

●原 著

呼気一酸化窒素濃度測定（オフライン法）の気管支喘息の カットオフ値と喫煙の影響

押方智也子¹⁾ 粒来 崇博¹⁾ 釣木澤尚実¹⁾ 小野恵美子¹⁾ 東 愛¹⁾
 福富 友馬¹⁾ 谷本 英則¹⁾ 関谷 潔史¹⁾ 大友 守¹⁾ 前田 裕二¹⁾
 谷口 正実¹⁾ 池原 邦彦²⁾ 秋山 一男¹⁾

要旨：呼気一酸化窒素濃度（the fraction of exhaled nitric oxide ; FeNO）測定は好酸球性炎症の指標として有用であるが，市販され入手が容易な SIEVERS Bag collection kit を用いたオフライン法のカットオフ値と喫煙による影響については報告がない．そこで，60名のステロイド未治療の気管支喘息患者（bronchial asthma ; BA ; 非喫煙者 32名，喫煙者 28名），及び59名の非喘息慢性咳嗽患者（chronic cough ; CC ; 非喫煙者 42名，喫煙者 17名）を対象に検討した．FeNOはBA群で喫煙者群，非喫煙者群とも有意に高値であった．ROC曲線では，非喫煙者群において，AUC=0.83，30ppbで感度78.1%，特異度73.5%，喫煙者群において，AUC=0.65，40ppbで感度67.8%，特異度70.6%であった．カットオフ値は非喫煙者では30ppb，喫煙者では40ppbだが，喫煙者では有用性が低下すると考えられた．

キーワード：呼気一酸化窒素濃度測定，オフライン法，気管支喘息，気道炎症

The fraction of exhaled nitric oxide, Off-line method, Bronchial asthma,
 Bronchial inflammation

緒 言

気管支喘息は慢性の気道炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患と定義される¹⁾．気管支喘息の診断及び評価方法として，簡便な客観的な気道炎症の指標が望まれているが，いまだ一般に普及した方法はない．呼気一酸化窒素濃度（the fraction of exhaled nitric oxide ; FeNO）の測定は完全に非侵襲的であり簡便で繰り返し測定可能であることから，気道炎症の検出には適していると考えられる^{2)~5)}．診断に有用である⁴⁾ばかりでなく，治療評価においてもFeNOを評価の指標として加えるとガイドラインと比較し少ない治療薬で良好なコントロールが得られると報告され⁶⁾，注目されている．しかしながら，現在国内で測定できるのは大学病院や基幹施設のうちでも実験的に機器を所有している非常に限られた施設のみである．普及に問題となっているのは機器

が高価な点である．より安価で測定できる方法として，バッグ内に呼気を回収し測定するオフライン法が挙げられる．この方法であれば，拠点施設に共有の分析器を設置し，各診療施設で回収した呼気を運搬し測定することでより安価に測定することが可能である²⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾．オフライン法はオンライン法と近い条件で測定し閉塞性呼吸障害がある場合でも簡便にできる低速呼気流量での方法論が報告されており，有用性が期待されている^{9)~11)}．しかし，2005年のATS/ERSの報告ではいまだに350ml/secの高流量で推奨されており¹²⁾，低流量オフライン法の検討の積み重ねが必要であると考えられる．また，汎用されるには機器が入手しやすいことが必要であるが，平成19年10月時点で市販され日本で購入可能なのはSIEVERS Bag collection kit (CBSK01400, SIEVERS Instruments inc, USA)のみである．そこで，今まで当院ではこのキットを用いた測定の条件設定のための基礎的検討¹³⁾，気道可逆性との相関¹⁴⁾，抗原吸入負荷試験時の即時反応との関連¹⁵⁾について報告して来た．今後気管支喘息診断の指標としてこの方法を臨床応用するには，気管支喘息検出のカットオフ値が必要である．オンライン法では咳喘息の検出に20または30ppb程度がよいカットオフ値として考えられている⁴⁾¹⁶⁾．低流量のオフライン法においては，カットオフ値は50ml/secの低流量において30.7

〒228-8522 神奈川県相模原市桜台18-1

¹⁾独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

〒253-0041 神奈川県茅ヶ崎市茅ヶ崎2-5-30 湘南薬品ビル1F

²⁾池原内科クリニック

(受付日平成19年8月20日)

ppbと報告されているが⁹⁾、今回用いるオフライン法(10 cmH₂O, 70ml/sec)でのデータはない。また、気管支喘息が疑われる慢性咳嗽を呈する患者群のうち、喫煙者が少なからず存在する。FeNOは喫煙者では減少し、気管支喘息未治療症例では高値になるものの有用性が低くなる¹⁷⁾¹⁸⁾、受動喫煙者では煙が刺激となり気管支喘息が悪化しFeNOが増加する¹⁹⁾、喫煙直後10時間は減少しその後増加する、喫煙歴が長いほどFeNOは減少する²⁰⁾、との報告がなされており、実際の影響の検討が必要である。

そこで、我々は当院のオフライン法によるFeNO測定における気管支喘息検出のカットオフ値と喫煙による影響について検討を行った。

方 法

(対象者)

当院アレルギー外来において平成16年6月から平成17年12月に、胸部レントゲン上所見がなく、症状より気管支喘息を疑われ気道過敏性を施行し、完全な自由意志の基に同意を得られたステロイド未治療の119例を対象とした。気管支喘息の診断は本邦のガイドラインに準じた¹⁾。すなわち、咳嗽や喘鳴などの特徴的症候を有し、気道過敏性試験陽性かつ気管支拡張剤に反応した症候を気管支喘息とし、気道過敏性陰性の症候を非喘息とした。非喘息群の原因疾患については日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン」を基に検索を行った²¹⁾。病歴上現時点で喫煙を継続している症候を喫煙者群、一年以上喫煙していない群を非喫煙者群と定義した。複数の呼吸器疾患を合併している症候、妊娠授乳中の症候、発作中の症候は除外とした。本研究は2003年当病院の倫理委員会において許可されている(No.14)。

(FeNO測定(オフライン法))

方法は粒来らの方法に準じSIEVERS Bag collection kitを用いておこなった¹³⁾¹⁴⁾。NO除去フィルターを通した室内気で安静換気した後、最大吸気からキットの内圧が10cmH₂O(呼気流量70ml/secに相当)になるように呼出開始させた。被験者には、圧力計をみて一定圧(10cmH₂O)で呼出し続けるように指示した。死腔内の呼気を排除するため、呼気安定後5秒間(350ml)の呼気を排出した後に専用の1.5L Mylar Bag (BAG01400-01, SIEVERS Instruments inc, USA)内に5秒間(350ml)の呼気を回収した。回収した呼気はNO Analyzer (Model-280NOA, SIEVERS Instrument inc)で12時間以内に測定した。粒来らの既報告において、本方法論における非喫煙、非アトピー健常者の値は14名の検討で21.1(15.0~27.1)ppb(平均(95%CIの範囲))であった¹⁴⁾。一方、喫煙、非アトピー健常者17名では25.3(22.0~

28.6)ppb(平均(95%CIの範囲))であり、健常者同士の有意差はなかった(p=0.31)。

(気道過敏性試験)

アレルギー学会標準法に基づき、Acetylcholineに対する気道過敏性試験を行った²²⁾。すなわち、Acetylcholine(オピソート[®] 第一製薬、東京)を用いて倍々希釈し0.079~20mg/mlの濃度系列を作成する。一秒量測定には電子スパイロメーター(ミナト Autospiro AS-302)を用いた。対象者に呼気回収、一秒量の測定を行った後、ネブライザー(DeVilbiss 646, 5L/min)を用いて対照液(生理食塩水)の2分間吸入を行い、直後に一秒量の測定を行った。一秒量の低下がないことを確認後最小濃度(0.079mg/ml)より二分間吸入を開始、以後一秒量が負荷前の80%以下になる、もしくは最大濃度(20mg/ml)になるまで負荷を繰り返し続けて施行した。20%低下時の吸入総量をPC₂₀として気道過敏性の指標とした。

(統計)

データは平均±標準誤差(SEM)で表示した。2群の差についてはstudent t testを用いて、p<0.05を有意な差とした。二変数の相関についてはSpearmanの順位関数を用いた。PC₂₀については対数変換後に統計処理を行った。カットオフ値についてはROC曲線を作成し、カイ二乗検定を行い有意なカットオフ値を検討した。また、AUC(Area under ROC curve)を算出し有用性の指標とした。

結 果

対象を診断、喫煙の有無によって分類したところ、非喫煙者群(non-smoker; NS; 気管支喘息(Bronchial asthma; BA)32名、非喘息慢性咳嗽(Chronic cough; CC)42名)、喫煙者群(smoker; S; BA28名、CC17名)であった。CC群の原因疾患の内訳は、NS群でウイルス感染後慢性咳嗽24名、アトピー咳嗽16名、慢性気管支炎1名、心因性咳嗽1名であり、S群ではウイルス感染後慢性咳嗽3名、アトピー咳嗽4名、副鼻腔炎による後鼻漏症候群4名、慢性気管支炎5名、心因性咳嗽1名であった。各群における背景および指標についてTable 1に示す。呼吸機能はNS群でBA群においてCC群に比較し、%FEV₁(p=0.0156)、%MMF(p<0.001)、%V₅₀(p<0.001)、logPC_{20Ach}(p<0.001)で有意に低かった。血液検査を行いえた症例(BA24例、CC33例)における検討では、BA群で末梢血好酸球の有意な高値(p<0.001)を認めた。S群ではBA群で%FEV₁(p=0.02)、%MMF(p<0.001)、%V₅₀(p<0.001)、logPC_{20Ach}(p<0.001)で有意に低かった。血液検査を行いえた症例(BA24例、CC16例)における検討では、BA群で末梢血好酸球の有意な高値(p=0.004)を認めた。

Table 1 The characteristics, spirometric parameters, the fraction of exhaled nitric oxide and bronchial provocation tests in the asthmatics and non-asthmatic subjects with chronic cough

	Non smoker (NS)		Smoker (S)	
	Bronchial asthma (BA)	Chronic cough (CC)	BA	CC
Sex (M/F)	20/12	26/16	13/15	13/4
Age (year)	45.1 ± 3.3	48.5 ± 2.4	38.3 ± 2.4	46.3 ± 3.6
Atopy/non-Atopy	23/9	14/28	18/10	7/10
FEV ₁ (L)	2.43 ± 0.14	2.78 ± 0.13	2.63 ± 0.12	3.20 ± 0.26
%FEV ₁ (%)	86.0 ± 2.8*	96.8 ± 3.1	85.5 ± 3.4*	98.8 ± 4.3
%MMF (%)	63.8 ± 4.3**	87.1 ± 3.9	60.8 ± 3.9**	94.5 ± 7.3
%V ₅₀ (%)	64.5 ± 5.2**	92.4 ± 4.4	61.9 ± 4.2**	100.2 ± 7.7
log PC _{20Ach}	3.41 ± 0.09**	> 4.30	3.46 ± 0.08**	> 4.30
Eosinophil in peripheral blood (%)	6.82 ± 0.76**	2.83 ± 0.3	5.28 ± 0.7**	2.68 ± 0.44
FeNO (ppb)	51.4 ± 4.8**	23.6 ± 3.8	63.6 ± 2.3**	32.1 ± 3.5

** ; p < 0.01 vs CC. * ; p < 0.05 vs CC. Data were shown as number or mean ± SEM.

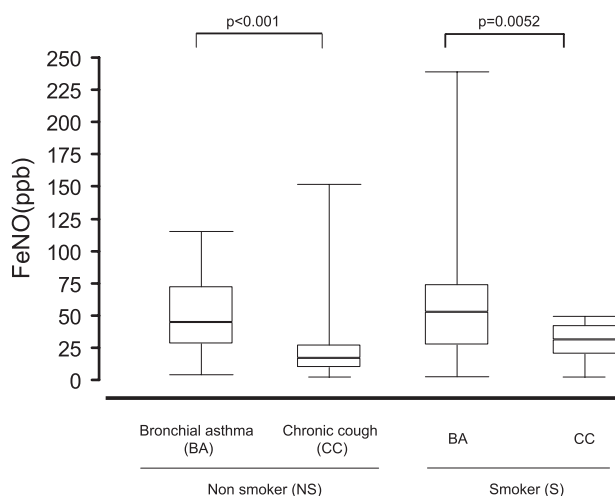


Fig. 1 The FeNO levels of the asthmatics and non-asthmatic subjects with chronic cough in non-smokers or in smokers. The line in the box is the median value, and the box represents the first and third quartile range (25th and 75th percentiles of the samples), and the whiskers represent limits.

FeNO については、NS 群では CC 群に比べ BA 群で有意に高値であった (Fig. 1; $p < 0.001$). S 群においても、CC 群に比べ BA 群で有意に高値であったが、差は小さくなっていた (Fig. 1; $p = 0.0052$). BA, CC それぞれの群において、NS 群に比較し有意な差は認めなかった (Fig. 1). FeNO と $\log PC_{20Ach}$ の相関について Fig. 2 に示した。NS 群、S 群とも有意な負の相関を認めたが、S 群では相関関係が弱い傾向があった (NS: $r = -0.688$, $p < 0.001$, S: $r = -0.373$, $p = 0.012$). FeNO と末梢血好酸球%の相関について Fig. 3 に示した。NS 群、S 群とも有意な正の相関を認めたが、S 群では相関関係が弱い傾向があった (NS: $r = 0.646$, $p < 0.001$, S: $r = -0.465$,

$p = 0.003$).

気管支喘息検出のカットオフ値を検討する目的で BA 群と CC 群を比較し ROC 曲線を作成した (Fig. 4). NS 群において、 $AUC = 0.83$, FeNO = 30ppb で感度 78.1%, 特異度 73.5%, 陽性予測力 73.5%, 陰性予測力 17.5% ($p < 0.001$) が得られた (Fig. 4A).

S 群においても、ROC 曲線を作成しカットオフ値の検討をしたところ、 $AUC = 0.65$, カットオフは 40ppb で感度 67.8%, 特異度 70.6%, 陽性予測力 81.8%, 陰性予測力 43.5% ($p = 0.012$), で非喫煙者に比べ精度が下がる傾向があった (Fig. 4B).

考 察

オフライン法を用いた FeNO 測定によるカットオフ値および喫煙による影響を検討した。気管支喘息診療における FeNO の有用性については 1994 年の Kharitonov の発表以来多くの検討により証明され、特に診断及び治療評価の有用性が期待されている³⁾。しかしながら、なかなか普及しない。そのため当院ではより簡便により安価に行う汎用性の高い方法論として誰でも入手しやすい市販されているキットを用いたオフライン法による検討を行っている。

診断におけるオンライン法のカットオフ値は 20ppb という報告⁴⁾, 30ppb という報告¹⁶⁾がなされている。当院の方法論ではオンライン法と完全に一致はしないが、80% 程度の測定値になると予測されており¹³⁾, 非喫煙者における 30ppb という値は Chatkin らの検討と同様の意味合いを持つと考えられる。既報告では感度、特異度とも 85% を超える結果であったのに比べ当院の検討ではやや低値となっている。これは、オンライン法に比較しオフライン法ではややばらつきが大きくなること、今回の検討では実際の診療にあわせアトピー型と非

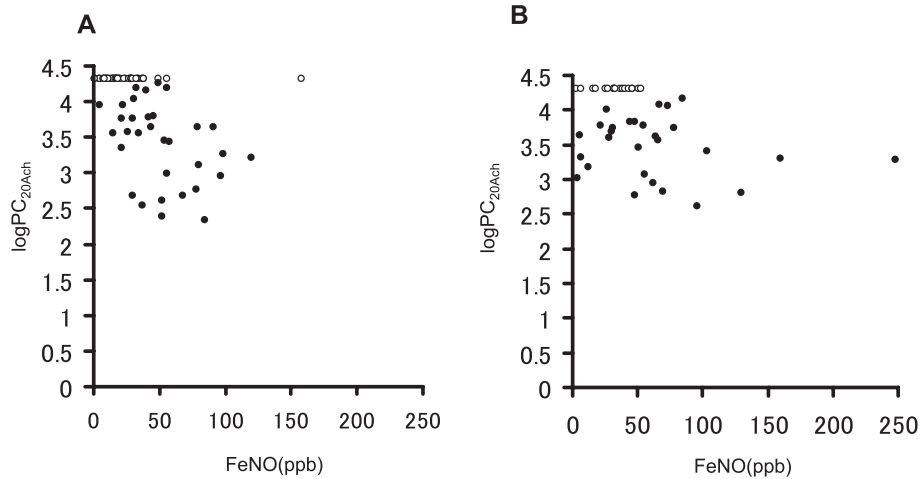


Fig. 2 Correlation between FeNO and logPC_{20Ach} in non-smokers (A) or in smokers (B). Solid dots; asthma patients, Circles; chronic cough patients without asthma. (A) $r = -0.688$, $p < 0.001$, (B) $r = -0.373$, $p = 0.012$ in Spearman's rank test.

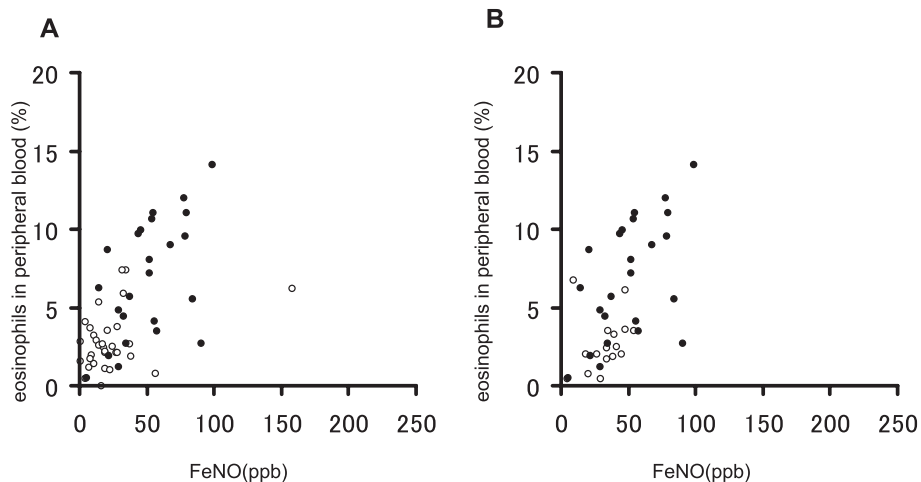


Fig. 3 Correlation between FeNO and eosinophils in peripheral blood (%) in non-smokers (A) or in smokers (B). Solid dots; asthma patients, Circles; chronic cough patients without asthma. (A) $r = 0.646$, $p < 0.001$, (B) $r = -0.465$, $p = 0.003$ in Spearman's rank test.

アトピー型を分けずに検討していることが挙げられる。また、気管支喘息と健常者についてのカットオフ値をオフライン法とオンライン法を比較し流量による変化を見た報告では⁹⁾、喘息18例、健常者17例での比較で、50 ml/secで30.7ppbがカットオフとして有用で、感度70.6%、特異度75%とし、オンライン法と比較しても遜色ないとしている⁹⁾。今回の検討はこの検討とほぼ同様の結果であり、今回の気管支喘息32例、非喘息42例とし対照を実際の鑑別を要する患者群との比較としても同様の結果が得られた。実際の診断上の有用性の検討には、慢性咳嗽の原因別のFeNOの検討を含め、FeNOを盲検とした気管支喘息疑いの症例群における前向き研究が必要であるが、今回の対象は、未治療の気管支喘息

及び非喘息性慢性咳嗽での気管支喘息鑑別目的で気道過敏性検査を行った症例から抽出している。すなわち、気管支喘息は比較的症候の安定したStep1または2を対象とし、対照はそれと鑑別を要する咳喘息様の症候を呈した慢性咳嗽症例であるため、本研究は軽症例の気管支喘息鑑別における有用性を反映していると考えられる。重症例を含めたカットオフ値の確定については、気道過敏性検査を中心とした呼吸機能の指標と比較し、その後の臨床経過を含め設定する必要があるが、気管支喘息の鑑別が困難なのはむしろ軽症で典型的な症候を呈さず呼吸機能で評価が困難な軽症例であり、そのような症例に関してFeNOは有用性が高いと考えられる。

喫煙による影響の検討では、BA、CCそれぞれの群

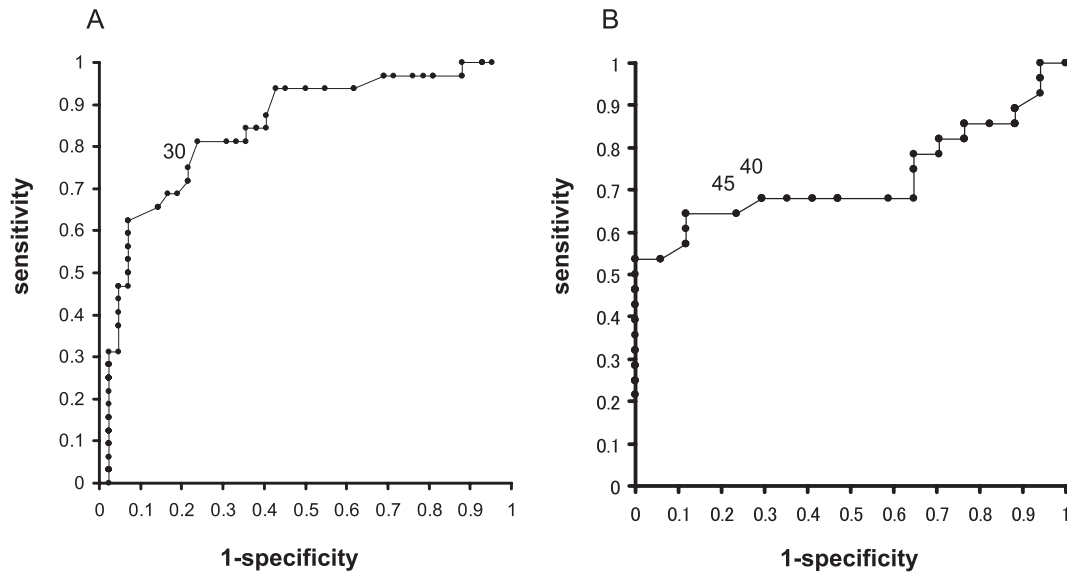


Fig. 4 ROC curve for FeNO; data labels show the cutoff points of FeNO in the asthmatics and non-asthmatics with chronic cough. A: non-smokers. B: smokers. AUC (area under ROC curve); A = 0.83, B = 0.65.

で非喫煙者、喫煙者間に有意な差を認めなかった。しかしながら、カットオフ値の検討では感度、特異度それぞれが低下し喫煙症例ではFeNOの有用性が低下することを示唆する。これは、従来の報告から考察すると、喫煙はFeNOを減少させる影響があること、逆に喫煙自体は気管支喘息の炎症を悪化、重症化を促し、FeNOを一時的に増加させる可能性を持つこと、対照に用いた慢性咳嗽群は健康者ではなく、喫煙自体で炎症の惹起がありFeNOが増加する要素を持つ可能性があること、があげられる。2,000例を越える大規模な疫学的調査において、喫煙者では健康者で低下すること²³⁾、喫煙者気管支喘息ではFeNOと気道過敏性の相関がはっきりしなくなる¹⁷⁾も報告されており、喫煙者での判定に慎重を要することが予想される。また、本研究において喫煙者群は症例が少なく、結果に影響したとも考えられる。本邦における喫煙率は、平成16年厚生労働省の調査で男性43.3%、女性12.0%とされている。本研究における喫煙率はBA群においては男性39.3%、女性55.5%、CC群においては男性33.3%、女性20.0%であった。特にBA群の女性で高い割合であった。これは、喫煙習慣により気管支喘息の気道炎症や気道過敏性を悪化させる影響があり、そのため臨床的に発症に至ったのではないかと考えられる。これらの検討より、喫煙者におけるFeNOは精度が下がる傾向があるが、40ppbを越える症例では気管支喘息の可能性が高く、侵襲の全くないFeNOをスクリーニングとして判定に留意しながら用いる価値は十分あると考えられる。

慢性咳嗽の主要な原因であるアトピー咳嗽（非喘息性

好酸球性気管支炎)は好酸球性炎症を主体とするため、FeNOが高値となりうることから、カットオフの感度、特異度が低下する一因となりうる。本研究のNS群のCC群において、アトピー咳嗽(n=16)と他の疾患(n=26)を比較すると、 32.1 ± 8.91 vs 18.5 ± 2.51 (ppb, mean \pm SEM, $p=0.16$)と平均で若干の差はあるものの有意な差はなかった。本研究では慢性咳嗽症例が原因別の統計学的評価を行うには少ないため、これらの疾患のFeNO値について結論づけるには慢性咳嗽の症例群における前向き研究が必要である。また、近年、Population-based studyにより、加齢、女性、アトピー素因においてFeNOが高値となるのが白人、黒人で報告されている^{23)~25)}。このため、FeNO評価としてこれらの因子を加味した補正式を用いることが検討されている。しかしながら、日本人におけるPopulation-based studyはおこなわれておらず、補正の是非を検討する基礎となるデータが未だ不足している。本研究の対象において、年齢、性別、アトピー素因の各因子でカイ二乗検定もしくはstudent t検定でBA群とCC群の間で有意差があったのは、NS群におけるアトピー素因のみであった。そこで、NS群においてBA群、CC群でそれぞれアトピー素因の有無で比較したところ、BA群(atopy vs non-atopy; 54.7 ± 6.0 vs 43.1 ± 7.0 (ppb, mean \pm SEM, $p=0.30$)), CC群(atopy vs non-atopy; 22.7 ± 3.6 vs 24.1 ± 5.5 (ppb, mean \pm SEM, $p=0.83$))と平均で若干の差はあるもののアトピー素因の有無で有意な差はなかった。本研究におけるこれらの因子の影響は限定的なものと考えられるが、今後日本人においてもFeNOのPopulation-based

studyが必要であり、今回のカットオフ値については今後多施設の検討による評価と結果を踏まえ再検討する必要がある。

結論として、本研究ではオフライン法を用いたFeNO測定 of 気管支喘息検出のカットオフ値を検討し、30ppbがよいと考えられた。また、喫煙者でも非喫煙者同様のFeNO増加症例を認めるが、診断としての精度は下がるため慎重な判断を要し偽陰性に留意する必要があること、40ppb以上の高値であれば気管支喘息の可能性が高いことを示した。診断上の有用性については更なる前向き検討が必要であると考えられた。

謝辞：本研究の施行にあたり、協力していただいた当院肺機能検査室 武内由美子、森江雅世、当院臨床研究センター 松本美鈴、佐藤真弓各氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修. 喘息予防・管理ガイドライン. 協和企画, 東京, 2006.
- 2) American Thoracic Society Board of Directors. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104—2117.
- 3) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133—135.
- 4) Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473—478.
- 5) Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000; 16: 1008—1015.
- 6) 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—2173.
- 7) Jobsis Q, Raatgeep HC, Hop WC, et al. Controlled low flow off line sampling of exhaled nitric oxide in children. *Thorax* 2001; 56: 285—289.
- 8) Jobsis Q, Schellekens SL, Kroesbergen A, et al. Off-line sampling of exhaled air for nitric oxide measurement in children: methodological aspects. *Eur Respir J* 2001; 17: 898—903.
- 9) Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1597—1601.
- 10) Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, et al. Exhaled nitric oxide concentrations: online versus offline values in healthy children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 283—292.
- 11) Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, et al. FE (NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (Pt 1): 539—545.
- 12) American Thoracic Society Board of Directors. 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—930.
- 13) 粒来崇博, 鈴木俊介, 釣木澤尚実, 他. 呼気一酸化窒素濃度測定におけるオフライン法の実際と問題点の検討—測定法の実際—. *日呼会誌* 2007; 45: 160—165.
- 14) Tsuburai T, Tsurikisawa N, Taniguchi M, et al. The relationship between exhaled nitric oxide measured with an off-line method and airway reversible obstruction in Japanese adults with asthma. *Allergol Int* 2007; 56: 37—43.
- 15) 粒来崇博, 釣木澤尚実, 森田園子, 他. 気管支喘息患者における, 抗原吸入試験の即時反応に伴う呼気一酸化窒素濃度 (exhaled nitric oxide) の変化. *アレルギー* 2007; 56: 470—476.
- 16) Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1810—1813.
- 17) Verleden GM, Dupont LJ, Verpeut AC, et al. The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naive asthmatics. *Chest* 1999; 116: 59—64.
- 18) Yates DH, Breen H, Thomas PS. Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1043—1046.
- 19) Franklin PJ, Turner S, Mutch R, et al. Parental smoking increases exhaled nitric oxide in young children. *Eur Respir J* 2006; 28: 730—733.
- 20) McSharry CP, McKay IC, Chaudhuri R, et al. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:

- 88—93.
- 21) 咳嗽に関するガイドライン作成委員会編. 咳嗽に関するガイドライン. 日本呼吸器学会, 2005.
- 22) 牧野荘平, 池森亨介, 福田 健. 気管支喘息におけるアセチルコリン吸入試験の標準法の臨床的検討. アレルギー 1984;33:167—175.
- 23) Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130:1319—1325.
- 24) Levesque MC, Hauswirth DW, Mervin-Blake S, et al. Determinants of exhaled nitric oxide levels in healthy, nonsmoking African American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007 (in press).
- 25) Bommarito L, Migliore E, Bugiani M, et al. Exhaled Nitric Oxide in a Population Sample of Adults. *Respiration* 2007 (in press).

Abstract

The cutoff point of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) with the off-line method for diagnosing asthma and the effect of smoking on FeNO

Chiyako Oshikata¹⁾, Takahiro Tsuburai¹⁾, Naomi Tsurikisawa¹⁾, Emiko Ono¹⁾, Ai Higashi¹⁾, Yuma Fukutomi¹⁾, Hidenori Tanimoto¹⁾, Kiyoshi Sekiya¹⁾, Mamoru Otomo¹⁾, Yuji Maeda¹⁾, Masami Taniguchi¹⁾, Kunihiko Ikehara²⁾ and Kazuo Akiyama¹⁾

¹⁾Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology,
National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

²⁾Ikehara Clinic

Evidences have shown that the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) is a useful marker of eosinophilic airway inflammation in asthmatics. There is no study to show the FeNO cutoff point for detecting asthma and the influence of smoking, measured by the Sievers Bag collection kit. The study population comprised 60 steroid-naïve asthmatic patients (BA) (32 non-smokers, 28 smokers) and 59 patients with chronic cough (CC) without asthma (42 non-smokers, 17 smokers) in our outpatient clinic. We measured FeNO levels, spirometry, bronchial hyperresponsiveness against acetylcholine, and other parameters. The levels of FeNO were significantly increased in asthmatics compared with subjects with chronic cough. According to the ROC curve, the cutoff point of FeNO was 30 ppb (AUC = 0.83, sensitivity 78.1%, specificity 73.5%, $p < 0.001$) in non-smokers. The levels of FeNO in smokers were not significantly different from those in non-smokers, both bronchial asthma and chronic cough subjects. But the cutoff point of FeNO was 40 ppb (AUC = 0.65, sensitivity 67.8%, specificity 70.6%, $p = 0.012$). In conclusion, the cutoff point of FeNO was 30 ppb in non-smokers and 40 ppb in smokers. In smokers, FeNO measurement was less useful.