

# 気管支喘息と咳喘息の鑑別における 呼気一酸化窒素濃度の有用性に関する研究

下田 照文<sup>†</sup> 岸川 禮子 岩永 知秋

IRYO Vol. 68 No. 12 (597-605) 2014

## 要 旨

背景：呼気一酸化窒素（fractional exhaled nitric oxide：FeNO）はアレルギー性気道炎症の簡便かつ鋭敏で非侵襲的なモニター方法として知られており、気管支喘息の診断、治療効果、アドヒアランスの有無を把握するのに有用である。今回、FeNOが気管支喘息（bronchial asthma：BA）と咳喘息（cough variant asthma：CVA）の鑑別に有効か否かを検討した。方法：健常人（healthy volunteers：HV）40例と未治療で非発作時であるCVA252例と軽症～中等症のBA343例を対象として、採血、FeNO、スパイロメトリー、気道過敏性試験、3%高張食塩水誘発喀痰検査を行い、HV、BA、CVAのFeNO値を比較し、カットオフ値を求めた。また、BAとCVA間でFeNOと各項目との相関を検討した。結果：FeNO値（平均[95%CI]）はHV18.9ppb[6.0-21.7]、CVA30.2ppb[25.5-35.1]、BA軽症間欠型（step1）66.8ppb[55.4-78.1]、軽症持続型（step2）88.1ppb[76.4-99.9]、中等症持続型（step3）110.5ppb[78.1-143.0]であり、BAstep1-step3のいずれもHVとCVAに比べ有意に高値であった（すべて： $p<0.001$ ）。また、CVAとHVの比較では有意差は認められなかった（ $p=0.09$ ）。ROC(receiver-operator curves)解析では、BAとHVの比較、BAとCVAの比較では有意差が認められたが、CVAとHVの比較では認められなかった。相関解析と多変量解析ではCVAとBAでFeNOは血中好酸球割合および喀痰中好酸球割合と有意な相関があった（ $p<0.001$ ）。また、FeNO30ppb未満の割合はBA30.0%に対しCVAは74.2%であり、FeNO60ppb以上の患者はBA45.2%に対しCVAは7.5%であった。結論：FeNOはBAとCVAの識別に有用であるが、FeNOのみでは両疾患の鑑別は困難である。

キーワード 気道炎症、気管支喘息、咳喘息、呼気一酸化窒素

国立病院機構福岡病院 臨床研究部 <sup>†</sup>医師  
別刷請求先：下田照文 国立病院機構福岡病院 臨床研究部 〒811-1394 福岡市南区屋形原4-39-1  
e-mail: t-shimoda@mfukuoka2.hosp.go.jp

（平成25年10月31日受付、平成26年7月11日受理）

The Study of Usefulness of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Differential Diagnosis of Bronchial Asthma and Cough Variant Asthma

Terufumi Shimoda, Reiko Kishikawa, Tomoaki Iwanaga, Clinical Research Center, NHO Fukuoka Hospital

（Received Oct. 31, 2013, Accepted Jul. 11, 2014）

Key Words: airway inflammation, bronchial asthma, cough variant asthma, fractional exhaled nitric oxide

## はじめに

呼気一酸化窒素 (fractional exhaled nitric oxide : FeNO) は下気道の好酸球性気道炎症の簡便かつ鋭敏で非侵襲的に測定可能なモニター法として知られている<sup>1)2)</sup>。平成25年6月に小型で安価なFeNO測定装置であるナイオックス マイノ (チェスト株日本) が呼気ガス分析として保険適用となり、新しい気管支喘息 (bronchial asthma : BA) の検査方法として今後幅広く日常診療に活用されると思われる。

FeNO は BA や咳喘息 (cough variant asthma : CVA) で高値を示し<sup>3)</sup>、非アレルギー性咳嗽疾患で上昇しない<sup>4)</sup>ことから好酸球性気道炎症の指標として有用であることが報告されており、BA 患者の治療薬の効果や患者のアドヒアランスを知る上で重要な役割を果たしている<sup>5)-8)</sup>。また、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) では FeNO は上昇しないため、BA と COPD の両疾患の鑑別にも利用されている<sup>9)</sup>。

CVA は2カ月以上続く慢性咳嗽を特徴とする疾患である。胸部 X 線、呼吸機能に異常がなく、乾性咳嗽が主体で喘鳴は認めない。メサコリンに対する気道過敏性が亢進し、気管支拡張薬に反応し咳嗽がすみやかに消失する疾患として1979年に Corrao らが報告した<sup>10)</sup>。CVA は BA の前段階である<sup>11)</sup>、あるいは CVA と BA は異なったサブグループであるという報告があるが<sup>12)</sup>、CVA でも FeNO の上昇がみられ診断に有効といわれている。しかしながら、日常の検査上、CVA 患者の FeNO は BA 患者ほどの高値を示さないことが多くの症例で経験される。そこで、健常人 (healthy volunteers : HV)、CVA 患者、BA 患者の FeNO 値を比較し、それぞれ鑑別できるか否かを検討した。

## 対象・方法

### 1. 対象

配合剤を含む吸入ステロイドを定期的を使用していない非発作時で症状が安定している BA 患者343例、CVA 患者252例、HV40例を対象とした。BA はGINA (Global Initiative for Asthma) のガイドライン<sup>13)</sup> (www.ginasthma.org) に従って診断した。すなわち、過去に喘鳴、呼吸困難を有したことがあり、可逆性の気流制限 ( $\beta_2$  刺激薬吸入により、1秒量が12%以上かつ絶対量が200ml 以上増加) があ

るか、あるいは気道過敏性試験にてPC20が8 mg/ml 未満であるもの (GINA の指標に基づく) とし<sup>13)</sup>、CVA は Corrao の報告<sup>14)</sup>を基準に診断した。

BA 患者343例の内訳はGINA のガイドラインに従って分類し、軽症間欠型 (step 1) 135例、軽症持続型 (step 2) 181例、中等症持続型 (step 3) 27例である。COPD の合併症を持つ患者および呼吸機能に影響を及ぼす心肺疾患や合併症を持つ患者は対象から除いた。HV は胸部 X 線写真で異常がなく、自覚症状の訴えもなく、自己申告でアレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患がない者、および呼吸機能に影響を与える疾患の合併がない者を対象とした。この研究は国立病院機構福岡病院の倫理委員会の承認を受け、患者の文書同意のもとで行った。

### 2. 研究方法

BA と CVA のすべての患者にフローボリューム曲線の測定、気道過敏性試験 (アセチルコリン吸入試験)、FeNO 測定、3%高張食塩水誘発喀痰検査、採血を行った。検査前24時間はすべての患者に対してすべての抗喘息薬の投与を中止した。

#### ①フローボリューム曲線

スパイロメトリー (Chest Graph HI-701, Chest M. I. mnCo. Tokyo, Japan) にてFEV<sub>1.0</sub>/FVC, FEV<sub>1.0</sub>, V<sub>50</sub>, V<sub>25</sub>を測定し、基準値に対するパーセントで値を算出した<sup>14)</sup>。

#### ②気道過敏性試験 (アセチルコリン標準法)

気道過敏性試験はアセチルコリン標準法で行った。患者はネプライザー (PARI BOY038, PARI GmbH, ドイツ) にて、最初にコントロールとして生理食塩水を吸入しFEV<sub>1.0</sub>が10%以上低下していないことを確認したうえで、0.039mg/ml から20mg/ml まで2倍ずつアセチルコリン希釈液の濃度を増していった。2分間吸入後に毎回FEV<sub>1.0</sub>を測定し、FEV<sub>1.0</sub>が20%低下したアセチルコリン溶液の濃度をPC<sub>20</sub>として気道過敏性の指標とした。アメリカ胸部疾患学会で指標とされるPC<sub>20</sub> 8 mg/ml 未満を気道過敏性陽性とした<sup>14,15)</sup>。

#### ③FeNO 測定

FeNO の測定は化学発光法で行った。シーバスNOアナライザー280 (シーバス社, USA) を使用しアメリカ胸部疾患学会とヨーロッパ呼吸器学会のガ

イドラインに従ってオンライン法で行った<sup>16)17)</sup>。座位でマウスピースをくわえ一定の呼出量 (50ml/S) で呼気させ測定した。標準偏差が±5%水準内に収まった3回分のデータを平均し採用した。FeNOの基準値は20ppb未満とされている<sup>18)</sup>。

#### ④3%高張食塩水誘発喀痰検査

##### 喀痰採取

すべての患者に喀痰採取前にネブライザー (PARI BOY038, PARI GmbH, ドイツ) にてサルブタモール0.3ml+生理食塩水2mlを吸入させた。その後、患者にうがいを実施し、3%食塩水5ml入れた小型超音波ネブライザー (Nebulizer Nescosonic UN-511, Nesco, USA) で5l/分の速度で20分間吸入させて喀痰を誘発した。3%高張食塩水を吸入途中または吸入後喀痰をシャーレに集めた。

##### 喀痰処理

喀痰処理は喀痰採取後30分以内に行った。シャーレに採集された喀痰から粘性の部分を選び Metsoらの方法で処理した<sup>19)</sup>。処理した喀痰をサイトスピン (Cytospin 3, Shandon, Astmoor, UK) を使用してスライドグラス (Super Frost S2441, マツナミ, 日本) へ塗布し、ギムザ染色を行い光学顕微鏡にて細胞分画をカウントした。細胞分画は好酸球, 好中球, マクロファージ, リンパ球, 線毛上皮細胞を全部で400個数え, 各項目を全体に対するパーセントで表した。

##### 統計解析

HV, CVAとBA (step 1-step 3) のFeNO値の比較はWilcoxon/Kruskal-Wallisの検定 (一元配置検定) で行い, 次に多群間のノンパラメトリックなWilcoxon検定によるペアごとの比較を行った。つぎに, BAとCVAそれぞれについて, FeNOとフローボリューム, PC<sub>20</sub>, 血液および喀痰の好酸球の割合との相関解析をピアソンの方法にて行った。さらに, BAとCVAそれぞれについてFeNOに関係のある因子をステップワイズ回帰の変数増減法で検定, 変数選択を行い最終的な回帰モデルを構築し, 標準最小二乗法 (要因スクリーニング) にて重回帰分析を行った。つぎに, receiver-operator curves (ROC) にてHVとBA, HVとCVA, CVAとBAの組み合わせでカットオフ値を検討した後, FeNOの閾値を30と60ppbとし, CVAとBAに対して閾値における

人数の割合の比較をカイ二乗検定で行った。すべての解析はソフトJMP (SAS Institute Inc, USA) を使用した。

## 結 果

### 1. CVAとBAの患者背景の比較

CVAはBAに比べて女性の割合が高く ( $p=0.002$ ), 年齢は高く ( $p=0.02$ ), 罹病期間が短く ( $p<0.001$ ), 喫煙者は少なく ( $p=0.002$ ), 非アトピー型が多く ( $p<0.001$ ), アレルギー性鼻炎合併者が少なかった ( $p<0.001$ )。CVAに比べてBAはFEV<sub>1.0</sub>/FVC(%), FEV<sub>1.0</sub> %pred., V<sub>50</sub> %pred., V<sub>25</sub> %pred., LogPC<sub>20</sub>のいずれも低値であった ( $p<0.001$ )。血中および喀痰中好酸球の割合はCVAに比べてBAが有意に高値であった ( $p<0.001$ )。CVAとHVとの間に性別, 年齢, BMIについて有意差はなかった。BAとHVとの間に性別, 年齢の有意差はなかったが, BMIはBAのほうが有意に高値であった ( $p=0.013$ ) (表1)。

### 2. HV, CVA, BAのFeNOの比較

FeNO値 (平均 [95%CI]) はHV18.9ppb [6.0-21.7], CVA30.2ppb [25.5-35.1], BA step 1 66.8ppb [55.4-78.1], step 2 88.1ppb [76.4-99.9], step 3 110.5ppb [78.1-143.0]であった。HVとCVAとBA (step 1-step 3) のFeNO値の比較は多群間のWilcoxon/Kruskal-Wallisの一元配置検定にて有意差を示した ( $p<0.001$ ) ので, ノンパラメトリックなWilcoxon検定によるペアごとの比較で行った結果, BA (step 1-step 3) のいずれもHVとCVAに比べ有意に高値であった (すべて:  $p<0.001$ )。CVAとHVの比較では有意差は認められなかった ( $p=0.09$ ) (図1)。

### 3. FeNOとフローボリューム, LogPC<sub>20</sub>, 好酸球割合との相関

CVAとBAのいずれもFeNOと有意な相関関係があった項目は血中好酸球割合 (CVA, BA; 各々  $r=0.43$ ,  $p<0.0001$ ) と喀痰中好酸球割合 (CVA:  $r=0.54$ , BA:  $r=0.46$ ;  $p<0.0001$ ) であった。また, BAはlogPC<sub>20</sub>, FEV<sub>1.0</sub>/FVC(%), FEV<sub>1.0</sub> %pred., V<sub>50</sub> %pred., V<sub>25</sub> %pred.と有意な相関関係があった ( $r=-0.38$ - $-0.17$ ;  $p<0.0001$ ) (表2)。

表 1 患者背景

	HV (n=40)	CVA (n=252)	BA (n=343)	CVA vs BA p value	HV vs CVA p value	HV vs BA p value
Male/ Female	16/24	79 / 174	155 / 188	<b>0.002</b>	0.271	0.510
Age (yr)	41.1 ± 13.0	42.6 ± 13.9	39.9 ± 14.4	<b>0.018</b>	0.262	0.817
BMI	20.7 ± 4.5	22.1 ± 3.5	22.6 ± 3.2	<b>0.044</b>	0.066	<b>0.013</b>
Duration (yr)	-	2.1 ± 4.4	6.4 ± 9.6	<b>&lt;0.0001</b>		
Smoking/ No Smoking	7/33	87/165	170/173	<b>0.002</b>		
Atopic/ non atopic #	N.D.	93 / 141	233 / 99	<b>&lt;0.0001</b>		
Allergic rhinitis Yes /No	N.D.	54/198	149/194	<b>&lt;0.0001</b>		
FEV <sub>1.0</sub> /FVC	N.D.	81.6 ± 7.0	75.8 ± 9.6	<b>&lt;0.0001</b>		
FEV <sub>1.0</sub> %pred.	N.D.	99.4 ± 13.4	88.7 ± 16.2	<b>&lt;0.0001</b>		
V50.%pred.	N.D.	83.5 ± 21.0	64.3 ± 26.0	<b>&lt;0.0001</b>		
V25.%pred.	N.D.	65.8 ± 25.3	49.5 ± 24.9	<b>&lt;0.0001</b>		
logPC <sub>20</sub>	N.D.	3.04 ± 0.52	2.68 ± 0.55	<b>&lt;0.0001</b>		
Eosinophils in blood (%) *	N.D.	3.4 ± 3.0	6.5 ± 4.6	<b>&lt;0.0001</b>		
Eosinophils in sputum (%) **	N.D.	3.1 ± 8.2	15.8 ± 21.3	<b>&lt;0.0001</b>		

\* : CVA n=235, BA n=309

\*\* : CVA n=198, BA n=305

# : CVA n=234, BA n=331, others: N.D.

N.D.: not done

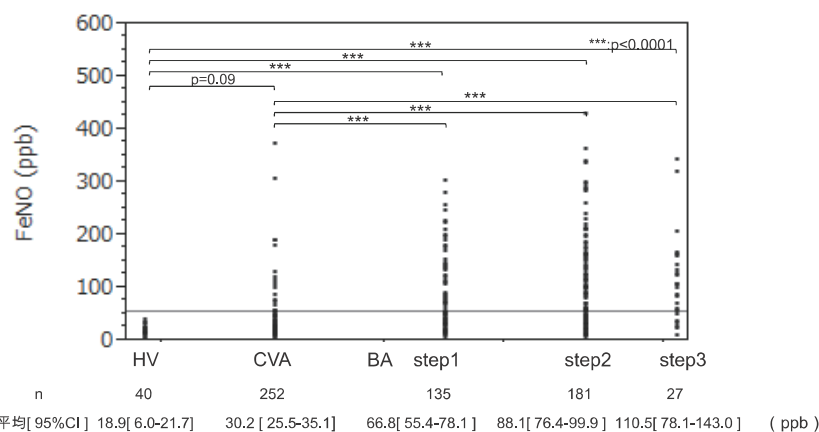


図 1 HV, CVA, BA の FeNO の比較

HV, 未治療の CVA, BA を重症度別に分け, 各群の FeNO 値の分布を示す. HV や CVA に比べ, BA は step 1, step 2, step 3 のいずれも FeNO が有意に高値である. HV と CVA の間に有意差はなかった.

#### 4. FeNO 値に影響を与える因子 (多変量解析)

FeNO に対し多変量解析を行った結果, CVA では FeNO を上昇させる因子は喀痰中好酸球, 血中好酸球 (ともに  $p < 0.0001$ ), アトピー性素因 ( $p = 0.0199$ ), 性別 (男性) ( $p = 0.0243$ ) であった. BA では FeNO を上昇させる因子は喀痰中好酸球 ( $p < 0.0001$ ), 血中好酸球 ( $p = 0.0009$ ) と logPC<sub>20</sub> の低下 ( $p < 0.0001$ ), 性別 (男性) ( $p = 0.0007$ ) であった. また, FeNO を低下させる因子は現在の喫煙 ( $p = 0.0359$ ) であった (表 3).

#### 5. ROC 解析

HV と BA は曲線下の面積は 0.836 で FeNO 値 27 ppb のとき感度 0.73, 特異度 0.87 であった (図 2-A). CVA と BA は曲線下の面積は 0.765 で FeNO 値 28 ppb のとき感度 0.72, 特異度 0.73 であった (図 2-B). HV と CVA は曲線下の面積は 0.585 で鑑別不能であった (図 2-C).

表2 FeNO とフォローボリウム, logPC<sub>20</sub>, 好酸球割合との相関

	CVA (n=252)		BA (n=343)	
	r	p	r	p
FEV <sub>1.0</sub> /FVC	-0.0518	0.4131	<b>-0.2305</b>	<b>&lt;0.0001</b>
FEV <sub>1.0</sub> pred.	-0.0690	0.2751	<b>-0.2150</b>	<b>&lt;0.0001</b>
V50%pred.	-0.1109	0.0788	<b>-0.2546</b>	<b>&lt;0.0001</b>
V25%pred.	-0.0298	0.6382	<b>-0.1690</b>	<b>&lt;0.0001</b>
logPC <sub>20</sub>	-0.0541	0.3928	<b>-0.3794</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Eosinophils in blood (%) *	<b>0.4263</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.4328</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Eosinophils in sputum (%) **	<b>0.5426</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.4576</b>	<b>&lt;0.0001</b>

\* : CVA n=235, BA n=309

\*\* : CVA n=198, BA n=305

表3 FeNO に影響を与える因子 (多変量解析)

CVA	Estimate	SE	t	p
Sex (female)	<b>-6.420</b>	<b>2.825</b>	<b>-2.27</b>	<b>0.0243</b>
Atopic / Non atopic (Atopic)	<b>6.218</b>	<b>2.646</b>	<b>2.35</b>	<b>0.0199</b>
Eosinophils in blood (%)	<b>4.508</b>	<b>1.069</b>	<b>4.22</b>	<b>&lt;.0001</b>
Eosinophils in sputum (%)	<b>1.892</b>	<b>0.366</b>	<b>5.16</b>	<b>&lt;.0001</b>
BA	Estimate	SE	t	p
Sex (female)	<b>-13.912</b>	<b>4.047</b>	<b>-3.44</b>	<b>0.0007</b>
Smoking (No)	<b>9.525</b>	<b>4.516</b>	<b>2.11</b>	<b>0.0359</b>
logPC <sub>20</sub>	<b>-38.271</b>	<b>8.094</b>	<b>-4.73</b>	<b>&lt;.0001</b>
Eosinophils in blood (%)	<b>3.248</b>	<b>0.970</b>	<b>3.35</b>	<b>0.0009</b>
Eosinophils in sputum (%)	<b>1.011</b>	<b>0.223</b>	<b>4.53</b>	<b>&lt;.0001</b>

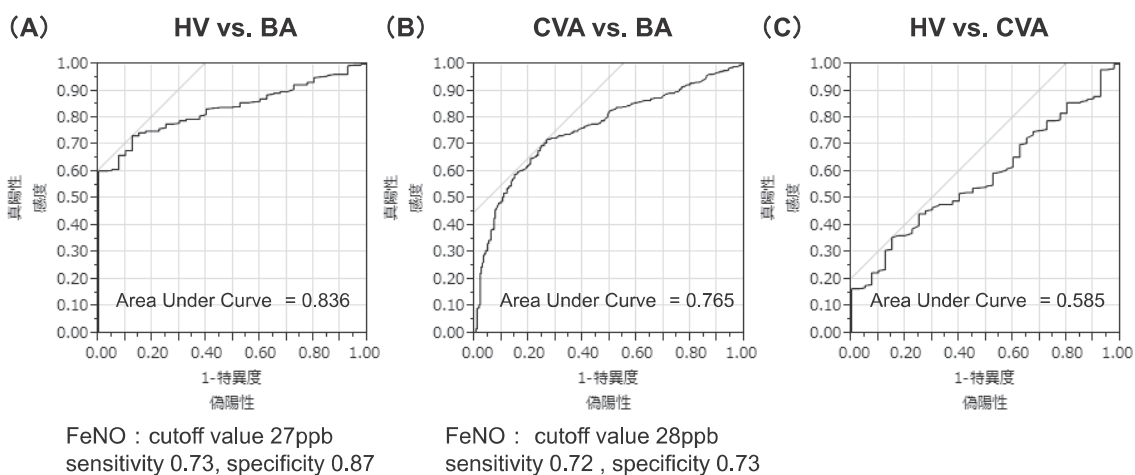


図2 ROC (Receiver-operator curves)

- (A) HV と BA 間の病態識別能を示す。FeNO27ppb のとき感度0.73, 特異度0.87
- (B) CVA と BA 間の病態識別能を示す。FeNO28ppb のとき感度0.72, 特異度0.73
- (C) HV と CVA 間の病態識別能を示す。病態識別能が低い。

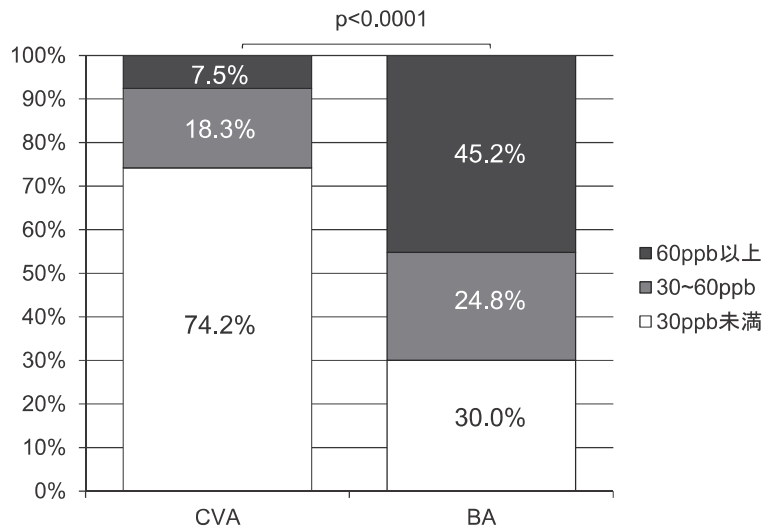


図3 CVA および BA における FeNO データ閾値の人数の割合  
FeNO が30ppb 未満の患者の割合が BA は30%に対し、CVA は74.2%である。60ppb 以上の患者の割合は BA 45.2%に対し、CVA は7.5%である。

## 6. CVA および BA における FeNO データ閾値の人数の割合

BA は FeNO が30ppb 未満の患者の割合が30%であるのに対し、CVA は74.2%であった( $p<0.0001$ )。BA は FeNO が60ppb 以上の患者の割合が45.2%であるのに対し、CVA は7.5%であった( $p<0.0001$ ) (図3)。

## 考 案

BA では気道への刺激により一酸化窒素合成酵素 (inducible nitric oxide synthetase : iNOS) が誘導され、気道内のマクロファージや上皮細胞から多量の FeNO が産生される<sup>20)</sup>。FeNO は気道では気道平滑筋の拡張や血管平滑筋の弛緩作用など生理学的作用と、iNOS 由来の大量の NO による炎症惹起物質としての作用があるといわれている<sup>21)</sup>。

今回のわれわれの研究において、FeNO は CVA 患者と BA 患者のいずれも血中や喀痰中の好酸球と有意な正の相関があった。BA 患者ではさらに、FeNO は気道過敏性とフローボリュームとも有意な負の相関関係があった。多変量解析では、BA と CVA ともに最も FeNO に影響を与える因子は喀痰中好酸球であり、次に FeNO と有意な相関があったのは、CVA ではアトピー素因が、BA では気道過敏性の亢進と喫煙であった。

BA と CVA 患者は非好酸球性気道炎症性疾患よりも FeNO が高値を示すことから、FeNO は BA

と CVA の診断に有用であるといわれている<sup>22)</sup>。一方、FeNO の BA の診断における有用性に関しては否定的な報告もみられる<sup>23)</sup>。FeNO はスパイロメトリートとの相関が弱く、軽症 BA でも200ppb 以上の高値を示す症例もあり FeNO は重症度と必ずしも相関がなく、さらに好中球の関与が示唆される重症 BA では低値を示すことは少なくない。しかしながら、治療に関しては、FeNO の上昇がみられる患者に吸入ステロイドを投与すると気道の炎症が抑制され FeNO 値も低下することから、FeNO は BA 患者の吸入ステロイド治療の効果やアドヒアランスを知る上で有用であり<sup>24)</sup>、さらに BA の治療で吸入ステロイドの減量の指標として使用されている<sup>25)</sup>。しかしその一方で吸入ステロイド治療管理においても、FeNO は BA の改善と必ずしも一致せず、FeNO は BA 治療の指標として効果的でなく<sup>26)</sup>、吸入ステロイドの減量は症状だけで判断できるという報告もある<sup>27)28)</sup>。このように BA の診断と治療における FeNO の有用性に関しては意見が分かれている。

CVA は BA と同様に気道過敏性を有し、気管支拡張薬に反応し、BA との違いは喘鳴を有するか否かの表現型が異なるものという概念があり、日本では CVA と診断されるが、国により診断名も異なり、咳優位の BA、慢性好酸球性気管支炎など様々な病名で呼ばれている。CVA は中枢気道における気道閉塞の指標は正常範囲のことが多く<sup>10)29)30)</sup>、気道過敏性は BA と比較して軽度とするものと差がないとするものとの報告がある<sup>11)31)</sup>。今回のわれわれの研究

究ではCVA患者の呼吸機能はBAに比べ良好であり、気道過敏性はCVAが軽度であった。

BAのFeNOのカットオフ値はDeykinらは30.7ppb(感度0.70,特異度0.75)と報告している<sup>32)</sup>。今回の研究では、HVとBAのカットオフ値はFeNO27ppb,CVAとBAのカットオフ値はFeNO28ppbであった。BAはHVやCVAよりもFeNOが高値であったが、識別能力に関してはCVAとBAの鑑別はHVとBAの鑑別に比べ感度,特異度ともに劣っていた。また,FeNO値が60ppb以上の割合はBAが45.2%に対し,CVAはわずか7.5%であり,FeNO値が30ppb未満の割合はBAが30%に対し,CVAは74.2%であった。したがって,FeNOが60ppb以上の高値であれば,CVAよりもBAである確率が高いがFeNO値が低値の場合においてはBAとCVAの鑑別は困難と思われる。一方,HVとCVAの間ではFeNO値は有意差がなく識別困難であった。今回の結果から,FeNOが上昇しない7割程度のCVA患者は好酸球性の気道炎症が軽度でFeNOが上昇していないタイプと,好酸球が関与せず別の要因で発症しFeNOが上昇しないタイプが存在すると考えられる。今後,CVAでFeNOが上昇しないタイプの要因および特徴を検討していく必要がある。

結論として,FeNOはBAとCVAの識別に有用である。しかし,FeNOだけではBAとCVAの鑑別は困難であり,病歴,症状,気道過敏性試験,気道可逆性試験,血中・喀痰中の好酸球,IgE値,アレルギー疾患の合併などを総合して両疾患の診断と鑑別を行う必要がある。

**著者の利益相反:**本論文発表内容に関連して申告なし。

#### [文献]

- 1) Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995 ; 16 : 128-30.
- 2) Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 538-51.
- 3) Crater SE, Peters EJ, Martin ML et al. Expired nitric oxide and airway obstructin in asthma patients with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 806-11.
- 4) Ricciardolo F, Sterk P, Gaston B et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004 ; 84 : 731-65.
- 5) Mahr TA, Malka J, Spahn JD. Inflammometry in pediatric asthma : a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice. *Allergy Asthma Proc* 2013 ; 34 : 210-9.
- 6) Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respir Med* 2013 ; 107 : 943-52.
- 7) Majid H, Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010 ; 16 : 42-7.
- 8) Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008 ; 8 : 70-6.
- 9) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 701-6.
- 10) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 633-7.
- 11) Niimi A, Amitani R, Suzuki K et al. Eosinophilic inflammation in cough-variant asthma. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1064-9.
- 12) Peter V. Chronic Cough Due to Asthma. *Chest* 2006 ; 129 : 75S-9S.
- 13) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014.
- 14) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 225-44.
- 15) Chai H, Farr RS, Froehlich LA et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975 ; 56 : 323-7.
- 16) Smilkoff PE, Recommendation for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 2104-17.
- 17) American Thoracic Society ; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. 2005 *Am J Respir Crit Care Med*

- 2005 ; 171 : 912-30.
- 18) Menzies D, Jackson C, Mistry C et al. Symptoms, spirometry, exhaled nitric oxide, and asthma exacerbations in clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 ; 101 : 248-55.
  - 19) Metso T, Ryttilä P, Peterson C et al. Granulocyte markers in induced sputum in patients with respiratory disorders and healthy persons obtained by two sputum-processing methods. *Resp Med* 2001 ; 95 : 48-55.
  - 20) Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B et al. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System. *Physiol Rev* 2004 ; 84 : 731-765.
  - 21) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A et al. Nitrate stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 355-360.
  - 22) 斎藤 純平・棟方 充. 気道アレルギー性炎症のモニタリング法としての呼気 NO の有用性. *アレルギーの臨床* 2009 ; 29 : 53-60.
  - 23) Petsky HL, Cates CJ, Li A et al. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16 ; (2) : CD006340.
  - 24) Majid H, Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010 ; 16 : 42-47
  - 25) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2163-73.
  - 26) Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012 ; 67 : 199-208.
  - 27) Smith AD, Cowan JO, Taylor DR. Exhaled nitric oxide levels in asthma: Personal best versus reference values. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 124 : 714-8.
  - 28) Ferrante G, Malizia V, Antona R et al. The value of FeNO measurement in childhood asthma: uncertainties and perspectives. *Multidiscip Respir Med* 2013 ; 8 : 50.
  - 29) Matsumoto H, Niimi A, Akemura M et al. Features of cough variant asthma and classic asthma during methacholine-induced bronchoconstriction: a cross-sectional study. *Cough* 2009 Mar 9 ; 5 : 3. doi : 10.1186/1745-9974-5-3.
  - 30) Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al. Managing cough as a defence mechanism and as a symptom. A consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998 ; 114 : 133S-81S.
  - 31) Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 696-701.
  - 32) Deykin A, Massaro AF, Drazen JM et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1597-601.



---

## The Study of Usefulness of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Differential Diagnosis of Bronchial Asthma and Cough Variant Asthma

Terufumi Shimoda, Reiko Kisikawa, Tomoaki Iwanaga

### Abstract

**Background :** Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is known to be a convenient, sensitive, and noninvasive marker of airway inflammation in bronchial asthma. We examined whether FeNO was useful in differentiating bronchial asthma (BA) and cough variant asthma (CVA).

**Methods :** The subjects consisted of 40 healthy volunteers (HV), 252 patients with CVA, and 343 patients with BA. None of the patients received any type of corticosteroids. Flow-volume curve, acetylcholine inhalation test, and induction of sputum with the use of inhaled 3% hypertonic saline were performed in addition to FeNO measurements. The value of FeNO was compared among CVA, BA and HV, and the cut-off value of FeNO was determined. Furthermore, we examined the relationship between FeNO and flow-volume curves, airway hyperresponsiveness, serum eosinophils, and sputum eosinophils in CVA and BA.

**Results :** FeNO (mean[95% CI]) was 30.2 ppb [25.5–35.1] in CVA, 18.9 ppb [6.0–21.7] in HV, BA (66.8 ppb [55.4–78.1] in mild intermittent, 88.1 ppb [76.4–99.9] in mild persistent, 110.5 ppb [78.1–143.0] in moderate persistent). FeNO was significantly higher in patients with each severity of BA (mild intermittent, mild persistent, moderate persistent, than in those with CVA ( $p < 0.001$ ) and HV ( $p < 0.001$ ). The levels of FeNO between HV and CVA were not significant. ROC (receiver-operator curves) analysis demonstrated that the FeNO concentrations showed a significant difference between BA and CVA, and also between BA and CVA, but not between CVA and HV. FeNO was correlated with serum eosinophils and sputum eosinophils in patients with CVA and BA (serum eosinophils :  $r = 0.4263$  for CVA,  $r = 0.4328$  for BA,  $p < 0.0001$  ; sputum eosinophils :  $r = 0.5426$  for CVA,  $r = 0.4576$  for BA,  $p < 0.0001$ ). The FeNO was 30 ppb or less in 30% of BA and 74.2% of CVA. The FeNO was 60 ppb or more in 45.2% of BA and 7.5% of CVA.

**Conclusion :** FeNO is useful to diagnose bronchial asthma and cough variant asthma, but it is difficult to differentiate both only with a FeNO level.