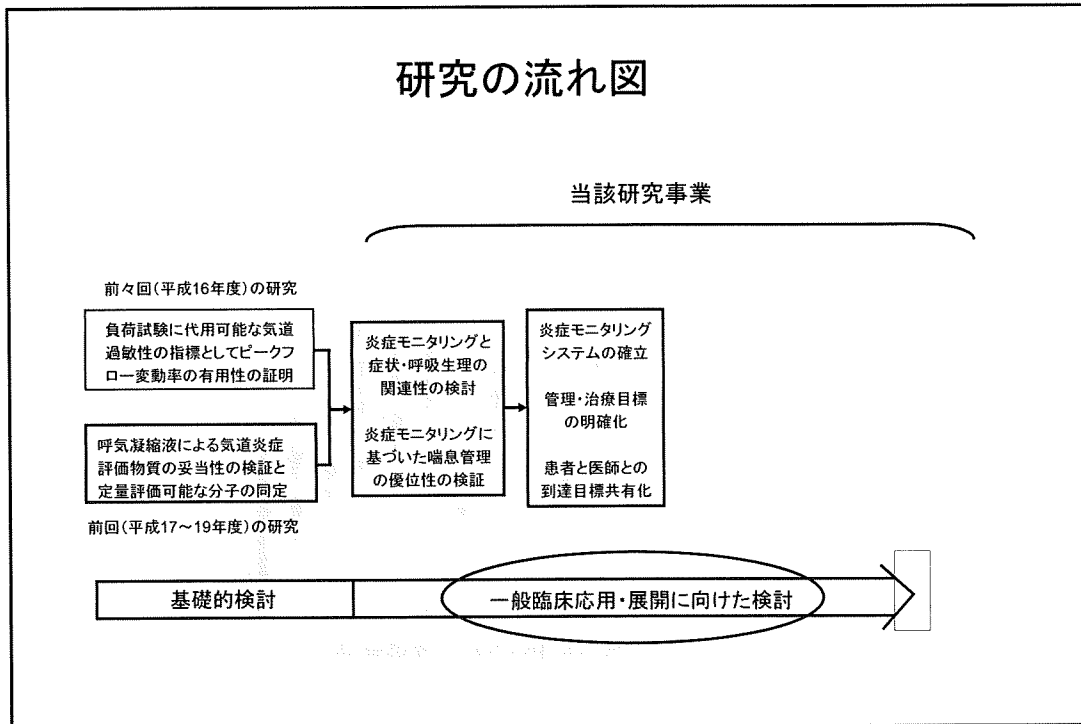


研究の流れ図



呼気NO濃度測定的一般臨床応用化 (現在医薬品医療機器総合機構に医療機器申請中)

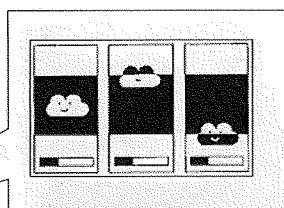
- 1.測定機器の妥当性
- 2.正常値
- 3.喘息診断のカットオフ値

呼気NO濃度測定的一般臨床応用化

(現在医薬品医療機器総合機構に医療機器申請中)

1.測定機器の妥当性

携帯型FE_{NO}測定機器 (NIOX MINO®)



測定域: 5~300ppb
解析時間: 2分
高さ: 24cm
幅: 13cm
奥行き: 10cm

FE_{NO}測定機器(NIOX-MINO®)の妥当性の検討

対象

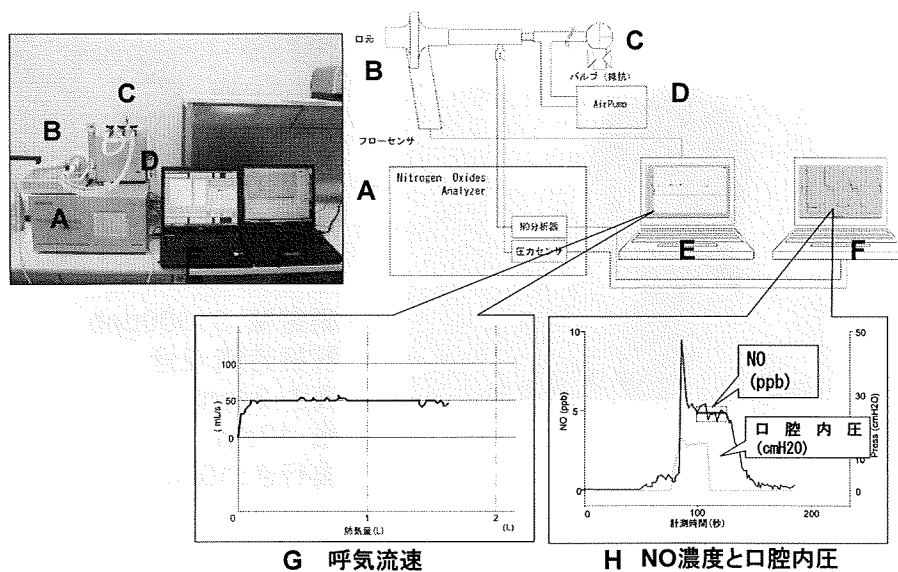
外来通院患者20人(喘息患者18人、健常者2人)

FE_{NO}測定法

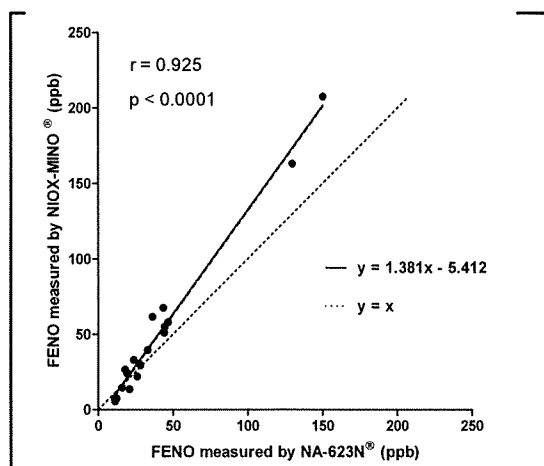
FE_{NO}測定はERS/ATSガイドラインに基づいて施行
 NIOX-MINO®(電子化学反応法)によるFE_{NO}値を、NA-623N®(化学発光法)
 の出力(流速、口腔内圧、FE_{NO})と比較
 FE_{NO}値測定は2~3回行い、ほぼ同程度の2回の平均値を採用

平野綱彦他、呼吸 2009; 28: 753-7

化学発光法を用いたFE_{NO}測定機器(NA-623N®)

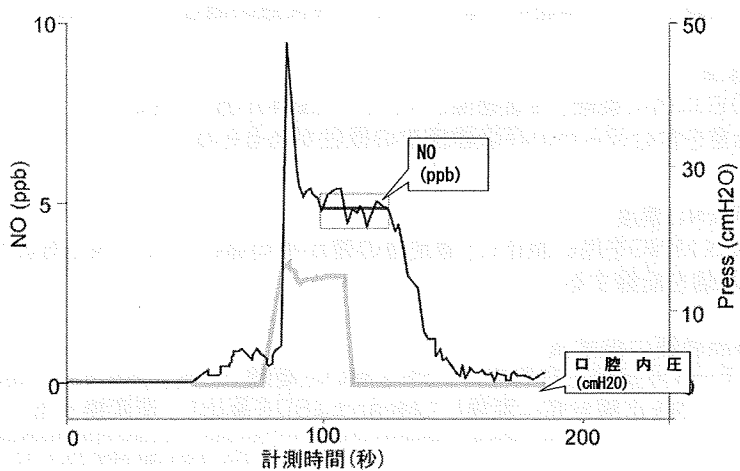


従来の化学発光法とNIOX MINOで測定した呼気NO濃度



平野綱彦他、呼吸 2009; 28: 753-7

NA-623N[®]による呼気NO濃度の実波形



平野綱彦他、呼吸 2009; 28: 753-7

呼気NO濃度測定的一般臨床応用化

(現在医薬品医療機器総合機構に医療機器申請中)

- 1.測定機器の妥当性
- 2.正常値

日本人の成人健常者における呼気NO濃度の正常値算出試験

試験デザイン: 4施設共同横断研究

対象: 18歳以上で、喫煙中でなく、アトピー性疾患の既往がないもの

除外基準:

- (1) 30日以内に喫煙、気道感染、ステロイド投与があったもの
- (2) 喘息を含む何らかの呼吸器疾患の既往があるもの

方法:

- (1) 呼気NO濃度

NIOX MINOを用い測定し、測定値の差が平均値の10%以内である二回の平均値を記録する

- (2) 参照範囲の設定法

- ① データ分布の左右両裾の2.5%を除いた範囲 (95% prediction interval)
- ② データを正規分布に変換してMean±2SDを算出し、逆変換する

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)
Solberg HE. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 710-714.

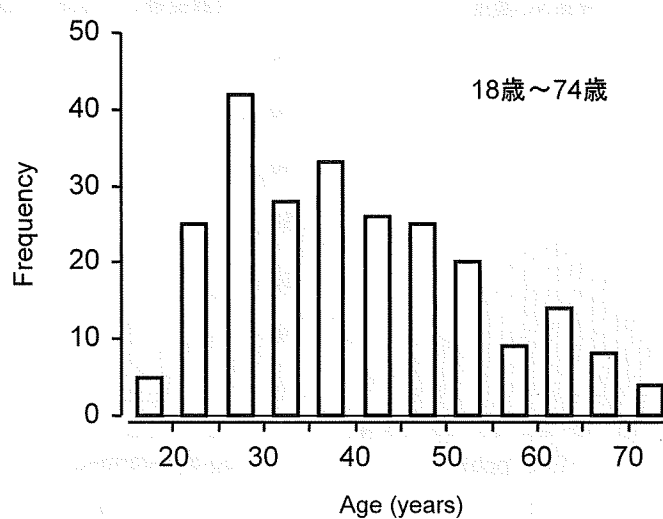
- (3) 人口統計学データ(性別、身長、体重、BMI、過去の喫煙歴)別解析

成人健常者の人口統計学的データ

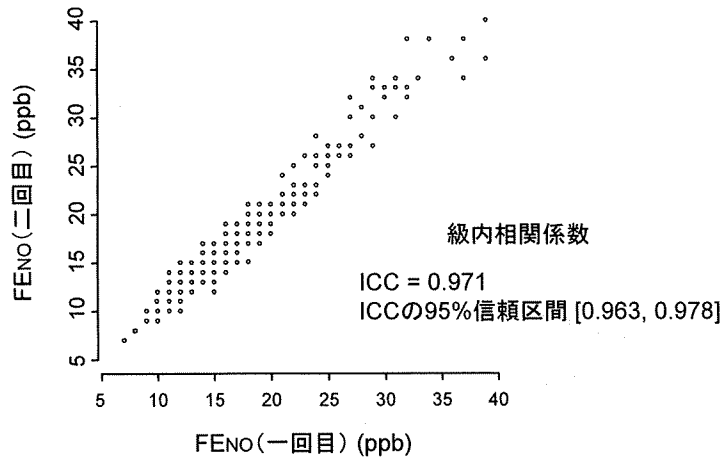
Total number	240
	Number (%)
Female	131 (54.6)
Male	109 (45.4)
Nonsmoker	197 (82.1)
Ex-smoker	43 (17.9)
	Mean \pm SD
Age (years)	39.4 \pm 13.6
Height (m)	1.63 \pm 0.08
Body weight (kg)	59.6 \pm 11.5
Body mass index (kg/m ²)	22.2 \pm 3.1

Definition abbreviation: SD = standard deviation

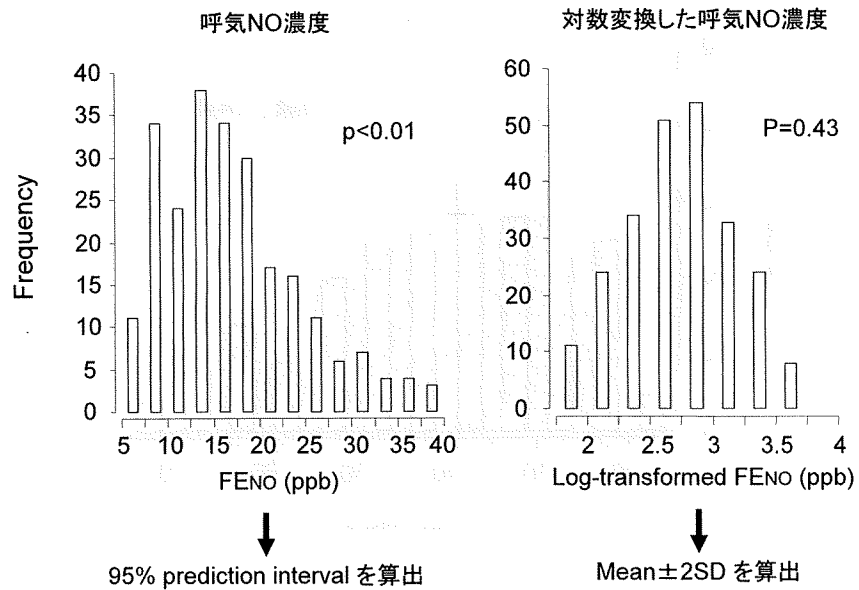
年齢のヒストグラム



呼気NO濃度測定値の再現性



呼気NO濃度の正規性の検討 Kolmogorov-Smirnov検定



日本人の成人健常者における呼気NO濃度の参照範囲

Variables	Mean (SD)	90% Confidence Interval	Mean±2SD*	95% prediction interval
FE _{NO}	16.9 (7.36)	16.2, 17.7	2.21, 31.7	6.50, 35.0
Log-transformed FE _{NO}	15.4 (1.54)	14.8, 16.2	6.49, 36.8	6.50, 35.0

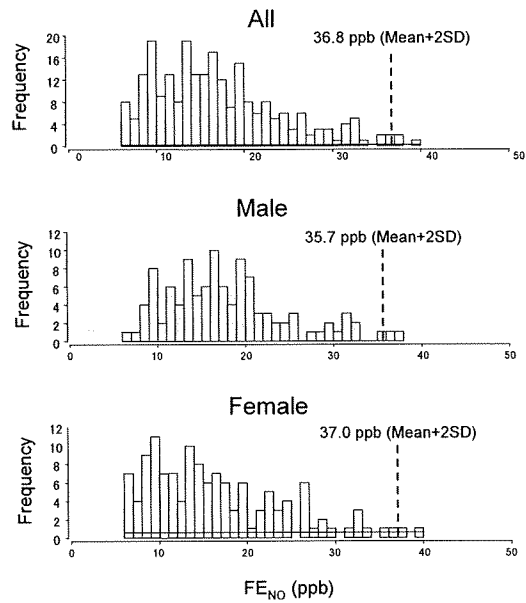
*対数変換した呼気NO濃度±2×対数変換した呼気NO濃度の標準偏差を逆変換した値
 Definition abbreviation: SD = standard deviation

成人健常者における呼気NO濃度の参照範囲(性別、喫煙歴)

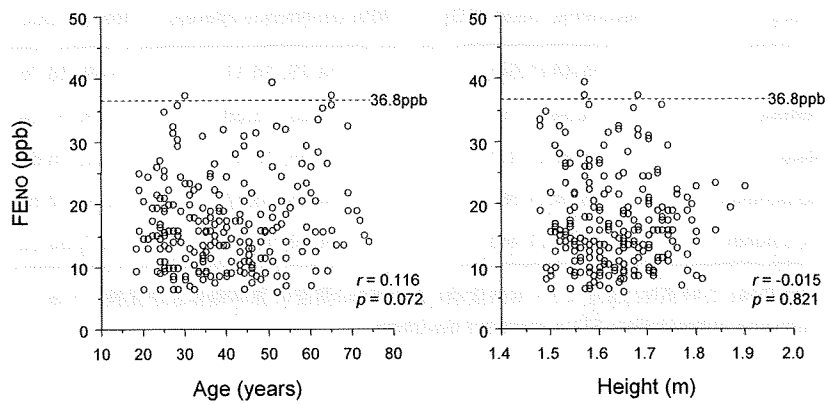
Group	Geometric mean (SD)	90% confidence interval	Mean±2SD*
All	15.44 (1.54)	14.75, 16.17	6.49, 36.76
Female	14.64 (1.59)	13.69, 15.66	5.79, 37.04
Male	16.46 (1.47)	15.48, 17.51	7.60, 35.68
Nonsmoker	15.34 (1.56)	14.55, 16.17	6.27, 37.57
Ex-smoker	15.91 (1.44)	14.49, 17.48	7.67, 33.02

*対数変換した呼気NO濃度±2×対数変換した呼気NO濃度の標準偏差を逆変換した値
 Definition abbreviation: SD = standard deviation

呼気NO濃度のヒストグラム(性別)と正常上限値



年齢、身長と呼気NO濃度の関連(回帰分析)



回帰樹木法による影響因子の探索

- ・対数変換した呼気NO濃度を応答変数として、人口統計学的データ（年齢、性別、BMI、喫煙の有無）を説明変数とした。
- ・「対数変換した呼気NO濃度 = 年齢 + 性別 + BMI + 喫煙の有無」の回帰樹木モデルによる解析において、呼気NO濃度に影響を与える因子は示されなかった。

呼気NO濃度測定的一般臨床応用化

（現在医薬品医療機器総合機構に医療機器申請中）

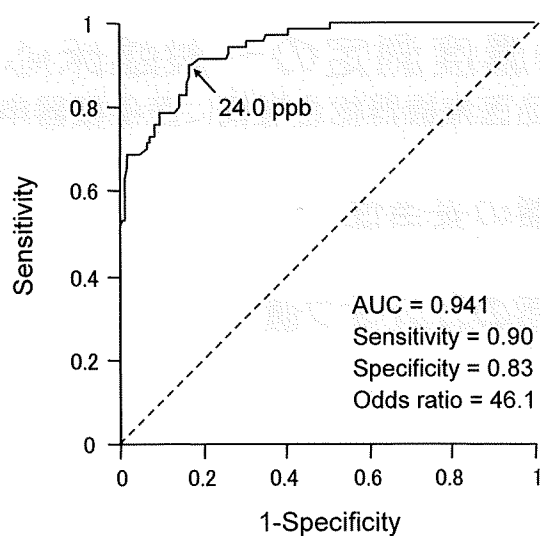
- 1.測定機器の妥当性
- 2.正常値
- 3.喘息診断のカットオフ値

呼気NO濃度の喘息診断におけるカットオフ値検索

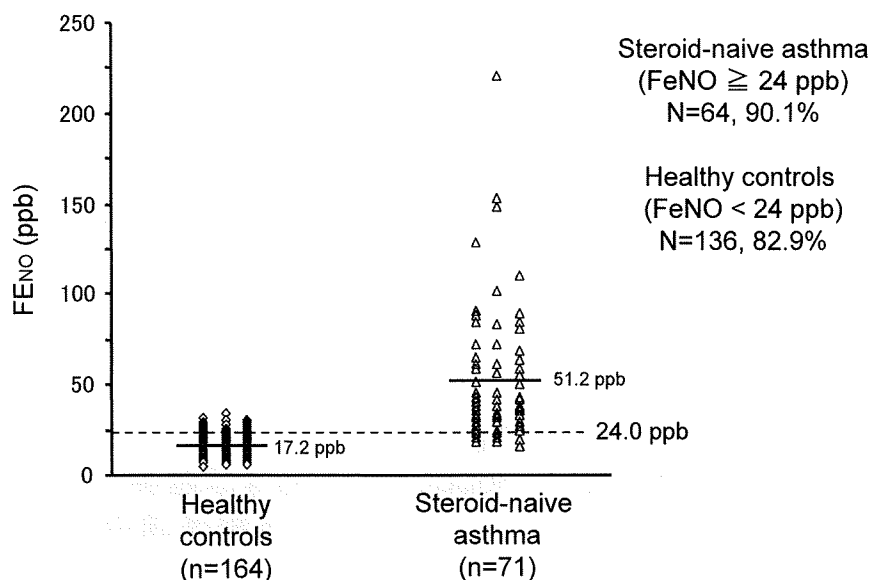
	Healthy controls	Steroid-naive asthma
Number	164	71
Age (years)	41.5 ± 14.1	42.5 ± 16.9
Sex (female/male)	86/78	37/34
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 2.9	23.2 ± 4.0
Smoking history	130 nonsmokers 34 ex-smokers	46 nonsmokers 17 ex-smokers
FVC (L)		3.59 ± 1.06
FEV ₁ (L)		2.83 ± 0.98
FEV ₁ % (%)		78.5 ± 10.8
%FEV ₁ (%)		92.4 ± 17.3
Asthma control test		20.6 ± 2.8
FE _{NO} (ppb)	17.2 ± 6.5	51.2 ± 36.3

Values are means ± SD

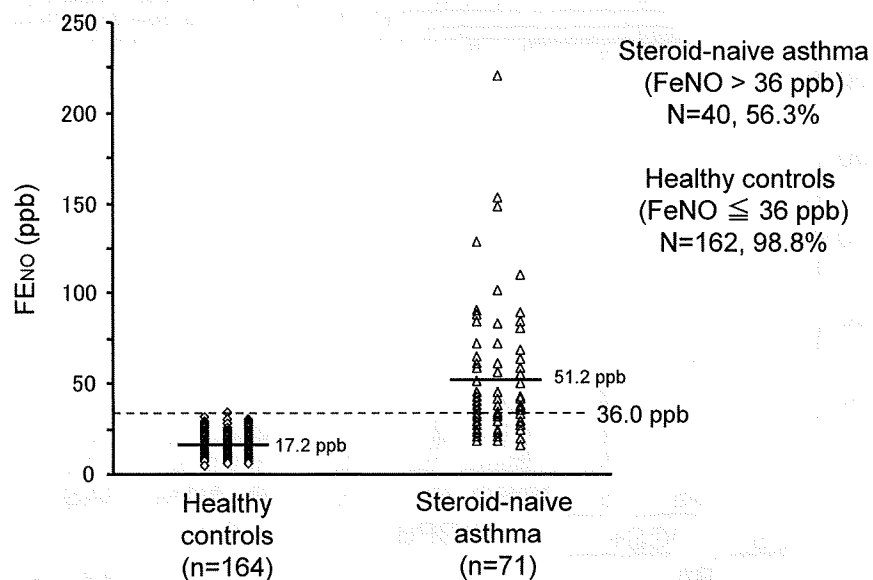
喘息診断における呼気NO濃度のROC曲線



呼気NO濃度(24 ppb)の喘息診断における感度・特異度

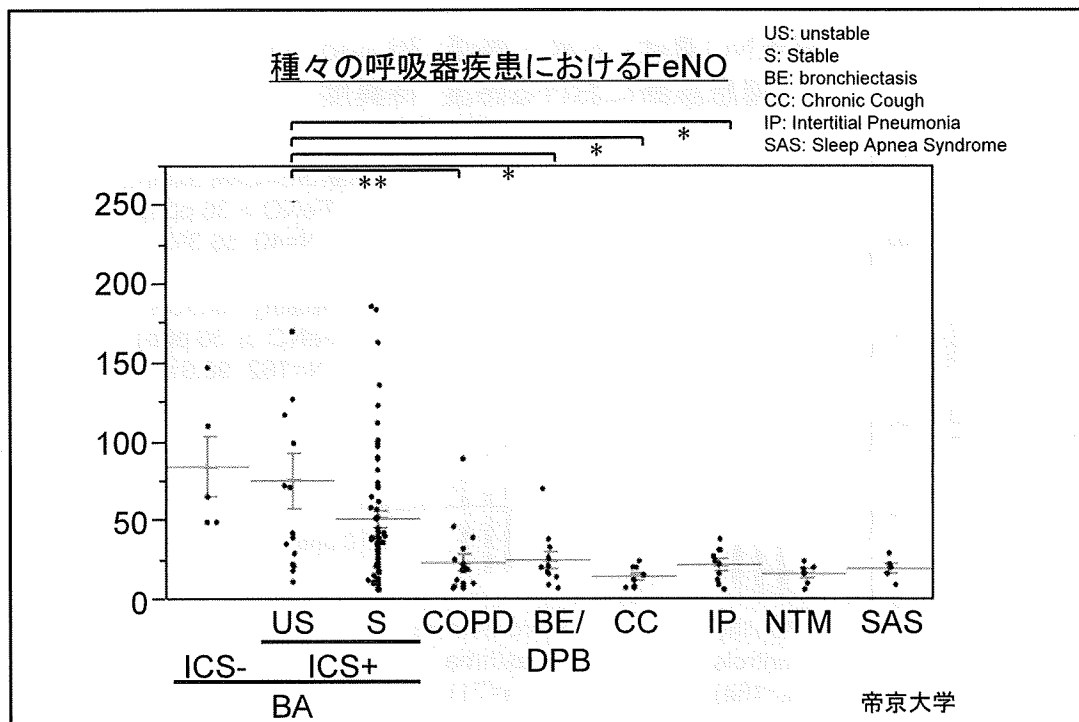


呼気NO濃度(正常上限値: 36 ppb)の喘息診断における感度・特異度



呼気NO濃度測定的一般臨床応用化

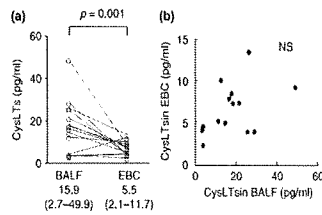
1. 臨床応用機器による測定値の妥当性
呼吸 2009
2. 日本人の成人健常者における呼気NO濃度の正常値
15.4 ± 1.5ppb (m ± SD)
95% prediction interval (6.50, 35.5ppb)
(投稿準備中)
3. 喘息診断のカットオフ値
24ppb以上で疑い、36ppb以上ならほぼ確実
(投稿準備中)



対象：IPF患者 (n=14)
 サンプル：同時期に回収されたEBCおよびBALF
 測定項目：CysLTs

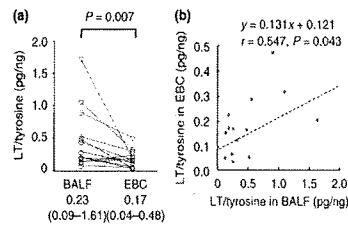
国立病院機構相模原病院
 臨床研究センター

希釈補正前



BALF中のCysLTs濃度は EBCと比較して有意に高値であるが、両サンプルとも水による希釈が大きい。そのため、BALF中のCysLTs濃度とEBCのCysLTs濃度には相関はない。

希釈補正後

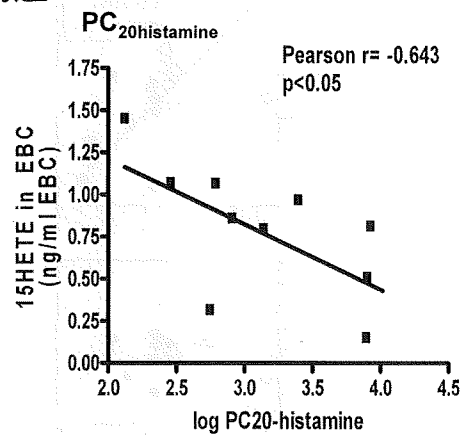
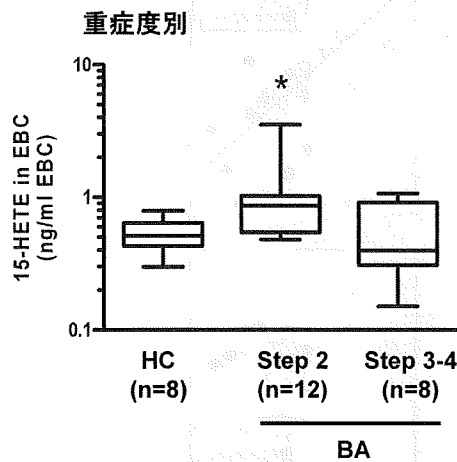


tyrosineはEBCにおいても測定可能で、希釈補正のマーカーに優れている。希釈補正後もBALF中のCysLTs濃度は、EBCとの優れた相関を認めた。

→ Tyrosineによる希釈補正は、サンプル間のばらつきを最小限にし、炎症マーカーの臨床的有用性が増す。

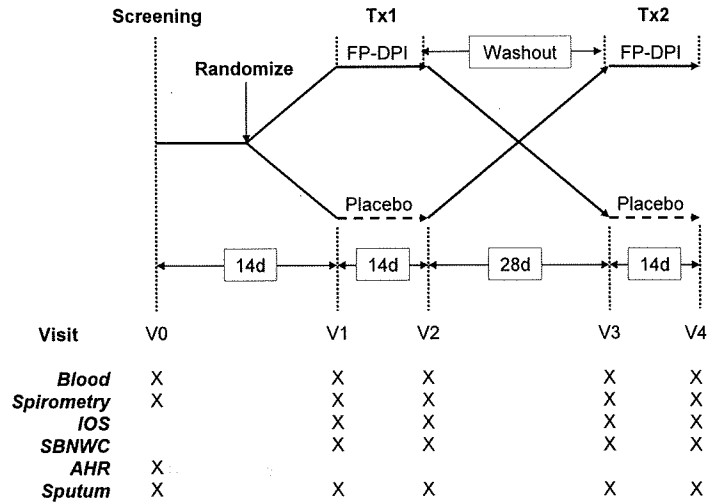
EBC中15-HETE濃度と重症度、気道過敏性との関連

国立病院機構相模原病院
 臨床研究センター



気道過敏性など喘息の治療ターゲットとして 15LO/15-HETE pathwayが考えられる。恐らく気道上皮および好酸球がその中心的役割を担っていることが予想される

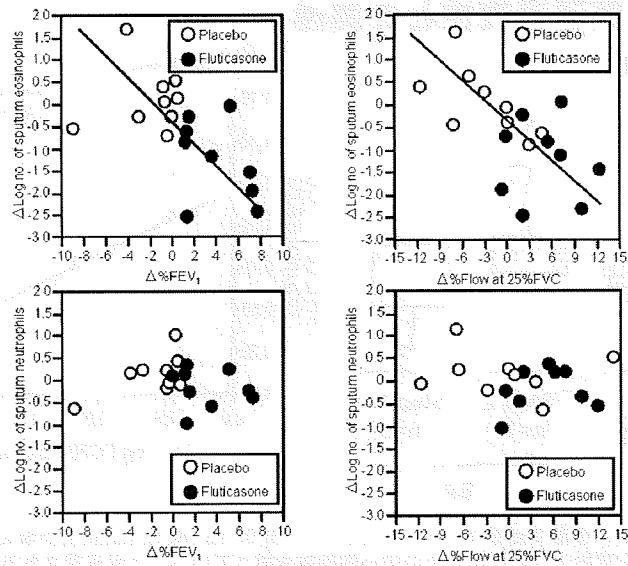
図1 研究方法



No subjects used inhaled corticosteroids between V0 and V1. Spirometry, IOS and SBNWC were performed pre- and post-bronchodilator from V1 to V4. FP-DPI=fluticasone propionate-dry powder inhaler, IOS=impulse oscillometry system, SBNWC=single breath nitrogen washout curve.

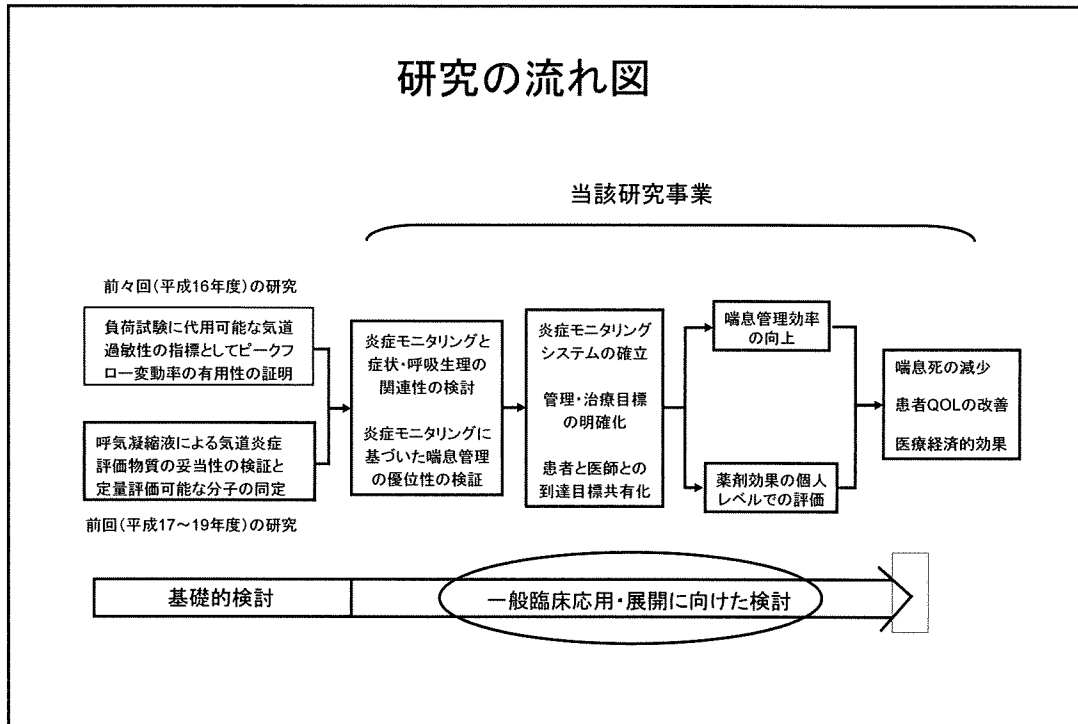
久留米大学

図3 治療による喀痰中炎症細胞と肺機能との相関



久留米大学

研究の流れ図



V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
S. Yanagisawa, H. Sugiura, T. Yokoyama, T. Yamagata, T. Ichikawa, K. Akamatsu, A. Koarai, T. Hirano, M. Nakanishi, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose	The Possible Role of Hematopoietic Cell Kinase in the Pathophysiology of COPD.	Chest	135	94-101	2009
T. Yamagata, Y. Yamagata, T. Nishimoto, T. Hirano, M. Nakanishi, Y. Minakata, M. Ichinose, A. Dagenais, Y. Berthiaume	The regulation of amiloride-sensitive epithelial sodium channels by tumor necrosis factor-alpha in injured lungs and alveolar type II cells	Respir Physiol Neurobiol	166	16-23	2009
K. Matsunaga, S. Yanagisawa, T. Ichikawa, K. Akamatsu, A. Koarai, T. Hirano, H. Sugiura, Y. Minakata, M. Ichinose	Molecular Mechanism of the Additive Effects of Leukotriene Modifier in Asthmatic Patients Receiving Steroid Therapy	Allergol Int	58	89-96	2009
M. Nagaoka, M. Nara, T. Tamada, H. Kume, T. Oguma, T. Kikuchi, J. Zaini, T. Moriya, M. Ichinose, G. Tamura, T. Hattori	Regulation of adenosine 5'-triphosphate (ATP)-gated P2X ₂ receptors on tracheal smooth muscle cells	Respir Physiol Neurobiol	166	61-67	2009
H. Sugiura, T. Ichikawa, A. Koarai, S. Yanagisawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu, M. Ichinose.	Activation of Toll-Like Receptor 3 Augments Myofibroblast Differentiation.	Respir Cell Mol Biol	40	654-662	2009
M. Ichinose	Differences of Inflammatory Mechanisms in Asthma and COPD	Allergol Int	58	307-313	2009
S. Yanagisawa, A. Koarai, H. Sugiura, T. Ichikawa, M. Kanda, R. Tanaka, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose	Oxidative stress augments toll-like receptor 8 mediated neutrophilic responses in healthy subjects	Respir Res	10	50	2009

H.Sugiura, T. Ichikawa, L. Xiangde, T. Kobayashi, XQ. Wang,S. Kawasaki, S. Togo,K. Kamio, L. Mao, Y. Ann, M. Ichinose, SI. Rennard	N-acetyl-L-cysteine inhibits TGF- β_1 -induced profibrotic responses in fibroblasts	Pulm Pharma Ther	22	87-491	2009
H. Sugiura, X. Liu, T. Ichikawa,M. Ichinose, And S.I. Rennard	3-Nitrotyrosine inhibits fibro- blast-mediated collagen gel contraction and chemotaxis	Eur Respir J	34	1452-1460	2009
M. Ichinose, T. Fujimoto, Y. Fukuchi	Tiotropium 5 μ g via Respimat and 18 μ g via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients	Respir Med	104	228-236	2010
M. Ichinose, K. Seyama, M. Nishimura, Y. Fukuchi, A. Nagai,M. Mishima, K. Kubo, for the Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD (BAREC) Study Group	Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD	Respir Med	104	267-274	2010

VI. 研究成果の刊行物