

呼吸器疾患における呼気中一酸化窒素濃度の検討

榊原洋介・磯谷澄都・岡村拓哉・伊奈拓摩
前田真吾・井上敬浩・相馬智英・渡邊俊和
堀口智也・後藤祐介・丹羽義和・山蔦久美子
森川紗也子・魚津桜子・三重野ゆうき・後藤康洋
林 正道・近藤征史・今泉和良
(藤田医科大学医学部・呼吸器内科学 I)

諸 言

一酸化窒素濃度 (FeNO) は非侵襲的かつ簡便に測定できるため、臨床的に非常に有用なバイオマーカーである。FeNO は気道炎症を反映し、特に気管支喘息の補助的診断に有用であるといわれている^{1,2}。以前は気道炎症の評価として気管支鏡による気管支生検や気管支肺胞洗浄が行われていた時期もあるが、これらは侵襲性が強く日常診療では現実的ではないと考えられ、近年は非侵襲的な気道炎症の評価方法が行われるようになってきている。すなわち誘発喀痰による好酸球の割合やモストグラフや IOS (Impulse Oscillation System) の呼吸抵抗などがあげられる。これらの検査は非侵襲的であるが誘発喀痰は唾液の混入や、喀痰誘発しても喀出困難の症例も比較的多く存在する。モストグラフに関しては呼吸抵抗を測定するものであり、気道の炎症をどこまで評価できているのかの判断が難しい部分もある。FeNO は非侵襲的で再現性があり、患者負担も少なく、気道炎症の評価では ATS (American Thoracic Society) においても有用性が評価されている。今回、種々の呼吸器疾患に分けて FeNO 値を検討した。特に気管支喘息、ACO (Asthma-COPD Overlap)、COPD (chronic obstructive pulmonary disease) の 3 群においてより詳細に検討し FeNO の意義について検討した。

対象と方法

2015 年 3 月から 2019 年 2 月の間に当院呼吸器内科を入院中の患者で FeNO の測定に関し同意の得られた 95 名を対象に検討した。測定時期としては咳、喀痰などの呼吸器症状の強くない安定期に行った。FeNO の測定には NIOX MINO (Aerocrine 社製) を

使用した。対象の内訳は、アスピリン喘息：AERD (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease) 8 名、非アスピリン喘息：ATA (Aspirin Tolerant Asthma) 34 名、ACO 8 名、COPD 10 名、肺癌 14 名、間質性肺炎 8 名、その他の疾患群 (サルコイドーシス、非結核性抗酸菌症、気管支拡張症など) 13 名。気管支喘息の診断は、本邦の喘息予防管理ガイドライン (2018 年) に従って診断した。ACO の診断基準は (GINA, GOLD, 2014) による Guidelines を基準に判断した。

これらの疾患別に FeNO 値を測定し比較検討した。FeNO が 37ppb 以上であれば喘息の可能性が高いといわれており、2011 年 ATS ガイドライン³では、FeNO 50ppb 以上では好酸球性炎症が存在するとされている。そこで、ATS のガイドラインを基準にして 50ppb 以上を高値群、それ未満を非高値群に分類し両群において臨床背景を検討した。

臨床背景、呼吸機能 (チェスト社製、CHESTAC-8900 を使用) などに関しては表 1 に示す。

統計学的には JMPv8.0 を使用し、The Mann-Whitney U-test を行い $p < 0.05$ 以下を有意差ありと判断した。

なお本研究は、藤田医科大学医学研究倫理審査委員会 (12-252) で承認され施行された。また患者には十分な説明を行い文書で同意を取得した。

結 果

主な呼吸器疾患別にみると気管支喘息において FeNO が高い傾向を認め、特に AERD で強い傾向を認めた。高値順にみると AERD, ATA, COPD, ACO, 間質性肺炎、その他の呼吸器疾患、肺癌の順であった。AERD において肺癌、その他との間に、

表 1 A clinical characteristics of the patients in this study

	AERD	ATA	ACO	COPD	間質性肺炎	肺癌	その他
n	8	34	8	10	8	14	13
Sex(M/F)	4/4	22/12	7/1	10/0	7/1	9/5	6/7
Age	67.4	58.2	59.3	69.1	74.1	67.7	67.5
身長(m)	1.58(0.72)	1.62(0.09)	1.64(0.05)	1.66(0.06)	1.65(0.07)	1.62(0.09)	1.57(0.08)
WBC(/mm ³) (mean:SD)	5600 (690)	6600 (1600)	7500 (2100)	6100 (1300)	7500 (1500)	4900 (1600)	7800 (3600)
Eosinophil(%)	6.5(2.9)	5.8(4.2)	5.0(4.0)	4.3(3.4)	4.4(2.3)	4.4(2.3)	3.1(2.2)
Neutrophil	56.1(8.6)	59.7(9.4)	61.5(5.0)	63.1(6.0)	59.1(7.1)	62.7(13.2)	65.5(14.4)
Therapy							
ICS(μg) (mean:SD)	350(171)	310(112)	650(245)	500(265)			
ICS%(n)	75(6)	79(27)	100(8)	70(7)			
LABA%(n)	75(6)	50(17)	88(7)	80(8)			
Theophylline %(n)	88(7)	26(9)	13(1)	50(5)			
LTRA%(n)	75(6)	21(7)	13(1)	0(0)			
抗コリン剤	13(1)	0(0)	38(3)	70(7)			
ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long acting beta agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist							

表 1 B Respiratory function characteristics of the patients in this study

	AERD	ATA	ACO	COPD	間質性肺炎	肺癌	その他
VC ml	3400(740)	3600(950)	3500(760)	3600(610)	2300(830)	3400(1500)	2700(690)
%VC	122.1(13.9)	114.3(16.9)	107.0(17.4)	110.5(21.0)	72.5(22.1)	111.0(31.3)	103.4(9.8)
FVC ml	3440(830)	3700(970)	3500(620)	3700(650)	2300(900)	3400(1500)	2700(10.4)
%FVC %	122.6(14.1)	115.5(17.1)	109.4(14.2)	111.9(20.4)	72.5(24.6)	111.8(33.7)	111.8(33.7)
FEV1 ml	1870(710)	2470(860)	1600(810)	2100(580)	2000(630)	2600(1300)	2000(690)
%FEV1/FEV1予測値	88.0(17.7)	96.2(14.5)	66.6(32.0)	83.6(25.3)	90.4(22.3)	115.2(38.4)	105.8(16.8)
FEV1 %	53.01(10.7)	66.4(9.5)	44.9(19.5)	58.2(17.9)	90.3(9.5)	74.4(6.6)	74.6(9.6)
PEFR L/s	5.3(2.2)	7.1(2.1)	4.9(2.5)	6.8(1.7)	7.3(1.7)	7.0(2.6)	5.8(1.7)
MMF L/s	0.69(0.42)	1.37(1.06)	0.60(0.59)	1.08(1.00)	3.43(1.29)	2.0(1.4)	1.51(0.91)
V50 L/s	0.92(0.56)	1.83(1.18)	0.87(0.90)	1.27(1.10)	4.21(1.02)	2.4(1.6)	1.97(0.99)
V25 L/s	0.23(0.18)	0.47(0.46)	0.21(0.19)	0.44(0.45)	1.70(1.13)	0.75(0.58)	0.62(0.50)
V50/V25	4.47(2.02)	4.64(1.39)	3.86(2.03)	4.77(4.87)	3.45(1.94)	3.72(1.06)	4.08(1.54)
0:SD							

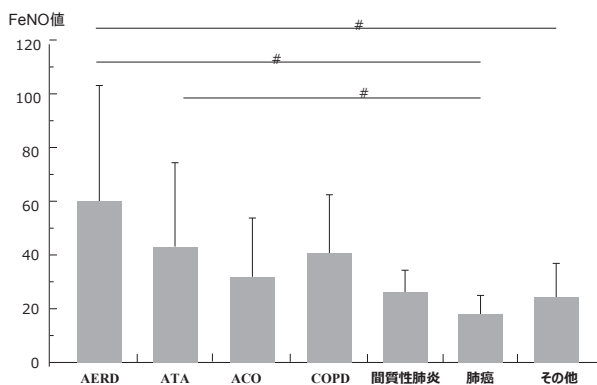


図 1 FeNO 値を主な呼吸器疾患別に検討した。気管支喘息において FeNO が高い傾向を認め、特に AERD で高値を示した。高値順にみると AERD, ATA, COPD, ACO, 間質性肺炎, その他(その他の呼吸器疾患), 肺癌の順であった。AERD において肺癌, その他との間に, ATA において肺癌との間に統計学的に有意差を認めた。(#P<0.05)

ATA において肺癌との間に統計学的に有意差を認めた。(図 1)。また、気管支喘息, ACO, COPD の 3 群でみると, FeNO は気管支喘息, COPD, ACO の順で高値であった。

ついで, FeNO を 50ppb 以上の高値群とそれ未満の低値群に分け, 気管支喘息, ACO, COPD について臨床背景(末梢血好酸球, 投薬内容など), 呼吸機能について検討した。

気管支喘息においては FeNO 高値群では非高値群と比し, 末梢血好酸球が高く, 投薬内容に関しては ICS 量が少ない結果であった。他の投薬に関しては明らかな差は認めなかった。ACO においては FeNO 高値群では非高値群と比し, 有意に末梢血好酸球が高値であったが, 投薬内容では明らかな差は認めなかった。

	気管支喘息			ACO			COPD		
	NO>50 (n=20)	NO<49 (n=31)	p値	NO>50 (n=4)	NO<49 (n=9)	p値	NO>50 (n=2)	NO<49 (n=8)	p値
年齢	60.9	60	n.s.	67	64.4	n.s.	69.5	67.5	n.s.
M/F	10/10	11/20	n.s.	4/0	8/1	n.s.	2/0	8/0	n.s.
BMI	23.6	23.1	n.s.	22.5	21.7	n.s.	18.8	20.9	n.s.
喫煙 有/無(人)	9/11	10/22	n.s.	2/2	8/1	n.s.	2/0	6/9	n.s.
WBC(/ μ L)	6400	6600	n.s.	9550	6900	n.s.	6050	6400	n.s.
Eo(%)	7.5	4.7	0.01	10	3.3	0.02	4	4.5	n.s.
Seg(%)	60.1	60	n.s.	57.5	62.9	n.s.	67.5	60.5	0.07
ICS(μ g)	320	480	0.03	600	470	n.s.	50	400	n.s.
LABA使用率(%)	55	61	n.s.	75	78	n.s.	50	88	n.s.
テオフィリン使用(%)	25	23	n.s.	50	11	n.s.	100	50	n.s.
LTRA使用率(%)	65	58	n.s.	50	44	n.s.	0	0	n.d.
抗コリン剤使用(%)	0	3	n.d.	0	44	n.d.	100	50	n.s.

図2 A 気管支喘息においてはFeNO高値群では非高値群と比し、末梢血好酸球が高く、投薬内容に関してはICS量が少ない結果であった。他の投薬に関しては明らかな差は認めなかった。ACOにおいてはFeNO高値群では非高値群と比し、有意に末梢血好酸球が高値であったが、投薬内容では明らかな差は認めなかった。COPDでは臨床背景においてFeNO高値群では非高値群で有意な差は認めなかった。

Abbreviation : LABA, long-acting beta2 agonist , LTRA, leukotriene receptor antagonist

	気管支喘息			ACO			COPD		
	NO>50 (n=20)	NO<49 (n=32)	p値	NO>50 (n=4)	NO<49 (n=9)	p値	NO>50 (n=2)	NO<49 (n=8)	p値
VC ml	3600	3500	n.s.	4400	3100	0.06	3400	3560	n.s.
%VC	117	117.3	n.s.	125.3	100.9	0.06	102.8	110	n.s.
FVC ml	3700	3600	n.s.	4200	3300	n.s.	3460	3570	n.s.
%FVC %	117.4	118	n.s.	119.4	106	n.s.	103.7	110	n.s.
FEV1 ml	2200	2400	n.s.	1630	1600	n.s.	2360	2020	n.s.
%FEV1 (FEV1 / FEV1 予測値)	89.5	96.6	n.s.	59.8	68.8	n.s.	94.3	87.3	n.s.
FEV1 %	58.7	66.8	0.03	38.9	46.9	n.s.	68.7	57.9	n.s.
PEFR L/s	6.2	6.9	n.s.	5.2	4.9	n.s.	7.7	5.8	n.s.
MMF L/s	1.1	1.4	n.s.	0.4	0.7	n.s.	1.5	1.1	n.s.
V50 L/s	1.4	1.8	n.s.	0.5	1	n.s.	1.5	1.4	n.s.
V25 L/s	0.4	0.5	n.s.	0.1	0.2	n.s.	0.7	0.5	n.s.
V50/V25	4	4.7	n.s.	3.9	3.8	n.s.	2.1	3.7	n.s.

図2 B 呼吸機能検査においては気管支喘息、ACO、COPDそれぞれにおいて、FeNO高値群では非高値群と比し有意な差は認めなかった。

Abbreviation : VC, vital capacity FVC, Forced Vital Capacity FEV1, one second forced expiratory volume PEFR, peak expiratory flow rate MMF, maximal midexpiratory flow

COPDでは臨床背景においてFeNO高値群では非高値群で有意な差は認めなかった。(図2 A)

呼吸機能検査においては気管支喘息、ACO、COPDそれぞれにおいて、FeNO高値群では非高値群と比し有意な差は認めなかった。(図2 B)

つぎにFeNO高値群の気管支喘息、ACO、COPDにおいて臨床背景(末梢血好酸球、投薬内容など)、呼吸機能について検討した。臨床背景においてはCOPDにおいてICSの使用量が有意に少ない結果であった。(図3 A)呼吸機能検査では3群間で明らかな差は認めなかった。(図3 B)

FeNOが50以上を示す高値症例は気管支喘息あるいはACOでは好酸球炎症の点から臨床現場ではよくみられることであるが、今回検討したCOPD症例の2

例でFeNOが50以上を示していた。1症例目は発症年齢は40歳以降で合併症は胃癌の術後に慢性腎障害を認め、治療としてはチオトロピウム吸入、テオフィリン内服、ブデソニド吸入200 μ /日であった。2症例目も発症年齢は40歳以降で合併症としては高血圧、肺性心を認め、治療としてはチオトロピウム吸入、ツロブテロール貼付、テオフィリン内服、利尿剤内服であった。この2症例ともFeNOが高値を示唆する好酸球性炎症を示す病歴、病態、またGINA、GOLD、2014によるGuidelinesの基準を十分に検討したが明らかなものは認めなかった。

考 察

生体においてNO合成酵素(Nitric Oxide Syn-

thase ; NOS) の活性化によってL-アルギニンからL-シトルリンと NO が産生される。NOS には3つのアイソフォームが存在する。このうち NO 産生に最も関わる iNOS (inducible NOS) は炎症性サイトカイン, インターロイキン (IL-1 β , IL-4, TNF- α , IFN- γ) の刺激により細胞内に発現する。そして, 好酸球性炎症, リンパ球性炎症が生じる際に肺の構成細胞 (気道上皮, II型肺胞上皮細胞, 気道平滑筋細胞, 血管平滑筋細胞, 線維芽細胞など) や炎症細胞 (マクロファージ, マスト細胞, 好酸球, 好中球) に iNOS が発現し NO が過剰に産生されると考えられている。そして NO が上昇する因子, 低下する因子は様々な病態が存在する。(図3)⁶。

FeNO と好酸球性気道炎症との関連では好酸球性気道炎症により誘導されるのは iNOS で, 好酸球性炎症を iNOS は反映するといわれている。その根拠としては呼気 NO 濃度が気道粘膜の好酸球浸潤, 気管支肺胞洗浄液中の好酸球比率と相関することが確認されている。⁷⁻⁹

また, iNOS 欠損マウスにおける好酸球浸潤, 気道過敏性の抑制なども報告されている。¹⁰ これらの報告か

臨床背景	気管支喘息	ACO	COPD	p値
年齢	58.9	67	69.5	n.s.
M/F	12/8	4/0	2/0	n.s.
身長(m)	1.61	1.68	1.68	n.s.
体重(kg)	59.7	63.3	52	n.s.
BMI	23.6	22.5	18.8	n.s.
喫煙 有/無(人)		2/2	4/	n.s.
WBC	6400	9550	6050	n.s.
eo	7.5	10	4	n.s.
seg	60.1	57.5	67.5	n.s.
ICS(μ g)	320	600	50	0.02
LABA使用率 (%)	55	75	50	n.s.
テオフィリン使用率 (%)	25	50	100	n.s.
LTRA使用率 (%)	65	50	0	n.s.
抗コリン剤使用率 (%)	0	0	100	n.s.

図3 A NO 高値群における臨床背景の比較であるが, COPD において ICS の使用量が有意に少ない結果であった。

呼吸機能	気管支喘息	ACO	COPD	P値
VC ml	3600	4400	3400	n.s.
%VC	117.0	125.3	102.8	n.s.
FVC ml	3700	4200	3460	n.s.
%FVC %	117.4	119.4	103.7	n.s.
FEV1 ml	2200	1630	2360	n.s.
%FEV1 FEV1 / FEV1 予測値	89.5	59.8	94.3	n.s.
FEV1 %	58.7	38.9	68.7	n.s.
PEFR L/s	6.2	5.2	7.7	n.s.
MMF L/s	1.1	0.4	1.5	n.s.
V50 L/s	1.4	0.5	1.5	n.s.
V25 L/s	0.4	0.1	0.7	n.s.
V50/V25	4.0	3.9	2.1	n.s.

図3 B NO 高値群における呼吸機能検査の比較であるが, 3 群間で明らかな差は認めなかった。

* NO を上昇させる因子として, 気管支喘息, 好酸球性肺炎, アレルギー性鼻炎, アトピー素因, 食事, 年齢 (小児期) 低下させる因子として喫煙, アルコール, 喘息薬 (Oral/ inhaled steroids, ロイコトリエン受容体拮抗薬, 生物学的製剤) などがある。

らも FeNO は好酸球性気道炎症としてとらえてよいのだろう。

FeNO の使用, 評価方法は呼気一酸化窒素 (NO) 測定ハンドブック (日本呼吸器学会)³ によると吸入ステロイドを未使用で, 発作性の喘鳴など喘息を疑わせる症状に加え, FeNO 値が22ppb 以上ならば喘息の可能性が高く, 37ppb 以上であればほぼ確実に喘息と診断できるとされている。呼吸器に特化したクリニックあるいは総合病院であれば様々な画像検査や呼吸機能検査を用いて気管支喘息の適切な診断が行えるが, 一般クリニックでは詳細な呼吸機能検査は困難である。FeNO は一般クリニックにおいても適切な問診, 理学所見の聴取などで気管支喘息の診断が行うことができ, また簡便で患者負担も少なく非常に有用である。

今回特に取り上げた気管支喘息, ACO, COPD についてであるが, 2014年のGINA/GOLDにより ACOS (Asthma-COPD overlap syndrome) という疾患概念が呼称されるようになった。2017年に改変され ACO と提唱されるようになった。¹¹ ACO の的確な診断は難しいが, まずは問診を適切にとることである。特に, 年齢, 喫煙歴は非常に重要である。GINA/GOLD ステートメントでは若年発症, 変動性の症状・呼吸機能 (ピークフローメーター, 一秒量) などの喘息らしい症候と, 40歳以降の発症, 喫煙歴, 持続的な気流閉塞, 胸部画像上過膨張所見などの COPD らしい症候を示し, 両者の症候を認める場合を ACO としている。また検査としては呼吸機能検査の可逆性が徐々に弱くなっている気管支喘息患者, 喀痰検査で好酸球, 好中球を調べ, 好中球を認めれば気管支喘息より ACO の方が高くなる可能性がある。また, 気管支喘息患者において胸部レントゲン写真あるいは胸部 CT にて気腫性変化を認めれば ACO の可能性が極めて高いと考えられる。FeNO に関してはまだ一定の見解はないが, 好中球性の炎症がより高いと思われる ACO においては気管支喘息より低値と推測される。ACO と COPD の FeNO では ACO でやや高いようである。FeNO 値の解釈としては cut off 値をどこにするかが問題で種々報告がある。ATS ガイドライン⁴では25および50ppb を cut point として提示している。FeNO <25ppb であれば好酸球性炎症の可能性は低く, FeNO >50ppb であれば好酸球性炎症が示唆され, ICS の反応性が良好であることが示唆されている。この ATS の報告では COPD は low FeNO (<25ppb) の範疇に分類され, 気管支喘息や ACO は High FeNO (>50ppb) の範疇に分類されている。

今回我々はさらに気管支喘息, ACO, COPD の3群において FeNO50 以上の高値群について検討した。FeNO 高値群で比較すると, COPD で ICS 量が有意に

少なく、その他の臨床背景、呼吸機能では3群間で明らかな差は認めなかった。COPD患者においては活性酸素によりNOが気道局所で消費されるため、呼気中のNO濃度は高値とならないと考えられ、COPDでなぜFeNOが高値を示したか詳細な理由は不明である。COPDにおいて約3-5%の割合でFeNOが50ppb以上の高値を示す報告があるが、詳細は分かっていない¹³。症例を蓄積していけば何らかの特徴を見いだすことができる可能性はある。

ただ、我々の検討では症例数が非常に少ないため、今後症例数を増やす必要性がある。また、COPDでもFeNOが50ppb以上を認める症例があることが判明し、今後こういった症例の特徴を探索していく必要があると思われる。

結 論

今回の研究においてまず呼吸器疾患別に分類し検討を行った。FeNO高値順にみるとAERD、ATA、COPD、ACO、間質性肺炎、その他の呼吸器疾患、肺癌の順であった。AERDにおいて肺癌、その他との間に、ATAにおいて肺癌との間に統計学的に有意差を認めた。AERDで最も高値であったのは元来、副鼻腔炎、鼻茸などの合併症が多く、これらの耳鼻科的疾患ではFeNOは高値になるといわれており、これを反映しているものと思われる。ATA、ACO、COPDの3群でみると喘息あるいは喘息の要素があるATA、ACOがCOPDに比し高値と予想されたが、有意差はないもののACOよりCOPDで高値であった。考えられる理由としてはまずは一番に症例数の少なさがあげられる。次いでACOの診断基準が推測された。すなわち、COPDと考えられていた症例において、GINA/GOLDステートメントでは前医での喘息との診断とあるが、喘息の診断もどのような診断根拠であったか不明である。専門医でも正確な診断は難しいが、非専門医では特に詳細な呼吸器検査は難しいと思われ、ピークフローメーターによる日内変動や標準値からの予測値の経過を見ていくことも困難と推察される。また胸部レントゲン写真においてもCOPDが進行していなければ正常と判断される症例も少なからず存在すると思われる。

謝 辞

本研究を進めるにあたり多大なご協力を頂いた藤田医科大学臨床検査部生理検査部門の先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Hattori T, and Shirato K : Allergic airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration is reduced by a selective iNOS inhibitor, 1400W, in mice. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2000 ; 13 : 267 - 275.
- 2) Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, and Taylor DR : Diagnosing Asthma : Comparisons Between Exhaled Nitric Oxide Measurements and Conventional Tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004 ; 169 : 473 - 478.
- 3) 呼気一酸化窒素 (NO) 測定ハンドブック. 一般社団法人 日本呼吸器学会. 2018 ; pp.43 - 52.
- 4) Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, and Taylor DR : An Official ATS Clinical Practice Guideline : Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011 ; 184 : 602 - 615.
- 5) Munakata M : Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation. *Allergol. Int.* 2012 ; 61 : 365 - 372.
- 6) Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, and Yates DH : Fractional exhaled nitric oxide in asthma : an update. *Respirology.* 2010 ; 15 : 57 - 70.
- 7) Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al : Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet.* 1993 ; 342 : 1510 - 1513.
- 8) Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, and Bush A : Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001 ; 164 : 1376 - 1381.
- 9) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H, Tomaki M, Watanabe M, Yamagata S, Komaki Y, Shirato K, and Hattori T : iNOS depletion completely diminishes reactive nitrogen-species formation after an allergic response. *Eur. Respir. J.* 2002 ; 20 : 609 - 616.
- 10) Global Initiative for Asthma : AsthmaCOPD and Asthma - COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2014 ; <<https://www.sogapar.info/wp-content/uploads/2016/12/9.-ACOS-Gold-Gina.pdf>>.

- 11) 棚野吉弘, 浅井一久, 平田一人 : COPD との鑑別と併存. 日内誌. 2013 ; 102 : 1352 – 1358.
- 12) Donohue JF, Herje N, Crater G, and Rickard K : Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels : a pilot study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014 ; 9 : 745 – 751.
- 13) Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, Matsunaga K, Kimura K, Katsumata U, Takekoshi D, Kikuchi T, Ohta K, and Ichinose M : Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COP populations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015 ; 10 : 2169 – 2176.
(2020年10月11日受理)