

## 副鼻腔炎を合併した気管支喘息患者の呼気一酸化窒素に対する ロイコトリエン拮抗薬の効果

毛利 圭二, 尾長谷 靖, 池田 征樹, 阿部 公亮, 清水 大樹,  
大植 祥弘, 加藤 茂樹, 小橋 吉博, 岡 三喜男

川崎医科大学呼吸器内科学, 〒701-0192 倉敷市松島577

**抄録** 近年, 気管支喘息と副鼻腔炎のクロストークが注目されている. 上気道炎と下気道炎に関して, 気管支喘息とアレルギー性鼻炎または副鼻腔炎の合併は約30%と推定され, 両疾患の合併は喘息治療の戦略において考慮すべき重要な因子である. 今回, 気管支喘息患者での副鼻腔炎の合併の有無と, ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) による好酸球性炎症マーカーの呼気一酸化窒素 (FeNO) の変化を後方視的に検討した. 吸入ステロイド (ICS) 治療を6か月以上受け, かつ LTRA 治療導入の前後それぞれ3か月の FeNO, 喘息コントロールテスト (ACT), 呼吸機能検査のデータがある47例の気管支喘息患者の各検査値の変動を鼻アレルギーおよび副鼻腔炎の合併の有無により4群で比較検討した. 気管支喘息の自覚症状としての ACT スコアでは4群間に差は認めなかった. 呼吸機能に関しては, FEV% 予測値に差はなかったが, PEF% 予測値は副鼻腔炎合併群で非合併群や鼻アレルギー群と比べて有意に低かった ( $p=0.003$ ,  $0.007$ ). FeNO は副鼻腔炎合併群で高い傾向はあったが, ばらつきが大きく群間に有意差を認めなかった ( $p=0.13$ ). LTRA の導入によって, ACT スコア, FEV1% 予測値, PEF% 予測値に明らかな変動は認めなかったが, 副鼻腔炎合併群において有意に FeNO が低下した ( $p=0.04$ ). LTRA は, ICS 単独で抑制できない気道の好酸球性炎症を上気道および下気道の両面から抑制できる可能性が示唆された.

(平成24年6月27日受理)

**キーワード**: 気管支喘息, 鼻炎, 副鼻腔炎, ロイコトリエン受容体拮抗薬,  
呼気一酸化窒素

### 緒言

近年, 気管支喘息における鼻副鼻腔炎の合併によって下気道と上気道が連動して炎症をお互いに助長することが示唆されている<sup>1)</sup>. アレルギー (抗原抗体反応) を病因とした上気道炎症はアレルギー性鼻炎やアレルギー性副鼻腔炎に代表され, 下気道炎症では気管支喘息がその代表疾患である. 上気道炎と下気道炎に関し

て, 気管支喘息とアレルギー性鼻炎または副鼻腔炎の合併は約30%と推定され, 合併は喘息治療の戦略において考慮すべき重要な因子である<sup>2, 3)</sup>.

一般に, 呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定の有用性については, 気管支喘息の好酸球性気道炎症の指標となることが認知されている<sup>4)</sup>. この測定の技術的な側面において, 0.05L/sec の気

別刷請求先  
毛利圭二  
〒701-0192 倉敷市松島577  
川崎医科大学呼吸器内科学

電話: 086 (462) 1111  
ファックス: 086 (464) 1041  
Eメール: [mouriman@med.kawasaki-m.ac.jp](mailto:mouriman@med.kawasaki-m.ac.jp)

流が安定し6秒間以上のNO値を持続的に測定することで、上気道の気流の混入のない下気道内の呼気の測定であることが担保される<sup>5,6)</sup>。

この下気道のFeNO値に影響を及ぼす事象としていくつかの報告があり<sup>7,8)</sup>、その中で上気道のアレルギー関連炎症が指摘されている<sup>9)</sup>。前述のように、上気道炎症の存在が下気道の炎症も増強させ、下気道由来のFeNOを上昇させる可能性が示唆される<sup>10)</sup>。

1995年以降、気管支喘息の治療薬の一つとしてロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)が日本では使われている<sup>11)</sup>。さらにLTRAの薬理作用の標的臓器として上気道と下気道が共に含まれている。つまり気管支喘息患者における鼻アレルギーや副鼻腔炎の合併の有無によって、LTRAに対するFeNO反応に関する知見は臨床的に極めて有用な情報と考えられる<sup>12)</sup>。本研究では、気管支喘息患者において鼻アレルギーおよび副鼻腔炎の合併の有無と、LTRA投与によるFeNOの変化を後方視的に検討した。

## 対象と方法

### 対象

2008年11月から2011年12月の期間、川崎医科大学呼吸器内科の外来へ通院中の気管支喘息患者のうち、吸入ステロイド(ICS: プデソニド、フルチカゾンプロピオン酸、またはシクレソニド)による治療が6か月以上かつLTRA投与前後のFeNO、喘息コントロールテスト(ACT)、ピークフロー(PEF)、スパイロメトリーのデータがそれぞれ3か月分を得られた47例を対象とした。同様の背景でLTRA(プラナルカスト)投与を受けていない173例を対照として、鼻アレルギーと副鼻腔炎の合併の有無によって4群に分類し、LTRA導入前後の各3か月間の各指標とFeNO値を比較した(表1, 表2)。本研究のFeNO測定とその検討に関して、ヘルシンキ宣言に準拠した倫理規定に従い、川崎医科大学倫理委員会の承認を受け実施した(承認番号407)。

### 気管支喘息の診断

気管支喘息の診断は、咳嗽、喘鳴、呼吸困難

表1 対象

鼻アレルギー/副鼻腔炎の合併の有無	鼻アレルギー、副鼻腔炎の合併なし喘息群		鼻アレルギーのみ合併喘息群		副鼻腔炎のみ合併喘息群		鼻アレルギー、副鼻腔炎とも合併喘息群	
LTRA治療導入*	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
例数(男/女)	147(68/79)	33(11/22)	16(7/9)	6(3/3)	5(2/3)	6(2/4)	5(4/1)	2(2/0)
年齢, 歳	49.2 [48.3, 50.2]	55.7 [54.2, 57.1]	46.8 [45.0, 48.6]	49.4 [44.0, 54.8]a	56.9 [53.1, 60.7]	64.7 [60.6, 68.8]a,b	57.5 [55.8, 59.3]	49.9 [44.6, 55.2]
PEF%予測値	85.0 [83.4, 86.6]	82.1 [79.5, 84.7]	80.4 [76.4, 83.4]	78.4 [65.7, 91.2]	67.2 [61.4, 72.9]	56.4 [52.5, 60.3] a, b	80.9 [75.6, 86.1]	102.4 [92.1, 112.8]
FEV1%予測値	89.6 [88.3, 90.9]	86.4 [81.9, 90.8]	84.7 [81.8, 87.7]	90.8 [86.4, 95.1]	77.7 [69.8, 85.5]	61.3 [48.6, 74.0] a	89.4 [83.1, 95.8]	83.0 [77.8, 88.2]
V50/V25	2.92 [2.83, 3.01]	3.06 [2.88, 3.24]	3.24 [2.80, 3.68]	2.72 [2.48, 2.96]	2.69 [2.43, 2.94]	2.73 [2.42, 3.03]	3.29 [3.03, 3.55]	3.65 [3.43, 3.78]
喘息コントロールテスト	22.0 [21.9, 22.2]	21.9 [21.5, 22.4]	22.5 [22.0, 22.9]	20.3 [19.2, 21.4]	23.0 [22.1, 23.9]	24.4 [23.3, 25.5]	23.5 [22.8, 24.1]	22.3 [21.6, 23.1]
呼気一酸化窒素, ppb	49.3 [46.7, 51.9]	64.7 [49.3, 80.0]	58.9 [52.5, 65.3]	60.3 [35.4, 85.2]	86.6 [65.5, 107.6]	120.3 [32.4, 208.2]	112.7 [86.2, 139.1]	72.0 [47.5, 96.5]
吸入ステロイド用量, mcg/day	552 [532, 572]	638 [571, 706]	572 [517, 626]	788 [761, 814]	599 [439, 759]	400 [380, 420] b	584 [483, 685]	531 [415, 648]

平均[95%信頼区間]で表記した。\*: LTRA: ロイコトリエン受容体拮抗薬

a: p<0.05 vs 鼻アレルギーも副鼻腔炎も合併しない喘息患者群, b: p<0.05 vs 鼻アレルギーのみ合併喘息患者群

などの典型的な臨床症状と気道可逆性, FeNO の高値または喀痰好酸球の増加, アトピー素因の確認をもって呼吸器学会専門医が行なった。

#### 鼻アレルギーと副鼻腔炎の診断

鼻アレルギーは通年性のくしゃみ, 鼻汁, 鼻閉の典型的な症状の一つまたは複数あり, 原因と考えられる草木抗原への感作が IgE-MAST で確認されたこと, または鼻汁好酸球が陽性で臨床的に鼻アレルギーの診断がなされていた。副鼻腔炎については, 副鼻腔の単純エックス線写真, CT, または MRI で副鼻腔内に分泌物貯留の所見があり, いずれでも診断が困難な例では耳鼻咽喉科学会専門医に診断を受けていた。その他, 診断が不確定なものは本研究から除外した。

#### FeNO 測定

FeNO 値 は Nitric Oxide Analyzer NOA 280i® (Sievers Instruments, Inc., Boulder, CO, USA) を使用し, オンライン法によって測定した。測定方法は American Thoracic Society (ATS) と European Respiratory Society (ERS) が合同で提唱したガイドラインに従い, 安静座位で最大吸気の状態から呼気抵抗 5~20 cmH<sub>2</sub>O, 呼气流速 0.05 L/sec ± 10%, 持続時間 6 秒以上となるように調整した。測定は 3 回以上行ない, 測定値の誤差が 10% 以内である 3 回分の平均値を測定結果

とした<sup>6)</sup>。

#### 統計

統計解析は統計ソフト Stat View 5.0® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。今回の対象においては, 各要素の分布に正規性が確認できなかったため, 各群の治療前の背景因子の比較には Kruskal-Wallis test, 治療前後の各要素の変化の検討は Wilcoxon signed rank test を用いた。なお統計学的有意差の判定は p<0.05 を基準とした。

#### 結果

LTRA 投与群において治療開始前の年齢は, 副鼻腔炎合併群が非合併群や鼻アレルギー合併群と比較して有意に高値であった (p=0.04, p=0.0009; 表 1)。気管支喘息の自覚症状としての ACT スコアでは 4 群間に差を認めなかった (表 1)。呼吸機能に関しては, FEV% 予測値に差はなかったが, PEF% 予測値は副鼻腔炎合併群で非合併群や鼻アレルギー群と比べて有意に低かった (p=0.003, p=0.007; 表 1)。FeNO は副鼻腔炎合併群で高い傾向にあったが, 測定結果の分散が大きく群間に有意差を認めなかった (p=0.13; 表 1)。治療 ICS 量は副鼻腔炎合併群で鼻アレルギー合併群より有意に低用量であった (p=0.02; 表 1)。

LTRA の導入によって, 副鼻腔炎合併群に

表 2 ロイコトリエン受容体拮抗薬導入前後の各群における各指標の変化

	鼻アレルギー, 副鼻腔炎の合併なし喘息群			鼻アレルギーのみ合併喘息群			副鼻腔炎のみ合併喘息群			鼻アレルギー, 副鼻腔炎とも合併喘息群		
	導入前	導入後	p-value	導入前	導入後	p-value	導入前	導入後	p-value	導入前	導入後	p-value
ACT*	21.9 [21.5, 22.4]	21.7 [21.4, 22.1]	0.60	20.3 [19.2, 21.4]	21.3 [20.0, 22.6]	0.23	24.4 [23.3, 25.5]	23.0 [21.4, 24.6]	0.42	22.3 [21.6, 23.1]	21.4 [20.5, 22.3]	0.46
PEF% 予測値	82.1 [79.5, 84.7]	80.0 [78.2, 81.9]	0.41	78.4 [65.7, 91.2]	77.6 [71.9, 83.4]	0.24	56.4 [52.5, 60.3]	62.5 [50.6, 74.5]	0.53	102.4 [92.1, 112.8]	92.5 [82.5, 102.4]	0.30
FEV1% 予測値	86.4 [81.9, 90.8]	82.3 [79.9, 84.8]	0.06	90.8 [86.4, 95.1]	82.5 [77.3, 87.7]	0.10	61.3 [48.6, 74.0]	73.9 [53.8, 93.9]	0.40	83.0 [77.8, 88.2]	75.9 [71.2, 80.5]	0.10
呼気一酸化窒素, ppb	64.7 [49.3, 80.0]	59.6 [54.4, 64.7]	0.71	60.3 [35.4, 85.2]	44.5 [25.4, 63.6]	0.12	120.3 [32.4, 208.2]	61.2 [41.5, 80.9]	0.04	72.0 [47.5, 96.5]	47.6 [41.2, 53.8]	0.02
吸入ステロイド 用量, mcg/day	638 [571, 706]	722 [688, 756]	0.94	788 [761, 814]	856 [672, 1041]	0.33	400 [380, 420]	615 [415, 816]	0.39	531 [415, 648]	758 [670, 846]	0.76

平均 [95% 信頼区間] で表記した。\*: ACT: Asthma control test.

において有意に FeNO は低下したが (p=0.04; 表 2 and 図 1), ACT スコア, FEV1% 予測値, PEF% 予測値に明らかな変動は認めなかった。

考 察

今回の検討で既に ICS で治療を受けている副鼻腔炎合併の気管支喘息において, LTRA は FeNO を低下させ, ICS 単独では抑制が不十分な下気道の炎症における有用性が示唆された。本研究の重要な点は, 6 か月以上の LTRA 以外とくに ICS 治療を十分に行った後, 気道に残存する好酸球性炎症の指標とされる FeNO に対する LTRA の効果を検討したことにある。FeNO 測定が咳喘息や気管支喘息の診断や病勢評価に有用とする報告は多いが<sup>13-17)</sup>, 気管支喘息の ICS 治療に対する LTRA の追加効果として FeNO で評価した報告は少ない<sup>18)</sup>。さらに鼻アレルギーや副鼻腔炎の合併の有無により気管支喘息治療に対する LTRA の追加治療効果を FeNO で評価した報告はない。

気管支喘息と副鼻腔炎や鼻アレルギーの合併

と FeNO の関連について, Rolla らはアレルギー性鼻炎と気管支喘息が合併すると FeNO は高値となり, かつ呼吸器症状があるとより高値となるが, 副鼻腔炎合併の気管支喘息では呼吸器症状の有無に関係なく常に FeNO は高値になると報告している<sup>12)</sup>。本研究でも同様の傾向がみられたが, 副鼻腔炎合併群で FeNO の上昇を認めなかった。その理由として, 欧米にたく日本人に比較的特徴とされる好中球性炎症である従来型の副鼻腔炎と, 近年世界中で注目されている好酸球性副鼻腔炎が混在していた可能性が考えられる。従来型の副鼻腔炎では FeNO は上昇せず, 好酸球性副鼻腔炎では高値であることが予想されるので, 本研究においてこの 2 群についての正確な鑑別が出来ていない。このことが副鼻腔炎合併群の FeNO の分散を広げたと考えられる。この点について病理学的な診断も必要となってくるため, 今後の前向き試験で検討する必要がある。

LTRA 治療に対する FeNO の変動に関して, 本研究では鼻アレルギーも副鼻腔炎も合併しな

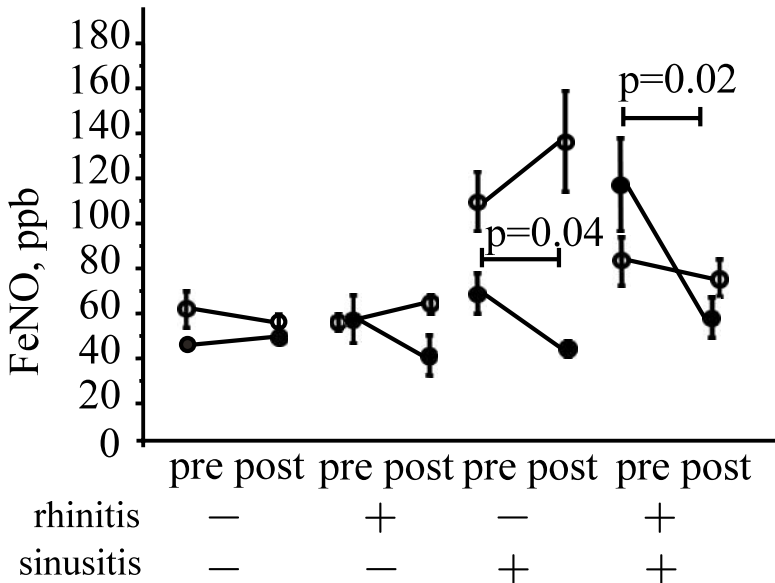


図1 ロイコトリエン受容体拮抗薬治療前後における各群の呼気一酸化窒素の変動。ロイコトリエン受容体拮抗薬治療の導入により, 副鼻腔炎合併群において有意に呼気一酸化窒素が低下した (p=0.04)。○: ロイコトリエン受容体拮抗薬治療導入なし, ●: ロイコトリエン受容体拮抗薬治療導入あり

い喘息患者では明らかな FeNO の低下は認めなかった。しかし、鼻アレルギー合併の気管支喘息患者では FeNO は低下する傾向にあり、さらに副鼻腔炎合併では ACT (自覚症状) の明らかな改善は得られなかったが、LTRA によって有意に FeNO が減少した。このことは ICS 治療に加えた LTRA が下気道に直接ないし one airway one disease の観点から、上気道の好酸球性炎症の抑制が下気道の好酸球性炎症に連動して抑制した可能性がある。しかし、この連動は副鼻腔炎でより顕著であり、この差異についてはさらに検討が必要である。推論として、鼻アレルギーでは抗ヒスタミン薬や局所のステロイド治療が第一選択薬の IgE を介する I 型アレルギーであり、LTRA の効果は比較的限定的である可能性がある。したがって、副鼻腔炎における LTRA の効果については再考が必要である。上述のように、従来の副鼻腔炎において好酸球は病態に関与せず、LTRA の効果は期待できない<sup>19)</sup>。しかし本研究において、LTRA が副鼻腔炎合併の気管支喘息で FeNO を著明に低下させたことは、副鼻腔炎症例で話題となっている好酸球性副鼻腔炎が含まれていた可能性が示唆される<sup>20)</sup>。

欧米においては喘息と慢性副鼻腔炎の合併は以前より知られており、好酸球性副鼻腔炎に相当すると考えられる慢性副鼻腔炎に対しては様々な名称が用いられていた<sup>21-23)</sup>。1976年にアレルギー性真菌性副鼻腔炎 (allergic fungal rhinosinusitis) がアレルギー性気管支肺アスペルギルス症に伴う副鼻腔炎として報告され、米国では真菌の関与が注目されてきた<sup>24)</sup>。このような状況でアレルギーと鼻副鼻腔炎に関する米国の5つの学会が合同で2004年に鼻副鼻腔炎の臨床研究と治療のための分類を提唱した<sup>25)</sup>。慢性副鼻腔炎では鼻茸を有する慢性副鼻腔炎 (CRSwNP)、鼻茸の無い慢性副鼻腔炎 (CRSsNP) およびアレルギー性真菌性副鼻腔炎定型例の3つに分類している。また2007年、ヨーロッパ耳鼻科学会からも同様な分類が発表されたが<sup>26)</sup>、アレルギー性真菌性副鼻腔炎を独立した

サブグループとはせずに慢性副鼻腔炎を鼻茸の有無で単に2つ (CRS with nasal polyposis と CRS without nasal polyposis) に分類している。CRSwNP は鼻茸中に著明な好酸球浸潤および IL-5 の発現などが特徴とされているが<sup>25, 26)</sup>、これらは我が国における好酸球性副鼻腔炎の特徴と同様で、欧米における CRSwNP の多くが日本の好酸球性副鼻腔炎に相当する可能性が高い<sup>19)</sup>。日本では好酸球性副鼻腔炎が増加しているとされるが、従来型の慢性副鼻腔炎も少なからず存在し本研究の問題点でもあった。すべての症例で手術を受けているわけではなく、病理学的な最終診断は得られていない。しかし近年、日本における好酸球性副鼻腔炎に関する知見の集積は目覚ましく、とくに耳鼻咽喉科と呼吸器内科の共同研究によってこの病態の解明が待たれる。

今回使用した FeNO に関する注意点は、FeNO は間接的に気道の好酸球性炎症の存在を示唆するのみで確定診断にはならないという点である。他の疾患においても FeNO は容易に変動することも知られ、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎<sup>27)</sup> やウイルス感染による上昇<sup>28)</sup> などがある。今回の検討では、この弱点を補うため LTRA 治療前後それぞれ3か月分 (外来受診2-3回分) の値を平均することで対応した。

LTRA の気管支喘息治療における位置づけについては、1995年の上市から紆余曲折があり、今後は慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎の有無によってもその役割が注目される。今後、気管支喘息および合併症を早期に正確に診断し、適切な治療薬の選択と使用方法に関する検討も必要である。

## 文 献

- 1) Braunstahl GJ, Fokkens W: Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 58: 1235-1243, 2003
- 2) Nakada H, Nakagome K, Takaku Y, Nishihara F, Yamaguchi T, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Kase Y, Nagata M: Questionnaire for determining relationship between nasal and asthma symptoms. *Arerugi* 59: 688-

- 698, 2010
- 3) Yamauchi K, Tamura G, Akasaka T, *et al.* : Analysis of the comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis by questionnaire in 10,009 patients. *Allergol Int* 58 : 55-61, 2009
  - 4) Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB : A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 67 : 199-208, 2012
  - 5) Shimizu H, Obase Y, Ikeda M, Kurose K, Abe M, Mouri K, Katoh S, Miyashita N, Kobashi Y, Oka M : Usefulness of fractional exhaled nitric oxide measurement for cough treatment. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 49 : 156-160, 2011
  - 6) 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* 171 : 912-930, 2005
  - 7) Lim KG, Mottram C : The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 133 : 1232-1242, 2008
  - 8) Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, *et al.* : Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 138 : 682-692, 2010
  - 9) Sordillo JE, Webb T, Kwan D, Kamel J, Hoffman E, Milton DK, Gold DR : Allergen exposure modifies the relation of sensitization to fraction of exhaled nitric oxide levels in children at risk for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 127 : 1165-1172, 2011
  - 10) Braunstahl GJ, Fokkens W : Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 58 : 1235-1243, 2003
  - 11) Obase Y, Shimoda T, Matsuse H, *et al.* : The position of pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, in the long-term treatment of asthma. 5-year follow-up study. *Respiration* 71 : 225-233, 2004
  - 12) Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, De Stefani A, Usai A, Cosseddu D, Nebiolo F, Bucca C : Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients. *Chest* 131 : 1345-1352, 2007
  - 13) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, Endoh N, Miura M, Mashito Y, Shirato K : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : Role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 15 : 248-253, 2000
  - 14) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ : Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 343 : 133-135, 1994
  - 15) Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S : Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma : Comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 60 : 383-388, 2005
  - 16) Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM : Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 123 : 751-756, 2003
  - 17) Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Xintao W, Tanino Y, Ishida T, Munakata M : Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102 : 1452-1459, 2008
  - 18) Yasui H, Fujisawa T, Inui N, *et al.* : Impact of add-on pranlukast in stable asthma; the additive effect on peripheral airway inflammation. *Respir Med* 106 : 508-514, 2012
  - 19) Ishitoya J, Sakuma Y : Eosinophilic chronic rhinosinusitis and eosinophilic otitis media. *Alerugi* 60 : 535-545, 2011
  - 20) Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S, Masuyama K, Takenaka H : Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int* 60 : 491-496, 2011
  - 21) Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrael Z, Schotman E, Hamid Q : Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 96 : 537-544, 1995
  - 22) Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, Kraft M, Borish L : Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111 : 342-349, 2003
  - 23) Ferguson BJ : Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 12 : 237-242, 2004
  - 24) Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD : The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 74 : 877-884, 1999
  - 25) Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, *et al.* :

- Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 114 : 155-212, 2004
- 26) Fokkens W, Lund V, Mullol J : European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 20 : 1-136, 2007
- 27) Guida G, Rolla G, Badiu I, *et al.* : Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. *Chest* 137 : 658-664, 2010
- 28) Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ : Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 8 : 295-297, 1995

## The efficacy of leukotriene receptor antagonist on fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) levels in asthmatics with sinusitis

Keiji MOURI, Yasushi OBASE, Masaki IKEDA, Masaaki ABE,  
Hiroki SHIMIZU, Yoshihiro OHUE, Shigeki KATOH,  
Yoshihiro KOBASHI, Mikio OKA

*Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School,  
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan*

**ABSTRACT** Recently, the crosstalk between bronchial asthma and rhino-sinusitis has been gaining attention. Regard to the upper and lower inflammation, comorbid ratio between bronchial asthma and allergic rhinitis or sinusitis is estimated about 30% each other, that is very important for the asthma therapy strategy. The present study retrospectively examined the effect of leukotriene receptor antagonist (LTRA) on fractional exhaled nitric oxide (FeNO) of an eosinophilic inflammation marker in asthmatic patients with/without rhino-sinusitis. Forty seven patients who had already been treated by inhaled corticosteroid (ICS) for more than 6 months were divided into 4 groups consisting of those with/without rhinitis and/or sinusitis. Additional comparisons were made with FeNO, lung function (FEV%predicted and PEF%predicted) and symptom score (asthma control test: ACT) and ICS dosage before and after LTRA introduction. The mean ACT score and FEV%predicted were not different among the 4 groups. The mean value of PEF%predicted was lower in the asthmatics with sinusitis than those without sinusitis or those with rhinitis only ( $p=0.003$  and  $0.007$ ). The level of FeNO tend to higher in the patients with sinusitis but there was no significant differences ( $p=0.13$ ). FeNO was suppressed in the group who had sinusitis without/with rhinitis by LTRA treatment ( $p=0.04$  and  $0.02$ , respectively). LTRA inhibited the eosinophilic inflammation of the lower airway even in the patients who were treated by ICS. That may lead us to suggest that LTRA can suppress both the upper and lower airway inflammation which is not inhibited by ICS.

*(Accepted on June 27, 2012)*

Key words : **Bronchial asthma, Rhinitis, Sinusitis, Leukotriene receptor antagonist, FeNO, One way one disease**

---

Corresponding author

Keiji Mouri

Department of Respiratory Medicine, Kawasaki  
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192,  
Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1041

E-mail : [mouriman@med.kawasaki-m.ac.jp](mailto:mouriman@med.kawasaki-m.ac.jp)