

呼気NOと喘息

喘息とはどんな病気？

喘息は気道の慢性炎症、可逆性のある種々の程度の気道狭窄と気道過敏性の亢進、そして、臨床的には繰り返起こる咳、喘鳴、呼吸困難で特徴付けられる閉塞性呼吸器疾患です。

気道狭窄は、自然に、あるいは治療により可逆性を示します。気道炎症には、好酸球、リンパ球、マスト細胞などの炎症細胞、気道上皮細胞、線維芽細胞、気道平滑筋細胞などの気道構成細胞、および種々の液性因子が関与します。持続する気道炎症は、気道障害とそれに引き続く気道構造の変化（リモデリング）を惹起し、非可逆性の気流制限をもたらし、気道過敏性を亢進させます。

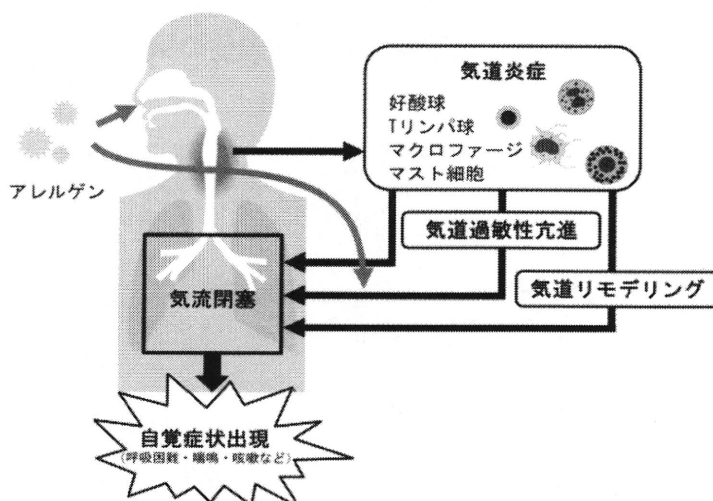
【出典】 社団法人日本アレルギー学会 喘息予防・管理ガイドライン2009

気道炎症のマーカー

気道炎症は喘息の重要な病態で主たる治療標的ですが、喀痰や気管支肺泡洗浄液中の好酸球比率の増加は気道炎症の存在を示唆しますが、これらの方法は侵襲度が高く、反復して実施することは困難です。

呼気一酸化窒素（NO）濃度は簡便かつ非侵襲的に測定が可能で、再現性にも優れているため、臨床応用に近い気道炎症のバイオマーカーと考えられます。

現在考えられている気管支喘息の概念



【出典】 気管支喘息のすべて。工藤翔二監修、大田健、一ノ瀬正和編，文光堂，2006

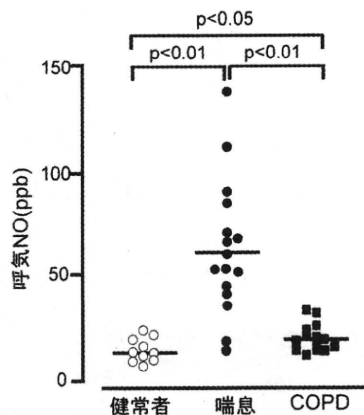
呼気NOはなぜ喘息で上昇するのか？

NOは一酸化窒素合成酵素 (NOS) の作用により産生されますが、NOSは気道にも存在し、喘息の炎症物質のひとつと考えられています。喘息の気道炎症では炎症性サイトカインなどによりNOSが誘導され多量のNOが産生されるため、健常者やCOPD（慢性閉塞性肺疾患）に比べて呼気NOが高濃度で検出されます。

呼気NO濃度と呼吸器疾患

健常人やCOPDに比べて喘息では呼気NO濃度の上昇が認められます。

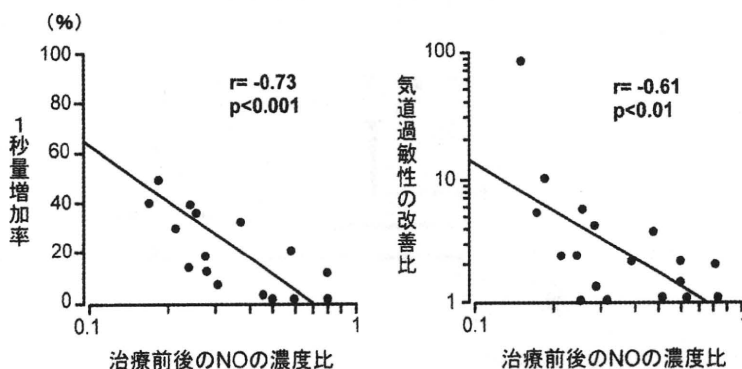
【出典】 Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 701-706より一部改変し、引用



喘息管理における呼気NOの有用性

呼気NOは喘息で上昇しており、喀痰中の好酸球数や気道過敏性と相関することから、喘息補助診断に有用なマーカーと考えられています。吸入ステロイド薬による呼気NOの減少が閉塞性障害や気道過敏性の改善と相関するため、喘息治療の指標としての有用性も示されています。

呼気NOと気道閉塞、気道過敏性の関連



喘息患者では吸入ステロイド薬治療により呼気NO濃度が減少しますが、その減少程度と気道閉塞、気道過敏性の改善程度は有意に相関します。

【出典】 Eur Respir J 2000; 15: 248-253

呼気NO濃度測定の実際

呼気NO濃度の測定条件

呼気NO濃度は呼気流速や呼出時の肺気量位などの影響を受けるため測定条件を統一する必要があります。2005年にアメリカ胸部疾患学会とヨーロッパ呼吸器学会から測定に関するガイドラインが提唱されました。

- ① 呼気NO濃度は呼出流速に依存して変化するため、測定の際には50mL/秒の呼気流速を保つ。
- ② 呼出時の肺気量位としては、全肺気量位から呼出する。
- ③ 鼻腔では高濃度のNOが産生されており、鼻腔由来のNOを下気道由来のNOから分離する必要がある。そのため呼出の際に5~15cm H₂Oに口腔内圧を高め軟口蓋を閉鎖することが必要である。
- ④ 呼気NOは呼出初期に鼻腔や死腔由来のNOによるピーク相を形成し、その後一定のプラトー相を形成する。このプラトー相のNO値は、測定条件が一定であれば安定した値を示し、これを下気道由来の呼気NO値として表わす。

【出典】 Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 912-930

呼気NO濃度の測定機器

呼気NO濃度は化学発光法または電子化学法を用いて測定します。代表的な化学発光式測定器としてはSIEVERS NO Analyzer 280i® (SIEVERS社) やNA-623N® (紀本電子工業、チェスト) があり、測定条件を確認しながらリアルタイムでの測定が可能です。携帯型の電子化学式測定器 (NIOX MINO®, Aerocrine社) は、特別な保守や管理を必要とせず、内蔵されたソフトウェアが測定状況を検知しガイドラインの測定条件を満たすように測定を誘導します。

(付記)

呼気NO濃度の測定方法には、これまで述べたように呼出された呼気を直接NO分析器で測定するオンライン法と、呼気をいったんバッグに収集し、後でNO濃度を測定するオフライン法があります。

【参考文献】 Allegol Int 2007; 56: 37-43

呼気NO濃度の測定方法

(SIEVERS NO analyzer 280i®、NA-623N®の測定方法)

- ① 被検者は座位にてマウスピースをくわえます。
- ② 最大吸気位から呼出を始めます。その際に呼気の一部をサンプリングポートより分析器に誘導し、NO濃度の測定が開始されます。
- ③ 被検者はモニター画面上の呼気流速および口腔内圧 (SIEVERS NO Analyzer 280i®) または流量計 (NA-623N®) を見ながら一定の流速を維持したまま10秒から20秒程度の呼出を行います。
- ④ 呼気NO濃度はリアルタイムにモニター上に表示されます。

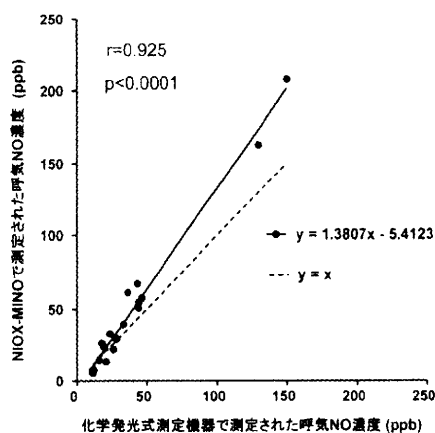
(NIOX MINO®の測定方法)

- ① 被検者は座位で肺内の空気を全て吐き出します (最大呼気位まで)。
- ② マウスピースをくわえて息を深く吸い込みます (最大吸気位まで)。
- ③ 最大吸気位から呼出を始めます。
- ④ 被検者はモニターにアニメーションで表示される呼気流速の目安を見ながら、一定の呼気流速で10秒間の呼出を行います。
- ⑤ 呼気NO濃度が1分40秒後に数値で表示されます。

(参考データ)

化学発光式測定器を用い呼気流速と口腔内圧をモニターしながら厳密な条件で測定した呼気NO濃度とNIOX MINO®で測定した呼気NO濃度の比較では、両機器の測定値に強い相関を認められました。両機器の測定値の差は10%程度であり、実地臨床での使用においては十分信頼性があると考えられます。

化学発光式測定器とNIOX MINO®で測定した呼気NO濃度の比較



【出典】呼吸2009; 28: 753-758

日本人の呼気NO濃度正常値

呼気NO濃度測定を一般臨床における喘息管理に応用するために、管理目標を明確にすることが必要です。厚生労働科学研究「気道炎症モニタリングの一般臨床応用化：新しい喘息管理目標の確立に関する研究」班では、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を実施しました。

(試験デザイン)

多施設共同横断的研究（和歌山県立医科大学、国立病院機構相模原病院、帝京大学、久留米大学）

(対象症例)

18歳以上の日本人の健常者240名（男性131名、女性109名）

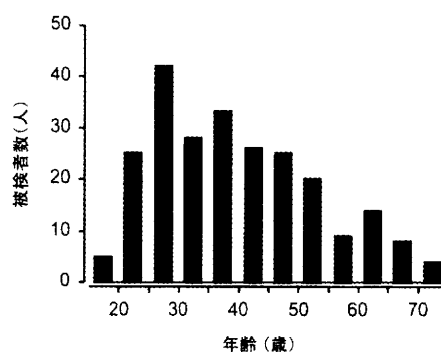
(試験方法)

呼気NO濃度はNIOX MINO®を用い測定しました。呼気NO濃度の参照範囲は、データが正規分布するよう対数変換を行い、Mean ± 2SDを算出し逆変換しました。

【出典】 Allergol Int 2010; 59: 363-367

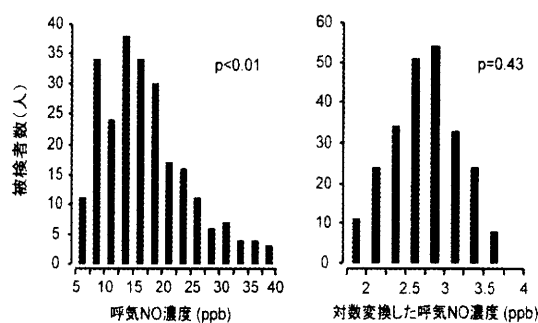
対象症例の年齢分布

呼気NO濃度測定は18歳から74歳の年齢層（平均年齢39歳）を対象に実施されました。



呼気NO濃度の正規性の検討

呼気NO濃度測定値は対数変換を行うことにより正規分布することが確認されました。



日本人の成人健常者における呼気NO濃度の正常値と参照範囲

対象	Geometric mean (SD)	90% 信頼区間	Mean±2SD*
全症例	15.44 (1.54)	14.75, 16.17	6.49, 36.76
女性	14.64 (1.59)	13.69, 15.66	5.79, 37.04
男性	16.46 (1.47)	15.48, 17.51	7.60, 35.68
非喫煙者	15.34 (1.56)	14.55, 16.17	6.27, 37.57
既喫煙者	15.91 (1.44)	14.49, 17.48	7.67, 33.02

*対数変換した呼気NO濃度 $\pm 2 \times$ 対数変換した呼気NO濃度の標準偏差、を逆変換した値
Geometric mean = 幾何平均値、SD = 標準偏差

本研究から、日本人の成人健常者における呼気NO濃度の正常値は約 15 ppb、正常上限値は約 37 ppb と算出されました。

発作性の喘鳴のような喘息を疑わせる症状に加え、呼気NO濃度が上記の正常上限値を超える場合は喘息が強く疑われます。現在、喘息補助診断のための呼気NO濃度カットオフ値を算出中です。

喘息管理目標への到達に向けて

喘息治療の目標は、気道炎症と気流制限を惹起する因子の回避・除去、そして薬物療法による炎症の抑制と気道拡張により、気道過敏性と気流制限を軽減ないし寛解することです。その結果、可能な限り呼吸機能を正常化し、患者のQOLを改善し、健常人と変わらない日常生活が送れるようにすることです。

これまで用いられてきた症状や呼吸機能の評価に、呼気NO測定による気道炎症評価を加えていくことにより、治療目標への到達に向けて喘息の管理効率がさらに向上することが期待されます。

喘息における管理・治療の目標

- ① 健常人と変わらない日常生活が送れること
- ② 正常に近い、肺機能を維持すること
- ③ 夜間や早朝の咳や呼吸困難がなく、十分な夜間睡眠が可能なこと
- ④ 喘息発作が起こらないこと
- ⑤ 喘息死の回避
- ⑥ 治療薬による副作用がないこと
- ⑦ 非可逆的な気道リモデリングへの進展を防ぐこと

【出典】 社団法人日本アレルギー学会 喘息予防・管理ガイドライン2009

**発行：厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
気道炎症モニタリングの一般臨床応用化：新しい喘息管理目標の確立
に関する研究班**

主任研究者：一ノ瀬正和（和歌山県立医科大学）

分担研究者：相澤久道（久留米大学）

秋山一男（国立病院機構相模原病院）

大田 健（帝京大学）

研究協力者：松永和人、平野綱彦、柳澤 悟（和歌山県立医科大学）

この資料に関する問い合わせは下記までお願いします。

〒641-8509

和歌山県和歌山市紀三井寺811-1 和歌山県立医科大学内科学第三講座

TEL (073) 441-0619 FAX (073) 446-2877

2010年12月作成

