kuroda S, Kobayashi H
and Inoue H, Effects of pranlukast, a
leukotriene receptor antagonist, on airway

- 1 小林仁、佐藤温子、宮本孝行、吉田匠、鹿
内俊樹、谷藤幸夫、山内広平、井上洋西
気管支喘息における気道過敏性および咳閾
値の及ぼす食道内酸負荷の影響
第 53 回日本アレルギー学会総会 2003
年 10 月 岐阜。
- 2 谷藤幸夫、小林仁、宮本孝行、佐藤温子、
吉田匠、山内広平、井上洋西 喘息治療時に
おける高用量ステロイドの non-genomic
effect の検討 第 53 回日本アレルギー学会
総会 2003 年 10 月 岐阜
- 3 鹿内俊樹、毛利孝、吉田浩子、伊藤晴方、
谷藤幸夫、小林仁、山内広平、井上洋西
日本人における FcεRI α 鎖遺伝子多型につい
て 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003 年
3 月 福岡

気管支喘息診断 治療における気道過敏性試験の意義についての研究

—気道過敏性の heterogeneity および成人喘息における予後に関する研究—

分担研究者 秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター、センター長）

研究協力者 釣木澤向実、粒来崇博、西山晃好、豊田信明、森田園子、谷口正実、

大友 守、宮崎恵理子（国立相模原病院臨床研究センター）

研究要旨

気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患である。気道過敏性の存在は喘息の基本的病態のひとつであり喘息発症の必要条件であることには異論のないところである。気道過敏性検査は喘息の診断だけでなく、重症度、治療経過、長期予後など喘息経過中にも臨床応用が可能である。また気道過敏性亢進は喘息発症の危険因子となることも示唆され、そのメカニズムの解明が喘息発症の予防、治療に貢献すると考えられている。気道過敏性検査には一般的にはアセチルコリン(ACh)、メサコリン(MCh)、ヒスタミン(HA)などの非特異的気管支収縮物質を用いるが、これらの気道過敏性の生理学的差違については不明な点が多い。本年度の研究では成人喘息患者において標準法による気道過敏性検査および好酸球性炎症のマーカーである血清中 ECP 測定により ACh、HA の気道過敏性の違いについて検討した。また気道過敏性検査を複数回受検した患者を対象とし、ICS 療法前後における気道過敏性の変化について疫学、背景因子から検討を加えた。結果、ACh 気道過敏性は好酸球性炎症マーカー (ECP) と相関することから炎症性気道過敏性を反映し、HA は ACh と比較してより末梢の気道過敏性を反映すると考えられた。発症年齢別、病型別の初診時気道過敏性や ICS 療法による反応性に対する気道過敏性の heterogeneity が存在し、初診時より小児発症喘息は HA に対する気道過敏性が成人発症喘息よりも亢進しており、成人発症 NA 型では ACh 気道過敏性が他型に比べて軽度であった。ICS 療法に対する反応性には差違があるが、ICS を使用しない成人喘息では病型、発症年齢別を問わず気道過敏性の有意な改善が得られにくいことが明らかとなった。

A 研究目的

気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患である。気道過敏性の存在は喘息の基本的病態のひとつであり喘息発症の必要条件であることには異論のないところである。喘息の診断にはスパイログラムで可逆性のある気道閉塞と気道過敏性の存在を証明することが基本である。気道過敏性検査は喘息の診断だけでなく、重症度、治療経過、長期予後など喘息経過中にも臨床応用が可能である。また気道過敏性亢進は喘息発症の危険因子となることも示唆され、そのメカニズムの解明が喘息発症の予防、治療に貢献すると考えられている。気道過敏性検査には一般的にはアセチルコリン(ACh)、メサコリン(MCh)、ヒスタミン(HA)などの非特異的気管支収縮物質を用いるが、これらの気道過敏性の生理学的差違については不明な点が多い。

また成人気管支喘息は発症年齢により、小児喘息が

寛解せずに成人まで継続して続いている「小児発症喘息」、成人になって初めて発症した「成人発症喘息」、小児喘息が一度寛解し、成人になってから再発した「成人再発喘息」、さらに思春期に発症した「思春期発症喘息」に分類される。1992年の国立病院治療共同研究班の秋山らの報告では年齢発症別の割合は小児発症成人喘息 11.1%、成人再発型喘息 3.7%、成人発症喘息 77.7%であった。成人喘息においては成人発症が最も多いことが明らかである。これらの成人喘息の発症年齢別の気道過敏性の違いや喘息の病型別の気道過敏性の違い、成人吸入ステロイド(ICS)などの喘息治療薬に対する反応性の違いについても不明な点が多い。

さらに当院では過去に当院受診歴があるが、その後通院しなくなった喘息患者 1168 名に対して封書でアンケートを送付し喘息寛解状態の調査を行い、寛解群と非寛解群について背景因子、初診時諸検査結果、肺機

能、気道過敏性検査結果を retrospective に解析し比較検討した。その結果、寛解群は非寛解群と比較して AChPC₂₀ (平均 6470 γ) が高値であり気道過敏性は軽度であるという結果であった。気道過敏性からみた喘息の長期予後、すなわち、初診時の気道過敏性で予後が推定できるのか、また治療如何によって予後が変化するのか、また寛解状態での気道過敏性の程度（どれくらい残存しているのか）などはまだ明らかでない。本年度の研究では成人喘息患者において標準法による気道過敏性検査および好酸球性炎症のマーカーである血清中 ECP 測定により ACh、HA の気道過敏性の違いについて検討した。また気道過敏性検査を複数回受検した患者を対象とし、ICS 療法前後における気道過敏性の変化について疫学、背景因子から検討を加えた。

B 研究方法

- (1) 当院外来受診中の成人喘息患者を対象とし、同一患者に対して ACh、HA を用いた標準法による気道過敏性検査を（一週間以上の間隔を空け、一ヶ月以内に）施行し HistPC₂₀/AChPC₂₀ を、また FEV1 と MMF の PC₂₀ の比を測定し、両方で比較した。さらに同時期に血清中の ECP を測定した。
- (2) ACh、HA 標準法による気道過敏性検査を複数回受検した 275 名を対象とし、初診時気道過敏性 (PC₂₀)、ICS (主に BDP) 使用後の気道過敏性変化率について、病型別、発症年齢別に比較検討した。

C 研究結果

- (1) 一週間以上の間隔を空け、一ヶ月以内に ACh、HA 検査を行い、ほぼ同時期に 2 種の気道過敏性検査を施行した。HistPC₂₀/AChPC₂₀ の検討で

はほとんどが 1 以下であり、HA は ACh と比較してより鋭敏な過敏性の指標となりうると考えられた。また MMF-PC₂₀/FEV1-PC₂₀ の検討では HA が ACh と比較して有意に低値であり、このことから HA 気道過敏性はより末梢の気道病変を示唆していると考えられた。さらに好酸球性炎症の指標である血清中 ECP 値は AChPC₂₀ と逆相関を認めたが、HAPC₂₀ は相関を認めなかった。

- (2) 患者の内訳は成人発症 187 名（アトピー型 (A 型) 113 名、非アトピー型 (NA 型) 74 名)、成人再発型 53 名、小児発症 35 名であった。結果、初診時 AChPC₂₀ は成人発症 NA 型が A 型、再発型、小児発症と比較して高く気道過敏性軽度であった。初診時 HAPC₂₀ は小児発症が成人発症 NA 型と比較して低値であった。ICS を使用しない場合は病型、発症年齢別に拘わらず、気道過敏性の有意な改善を認めなかった。また ICS (ほとんどが BDP 使用である) を使用した場合には成人発症、成人再発型では AChPC₂₀ が約 7 倍に改善したが小児発症では約 3 倍の改善であり臨床的に有意な改善を認めなかった。成人発症喘息では特に A 型が有意に改善した。HAPC₂₀ は病型、発症年齢別に拘わらず、ICS 治療後も有意な改善を認めなかった。

D 考察

ACh 気道過敏性は好酸球性炎症マーカー (ECP) と相関することから炎症性気道過敏性を反映し、HA は ACh と比較してより末梢の気道過敏性を反映すると考えられた。発症年齢別、病型別の初診時気道過敏性や ICS 療法による反応性に対する気道過敏性の heterogeneity が存在し、初診時より小児発症喘息は HA

に対する気道過敏性が成人発症喘息よりも亢進しており、成人発症 NA 型では ACh 気道過敏性が他型に比べて軽度であった。ICS 療法に対する反応性には差違があるが、ICS を使用しない成人喘息では病型、発症年齢別を問わず気道過敏性の有意な改善が得られにくいことが明らかとなった。しかし、最近 BDP に加え、Fluticasone Budesonide などの新規吸入ステロイドが普及し、治療効果が BDP 以上に期待できると考えられており、今後の研究結果も変化しうると予測される。また、以前の我々の予後調査研究では、成人喘息における長期寛解例の特徴としては発症後早期に受診し、初診時の臨床症状が軽症、初診時の肺機能が良好、ACh 気道過敏性閾値が高く過敏性が軽度な患者群であった。喘息寛解状態での気道過敏性がどの程度残存し、消失する症例の頻度については不明な点も多く、また成人喘息の予後が治療方法により変化しうるとか、発症時の疫学背景因子によって規定されるのかについて現段階では不明であり、気道過敏性が成人喘息の予後にどれだけ寄与するのかを含めて今後さらに研究を進める予定である。

E 結論

気道過敏性検査は喘息の診断だけでなく、重症度、治療経過、長期予後など喘息経過中にも臨床応用が可能である。今回の研究結果からも発症年齢別、病型別の気道過敏性や ICS 療法による反応性に対する気道過敏性の heterogeneity が存在することは明らかである。今後、疫学調査に加え、遺伝素因や分子生物学的な研究の発展などが望まれ、発症時（または外来初診時）に喘息の予後が推定されることが可能になることが期待される。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

- 1・気道過敏性が正常化した成人喘息患者の検討—背景因子および治療法について—釣木澤尚実、秋山一男ほか。第 43 回呼吸器学会総会、2003 3 13
- 2・吸入ステロイド療法により気道過敏性が正常化した成人喘息ではどこまで減量、中止が可能か？釣木澤尚実、秋山一男、ほか。第 43 回呼吸器学会総会、2003 3 13
- 3 吸入ステロイド (ICS) 療法により気道過敏性が正常化した成人喘息患者の背景因子の検討 2 釣木澤尚実、秋山一男ほか。第 15 回春季アレルギー臨床大会 2003 5 14
- 4 吸入ステロイド療法により気道過敏性が正常化した成人喘息ではその減量、中止が可能か？ 2、釣木澤尚実、秋山一男、ほか。第 53 回アレルギー総会、2003 10 23
- 5・気道過敏性と環境因子、釣木澤尚実 秋山一男。喘息、メディカルレビュー社、vol 16 (1) 33-39 2003
- 6・内科医からみた小児気管支喘息の予後、釣木澤尚実 秋山一男。小児科、金原出版社 vol 44(11), 1830-1839 2003

気管支喘息の早期診断における誘発喀痰中の好酸球および呼気一酸化窒素の 意義に関する研究

分担研究者 棟方 充 (福島県立医科大学呼吸器科 教授)
研究協力者 大塚義紀 (福島県立医科大学 助教授)、石田 卓 (同 助手)
齋藤純平 (同 助手)、 井上恵一 (同 大学院生)
菅原 綾 (同 研究生)、吉川素子 (同 研究生)
渡辺香奈 (同 研究生)、王 新寿 (同 研究生)

研究要旨

気管支喘息難治化は、慢性気道炎症の持続に伴い形成される気道リモデリングによる可能性が高い。難治化の予防には、気管支喘息の早期診断と、薬物による早期治療介入(Early Intervention)が重要である。我々のグループは平成 15-16 年度にかけ、喘息早期診断のための新しい客観的指標として、①誘発喀痰中の好酸球、②呼気一酸化窒素(exhaled nitric oxide, eNO)、③呼気濃宿液中のサイトカインならびに各種気道特異的蛋白、の検討を計画した。平成 15 年度は①、②について検討を行った。

誘発喀痰中の好酸球については、気道過敏性を伴い 8 週間以上持続する慢性咳嗽患者 37 名を対象とし、誘発喀痰を採取し炎症細胞分画を測定した。喀痰好酸球増多(>10%)を認めたのは 14 例であり、この群では総 IgE 値、抗原特異的 IgE 値が有意に高かった。しかし、非増多群と比較し気道過敏性に差はなかった。吸入ステロイド治療の効果は好酸球増多群、非増加群で差を認めなかった。気道過敏性を伴う慢性咳嗽患者では、喀痰好酸球増多を伴う例は 1/3 に過ぎず、好酸球比率は ICS の効果の指標とならなかった。したがって、喀痰中好酸球を指標とした喘息早期診断は患者を過小評価する可能性が高いと考えられた。

呼気 NO の意義については、10-12 歳の学童 278 名(男 138 名、女 140 名)を対象とした検討を行った。ATS 質問表による喘息症状、呼吸機能、血清総 IgE、抗原特異的 IgE、eNO の測定をおこなった。「喘息疑い例」を「反復する喘鳴症状を持つ者」と定義した。各指標の関連を検討するとともに、反復喘鳴群と非喘鳴群間の比較、ならびに多変量ロジスティック解析により反復喘鳴群を抽出するために有用な指標を検討した。eNO は総 IgE、ダニ特異的 IgE と有意な正相関を認め ($p<0.0001$)、%FEV1 と有意な負相関を認めた ($p<0.035$)。IgE と呼吸機能には相関は見られなかった。反復喘鳴群では、eNO、総 IgE、ダニ IgE が有意に高値であった。多変量解析では、反復喘鳴症状の指標としては eNO が最も優れていた ($p<0.02$)。以上の結果から、eNO はアレルギー性気道炎症の優れた指標と考えられ、喘息早期診断の指標としての有用性が示唆された。