

原 著

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

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

²⁾東京医科大学第三内科

³⁾池原内科クリニック

粒来崇博¹⁾ 釣木澤尚実¹⁾ 森田園子¹⁾²⁾ 押方智也子¹⁾

小野恵美子¹⁾ 大友 守¹⁾ 前田裕二¹⁾ 森 晶夫¹⁾

池原邦彦³⁾ 谷口正実¹⁾ 秋山一男¹⁾

【背景、目的】抗原吸入時の呼気中 NO 濃度 (eNO) を用いた気道炎症の評価については、8~10 時間後の遅発型反応にあわせて eNO が増加すること、1.5 時間後では増加しないことが報告されているが、抗原吸入直後の即時型反応時の eNO については報告がない。そこで、我々は、抗原吸入試験中に eNO を随時測定し、抗原吸入による即時型反応時の呼吸機能と eNO の変化について検討した。

【対象、方法】ダニまたはハウスダストに対する IgE RAST および皮膚テスト陽性で、病歴上ダニまたはハウスダストが誘発要因と考えられる非喫煙のアトピー型喘息の患者 (ダニ 11 症例、ハウスダスト 3 症例) を対象とし、抗原吸入負荷試験を行った。eNO を抗原吸入後に随時測定し、FEV₁ の変化率との比較検討を行った。抗原吸入試験陰性であったアトピー型喘息 7 例を対照とした。

【結果】eNO は 14 例中 7 例において負荷後増加した。eNO 増加群と eNO 減少群と比較したところ、閾値時の FEV₁ 低下率が eNO 減少群で有意に高かった (eNO 増加群 vs. eNO 減少群, 22.1 ± 0.87 (%) vs. 44.2 ± 6.57 (%), $p=0.016$)。対照群では 7 例中 6 例に eNO の減少を認めた。

【結語】抗原に対する即時反応において eNO が増加する症例が少なからず存在した。eNO 減少例では急激な呼吸機能低下が予測されるため、吸入抗原量を調節し慎重に検査を施行すべきと考えられた。

Key words: bronchial provocation test — early response — exhaled nitric oxide — housedust
— mite

緒 言

気管支喘息は慢性の好酸球性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⁾。原因としてアレルギーの関与が強く示唆されており、特にダニ、およびハウスダストが原因抗原として重要とされている。原因抗原の同定には間接的には IgE RAST や皮膚テストが用いられるが、抗原吸入試験による確認がもっとも確実な指標となる。

一方で気道炎症の評価法として、呼気中一酸化窒素濃度 (exhaled nitric oxide; eNO) 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、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気道炎症の検出には最適であると考えられる²⁾⁻⁵⁾。特に、近年診断に有用である⁴⁾ばかりでなく、治療評価においても eNO を評価の指標として加えたほうが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。抗原吸入による eNO の変化は、1.5 時間後には変化なく、遅発型反応時

Received: November 7, 2006

Accepted: February 27, 2007

Abbreviations: eNO exhaled nitric oxide; iNOS inducible nitric oxide synthase; RAST radioallergosorbent test

粒来崇博: 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1)

E-mail: t-tuburai@sagamihara-hosp.gr.jp

に増加すると報告され⁷⁾, また, 少量の抗原暴露を連続的に行うことは eNO 増加につながると報告されている⁸⁾. これは, eNO の主たる産生酵素である気道上皮の iNOS(inducible nitric oxide synthase)が, mast cell と IgE の反応が主体である即時型反応でなく, 遅発型反応の好酸球の遊走に伴い誘導されるため, と考えられている.

今回, 我々は抗原吸入試験中の eNO の変化について, 即時型反応で増加する症例を観察した. これについて興味深い知見を得たので報告する.

方 法

(対象)

当院通院中の安定したアトピー型気管支喘息患者のうち, 病歴上ダニまたはハウスダストが原因抗原と考えられ, ダニまたはハウスダストに対し IgE RAST がスコア 2 以上及び皮膚テスト陽性であった症例を対象とした. 1 年以内に喫煙歴がある, 他の呼吸器疾患を合併している, 妊娠授乳中である場合は除外とした. 対象症例に対し, 十分な説明の上完全な自由意志の元に文書で同意をいただいた. また, 対照群として, 当院アレルギー外来で増悪原因と疑われる抗原(ダニ 4, ハウスダスト 1, スギ 1, ウサギ 1)について同様に抗原吸入試験を行い, 結果として反応陰性であったアトピー型気管支喘息患者 7 例と比較した. 当研究は 2003 年当病院の倫理委員会において許可されている (No. 14).

(抗原吸入試験)

病歴上原因抗原の可能性が高い特定抗原に対し, 抗原吸入試験を行った. 抗原吸入試験はアレルギー学会標準法に基づき行った⁹⁾. 抗原としてダニ (Dp, 鳥居薬品, 東京), ハウスダスト (鳥居薬品) を用いた. ダニは希釈液, 10AU, 100AU, 500AU, 1000AU, ハウスダストは希釈液, 1/1000, 1/100, 1/10, の濃度系列を作成し, 以下のとおりに負荷を行った. 1 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. 対象者に呼気回収と 1 秒量の測定を行った後, ネブライザー (DeVilbiss 646, Langen, Germany) を用いて 5L/min の条件で抗原液吸入を 2 分間行い, 20 分後に呼気回収と 1 秒量測定を行った. 1 秒量が負荷前の 80% 以下になる, もしくは最大濃度になるまで負荷を行った. 最大濃度もしくは反応陽性と判定したときの FEV₁ の変化率を % Δ FEV₁ として評価し

た. 対照群となった症例のうち, スギが原因抗原として疑わしかった 1 例については, スギ抗原 (鳥居薬品) を 10JAU, 100JAU, 1000JAU の濃度を作成し同様の方法で負荷を行った. ウサギが原因抗原として疑わしかった 1 例については, ウサギ抗原 (鳥居薬品) を 1/10000, 1/1000, 1/500, 1/100 の濃度を作成し同様の方法で負荷を行った. 対照群となった症例では % Δ FEV₁ $\leq$ 10% であった.

(オフライン法による eNO 測定)

Bag Collection and Sampling Kit (CBSK 01400, SIEVERS Instruments, Inc, USA) を用いて, 呼気の回収を行った²⁾¹⁰⁾¹¹⁾. 呼気回収は粒来らの方法を用いて行った¹⁰⁾. 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 秒経過後に専用の 1.5L Mylar Bag (BAG01400-01, SIEVERS Instruments, Inc, USA) 内に呼気を回収した. 回収した呼気は 12 時間以内に NO 分析器 (Model-280NOA, SIEVERS Instruments, Inc, USA) で測定した.

(非特異的気道過敏性試験)

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⁹⁾. すなわち, acetylcholine (オビソート[®]第一製薬, 東京) を用いて倍々希釈し 0.078-20mg/ml の濃度系列を作成する. 対象者に 1 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 1 秒量の測定を行った. 1 秒量の低下がないことを確認後最小濃度 (0.078mg/ml) より 2 分間吸入を開始, 以後 1 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 $\pm$ 標準誤差 (SEM) で表示した. PC₂₀ は対数に変換し統計学的処理を行った. 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.

結 果

抗原吸入試験で反応陽性であったダニ 11 例, HD 3

例を対象とした。呼吸機能による eNO の変化を見る目的で、特定抗原に対し反応陰性であった 7 例 (ダニ 4, ハウスダスト 1, スギ 1, ウサギ 1) を対照群とした (Table 1)。反応陽性の 14 例中 7 例では、負荷反応時 eNO は減少したが、ダニ 5 例ハウスダスト 2 例の計 7 例では負荷前より増加した。反応陰性群では eNO は 1 例で増加、6 例で減少した。eNO 増加群と eNO 減少群における背景因子について Table 1 に示す。吸入ステロイドは増加例では 7 例全例、減少例では 7 例中 6 例、対照群では 7 例中 5 例で投与中であった。アレルギー性鼻炎の合併は増加群で 7 例中 3 例、減少群で 7 例中 5 例に認めたが、検査による鼻炎症状の増悪は認めなかった。閾値については、増加群では最大量まで負荷した例が 5 例であったのに対し、減少群では全例で最大量に至らないうちに 1 秒量の低下を認めた。年齢、罹病期間、総 IgE 値、負荷前の eNO、FEV₁、logPC_{20ACh}

に有意な差は認めなかった。Fig. 1 に NO の負荷前、閾値直前、閾値時の変化を示す。閾値直前および閾値時の FEV₁ の低下率を比較したところ、閾値直前の FEV₁ 低下率には差がなかったが、閾値における %ΔFEV₁ に有意な差を認めた (%ΔFEV₁ (NO 増加群) vs. %ΔFEV₁ (NO 減少群), -22.4 ± 0.87 vs. -44.2 ± 6.57 , $p = 0.016$, Fig. 2)。

考 察

特異的抗原負荷試験中の eNO について観察したところ、抗原による即時型反応が起きている際に eNO が増加する例が存在した。抗原暴露による好酸球性炎症の惹起は、遅発型反応時が主体であるとされ、即時反応は IgE と Mast Cell の関与する I 型アレルギー反応が主であるとされている¹²⁾。一方で、eNO が好酸球

Table 1 Subject characteristics. Data were shown as number or mean $\pm$ SEM. The dose of inhaled corticosteroid (ICS) was classified according to the current asthma management guideline (asthma prevention and management guideline, Japan 2006).

	Responders		Non-responders
	eNO increased	eNO decreased	
No.	7	7	7
Sex (M/F)	2/5	3/4	3/4
Age	47.2 $\pm$ 6.15	37.8 $\pm$ 6.04	32.2 $\pm$ 4.75
Duration of disease (year)	15.6 $\pm$ 7.51	17.4 $\pm$ 8.03	10.0 $\pm$ 6.92
ICS naive	0	1	2
low-dose	1	2	0
medium-dose	2	1	2
high-dose	4	3	3
Complicated Allergic Rhinitis	3	5	4
Antigen (mite/HD/others)	5/2/0	6/1/0	4/1/2
IgE (IU/ml)	450.8 $\pm$ 139.4	944.3 $\pm$ 330.8	776.0 $\pm$ 240.3
IgE RAST for antigen (score)			
mite	2, 3, 4, 4, 4	3, 4, 5, 5, 5, 6	0, 2, 2, 6
HD	4, 6	2	2
others			Ceder 4, rabbit 3
The dose at threshold			
mite (100, 500, 1000)	2, 0, 3	3, 3, 0	
HD (1/1000, 1/100, 1/50, 1/10)	0, 0, 0, 2	0, 0, 1, 0	
Baseline FEV ₁ (L)	2.36 $\pm$ 0.40	2.74 $\pm$ 0.33	2.63 $\pm$ 0.18
Baseline eNO (ppb)	35.3 $\pm$ 8.76	55.3 $\pm$ 21.3	39.4 $\pm$ 11.8
logPC _{20ACh}	0.56 $\pm$ 0.05	0.65 $\pm$ 0.03	
%ΔFEV ₁ (% from baseline)	-22.1 ± 0.87	-44.2 ± 6.57	-34.4 ± 1.14
ΔeNO (ppb from baseline)	8.25 $\pm$ 4.04	-21.1 ± 11.4	-8.30 ± 6.87

F, female; M, male; log PC_{20ACh}, the amount of acetylcholine required to produce a 20% fall in FEV₁ from baseline; IgE RAST for antigen shows IgE CAP RAST score against mite, housedust or other antigens. Others of "antigen" in non-responders mean that one was rabbit and the other was Japanese cedar. ΔFEV₁ or ΔeNO was percent of the changes from baseline at threshold.

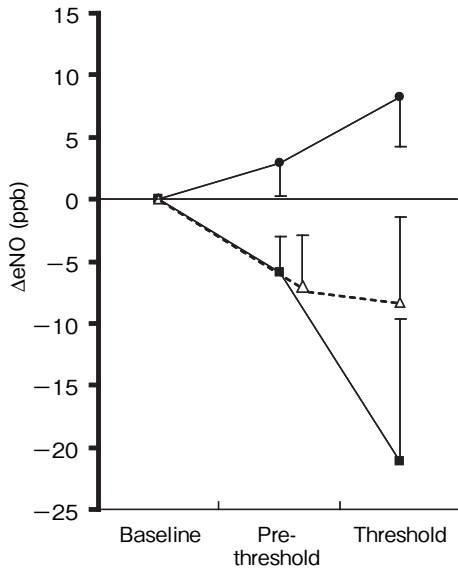


Fig. 1. The change of eNO levels at baseline, pre-threshold and threshold. Bars were shown as SEM. Closed circle; eNO increased group, closed square; eNO decreased group, open triangle; non-responder.

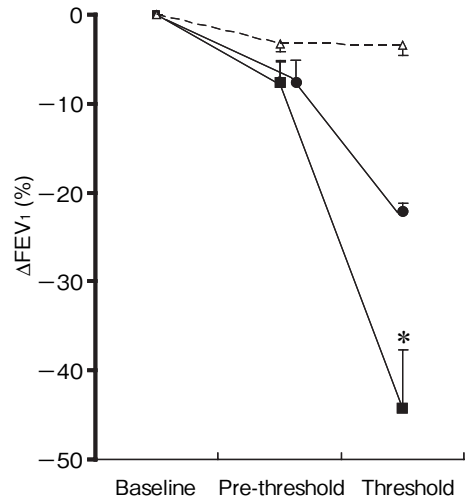


Fig. 2. The change of FEV₁ at baseline, pre-threshold and threshold. Bars were shown as SEM. Closed circle; eNO increased group, closed square; eNO decreased group, open triangle; non-responder. Asterisk shows the significant difference compared with the eNO increased group ($p=0.016$).

性気道炎症と相関することは今までの数多くの報告が示している⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。この機序から、eNOは即時型反応時には増加せずに遅発型反応時に増加すると予想され、既報告でも証明されている⁷⁾。また、eNOはスパイログラムにより15~30分後にかけて一時的に低下すると報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。本研究における反応陰性の対照群で、7例中6例でeNOが徐々に低下しているのは、今回の方法においてeNOの結果がスパイログラムに影響されていることを示している。これらのことから、今回の方法論では陽性陰性問わずに抗原吸入試験によりeNOが減少していくことが示唆される。しかしながら、eNO減少例のほうが閾値の濃度は低く、むしろスパイログラムの施行回数が少ないため、スパイログラムの影響だけで今回の結果を説明することはできない。また、対照群のうちのeNOが増加した一例は、FEV₁が最大濃度で負荷前値の90%に低下し、咳嗽症状が軽度誘発されていたので、より高い濃度の負荷では陽性と判定された可能性がある。また、既報告で、吸入ステロイド未治療の気管支喘息患者に対する抗原吸入試験の即時反応でeNOが増加するとある¹⁷⁾。これらのことから、即時反応でeNOが増加する可能性は

十分ありうると考えられる。

抗原吸入においてeNOが増加する群と減少する群があったことについては、以下の4点が考えられる。まず、気管支喘息患者の気道では好酸球はすでに浸潤しており、これらの症例では抗原による負荷に対しI型アレルギーの反応だけではなく、即時型反応時にすでに好酸球の関与する反応が気道上皮に影響を与え、iNOSの活性化を含む反応が起きうると考えられる。次に、局所産生NOと気流の関係が挙げられる。eNOが、気道上皮のiNOSにより随時発生するNOを呼気に伴い排出して口腔から出てきた部分を測定するため、惹起された気道炎症からNOが産生された場合、そのNOがeNOに反映されるためには同部位の気管支がある程度拡張している必要がある。気管支喘息患者において気管支拡張剤吸入直後にeNOが一時的に増加するという報告は気道の可逆性閉塞により呼出されないNOが存在することを示している¹⁶⁾。今回の結果では、eNO減少群において、eNO増加群に比べ閾値のFEV₁低下率が有意に高かった。抗原負荷により気道内でのNO産生は増加しているにもかかわらず、気道閉塞が急激に進行したため呼気内に反映されないという症例と、徐々に気道が狭窄したため呼気内に産生

された NO が反映された症例があったため、増加する群と減少する群の二つの傾向が観察された可能性がある。また、気道反応性に差がある可能性を考え、非特異的気道過敏性の指標として acetylcholine に対する PC₂₀ を比較したが、eNO 減少群と eNO 増加群の間に有意な差は認めず、気道反応性の違いは見出せなかった。第三に、NO は気管支平滑筋拡張作用があり、気管支喘息発作の場合に臓器保護的にフィードバック機序が働いている可能性がある。Terada らは、小児気管支喘息の運動誘発試験において、NO が誘導されると刺激による 1 秒量低下が起こりにくく、NO が気管支拡張に働いている可能性を示唆しており¹⁸⁾、気道の即時反応が惹起されているときに NO が誘導されている群では、産生された NO が気管支拡張の方向に働き、今回の結果につながった可能性がある。増加群に比べ減少群のほうが低濃度で閾値に達しているという結果はこの仮説に一致する。第四に、呼気は上気道の影響を受けやすい。気管支喘息のないアレルギー性鼻炎患者において抗原吸入試験による eNO の増加を認めたと報告されているため¹⁹⁾、本研究においても鼻炎の関与を検討した。Table 1 にあるとおり、鼻炎合併患者は少なからず存在したが、eNO 増加例で合併が多いという傾向はなく、検査中に鼻炎症状の惹起は認めなかった。また、そもそも eNO 測定については、鼻腔での NO 産生が多いため、その影響を排除する目的で、通常換気では回収せず、最大吸気から口腔内を陽圧として一定流量で呼出し、注意深く死腔分の呼気を除去して評価する²⁾²⁰⁾。ガス希釈法を併用すると eNO がプラトーになる呼気はいわゆる III 相の気管支を反映した肺胞気である²¹⁾。また、既報告によると eNO は鼻炎患者での軽度の増加を認めるものの気管支喘息患者では鼻炎患者と比較し有意に増加しており、eNO は主として気管支喘息の状態と一致している^{22)~24)}。鼻炎の関与の程度については不明であるが、以上の情報から今回の結果に及ぼす影響は限定的なものと考ええる。

これらの仮説を検証するには、さらなる症例の集積解析や、mast cell や好酸球の刺激に対する活性化の差をみる、抗原量を微調整して閾値付近での eNO の動向を確認するなどの追加研究が必要になるが、少なくとも、本研究により、抗原吸入に伴う即時反応において eNO が増加する症例が存在すること、また、eNO 減少例では急激な呼吸機能低下が予測されるため、eNO の経時的測定により吸入抗原量を調節し慎重に検査を施行すべき症例を検出できる可能性を示唆した。

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 木村正行、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。

また、本研究の論旨は第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会（群馬、平成 16 年 6 月）で発表した。

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 2006 東京, 協和企画.
- 2) American Thoracic Society Board of Directors. 1999. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-17.
- 3) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-5.
- 4) Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473-8.
- 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: 1008-15.
- 6) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.
- 7) Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1894-9.
- 8) Diamant Z, Kuperus J, Baan R, Nietzmann K, Millet S, Mendes P, et al. Effect of a very late antigen-4 receptor antagonist on allergen-induced airway responses and inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1080-7.
- 9) 牧野莊平, 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: 167-75.
- 10) 粒来崇博, 鈴木俊介, 釣木澤尚実, 東 憲孝, 東

- 愛, 押方智也子, 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: 160-5.
- 11) Tsuburai T, Tsurikisawa N, Taniguchi M, Morita S, Ono E, Oshikata C, et al. The relationship between exhaled nitric oxide measured with an off-line method and airway reversible obstruction in Japanese adults with asthma. *Allergology International* 2007; 56: 37-43.
 - 12) Nelson HS. Prospects for antihistamines in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (4 Suppl): S96-100.
 - 13) Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-5.
 - 14) Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (9): 1175-9.
 - 15) Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 Pt 1): 1237-40.
 - 16) Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M, et al. Exhaled nitric oxide after beta 2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 940-4.
 - 17) Khatri SB, Ozkan M, McCarthy K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Erzurum SC. Alterations in exhaled gas profile during allergen-induced asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1): 1844-8.
 - 18) Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Atsuta J, et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1): 1879-84.
 - 19) Lopuhaa CE, Koopmans JG, Jansen HM, van der Zee JS. Similar levels of nitric oxide in exhaled air in non-asthmatic rhinitis and asthma after bronchial allergen challenge. *Allergy* 2003; 58 (4): 300-5.
 - 20) 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: 912-30.
 - 21) Shinkai M, Suzuki S, Miyashita A, Kobayashi H, Okubo T, Ishigatsubo Y. Analysis of exhaled nitric oxide by the helium bolus method. *Chest* 2002; 121: 1847-52.
 - 22) Heffler E, Guida G, Marsico P, Bergia R, Bommarito L, Ferrero N, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med* 2006; 100: 1981-7.
 - 23) Aronsson D, Tufvesson E, Bjermer L. Allergic rhinitis with or without concomitant asthma: difference in perception of dyspnoea and levels of fractional exhaled nitric oxide. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1457-61.
 - 24) Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999; 13: 301-6.

THE CHANGE OF EXHALED NITRIC OXIDE LEVELS IN EARLY RESPONSE AFTER INHALED ANTIGEN IN ANTIGEN-SPECIFIC PROVOCATION TEST

Takahiro Tsuburai¹⁾, Naomi Tsurikisawa¹⁾, Sonoko Morita¹⁾²⁾, Chiyako Oshikata¹⁾,
Emiko Ono¹⁾, Mamoru Ohtomo¹⁾, Yuji Maeda¹⁾, Akio Mori¹⁾,
Kunihiko Ikehara³⁾, Masami Taniguchi¹⁾ and Kazuo Akiyama¹⁾

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

²⁾*The Third Internal Medicine, Tokyo Medical University*

³⁾*Ikehara Clinic*

Background: Inhaled antigen increases exhaled nitric oxide (eNO) in atopic asthmatics. Recent study showed that the increase of eNO levels was observed in late response (8-10 hours after inhaled antigen) but not in early response (1.5 hour after inhaled antigen). But we recognized that in some asthmatics eNO levels were increased during early response induced by antigen.

Methods: Atopic stable subjects with asthma induced by specific antigen (mite 11, housedust 3) were recruited in this study. Through bronchial provocation test with Mite or Housedust antigen, eNO levels were examined. As the control group, 7 atopic asthmatics who were not induced by specific antigen were recruited.

Results: In 7 subjects, the levels of eNO were increased during early response after inhaled antigen, and in other 7 subjects the levels of eNO were decreased. There were significant difference in the falling of FEV₁ at threshold between the two groups (eNO increased group vs eNO decreased group, 22.1 ± 0.87 (%) vs. 44.2 ± 6.57 (%), $p = 0.016$). In 6 subjects in control group, the levels of eNO were decreased.

Conclusion: Inhaled antigen increased the levels of eNO in some asthmatics during early response in bronchial provocation test. The level of eNO has possibility of predicting the sudden decrease of FEV₁ in bronchial provocation test.
