

## 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。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。

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(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群の呼吸機能をFeNOの観点から検討した。

## B. 研究方法

EIAの検討に関しては順天堂大学スポーツ健康科学部陸上部所属の128名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・気道過敏性検査を測定した。

Out-growの検討に関しては順天堂大学の学生(医学部、スポーツ健康科学部)181名に対してアンケートによる問診、呼吸機能、FeNOを測定した。

また、遠隔地であるグラウンド/スポーツ健康科学部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。FeNOは非EIA群に比べEIA群で有意に高く(25.0ppb vs 36.3ppb;  $p=0.008$ )、EIA診断に有用と考えられた。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陽性となる頻度が高く(46%)、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。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。

また当学所属学生のout-grow症例は14.1%であり、喘息症例は8.1%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が、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;  $p < 0.05$ )。out-grow 群中では FeNO 高値症例で気道過敏性陽性症例を多く認めた (FeNO  $\geq 20$ ppb ; 4/6 例、FeNO  $< 20$ ppb ; 1/4 例)。

#### 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。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、当学における out-grow 群は呼吸機能検査上では正常群に比して気流制限は認めなかったが、FeNO は有意に高値であり、3 年間無治療・無症状であっても好酸球性気道炎症の残存が示唆された。FeNO 高値群では気道過敏性陽性例を多く認め、将来的に気管支喘息再燃のマーカーとなりうる可能

性が期待できた。

これらの症例に関して 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によっても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。Out-grow 症例では好酸球性気道炎症や気道過敏性が残存しており、気管支喘息再燃のマーカーになる可能性が期待できる。また、遠隔地の屋外/屋内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

Wadsworth SJ, Atsuta R, McIntyre JO,

Hackett TL, Singhera GK, Dorscheid DR. 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

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.* 296(1), 30-36, 2009

長島修, 熱田了, 原田紀宏, 牧野文彦, 伊藤潤, 梶山雄一郎, 十合晋作, 高橋和久, 福地義之助. 高齢者気管支喘息患者における追加治療法の選択-ロイコトリエン受容体拮抗薬 (ザフィルルカスト) と吸入ステロイド薬 (フルチカゾンプロピオネート) との比較検討-. *順天堂医学 順天堂医学* 55 巻 3 号 ; 303-308, 2009

石森絢子, 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 *東京内科医会雑誌* 25(1); 40-44, 2009

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, 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 Atsuta R, Makino F, Ishimori A, Ito J, Harada N, Takahashi K.: An investigation of exercise-induced asthma in athletes. *European Respiratory Society Meeting 2010*

Ishimori A, Atsuta R, Makino F, Ito J, Harada N, Takahashi K.: Pulmonary function test and fraction of exhaled nitric oxide of asthma in remission. *European Respiratory Society Meeting 2010*

Ito J, Harada N, Nagashima O, Makino F, Yagita H, Okumura K, Atsuta R, Akiba H, Takahashi K. Secretion of wound-induced TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 enhance airway epithelial repair via HB-EGF and TGF- $\alpha$ . *European Respiratory Society Meeting 2010*

Wadsworth SJ, Atsuta R, Singhera GK,

Dorsheid DR.: TH2 cytokines trigger airway epithelial FasL release via an MMP-dependent mechanism. *American Lung Association / American Thoracic Society, 2008*

熱田了, 牧野文彦, 糸魚川幸成, 伊藤潤, 山崎万里子, 長島修, 原田紀宏, 櫻庭景植, 高橋和久: 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

梶山雄一郎, 石森絢子, 糸魚川幸成, 牧野文彦, 伊藤潤, 山崎万里子, 長島修, 原田紀宏, 塩田智美, 長岡鉄太郎, 熱田了, 高橋和久: 中等度持続型気管支喘息患者におけるSuplatast tosilateの気道炎症に対する長期検討 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会

伊藤潤, 牧野文彦, 原田紀宏, 熱田了, 八木田秀雄, 奥村康, 秋葉久弥, 高橋和久: 喘息モデルマウスに対するTIM4の関与 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会

石森絢子, 糸魚川幸成, 牧野文彦, 伊藤潤, 山崎万里子, 長島修, 梶山雄一郎, 原田紀宏, 熱田了, 高橋和久: 呼吸機能検査・呼気一酸化窒素濃度(eNO)からみたoutgrow群の検討 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会

牧野文彦, 伊藤潤, 原田紀宏, 熱田了, 櫻庭景植, 高橋和久: 運動選手における運動

誘発性喘息(EIA)の検討 第20回日本臨床スポーツ医学会学術集会

鯉川なつえ, 熱田了, 仲村明, 原田紀宏, 櫻庭景植: 長距離ランナーにおける運動誘発性喘息(EIA)に関する研究 順天堂医学 56 巻 1 号 Page74, 2010

桂蓉子, 古田島正樹, 石森絢子, 糸魚川幸成, 牧野文彦, 伊藤潤, 長島修, 梶山雄一郎, 原田紀宏, 熱田了, 高橋和久: Master Screen IOS-JとMostGraph-01の比較検討 第22回日本アレルギー学会春季臨床学術大会

梶山雄一郎, 熱田了, 桂蓉子, 石森絢子, 糸魚川幸成, 牧野文彦, 伊藤潤, 長島修, 原田紀宏, 長岡鉄太郎, 高橋和久: 中等度持続型気管支喘息患者におけるSuplatast tosilateの気道炎症に対する長期検討 第50回日本呼吸器学会学術講演会

石森絢子, 牧野文彦, 桂蓉子, 糸魚川幸成, 伊藤潤, 長島修, 原田紀宏, 熱田了, 高橋和久: 呼吸機能検査・呼気一酸化窒素濃度(FeNO)からみたout-grow群 第50回日本呼吸器学会学術講演会

伊藤潤, 牧野文彦, 原田紀宏, 熱田了, 奥村康, 秋葉久弥, 高橋和久: TIM-4の喘息モデルマウスにおける役割の検討 第50回日本呼吸器学会学術講演会

## 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

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）

兼 群馬大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー内科 院内臨床教授）

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）

松崎晋一、青木 悠、矢富正清、上出庸介（群馬大学大学院医学系研究科

病態制御内科学 大学院生）

**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外来診療、疫学調査に適した測定法である。喘息患者はいくつかのサブタイプに分けられるが、嗅覚障害を訴える喘息患者では CT 上篩骨洞に病変が認められ、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、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 (Pulse 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 5 例で試験を終了した。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明らかになった。さらにオフライン法の有用性を検証するために大学生の喘息期間有症率調査においてアンケート用紙とオフライン法による FENO 測定値を組み合わせ実施した。調査アンケートの回答結果に基づく喘息様症状から大学生における喘息の 1 年間の期間有症率を推定すると、有症率は最大で 14.1% と推定された。喘息の既往と FENO 測定値を加味して 1 年間の期間有症率を求めると 8.3% であった。男女別では男性の有症率の方が大きかった。

### A 研究目的

気管支喘息の気道炎症のマーカーとして呼気 NO 濃度 (FENO) 測定が推奨されている。FENO 測定法としてオンライン法 (呼気流速 50 mL/s) が用いられることが多いが、高価な測定機器を必要とするため、汎用性を高めるためバック内に呼気を採取して測定するオフライン法の普及が期待される。本研究では FENO 測定法としてオンライン法に加えて、2 種類のオフライン法、すなわ

ち粒来らの報告した SIEVERS 社製の呼気採取キットを用いた方法 (SIEVERS 法、口腔内圧 10cmH<sub>2</sub>O、推定呼気流速 約 70ml/s) と環境情報科学センター (Center for Environmental Information Science) が開発した呼気採取キットを用いたオフライン法 (CEIS 法) を用いてオフライン法の有用性を評価することを目的とした。また、気管支喘息患者に吸入ステロイド薬を主体とした標準的な治療を施行した場合、多くの患者で喘鳴、咳、

呼吸困難といった自覚症状は消失するが、嗅覚障害を訴える患者が多い。このような患者では自覚症状としての嗅覚障害に加えて、画像上篩骨洞に異常陰影を認める副鼻腔炎を合併している。本邦における好酸球性副鼻腔炎、米国における Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis に相当する疾患に該当する。喘息患者に合併する副鼻腔炎の多くはこのタイプの副鼻腔炎であり、副鼻腔炎を合併した気管支喘息患者では経験的に FENO が異常高値を示すことが多い。そこで、嗅覚障害の有無に基づいて喘息患者を2群に分け、2群間で FFNO、喘息コントロール状態、呼吸機能、薬物療法の内容を比較し、FENO に反映される気道炎症の差について検討を試みた。

また、標準的な薬物療法を行っても呼吸器症状をコントロールできない難治性喘息患者が一定の割合で存在する。難治性喘息は heterogenous な患者群であり、継続的なステロイド薬の経口投与が避けられない。私たちは炎症性腸疾患や関節リウマチに対する有効性が確認されている顆粒球・単球吸着療法が重症喘息患者のピークフロー値 (PEFR) を改善させることを報告したが、類似した白血球除去療法を高用量カラムを用いて行う高用量白血球除去療法 Pulse LCAP (Leukocytapheresis) を難治性喘息患者を対象とする臨床試験として開始した。

さらにオフライン法の有用性を検証する目的に、大学生の喘息有症率調査をアンケート用紙に対する回答とオフライン法(CEIS 法)による FENO 測定値を組み合わせで行った。

## 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

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白血球除去療法(Pulse 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計画、実施した。1週間間隔で計2回、1回の血液処理量 5L を目安に LCAP 行い、LCAP 施行前4週と施行後4週における朝と夜のピークフロー値 (PEFR)、ACT の点数に加えて FENO の変化を評価した。抗凝固薬は原則としてヘパリンを使用した。

### 4. ECRHS 調査用紙によるアンケート調査と CEIS 法による FENO 測定を組み合わせた喘息有

## 症率調査

群馬大学学生の定期健康診断時において、受検者 3247 名のうち、本研究に対して説明を行い、文書による同意の得られた 640 名(男性 296 名、女性 344 名、平均年齢 20.4 歳)の学生を対象としてアンケート調査と呼気の採取を実施した。アンケート調査には渡辺らにより翻訳、作成された ECRHS stage 1 repeat: The one-page Questionnaire (日本語版) から、渡辺らが新たに追加した COPD に関する 2 つの質問事項を除いて用いた。FENO の測定は CEIS 法による。

## C. 結果

### 1. CEIS 法、SIEVERS 法、オンライン法の相関

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  $r=0.850$ 、(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) -  $6.437$  という関係であった。

### 2. 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  $36.3 \pm 20.1$  ppb (mean $\pm$ SD, n=167)、嗅覚障害群  $69.0 \pm 37.7$  ppb (n=28)、CEIS 法でコントロール群  $45.7 \pm 23.4$  ppb (n=63)、嗅覚障害群  $87.8 \pm 47.2$  ppb (n=19)、オンライン法でコントロール群  $39.5 \pm 27.5$  ppb (n=62)、嗅覚障害群  $91.9 \pm 39.5$  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。

### 3. 難治性喘息に対する高用量白血球除去療法 (Pulse LCAP) の有効性

現在までに計 5 症例で試験を実施した。現在まで pulse LCAP を施行した 5 症例中 4 症例では治療にもかかわらず FENO が高値であった。Pulse LCAP 施行前に比べて、2 回目の pulse LCAP 施行 2 週間後、4 週間後のオンライン法による FENO 測定値の低下が観察された。Pulse LCAP 施行前 4 週間と施行後 4 週間の PEFR の平均値に関しては、朝の PEFR は 5 症例全例で、夜の PEFR は 5 症例中 4 症例で増加した。ACT スコアの比較においても全例で増加した。

### 4. 群馬大学学生における気管支喘息期間有症率

アンケートの回答結果から群馬大学学生 640 名において、14.1%の学生が過去 1 年間に何らかの喘息様症状(喘鳴、夜間の胸のつまり、夜間の息切れ発作、夜間の咳発作のいずれか)があると回答したので、1 年間の期間有症率は最大で 14.1%と推定された。喘息の既往があり、現在も症状がある学生、喘息の既往がなく、何らかの喘息様症状を有し、FENO が 38.0ppb 以上の学生も喘息有症者と判断した。以上、FENO と喘息の既往を加味した 1 年間の期間有症率は 8.3%と推定された。男女別では男性の有症率の方が大きかった。

## D. 考察

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相関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。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。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。今までに臨床試験をした実施した 5 症例中 4 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。逆に FENO が高くないサブタイプに対し

ても、今後症例数を増やして検討を続ける必要がある。

また、オフライン法による FENO 測定は多数の被検者の検体を効率よく、短時間で測定でき、経済性にも優れるため、今回実施した喘息有症率調査のような疫学調査や外来診療においては有用性が高いと思われる。私たちの調査においても 1 回の調査あたり 100 検体以上の呼気検体を効率よく測定することができ、アンケート調査結果と FENO 測定値を組み合わせることにより、より客観的な有症率調査ができたものと思われる。

## E. 結論

オフライン法の喘息有症率調査における実用性、有用性が示唆された。また、治療下での FENO 測定によって喘息のサブタイプ分類や探索的治療法の有効性の評価ができるものと思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表など

- 1) Ishizuka T, Hisada T, Aoki H, Mori M: Resolvin E1: a novel lipid mediator in the resolution of allergic airway inflammation. *Expert Rev Clin Immunol* 4: 669-672, 2008
- 2) Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y, Okajima F, Dobashi K, Mori M: Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 367: 509-515, 2008.
- 3) Zhao JJ, Shimizu Y, Dobashi K, Kawata T, Ono A, Yanagitani N, Kaira K, Utsugi M, Hisada T, Ishizuka



- T, Mori M: The relationship between oxidative stress and acid stress in adult patients with mild asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 18: 41-45, 2008.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Ichimonji I, Tomura H, Mogi C, Sato K, Aoki H, Hisada T, Dabashi K, Ishizuka T, Mori M, Okajima F: 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.
- 10) Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Ono A, Koga Y, Sunaga N, Nakakura T, Okajima F, Dobashi K, Mori M: Protective effect of resolvin E1 on the development of asthmatic airway inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 400: 128-133, 2010.
- 11) Matsuzaki S, Ishizuka T, Hisada T, Aoki H, Komachi M, Ichimonji I, Utsugi M, Ono A, Koga Y, Dobashi K, Kurose H, Tomura H, Mori M, Okajima F: 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.
- 12) 石塚 全: 難治性喘息に対する白血球除去療法. 臨床免疫・アレルギー科 in press, 2011.

## 2. 学会報告

- 1) 石塚 全ほか. チオトロピウムが有効であった重症気管支喘息の一例. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2008.6.12
- 2) 石塚 全ほか. ミニシンポジウム 2 マスト細胞・好塩基球. ヒト好塩基球の IgE を介する IL-8 産生. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008.11.27
- 3) 石塚 全ほか. 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 2009.6.4
- 4) 石塚 全ほか. ヒト臍帯血由来培養付好塩基

球の IL-8 産生. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009.6.12

5) 石塚 全ほか. ミニシンポジウム 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 2009.10.29

6) 石塚 全ほか. ヒト臍帯血由来培養好塩基球の IgE Fc レセプター発現とサイトカイン産生. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010.4.25

7) 石塚 全ほか. パネルディスカッション 重症喘息の治療. 難治性喘息に対する白血球除去療法の抗炎症作用と有効性に関する検討. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010.5.8

8) 石塚 全ほか. 呼気 NO 濃度測定を利用した喘息有症率調査の試み. 第 65 回臨床アレルギー研究会 2010.6.12

9) 石塚 全ほか. 難治性喘息患者における高用量白血球除去療法の安全性と有効性に関する検討. 第 20 回国際喘息学会 日本・北アジア部会 2010.7.2

10) 石塚 全. シンポジウムー職業アレルギー疾患ガイドラインの作成の試み. 職業性喘息. 第 41 回日本職業・環境アレルギー学会総会 2010.7.16

11) 石塚 全ほか. ミニワークショップ 9 呼気 NO による気道病態の評価. ECRHS 調査用紙と呼気 NO 濃度を用いた大学生の喘息有症率調査. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010.11.26

## ACT との関連、COPD での解析、AlveolarNO の解析

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、平成 20 年度から 22 年度にわたって、オンライン法を用いて、気管支喘息の日常管理上頻用される Asthma Control test (ACT) との関連、臨床上喘息と鑑別を要する COPD における測定の意義、安定期 COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連、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 の喘息評価における有用性と治療による変化、さらに、肺癌患者に応用したパイロットスタディを行った。また、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についても検討した。その結果、ACT は喘息患者のコントロール状況を評価する上で有用なツールであるが、肺機能や FeNO 値と併用すべきであると考えられた。COPD における FeNO 値の測定は重症度評価に有用と考えられ、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、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が、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。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。

### 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 (ACT) 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、オンライン法を用いて、気管支喘息の日常管理上頻用される

ACT との関連、臨床上喘息と鑑別を要する COPD における測定の意義、安定期 COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連、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 の喘息評価における有用性と治療による変化、さらに、肺癌患者に応用したパイロットスタディを行った。また、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についても検討した。

### B. 方法

以下の 7 検討を行った。

- 1) ACT との関連 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。
- 2) COPD の診療における FeNO 測定の意義 喘息と COPD を合併する患者はしばしば経験されることから、COPD 患者 42 例を対象に FeNO 測定の意義について検討した。

- 3) COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連 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。
- 4) 喘息診療における Alveolar NO 測定の意義 52 例の成人喘息患者について、Two-compartment model に基づく Tsoukias and George の方法(呼気流速 50,100,150,200,250ml/s の FeNO 測定を行った後解析)により測定し、健常人対照と比較した。
- 5) 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シ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。
- 6) 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。
- 7) 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相関について検討した。
- 4) 喘息診療における Alveolar NO 測定の意義 80%以上の患者で alveolar NO 濃度と bronchial NO flux は測定可能であり、健常人対照よりも有意な高値を示した。また、alveolar NO 濃度はピークフロー値 (Min%Max) と有意な負の相関を示した。
- 5) Alveolar NO の治療による変化 プラシルカスト追加後 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。
- 6) 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。
- 7) 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。

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) ACT との関連 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。
- 2) COPD の診療における FeNO 測定の意義 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。
- 3) COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連 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

ACT と FeNO に相関があること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。)

COPD の診療では呼気 NO 測定により喘息因子の検出が可能であるが、ステロイド反応性の予測は困難であることが示唆された。また、安定期 COPD において、Tc1 細胞は疾患の進行を増強する役割を果たしており、FeNO 値も疾患の進行度を反映する可能性が示唆された。

Alveolar NO の測定により、FeNO がほぼ正常でも alveolar NO が高値を示す症例、bronchial NO の高値が優位な症例などが示され、喘息の phenotype の推定に有用な可能性が示唆された。また、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。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。

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。

## E. 結論

ACT は喘息患者のコントロール状況进行评估する上で有用なツールであるが、肺機能や FeNO 値と併用すべきであると考えられた。COPD における FeNO 値の測定は重症度評価に有用と考えられ、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、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が、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。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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Shirai T, et al. **Relationship of the Asthma Control Test with pulmonary function and exhaled nitric oxide.** *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2008 Dec;101(6):608-13.

Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, Toyoshima M, Imokawa S, Yasuda K, Ida M, Nakano Y, Inui N, Sato J, Hayakawa H, Chida K. **Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia.** *Chest* 2008 May; 133(5):1174-80.

白井敏博, 池田政輝, 穂積宏尚, 朝田和博, 鈴木研一郎, 須田隆文, 千田金吾 **重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)15巻10号 Page1424-1429 (2008. 9. 15)

古橋一樹, 池田政輝, 穂積宏尚, 鈴木研一郎, 白井敏博, 須田隆文, 千田金吾 **肺アスペルギルス症におけるI型アレルギーの意義 アレルギーの臨床**(0285-6379)No. 377 2008年 28巻9号 Page784-789

Ozawa Y, Inui N, Naitoh T, Yasuda K, Nagayama M, Shirai T, Suganuma H, Fujii M, Nakamura H, Suda T, Chida K. **Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2009 Jan; 63(1):68-71.

Shirai T, et al. **Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma.** *Intern Med* 2009 Aug; 48(15):1315-21.

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, 穴戸雄一郎, 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

白井敏博、池田政輝、穂積宏尚、朝田和博、鈴木研一郎、須田隆文、千田金吾：重症持続型喘息におけるサルメテロール／フルチカゾン合剤(SFC)の有用性. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会. (2008.6 月東京)

白井敏博、池田政輝、穂積宏尚、朝田和博、鈴木研一郎、須田隆文、千田金吾：活動性肺結核患者における末梢血Th1/Th2、Tc1/Tc2 バランスと炎症マーカー、QuantiFERON TB-2G(QFT)の検討. 第 48 回日本呼吸器学会総会. (2008.6 月神戸)

白井敏博、須田隆文、千田金吾：喘息の日常診療における alveolar NO 測定の意義. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会. (2008.11 月東京)

白井敏博、池田政輝、森田悟、朝田和博、鈴木研一郎、須田隆文、千田金吾：帰宅誘発後のAlveolarNO上昇を確認しえた住宅関連過敏性肺炎の1例. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. (2009.6 月岐阜)

白井敏博、美甘真史、池田政輝、森田悟、朝田和博、鈴木研一郎、須田隆文、千田金吾：COPDの日常診療における呼気NO測定の意義. 第 49 回日本呼吸器学会総会. (2009.6 月東京)

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／フルチカゾン配合剤 (SFC)の有用性. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. (2009.10 月秋田)

白井敏博、安枝浩、齊藤明美、谷口正実、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室内環境アレルゲンの暴露および感作状況の影響. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. (2009.10 月秋田)

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、谷口正実、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

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 龍野清香 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 万人越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 N030ppb 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こと、平成 22 年度は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る、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ること、の知見を得た。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、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 10 検討を行った。

- 1) オフライン法方法論の検討 SIEVERS off line kit 8 個を比較、ばらつきについて検討
- 2) 気管支喘息診断のカットオフ値設定 60 名のステロイド未治療の気管支喘息患者 (bronchial asthma; BA; 非喫煙者 32 名、喫煙者 28 名)、及び 59 名の非喘息慢性咳嗽患者 (chronic cough; CC; 非喫煙者 42 名、喫煙者 17 名) を対象に検討した。
- 3) 遠隔地測定の実際の条件設定 室温で車搬送と室内保管を比較、24 時間後まで追跡。また、4℃下

でのバック内濃度変化について、48 時間後まで測定。

4) 気道過敏性との比較 192 名の治療で安定した喘息患者において気道過敏性 (Ach) と比較。

5) 治療経過における FeNO の変化:

当院外来を受診した未治療気管支喘息 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 の変化を観察した。

6) 気道過敏性の治療による変化と FeNO:

当院外来受診中の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、変化量と前値の比較及び変化量同士で気道過敏性の変化の予測ができるか検討した。

7) 方法論の安定性と診断上注意すべき点:

平成 15-20 年の当院で FeNO 測定を施行したのべ 11000 名での測定時の副作用、影響因子について調査。また、喘息様症状を呈して気道過敏性で精査した症例群から NO 高値症例を抽出、原因疾患について調査した。

8) 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。

9) 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。

10) 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) オフライン法方法論の検討 粒来ら (日呼会誌 2007) の報告に従い測定したところ、オンライン法、CEIS 法ともよく相関し、安定して測定できたが、キッ



ト間にばらつきがあり、各キットごとの調査が必要と報告した(粒来ら、日呼会誌 2008)。

2) 気管支喘息診断のカットオフ値設定 ROC 曲線では、非喫煙者群において、AUC=0.83、30 ppb で感度 78.1%、特異度 73.5%、喫煙者群において、AUC=0.65、40 ppb で感度 67.8%、特異度 70.6%であった。カットオフ値は非喫煙者では 30 ppb、喫煙者では 40ppb だが、喫煙者では有用性が低下すると考えられた。(押方ら、日呼会誌 2008)

3) 遠隔地測定の実際の条件設定 室温下では車移動でも室温でも結果の推移に変化はなく、4°Cで保管すると 48 時間後まで安定しており、クール便などを用いた搬送条件がよいと考えられた。

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した。(Tsuburai et al Allergology International 2008)

5) 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(粒来ら、アレルギー 2008)。

6) 気道過敏性の治療による変化と FeNO: 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より改善した。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 である程度気道過敏性の改善度を予測できると考えられた (Tsuburai et al. Allergology International 2009)。

7) 方法論の安定性と診断上注意すべき点: 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。平成 15-18 年の NO30ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例のうち、非喘息症例の内訳は、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 名であった。

8) 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±5.58ppb、平均±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±3.20ppb, p=0.681)。

9) 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。特に、重点的に解析したあすかい内科では、181 例において FeNO は喘息未治療群(63.9±13.2 ppb、平均±SEM)は治療中(26.3±1.32)、喘息以外の慢性咳嗽群(22.3±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。

10) 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(FeNO<sub>NIOXmino</sub>)は、オフライン法 2 法それぞれと強い正の相関を認めた(FeNO<sub>sievers</sub> vs FeNO<sub>NIOXmino</sub>, r=0.935, p<0.001, FeNO<sub>CEIS</sub> vs FeNO<sub>NIOXmino</sub>, r=0.908, p<0.001, FeNO<sub>sievers</sub> vs FeNO<sub>CEIS</sub>, r=0.976, p<0.001)。ただし、FeNO<sub>NIOXmino</sub> はオフライン 2 法に比較し有意に低値であった

( $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}} = 0.672 \times \text{FeNO}_{\text{ceis}}$ ,  $\text{FeNO}_{\text{NIOXmino}} = 0.848 \times \text{FeNO}_{\text{sievers}}$ )。NIOXmino は CEIS 法の 70%、SIEVERS 法の 85% の値となり、既報告と一致した。(粒来ら アレルギー 2010)

#### D. 考察

SIEVERS 法は FeNO 測定法として妥当性を持ち、臨床応用可能と考えられた。また、遠隔測定については保存に留意することで 48 時間後まで安定して保管することが出来、遠隔地での測定が可能であることを示した。

また、SIEVERS 法は治療経過の評価で気道過敏性とも関連し、治療評価指標として有用と考えられた。また、方法論は非侵襲的で、キットは繰り返し測定でも問題なく回収でき、耐久性も証明された。また、FeNO 高値症例では、大多数が ICS 治療に反応する疾患であり、FeNO 高値で ICS 導入を行う妥当性はあると考えられた。

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

Tsuburai T, et al. Relationship between exhaled nitric oxide measured by two offline methods and bronchial hyperresponsiveness in Japanese adults with asthma. Allergology International 2008 Sep;57(3):223-9.

粒来崇博他 成人気管支喘息患者における鼻腔気及び呼気一酸化窒素濃度 (Nasal Nitric Oxide, Exhaled Nitric Oxide) 測定の実際 アレルギー 57 巻 8 号 Page1012-1021(2008.08)

粒来崇博 オフライン法(SIEVERS 法)を用いた呼気一酸化窒素濃度測定(FeNO)に関する注意(短報) 日本呼吸器学会雑誌 46 巻 8 号 Page684-685(2008.08)

押方智也子、粒来崇博他 呼気一酸化窒素濃度測定(オフライン法)の気管支喘息のカットオフ値と喫煙の影響 日本呼吸器学会雑誌 46 巻 5 号 Page356-362(2008.05)

○Tsuburai T, et al. Changes in Exhaled Nitric Oxide Measured by Two Offline Methods Predict Improvements in Bronchial Hyperresponsiveness after Inhaled Steroid Therapy in Japanese Adults with Asthma. Allergol Int. 2009 Aug 25;58(4).

537-542

○粒来崇博ほか 成人気管支喘息患者における治療効果と呼気中一酸化窒素濃度の変化

アレルギー 2008 Dec;57(12):1293-301

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

粒来崇博他 吸入ステロイド(ICS)治療中気管支喘息における気道過敏性と呼気中一酸化窒素濃度(eNO) 第48回日本呼吸器学会総会 ミニシンポジウム (2008.6月 神戸)

粒来崇博ほか:FeNOと気道過敏性でみる長時間作用型β刺激薬(LABA)の安全性 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.11 秋田

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β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

喘息管理の現状と課題—バイオマーカーを用いた、新しい喘息長期管理の可能性—

第二回神奈川喘息長期管理研究会 2008.8月 横浜

粒来崇博:成人喘息管理におけるFeNOの可能性: 第15回 Allergy Forum in Gunma 2009.4 前橋

粒来崇博:治療管理の指標としてのFeNO:喘息治療を患者背景から考える—気道炎症をターゲットとしたStep Down治療— 2009.7 東京

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β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