

200500747A

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17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18年(2006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 1-5
福田 健

II. 分担研究報告

1. 喘息患者とアトピー咳嗽患者への抗原吸入試験による検討 6-8
足立 満
2. 肺機能検査による気管支喘息の早期診断 9-11
井上洋西
3. Churg-Strauss syndrome (CSS) の早期診断、発症予知に関する 12-15
研究
秋山一男
4. 気管支喘息早期診断における呼気 NO の有用性に関する研究 16-18
棟方 充
5. 喘息気道ににおけ amphiregulin、ムチン遺伝子発現の基礎 19-22
的検討
福田 健
6. 呼気 CT を用いた検討 23-26
三嶋理晃
7. 終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography : PSG) による検討 27-30
大田 健

8. アレルギー疾患発症制御における形質細胞様樹状細胞の役割 の解明 中島裕史	31-33
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
IV. 研究成果の刊行物・別冊	37-110

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 充 (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)

中島裕史 (千葉大学大学院医学研究院・遺伝子制御学教授)

研究要旨

本研究は、1) 早期診断に役立つ喘息特異的な臨床像が発病初期にみられないかを検討する後ろ向き研究、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。本年度は、3年間の研究の成果を踏まえて早期喘息の診断基準(案)を下記のように策定した。1、発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復。2、以下の①、②のいずれかを満たす。①、気道過敏性試験陽性 ②、A. 喀痰好酸球増多(3%以上)、または、B. %V50<70% あるいは%V25<50%、または、C. 気管支拡張薬による症状の改善(咳単独の場合はCを満たす)。3、他疾患の鑑別、とした。研究3) および4) に含まれる各分担研究者の個別の研究成果の概要を以下に示す。アトピー性喘息とアトピー咳嗽はカプサイシンに対する咳感受性。気道過敏性、抗原吸入後の閉塞性変化の有無で明らかに差があった。喘息では発症初期でも末梢気道の閉塞性障害があることが Master Screen IOS や息ごらえ時 Δ SpO₂ 測定でも確認された。Churg-Strauss Syndrome (CSS)の発症予知に、末梢血中のCD25⁺CD4⁺T細胞数、CD25⁻CD4⁺T細胞数、および、その機能解析は有用である可能性があることが示された。喘息早期診断に有用な呼気一酸化窒素(eNO)のcutoff値は、小児では37ppb、成人非喫煙群で38ppbであった。肥満細胞由来リモデリング関連分子である amphiregulin は、発症1年未満の早期喘息患者から得た気管支粘膜生検標本において発現が見られ、喘息早期診断の一助となりえること示された。CTにおけるlow attenuation areas%(LAA%)の呼気・吸気比は症例数を増やした検討でも、咳喘息で健常者に比し高値であり喘息早期診断に有用な可能性が示唆された。終夜睡眠ポリグラフィ(polysomnography: PSG)の検討で、喘息に睡眠時無呼吸(SAS)を合併するとREM睡眠が減少すること、FEV_{1.0}%とArousal Index間の有意な相関を認めた。アレルギー疾患の発症前診断に寄与する可能性のある形質細胞様樹状細胞(PDCs)の機能的解析に関する検討で、IL-4依存性IFN- γ 産生のないStat6欠損マウス由来PDCsはTh2細胞への分化を抑制しないことが示された。

A. 研究目的

喘息は気道炎症、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、寛解を反復しつつ、次第に β 2刺激薬に反応しにくい気道閉塞、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。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ので、発症早期で喘息と診断することが極めて重要である。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、本研究は、公的な研究グループを組織し、現在より早い段階で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が発病初期にみられる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8人の分担者が共同して行い、2) は足立班を中心に実施する。3) は足立班を除く7分担研究者の施設が行う。

B. 研究方法

1) 後ろ向き研究と前向き研究：平成17年7月11日、同6月末までに集まった「後ろ向き研究」症例の中間解析結果検討会議を行い、早期診断に役立つ症状・検査所見は何か検討した。その結果、呼吸機能についてはデータの安定性を健常人でチェックしておく必要があるとの結論に達し、2ヶ月間に88名の健常人に呼吸機能検査を施行し変動係数等を求めた。そ

の結果と9月末までに集まった後ろ向き研究計388症例の解析結果を持ち寄って、10月14日に今年度第2回目の班会議を行い、早期診断基準案を作成した。また、その妥当性を前向き研究症例で検証する方法についても検討した。

2) 咳喘息についての臨床的検討—本年度はアトピー型喘息患者とアトピー咳嗽患者に抗原吸入試験を行い、咳回数、カプサイシンに対する咳受容体感受性、気道過敏性などについて検討した。

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. 肺機能検査による気管支喘息の早期診断(井上班)：喘息既往がない最終診断が気管支喘息、慢性咳症候群および急性気管支炎であった26名を対象に Master Screen IOS を用いた末梢抵抗抵抗測定を行った。また、換気障害のない11名の患者に独自に開発した息ごらえによる Δ SpO₂ 測定を行い末梢気道障害異常検出における有用性を検討した。

b. Churg-Strauss Syndrome (CSS) の早期診断、発症予知に関する検討(秋山班)：喘息経過中に発症し血管炎症状のない好酸球性肺炎群(PIE群)、CSS、一般喘息、健常人において活性化好酸球、活性化リンパ球およびPMA+Ionomycin 刺激後のCD25⁺CD4⁺とCD25⁻CD4⁺T細胞内IL-5、IL-10産生頻度をFACSで解析した。

c. 呼気一酸化窒素(eNO)の有用性についての検討(棟方班)：①小児539名、成人280名にATS問診票記入、eNOを含む諸検査を行い、小児・成人での喘息早期診断のためのeNOの正常基準値とcutoff値の解析を行った。②遷延性咳嗽または喘鳴を来した53名の患者にeNOを含む諸検査を行い、喘息群、咳喘息群、アトピー咳嗽群、その他の疾患群の間でeNO値の比較をした。

d. 気管支粘膜生検組織の免疫組織化学的解析(福田

班)：肥満細胞由来リモデリング関連分子である amphiregulin が喘息早期診断の一助となりえるか、また、喘息特有のムチン遺伝子発現、上皮杯細胞化成分が喘息早期から認められる可能性があるのかを見るため、急性、慢性のマウス喘息モデルを用いた基礎的検討を行った。

e. 呼気CTを用いた咳喘息患者の末梢気道病変解析 (三嶋班)：末梢気道病変を反映する呼気CTにおける low attenuation areas% (LAA%), 平均肺野濃度(MLD)、モザイクスコアを喘息の早期診断に応用できるかを調べるため、本年度は症例数を増やして咳喘息(CVA) 15例、喘息以外の原因による慢性咳嗽患者12例、健常人13例で検討した。

f. 終夜睡眠ポリグラフィ(polysomnography: PSG) (大田班)：喘息又は喘息疑いの患者にPSGを施行、睡眠、呼吸運動、いびき、酸素飽和度、心電図などを測定し、呼吸機能や喘息症状と喘息重症度との関係について検討した。

g. アレルギー疾患発症制御における形質細胞様樹状細胞の役割の解明(中島班)：①昨年度に続きPDCsのIL-4依存的IFN- γ 産生誘導の分子機構を探るため、STAT分子の役割、GATA3/T-betの役割を検討した。②PDCsがTh1/Th2細胞分化に如何なる影響を与えるのかを、T細胞レセプタートランスジェニックマウスの実験系で検討した。

C. 研究結果

1) 後向き研究388症例の調査表の解析の結果、発症当時の症状については、咳が79.1%、喘鳴が69.1%、呼吸困難が49.2%であり、典型的な喘鳴を自覚しなかった例も約3割認めた。診断確定時に、これら3つの症状の出現率は78.9-85.3%と差がなく、咳→喘鳴→呼吸困難の順で発症すると考えられた。早期診断に有意

な検査として、喀痰中好酸球増多(3%以上)を認めた症例は81.8%であった。呼吸機能検査では、一秒率の平均は74%であり、一秒率70%以上の正常例は67%と、発症初期に一秒率が低下する例は3分の1に過ぎなかった。しかし、%V50、%V25は、平均がそれぞれ51.4%、40.0%と低下していた。一方、気道過敏性評価では、99.1%に気道過敏性亢進を認めたが、 β 刺激薬による可逆性の変化では、12%または200ml以上改善した症例は53.7%であり、検査前の一秒率を70%以下の患者に限定しても71.4%に過ぎなかった。このため、%V50、%V25を早期診断に用いるためには、健常人との比較が必要であり、健常人88名に対して呼吸機能検査を行い比較した。%V50、%V25の健常人の平均値は、90.0%、69.7%と有意に高値であった。健常人と早期喘息のカット・オフ値は、それぞれ72%、52%であり、%V50の感度・特異度は79.2%・79.5%、%V25は72.0%・73.9%であった。

以上より、早期喘息の診断基準案を、

1、発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復。2、以下の①、②のいずれかを満たす。気道過敏性試験陽性

②、A.喀痰好酸球増多(3%以上)または、

B. %V50<70% または%V25<50%の低下または、
C.気管支拡張薬による症状の改善 (※咳単独の場合はC)。3、他疾患の鑑別

と提言した。この基準を用いて、全388例を検証したところ、診断率は98.4%であり、診断基準を満たさなかった5例は、1項目のみ検査を行われ正常であった。

2) 咳喘息についての臨床的検討：カプサイシンに対する咳感受性は喘息患者よりアトピー咳嗽患者で亢進していた。気道過敏性は喘息患者では認めたがアトピー咳嗽では認めなかった。抗原吸入試験で喘息患者では即時型気道収縮反応を認めたが、アトピー咳嗽では

呼吸機能の変化が認められなかった。

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. %R (5-20)として捉えられる末梢呼吸抵抗は初期喘息群で有意に高値であった。肺活量や一秒量低下のない患者においても息ごらえによる \square SpO₂ は%V50 および closing volume と相関傾向がみられた。

b. CD25⁺CD4⁺T 細胞数は一般喘息群で高く、PIE 群、CSS 不安定期群で低下し、CSS 安定期群、自然軽快後 PIE 群で増加した。IL-10 産生 T 細胞頻度は CD25⁺CD4⁺T 細胞数では安定期 CSS 群、PIE 群で多く、特に IL-10 産生 CD25⁺CD4⁺T 細胞は PIE 群で著明に増加した。

c. ①小児・成人ともに、eNO 値は喘息疑い群で有意に高く、cutoff 値は、小児では 37ppb、成人非喫煙群で 38ppb であった。②eNO はアトピー咳嗽群、その他の疾患群と比し喘息、咳喘息群で有意に高値を示した。鑑別するための eNO の cutoff 値は、38.8ppb で、感度 71%、特異度 100%であった。

d. Amphiregulin 発現、上皮杯細胞化成ともに抗原曝露 7 日間の急性喘息モデルでも明らかに見られ、これらの病理組織上のマーカーが早期喘息診断において補助的役割を果たす可能性があることが示唆された。また、amphiregulin はヒト気道上皮細胞において MUC2、MUC5A 遺伝子発現を誘導した。

e. LAA%の呼気・吸気比は咳喘息で健常者に比し高値であったが、非喘息性慢性咳嗽群との間には差を認めなかった。MLD の呼気・吸気比、モザイクスコアには 3 群間で差がなかった。

f. 喘息に睡眠時無呼吸 (SAS) を合併すると、その他の SAS 症例より、さらに REM 睡眠の減少を認める、強い睡眠障害が起こることが示唆された。喘息群で FEV_{1,0}% を指標として Arousal Index を検討すると、有意な相関が認められた。

g. ①PDCs に特異的な IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構として、Stat6 依存的 Stat4 発現、IL-12/type I IFN 以外のサイトカインの関与が示唆された。②IL-4 依存的 IFN- γ 産生のない Stat6 欠損マウス由来 PDCs は Th2 細胞の分化を抑制しなかった。

D. 考察および E. 結論

後ろ向き研究については、最終目標 400 例に近い 388 例に対して検討を行い、喘息の初期症状で特徴的な傾向を伺い知ることができた。発症時の症状では、明らかに喘息と分かる喘鳴を伴った症例が存在する一方で、長期間継続する咳発作を主症状とする一群が認められた。来院時の聴診所見でも、発症初期の場合は約 3 割の症例で診察時の聴診所見に異常を認めず、一秒率も約 6 割が正常であった。この理由として、発症初期は軽症であることが多く、特に夜間に症状が増悪するため、日中の診察時には症状を捕らえられない可能性が考えられる。しかし、一秒率は正常でも%V50 と%V25 は明らかに低下しており、発症初期の鑑別に有用と考えられた。以上より、今回の初期症状の結果を反映させて、診断基準の最初項目を「発作性の喘鳴ないし呼吸困難ないし咳の反復」とした。次に検査については、

「気道過敏性試験は陽性率が高かったため、単独項目として取り入れ、気道過敏性試験が行えない専門外施設も考慮し、喀痰好酸球陽性(3%以上)」または「%V50 の 70%以下、%V25 の 50%以下」の項目も加えた。しかし、アトピー咳嗽の場合、上記の検査で陽性を示す例もあるため、「気管支拡張薬による症状の改善」の項目を設け、特に咳嗽のみの場合は、この項目を必須とした。この診断基準により、「後ろ向き研究」の症例を診断した結果、98.4%と高い診断率であったが、正確に検討するため、「前向き研究」の症例を当てはめることで、この診断基準の有用性および問題点を検証

していく予定である。なお、今回の早期診断基準案には入れなかったが、今年度の棟方班の研究で、早期診断における呼気 NO 測定の実用性が改めて示され、測定機器が普及すれば将来的には診断基準に取り込めると考えられた。その他、早期診断を補うものとしては末梢呼吸抵抗、息ごらえによる \square SpO₂ 測定、CT 検査における LAA%の呼気・吸気比、気管支粘膜生検組織における amphiregulin、MUC 遺伝子発現パターン、杯細胞化の有無、などが考えられた。また、末梢血中 PDCs 機能の解析は、それ自体では喘息と同定できなくとも喘息発症の危険性を有する者の選別に有意義であると思われた。CSS を発症する喘息はリンパ球、好酸球の活性化度合い、機能が一般喘息と異なっていることも今年度の秋山班の研究から明らかになり、CSS 発症を予知できる可能性も出てきた。また、大田班の研究から喘息に睡眠時無呼吸症候群を合併すると両者単独をもつ場合とは異なった PSG パターンを示すことが分かり、近年普及している PSG 検査から早期喘息を発見できる可能性も考えられた。

なお、上記の早期喘息の診断基準案は第 55 回日本アレルギー学会で公表したが、さらに他の学会、研究会でも公表し、意見を求めていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究班全体で行った後ろ向き研究の発表だけを示す。分担研究者の研究発表については、各分担研究者の報告書に記載されているので、ここでは割愛する。

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 杉山公美弥：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. アレルギー 54:903, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

喘息患者とアトピー咳嗽患者への抗原吸入試験による検討

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（昭和大学医学部第一内科）

気管支喘息と咳喘息では、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を既に報告している。本年度は、アトピー咳嗽患者における咳のメカニズムの解明のため、ダニ抗原に対する特異的 IgE 抗体が陽性であるアトピー型気管支喘息患者 10 例とアトピー咳嗽患者 6 例に抗原吸入負荷試験を施行した。生理食塩水吸入負荷後には、両疾患の患者とも咳は誘発されなかった。ハウスダストによる抗原吸入負荷試験を施行したところ、気管支喘息患者では即時型気道収縮反応が認められたが、アトピー咳嗽患者では、呼吸機能は正常であった。抗原吸入誘発後の咳回数は、アトピー咳嗽患者の方が喘息患者よりも有意に多かった。以上より、アトピー咳嗽患者では抗原吸入後、呼吸機能は正常で気道収縮は認められなかったが、肥満細胞から化学伝達物質の遊離が起これ、感受性の亢進している咳受容体を刺激することで咳が誘発されたものと考えられた。

A. 研究目的

咳は喘息、咳喘息、アトピー咳嗽における重要な症状の一つである。これらの疾患における咳の発症機序を解明することは、治療面や患者の QOL の改善から重要と考えられる。

我々はこれまでに、軽症のアトピー型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、抗原吸入負荷試験前後で検討した。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。また、アトピー型咳喘息患者に抗原吸入

負荷試験を施行したところ、即時型気道収縮反応が誘導され、同時に即時型咳反応が出現した。一方遅発型気道収縮反応は認められなかったが、遅発型咳反応は 9 例中 6 例に認められた。抗原吸入負荷後は誘発喀痰中の好酸球比率は増加し、ヒスタミンに対する気道過敏性は亢進したが、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。以上より、気管支喘息と咳喘息患者では、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。そこで、今回はアトピー型気管支喘息患者とアトピー咳嗽患者に抗原を吸入負荷し、咳回数、

カプサイシンに対する咳受容体感受性、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検討した。

B. 研究方法

ダニ抗原に対する特異的 IgE 抗体が陽性であるアトピー型気管支喘息患者 10 例とアトピー咳嗽患者 6 例を対象とした。アトピー咳嗽の診断は、気道感染がなく 8 週間以上持続する咳症状が存在し、呼吸機能が正常で気道過敏性亢進がなく、誘発喀痰中に好酸球が増加しており吸入ステロイド薬により咳が改善した症例と定義した。吸入ステロイド薬を使用していない、咳症状の安定した時期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を測定した。1 週間後に生理食塩水吸入負荷試験を施行した。また、その 1 週間後にハウスダストによる吸入負荷試験を施行した。咳回数を各吸入負荷後 8 時間まで測定した。

C. 研究結果

カプサイシンに対する咳受容体感受性はアトピー咳嗽患者の方が気管支喘息患者よりも有意に亢進していた。ヒスタミンに対する気道過敏性は喘息患者で認められたが、アトピー咳嗽患者では正常であった。生理食塩水吸入負荷後には、両疾患の患者とも咳は誘発されなかった。ハ

ウスダストによる抗原吸入負荷試験を施行したところ、気管支喘息患者では即時型気道収縮反応が認められたが、アトピー咳嗽患者では、呼吸機能は正常であった。抗原吸入誘発後の咳回数は、アトピー咳嗽患者の方が喘息患者よりも有意に多かった。

D. 考察

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が報告されている。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。現在までに、アトピー型気管支喘息や咳喘息患者に抗原吸入負荷試験を施行することで、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ところ、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が、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を直接的に証明してきた。

そこで、本年度はアトピー咳嗽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検討した。その後抗原吸入負荷試験を施行し、咳回数を検討

した。結果は、ハウスダストによる抗原吸入負荷試験を施行したところ、気管支喘息患者では即時型気道収縮反応が認められたが、アトピー咳嗽患者では、呼吸機能は正常であった。抗原吸入誘発後の咳回数は、アトピー咳嗽患者の方が喘息患者よりも有意に多かった。以上から、アトピー咳嗽患者では抗原吸負荷後、呼吸機能は正常で気道収縮は認められなかったが、肥満細胞から化学伝達物質の遊離が起こり、感受性の亢進している咳受容体を刺激することで咳が誘発されたものと考えられた。よって、アトピー咳嗽の治療は肥満細胞からの化学伝達物質の遊離の抑制と、咳受容体感受性の亢進を抑制することが有用であると考えられる。

E. 結論

アトピー咳嗽患者の咳反応には、肥満細胞からの化学伝達物質の関与と咳受容体感受性の亢進が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Minoguchi K, Yokoe T, Tasaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 625-630, 2005
2. Samson KTR, Minoguchi K, Tanaka A, et al. Effect of fluvastatin on apoptosis in human CD4+ T cells. *Cell Immunol* 235, 136-144, 2005
3. Samson KTR, Minoguchi K, Tanaka A, et al. Effect of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with asthma. *Clin Exp Allergy* (in press)
4. 美濃口健治、咳喘息と典型喘息の相違点、アレルギーの臨床、24、1007-1010、2004

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

—肺機能検査による気管支喘息の早期診断—

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

目的：気管支喘息の早期診断における肺検査検査の有用性についての検討は少ない。今回、Master Screen IOS (JAEGER 社製)を用いた末梢呼吸抵抗と、当科で開発した息ごらえによる SpO₂測定とを用いて、末梢気道閉塞の評価が喘息早期診断に有用であるか否かについて検討した。

方法：1) 末梢気道抵抗は、Master Screen IOS (JAEGER 社製)を用いて、呼吸抵抗を測定し、全呼吸抵抗 (R5) と中枢気道抵抗 (R20) の差 (R(5-20)) を末梢気道呼吸抵抗とした。2) 安静換気後、安静呼気位にて息ごらえし、当科で開発したプログラムを用いて Δ SpO₂ と低下面積 (Aod) を求めた。結果：末梢呼吸抵抗：Master Screen IOS では、末梢呼吸抵抗として捉えた% R (5 - 20) 値は、喘息群で有意に高値で、さらに V50 値や V25 値と有意に相関した。2. 息ごらえによる Δ SpO₂ では、% V 5 0 および Closing volume と相関傾向 ($r=-0.577, r=0.523$) を示し、Aod では Closing volume と相関傾向 ($r=0.716$) がみられ、これらから、肺活量や一秒量の低下をきたさない喘息において末梢気道閉塞が疑われた。

結論：IOSによる末梢呼吸抵抗測定と息ごらえによるSpO₂の測定は、早期喘息診断に有用である可能性が示唆された。さらに、早期喘息患者の診断には肺機能検査による末梢気道閉塞の検出が有用であることが示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息の早期診断における肺検査検査の有用性についての検討は少ない。我々はこれまで、気管支喘息の受診早期において、気道過敏性検査及びV50、V25の測定が診断に有用であることを報告し、早期から末梢気道閉塞が認められることを報告した。今回、さらに、Master Screen IOS (JAEGER 社製)を用いた末梢呼吸抵抗と、当科で開発した息ごらえによるSpO₂測定とを用いて、末梢気道閉塞の評価が喘息早期診断に有用であるか否かについて検討した。

B. 研究方法

対象患者：1) 末梢呼吸抵抗；これまで気管支喘息の既往がなく、発作性の喘鳴や呼吸困難、または持続性咳嗽や喀痰などの症状で岩手医科大学第三内科を受診した26名（男性16名、女性10名）、年齢40.4歳であった。末梢気道抵抗は、Master Screen IOS (JAEGER 社製)を用いて、呼吸抵抗を測定し、全呼吸抵抗 (R5) と中枢気道抵抗 (R20) の差 (R(5-20)) を末梢気道呼吸抵抗とした。これは管支喘息、慢性咳群 + 急性気管支炎群の2群に分けて比較検討した。2) 息ごらえによる末梢酸素飽和度 (SpO₂) 低下；肺機能上、一秒量率および一秒率、肺活量等に異常のない患者11名（男性8名、女性3名）で、喫煙者7名、非喫煙

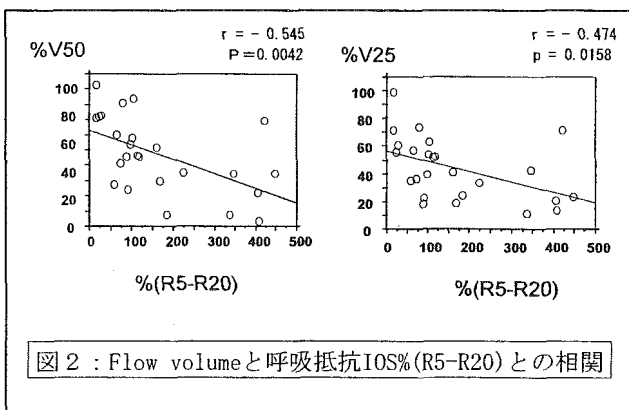
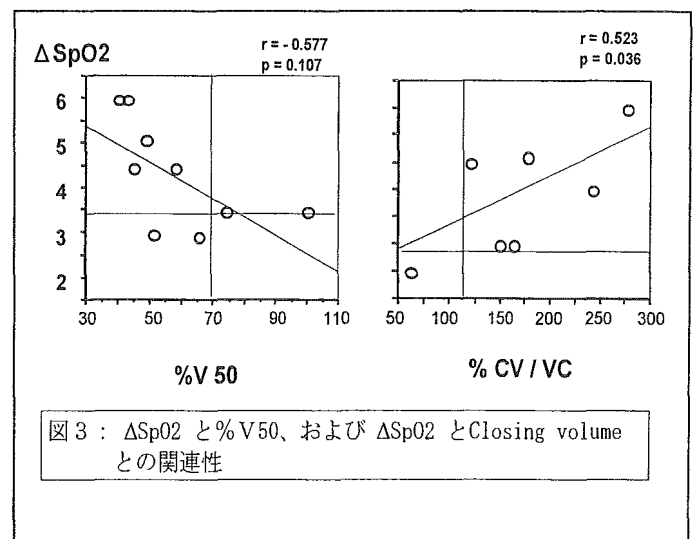
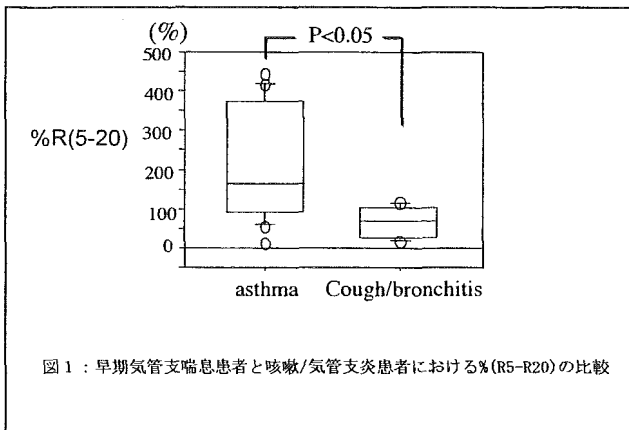
社4名であった。安静換気後、安静呼気位にて20秒間の息ごらえし、その後再び安静換気する。その間のSpO2の低下を測定し、当科で開発したプログラムを用いて ΔSpO_2 と低下面積(Aod)を求めた。

C. 研究結果

1. 末梢呼吸抵抗：Master Screen IOS では、全呼吸抵抗と中枢呼吸抵抗値はともに、喘息群では咳嗽+気管支炎患者に比し有意差はみられなかった(図1)。末梢呼吸抵抗として捉えた%R(5-20)値は、喘息群で有意に高値であった。さらに、%R(5-20)値はV50値やV25値と有意に相関した(図2)。これらから、早期喘息では発症早期から気道閉塞が認められ、末梢呼吸抵抗を測定することは早期喘息診断に有用であることが示唆された。

2. 息ごらえによるSpO2の検討；

ΔSpO_2 は、%V50およびClosing volumeと相関傾向($r=-0.577, p=0.107$)がみられ、%CV/VCとは有意の相関が見られた(図3)。AodはClosing volumeと相関傾向($r=0.716$)がみられた。これらから、肺活量や一秒量の低下をきたさない喘息において末梢気道閉塞が疑われ、さらに息ごらえによるSpO2測定は早期喘息診断にも有用である可能性が示唆された。



D. 考察

気管支喘息患者では早期から肺機能におけるV50およびV25の低下が認められることを報告してきたが、肺機能検査におけるV50およびV25値は過敏性検査に比べ簡易であり、多くの施設で測定可能である。しかし、呼吸努力によって値が変動する可能性がある。今回、努力呼吸に拠らない呼吸抵抗と息ごらえによる早期喘息患者の末梢気道について検討した。その結果、これらからも早期喘息患者では、他の疾患に比し末梢気道閉塞が示唆された。このことから、肺機能検査上、早期喘息患者の鑑別に末梢気道閉塞を検討することは有用であり、フローボリュームにおけるV50およびV25値は、末梢気道閉塞を捉えている可能性があり、鑑

別に有用であると考えられた。

Progress in Medicine 25 卷 2 号 Page 545-546 (2005.)

E・結論：IOS による末梢呼吸抵抗測定と息ごらえによる SpO₂ の測定は、早期喘息診断に有用である可能性が示唆された。これらから、早期喘息診断には末梢気道閉塞の検出も有用であることも示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, Yoshida T, Pian HD, Inoue H. ; Efficacy and safety of intravenous theophylline administration for treatment of mild acute exacerbation of bronchial asthma. ; Respirology. ;10:491-6. 2005

2) Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shirato K, Hattori T, Takishima T ; Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings ; Respirology. 8 ; 504-8, 2003

3) Shirasawa T, Izumizaki M, Suzuki Y, Ishihara A, Shimizu Inoue H, ; Oxygen affinity of hemoglobin regulates O₂ consumption, metabolism, and physical activity. J Biol Chem. ;278:5035-43. 2003

4) 紅梅、山内広平、井上洋西；マウス気管支喘息モデルの気道粘膜線維化における connective tissue growth factor の役割；岩手医学雑誌 57Page1-10(2005.)

5) 小林仁, 佐藤温子, 鹿内俊樹, 毛利孝, 宮本孝行, 吉田匠, 山内広平, 井上洋西, 谷藤幸夫；気管支喘息患者における長時間作動型吸入β₂ 刺激薬の検討；

Churg-Strauss syndrome (CSS) の早期診断、発症予知に関する研究

分担研究者：秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター長）

研究協力者：釣木澤尚実、斉藤博士、富田君子、粒来崇博、谷口正実、前田裕二

（国立病院機構相模原病院臨床研究センター）

研究要旨

CSS は喘息経過中に発症する末梢血好酸球増多を伴う全身性壊死性血管炎である。CSS の発症原因は未だに不明であり、血管炎発症前の喘息の臨床象についても十分には解明されていない。一般的に CSS を発症する喘息は重症例が多く、また血管炎発症前に一過性の肺浸潤（PIE 症候群）を来すことが知られている。その一方で PIE 症候群を併発しながらその後も CSS を発症しない喘息群も存在する。これらの2つの臨床的特徴の差異については不明である。本年度の研究では PIE 症候群を併発しながらその後も CSS を発症しない喘息群と一般喘息および CSS の安定期、不安定期の4群間で CD25+CD4+T 細胞、CD25-CD4+T 細胞および IL-5、IL-10 産生 T 細胞を FACS 解析し、将来の CSS 発症の予知が可能かどうかについて検討した。結果、CD25+CD4+T 細胞は BA 群で高く、PIE 群、CSS 不安定期群で低下し、CSS 安定期群、自然軽快後 PIE 群で増加した。IL-5 産生 CD25+CD4+T 細胞頻度は BA 群、PIE 群、CSS 群で有意差を認めないが、IL-5 産生 CD25-CD4+T 細胞は不安定期 CSS 群、PIE 群で有意に増加した。IL-10 産生 T 細胞頻度は CD25+CD4+T 細胞では安定期 CSS 群、PIE 群で多く、特に IL-10 産生 CD25-CD4+T 細胞は PIE 群で著明に増加した。以上のことから一過性の肺浸潤を来し、自然軽快した PIE 症候群では CD25+CD4+T 細胞、IL-10 産生 T 細胞が増加し、制御性 T 細胞が CSS 発症を抑制している可能性が考えられ、一般喘息、CSS 発症時、再燃時と比較して明らかに異なる免疫能を有すると考えられた。以上より、喘息経過中に PIE 症候群を繰り返す症例では制御性 T 細胞の経過を追跡することで CSS 発症の予知が可能となることが示唆された。

A. 研究目的

CSS は気管支喘息の経過中に発症する全身性壊死性血管炎である。多くは喘息またはアレルギー性鼻炎が先行し好酸球増多、続いて全身の血管炎症状が出現する。CSS は多彩な血管炎症状を呈し、特に心臓、腎臓、消化管、中枢神経の血管炎を有する症例は予後不良であるため早期診断、早期治療が重要である。しかし CSS の発症原因は未だに不明であり、血管炎発症前の喘息の臨床象についても十分には解明されていない。一般的に CSS を発症する喘息は重症例が多く、また血管炎発症前に一過性の肺浸潤（好酸球性肺炎：PIE 症候群）を来すことが知られている。その一方で好酸球性肺炎を併発しながらその後も CSS を発症しない喘息群も存在する。これらの2つの臨床的特徴の差異については不明である。

一方、アレルギー疾患、自己免疫疾患では制御性 T

細胞である CD25+CD4+ T 細胞が病態の抑制的調節を担っているといわれている。マウスの移入実験では CD25+CD4+T 細胞を移入することで自己免疫疾患の発症を抑制することが示されている。またヒトにおいては遺伝性疾患で CD25+CD4+T 細胞を欠如する IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) が炎症性腸炎や自己免疫疾患を繰り返すことから自己免疫に制御性 T 細胞が関与することが報告されている。昨年度の本研究では血管炎発症前の検査成績が得られた CSS と一般喘息を対象とし CD25+CD4+ T 細胞について喘息重症度別と CSS 発症時、ステロイド治療安定期、ステロイド減量再燃時を経時的に検討した。その結果、一般喘息と比較して CSS 発症時には CD25+CD4+T 細胞数低値であるのに対し、治療後安定期には CD25+CD4+T 細胞数増加、また再燃時には CD25+CD4+T 細胞数低下したことから CSS の病勢を反映

する一つの指標として制御性 T 細胞の関与が示唆される。この臨床的特徴から本年度の研究では好酸球性肺炎 (PIE 症候群) を併発しながらその後も CSS を発症しない喘息群と一般喘息および CSS 症例の発症時、治療後安定期、再燃時の CD25+CD4+T 細胞、CD25-CD4+ T 細胞および IL-5、IL-10 産生 T 細胞を FACS 解析し将来の CSS 発症の予知が可能かどうかについて検討した。

B. 研究方法

- (1) 対象：喘息経過中に発症し血管炎症状のない PIE 症候群 15 例 (ABPM 除く)、CSS19 例、一般喘息 (BA) 23 例、健常人 6 例を対象とした。CSS は末梢血好酸球および血管炎症状の増悪を指標として、安定期 (ステロイド治療後)、不安定期 (発症時、再燃時) に分類した。
- (2) インフォームドコンセントを得られた症例よりヘパリン採血を施行した。PIE 群は BAL, TBLB、胸部 CT 画像などで好酸球性肺炎を診断した。
- (3) 末梢血全血より好酸球数およびリンパ球数を測定し、活性化好酸球 (CD69+CCR3+) と活性化リンパ球 (CD69+CD4+, CD25+CD4+T 細胞) の発現頻度を FACS で解析した。CSS 症例では治療前後で比較、PIE 群は自然経過を追跡した。
- (4) さらに PMA+Ionomycin 刺激後の CD25+CD4+ と CD25-CD4+陽性 T 細胞を別々に細胞内に存在する IL-5、IL-10 の産生頻度を FACS で解析した。

C. 結果

- (1) 活性化好酸球 (CD69+CCR3+) 陽性頻度は重症喘息、PIE 群、CSS 不安定期群で増加した。
- (2) CD25+CD4+T 細胞は BA 群で高く、PIE 群、CSS 不安定期群で低下し、CSS 安定期群、自然軽快後 PIE 群で増加した。CD69+CD4+T 細胞は重症喘

息群、PIE 群で増加し CSS 発症時に著明に増加し、自然軽快後 PIE 群、安定期 CSS 群では低下した。

- (3) IL-5 産生 CD25+CD4+T 細胞頻度は BA 群、PIE 群、CSS 群で有意差を認めないが、IL-5 産生 CD25-CD4+T 細胞は CSS 群、PIE 群で有意に増加した。IL-10 産生 T 細胞頻度は CD25+CD4+T 細胞では安定期 CSS 群、PIE 群で多く、特に IL-10 産生 CD25-CD4+T 細胞は PIE 群で著明に増加した。
- (4) 経過を追跡できた PIE 群では全身ステロイド治療を行わず、好酸球数は低下し、胸部 x 線、CT においても肺浸潤は消失した。さらに好酸球正常化に伴い徐々に CD25+CD4+T 細胞の増加、IL-10 産生 T 細胞頻度の低下を認めた。その後の経過では PIE の再燃を認めない症例では一般喘息と同様に IL-10 産生 T 細胞は検出されなくなった。

D. 考察

CSS の発症原因は未だに不明であり、血管炎発症前の喘息の臨床象についても十分には解明されていない。しかし CSS は血管炎発症前に一過性の肺浸潤 (PIE 症候群) を来すことが知られている。その一方で好酸球性肺炎を併発しながらその後も CSS を発症しない喘息群も存在する。この臨床的特徴から CSS の発症予知因子を目的として免疫学的解析を試みた。

制御性 T 細胞は調節性 T 細胞ともいわれ自然免疫に関係し、この細胞を遺伝的に欠く IPEX では炎症性腸炎や自己免疫疾患を発症することから証明されている。最近、人における炎症性腸炎や自己免疫疾患などでも制御性 T 細胞が病態に関与するという報告が増加している。CSS に関しては制御性 T 細胞に関する報告はまだ存在しないが、アレルギー疾患 (特に成人喘息) において活性化 T 細胞とともに制御性 T 細胞が関与する

という報告も見られるため CSS の病態に関与することは十分に理解されることである。また昨年度の本研究班での研究は CSS の発症時、治療後安定期、治療後再燃時に CD25+CD4+ T 細胞を測定し、発症時、再燃時の CD25+CD4+ T 細胞が減少し、その分 CD25-CD4+陽性 T 細胞が増加していること、さらに特に CD25-CD4+陽性 T 細胞内の IL-5 産生が多いことが明らかとなった。このことから CSS の増悪時の IL-5 産生のメカニズムの一つには制御性 T 細胞の減少が、また本年度の結果とあわせると IL-10 産生能が低下することが示唆される。今回の結果からも喘息発症後、一過性の肺浸潤を来したが CSS を発症せず自然軽快した喘息群では CD25+CD4+ T 細胞および IL-10 産生 T 細胞、つまり制御性 T 細胞が増加したことにより CSS 発症を抑制した可能性が高いと考えられた。さらに今回の PIE 群の症例ではステロイド治療を行わず自然軽快し、その後の経過では増加した CD25+CD4+ T 細胞は徐々に低下し、IL-10 産生 T 細胞は消失し一般喘息と差を認めなくなった。このことは喘息の病態の中に CSS 発症を抑制する自然免疫が存在するものと考えられる。

将来、この制御性 T 細胞、特に IL-10 産生を制御するメカニズムのさらなる解明が CSS の早期診断、発症予知に寄与するものと考えられる。

E・結論

PIE 症候群を併発しながらその後も CSS を発症しない喘息群と CSS 症例の CD25+CD4+T 細胞、CD25-CD4+T 細胞および IL-5、IL-10 産生 T 細胞を FACS 解析した。PIE 群は CD25+CD4+T 細胞、IL-10 産生 T 細胞が増加しており、一般喘息、CSS 発症時、再燃時と比較して明らかに異なる免疫状態を呈することが示された。PIE 症候群を併発する喘息群では制御性 T 細胞の経過を追跡することで CSS 発症の予知が可能となることが示唆

された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1・Autonomic nervous system is impaired in Churg-Strauss syndrome. Yukiko Morita, Naomi Tsurikisawa, Kazuo Akiyama, et al. 第 69 回日本循環器学会、2005.3.

2・I-123 MIBG Imaging is Useful in Assessment of Cardiac Involvement in Churg-Strauss syndrome. Yukiko Morita, Yoriko Horiguchi, Naomi Tsurikisawa, Kazuo Akiyama, et al. 第 69 回日本循環器学会、2005.3

3・全身ステロイド治療前後の CSS 患者に対するアセチルコリン (Ach) 気道過敏性と気管支平滑筋上に発現する M2 受容体に関する検討。釣木澤尚実、秋山一男、他。日呼学会誌 43: 245、2005

4・Churg-Strauss syndrome (CSS) に対するγグロブリン大量療法 (IVIg) —その効果持続における検討—。釣木澤尚実、秋山一男、他。アレルギー、54: 342、2005

5・Churg-Strauss syndrome (CSS) の肺病変に対する MIBG シンチの意義。釣木澤尚実、秋山一男、他。アレルギー、54: 342、2005

6・Evaluation of cardiac involvement and therapeutic effect with I-123 MIBG Imaging in Churg-Strauss syndrome. Yoriko Horiguchi, Yukiko Morita, Naomi Tsurikisawa, Kazuo Akiyama, et al. Society of Nuclear Med. 2005.6

7・γグロブリン大量療法 (IVIg 療法) により痴呆症状が改善した Churg-Strauss 症候群 (CSS) の一症例。釣木澤尚実、秋山一男、他。第 16 回日本末梢神経学会、p8、2005

8・Churg-Strauss syndrome (CSS) に対するγグロブリン大量療法 (IVIg) —免疫学的機序に対する検討—。釣木澤尚実、秋

山一男、他。アレルギー、54: 1103, 2005

9・Churg-Strauss syndrome (CSS) の病態と治療—免疫
グロブリン大量療法—。釣木澤尚実。第24回北関東
胸部疾患研究会 2005.7

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
—気管支喘息早期診断における呼気 NO の有用性に関する研究—

分担研究者： 棟方 充 (福島県立医科大学呼吸器科学講座 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 講師)、
齋藤純平 (同 助手)、渡辺香奈 (同 助手)、菅原 綾 (同 助手)、
吉川素子 (同 助手)、井上恵一 (同 大学院生)、王 新涛 (同 研究
生)、佐藤 俊 (同 研究生)、石井妙子 (同 研究生)、室井美穂 (同 研
究生)

研究要旨：

【背景と目的】早期治療介入による喘息難治化予防のためには早期診断法の確立が重要である。我々は、呼気を用いた新しい喘息診断法の確立に取り組んでいる。本年は、①呼気 NO を用いた小児・成人喘息早期診断のための呼気 NO の正常基準値と cutoff 値の検討、②遷延性咳嗽 (3 週間以上続く咳嗽)・喘鳴患者診断における呼気 NO の意義に関する前向き研究、を行った。

【方法】①呼気 NO の正常基準値と cutoff 値では、小児 539 名 (男 271 名、女 268 名)、成人 280 名 (男 113 名、女 167 名) を対象とし、呼気 NO の基準値を解析した。②遷延性咳嗽・喘鳴患者診断における呼気 NO の意義については、遷延性咳嗽または喘鳴を来した患者 53 名 (男 24 名、女 29 名) を対象に前向き研究を行った。

【結果】

①健常群における呼気 NO の平均値は、小児：15.9 (95% C.I. : 14.5-17.3) ppb、成人：19.7 (95% C.I. : 18.2-22.2) であった。小児・成人 (喫煙の有無に関らず) とともに喘息疑い群では健常群に比べて有意に呼気 NO は高く、その cutoff 値は、小児では 37 ppb (感度：81%、特異度：65%)、成人非喫煙群では 38 ppb (感度：81.8%、特異度：85.7%) と同程度であった。②対象の内訳は、喘息群：21 名、咳喘息群：10 名、アトピー咳嗽群：6 名、その他の疾患群：14 名であった。呼気 NO と気道過敏性 (Dmin) の間には有意な負相関を認めた ($p=0.009$)。呼気 NO はアトピー咳嗽群・その他の疾患群と比較して喘息・咳喘息群で有意に高値を示した ($p<0.01$)。喘息・咳喘息とその他の疾患を鑑別するための呼気 NO の cutoff 値は、38.8ppb で感度 71%、特異度 100% であった。

【結語】呼気 NO は喘息早期診断のための有用な指標となる。

A. 目的

早期治療介入による喘息難治化予防のためには早期診断法の確立が重要である。我々は、呼気を用いた新しい喘息診断法の確立に取り組んでいる。本年は、①呼気 NO を用いた小児・成人喘息早期診断のための呼気 NO の正常基準値と cutoff 値の検討、②遷延性咳嗽（3 週間以上続く咳嗽）・喘鳴患者診断における呼気 NO の意義に関する前向き研究の 2 点について検討を行った。

B. 方法

①小児・成人での喘息早期診断のための呼気 NO の正常基準値と cutoff 値：対象は、小児 539 名（男 271 名、女 268 名）、成人 280 名（男 113 名、女 167 名）。ATS 問診表の記載をお願いした後、呼気 NO と呼吸機能検査を施行。その後採血を行い、総 IgE・抗原特異的 IgE 測定を行った。反復喘鳴症状を持つ者を喘息疑い群、喘息様症状（咳嗽・喀痰・呼吸困難・喘鳴）及びアトピー（総 IgE \geq 250 IU/ml または抗原特異的 IgE \geq 0.69U_A/ml）のない対象（成人では非喫煙者）を健常群として、呼気 NO の正常基準値及び喘息の有無を鑑別するための呼気 NO の cutoff 値を解析した。なお、成人においては喫煙の有無に分けて検討した。

②遷延性咳嗽・喘鳴患者診断における呼気 NO の意義：遷延性咳嗽または喘鳴を来した患者 53 名（男 24 名、女 29 名）を対象に前向き研究を行った。まず、呼気 NO、呼吸機能検査、採血（末梢血好酸球・総 IgE・抗原特異的 IgE）、気道過敏性検査、誘発喀痰による好酸球の有無の測定を行い、呼気 NO と各指標の比較、喘息群・咳喘息群・アトピー咳嗽群・その他の疾患群の間での呼気 NO 値の比較を行った。

C. 結果

①健常群における呼気 NO の平均値は、小児：15.9（95% C.I.：14.5-17.3）ppb、成人：19.7（95% C.I.：18.2-22.2）であった。小児・成人（喫煙の有無に関らず）ともに喘息疑い群では健常群に比べて有意に呼気 NO は高く、その cutoff 値は、小児では 37 ppb（感度：81%、特異度：65%）、成人非喫煙群では 38 ppb（感度：81.8%、特異度：85.7%）と同程度であった。成人喫煙群は 32.9 ppb（感度：66.7%、特異度：80.3%）で若干低値であった。

②対象の内訳は、喘息群：21 名、咳喘息群：10 名、アトピー咳嗽群：6 名、その他の疾患群：14 名であった。呼気 NO と気道過敏性（Dmin）の間には有意な負相関を認めた。呼気 NO と FEV_{1%}の間には有意な相関はなかったが、呼気 NO が高いほど FEV_{1%}は低い傾向にあった（ $p=0.009$ ）。呼気 NO はアトピー咳嗽群・その他の疾患群と比較して喘息・咳喘息群で有意に高値を示した（ $p<0.01$ ）。喘息・咳喘息とその他の疾患を鑑別するための呼気 NO の cutoff 値は、38.8ppb で感度 71%、特異度 100%であった。

D. 考察

小児・成人における呼気 NO の正常基準値は、若干小児のほうが低いが、ほぼ同程度であった。また、反復喘鳴群（喘息疑い群）を鑑別するための呼気 NO の cutoff 値は小児・成人非喫煙群では同程度で、喫煙群では若干低値であったが、アレルギー性気道炎症をスクリーニンするには十分な結果であった。最後に、遷延性咳嗽・喘鳴をきたす疾患のうち、喘息・咳喘息群でのみ呼気 NO が有意に上昇していたことから、喘息早期診断の指標として有用と考えられた。

E. 結論

呼気 NO は喘息早期診断のための有用な指標とな