

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—

## 呼吸抵抗およびリアクタンスとの関連, Alveolar NO 測定の意義

(治療による変化, 肺癌患者への応用)

研究分担者 白井敏博 (静岡県立総合病院呼吸器内科)

**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、オフライン法による FeNO 値と MostGraph を用いた呼吸抵抗およびリアクタンスとの関連、オンライン法を用いて気管支喘息管理上重要な末梢気道の好酸球性炎症評価に有用とされる Alveolar NO を測定して治療による変化について検討し、また、この Alveolar NO 測定を肺癌患者に応用したパイロットスタディも行った。1)呼吸抵抗およびリアクタンスとの関連 オフライン法による FeNO 値と呼吸抵抗およびリアクタンスの各パラメーターとの相関は認められなかった。2) Alveolar NO の治療による変化 プランルカスト追加後 3 例においてトータルコントロールが得られ、全体でも Alveolar NO 値は有意に改善したが、FeNO 値, Bronchial NO flux 値は不変であった。3) Alveolar NO 測定の肺癌患者への応用 腺癌 6 例, 扁平上皮癌 1 例, 小細胞癌 3 例について測定したところ、FeNO 高値 (40 ppb 以上) は 2 例のみであった。平均 Alveolar NO 値は 6.5 ppb, Bronchial NO flux 値は 1.1 nl/s であり、自験または文献報告の正常値に比し、Alveolar NO の高値が際立っていた。

### 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が、現時点では報告が乏しく、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、本研究班では平成 20 年度に気管支喘息患者においてオフライン法による FeNO 測定の方法論の再検討、喘息診断のカットオフ、気道過敏性との比較を行い、平成 21 年度は、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、方法論の安定性と診断上注意すべき点について提示した。本年度当施設では、オフライン法による FeNO 値と MostGraph を用いた呼吸抵抗およびリアクタンスとの関連、オンライン法を用いて気管支喘息管理上重要な末梢気道の好酸球性炎症評価に有用とされる Alveolar NO を測定して治療による変化について検討し、また、この Alveolar NO 測定を肺癌患者に応用したパイロットスタディも行った。

## B. 方法

- 1) 呼吸抵抗およびリアクタンスとの関連 46 例の成人喘息患者を対象として、オフライン法による FeNO 値と呼吸抵抗およびリアクタンスとの関連について検討した。
- 2) Alveolar NO の治療による変化 吸入ステロイドのみではトータルコントロールの得られない成人喘息患者 21 例を対象に、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬プラナルカストの追加投与前後の Alveolar NO 値の推移について検討した。
- 3) Alveolar NO 測定の肺癌患者への応用 肺癌患者 10 例を対象に Alveolar NO を測定するパイロットスタディを行った。

なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守して施行された。

## C. 結果

- 1) 呼吸抵抗およびリアクタンスとの関連 オフライン法による FeNO 値と呼吸抵抗およびリ

アクタンスの各パラメーターとの相関は認められなかった。

- 2) Alveolar NO の治療による変化 プラナルカスト追加後 3 例においてトータルコントロールが得られ、全体でも Alveolar NO 値は有意に改善したが、FeNO 値、Bronchial NO flux 値は不変であった。
- 3) Alveolar NO 測定の肺癌患者への応用 肺癌 6 例、扁平上皮癌 1 例、小細胞癌 3 例について測定したところ、FeNO 高値 (40 ppb 以上) は 2 例のみであった。平均 Alveolar NO 値は 6.5 ppb、Bronchial NO flux 値は 1.1 nl/s であり、自験または文献報告の正常値に比し、Alveolar NO の高値が際立っていた。

## D. 考察

(1) については、呼吸抵抗測定装置 MostGraph を用いて測定される呼吸抵抗およびリアクタンスの各パラメーターは好酸球性気道炎症とは関連しないことが示唆された。肺機能、特に FEV1 とは負の相関があることが判明した。

(2) については、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬の末梢気道炎症に対する効果が示唆された。

(3) 肺癌における FeNO および Alveolar NO 測定の意義は明らかでないが、今日の肺癌治療において重要とされる上皮成長因子受容体の異常は肺癌のみならず喘息においても関連するという報告がある。今後の検討課題と考えられた。

## E. 結論

強制オシレーション法で測定される呼吸抵抗およびリアクタンスと呼気 NO は直接的な相関はなく、相補的に利用すべきと考えられた。

Alveolar NO は喘息末梢気道の炎症を評価する一法であることが判明した。肺癌における意義は、多数の症例による研究が必要となろう。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1・論文発表

Shirai T, et al. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD. *Allergol Int* 2010 Mar; 59(1):75-82.

白井敏博, 美甘真史, 森和貴, 池田政輝, 宍戸雄一郎, 秋田剛史, 森田悟, 朝田和博, 須田隆文, 千田金吾 軽・中等症持続型喘息におけるサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)の有用性 単一デバイスによる相乗作用 アレルギー・免疫(1344-6932)17巻4号 Page648-652 (2010.3.15)

Shirai T, et al. Elevated alveolar nitric oxide concentration after environmental challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* 2010 May; 15(4):721-2.

Suda T, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, Imokawa S, Yasuda K, Hashizume H, Yokomura K, Toyoshima M, Koshimizu N, Suganuma H, Shirai T, Hashimoto D, Inui N, Colby TV, Chida K. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med* 2010 Oct;

104(10):1527-34.

### 2・学会発表

Shirai T, Yasueda H, Saito A, Akiyama K, Tsuchiya T, Suda T, Chida K: Effect of exposure and sensitization to indoor allergens on asthma control level. *American Thoracic Society*. 2010.5.14-19, New Orleans.

Shirai T, Yasueda H, Saito A, Akiyama K, Tsuchiya T, Suda T, Chida K: Effect of exposure and sensitization to indoor allergens on asthma control level. 第50回日本呼吸器学会学術講演会.(2010.4月京都)

白井敏博, 美甘真史, 森和貴, 池田政輝, 宍戸雄一郎, 秋田剛史, 森田悟, 朝田和博, 須田隆文, 千田金吾: 呼気NO測定によりアトピー咳嗽と咳喘息の鑑別は可能か? 第50回日本呼吸器学会学術講演会.(2010.4月京都)

白井敏博, 小川喜子, 美甘真史, 森和貴, 宍戸雄一郎, 秋田剛史, 森田悟, 朝田和博, 藤井雅人, 須田隆文, 千田金吾: 難治性喘息におけるフォルモテロール/ブデゾニド配合剤(FBC)の有用性. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会.(2010.11月東京)

白井敏博, 安枝浩, 斎藤朋美, 谷口正美, 秋山一男, 土屋智義, 須田隆文, 千田金吾: 成人喘息患者のコントロールレベルにおよぼすペット飼育の影響: 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会.(2010.11月東京)

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-

## 専門施設およびかかりつけ医での遠隔地測定、携帯型測定器との比較

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)

研究協力者 秋山一男 釣木澤尚実 押方智也子 東憲孝 谷口正実 前田裕二 大友守 関谷潔史

福富友馬 谷本英則 三井千尋 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター)

池原邦彦 (池原内科クリニック) 西川正憲 草野暢子 (藤沢市民病院)

飛鳥井洋子 (あすかいクリニック)

**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、平成20年度には SIEVERS Bag collection kit の妥当性、遠隔地測定における条件設定、気道過敏性との関連について調査し、1) ばらつき補正のため SIEVERS キットはキットごとの調査が必要、2) 気管支喘息診断のカットオフ値設定 (非喫煙者群において、AUC=0.83、30 ppb) 3) 遠隔地測定の実際の条件設定 (4℃で保管すると 48 時間後まで安定)、4) 気道過敏性との比較 (eNO 高値群 (n=92) では eNO と PC<sub>20</sub> が相関し、PC<sub>20</sub> と呼吸機能は相関しない一方、eNO 正常群 (n=100) では PC<sub>20</sub> と eNO は相関せず、呼吸機能の指標と相関) と報告し、平成 21 年度は 1) 治療経過における FeNO の変化: 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 2) 気道過敏性の治療による変化と FeNO が相関: FeNO の変化は気道過敏性の変化と相関する。3) 方法論の安定性と診断上注意すべき点: 1 万人を超える被験者において、ほとんどの症例で侵襲なく回収できた。平成 15-18 年の NO<sub>30</sub>ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例のうち、大多数が喘息である、と報告した。これらにより安全性、耐久性、治療応用上 ICS 治療導入の妥当性が示された。これらを踏まえ、本年度は遠隔地測定を地域の中核施設とかかりつけ内科診療の現場双方で施行し、検証した。また、普及が注目される携帯型測定器について互換性を検討した。遠隔地測定は専門施設でもかかりつけ医でも同様の測定値を検出し、院内測定と同等であった。また、携帯型測定器の測定値とは有意な相関を認めたが、測定絶対値に若干の違いがあり互換式が必要と考えられた。

## 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。当施設では、オフライン法のうち、商業販売されている SIEVERS Bag collection kit の妥当性、遠隔地測定における条件設定、気道過敏性との関連について調査してきたが、本年度は実際の遠隔地測定、および今後普及が見込まれる携帯型測定器との比較を検証する。

## B. 方法

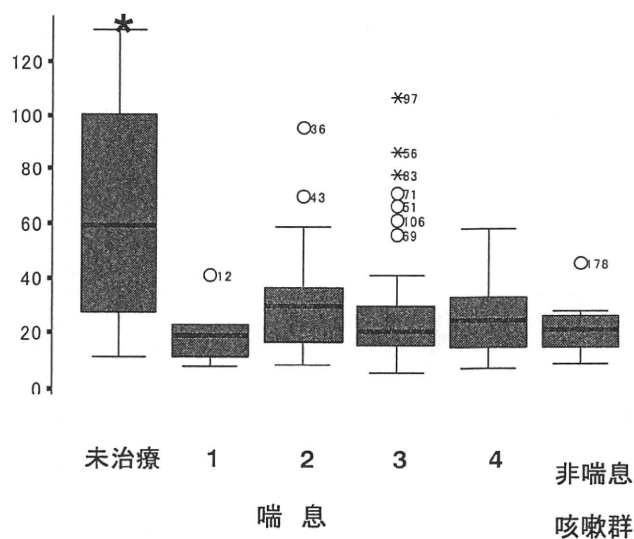
以下の3検討を行った。

- 1) 専門施設における遠隔地測定: 基幹施設である藤沢市民病院の専門外来において呼気回収、搬送し FeNO 測定を行い、施設内測定と比較する。
- 2) かかりつけ医における遠隔地測定: かかりつけ医の一般内科外来において呼気回収、搬送し FeNO 測定を行い、施設内測定と比較する。

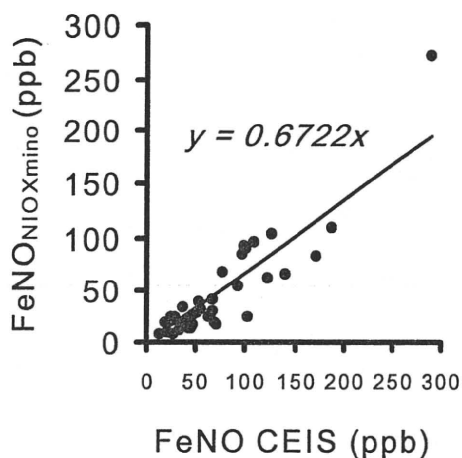
3) ポータブル NO 測定器とオフライン法の比較: ポータブル NO 測定器 (NIOXmino) とオフライン 2 法について 39 症例で同時測定し比較。

## C. 結果

- 1) 専門施設における遠隔地測定: 全例吸入ステロイドで安定した状況で測定。FeNO は  $(43.7 \pm 5.58 \text{ppb}$ 、平均  $\pm$  SEM) であり、呼吸機能の各指標、IgE とは相関せず、STEP 別でも有意な差はなかったが、末梢血好酸球とは有意に相関した ( $r=0.351$ ,  $p=0.049$ )。この傾向は相模原病院の既報告と一致した傾向であり、また同様の症例群と比較したがほぼ同一の結果であった (相模原  $46.8 \pm 3.20 \text{ppb}$ ,  $p=0.681$ )。
- 2) かかりつけ医における遠隔地測定: かかりつけ医 (池原内科、あすかい内科) の一般内科外来において 250 例を調査、未治療喘息は治療中喘息、慢性咳嗽群と比較し有意に高値であり、同様の傾向であった。うち、あすかい内科では診断が明確な 181 例を解析した。FeNO は喘息未治療群 ( $63.9 \pm 13.2 \text{ppb}$ 、平均  $\pm$  SEM) は治療中 ( $26.3 \pm 1.32$ )、喘息以外の慢性咳嗽群 ( $22.3 \pm 3.25$ ) と比較し有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。この結果は相模原病院の既報告とほぼ一致していた。



3) ポータブル NO 測定器とオフライン法の比較: ポータブル NO 測定器 (NIOXmino) とオフライン 2 法について 39 症例で同時測定し比較、NIOXmino による FeNO 測定値 ( $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}}$ ) は、オフライン法 2 法それぞれと強い正の相関を認めた ( $\text{FeNO}_{\text{SIEVERS}}$  vs  $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}}$ ,  $r=0.935$ ,  $p<0.001$ ,  $\text{FeNO}_{\text{CEIS}}$  vs  $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}}$ ,  $r=0.908$ ,  $p<0.001$ ,  $\text{FeNO}_{\text{SIEVERS}}$  vs  $\text{FeNO}_{\text{CEIS}}$ ,  $r=0.976$ ,  $p<0.001$ )。ただし、 $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}}$  はオフライン 2 法に比較し有意に低値であった ( $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}} = 0.672x\text{FeNO}_{\text{CEIS}}$ ,  $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}} = 0.848x\text{FeNO}_{\text{SIEVERS}}$ )。NIOXmino は CEIS 法の 70%、SIEVERS 法の 85% の値となり、既報告と一致した。



#### D. 考察

地域の専門施設であっても、かかりつけ一般内科診療医であっても同様の結果であり、またその結果は院内で測定したものと同程度同傾向であった。本研究班で提唱した診療現場で呼気回収、袋の呼気を冷蔵搬送、基幹施設で測定する、という方法論は臨床現場でも十分実用可能と考えられた。携帯型測定器の数値とは互換性を持つが、測定値については若干の違いがあり、報告の蓄積により本邦におけるコンセンサスが得られる必要があると考えられた。

#### E. 結論

オフライン法は専門施設、かかりつけ医双方で院内

で測定した場合と同様の傾向を認め、遠隔地で回収、拠点施設で測定をおこなう方法は十分臨床応用可能であった。また、ポータブル測定器は予測より低値になる可能性があり、正常値の調査が必要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1・論文発表

押方智也子, 粒来崇博ほか 呼気一酸化窒素濃度の気管支喘息診断カットオフ値への喫煙およびアトピー素因の影響 日本呼吸器学会雑誌 48 巻 7 号 539-540, 2010.

粒来崇博ほか 成人気管支喘息患者に置ける簡便な呼気中一酸化窒素濃度測定法—オフライン法 2 法と NIOXmino の比較— アレルギー 59(8):956-64, 2010.  
Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K, Ichinose M. Reference Ranges for Exhaled Nitric Oxide Fraction in Healthy Japanese Adult Population. Allergol Int. 2010 Aug 25;59(4) (in press).

##### 2・学会発表

Takahiro Tsuburai, et, al. The difference of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) levels measured by off-line methods or NIOXmino in adult Japanese asthmatics

The 6th international conference on the biology,

chemistry, and therapeutic applications of Nitric oxide

粒来崇博他 成人気管支喘息患者における FeNO 測定法—オフライン 2 法と NIOXmino の比較 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会

粒来崇博他 呼気中一酸化窒素 (FeNO) offline 法の安全性、耐久性 第 20 回国際喘息学会日本、北アジア部会

飛鳥井洋子、粒来崇博 他 オフライン法を用いた呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定の臨床応用—かかりつけ医における喘息診療と FeNO 測定 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 H22.11.25-27 東京

草野暢子、粒来崇博 他 オフライン法を用いた呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定の臨床応用—基幹病院における喘息診療と FeNO 測定 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 H22.11.25-27 東京

粒来崇博 他 当院におけるモストグラフを用いた IOS と呼吸機能、FENO の比較 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 H22.11.25-27 東京

粒来崇博ほか 長時間作用型  $\beta$  刺激薬 (LABA) が及ぼす喘息治療経過中の FeNO と気道過敏性の変化への影響

第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会  
H22.11.25-27 東京

### 3. 総説、学術講演など

粒来崇博 呼気 NO などバイオマーカーについて 第 4 回相模原アレルギーセミナー H22.8

粒来崇博ほか 喘息治療経過中の FeNO と気道過敏性の変化と長時間作用型  $\beta$  刺激薬 (LABA) の影響 第 31 回吸入療法研究会 H22.7

粒来崇博 気道過敏性と末梢気道病変 The 18th symposium of asthma in Tokyo H22.12

粒来崇博 秋山一男 III 成人気管支喘息の病理像 アレルギー/免疫 17(5)780-787

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wadsworth SJ, Atsuta R, et al.	IL-13 and Th2 cytokine exposure triggers matrix metalloproteinase 7-mediated Fas ligand cleavage from bronchial epithelial cells.	J Allergy Clin Immunol.	126(2)	366-374	2010
Ichimonji I, Ishizuka T, et al.	Extracellular acidification stimulates IL-6 production and Ca <sup>2+</sup> mobilization through proton-sensing OGR1 receptors in human airway smooth muscle cells.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	299	L567-577	2010
Aoki H, Ishizuka T, et al.	Protective effect of resolvin E1 on the development of asthmatic airway inflammation.	Biochem Biophys Res Commun	400	128-133	2010
Matsuzaki S, Ishizuka T, et al.	Lysophosphatidic acid inhibits CC chemokine ligand 5/RANTES production by blocking IRF-1-mediated gene transcription in human bronchial epithelial cells.	J Immunol	185	4863-4872	2010
斎藤純平, 佐藤俊, 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(1)	17-22	2010
佐藤俊, 斎藤純平 他	線毛の超微構造異常を確認しえたimmotile cilia syndromeの1例.	Therapeutic Research	31(8)	1089-109	2010
Shirai T, et al.	Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD.	Allergol Int	59(1)	75-82	2010
白井敏博, 他	軽・中等症持続型喘息におけるサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)の有用性 単一デバイスによる相乗作用	アレルギー・免疫	17(4)	648-652	2010



Shirai T, et al.	Elevated alveolar nitric oxide concentration after environmental challenge in hypersensitivity pneumonitis.	Respirology	15(4)	721-2	2010
Suda T, Shirai T, et al.	Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD).	Respir Med	104(10)	1527-34.	2010
押方智也子, 粒来崇博ほか	呼気一酸化窒素濃度の気管支喘息診断カットオフ値への喫煙およびアトピー素因の影響	日本呼吸器学会雑誌	48(7)	539-540	2010
粒来崇博ほか	成人気管支喘息患者に置ける簡便な呼気中一酸化窒素濃度測定法—オフライン法2法とNIOXminoの比較—	アレルギー	59(8)	956-64	2010

