

200934046A

別添1

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

気管支喘息の診断、治療判定のための
簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 粒来 崇博

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討 —呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性— 粒来 崇博 -----	1
--	---

II. 分担研究報告書

1. EIA 検出における FeNO オフライン法の有用性 熱田 了 -----	8
2. 嗅覚障害自覚症例、難治性喘息症例での検討 石塚 全 -----	12
3. CEIS 法の検討 佐藤 俊 -----	16
4. Asthma Control Test との比較、安定期 COPD における末梢血 T 細胞サブセットとの関連 白井 敏博 -----	20
5. SIEVERS 法の検討 粒来 崇博 -----	23

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	27
---------------------------	----

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

研究代表者 粒来崇博（国立病院機構相模原病院アレルギー科）

研究要旨 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である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度（FeNO）測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、オフライン法が挙げられ、拠点施設に共有の分析器を置き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しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しい。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定を検討、診療応用の可能性について模索している。

今年度の目的は、治療経過における FeNO の変化、気道過敏性の治療による変化と FeNO、方法論の安定性、診断応用上注意すべき点、汎用されている症状評価法（Asthma Control Test）との比較、CEIS 法をより使いやすくする工夫、アスリートの喘息自然寛解症例、重症例における LCAP 療法、について評価した。SIEVERS 法及び CEIS 法は 10000 例以上の施行において安全であり、99%以上の症例で回収可能であった。また測定キットは 5000 例以上の回収に耐えうるものであった。また、FeNO 高値で気道過敏性を施行しえた 1460 例のうち、大多数が喘息で、それ以外の症例はアトピーがいそろう、COPD が主となり FeNO 高値で ICS 治療を行う妥当性は高いと考えられた。また、診断において慢性咳嗽群で FeNO が喘息検出に優れること、治療における FeNO の変化、気道過敏性の変化を明らかにした。こうした我々の検討により、SIEVERS 法、および CEIS 法の 2 法は FeNO 評価法として、安定して評価できることが判明した。今年度の結果を踏まえ、来年度は実際の測定を推進し、多くの症例で施行し、実地医療応用における FeNO の有用性と問題点について十分な検証を行う。

研究分担者

熱田 了（順天堂大学医学部呼吸器内科 准教授）
石塚 全（群馬大学医学系研究科（呼吸器・アレルギー内科）講師）
佐藤 俊（福島県立医科大学医学部呼吸器内科助教）
白井 敏博（静岡県立総合病院呼吸器科 医長）

A 研究目的

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である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度（FeNO）測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニ

ングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、より汎用性を高くするため、バック内に呼気を回収し測定するオフライン法が挙げられる。この方法では、拠点施設に共有の分析器を置き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しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しく、この方法論の普及には本邦での基礎的データの集積が不可欠である。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定と喀痰好酸球、呼吸機能(一秒量、MMF、可逆性、気道過敏性)、Asthma Control Test などとの比較を行い、また遠隔地における測定の実際の条件について検討を行い、方法としての妥当性、診療応用の可能性について模索している。本研究は三年計画であるため、三年間で以下の課題について検討する予定としている。

第一に、方法論の妥当性について、ばらつき、標準的オンライン法との比較を検証する(齋藤、粒来)。
第二に気道過敏性検査は気管支喘息病態評価の方法として有用であるが、行える施設が限られるため、eNO である程度の予測ができないか検証する(粒来)。

第三に、気管支喘息の発作を誘発する原因について、抗原による変化は2007年粒来が報告したが、運動誘発性喘息の発作については不明であるため検証する(熱田)。

第四に、臨床において気管支喘息と鑑別を要する閉塞性呼吸障害を呈する疾患は COPD であるが、COPD との鑑別における有用性を検証する(熱田、白井、齋藤)。

第五に、プライマリーケア医における喘息評価を簡便にするため Asthma Control Test (ACT) が期待さ

れているので、ACT との比較も行い有用性の検証をする(白井、齋藤)。

第六に、気管支喘息の中で難治性喘息と呼ばれるガイドラインの治療で改善しきれない症例群が存在する。少数ながら、救急外来に頻繁に受診、入院を繰り返し気管支喘息治療の医療費高騰の大きな要因になる。好中球性炎症の併発がこうした難治化につながると考えられる。この症例群における研究段階の治療法として、潰瘍性大腸炎や関節リウマチ治療に行われている好中球除去療法の応用が期待されている。治療適応や治療効果の判定を慎重にする必要があるが、これにおける NO の有用性を検討する(石塚)。これらについては各施設随時協力し行っていく。また、同時期にバッグ運搬時の時間、気温、振動などによる影響についていくつかの条件を比較検討し、最適な運搬条件を設定する。

初年度では、1) オフライン法方法論の検討 2) 気管支喘息診断のカットオフ値設定 3) 遠隔地測定の実際の条件設定および実際の測定 4) 気道過敏性との比較 5) 喘息診療における Alveolar NO 測定の意義 6) COPD の診療における FeNO 測定の意義 7) アスリートの運動誘発性喘息検出における FeNO の意義、について検討し、方法論を確立し遠隔地測定に必要な条件設定、FeNO の妥当性について検討ができた。また、喘息を取り巻く状況について FeNO の役割について評価することができた。今年度は、臨床応用を現実のものとするために、実際に FeNO を臨床応用した際に問題となりうる点について検討を重ねた。すなわち、治療経過における FeNO の変化、気道過敏性の治療による変化と FeNO、方法論の安定性、診断応用上注意すべき点、汎用されている症状評価法(Asthma Control Test) との比較、CEIS 法をより使いやすくする工夫、アスリ

ートの喘息自然寛解症例、重症例における LCAP 療法、について評価した。

B. 方法

以下の 10 検討を行った。

1) 方法論に用いた機材の耐久性と侵襲性の評価、より有用性を高める工夫 (粒来、佐藤、石塚)

相模原病院で測定したのべ 10000 例以上の経験から、FeNO オフライン測定ができなかった人の背景、オフラインキットの耐久性を検証した。その中で問題となった今後普及を目指す CEIS 法における呼気廃棄について、より患者負担が少なくなるように福島医大の中で再検証した。また、群馬大において測定値が既報告と一致するかを調査した。

2) FeNO 高値で吸入ステロイドを投与するとしたときの妥当性と評価上注意すべき点、(粒来、石塚)
平成 15-18 年の NO₃₀ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例において、診断の内訳を調査、喘息以外の症例の混在の度合いと NO 測定値に与える影響を調査した。

3) 慢性咳嗽診断における有用性 (佐藤)

喘息検出が最も困難な慢性咳嗽症例群の中における FeNO の有用性を調査した。71 例の慢性咳嗽患者において、FeNO を盲検として診断を行い、喘息抽出における有用性を検討した。

4) 治療経過における FeNO の変化 (粒来)

未治療気管支喘息 36 名についてガイドラインに基づいた治療を行い、その後の 12 週間を観察、FeNO の治療による変化を観察した。

5) 気道過敏性の治療による変化と FeNO (粒来)
治療により安定した気管支喘息 41 例を一年間治療固定し、前後で FeNO、気道過敏性を評価、変化を調査した。

6) ACT(asthma control test)との比較評価 (白井)

気管支喘息患者 105 例において、FeNO(オンライン法)、ピークフロー、呼吸機能、ACT について調査し、コントロールの程度と比較検討した。

7) 遠隔測定の実際(佐藤、石塚、熱田、白井、粒来)

院外の研究協力施設 10 施設において呼気回収し搬送、FeNO の測定値が院内のものと同じかどうかを調査した。

8) アスリートの喘息自然寛解症例調査への応用の可能性 (熱田)

順天堂大学スポーツ健康学部陸上選手 137 名に対し、アンケート調査、呼吸機能、FeNO の検討を行い、自然寛解例の調査を行った。

9) 重症喘息における LCAP 療法(石塚)

重症喘息における LCAP を用いたリンパ球、白血球の除去療法を行い、効果判定における NO 測定の有用性について調査した。

10) COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連(白井)

安定期の COPD 患者 31 例を対象に、末梢血 Th1/Th2, Tc1/Tc2 バランスと肺機能、FeNO 値との関連について検討した。

(FeNO、気道過敏性検査について)

FeNO はオフライン法で測定した。SIEVERS 法は、SIEVERS 社オフラインキットを用い、最大吸気から一定流量 (10[cmH₂O]、70[ml/sec]) で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回収した。CEIS 法では CEIS 法用キットを用い、最大吸気から一定流量 (15[cmH₂O]、50[ml/sec]) で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回収した。回収後 18 時間以内に SIEVERS 社 NO analyzer (280NOA) で測定した。COPD 調査、

Alveolar NO については、オンライン法で評価した。気道過敏性検査は、相模原病院ではアセチルコリン (Ach) に対する過敏性を標準法で評価し、PC₂₀を指標とした。順天堂大学ではアストグラフ法を用いた。

C. 結果

1) 方法論に用いた機材の耐久性と侵襲性の評価、より有用性を高める工夫 (粒来、佐藤、石塚)

呼気測定ができなかったのは SIEVERS 法で 11251 例中 1 例 (心因性)、CEIS 法で 11215 例中 36 例 (心因性か FEV1 < 1.0L の低肺機能) であり、ほとんどの症例で侵襲なく回収できた。また、CEIS キットはのべ 5000 症例で故障なく回収できた。一症例あたりの測定費用は概算で約 1000 円と推測されたが、費用の 7割が NO 分析器の減価償却費であり、その改良によりよりコストダウンが可能と考えられた。また、CEIS 法において呼気の WashOut は 5 秒まで短縮が可能であり、より低肺機能症例でも可能と考えられた。さらに、遠隔地測定に際して 4℃ の保管では回収呼気は 7 日間安定しており、搬送費用の削減が可能であると考えられた。また、群馬大において延べ 153 名の被検者の FeNO を CEIS 法および SIEVERS 法で測定した結果、2 つの方法によって得られた測定値の相関係数は $r = 0.850$ 、 $(\text{CEIS 法での測定値}) = 1.240 \times (\text{SIEVERS での測定値}) + 0.034$ という関係であった。また、延べ 261 名の被検者の FeNO をオンライン法および SIEVERS 法で測定した結果、2 つの方法によって得られた測定値の相関係数は $r = 0.927$ 、 $(\text{オンライン法での測定値}) = 1.694 \times (\text{SIEVERS 法での測定値}) - 6.437$ という関係であり、既報告と一致していた。

2) FeNO 高値で吸入ステロイドを投与するとしたときの妥当性と評価上注意すべき点、(粒来、石塚)
平成 15-18 年の NO₃₀ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例のうち、喘息でなかった症例の内訳は、30-50ppb ではアトピー咳嗽 15 名、COPD 33 例、心因性咳嗽 7 名、50ppb 以上ではアトピー咳嗽 4 名、COPD 4 名、副鼻腔炎 3 名であった。副鼻腔炎について群馬大で 145 例の喘息を調査したところ、喘息に合併した際喘息自体がコントロールされていても有意に高値となった。しかしながら鼻腔内 NO と呼気 NO に有意な相関はなく、単純な NO の混在ではなく One-airway, one-disease の影響を示していると考えられた。(鼻腔 NO の詳細はアレルギー 57(8) 1012-1021 に発表した。)

3) 慢性咳嗽診断における有用性 (佐藤)

71 例の慢性咳嗽患者において、FeNO を盲検として診断を行い、喘息抽出における有用性を検討した。カットオフは 38.8ppb、感度 79.2%、特異度 91.3% であり、診断に難渋しやすい咳喘息の抽出に有用であることを示した。(詳細は Respiratory Medicine 102;1452-1459 に報告した)。オフライン法を用いた追試(相模原病院)によっても同様の結果とカットオフがえられた。

4) 治療経過における FeNO の変化 (粒来)

未治療気管支喘息 36 名についてガイドラインに基づいた治療をして 12 週間観察、呼吸機能と FeNO の変化を観察、FeNO、呼吸機能は改善に伴い 4 週目で正常に近くなり、12 週目は 4 週目と同じレベルを維持することがわかった。(詳細はアレルギー 57(12):1293-301 に報告した)

5) 気道過敏性の治療による変化と FeNO (粒来)
治療により安定した気管支喘息 41 例を一年間治療固定し、前後で FeNO、気道過敏性を評価、治療に

より症状は安定しているが、少なからず気道過敏性は残存し、その後一年間の治療継続で気道過敏性は改善した。気道過敏性が改善する症例ではFeNOの前値が高値であり、またFeNOの変化は気道過敏性の変化と相関したため、FeNOで気道過敏性の改善度を予測できると考えられた。

(詳細は Allergol Int. 2009 Aug 25;58(4)に報告した)

6) ACT(asthma control test)との比較評価 (白井)

気管支喘息患者 105 例において、FeNO(オンライン法)、ピークフロー、呼吸機能、ACT について調査し、コントロールの程度と比較検討した。ACTスコアは約半数で25点満点であった。また、ACTスコアでコントロールの状況を3群に分類したところ、ピークフロー、FeNOで有意差を認めた。また、ACTスコアと%FEV1、ピークフロー、ピークフローの変動率、FeNOは有意な相関をした。これらのことからACTにはそれなりの妥当性があると考えられた。しかしながら、25点満点の自覚上完全にコントロールされていると判定される症例に少なからずピークフローの変動、低肺機能、高FeNOといった喘息コントロール不良と考えられる症例が存在した。(詳細は Ann Allergy Asthma Immunol. 101:608-613 に報告した。)相模原病院における追試によると、同様の傾向がオフライン法でも確認できた。

7) 遠隔測定の実際(佐藤、石塚、熱田)

10施設で127例を回収したところ、喘息未治療群では慢性非喘息群と比較し有意に高値、カットオフは40ppb前後と予測され、また治療により有意に減少することが示された。

8) アスリートの喘息自然寛解症例調査への応用の可能性 (熱田)

順天堂大学スポーツ健康学部陸上選手 137 名に対し、アンケート調査、呼吸機能、FeNOの検討を行い、自然寛解例は12.4%と非常に高値であった。自然寛解群は呼吸機能上の異常を認めなかったが、正常群と比較しFeNOは有意に高値であった(正常群 vs. 喘息群; 22.4ppb vs. 64.2 ppb、正常群 vs. 自然寛解群; 22.4ppb vs. 29.3ppb)。また自然寛解例の47.1%はEIAを有していた。

9) 重症喘息におけるLCAP療法(石塚)

2名登録しえた。高用量LCAP施行前後でACTスコアの改善(症例1: 7点→20点、症例2: 10点→23点)、朝、晩のPEFRの増加に加えて、FeNOの低下(症例1: 280 ppb→104 ppb、症例2: 210 ppb→88 ppb、オンライン法での測定値)が観察された。

10) COPDにおけるFeNO値と末梢血T細胞サブセットとの関連(白井)

COPD患者の末梢血Tc1比率は拡散能(Kco)と有意な負の相関($r = -0.45$)、FeNO値とは正の相関($r = 0.50$)を認めることが明らかとなった。

D. 考察

1)については、オフライン法のキットの安定性と安全性が明確に示された。一症例あたりの測定費用は概算で約1000円と推測されたが、費用の7割がNO分析器の減価償却費であり、NO分析器の開発改良によりコストダウンが可能と考えられた。CEIS法の呼気WashOutは5秒に短縮が可能であり、調査でできなかった低肺機能症例でも可能と考えられた。遠隔地測定に際して回収呼気が4°Cで7日間安定していることは川崎医大でも同様の結果が得られており、妥当性が高く、費用削減が大幅に可能である。また、群馬大において既報告と同様の結果が得られてい

ることは、オフライン法が汎用性が高いことを示している。

2)については、かかりつけ医で応用を考えたとき、FeNO 高値をみて吸入ステロイドが盲目的に投与されかねない懸念があるため、必須の調査であった。大多数が喘息であることは、FeNO と症状をあわせることである程度精度の高い診断が可能であることを示している。鑑別が困難であった COPD とアトピー咳嗽はもともと専門医でも鑑別に注意を要する疾患である上、吸入ステロイドが効果がある疾患であることから、こうした症例群で吸入ステロイド投与を検討する妥当性は高いと考えられた。一方で、副鼻腔炎の鑑別には留意する必要があると考えられた。しかしながら、鼻腔内 NO と呼気 NO に有意な相関はなく、単純な NO の混在ではなく One-airway, one-disease の影響を示していると考えられるため、喘息症例では鼻治療について留意することの重要性を示していると考えられる。

3)については、鑑別の困難な慢性咳嗽診断において、FeNO が有用であることを示した。一般臨床医ではこうした症例が多いと考えられ、FeNO の臨床応用における有用性が、診断の面で高いことを示している。

4)については、治療経過における FeNO の変化を調査したものである。喘息の治療効果判定の際に繰り返し測定することが想定されるが、その際の FeNO 値の判定の一助になるデータと考える。

5)については、気道過敏性は精度の高い評価であるが手間と侵襲から専門施設でしかできなかったが、FeNO の変化である程度評価できることを示した。(4)、(5)の結果から、FeNO による治療評価は絶対値のみならず、その変化率も重要であり、繰り返し測

定による変化を見ることが病態の正確な評価につながる、と考えられる。

6)については、ACT(asthma control test)は簡便な喘息評価法として広まりつつあるため、FeNO とのお互いの位置づけが不可欠である。ACT はある程度妥当ではあるが客観的指標を加える方が過小評価を防ぐことができるため、呼吸機能、FeNO は併用することが有用と考えられた。

7)については、遠隔測定の利用上問題はなく、測定値やカットオフ値については院内と同様の傾向を認めたため、そのまま運用が可能であると考えられる。これについてはさらに症例を増やし、実際の問題点について検証を要する。

8)については、疫学的調査における FeNO の可能性について示されている。客観的指標として疫学においても FeNO は侵襲がないことから有用であると考えられ、このデータを下に健康診断などの場における FeNO の疫学調査の可能性についてさらに検討をしていく予定としている。

9)は FeNO の測定がこうした特殊な治療における効果判定に使用できる可能性を示している。重症喘息は少数ながら救急外来受診や喘息死につながることから社会的問題にもなるため、こうした治療の試みは難治性喘息に対する治療の手段を増やしコントロールを良好にできる可能性を示しており、また NO が減少するということは、こうした治療が好酸球性炎症にも有用であることを示している。

10)については、COPD における FeNO が ICS 治療反応性を示す、と前年度報告したが、機序が不明であったことへの解析結果である。リンパ球炎症でも FeNO が若干増加することが以前より示されており、COPD における NO 高値の機序の一つかもしれない。ただし、これについてはさらなる解析を要する。

E. 結論

我々の検討により、SIEVERS法、およびCEIS法の2法はFeNO評価法として、安定して評価できること、遠隔地測定が可能であること、気道過敏性と関連すること、一都四県にまたがって同じ方法論を用いて同様の値を得ることが判明した。これらの結果により、かかりつけ医で応用していくための基本的条件がそろい、プライマリーケアでの応用が十分可能であると考えられた。来年度は最終年度であるため、命題であるかかりつけ医への応用の可能性を明確にしておくため、実際にかかりつけ医やFeNO測定を未だ行っていない専門施設との協力を推進し、遠隔地での実際の測定症例を増やして有用性と問題点について洗い出すことを目標とする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究分担者ごとに記載

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討

—呼気NO測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

EIA 検出における FeNO オフライン法の有用性

研究分担者 熱田 了(順天堂大学呼吸器内科)

研究要旨 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である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、オフライン法が挙げられ、拠点施設に共有の分析器を置き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しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しい。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定を検討、診療応用の可能性について模索している。当施設では、運動選手のEIAとFeNOの関連と気管支喘息自然寛解の解析を行っている。運動選手のEIAの有病率は一般人に比し高いと報告されているが、本邦においてその検討は充分でない。EIAにおいても好酸球性慢性気道炎症が認められ、重症度と関連している。近年、好酸球性気道炎症の評価にFeNO測定の有用性が認められてきている。そのため本邦におけるEIAの疫学的・病態学的検討を行った。通常練習(運動負荷)前に運動誘発性喘息に関する問診票によるアンケート調査、運動負荷前後に聴診、呼吸機能検査・FeNO濃度を測定し、EIAを疑われる症例に関しては気道過敏性検査を行った。全128例のうちEIAは30.5%と非常に高値であった。そのうち呼吸機能低下を認めないが、EIAを示唆する自覚症状とFeNO高値・気道過敏性陽性の潜在性EIAが10.2%含まれ、EIAの確実な診断と治療が必要であると考えられた。FeNOは非EIA群に比べEIA群で有意に高く(25.0 ppb vs 36.3 ppb) EIA診断に有用と考えられた。また、小児気管支喘息の5~7割程度は青年期には症状が消失し、自然寛解すると言われている。運動選手の多くは運動能力のpeak時である青年期に属しているが、小児喘息の既往を有する自然寛解例も多く存在する。自然寛解群においては気道過敏性・慢性気道炎症の残存を指摘する報告があるが、評価は十分にされていない。そのため、本邦における自然寛解群の呼吸機能やFeNOの解析を行った。全137名に対し、アンケート調査、呼吸機能、FeNOの検討を行い、自然寛解例は12.4%と非常に高値であった。自然寛解群は呼吸機能上の異常を認めなかったが、正常群と比較しFeNOは有意に高値であった(正常群 vs. 喘息群; 22.4ppb vs. 64.2 ppb、正常群 vs. 自然寛解群; 22.4ppb vs. 29.3ppb)。また自然寛解例の47.1%はEIAを有しており、EIAの診断・治療にはFeNO測定は有用と考えられた。

A. 研究目的

運動選手のEIAの有病率は一般人に比し高いと報告されているが、本邦においてその検討は充分でない。EIAの病態の首座は通常の気管支喘息同様、

気道の慢性好酸球性気道炎症であるが、その重症度は気道過敏性や好酸球性気道炎症と相関する。また運動選手の運動能力のpeak時である青年期に存在する気管支喘息自然寛解例でも気道過

敏性と好酸球性気道炎症の残存を指摘する報告がある。近年、好酸球性炎症の評価に呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)測定の有用性が認められてきている。しかしながら遠隔地でかつ屋外のグラウンドに於いてFeNOをEIAスクリーニング目的で測定するためには、オンライン法では測定機器自体の問題やコストの問題からFeNOの測定は困難である。そこで拠点施設に分析器を置き各施設で回収した呼気を運搬し測定するオフライン法を用いて、本学スポーツ健康科学部の陸上競技部の所属選手におけるEIAを、オフライン法を用いたFeNOの観点から検討する。

B. 研究方法

順天堂大学スポーツ健康科陸上部所属のアスリートに対し、運動負荷前に運動誘発性喘息に関する問診票によるアンケート調査、運動負荷前後に聴診、呼吸機能検査・FeNOを測定した。EIAを疑われる症例に関しては気道過敏性検査を行った。また、遠隔地であるグラウンドにおけるオフライン法でのFeNO測定値と拠点施設でのオンライン法によるFeNO測定値を比較し、そのばらつきを検討した。

C. 考察

陸上部所属全128例のうちEIAは30.5% (39例/128例) と非常に高値であったが治療例は4.7%であった。そのうち運動負荷による呼吸機能低下を認めないが、EIAを示唆する自覚症状とFeNO高値・気道過敏性陽性の潜在性EIAを10.2% (13例/128例) 認め、確実な診断と治療が必要であると考えられた。またFeNOは非EIA群に比べEIA群で有意に高く (25.0 ppb vs 36.3 ppb; $p=0.008$)、

EIA診断に有用と考えられた。また自然寛解例のEIAは47.1%と非常に高値であった。自然寛解群は呼吸機能上の異常を認めなかったが、正常群に比較しFeNOは有意に高値であった (正常群 vs. 喘息群; 22.4 ppb vs. 64.2 ppb; $p=0.001$ 、正常群 vs. 自然寛解群; 22.4 ppb vs. 29.3 ppb; $p=0.02$)。EIAの診断・治療にはFeNO測定は有用と考えられた。またグラウンドでのオフライン法によるFeNO値と拠点施設でのオンライン法によるFeNO値の間には有意な差がなかった。屋外であるグラウンドでの測定に比しバッグ内の温度が高くなるが40度の温度の2時間保存でもFeNO値の変化は認めなかった。

D. 考察

順天堂大学スポーツ健康科陸上部は国内有数の選手を輩出しており、わが国のトップアスリート集団といえる。そのため、運動能力が極めて高く、またトレーニングも常人にくらべ厳しい条件で行われていると考えられる。そうした集団において、EIAの症例が多く存在した。トップアスリートにおける気道過敏性の亢進は特に冬季スポーツで顕著であるが既報告でも同様の現象が報告されており、厳しい運動による過換気などが原因と考えられている。また、そうしたアスリートは心肺能力が高いため、自覚症状に乏しいと考えられる。本研究の中で潜在的EIAが少なからず存在したのはそのためと考えられる。潜在的なEIAに対して適切な治療を行うことは発作の予防のみならず本来持っている運動能力を十分発揮することにつながるため、適切に治療する必要がある。また運動機能がpeakを迎える青年期には気管支喘息の自然寛解を得ている症例

があるが、自然寛解例には非常に高率にEIAを認め
たが、それらのEIA症例は通常の呼吸機能検査では
診断困難であった。しかしながら、そうした症例に
気道過敏性を行うことは現実的でなく、今回用いた
FeNOによってスクリーニング的に気道炎症を検出
することは臨床上有意義な結果であると考えられ
る。

また、こうした症例に関してFeNOを測定するこ
とは気道炎症の惹起を検出しうるため有用と予測
されていたが、機械を移動する、もしくは運動負
荷を病院環境の中でかける、という条件上の制約
があり、研究事態が困難であった。今回、オフラ
イン法を応用することでこうした制約なく、通常
の練習量の中での気道炎症をモニタリングできた
ことは大変有意義であったと考えられる。

また、今回のように遠隔地で測定する試み自体
が今まで報告されておらず、我々が今回行った約
300例の測定実績は、本研究班全体で今後行うオ
フライン法を用いたFeNO測定のかかりつけ医へ
の普及の可能性を開いたものである。千葉県から
東京都への搬送や高温の屋外での測定が可能であ
ったことは、拠点施設を中心として広範囲で測定
が可能であることを強く示唆する。

E. 結論

運動誘発性喘息の診断にFeNO測定は有用であ
った。また、遠隔地の屋外におけるオフライン法で
のFeNO測定は可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著

Yoshioka M, Sagara H, Takahashi F, Harada N,
Nishio K, Mori A, Ushio H, Shimizu K, Okada T,
Ota M, Ito YM, Nagashima O, Atsuta R, Suzuki T,
Fukuda T, Fukuchi Y, Takahashi K.

Role of multidrug resistance-associated
protein 1 in the pathogenesis of allergic
airway inflammation.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008
Oct 17

石森絢子(順天堂大学 医学部呼吸器内科),
熱田了 NSAIDs 負荷試験がなされたアスピ
リン喘息疑いの2症例 東京内科医会会誌
(0914-9503)25 巻1号 Page40-44 (2009.08)

美濃口健治, 横江琢也, 田中明彦, 大田進,
熱田了, 高橋和久, 橋本修, 大田健, 足立
満 患者調査から浮かび上がる喘息治療の
現状と課題 成人喘息患者を対象としたイ
ンターネット調査より アレルギー・免疫
(1344-6932)16 巻1号 Page72-81 (2008.12)

熱田了 ステロイドによる気道上皮細胞アポトー
シスとMMP 日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)46
巻1号 Page66, 2008

熱田了 MMP-7による気道上皮細胞アポトーシ
スの制御 日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)46 巻1
号 Page65, 2008

宿谷威仁(順天堂大学 医学部呼吸器内科), 熱田

了, 守尾嘉晃, 佐藤弘一, 鈴木勉, 瀬山邦明, 高橋和久 多発性肝動脈門脈シャントを伴った単発性肺動静脈瘻の1例

日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)45巻9号

Page715-719, 2007.09

2. 学会報告

熱田了ら 運動選手における運動誘発性喘息の検討 第58回日本アレルギー学会秋季臨床大会

熱田了ら アスリートにおける運動誘発性喘息 第49回日本呼吸器学会学術講演会
牧野文彦, 熱田了ら 運動選手における運動誘発性喘息 (E I A) の検討 第20回日本臨床スポーツ医学会学術集会

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

嗅覚障害自覚症例、難治性喘息症例での検討

研究分担者 石塚 全（群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 講師）

研究協力者 久田剛志（群馬大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー内科 助教）

研究要旨 気管支喘息患者の好酸球性気道炎症を評価する方法として、患者への侵襲が少なく簡便な呼気 NO 濃度 (FeNO) 測定は非常に有用である。特に多数の患者の呼気検体を集め、まとめて測定できるオフライン法は実地診療に適した測定法である。FeNO に反映される好酸球性気道炎症の程度と喘息症状 (喘息コントロール) の程度が相関する場合は、FeNO を薬物治療のマーカーとして使用することは合目的であるが、気管支喘息患者の一部では喘息症状と FeNO に反映される好酸球性炎症の程度に乖離がみられる。特に嗅覚障害を訴える喘息患者では CT 上篩骨洞に陰影が認められ、喘息症状がコントロールされていても FeNO が高値を示すことが多い。そこで、吸入ステロイド薬を含む標準的薬物療法が施行されている喘息患者を嗅覚障害群とそれ以外のコントロール群の 2 群に分け、FeNO を retrospective に比較すると、オンライン法、オフライン法 (CEIS 法および SIEVER 法) のいずれの方法を用いても嗅覚障害群で FeNO が高値であった。また、嗅覚障害群ではコントロール群よりも経口ステロイド薬とロイコトリエン拮抗薬の使用頻度が高かったが、症状コントロールの程度、呼吸機能に有意差は認められなかった。さらに、経口ステロイド薬の連用が避けられない難治性喘息患者を対象として、高用量白血球吸着除去療法 (LCAP) の安全性と有効性を評価する臨床試験を開始し、現在までに 4 例を登録し、3 例で試験を終了した。薬物アレルギーのリスクを減らすためにヘパリンを抗凝固薬として使用しても、高用量 LCAP を安全に施行できた。また、好酸球性気道炎症が強いために、高用量吸入ステロイド薬と経口ステロイド薬を併用しても FeNO が高く、症状コントロールが不良の患者に対して、LCAP は喘息症状の改善に加えて、FeNO を低下させることが示唆された。

A 研究目的

昨年度、オフライン法 (SIEVERS 法) およびオンライン法を用いて、臨床的に好酸球性副鼻腔炎の合併が疑われる喘息患者群では、その他の喘息患

者群に比べて FeNO が有意に高いことを報告した。

このようなサブタイプでは治療抵抗性の好酸球性気道炎症が持続するともいえるが、症状がコントロールされていても FeNO が高値を示すため

FeNO に基づいた治療に不向きでもある。今年度、嗅覚障害の自覚に基づいて、より簡便に喘息患者を2群に分け、CEIS法による測定を追加し、2群間でのFeNOの差を再確認するとともに、2群間での喘息コントロール状態、呼吸機能、薬物療法の内容を比較することを目的とした。また、難治性喘息患者症例を対象とした高用量LCAPの安全性と有効性に関する臨床試験を開始し、特にLCAPの抗炎症効果をFeNOを用いて評価することとした。

B. 方法

1. オンライン法および2種類のオフライン法によるFeNO測定

群馬大学病院を含む5か所の病院において、気管支喘息患者を対象としてオンライン法と2種類のオフライン法(SIEVERS法、CEIS法)でFeNOを測定した。

SIEVERS法は、SIEVERS社オフラインキットを用い、最大吸気から一定流量(70 ml/sec)で呼出、死腔分を排気後、バックに回収した。CEIS法ではCEIS法用キットを用い、最大吸気から一定流量(50 ml/sec)で呼出、死腔分を排気後、バックに回収した。サンプルはSIEVERS社NO analyzer (NOA280)で測定した。オンライン法はATSの推奨する50 ml/sの呼気流速で、SIEVERS社のプログラムに従いNOA280で測定した。

2. 嗅覚障害を合併する喘息患者群における好酸球性気道炎症の評価

吸入ステロイド薬を含む薬物療法を継続している喘息患者のなかで、3ヶ月以上、嗅覚低下を自覚している喘息患者を嗅覚障害群、自覚していない患者をコントロール群として、FeNO、Asthma control test (ACT)のスコア、薬物療法の内容、呼

吸機能をretrospectiveに解析した。アスピリン喘息、Churg-Strauss症候群、慢性好酸球性肺炎症例はコントロール群から除いた。

3. 難治性喘息患者に対する高用量LCAPの安全性と有効性に関する研究

白血球除去効率および1回の血液処理能力の大きい、高用量の白血球除去用カラム(セルソーバ®CS-180S、旭化成クラレメディカル社製)を用い、難治性喘息患者を対象として1週間隔で計2回の白血球除去療法を施行し、有効性を評価する臨床試験を実施中である。1週間隔で計2回、1回の血液処理量5Lを目安にLCAPを行い、LCAP施行前4週と施行後4週におけるFENOの変化を評価した。抗凝固薬としては原則としてヘパリンを使用した。

C. 結果

CEIS法、SIEVERS法、オンライン法の相関

すでに研究代表者の粒来らにより詳細な検討がなされているが、群馬大学において追試した。気管支喘息、他疾患、健常人、延べ153名の被検者のFeNOをCEIS法およびSIEVERS法で測定した結果、2つの方法によって得られた測定値の相関係数は $r=0.850$ 、 $(\text{CEIS法での測定値}) = 1.240 \times (\text{SIEVERS法での測定値}) + 0.034$ という関係であった。また、延べ261名の被検者のFeNOをオンライン法およびSIEVERS法で測定した結果、2つの方法によって得られた測定値の相関係数は $r=0.927$ 、 $(\text{オンライン法での測定値}) = 1.694 \times (\text{SIEVERS法での測定値}) - 6.437$ という関係であった。

嗅覚障害群およびコントロール群の比較

コントロール群と嗅覚障害群でFeNOを比較した結果SIEVERS法でコントロール群 36.3 ± 20.1

ppb (mean±SD、n=167)、嗅覚障害群 69.0±37.7 ppb (n=28)、CEIS 法でコントロール群 45.7±23.4 ppb (n=63)、嗅覚障害群 87.8±47.2 ppb (n=19)、オンライン法でコントロール群 39.5±27.5 ppb (n=62)、嗅覚障害群 91.9±39.5 ppb (n=17)であり、3種類の測定法いずれにおいても嗅覚障害群で高値を示した。ACTのスコア、呼吸機能の比較で2群に有意差を認めなかったが、経口ステロイド薬およびロイコトリエン拮抗薬の使用頻度は嗅覚障害群で有意に高かった。

難治性喘息に対する高用量白血球除去療法の抗炎症作用 (FeNO への影響)

現在までに3症例で試験を終了した。3症例はいずれも高用量吸入ステロイド薬、LABA、ロイコトリエン拮抗薬、経口ステロイド薬 (プレドニゾン 5-10 mg/日)を使用しているにもかかわらず FeNO が高値であった (オンライン法による測定値、症例 1: 280 ppb、症例 2: 210 ppb、症例 3: 168 ppb、3症例の平均値 219 ppb)。2回の高用量 LCAP 施行直後、施行後 2週、4週目における FeNO の3症例の平均値が 158 ppb、100 ppb、120 ppb であり、高用量 LCAP 施行後における FeNO の低下が観察された。

D. 考察

FeNO に基づいて気管支喘息を治療する試みが報告されているが、症状や肺機能に基づいた治療と比較して、必ずしも満足のいく結果は得られておらず、吸入ステロイド薬の全使用量がむしろ増えてしまう点も危惧されている。FeNO は好酸球性気道炎症のマーカーであると考えられており、FeNO に反映される気道炎症と喘息症状が関連するようなタイプの喘息では、FeNO は喘息コントロールの良い指標となると思われる。一方で

FeNO が低値でありながら、症状のコントロールされないサブタイプも存在し、炎症の質の違い (ex. 好中球性気道炎症) や気道リモデリングによる不可逆的気流制限などの関与が疑われる。逆に、ある程度喘息症状がコントロールされているにもかかわらず、FeNO が高値を呈し、好酸球性気道炎症が十分に抑制できないサブタイプも存在する。標準的な治療により、喘息発作や夜間症状、昼間の息切れなどの自覚症状はコントロールされるが、嗅覚障害が改善しない喘息患者ではこのサブタイプが多いことを昨年度も報告した。嗅覚障害を合併した喘息患者では他の喘息患者に比べて、経口ステロイド薬、ロイコトリエン拮抗薬の使用率が有意に高いにもかかわらず、いずれの測定法を用いて FeNO を測定しても、FeNO が有意に高いことが確かめられた。嗅覚障害を合併した患者の多くは CT で篩骨洞に陰影が確認され、いわゆる好酸球性副鼻腔炎の存在が示唆された。

白血球除去療法 (LCAP) はステロイド抵抗性の潰瘍性大腸炎や関節リウマチに有効性が証明されていることより、ステロイド抵抗性の気道炎症が病態に関与する難治性喘息には効果が期待できる可能性がある。私たちは LCAP と類似した治療法である顆粒球単球吸着除去療法 (GCAP) が重症気管支喘息患者のピークフロー値 (PEFR) を改善することを報告したが、その作用機序、持続効果などは不明であった。潰瘍性大腸炎の治療では GCAP は 1 回に 1.8L、計 5 回、9L の血液処理、LCAP では 1 回 3L、計 5 回、15L の血液処理を 1クールとして行われているが、難治性喘息の臨床試験では高用量カラムを用いて 1 回に処理する血液量を多くし、施行回数を減らす工夫をし、LCAP を 1 回 5L、計 2 回、10L の血液処理とした。また、LCAP 施行時の抗凝固薬として汎用されて

いるメシル酸ファモスタットでは IgE を介する薬物アレルギー（アナフィラキシー）のリスクが避けられないので、原則として活性化凝固時間 200 秒を目安にモニターしながら、ヘパリンを抗凝固薬として使用し、安全に高用量 LCAP を施行できることを確認した。今までに臨床試験を終了した 3 症例のように高用量吸入ステロイド薬と経口ステロイド薬を使用しても FeNO が高値を示し、好酸球性気道炎症が抑制できないようなタイプの難治性喘息では、LCAP 施行後に FeNO の低下が確認されたことより、LCAP はこのような難治性喘息のサブタイプには臨床効果が期待できるかもしれない。しかしながら、症例数が少なく、今後症例数を増やして検討を続ける必要がある。

E. 結論

嗅覚障害を合併する気管支喘息患者では FeNO に反映される気道炎症が強い。また、高用量 LCAP は治療抵抗性の好酸球性気道炎症を有する難治性喘息に対し有効性が期待される

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono A, Utsugi M, Masubuchi K, Ishizuka T, Kawata T, Shimizu Y, Hisada T, Hamuro J, Mori M, Dobashi K: Glutathione redox regulates TGF-beta-induced fibrogenic effects through Smad3 activation. FEBS Lett 583: 357-362, 2009

2) Mogi C, Tobo M, Tomura H, Murata N, He XD,

Sato K, Kimura T, Ishizuka T, Sasaki T, Sato T, Kihara Y, Ishii S, Harada A, Okajima F: Involvement of proton-sensing TDAG8 in extracellular acidification-induced inhibition of proinflammatory cytokine production in peritoneal macrophages. J Immunol 182: 3243-3251, 2009

3) Utsugi M, Dobashi K, Ono A, Ishizuka T, Matsuzaki S, Hisada T, Shimizu Y, Kawata T, Aoki H, Kamide Y, Mori M: PI3K p110beta positively regulates lipopolysaccharide-induced IL-12 production in human macrophages and dendritic cells and JNK1 plays a novel role. J Immunol 182: 5225-31, 2009

4) Hisada T, Ishizuka T, Aoki H, Mori M: Resolvin E1 as a novel agent for the treatment of asthma. Expert Opin Ther Targets 13: 513-22, 2009

5) 石塚 全、土屋 智：気管支喘息. 日本臨床内科医会編. 内科診療実践マニュアル. 日本医学出版, 東京, 246-256, 2009

2. 学会報告

1) 石塚 全、久田剛志ほか 好酸球性副鼻腔炎の合併が疑われる気管支喘息患者の治療下における呼気 NO 濃度に関する検討 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 長良川国際会議場

2) 石塚 全、久田剛志ほか 難治性喘息に対する高用量白血球除去療法による治療の試み 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 秋田ビューホテル

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

CEIS 法の検討

研究分担者 佐藤俊（福島県立医科大学医学部呼吸器内科）

研究協力者 斎藤純平，福原敦朗（福島県立医科大学医学部呼吸器内科）

研究要旨 気管支喘息の非侵襲的な検査法として呼気一酸化窒素（FeNO）測定法が開発され、日常診療に利用されつつある。FeNO の測定法には Online 法と Offline 法があるが、喘息診断・スクリーニングや疫学調査などにおいて汎用性や経済性に優れている Offline 法について検討した。我々は、① Offline 測定法や測定キットの検討、② 遠隔地における Offline 法の有用性の検討、③ 携帯型 FeNO 測定器 NIOX-MINO[®]と据置型測定器 NA623N[®]による測定値の機種差について検討した。① 20 名のボランティアを対象に Offline 法（SIEVERS 法・CEIS 法）、Online 法（NA623N[®]）によって FeNO 測定を施行し、SIEVERS 法・CEIS 法いずれも Online 法と比較して有意な相関関係を認め、SIEVERS 法は Online 法と比較して測定値が有意に低値であり、CEIS 法は有意に高値であった。また CEIS 法による測定において、死腔分の呼気を wash out する時間については 5 秒と 10 秒で測定値に有意差を認めなかった。② 遷延性咳嗽患者について検討したところ、喘息性疾患（気管支喘息、咳喘息）は非喘息性疾患と比較して、Offline 法による FeNO 測定値が有意に高値であった。③ NIOX-MINO[®]による FeNO 値は NA623N[®]による FeNO 値と比較して有意に低値であり、携帯型の FeNO 値を解釈する際は注意が必要と考えられた。

以上より、Offline 法は Online 法による測定値と有意な相関を認め、遠隔地における喘息診断法として有用であることが示唆された。尚 NO 測定器には機種差があるため解釈には注意が必要である。

A. 研究目的

これまで我々は Offline (CEIS) 法によって測定された FeNO 値が Online 法による FeNO 値とほぼ同等で、臨床応用可能であること、更に Offline (CEIS) 法を用いた FeNO 測定は気管支喘息などのアレルギー性気道炎症のスクリーニング法として有用であることを報告した (Saito et al. J Asthma). 本年度はこの Offline (CEIS) 法と既に市販されている Offline (SIEVERS) 法との間の FeNO 値の整合性、Offline (CEIS) 法測定の際の呼気 wash out 時間の必要性、遠隔地の診療における Offline (CEIS) 法を用いた喘息診断の有用性について検討した。更に最近発売された携帯型 FeNO

測定器 (Aerocrine 社製 NIOX-MINO[®]) と当科で offline・online 測定に使用している従来の据置型 FeNO 測定器 (NA623N[®]) の間の機種差についても検討した。

B. 方法

以下の 3 つの検討を行った。

1) Offline 法の FeNO 値の整合性・wash out 時間の検討

20 名の健常者もしくは未治療のアレルギー性呼吸器疾患が疑われるボランティアを対象に Offline (SIEVERS) 法、Offline (CEIS) 法、Online 法

(NA623N[®])で FeNO を測定した。Offline 法は SIEVERS 法 1 回, CEIS 法 2 回, Online 法は 2 回測定した。このうち CEIS 法については死腔分の呼気を wash out (WO) するための呼気開始から回収までの時間を 5 秒と 10 秒の 2 回に分けて測定した。そしてそれぞれの測定法・測定キットによる違いの有無を検討した。

2) 遠隔地における FeNO 測定の有用性の検討

同意が得られ、遷延性咳嗽を主訴に呼吸器科外来(福島県内の複数の関連施設)を受診した被験者 18 名に対して Offline 法(CEIS 法, wash out time 5 秒)による FeNO 測定を行った。回収した呼気バックは常温で保存し、福島県立医科大学附属病院呼吸検査室の据置型 FeNO 測定器(NA623N[®])で 6 時間以内に測定した。同時に各施設では咳嗽を鑑別するための検査(呼吸機能検査、喀痰細胞診検査、血液検査(IgE, 末梢血好酸球など))を施行し、担当医が最終的な診断(FeNO 値の結果を参考にしない)を行った。

3) 携帯型 FeNO 測定器による測定値の検討

非喫煙者成人 100 名(男性 55 名, 女性 45 名)に対して据置型 FeNO 測定器(CHEST 社製 NA623N[®])と携帯型 FeNO 測定器(Aerocrine 社製 NIOX-MINO[®])による測定を行い機種差の有無について比較検討した。

C. 結果

1) Offline 法の FeNO 値の整合性・wash out 時間の検討

被験者 20 名の FeNO の平均値(±SE)は、それぞれ SIEVERS 法 21.3±4.2ppb, CEIS 法(WO5 秒) 33.3±6.0ppb, CEIS 法(WO10 秒) 33.8±5.8ppb, Online 法 28.2±5.3ppb であった。SIEVERS 法, CEIS 法(WO5 秒), CEIS 法(WO10 秒)の FeNO 値はそれぞれ Online 法と有意な強い相関を認めた(それぞれ $r=0.973$, $r=0.981$, $r=0.956$; $p<0.001$)。また SIEVERS 法は Online 法と比較して FeNO 値が有意に低値で、

その回帰式は $y = 0.773x - 0.531$ (x : FeNO_{Online}, y : FeNO_{SIEVERS})であった。また CEIS 法は wash out 時間に関わらず Online 法と比較して FeNO 値が有意に高値で、その回帰式は $y = 1.118x + 1.723$ (x : FeNO_{Online}, y : FeNO_{CEIS(WO5s)})であった。さらに CEIS 法による FeNO 値は wash out 時間(5 秒と 10 秒)で有意差を認めなかった($p=0.381$)。

2) 遠隔地における FeNO 測定の有用性の検討

遷延性咳嗽患者 18 名の背景は、平均年齢 45.2 歳(20-71 歳), 男性 5 名・女性 13 名。最終診断は喘息疾患群 11 名(気管支喘息 7 名, 咳喘息 4 名)、非喘息性疾患群 7 名(アトピー咳嗽 2 名, 急性気管支炎 2 名, 胃食道逆流症 1 名, シェーグレン症候群 1 名, 心因性咳嗽 1 名)であった。喘息疾患群は非喘息疾患群と比較して FeNO 値(平均±SD)が有意に高値であった(喘息疾患群 59.1±14.2 ppb, 非喘息疾患群 17.1±1.4 ppb, $p=0.014$)。

3) 携帯型 FeNO 測定器による測定値の検討

携帯型測定器(NIOX-MINO[®])による FeNO 測定値は据置型 FeNO 測定器(NA623N[®])による FeNO 測定値と有意な相関を認めた。一方、携帯型の FeNO 値は据置型と比較して有意に低値であった($p=0.018$)。よって両機器を比較するための回帰式は $y = 1.278x + 3.065$ (x : FeNO_{携帯型}, y : FeNO_{据置型})であった(斎藤純平 他, 日本呼吸器学会雑誌 48:17-22, 2010)。

D. 考察

測定キットによる FeNO 値の間には有意な相関を認めた。しかし値には差があり CEIS 法>Online 法>SIEVERS 法であった。呼気 wash out 時間は 5 秒と 10 秒で測定値に差がなく 5 秒以上 wash out すれば良いということがわかった。そして本法を用いて遠隔地における遷延性咳嗽患者における FeNO 値を測定した結果、喘息患者で有意に FeNO 値が高値であったことから、FeNO 測定法は喘息診断の検査法の 1 つとして有用であることがわかった。最後に、FeNO 値に

は機種差があり携帯型は据置型の7割程度の値を呈した。よって異なる施設・異なる機器で FeNO 値を比較する時は $y=1.278x+3.065$ (x : FeNO 携帯型, y : FeNO 据置型) という変換式が必要であることがわかった。

E. 結論

以上の結果から、Offline 法による NO 測定は喘息診断のための検査法の一つとして有用と考えられた。尚、NO 測定機器に関しては機種差があるため測定値の解釈には注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 杉山公美弥, 相良博典, 足立満, 濃口健治, 田中明彦, 井上洋西, 山内広平, 小林仁, 秋山一男, 釣木澤尚実, 谷口正実, 棟方充, 斎藤純平, 佐藤俊, 福田健 他, 厚生労働省免疫アレルギー疾患予防, 治療研究事業, 気管支喘息の慢性化, 難治化の予防を目指す早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究班. 気管支喘息の早期診断基準の提言. アレルギー 57:1275-1283, 2008.
2. 斎藤純平 他. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある. 日本呼吸器学会雑誌 48:17-22, 2010.

学会発表

1. 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 佐藤俊, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 気管支喘息コントロールにおける呼気 NO (FeNO) の有用性. 第 5 回呼吸器バイオマーカー研究会. 東京, 2009.3.
2. 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 佐藤俊, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 気管支喘息のスクリーニン

グおよび早期診断における呼気 NO の有用性. 第 2 回東京アレルギーシンポジウム. 東京, 2009.3.

3. 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 佐藤俊, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 長期的な気管支喘息コントロールの指標として呼気 NO (FeNO) は有用か? 第 21 回日本アレルギー学会春季大会. 岐阜, 2009.6.
4. 佐藤俊, 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. COPD 患者において呼気一酸化窒素 (FeNO) は吸入ステロイド効果の指標となる. 第 21 回日本アレルギー学会春季大会. 岐阜, 2009.6.
5. 福原敦朗, 斎藤純平, 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気 NO (FeNO) と自覚症状で気管支喘息の診断は可能か? 第 21 回日本アレルギー学会春季大会. 岐阜, 2009.6.
6. Saito J, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N, Fukuhara A, Ishii T, Sato S, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) as a marker of long-term asthma control. European Respiratory Society 2009 Annual Congress. Wien, Austria. 2009.9.
7. Sato S, Saito J, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N, Ishii T, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Fractional exhaled nitric oxide could be a good predictor for the effectiveness of inhaled corticosteroid in patients with COPD. European Respiratory Society 2009 Annual Congress. Wien, Austria. 2009.9.
8. Fukuhara A, Saito J, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi