

- ized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-30.
- 5) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 701-6.
- 6) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.
- 7) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, Endoh N, Miura M, Mashito Y, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and calibre. *Eur Respir J* 2000; 15: 248-53.

## I 検査の実際 *in vivo*

### 2. 呼吸器検査

#### ⑧ 呼気 NO の測定方法とその意義

平野 綱彦\*

Hirano Tsunahiko

一ノ瀬正和\*<sup>1)</sup>

Ichinose Masakazu

\*和歌山県立医科大学内科学第三講座 <sup>1)</sup> 教授

#### Summary

非侵襲的に気道の炎症を評価できる呼気一酸化窒素 (nitric oxide; NO) 測定が近年注目されている。なぜなら呼気 NO が炎症性呼吸器疾患、特に気管支喘息において優れた診断的価値や管理の有用性をあわせもつ有用なバイオマーカーであるからである。しかし諸事情によりその使用は専門的施設に限られていた。これに対して従来の NO 測定法と遜色ないほど有用な携帯型の呼気 NO 測定機器が開発され、一般臨床でも使用可能となっている。よって今後ますます呼気 NO は気管支喘息の診療効率の向上に寄与することが期待される。

#### Key Words

呼気 NO / 携帯型測定機器 / 気管支喘息

#### はじめに

気管支喘息をはじめとする炎症性呼吸器疾患では、気道・肺の炎症がその病態に関与している。ゆえに、その病態の正確な把握は疾患の診断や治療効果判定に重要と考えられ、中でも非侵襲的に気道の炎症を評価できる呼気一酸化窒素 (nitric oxide; NO) 測定が近年注目されている。そこで本稿では呼気 NO 測定方法とその意義について概説する。

#### I. 呼気 NO の測定意義

炎症性呼吸器疾患の治療目標は、本態である気

道炎症を制御することである。従来の気道炎症評価法として気管支鏡検査による気管支・肺生検や気管支肺胞洗浄液、誘発喀痰検査があるものの侵襲が強く、日常臨床での繰り返しの測定は困難である。これに対して呼気 NO は非侵襲的な新しい気道炎症のバイオマーカーである。NO は一酸化窒素合成酵素 (NO synthase; NOS) によって産生されるが、NOS は気道・肺にも存在し、喘息の炎症関連物質のひとつと考えられる。呼吸器における NO の作用は、気道平滑筋拡張作用や肺血管のトーンスの調節といった生理的作用と誘導型 NO 合成酵素 (inducible NOS; iNOS) 由来の大量の NO による炎症惹起物質としての働きがある。

我々は遅発型アレルギーモデルにおいて NOS の阻害剤は気道壁の好酸球浸潤を有意に抑制すること<sup>1)</sup> や, iNOS の特異的阻害剤は喘息モデルにおいて気道の過敏性も抑制<sup>2)</sup> することを示しており, 炎症性呼吸器疾患における NO の炎症惹起物質としての作用が示唆される。図 1 に化学発光法をもちいた呼気 NO 測定機器の実物を示す<sup>3)</sup>。一般的に, 呼気 NO 濃度は, 呼気流速に依存するという特性をもち, 鼻腔からの NO にも影響を受け

ることが知られている。よって, 米国およびヨーロッパ胸部疾患学会では 50 mL/sec の呼気流速で 5 ~ 15 cmH<sub>2</sub>O の口腔内圧で呼出して, 呼気 NO を測定することを推奨している。実際に喘息患者で呼気の NO を測定すると図 2 a のように喘息患者では健常人や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) と比較して極めて高い値をとることは周知の事実で, ステロイド未治療の患者では図 2 b に示すように気

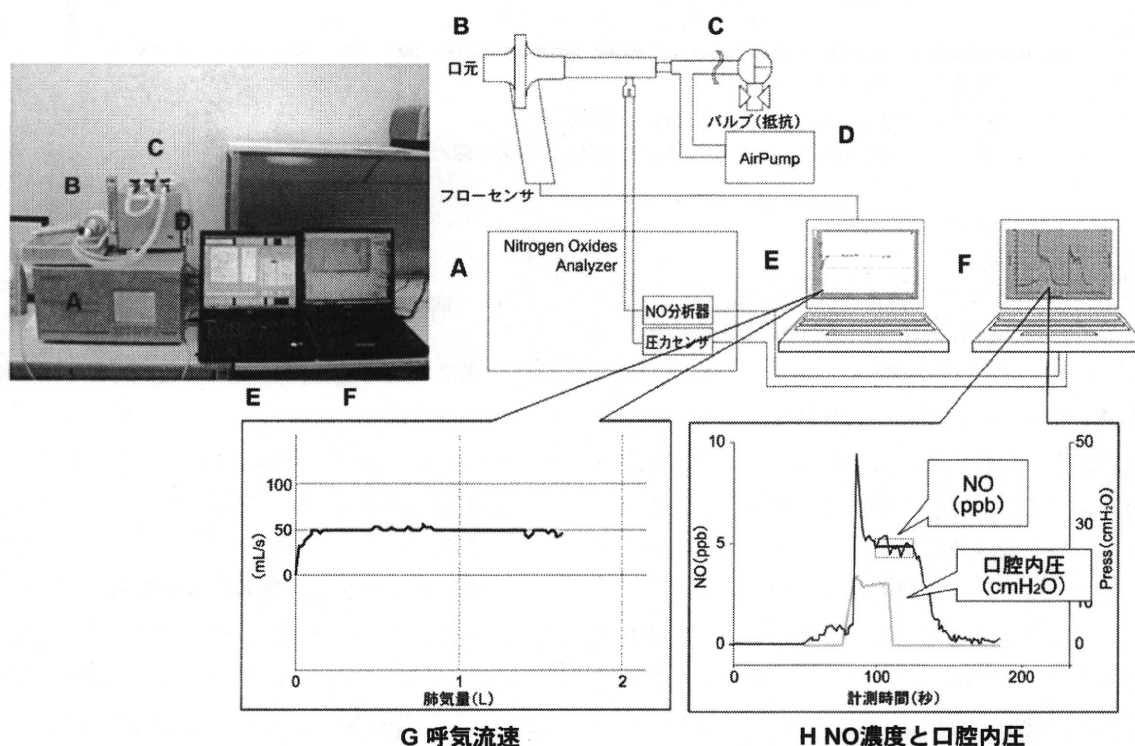


図 1 化学発光法を用いた呼気一酸化窒素測定機器 (NA-623N)

呼気 NO 測定機器の実際写真を示す。

A : NA-623N 本体. B : 呼気流速 Sensor. C : 抵抗バルブ. D : エアポンプ. E : 呼気流速の Output 用 PC. F : FE<sub>NO</sub> および口腔内圧の Output 用 PC. G : 呼気流速の実波形のモニタリング像で, 50 mL/sec の一定の呼気流速を保っていることがわかる. H : 青色ラインの FE<sub>NO</sub> と黄色ラインの口腔内圧の実波形のモニタリング像を示している. FE<sub>NO</sub> は呼出初期にピーク相を形成し, その後一定のプラトー相を形成している。また口腔内圧も同時に一定に保っており, このときの FE<sub>NO</sub> のプラトー相を正確に捉えることにより, 下気道由来の FE<sub>NO</sub> を精密に測定することが出来る。

(文献 3 より引用)

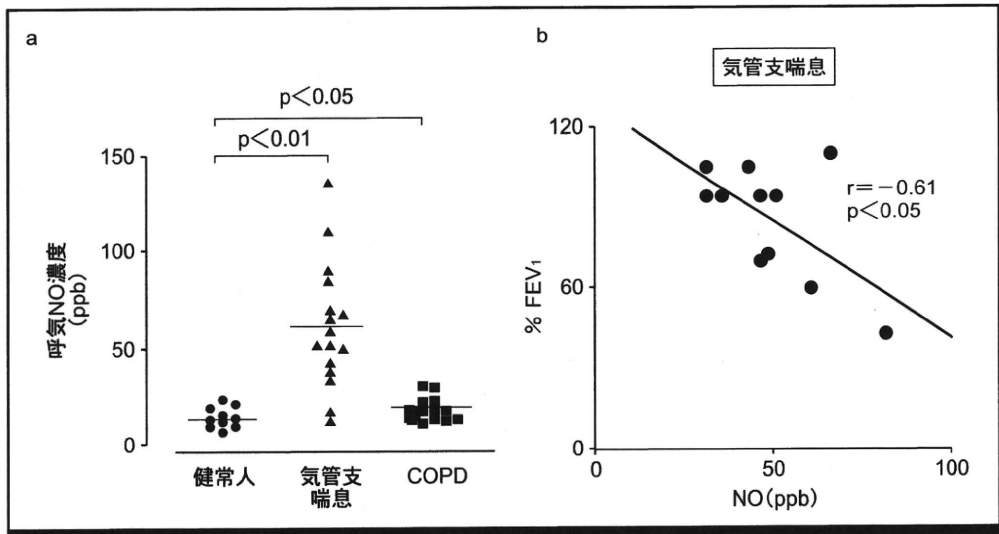


図2 呼気 NO 濃度と呼吸器疾患

a : 喘息患者では健康人や COPD と比較して高値をとる。

b : ステロイド未治療患者では呼気 NO 濃度が気流制限の程度と負の相関を示す。

(文献4より引用)

流制限の程度とも極めてよい相関を示すことから、その診断への有用性や病態への関与が示唆されている<sup>4)</sup>。また気管支喘息において呼気 NO は吸入ステロイド治療による気道過敏性や呼吸機能の改善とも相関し治療効果のモニタリングとしても有用である<sup>5)</sup>。長期管理の点からも、図3に示すように呼気 NO を指標とした管理のほうがガイドラインに基づいた管理よりも有意に吸入ステロイド量を減少させることが示されている<sup>6)</sup>。以上のように炎症性呼吸器疾患において優れた診断的価値と喘息管理の有用性をあわせもつ呼気 NO 測定法は有用なバイオマーカーであると考えられる。ただし図4のように一般的に呼気 NO は気管支喘息患者にステロイド治療が施された際に最も速やかに反応する指標であるため NO 測定時には治療時期に注意する必要がある<sup>7)</sup>。

## II. 呼気 NO の測定方法

測定方法は1回呼吸法(オンライン法)とサンプルバッグ法(オフライン法)の2種類がある。このうち近年一般的となっているオンライン法を用いた測定機器による呼気 NO の測定方法について述べる。

### 1. 据え置き型呼気 NO 測定機器

呼気 NO 測定機器はオゾン(O<sub>3</sub>)を用いる化学発光方式による SEIVERS 社の NITRIC OXIDE ANALYZER NOA™280 が代表的であるが、当科ではより小型の NO 測定器 (NA-623N® ; 紀本電子工業[株]チェスト社[株])を使用している(図1)<sup>3)</sup>。本装置に内蔵された O<sub>3</sub> 発生器により発生された O<sub>3</sub> を呼気に導入すると、呼気中の NO と O<sub>3</sub> が反応して励起状態の NO<sub>2</sub> を生じ、これが基底状態に戻る時に光を発する(化学発光)。この化学発光の強度を計測することにより呼気中の NO

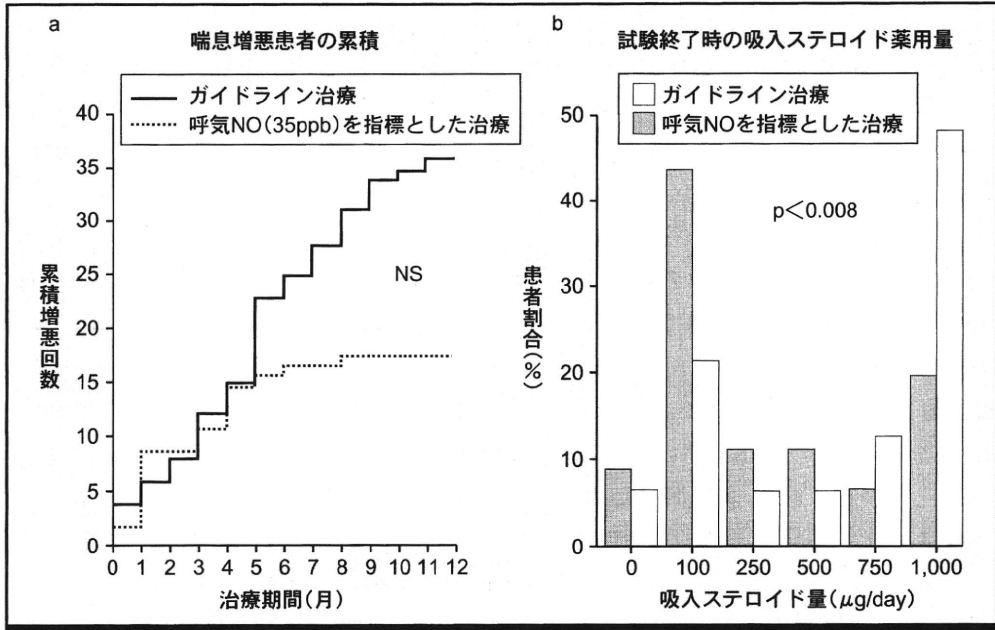


図3 呼気 NO 測定の喘息治療のガイドとしての有用性

- a : 呼気 NO を指標とした管理はガイドラインオリエンテッドの管理と比較して、トータルの増悪回数をほぼ半数近くまで減らしている。
- b : 呼気 NO を指標とした管理のほうが有意に吸入ステロイド量を減少させる。

(文献6より引用)

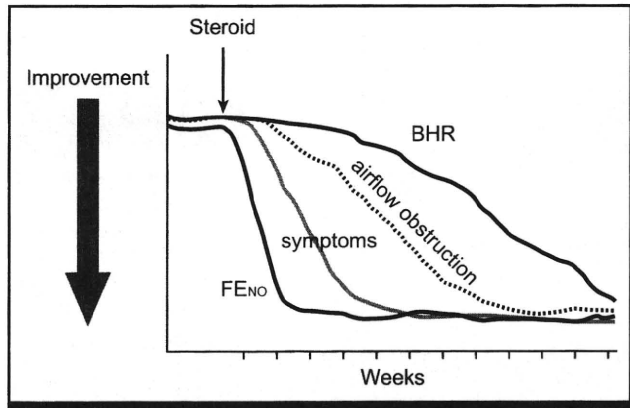


図4 ステロイド治療による気管支喘息の改善過程

ステロイド治療による気管支喘息の改善過程を示す。  
呼気 NO は気管支喘息患者に治療が施された際にもっとも速やかに変化する指標である。 (文献7より引用)

を測定する方式を採用している。当科ではさらに精密な測定を目指すために、NA-623N<sup>®</sup>の市販モデルを図1のように改良して使用している。即ちフローセンサーおよびNA-623N<sup>®</sup>内部にあるNO分析器と圧力センサーをLANケーブルで各々PCと接続することにより呼出流速、口腔内圧およびNOの出力を取り出し、各々の値をリアルタイム表示させる。被検者は座位にて最大吸気位してから呼出させる。呼出開始後、口元のフローセンサー(図1B)を介して呼気流速が、データ処理ソフトによりリアルタイムにPCのモニター上に表示される(図1E、G)。また同様にNA-623N<sup>®</sup>内部にある圧力センサーを介して呼出中の口腔内圧も、データ処理ソフトによりリアルタイムにPCのモニター上に表示される(図1Hの黄色のチャート)。被検者はそのモニターを見ながら一定の流速および口腔内圧(5~15 cmH<sub>2</sub>O)を維持しながら20秒ほどの呼出を行

う。このとき呼気の一部を、サンプリングポートよりNA-623N<sup>®</sup>内部のNO分析器に誘導し、化学発光法によりNO濃度を測定し、データ処理ソフトを介しリアルタイムに呼気NOをPCモニター上に表示させ(図1F、H)プラトー相を採用して呼気NOとした(図1Hの赤色のチャート)。我々はこのシステムの使用により正確にNO測定が可能となることを報告済みである<sup>3)</sup>。前述のとおり呼気NO濃度は、呼気流速に依存するという特性をもつため、国際的には50 mL/secの呼気流速で呼気NOを測定することが推奨されている。

## 2. 携帯型呼気NO測定機器

従来の呼気NO測定機器は、優れた診断的価値と喘息管理の有用性をあわせもつ。しかし測定装置が大がかりで比較的高価であり、かつ専門的な測定技術を要するため、その使用は専門的施設に限られていた。これに対して携帯型の呼気NO測定機器であるNIOX-MINO<sup>®</sup>(図5)(Aerocrine

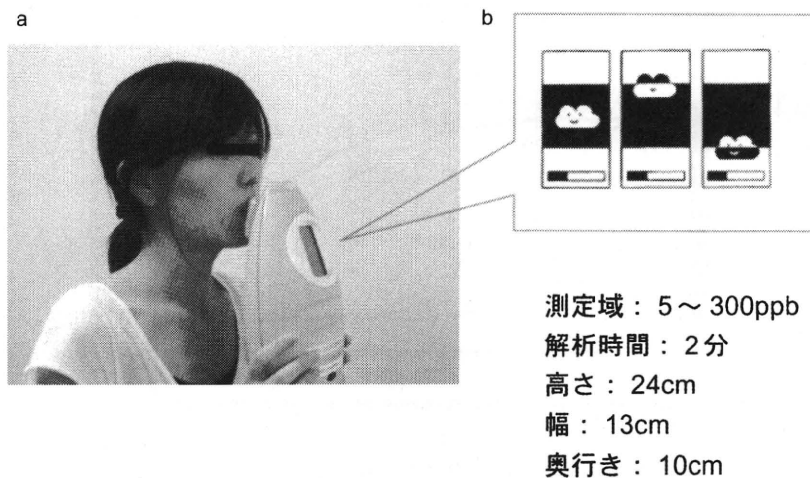


図5 携帯型呼気NO測定装置NIOX-MINO<sup>®</sup>(Aerocrine社)

NIOX-MINO<sup>®</sup>(Aerocrine社)の測定写真(a)およびモニター画面拡大図を示す(b)。b：実際の測定中のモニター拡大図を示しており、左から順に呼気流速が①適当である、②強すぎる、③弱すぎることを示している。

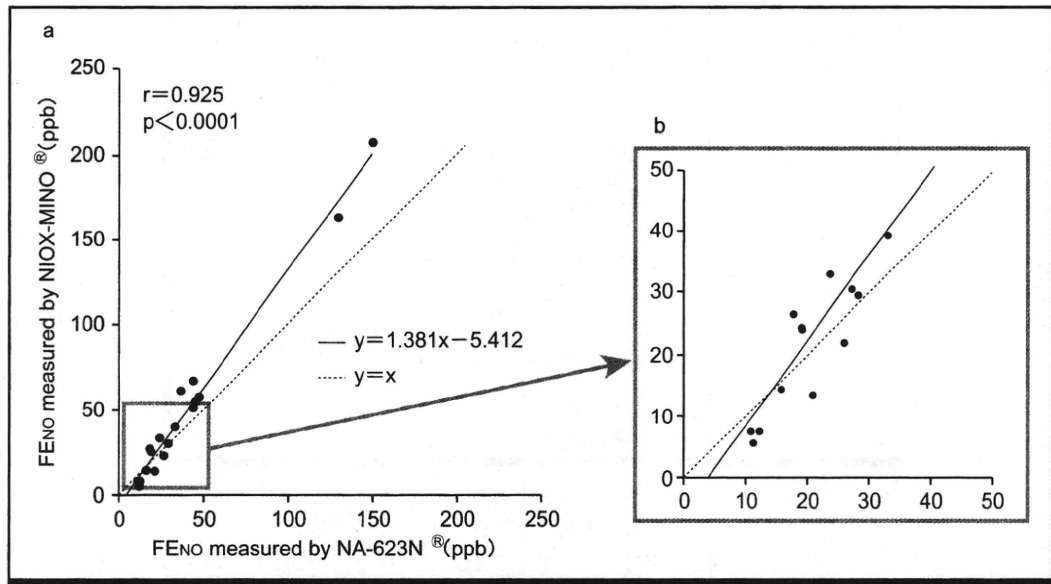


図6 従来の化学発光法 (NA-623<sup>®</sup>) と NIOX MINO<sup>®</sup> で測定した呼気 NO 濃度  
NIOX-MINO<sup>®</sup> と NA-623N<sup>®</sup> で測定された呼気 NO 濃度の相関図を示す。

- a : NIOX-MINO<sup>®</sup> で測定された呼気 NO 濃度は NA-623N<sup>®</sup> で測定されたものと非常に近い精度をもっているが、NIOX-MINO<sup>®</sup> の測定値が高く表示される傾向がある。  
b : しかし実際の喘息の診断において頻用される 50 ppb 前後の測定域では誤差は小さく、臨床的には有用であると思われる。

(文献3より引用)

社)が開発され、今後の気管支喘息の診療効率に寄与することが期待されている<sup>8), 9)</sup>。本装置は、NOの電子化学反応を感知するセンサーを用いることによりNO濃度を測定している。実際の測定法は以下に示すとおりである。

① 被検者は座位に最大呼気してからマウスピースをくわえる。② その後最大吸気位から呼出を始める。③ 図5に示されるようにディスプレイに表示されるアニメーションのOKサインが出る呼出流速 (= 50 mL/sec) を維持できるよう目で確認しながら10秒間呼出する。④ 機器の内部に標準装備されているソフトが自動的にATS/ERSの推奨基準を満たすか否かを判断する。⑤ 2分後、測定結果が自動的に表示される。

当科においても、本装置と前述のNA-623N<sup>®</sup>で測定した精密な呼気NO値とを比較して、本装置の精度と再現性を検討した。図6aに示すように、NIOX-MINO<sup>®</sup>の測定値がNA-623N<sup>®</sup>のものよりも高く表示される傾向であるが、実際の喘息の診断において頻用される50 ppb前後の測定域ではその誤差は小さく(図6b)、従来のNO測定法と遜色ないほど有用であると考えられる。NIOX-MINO<sup>®</sup>のNOの測定値が高くなる理由として、NO濃度測定時のピーク相による影響が考えられる。図7はNA-623N<sup>®</sup>による呼気NOと口腔内圧の実波形のモニタリング像を示している。基本的に呼気NOは呼出初期にピーク相を形成し、その後一定のプラトー相を形成している。

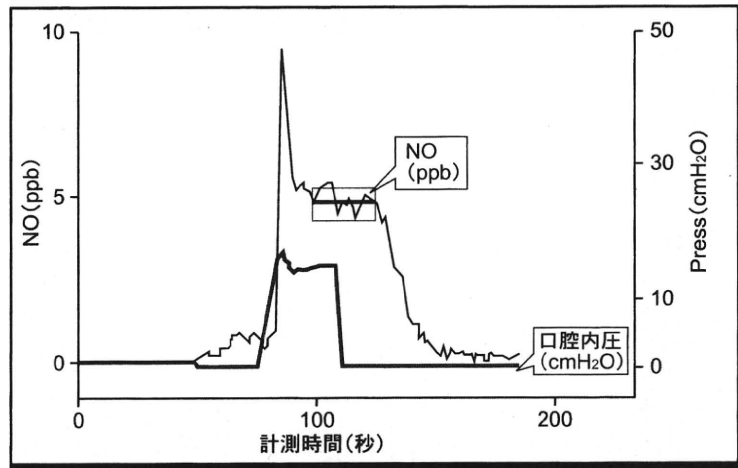


図7 NA-623N<sup>®</sup>による呼気NO濃度の測定モニター画面  
NA-623N<sup>®</sup>による呼気NO濃度の測定モニター画面を示す。

呼気NO濃度は呼出初期にピーク相を形成し、その後一定のプラトー相を形成している。また口腔内圧も同時に一定に保っており、このときの呼気NO濃度のプラトー相を正確に捉えることにより、化学発光法をもちいた呼気NO濃度測定機器では下気道由来の呼気NO濃度を精密に測定することが出来る。しかし、携帯型呼気NO濃度測定機器(NIOX-MINO<sup>®</sup>)は自動で解釈しているため、プラトー相を正確に検出できていない可能性があり、その結果、呼気NO濃度値を過大評価している可能性が考えられる。

(文献3より引用)

また口腔内圧も同時に一定に保っており、このときの呼気NOのプラトー相を正確に捉えることにより、先ほど示した化学発光法を用いた呼気NO測定機器では下気道由来の呼気NOを精密に測定することが出来る。しかし、NIOX-MINO<sup>®</sup>はこの過程を自動で解釈しているため、プラトー相を正確に検出できていない可能性があり、その結果、呼気NO値を過大評価している可能性が考えられる。

### おわりに

以上、呼気NO濃度の測定方法とその意義について述べてきた。呼気NO測定は気管支喘息の診断法として非侵襲的であり、診断や管理において有用である。現在測定機器の簡素化により、呼気

NO濃度測定は一般臨床でも使用可能となっており、気管支喘息の更なる診療効率の向上が期待される。

### 文献

- 1) Sugiura H, Ichinose M, Oyake T et al: Role of peroxynitrite in airway microvascular hyperpermeability during late allergic phase in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* **160**: 663-671, 1999
- 2) Koarai A, Ichinose M, Sugiura H et al: Allergic airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration is reduced by a selective iNOS inhibitor, 1400W, in mice. *Pulm Pharmacol Ther* **13**: 267-275, 2000
- 3) 平野綱彦, 功力亜美, 一ノ瀬正和: 新高速応答呼気一酸化窒素測定機器NA-623NとNIOX-MINOとの比較. *呼吸* **28**: 753-758, 2009



- 4) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S et al: Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* **162** : 701-706, 2000
- 5) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H et al : Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* **15** : 248-253, 2000
- 6) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al : Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* **352** : 2163-2173, 2005
- 7) Bates CA, Silkoff PE : Exhaled nitric oxide in asthma : from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* **111** : 256-262, 2003
- 8) Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R : Novel handheld device for exhaled nitric oxide-analysis in research and clinical applications. *J Clin Monit Comput* **18** : 379-387, 2004
- 9) Pizzimenti S, Bugiani M, Piccioni P et al: Exhaled nitric oxide measurements : correction equation to compare handheld device to stationary analyzer. *Respir Med* **102** : 1272-1275, 2008

## 特集

## 喘息とCOPDの接点を探る

喘息とCOPDの類似点と  
相違点：病態から\*

一ノ瀬 正和\*\*

**Key Words :** inflammation, eosinophil, neutrophil, exhaled nitric oxide, bronchodilator

## はじめに

気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease ; COPD)は、呼吸器の慢性疾患の中でその罹患率が圧倒的に高い。疾患の発症機序は周知のように異なっており、治療法も異なる。しかし、両疾患はその罹患率の高さから合併することも有りうる。加えて、両疾患は、いずれも慢性の炎症性疾患であるという点と、急性増悪(発作)を示すといった共通点を持つことから、病態理解に混乱があることも事実である。そこで、本稿では喘息とCOPDの病態の類似点と相違点について概説する。

## 炎症像

気管支喘息は、好酸球、肥満細胞、CD4陽性リンパ球などの多彩な細胞群が関与した中枢から末梢までの気道炎症によって特徴づけられ<sup>1)</sup>、特に多数の好酸球浸潤はCOPDとの鑑別に臨床上有用である<sup>2)</sup>。さらに、これら細胞群から、IL-4, IL-5, GM-CSFといったサイトカインや増殖因子が気道に放出されるが、最近われわれは呼気凝縮液(exhaled breath condensate ; EBC)によって、これらサイトカインや増殖因子のモニタリ

ングが可能であることを報告した<sup>3)</sup>。

一方、安定期のCOPDは好中球、マクロファージ、CD8陽性リンパ球が炎症の中心を占める<sup>4)5)</sup>。一方、増悪期になると、COPDで好酸球浸潤が、喘息で好中球浸潤が認められるが、これは主にウイルス感染による各種サイトカイン産生による浸潤細胞の選択性が低下の影響と考えられるが、もともとのそれぞれの疾患の中心をなす好中球や好酸球の和を凌駕することはない。図1に両疾患の炎症像の違いを示す<sup>4)</sup>。

イタリアのFabbriらは、同程度の閉塞性障害のある喘息とCOPD気道における浸潤細胞の違いを報告した<sup>6)</sup>。図2に示すように、喘息では上皮の剥離と基底膜の肥厚が認められるが、COPDではこうした所見はない。上皮の剥離は好酸球から放出される顆粒蛋白により起こり、基底膜の肥厚は増殖因子による膠原線維の沈着による。こういった形態的相違はそれぞれの疾患に関与する細胞群の違いによると考えられる。

## 炎症関連物質の産生・代謝様式

浸潤する細胞が違えば放出される炎症関連物質(メディエーターなど)も当然異なってくる。放出(産生)に加え、疾患の病態によって炎症関連物質の代謝様式も異なってくるわけだが、われわれのデータから2つ例に取り解説する。

まず、誘発痰を用いた気道内サブスタンスP

\* Pathophysiological similarities and differences in asthma and COPD.

\*\* Masakazu ICHINOSE, M.D., Ph.D.: 和歌山県立医科大学内科学第三講座(☎641-8509 和歌山市紀三井寺811-1) ; Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, JAPAN

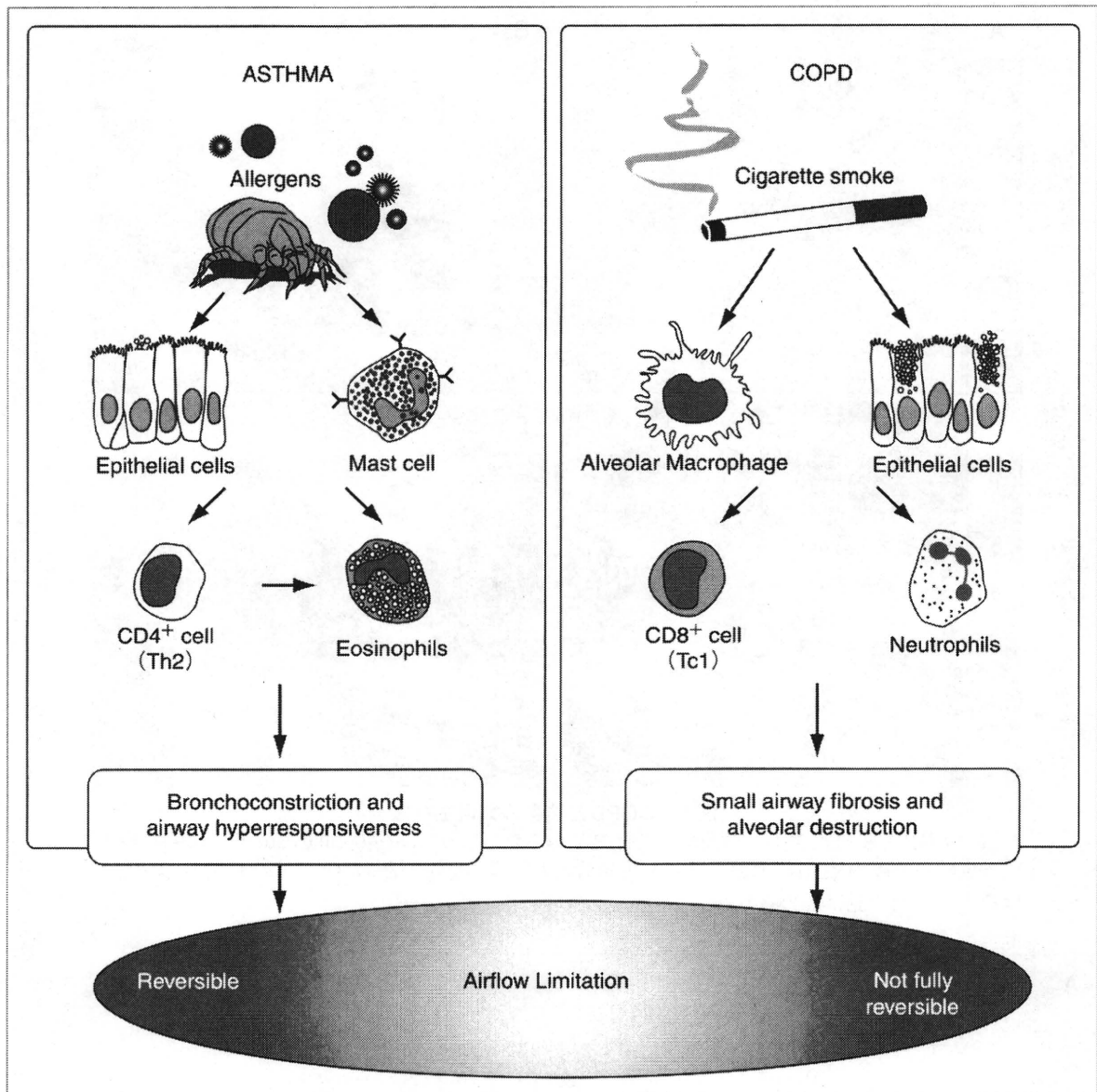


図1 気管支喘息とCOPDの炎症像の相違点(文献<sup>4)</sup>より引用改変)

(SP)含量であるが、これはCOPD,喘息の両者で健常人に比べ上昇している(図3)<sup>7)</sup>。SPは気道上皮に存在するneutral endopeptidase(NEP)で分解される。COPD,喘息の気道内SP含量と喀痰中好酸球数の関係を見ると、喘息では正の相関を示すがCOPDでは示さない(図4)。これは喘息患者気道でのSP上昇機序として、浸潤好酸球による上皮傷害からSP分解異常が起こった可能性があげられることを示唆する。一方、COPDでは気道への好酸球浸潤もなく上皮傷害もないため、SPの産生機序亢進が推定される<sup>7)</sup>。

次に、一酸化窒素(NO)に関して述べる。炎症

時のNO産生に關与する誘導型NO合成酵素(iNOS)をCOPD,あるいは喘息患者の喀痰で免疫染色すると健常人よりも有意な増加がみられる(図5)<sup>8)</sup>。しかし、実際に呼気のNO濃度を測定すると、喘息では上昇するが、COPDではほとんど上昇しない(図6)<sup>8)</sup>。一方、NOが活性酸素と反応して形成される、パーオキシナイトライトのフットプリントであるニトロタイロシンを喀痰で免疫染色すると、気管支喘息に比べCOPDで大きく増加している(図7)<sup>8)</sup>。つまり、COPDでは活性酸素によるNOの消費が気道で起こっており、それが呼気でのNOの濃度低下(喘息に比べて)につながっ

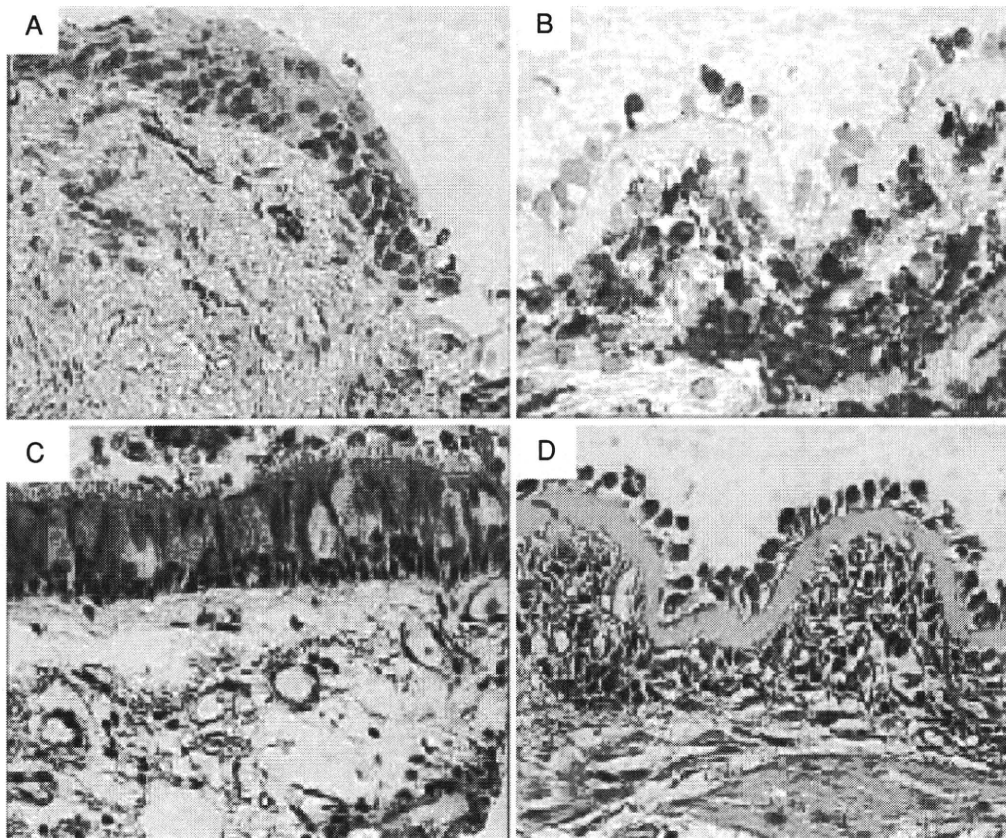


図2 COPDと喘息の気道生検像

A・C：COPD, B・D：喘息。喘息気道ではBにみられるようにeosinophilic cationic protein (ECP)陽性好酸球の浸潤や、B・Dのような上皮剥離と基底膜の肥厚が認められるが、COPD(A・C)ではそういった所見は認められない。(文献<sup>6</sup>より引用)

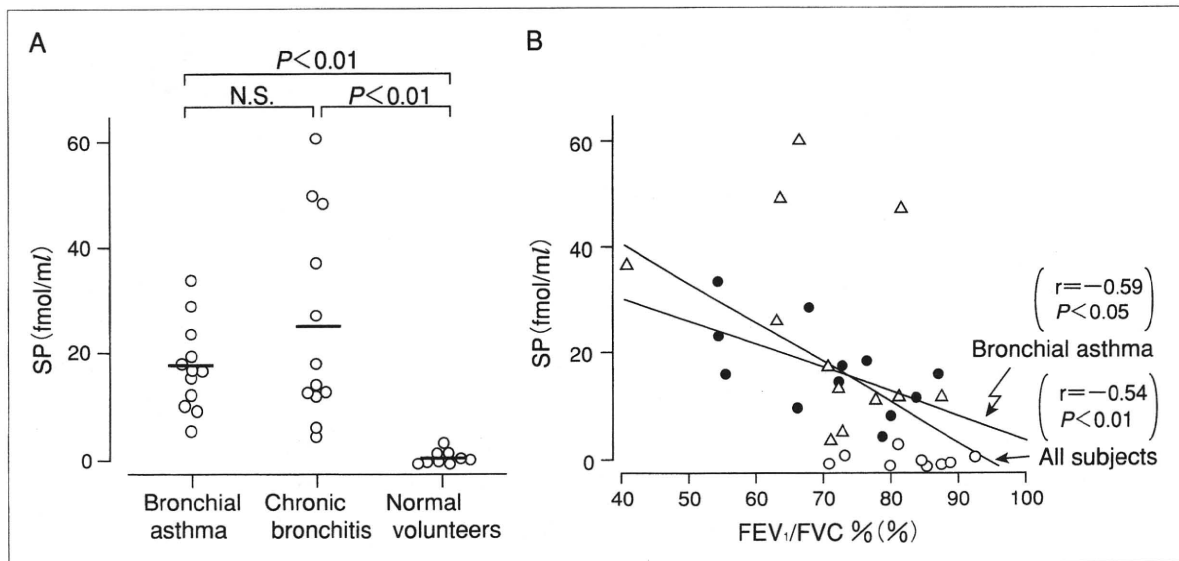


図3 誘発喀痰中のサブスタンス P(SP)含量

Aで示すように、COPD(chronic bronchitis)、気管支喘息(bronchial asthma)ではSP含量が健常人より有意に上昇しており、Bのように、SP含量の増加は閉塞性障害の重症度と有意に相関する。(文献<sup>7</sup>より引用改変)

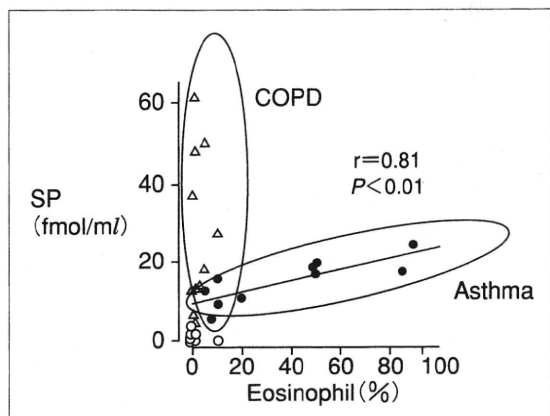


図4 誘発喀痰中の好酸球浸潤程度(%)とサブスタンスP(SP)含量

喘息(Asthma)では両者に相関があるが、COPDでは認めない。(文献<sup>6)</sup>より引用改変)

ていると考えられる(図6,7-A)。さらに、COPDでは、気道でのニトロチロシン産生量と閉塞性障害の程度は相関する(図7-B)

以上のような、COPD,喘息の気道・肺局所で起こっている炎症の相違を突き詰めていくことで、新しい治療法の開発も可能かもしれない。

### 可逆性気道狭窄に関与する メディエーター

気管支が拡張薬によって反応(拡張)する可逆的なコンポーネントは、その疾患の気道を取り巻いている気管支収縮物質の種類によって規定される。気管支喘息の場合には、 $\beta_2$ 刺激薬が最も強力な気管支拡張作用を示すが、COPDの場合には、 $\beta_2$ 刺激薬よりも抗コリン薬が有意に大き

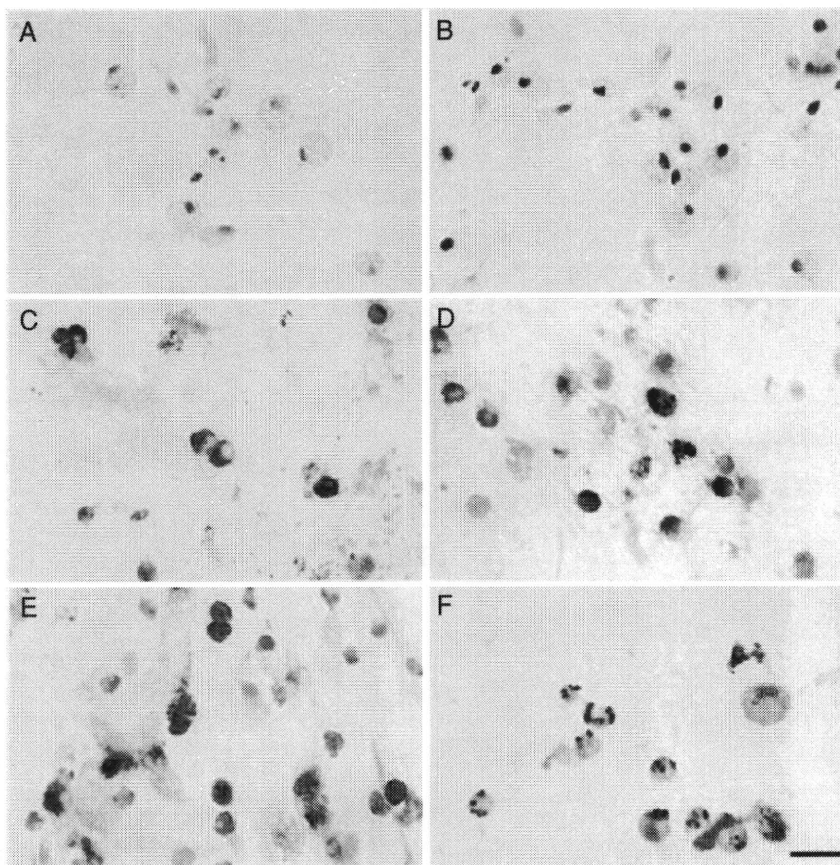


図5 誘発痰における誘導型NO合成酵素(iNOS)とニトロチロシン(Tyr-NO<sub>2</sub>)免疫染色所見

A・C・E:iNOS,B・D・F:Tyr-NO<sub>2</sub>,A・B:健常人,C・D:気管支喘息,E・F:COPD.

健常人と比べ気管支喘息とCOPDでiNOS陽性細胞とニトロチロシン陽性細胞の増加があり、両疾患の気道で酸化・窒素化ストレスの増強があることがわかる。(文献<sup>8)</sup>より引用)

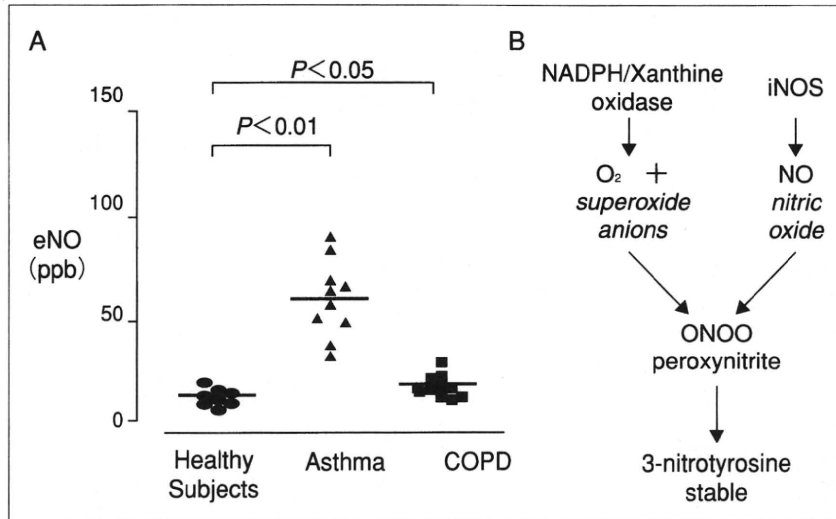


図6 健康人、喘息、COPDでの呼気NO濃度 (exhaled nitric oxide ; eNO) および酸化・窒素化カスケード  
 Aで示すように気管支喘息では健康人に比べ数倍の呼気NO濃度の上昇があるが、COPDではわずかである。Bのカスケードから考えると、COPDにおいては活性酸素 (superoxide anion) とNOの反応が喘息より亢進しているためと考えられる。  
 (文献<sup>8)</sup>より引用改変)

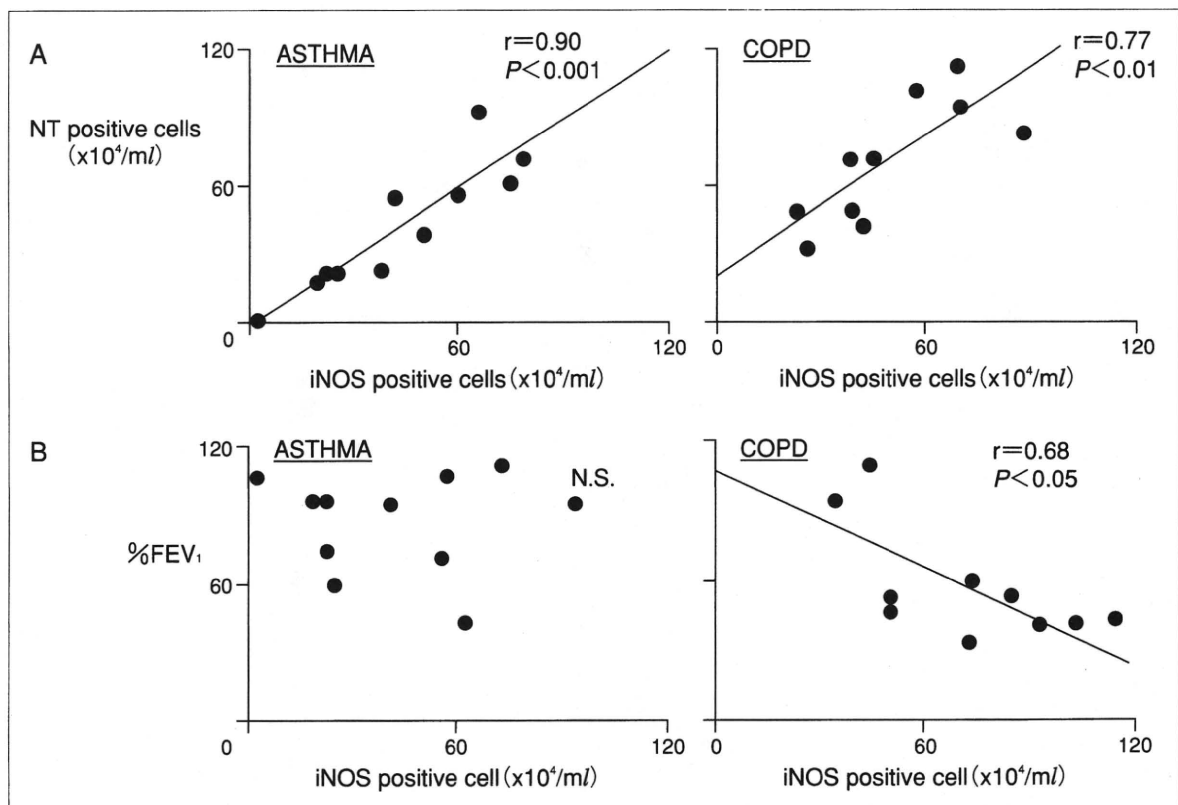


図7 気管支喘息 (ASTHMA) とCOPDにおける酸化・窒素化動態  
 Aに示すように、両疾患でニトロチロシン (NT) 産生はiNOSと相関し、NO依存性であることを示すが、喘息に比べCOPDではY切片が+であることから、よりニトロチロシンの産生が亢進していると推定される。さらに、Bで示すように、ニトロチロシン産生量はCOPDで閉塞性障害の程度と有意な相関を示し、喘息と比べ病態へのより強い関与が考えられる。  
 (文献<sup>8)</sup>より引用改変)

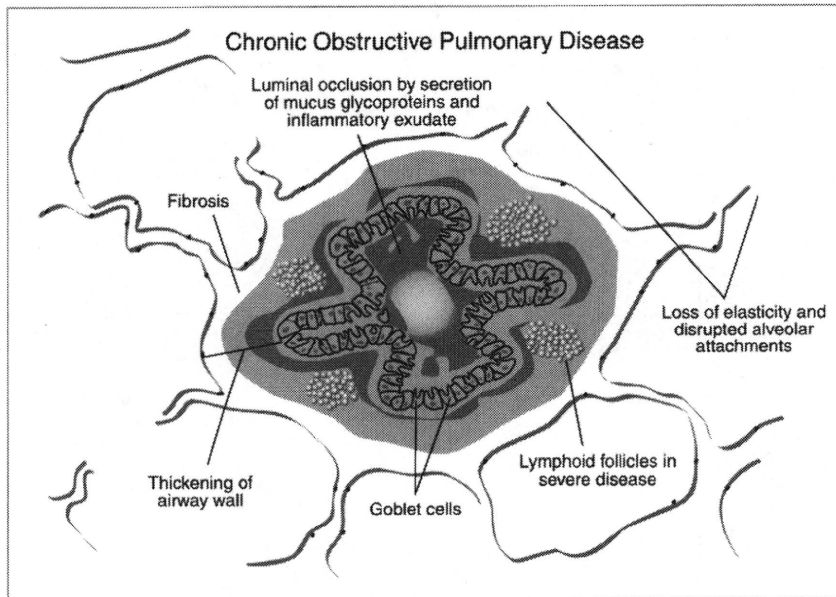


図8 COPDの末梢気道と肺胞

COPD患者の末梢気道(内径2 mm以下)は3つの理由で気流制限を起こす。第1に気腫化(肺胞破壊)による弾性収縮圧の低下, 第2に炎症細胞浸潤による気道壁の肥厚, 第3に分泌物(粘液)の貯留である。(文献<sup>10)</sup>より引用改変)

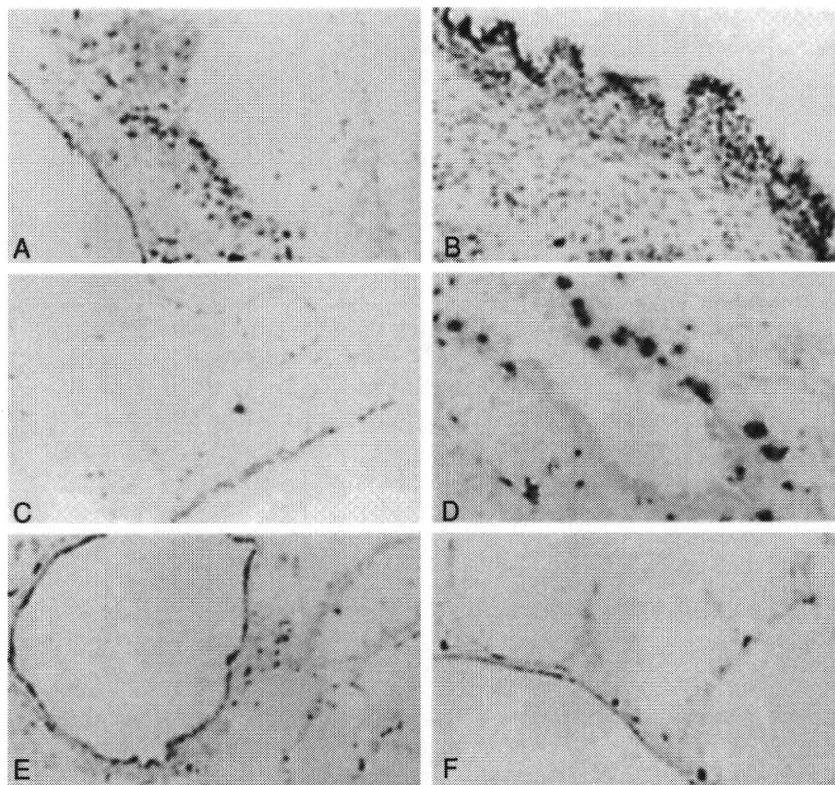


図9 喘息患者の気道所見

A: 中枢気道T細胞(CD3), B: 中枢気道好酸球(MBP), C: 健康人中枢気道好酸球(MBP), D: <2 mm活性化好酸球(EG2), E: <2 mm T細胞, F: 肺実質好酸球(MBP).

中枢気道から末梢気道, さらに肺胞壁にまで好酸球やリンパ球の細胞浸潤は認められるが, 肺胞壁の破壊はない。(文献<sup>11)</sup>より引用)

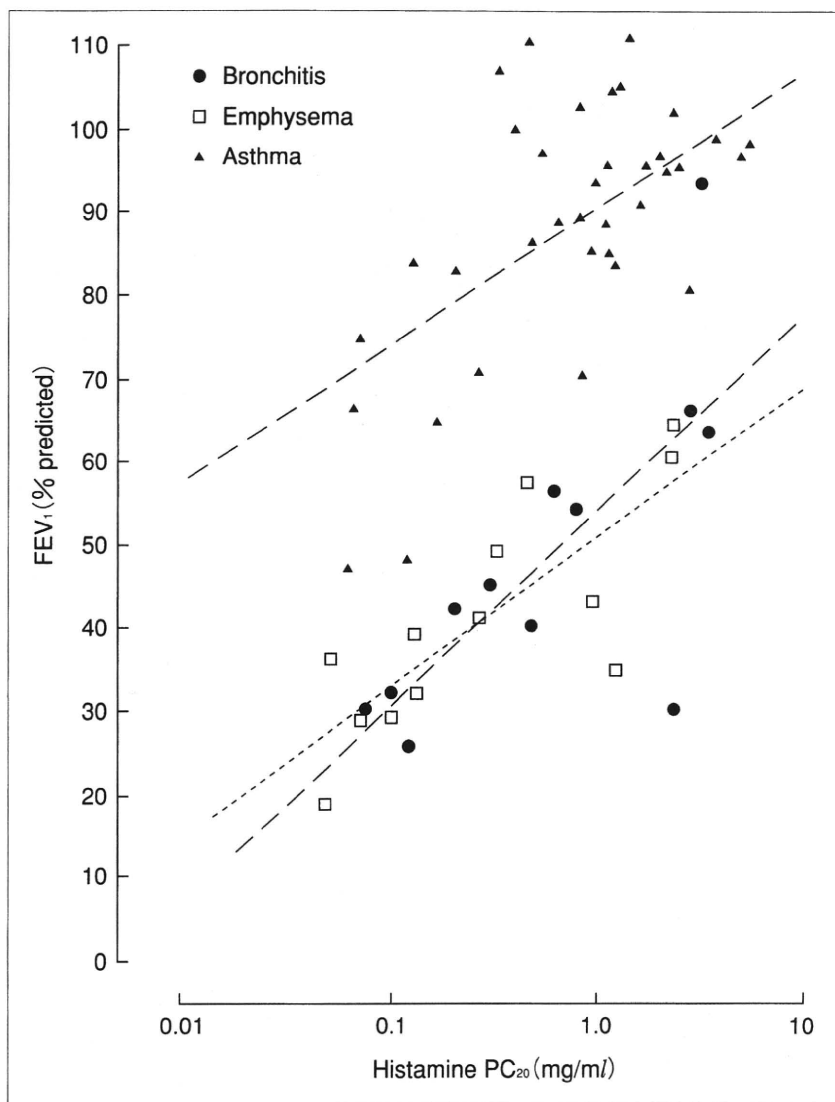


図10 COPDと喘息の気道過敏性

喘息(asthma)の気道過敏性は気道内径(%FEV<sub>1</sub>)が正常でも存在するが、COPD(bronchitis, emphysema)の気道過敏性は気道内径が正常域では消失すると考えられる。(文献<sup>12)</sup>より引用改変)

な効果を示す<sup>9)</sup>。

抗コリン薬はアセチルコリンによる気道収縮に特異的に拮抗し、 $\beta_2$ 刺激薬はあらゆる気道収縮物質に対して機能的に拮抗する。つまり、COPDにおける可逆的な部分というものは迷走神経から出るアセチルコリンによるもののみであり、喘息の場合にはこれに加えて好酸球あるいは肥満細胞から出るロイコトリエンやトロンボキサン、ヒスタミンといった多彩なメディエーターが関与していることを示していると考えられる。

### 障害部位

Reid Indexに示されるように、COPDの中枢気道での粘膜下線の過形成はあるものの、COPDの閉塞性障害の主たる病変は末梢気道傷害から肺胞破壊である(図8)<sup>10)</sup>。一方、最近の病理学的検討で、気管支喘息に関しても中枢気道のみならず、2mm以下の細気管支領域にも好酸球あるいはリンパ球の浸潤があり、さらにはそれに加えて肺胞実質のほうにも炎症細胞の浸潤があるということが報告はされた(図9)<sup>11)</sup>。しかし、気管支喘息では肺胞の破壊はCOPDの合併でもない



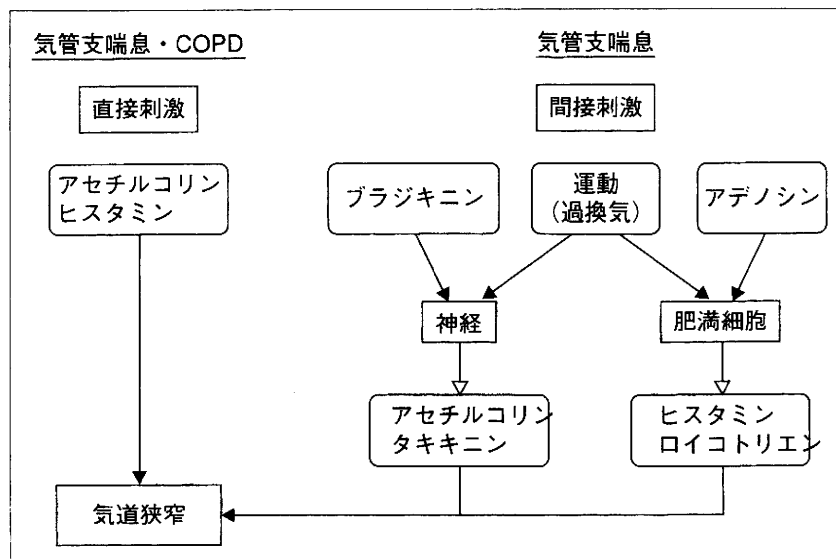


図11 直接(気管支平滑筋を直接刺激する)気道過敏性と間接(炎症細胞や神経を介した)気道過敏性

間接刺激に対する気道過敏性は喘息のみで認められる。

表 1 喘息とCOPDとの病態の相違点

1. 浸潤炎症細胞	COPD：好中球，マクロファージ，CD8陽性リンパ球が主体 喘息：好酸球，肥満細胞，CD4陽性リンパ球が主体
2. メディエーターの産生・代謝様式	COPD：NOのONOOへの変換による呼気含量の低下，SPの産生亢進。 喘息：呼気NO含量の上昇，上皮傷害によるSPの分解能低下。
3. 可逆性気道狭窄に関与するメディエーター	COPD：アセチルコリンが唯一の可逆性コンポーネント 喘息：ロイコトリエン，ヒスタミンなどの多彩なメディエーターによる気道狭窄
4. 障害の部位(首座)	COPD：気道壁の炎症・線維化と肺胞壁の破壊 喘息：気道全般にわたる炎症はあるが肺胞壁の破壊はない
5. 気道過敏性亢進の様式	COPD：閉塞性障害に二次的に発生した過敏性亢進 喘息：閉塞性障害が消失しても過敏性は存在する。間接刺激に対する過敏性もあり

限り起こらない。つまり，肺胞破壊があるかどうか，両疾患で明らかに違う。

### 気道過敏性亢進の様式

気道過敏性亢進は喘息患者だけでなくCOPD患者でも認められるが，その様式は両疾患で異なる。喘息患者もCOPD患者も気道過敏性は，気道内径によって規定される。つまり，ベースの閉塞性障害が強ければ気道過敏性は亢進する。しかし，気道過敏性の程度と閉塞性障害の程度の

関係をプロットすると，図10に示すように，喘息患者の気道過敏性の程度はCOPDを遙かに凌駕する(図10)<sup>12)</sup>。喘息では，気道内径が正常であっても気道過敏性亢進は存在する(図10)<sup>12)</sup>。

次に，喘息の気道過敏性は図11に示した種々の刺激，たとえばブラジキニン吸入<sup>13)</sup>や運動・過換気<sup>14)</sup>に対して認められるのに比べ，COPD患者の気道過敏性亢進は，気道平滑筋に直接作用する薬剤(ヒスタミン，アセチルコリン)に対してのみ認められる点である。これは，喘息での気

道過敏性亢進に、気道を取り巻く自律神経や炎症細胞などの反応性亢進が関与していることを強く示唆する。

### おわりに

以上、気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease ; COPD)の病態の類似点と相違点のいくつかについて述べた。まとめを表1に示すが、両疾患は明らかに異なるが、どちらも罹患率が高いことから、合併例もあることは念頭に置くべきである<sup>16)</sup>。つまり、明らかな喘息患者が喫煙によって高齢になるに従いCOPDを併発したり、逆にCOPD患者がなんらかの原因で喘息を併発する場合である。治療に反応性の乏しい場合には本稿で述べた炎症や、障害部位の違いからもう一方の疾患の治療も一考すれば治療効果改善につながると思われる。さらに、難治性喘息(ステロイド抵抗性の喘息)の場合には上述した気道での酸化・窒素化ストレスがCOPD様に亢進している点も興味深い点である<sup>17)</sup>。

### 文 献

- 1) Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, et al. Asthma. *Lancet* 2002 ; 360 : 1313.
- 2) Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 183.
- 3) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, et al. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate : Correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 84.
- 4) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart Lung and Blood Institute, updated 2009. Available from : URL : <http://www.goldcopd.org/>.
- 5) Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004 ; 56 : 515.
- 6) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in Airway Inflammation in Patients with Fixed Airflow Obstruction Due to Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 418.
- 7) Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 613.
- 8) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 701.
- 9) Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002 ; 122 : 47.
- 10) Barnes PJ. Small airways in COPD. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2635.
- 11) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 44.
- 12) Cockcroft DW. Airway responsiveness. In : Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, et al, editors. *Asthma*. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers ; 1997. p. 1253.
- 13) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component : role of airway inflammation and caliber. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 248.
- 14) Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, et al. Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 1992 ; 340 : 1248.
- 15) Ichinose M, Miura M, Yamauchi H, et al. A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 936.
- 16) 赤松啓一郎, 一ノ瀬正和. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の気管支喘息合併症例を見逃さないように. *Medical Practice* 2006 ; 23 : 1078.
- 17) Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, et al. Nitrate stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 355.

# 呼気NO（一酸化窒素） 測定ハンドブック

— 喘息診断の新しいツール —

厚生労働科学研究費補助金

免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業による

# 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、臨床的には繰り返し起こる咳、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。

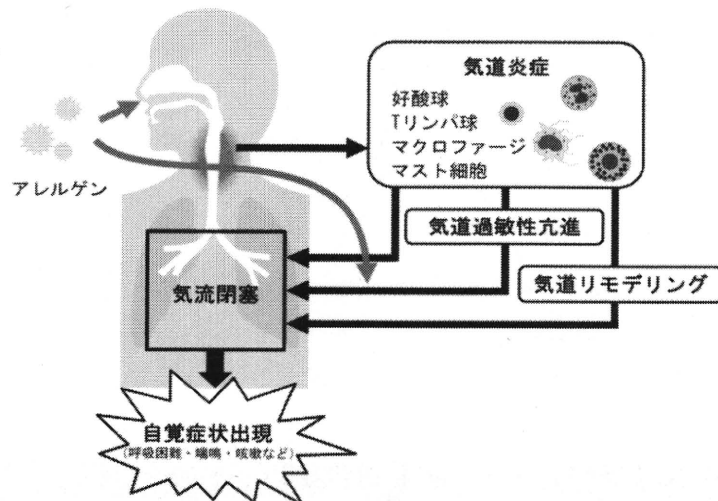
【出典】社団法人日本アレルギー学会 喘息予防・管理ガイドライン2009

## 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、喀痰や気管支肺胞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