

201023044B

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20～22年度 総合研究報告書

研究代表者 粒来 崇博

平成23(2011)年3月

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—

総合研究報告書

目次

I.	研究員名簿	-----	1
II.	総括研究報告		
	研究代表者 粒来 崇博	-----	3
III.	分担研究報告		
1.	CEIS 法の検討		
	佐藤 俊	-----	11
2.	EIA 検出における FeNO オフライン法の有用性		
	熱田 了	-----	17
3.	嗅覚障害自覚症例、難治性喘息症例、喘息有症率調査での検討		
	石塚 全	-----	22
4.	ACT との関連、COPD での解析、AlveolarNO の解析		
	白井 敏博	-----	28
5.	気道過敏性との比較、キットの耐久性、治療評価、搬送条件設定		
	粒来 崇博	-----	32
IV.	研究報告会発表資料	-----	39
V.	研究成果の刊行に関する一覧	-----	71

1. 研究者名簿

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門	⑤所属研究 機関における 職名
粒来 崇博	オフライン法の気管支喘息診断および経過観察における有用性、総括	横浜市立大学医学部 平成10年卒・ 医学博士・ 呼吸器・アレルギー内科	国立病院機構相模原病院 アレルギー科	医師
熱田 了	オフライン法の気管支喘息診断および経過観察における有用性、運動誘発性喘息における有用性、COPDとの鑑別	順天堂大学医学部・ 平成4年卒・医学博士・ 呼吸器内科学	順天堂大学医学部 呼吸器内科	准教授
石塚 全	オフライン法の気管支喘息診断および経過観察における有用性、難治性喘息における好中球除去療法における効果判定	群馬大学医学部、 昭和59年卒・医学博士・ 呼吸器・アレルギー内科	群馬大学医学系研究科 呼吸器・アレルギー内科	講師
斎藤 純平 (平成20年度)	オフライン法の気管支喘息診断および経過観察における有用性、方法論の妥当性、ACTとの比較	福島県立医科大学医学部・平成8年卒・医学博士・呼吸器内科学	福島県立医科大学医学部 呼吸器内科	助教
佐藤 俊 (平成21、22年度)	オフライン法の気管支喘息診断および経過観察における有用性、方法論の妥当性、ACTとの比較	福島県立医科大学医学部・平成13年卒・医学博士・呼吸器内科学	福島県立医科大学医学部 呼吸器内科	助教
白井 敏博	オフライン法の気管支喘息診断および経過観察における有用性、COPDとの鑑別、ACTとの比較	浜松医科大学医学部・ 昭和61年卒・医学博士・ 呼吸器・アレルギー内科	静岡県立総合病院 呼吸器科	呼吸器科医長

研究協力者

久田剛志
松崎晋一
青木悠
矢富正清
上出庸介

群馬大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー内科
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学

福原敦朗
佐藤康子
二階堂雄文
猪腰弥生
齋藤香恵
福原奈緒子
石井妙
王新涛
谷野功典
棟方充
佐久間文隆

福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
福島県立医科大学医学部呼吸器内科
さくま内科クリニック

飛鳥井洋子
池原邦彦
西川正憲
草野暢子
秋山一男
釣木澤尚実
押方智也子
小野恵美子
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
龍野清香
三井千尋

あすかいクリニック
池原内科クリニック
藤沢市民病院
藤沢市民病院
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター
国立病院機構相模原病院臨床研究センター

II. 総括研究報告 (研究代表者)

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)

斎藤純平(福島県立医科大学医学部呼吸器内科助教:平成 20 年度)

佐藤 俊(福島県立医科大学医学部呼吸器内科助教:平成 21、22 年度)

白井 敏博(静岡県立総合病院呼吸器科 医長)

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、SIEVERS 法、および CEIS 法の 2 法は FeNO 評価法として、安定して評価可能であること、気道過敏性を予測しうること、運動誘発性喘息の検出に有用であること、COPD の解析に有用であること、白血球除去療法の効果判定に有用であることを見出した。

さらに、適切な遠隔地での測定法の条件設定を見出し、かかりつけ診療医と協力し 892 症例を抽出、適切な測定値を得ることができることを示した。

こうした我々の検討により、オフライン法を用いてかかりつけ診療医で測定が可能であること、FeNO 測定の気管支喘息評価の妥当性、臨床上の問題について適切な評価を得ることができることを明確に示すことができた。以上より、オフラインキットの妥当性、有用性が明確になり、かかりつけ医での測定による臨床応用は十分実現可能なものであるとの結論を得た。

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する。

B. 方法

研究の主目的は、多施設における気管支喘息の呼吸機能と NO との関連、遠隔地における測定の実際の二点である。

測定方法はすでに確立されている SIEVERS bag collection kit を用いたオフライン法(SIVERS 法)と、本邦で開発され応用が期待されているオフライン法(環境情報科学センター開発の CEIS 法)の二法を用いる。まず初年度、次年度に気管支喘息患者の診断における有用性を検討するため、NO の測定値を盲検として専門医による気管支喘息診断を行い、呼吸機能、好酸球(末梢血、喀痰)、気道過敏性と比較しつつ共通したカットオフ値を設定し、治療中の気管支喘息患者において臨床的重症度、発作の頻度と NO の比較を行う(熱田、石塚、斉藤、白井、粒来)。また、実際に臨床応用した際に問題となると考えられる点において各分担研究者で検証するため、以下の 7 検討を中心に行った。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(斉藤、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、斉藤)。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、斉藤)。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。

上記の検討を踏まえ、第三年度は班員の各施設周辺(福島県、群馬県、東京都、神奈川県、静岡県)の各都県を網羅できる)のプライマリーケア医を含む協力施設の外来で気管支喘息をうたがわれる症例の NO 測定を行い、遠隔地における測定を実際に行い、臨床現場での応用の可能性についての検証を行う。

(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) 方法論の妥当性について:

現在日本で応用されているオフライン法のうち、SIEVERS 社より販売されている Bag collection kit をもちいた方法論(SIEVERS 法)について検討した。オンライン法に比較し 70%程度の濃度になるが、正の相関をし、安定して測定できること、また、低流量で回収した際にはキットにより多少のばらつきがあり、それぞれのキットでの調整が必要であることを報告した(粒来ら 2008 日呼会誌)。また、オンライン法と同じ条件で回収できるキットを環境情報科学センターと共同で開発し(CEIS 法)、測定値はオンライン法と一致すること、測定のばらつきも許容範囲内で実用に支障ないことを証明した。また、より患者負担を軽減させる方法として、WashOut を10秒から5秒まで短縮しても差し支えないことを示し、より低肺機能症例でも可能と考えられた(福島医大)。

耐久性、安全性について SIEVERS 法、CEIS 法について1万例以上の症例を調査、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、その改良により更なるコストダウンが可能と考えられた。

施設間の誤差を調査する目的で、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 $r=0.850$ 、(CEIS 法での測定値) = $1.240 \times$ (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 $r=0.927$ 、(オンライン法での測定値) = $1.694 \times$ (SIEVERS 法での測定値) - 6.437 という関係であり、相模原病院の既報告と一致し汎用性が高いことをしめした。

診断における有用性を調査する目的、喘息判定におけるカットオフを調査した。74 例の調査により、SIEVERS 法では、30ppb(感度 78%、特異度 74%)が喘息検出のよいカットオフであることを証明した(押方、粒来ら 2008 日呼会誌)。その傾向は他施設での検証でもほぼ同様であった。また、CEIS 法では、カットオフは 35ppb となり、他の施設での追試の結果も同様であった。

気管支喘息の中でも診断が難しい咳喘息において、慢性咳嗽の中からの FeNO を用いた診断について、オンライン法で検証したところ、慢性咳嗽患者 71 例中、喘息検出のカットオフは 38.8ppb、感度 79.2%、特異度 91.3%であった(佐藤 Res Med 2008)。オフライン2法による追試の結果でも同様の検出力があると考えられ、カットオフは SIEVERS 法で 30ppb (n=500, 感度 82%、特異度 78%)、CEIS 法で

38ppb (n=74, 感度 81%、特異度 80%)と考えられた。

FeNO を用いた喘息診断の誤診の可能性を調査する目的で、平成 15-18 年の NO30ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例を調査した。対象のうち、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、COPD33 例、心因性咳嗽 7 名、50ppb 以上ではアトピー咳嗽 4 名、COPD4 名、副鼻腔炎 3 名で大多数が喘息で、喘息以外においても吸入ステロイドが治療薬剤となる疾患が主であった。副鼻腔炎の関与について群馬大で 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有意に高値となった。しかしながら、相模原病院における検証で鼻腔内 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(粒来 アレルギー2009)。

さらに、気管支喘息治療経過中の FeNO を観察したが、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。(粒来 2009 アレルギー)また、文献的に NO に交絡すると報告されているアトピー素因、喫煙の影響については、非アトピー型喘息の現喫煙者において注意すべき、との結果を得た。(押方 2010 日呼会誌)

(2) 気道過敏性検査と FeNO の関連: 気管支喘息の鋭敏な指標として気道過敏性があるが、これとオフライン法 (SIEVERS 法、CEIS 法) の関連を評価した。Acetylcholine をもちいた気道過敏性評価 (PC_{20ACh}) とオフライン法を用いた FeNO 値は ICS 治療下であっても有意な負の相関をし (n=192, SIEVERS: r=-0.31, p<0.001, CEIS: r=-0.23, p=0.001)、治療

下の気道過敏性のある程度予測する可能性を示した(粒来ら、2008 Allergy International)。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気道過敏性を評価すると、前値で少なからず気道過敏性は残存しており、治療継続により改善していた。また、FeNO の変化は気道過敏性の変化と相関した (SIEVERS: r=-0.386, p=0.013, CEIS: r=-0.473, p=0.004) (粒来ら、2009 Allergy International)。

(3) 運動誘発性喘息について: 国内有数の陸上部である順天堂大学スポーツ健康学部陸上選手における EIA 罹患率を調査した。対象 128 例中 EIA は 30.5%であり、本邦における気管支喘息の罹患率に比し高値であった。自覚症状および呼吸機能検査のみで EIA と診断された症例は 20.3%であった。一方、FeNO 高値の自覚症状を有する呼吸機能・聴診所見正常な 15 例中の 13 例 (86.7%) は気道過敏性を有し、潜在性 EIA (10.2%) と考えられた。EIA での FeNO は 36.3ppb と非 EIA 群 (25.0ppb) に比し有意に高く、オフライン法での FeNO 測定は運動誘発性喘息のスクリーニングに有用と考えられた。

(4) COPD との鑑別における有用性: 喘息と鑑別が困難な COPD について、静岡県立総合病院でオンライン法を用いて調査した。COPD 症例 42 例中、FeNO 高値群 (57 ppb 以上) 12 例と低値群 (57 ppb 未満) 30 例に分類された。高値群は低値群と比較して、喘息既往や夜間症状の比率、末梢好酸球数などが有意に高値であった。また、高値群の 5 例 (42%) で吸入ステロイド投与後の FeNO の低下と症状の改善が確認された。COPD における FeNO 高値群では好酸球炎症を合併しており、吸入ステロイド反応性を示していると考えられた。また、COPD 患者の末梢血 Tc1 比率は FeNO 値と正の相関 (r = 0.50) を認めた(白井ら Allergy Intern 2010)。

(5) 喘息症状のスコア (Asthma Control Test (ACT)) との比較: 静岡県立総合病院で気管支喘息患者 105 例において調査した。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 (白井ら、AAAI 2008)。

(6) 好中球除去療法の応用と治療反応性判定における FeNO: 群馬大学で調査した。4 例ではあるが、高用量 LCAP 施行前後で、喘息の改善に伴い FeNO の低下が観察された。

(7) バッグ運搬時の時間、気温、振動などによる影響について: 室温において車内、室内かかわらず 24 時間は安定していること、4°C 下では 7 日間安定していることを見出した。そのため、運搬はクーラーボックスなどを用いた冷却下で行うこととした。パイロット的に 170 例で遠隔測定および運搬を行った結果では、バックの破損や運送の不備等なく安定して測定できると考えられた。

(8) 遠隔地における FeNO 測定: 関連 11 施設より合計 892 症例を集積、解析した。気管支喘息の未治療では非喘息に比較し有意に高値であり、治療が導入された群では有意に低下していた。これらの傾向は院内で測定したものと同様であった。判定は NO を盲検とした状態での専門医による診断である。FeNO を診断に利用した場合の有用性については

遠隔地測定では行い得なかった。

D. 考察

(1) により、オフライン法のキットの妥当性、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 1,000 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から、搬送等の費用削減が大幅に可能である。また、研究施設間の傾向に差がなかったことは、オフライン法の汎用性が高いことを示している。これらの成果により、高価な機械の設置が困難なかかりつけ診療医の臨床現場における現実的な測定条件が明確になった。

(2) の検討で、気道過敏性の予測、および治療による気道過敏性の改善程度の予測に FeNO が有用であることが示された。気道過敏性検査は発作の危険性を端的に評価し、精度の高い評価法であるが、手間と侵襲から専門施設でしかできなかった。気道過敏性の評価が簡便な検査である FeNO である程度評価できること、繰り返し測定による変化を見ることでより正確に気道過敏性の状況を予測しうることが示された。

(3) の検討で、トップアスリートにおける運動誘発喘息の検出における有用性が示された。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。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。しかしながら、そうした対象すべて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。本研究における対象は国体選手と同等レベルであるため、院内での運動負荷レベルでは診断は不可能であった。グラウンドでの検体回収ができるオフライン法を応用することではじめて評価が可能であった。

(4)の検討で、COPD症例における喘息因子の検出が可能であることが示された。当初は鑑別における有用性を検証する目的であったが、もともと鑑別が難しい疾患であり、FeNO高値症例では吸入ステロイド反応が良好である今回の結果は、両者のoverlap症例が少なくないことを示している。そうした吸入ステロイドが有効な症例を検出できる可能性を示唆した。2009ごろよりCOPDにおいて吸入ステロイドと気管支拡張剤の合剤が治療薬として有効である世界的コンセンサスが得られてきた現状があり、本研究は重要な示唆を持つ。

(5)の検討で、臨床症状評価との比較が示された。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、治療評価上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、客観的指標である呼吸機能、FeNOは併用することが有用と考えられた。これは、可能な検査が限られ、症状と理学所見に頼らざるを得ないプライマリーケア医の喘息診療にとって有用な情報である。

(6)の検討で、LCAPの治療効果をFeNOで判定しえた。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が減少するという事は、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。

(7)の検討で、遠隔地測定に際しての必要条件が提示された。回収呼吸が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。実際に搬送を行い大量測定したのは当研究班がはじめてであり、こうした結果は今後のオフライン法の汎用性を評価するのに需要である。

(8)の検討が本研究班の最終目標であった。遠隔測定は想定どおりの結果であった。実際の運用上問題はなく、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、そのまま臨床的応用が可能であると考えられる。ただし、本研究班では現在のところ症例集積はこの規模が限界であり、診断の正確性を重視したため専門医を対象としたことから、実際に非専門医のプライマリーケア医に応用した際の有用性についてのデータは不足した。

これらの我々の検討により、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、気道過敏性と相関すること、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。これらの結果はこの研究班で採用している方法論が、プライマリーケアの現場での応用をする際に十分実現可能で妥当なものであることを示している。

E. 結論

研究班の目標としたものは、FeNOオフライン法の

遠隔地測定のための諸条件の設定、FeNO オフライン法の喘息診療における妥当性の確立、遠隔地におけるFeNOオフライン法測定の実地医療への応用、であった。諸条件としては、安価で標準的測定法と同条件である CEIS 法を用いること、4°C7日間冷蔵保管をすることで、大幅なコストダウンと汎用性の向上が可能であった。また、喘息診療における妥当性については、診断、慢性咳嗽診断、気道過敏性との関連、ACT との関連、COPD との鑑別、交絡因子の調査による判定精度の向上、治療経過における変化、FeNO 高値症例の中の非喘息の割合、安定性と安全性、といった分野において当研究班で検証、喘息診療においての妥当性をみいだした。これらの分野は呼吸器内科診療を全面的に網羅している。さらに、実地医療における FeNO 測定であるが、800 例を超えるにおいて測定が可能であり、また測定値は院内で回収する場合と同等であったことが証明された。研究班の主目的はほぼ達成されたものと考えらる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究分担者ごとに記載

III. 分担研究報告

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, 佐藤康子, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 福原奈緒子,
石井妙子, 王新涛, 谷野功典, 棟方充（福島県立医科大学医学部呼吸器内科）
佐久間文隆（さくま内科クリニック）

研究要旨 気管支喘息の簡便かつ鋭敏で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、日常診療に用いられつつある。FeNO 測定には Offline 法と Online 法があり、病診連携を絡めたプライマリーケア医による喘息診断・スクリーニングや疫学調査などに利用するには FeNO 測定器に直接呼気して測定する Online 法より専用のバック内に呼気を回収し、後でまとめて測定する Offline 法の方が汎用性が高く、安価に測定できるため有用性が高いと考えられる。当施設では新たに開発した Offline 法測定キット (CEIS 法) を用いて FeNO 値を測定し、平成 20 年度は① Online 法と Offline (CEIS) 法では同等の FeNO 値が得られる。② アレルギー性気道炎症スクリーニングのための cutoff 値は非喫煙群 38 ppb (感度 81.8%, 特異度 85.7%), 喫煙群 32.9 ppb (感度 66.7%, 特異度 80.3%) で、非喫煙群では既報告と同程度であった。喫煙群では非喫煙群と比べて若干精度は劣るが十分臨床応用が可能であることを報告した。平成 21 年度は、③ Offline 法の SIEVERS 法・CEIS 法いずれも Online 法の測定値と有意に相関しており、SIEVERS 法は Online 法と比較して測定値が有意に低値で、CEIS 法は有意に高値であった。また CEIS 法において、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。④ 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 (CEIS) 法による FeNO 測定値が有意に高値であった。⑤ 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るため、異なる機種間の測定値の解釈には変換式が必要であることを報告した。平成 22 年度は、⑥ 実際に遠隔地 (診療所) における Offline (CEIS) 法測定を行い、咳嗽を主訴に診療所を受診し最終的に喘息性疾患と診断された患者の FeNO 値は、非喘息性疾患と診断された患者の FeNO 値と比較して有意に高値であり、診断に有用であった。また同時に施行された Online 法 (NIOX-MINO[®]) による FeNO 測定結果と有意な強い相関関係を示し、遠隔地における呼気の回収・搬送・測定の過程を経ても安定した測定値が得られることがわかった。これら 3 年間の検討から Offline 法 (CEIS 法) は非侵襲的な気管支喘息の検査法として、Online 法と同様に有用性が高く、検査の安定性・簡便性などの面も含めかかりつけ医での臨床応用が充分可能であることが示された。

A. 研究目的

近年、気管支喘息の簡便かつ鋭敏で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、日常診療に用いられつつある。FeNO 測定には Offline 法と Online 法がある。病診連携を絡めたプライマリーケア医による喘息診断・スクリーニングや疫学調査などに利用するには、FeNO 測定器に直接呼気して測定する Online 法よりは、専用のバック内に呼気を回収し、後でまとめて測定する Offline 法は汎用性が高く、安価に測定できるため有用ではないかと考えられる。しかし、Offline 法に関する基礎データは不足している。またこれまで報告されて

いる Offline 法の FeNO 値は Online 法の FeNO 値と比べて整合性に乏しい。その理由の一つとして、Online 法と Offline 法の測定条件が異なる点が挙げられる。そこで、当施設では、新たに開発した Offline 法測定キットを用いて FeNO 値を測定する方法 (CEIS 法*) にて、平成 20 年度から 22 年度にかけて各種検討を行った。

*CEIS 法: 新たに開発した専用キットを用い、Online 法と同じ口腔内圧、呼出流速で、最初の 10 秒間の呼気 (死腔量 500ml) を避け、残りの 10~20 秒間の呼気を回収し FeNO 測定器にて測定。

B. 方法

(平成 20 年度)

1) Online 法と Offline 法 (CEIS 法) の整合性

20 人のボランティアを対象に Online 法にて 5 回, Offline (CEIS) 法にて 5 回測定.

2) アレルギー性気道炎症スクリーニングとしての

FeNO 値

274 人を対象に質問表によるアンケート調査, 採血, Offline (CEIS) 法による測定施行. 質問表と採血結果から反復喘鳴群, 非喘鳴アトピー群, 非喘鳴非アトピー群の 3 群に分類し各群の FeNO 値, 反復喘鳴を判別するための FeNO cutoff 値について検討.

(平成 21 年度)

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

20 人に Offline (SIEVERS 法・CEIS 法), Online 法 (NA623N[®]) で FeNO を測定. CEIS 法は死腔分の呼気を wash out (WO) 時間を 5・10 秒の 2 回に分け測定し, それぞれの測定法・測定キットによる違いの有無を検討.

4) 遷延性咳嗽の診断における Offline (CEIS) 法の有用性

遷延性咳嗽を主訴に受診した 18 人に対して Offline (CEIS) 法で FeNO を測定し, 最終診断と FeNO 値の関係について検討.

5) 携帯型 FeNO 測定器による測定値の検討

非喫煙者成人 100 人に対して Online 法据置型 FeNO 測定器 (NA623N[®]) と同携帯型 FeNO 測定器 (NIOX-MINO[®]) による測定を行い, 機種差を検討.

(平成 22 年度)

6) 診療所における Offline (CEIS) 法の有用性

診療所において咳嗽で受診した患者に対して, Offline 法 (CEIS 法), Online 法 (NIOX-MINO[®]) を施行. Offline (CEIS) 法妥当性, Offline (CEIS) 法と Online 法の相関, そして最終診断 (喘息性疾患と非喘息性疾患) と FeNO 値の関係を検討. FeNO 測定は呼気回収から原則 1 週間以内に福島県立医科大学まで 4℃ の条件下で搬送され施行された.

C. 結果

1) Online 法と Offline 法 (CEIS 法) との整合性

FeNO 平均値は Online 法 67.5 ± 3.86 ppb, Offline (CEIS) 法 68.1 ± 3.18 ppb であり, 両測定値間に有意差はなく ($p > 0.5$), 両測定法間には非常に強い相関を認めた ($r = 0.999$). 測定値の変動係数の平均は Online 法 7.24%, Offline (CEIS) 法 5.35% であり, Offline (CEIS) 法における変動幅が有意に小さかった ($p < 0.05$).

2) アレルギー性気道炎症スクリーニングとしての

FeNO 値

非喫煙群 (200 人), 喫煙群 (74 人) における 3 群間の検討では, 反復喘鳴群が他 2 群に比べ有意に FeNO が高値であった. また多変量ロジスティック回帰分析の結果, FeNO は喫煙やアトピーとは無関係に反復喘鳴を判別するよい指標であることが示された. 反復喘鳴をスクリーニングするための FeNO cutoff 値は, 非喫煙群 38 ppb (感度 81.8%、特異度 85.7%), 喫煙群 32.9 ppb (感度 66.7%、特異度 80.3%) であった.

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

20 人の FeNO の平均値は, それぞれ SIEVERS 法 21.3ppb, CEIS 法 (WO5 秒) 33.3ppb, CEIS 法 (WO10 秒) 33.8ppb, Online 法 28.2ppb 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. 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.

4) 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 人の最終診断は喘息性疾患群 11 人, 非喘息性疾患群 7 人であった. 喘息疾患群は非喘息疾患群と比較して FeNO 値が有意に高値であった (喘息性疾患群 59.1ppb, 非喘息性疾患群 17.1ppb).

5) 携帯型 FeNO 測定器による測定値の検討

NIOX-MINO[®]による FeNO 測定値は 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り、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。

6) 診療所における Offline (CEIS) 法の有用性

診療所を受診した 49 人について検討した。呼吸の回収から FeNO 測定までは平均 2.49 日 (0-9 日) であった。Offline (CEIS) 法の測定値については、1 回目と 2 回目の間に強い相関を認めた。また Offline (CEIS) 法の測定値を 1 回目と 2 回目の平均値とし、Online 法の測定値と比較すると両値は有意な正の相関を認めた。最終診断を喘息性疾患と非喘息性疾患に分けて、FeNO 値を比較したところ両測定法ともに、喘息性疾患が非喘息性疾患と比較して有意に高値を示した (Offline (CEIS) 法; 喘息性 96.4ppb, 非喘息性 48.2ppb, Online 法; 喘息性 57.4ppb, 非喘息性 27.1ppb)。

D. 考察

FeNO 測定は気管支喘息をはじめとしたアレルギー性気道炎症のスクリーニング検査として有用である。今回検討された Offline (CEIS) 法は Online 法との比較検討により強い相関を認め、さらに実際に遷延性咳嗽患者に対して行った測定では、喘息性疾患で有意に上昇しており Online 法と同様に実臨床での有用性が高いことが分かった。また、バックへの呼吸回収に際しての呼吸ウォッシュアウト時間についても当初設定されていた 10 秒間と今回検討された 5 秒間では測定値に有意差を認めず、5 秒間でも信頼性のある測定が可能であることが示された。その他の新規導入された携帯型 Online 法測定機 (NIOX-MINO[®]) と従来の据置型測定機 (NA623N[®]) についての検討では機種間の測定値は強い相関を認めたが、NIOX-MINO[®]による測定値の方が有意に低値であり、異なる機種間での測定値の比較検討には変換式が必要であった。Offline (CEIS) 法のかかりつけ医での応用

の可能性を検討するため、診療所で遷延性咳嗽を主訴に受診した患者に対して Offline (CEIS) 法による呼吸回収、搬送後大学病院で測定という流れで検討したところ、測定値自体の安定性、Online 法との相関、診断における有用性の面において従来の FeNO 測定法と遜色ない結果を得ることができた。

E. 結論

Offline (CEIS) 法による FeNO 測定はアレルギー性気道炎症の診断に有用であり、かかりつけ医での診療における簡便な指標として臨床応用可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Inoue K, Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Iwaki D, Fujita T, Kimura S, Munakata M. Plasma UGRP1 levels associate with promoter G-112A polymorphism and the severity of asthma. *Allergol Int.* 57: 1-20, 2008.
- 2) Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102: 1452-1459, 2008.
- 3) 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.
- 4) 斎藤純平, 福原敦朗, 佐藤康子, 佐藤俊, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 猪腰弥生, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼吸一酸化窒素濃度 (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.

5) 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 王新濤, 齋藤純平, 谷野功典, 石田卓, 田中学, 棟方充. 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): 1089-1091, 2010.

学会発表

1) 齋藤純平, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 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. 福島県立医科大学呼吸器内科. : 気管支喘息コントロールにおける呼気 NO (FeNO) の有用性. 第 48 回日本呼吸器学会総会. 神戸, 2008.4.

2) Junpei Saito, Yasuko Sato, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Atsuro Fukuhara, Taeko Ishii, Suguru Sato, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide as a marker of asthma control. European Respiratory Society 2008 Annual Congress. Berlin, Germany, 2008.9.

3) 齋藤純平, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 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, 齋藤純平, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 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, 齋藤純平, 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 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) Junpei Saito, Yasuko Sato, Takefumi Nikaido, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa,

Atsuro Fukuhara, Taeko Ishii, Suguru Sato, Xintao Wang, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata. 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) Suguru Sato, Junpei Saito, Atsuro Fukuhara, Yasuko Sato, Takefumi Nikaido, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Taeko Ishii, Xintao Wang, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata. 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) Atsuro Fukuhara, Junpei Saito, Yasuko Sato, Takefumi Nikaido, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Taeko Ishii, Suguru Sato, Xintao Wang, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata. Usefulness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for early diagnosis of asthma in patients with nonspecific respiratory symptoms. European Respiratory Society 2009 Annual Congress. Wien, Austria. 2009.9.

9) 齋藤純平, 福原敦朗, 佐藤康子, 佐藤俊, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 猪腰弥生, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009.10.

10) 齋藤純平. イブニングシンポジウム「重症気管支喘息への取り組み: 気管支喘息のバイオマーカー 呼気一酸化窒素を中心に」第 59 回日本アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009.10.

11) 佐藤俊, 齋藤純平, 福原敦朗, 仲川奈緒子, 石井妙子, 谷野功典, 棟方充. オマリズマブが著効した難治性好酸球性細気管支炎の 2 例. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009.10.

12) 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香

恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 齋藤純平, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 肺結核患者における血液中 Vitamin D 濃度の検討. 第 50 回日本呼吸器学会総会. 京都, 2010.4.

13) 佐藤俊, 福原敦朗, 齋藤純平, 棟方充. 教育コース 14(基礎・その他)ワークショップ 14-4 気管支喘息における呼気 NO と IOS の評価. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都, 2010.5.

14) Suguru Sato, Atsuro Fukuhara, Takefumi Nikaido, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Taeko Ishii, Xintao Wang, Junpei Saito, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata. The level of serum vitamin D is a good predictor of prolonged hospitalization in patients with tuberculosis. European Respiratory Society 2010 Annual Congress. Barcelona, Spain. 2010.9.

15) Atsuro Fukuhara, Suguru Sato, Junpei Saito, Yasuko Sato, Takefumi Nikaido, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Taeko Ishii, Xintao Wang, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata. Comparison of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels measurements between now portable analyzer and stationary analyzer. European Respiratory Society 2010 Annual Congress. Barcelona, Spain. 2010.9.

16) 福原敦朗, 谷野功典, 齋藤純平, 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 仲川奈緒子, 石井妙子, 棟方充. 喘息患者における呼気凝縮液 (EBC) 中各種成長因子の網羅的解析. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2010.11.

総説, 学術講演など

1) 齋藤純平, 棟方充: 気管支喘息診断と管理における呼気一酸化窒素測定の意義. 呼吸器科 11(5): 575-586, 2007.

2) 齋藤純平, 棟方充: COPD(慢性閉塞性肺疾患)の病態と治療. 呼気凝集液のバイオマーカー. カレントセラピー 26(3): 74, 2008.

3) 齋藤純平, 棟方充: 呼気凝縮液. 呼吸器科 13: 354-361, 2008.

4) 齋藤純平, 棟方充: 気道アレルギー炎症の

モニタリング法としての呼気 NO の有用性. アレルギーの臨床 29: 53-60, 2008.

5) 齋藤純平, 棟方充: 呼気 NO と喘息. (工藤翔二ほか監修) Annual Review 呼吸器, 中外医薬社, 東京, 2009, pp156-167.

6) 佐藤俊, 齋藤純平, 棟方充. 新しい臨床検査 呼吸器・アレルギー 呼気一酸化窒素(NO)測定-気管支喘息の炎症マーカー. 診断と治療 97(9): 1767-1772, 2009.

7) 佐藤俊, 棟方充. よくわかる気管支喘息-その診療を極める- 16.c) 運動誘発喘息, 永井書店, 東京, 2009, pp268-272.

8) 棟方充, 奈良正之, 柴田陽光, 村松康成, 佐藤俊. 座談会 気管支喘息治療における吸入ステロイド療法 -効果的な治療・管理に向けたノウハウ-. Progress in Medicine 30:1147-115, 2010.

9) 佐藤俊, 棟方充. 特集/呼吸器疾患 診断技術の進歩 12. NO. 呼吸器内科 18(5): 555-563, 2010.

10) 齋藤純平, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 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.

11) 齋藤純平, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 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.

12) 佐藤俊, 齋藤純平, 福原敦朗, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素を用いた COPD 患者における吸入ステロイド効果の検討. 臨床喘息研究会 第 17 回学術講演会. 京都, 2009.10.

13) 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 王新濤, 齋藤純平, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 線毛の超微構造異常を確認しえた Immobile cilia syndrome の一例. 第 8 回 DPB・難治性気道疾

患研究会. 東京, 2010.2.

14) 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 佐藤康子, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 新規携帯型 FeNO 測定器 NObreath®と他 FeNO 測定器との機種差の検討. 第 6 回呼吸器バイオマーカー研究会. 東京, 2010.3.

15) 佐藤俊. オマリズマブ(ゾレア)8 例の使用経験. 福島 IgE Forum for asthma. 福島, 2010.4.

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。そのため、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 FeNO 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、重症度と相関している。近年、好酸球性気道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。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、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。また検査方法として気道過敏性検査と呼気 NO 測定の有用性の比較に関しては、気道過敏性検査は侵襲性がありかつ一般人に比し運動選手全般でも気道過敏性が高値であり、スクリーニングとしては FeNO 測定が優れていると考えられた。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、out-grow 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 out-grow 群も多く存在する。しかしながら out-grow の呼吸機能・好酸球性気道炎症に関する評価は十分にされていない。そのため、本邦における out-grow 群の呼吸機能や FeNO の解析を行った。当学所属の学生 181 名に対し、アンケートによる問診、呼吸機能、FeNO を測定した。喘息以外の通年性のアレルギー疾患を有さない 148 例中、喘息群は 8.1%、out-grow 群は 14.1% であった。各群において呼吸機能に関しては有意な変化は認めなかった。正常群に比較して喘息群、out-grow 群共に FeNO は有意に高値であった（正常群 vs. 喘息群；22.5ppb vs. 50.0 ppb； $p < 0.01$ 、正常群 vs. out-grow 群；22.5ppb vs. 32.6ppb； $p < 0.05$ ）。また out-grow 群中の 10 例に対して気道過敏性を測定し、FeNO ≥ 20 ppb であった 6 例中 4 例で気道過敏性を認め、FeNO < 20 ppb であった 4 例中 1 例に気道過敏性を認めた。