

IV. 研究報告会資料

平成20年度 厚生労働科学研究
免疫アレルギー疾患予防治療研究事業研究報告会

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—

主任研究者: 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
粒来 崇博

一般内科疾患の診療における プライマリーケア医の指標

～全てのガイドラインに精通するのは困難、大まかな目安で治療

高血圧	140/90mmHg
高脂血症	Tcho240 mg/dl、TG150 mg/dl
糖尿病	HbA1c 6.5%～7.0%
感染症	CRP 0.5 mg/dl ≥ 10 だと重症?

気管支喘息 喘鳴? 咳嗽? → 客観性に乏しい
一秒量? ピークフロー? → わかりにくい?

CRPのような手軽な指標がないか?

オフライン法に基づくFeNO測定方法

販売されているのはSIEVERS社 Bag Collection Kitのみ(30万円くらい)。
原法ではオンライン法(標準法50ml/s)に比べ高い流量(375-400ml/s)で測るため互換性がない。

SIEVERS法を用いて標準法と同等のFeNO測定をするには？

SIEVERSキットの改良法

(Tadaki, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008)

- SIEVERS法(低流量) (粒来ら 日呼会誌 2007)

オンライン法と互換性のあるオフライン法の開発

- CEIS法 (Saito, et al. J Asthma. 2007) 本邦での開発

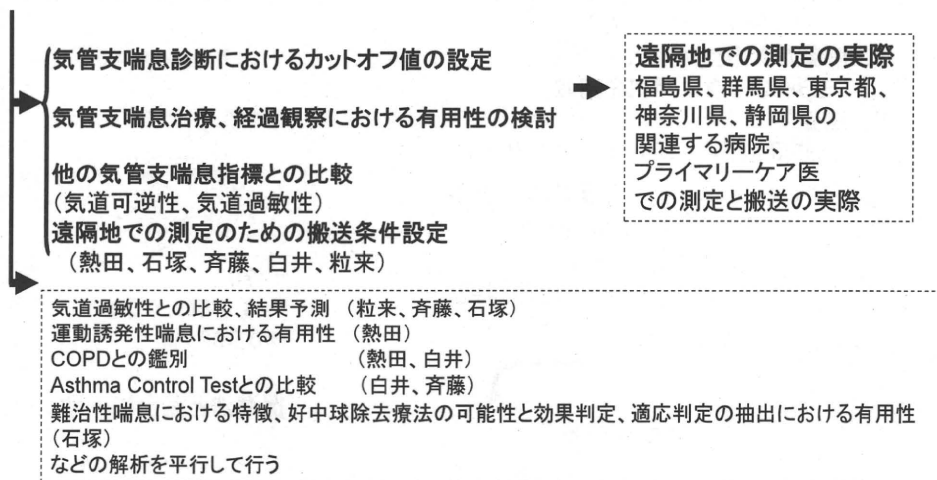
本研究班の行程表

平成20年度

平成21年度

平成22年度

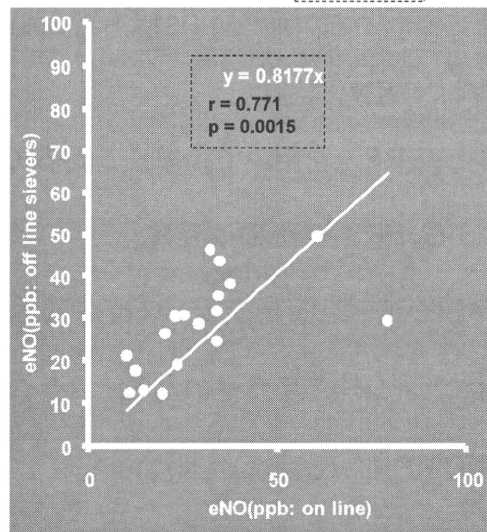
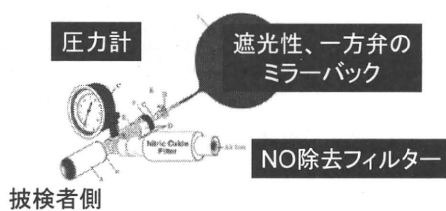
方法論の妥当性(斉藤、粒来)



SIEVERS法 (相模原)

BA 3
AR 9
Atopy(-) 6

1. NO除去フィルターを通した空気をTLCまで吸気する。
2. 10 cmH₂Oで呼気開始。
(ほぼ70ml/secに相当)
3. 呼気開始後5秒後、ミラーバックに呼気を回収。
4. 測定
(18時間以内 SieversNOA280i 使用)

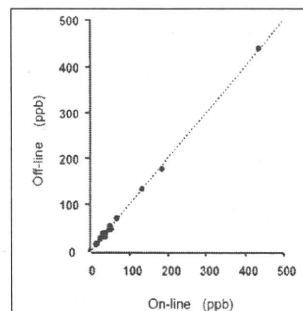
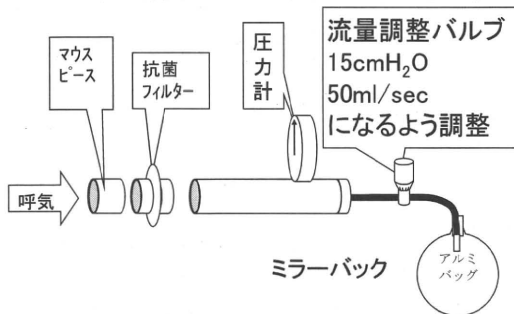


(粒来ら 日呼会誌 2007、2008)

国立病院機構相模原病院臨床研究センター

CEIS法 (福島県立医大)

1. TLCまで吸気する。
2. 15cmH₂O、50ml/secで呼気開始。
(on line法と同一条件)
3. 呼気開始後10秒後、ミラーバックに呼気を回収。
4. 測定
(18時間以内 SieversNOA280i 使用)



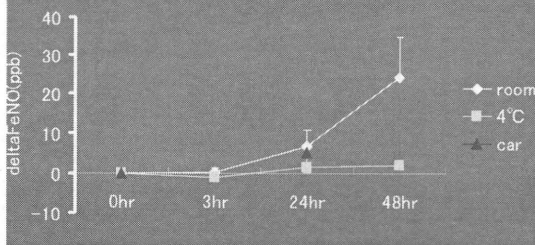
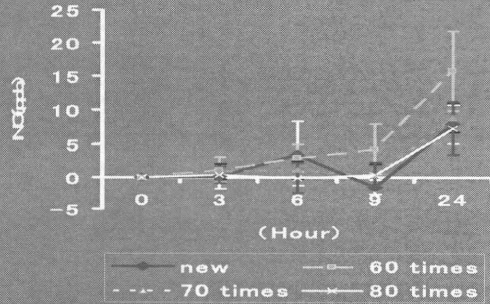
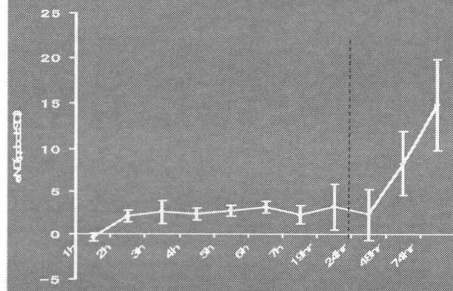
n=20
Y=1.00X±0.30
r=0.999

標準法と完全に一致

Mylar Bag内NOの安定度

国立病院機構相模原病院 臨床研究センター

(粒来ら 日呼会誌 2007)



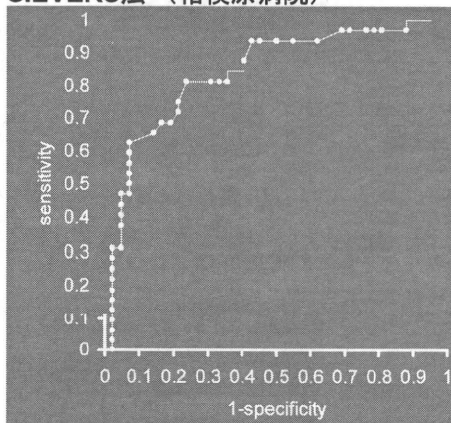
室温で24時間まではほぼ安定
冷蔵では48時間後も値には変化はない。

ミラーバック再利用は、少なくとも
80回使用までは性能は安定している

→クール宅配便で2日以内に配送
できれば遠隔地測定は可能

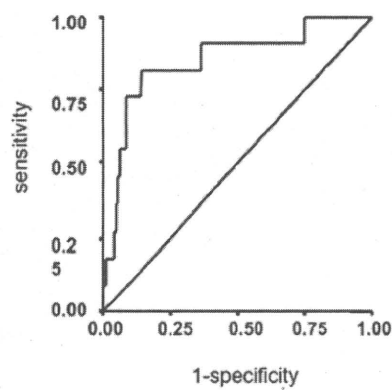
オフライン法を用いたFeNO測定におけるカットオフ値

SIEVERS法 (相模原病院)



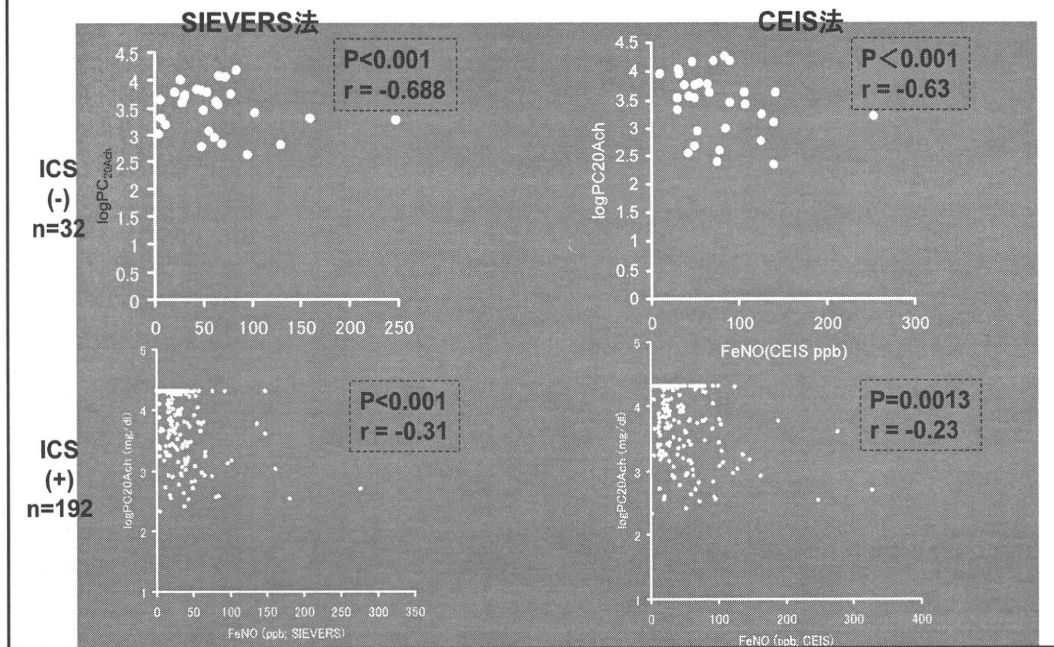
未治療喘息32名 非喘息慢性咳嗽 42名
30ppb 感度78.1% 特異度78.5%
AUC=0.831

CEIS法 (福島県立医科大学)



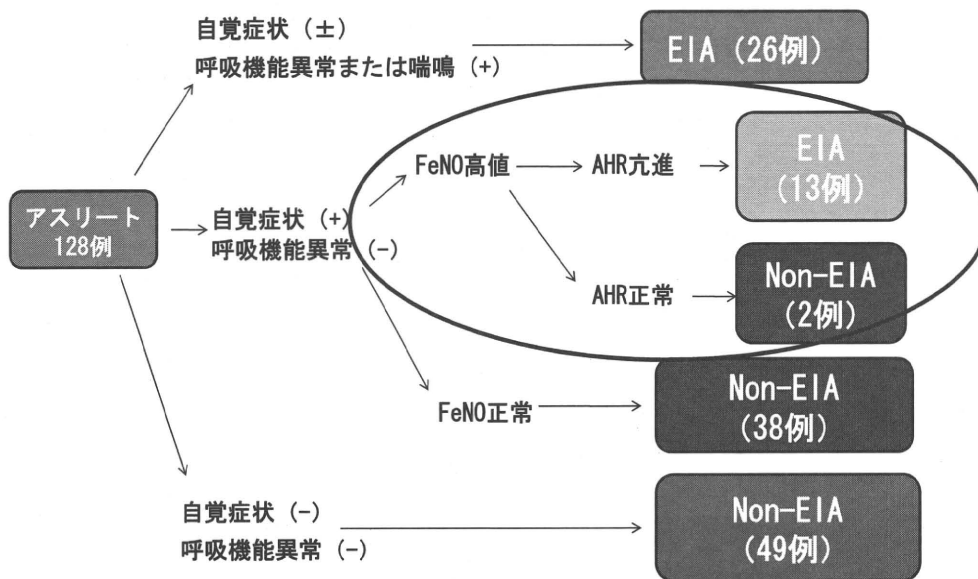
未治療喘息11名 健常者 189名
38ppb 感度81.8% 特異度85.7%

オフライン法を用いたFeNOと気道過敏性(PC₂₀Ach)(相模原)



順天堂大学スポーツ健康科学部 陸上競技部所属 128例
運動誘発性喘息(EIA)を調査
CEIS法で測定、のべ300回分搬送測定で問題なし

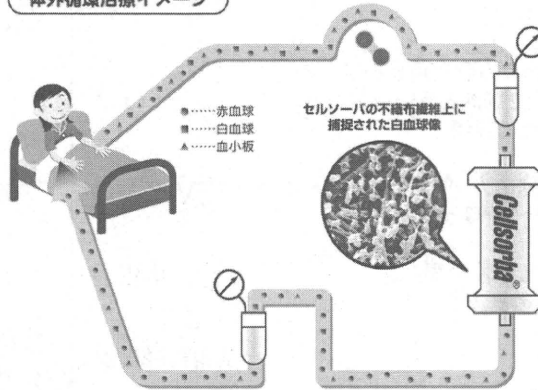
FeNO(CEIS)
EIA vs non EIA 36.3ppb vs 25.1ppb
P=0.008



群馬大学医学部アレルギー呼吸器科
ステロイド抵抗性重症喘息で好中球除去

オフライン法なら
病棟から動かさない場合も
FeNOの評価が可能
現在症例集積中(2例)

体外循環治療イメージ

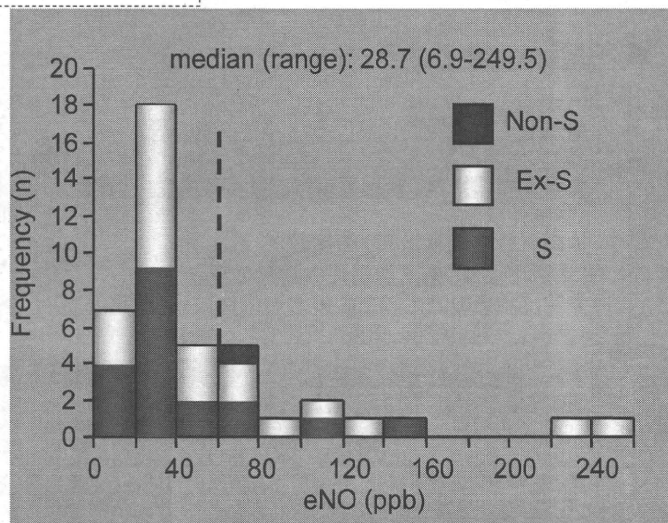


静岡県立総合病院呼吸器科
安定期COPD42例におけるFeNO(オンライン法)

COPDでもFeNO高値なら
ICSを使う方がいい

FeNOon < 57 ppb n = 30
全例ICS治療に反応なし

FeNOon > 57 ppb n=12
ICS治療反応あり 5/12



静岡県立総合病院呼吸器科
喘息患者における呼気、肺胞NOと他のパラメーターの相関

	通常測定 NO ₅₀	肺胞気 aNO	中枢気道 bNO	
FeNOの測定流量を変える ことで肺胞と気道成分を 分けて評価	%FEV ₁	0.122	-0.073	0.189
肺胞の方が気道成分より ピークフロー変動と相関	FEV ₁ /FVC	0.014	0.213	0.058
→活動性の局在を 確認できる？	%MMF	0.041	0.032	0.125
	Min%Max	-0.530 p=0.0068	-0.502 p=0.0105	-0.382 p=0.0516
	ACT	0.017	0.094	-0.081

今後の課題

平成20年度

平成21年度

平成22年度

●方法論の妥当性(斉藤、粒来) (論文化済み)

- 気管支喘息診断におけるカットオフ値の設定 (論文化済み)
- 気管支喘息治療、経過観察における有用性の検討 (論文作成中)
- 他の気管支喘息指標との比較 (気道可逆性、気道過敏性は論文化済み)
- 遠隔地での測定のための搬送条件設定(設定済み) (熱田、石塚、斉藤、白井、粒来)

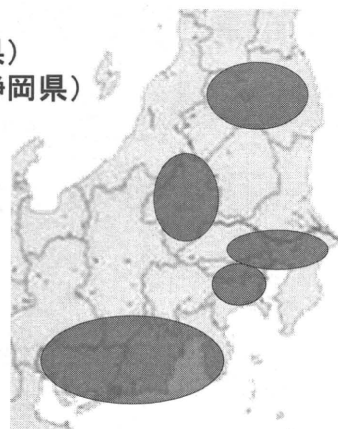
遠隔地での測定の実際
福島県、群馬県、東京都、
神奈川県、静岡県の
関連する病院、
プライマリーケア医
での測定と搬送の実際

- 気道過敏性との比較、結果予測 (粒来、斉藤、石塚) (論文化済み)
- 運動誘発性喘息における有用性 (熱田)(症例集積中)
- COPDとの鑑別 (熱田、白井)(症例集積中)
- Asthma Control Testとの比較 (白井、斉藤)(症例集積中)
- 難治性喘息における特徴、好中球除去療法の可能性と効果判定、適応判定の抽出における有用性 (石塚)(症例集積中)
- などの解析を平行して行う

研究協力者

主任研究者 粒来崇博（相模原病院 神奈川県）
分担研究者 熱田 了（順天堂大学 東京都）
石塚 全（群馬大学 群馬県）
齋藤純平（福島県立医大 福島県）
白井敏博（静岡県立総合病院 静岡県）

研究協力施設 藤沢市民病院（神奈川県）
池原内科クリニック（神奈川県）
富士宮市立病院（静岡県）
名古屋大学医学部（愛知県）
順天堂大学スポーツ健康科学部
（千葉県）
桐生厚生総合病院（群馬県）
済生会前橋病院（群馬県）



平成21年度 厚生労働科学研究
免疫アレルギー疾患予防治療研究事業研究報告会

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—

主任研究者：国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
粒来 崇博

平成20年度 一般臨床現場の喘息診療における“CRP”にFeNOはなりうるか？

→十分可能性はある。但し解決すべき課題がある。

- 方法論としてコストダウンが期待できるオフライン法を確立 (SIEVERS法、CEIS法)
 - 搬送条件として、24時間以内であれば室温で安定
パイロット測定として300例で問題なく測定が可能 (千葉→東京)
24時間以内の測定は難しい？
検体送付の手間を省きたい
 - 気道過敏性とFeNOオフライン法が相関 (未治療、治療中)
横断研究。治療経過の影響は？
 - 喘息検出のカットオフはSIEVERS法で30ppb、CEIS法で38ppb
遠隔測定でも同等の値？
- サブ解析として、
- 運動誘発喘息のスクリーニングにFeNOが有用
 - COPDの吸入ステロイド反応良好群の検出にFeNOが有用
 - 肺胞NOにより気道炎症の残存を検出できる
- FeNOだけみて過剰な治療や
無駄な処置をする危険性は？

行程表

平成20年度

平成21年度

平成22年度

●方法論の妥当性(斉藤、粒来) (論文化済み)

●気管支喘息診断におけるカットオフ値の設定
(論文化済み)

●気管支喘息治療、経過観察における有用性の検討
(論文作成中)

●他の気管支喘息指標との比較
(気道可逆性、気道過敏性は論文化済み)

●遠隔地での測定のための搬送条件設定(設定済み)
(熱田、石塚、斉藤、白井、粒来)

遠隔地での測定の実際
福島県、群馬県、東京都、
神奈川県、静岡県の
関連する病院、
プライマリーケア医
での測定と搬送の実際

●気道過敏性との比較、結果予測(粒来、斉藤、石塚)(論文化済み)

●運動誘発性喘息における有用性(熱田)(症例集積中)

●COPDとの鑑別(熱田、白井)(症例集積中)

●Asthma Control Testとの比較(白井、斉藤)(症例集積中)

●難治性喘息における特徴、好中球除去療法の可能性と効果判定、適応判定の抽出における有用性
(石塚)(症例集積中)
などの解析を平行して行う

24時間以内の測定は難しい？

より有用性を高める工夫はできないか？

気道過敏性との相関は横断研究。

気道過敏性とFeNOの治療経過の影響は？

遠隔地でのカットオフは？同じでよいか？

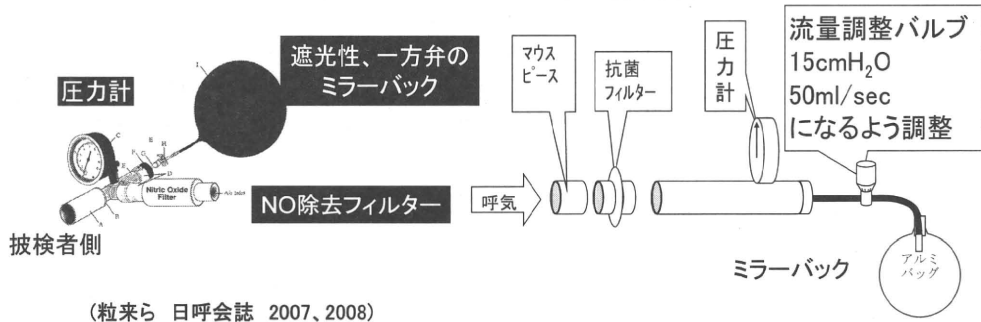
FeNOだけみて過剰な治療や無駄な処置をする危険性は？

SIEVERS法 (相模原)

1. NO除去フィルターを通した空気をTLCまで吸気する。
2. 10 cmH₂Oで呼気開始。
(ほぼ70ml/secに相当)
3. 呼気開始後5秒後、ミラーバックに呼気を回収。
4. 測定
(18時間以内 SieversNOA280i 使用)

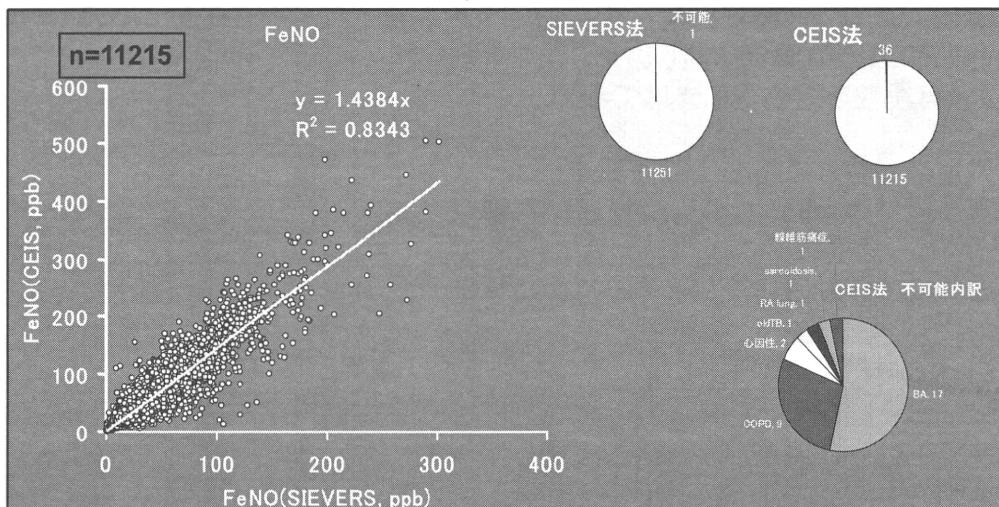
CEIS法 (福島県立医大)

1. TLCまで吸気する。
2. 15cmH₂O、50ml/secで呼気開始。
(on line法と同一条件)
3. 呼気開始後10秒後、ミラーバックに呼気を回収。
4. 測定
(18時間以内 SieversNOA280i 使用)



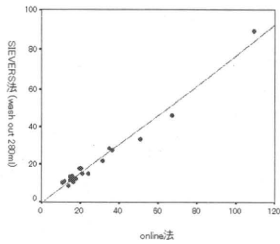
NOの回収効率、安全性(相模原)

1例=心因性

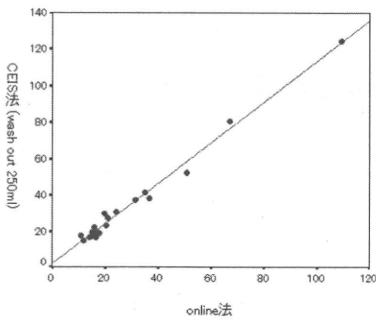
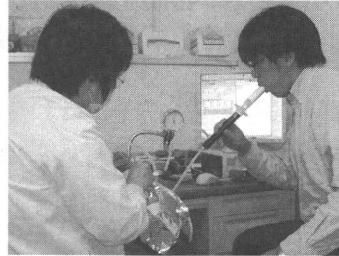


99%以上で回収可能。症状誘発は皆無。
CEISキットは二台で回収(5000例使用でも特に故障なし)
回収できなかったのは、FEV1=1L前後もしくは心因性が多い

CEIS法と online法 の相関 (福島県立医大)



従来のWashOut10秒法
 $r = 0.973$



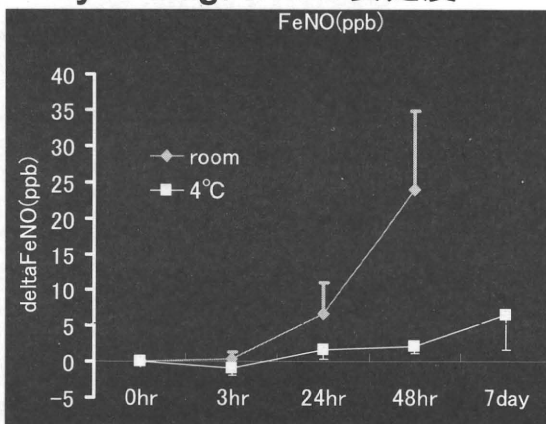
WashOut 5秒法
 $r = 0.981$

5秒でも10秒でも同等

→WashOut時間が短ければ
 (500ml→250ml)
 低肺機能でも測定しやすくなる

搬送条件 Mylar Bag内NOの安定度

国立病院機構相模原病院 臨床研究センター



室温で24時間まではほぼ安定
 冷蔵では7日後も値に変化はない。
 (川崎医大でも同様の結果(論文作成中))

→冷蔵庫とクール宅配便の利用で
 一週間以内に配送できれば
 遠隔地測定は可能

24時間以内の測定は難しい？
より有用性を高める工夫はできないか？

気道過敏性との相関は横断研究。
気道過敏性とFeNOの治療経過の影響は？

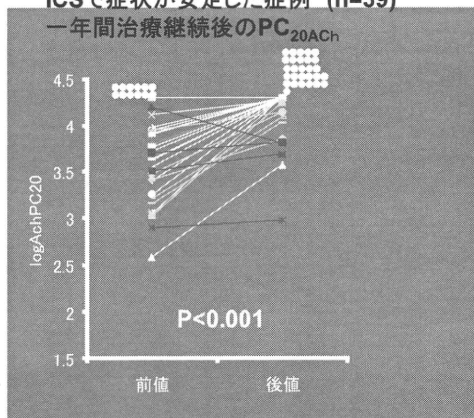
遠隔地でのカットオフは？同じでよいか？

FeNOだけみて過剰な治療や無駄な処置をする危険性は？

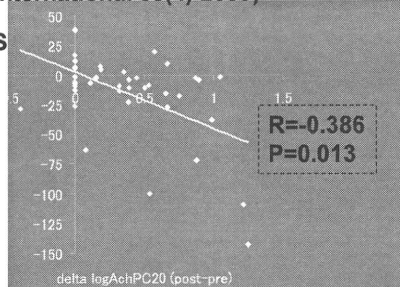
治療によるFeNOと気道過敏性(PC₂₀Ach)の変化 (相模原)

(Allergy International 58(4) 2009)

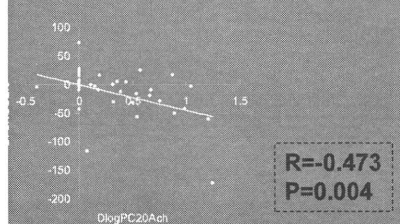
ICSで症状が安定した症例 (n=39)
一年間治療継続後のPC₂₀Ach



SIEVERS



CEIS



症状が安定した症例でも少なからず過敏性残存、
治療継続で改善する症例が少なからずある。
過敏性の変動はFeNOオフライン2法の変動と
有意に相関
→治療経過に従い繰り返し測定が有用

24時間以内の測定は難しい？
より有用性を高める工夫はできないか？

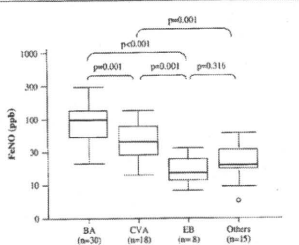
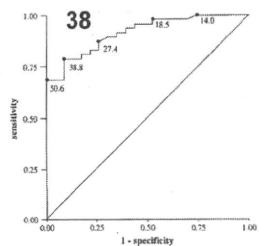
気道過敏性との相関は横断研究。
気道過敏性とFeNOの治療経過の影響は？

遠隔地でのカットオフは？同じでよいか？

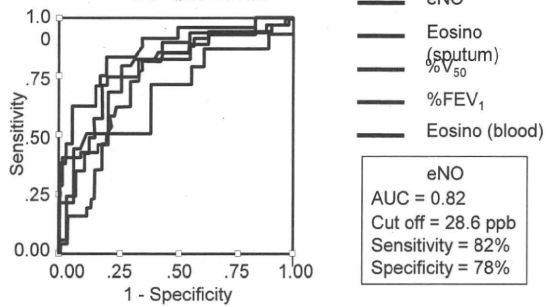
FeNOだけみて過剰な治療や無駄な処置をする危険性は？

喘息検出のカットオフ (慢性咳嗽対象)

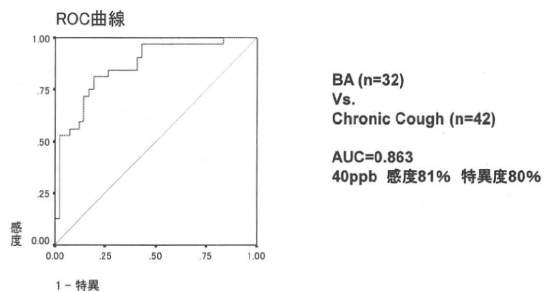
福島県立医大
(Sato, et al Respiratory Medicine 2008
102;1452-1459)



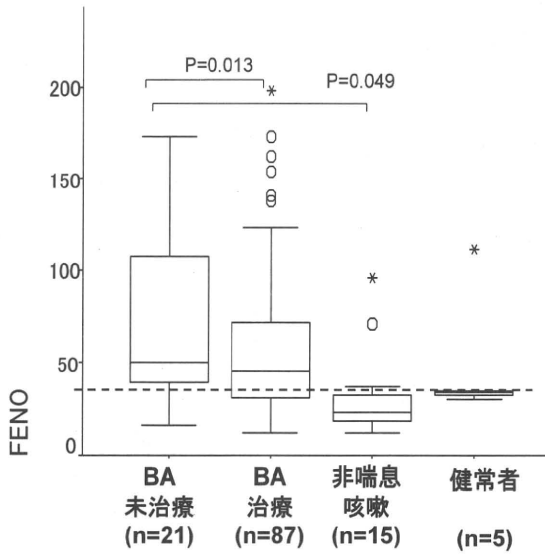
SIEVERS法 慢性咳嗽 n=500



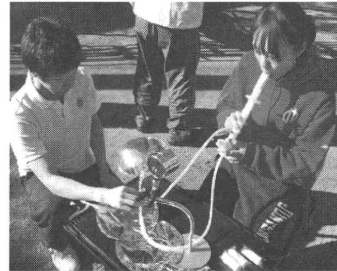
CEIS法 慢性咳嗽 (n=74)



遠隔地の実際 (n=128)
(福島、群馬、順天堂大、静岡、相模原)



順天堂大運動部での屋外測定



10協力機関によるパイロット研究
n = 128

遠隔測定でも院内で測定した結果と同様の傾向

症例を蓄積中

24時間以内の測定は難しい？ 検体送付の手間を省きたい。
より有用性を高める工夫はできないか？

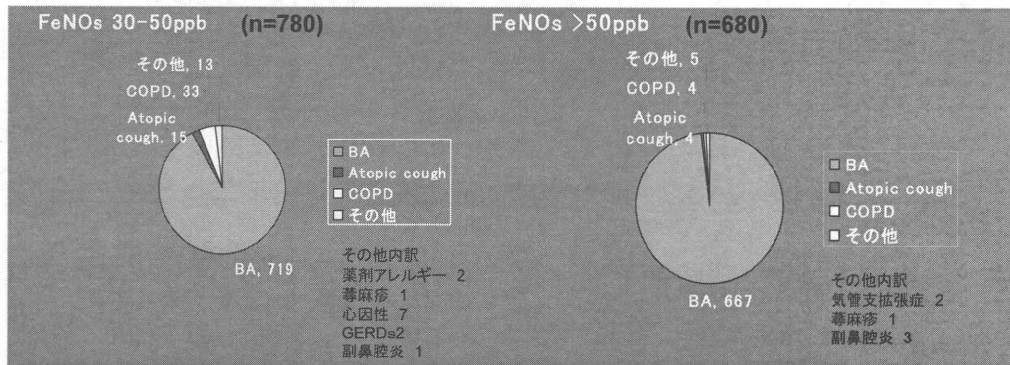
気道過敏性との相関は横断研究。
気道過敏性とFeNOの治療経過の影響は？

遠隔地でのカットオフは？ 同じでよいか？

FeNOだけみて過剰な治療や無駄な処置をする危険性は？

気管支喘息症状を呈し、気道過敏性を施行した症例のうち、
FeNO高値症例の診断内訳(相模原)

n=1460

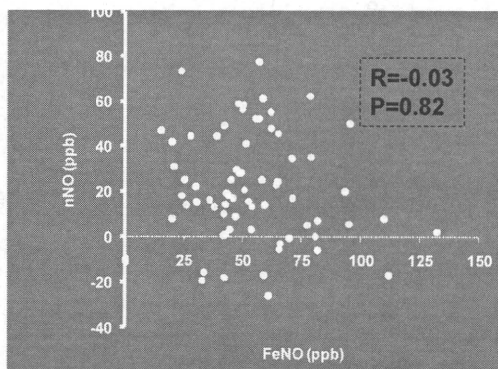


もともと喘息疑いを測定しており、専門医のスクリーニングがある。
ただし、アトピー咳嗽でも、COPDでもICSは主要な治療薬剤。
副鼻腔炎に注意すれば、FeNO高値でICS導入することは妥当性が高い。

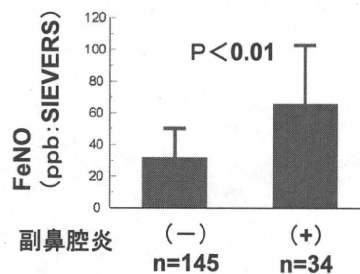
副鼻腔炎の影響とは何を意味するのか？

N = 69

鼻と呼気のNOを測定した治療中喘息症例
鼻のNOは鼻炎例で増加するが、呼気と
全く関連がない。(粒来ら アレルギー2008)



一方で、好酸球性副鼻腔炎合併症例は
喘息の程度によらずFeNO高値(群馬大)

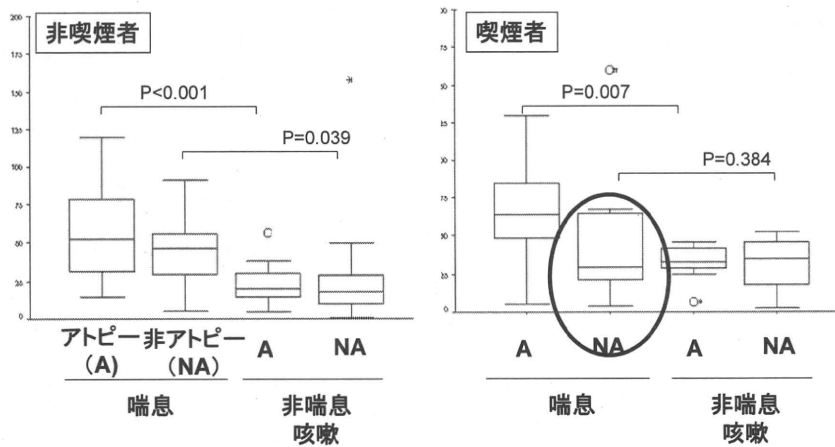


鼻の影響は直接のたれ込みではなく、
One-airway, one-disease説による
間接的影響だろう。

喫煙、アトピー素因の影響は？

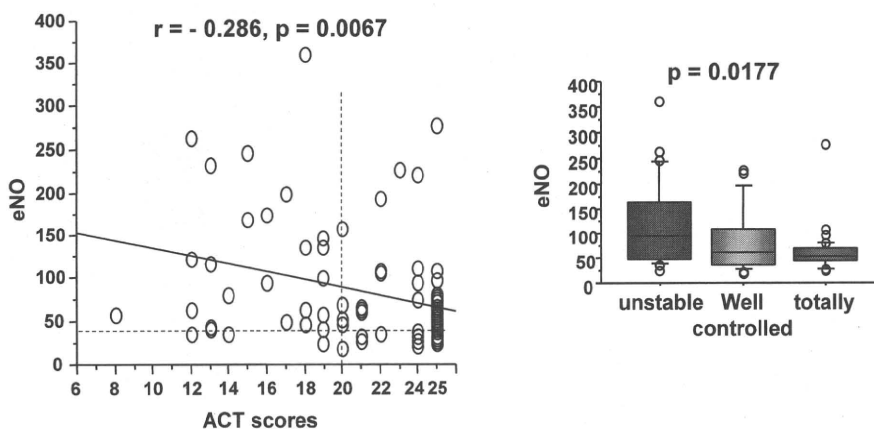
喘息61名、非喘息59名対象。

非喫煙ではアトピー、非アトピーで同等の値であるが、喫煙者では非アトピー型喘息で低値となるため、有意差が消失する。→非アトピー喫煙者では要注意 (Allergy 2009でも同様の報告)



汎用されるAsthma Control Testとの比較

静岡県立総合病院 (Annals of Allergy, asthma & immunology 2008 vol101 p608)



ACTスコア(自覚症状)はピークフロー、FeNOと有意な相関はするが、関係は弱い。

→症状と客観的指標を組み合わせた方が正確

24時間以内の測定は難しい？
より有用性を高める工夫はできないか？

CEIS法の廃棄を5秒にする
冷蔵庫の使用で週一回の
検体回収で可能

気道過敏性との相関は横断研究。
気道過敏性とFeNOの治療経過の影響は？

治療による気道過敏性の
変化を予測しうる
繰り返し測定が有効

遠隔地でのカットオフは？同じでよいか？

ほぼ同等と予測される

FeNOだけみて過剰な治療や
無駄な処置をする危険性は？

アトピー咳嗽やCOPDの
鑑別が難しいが、ICSを
導入するメリットは十分ある

非アトピー喫煙喘息と
好酸球性副鼻腔炎に注意

今後は？

平成20年度

平成21年度

平成22年度

●方法論の妥当性(斉藤、粒来) (論文化済み)

- 気管支喘息診断におけるカットオフ値の設定 (論文化済み)
- 気管支喘息治療、経過観察における有用性の検討 (論文化済み)
- 他の気管支喘息指標との比較 (気道可逆性、気道過敏性、ACTは論文化済み)
- 遠隔地での測定のための搬送条件設定(再設定済み) (熱田、石塚、斉藤、白井、粒来)

遠隔地での測定の実際
福島県、群馬県、東京都、
神奈川県、静岡県の
関連する病院、
プライマリーケア医
での測定と搬送の実際

- 気道過敏性との比較、結果予測 (粒来、斉藤、石塚) (論文化済み)
- 運動誘発性喘息における有用性 (熱田) (論文作成中)
- COPDとの鑑別 (熱田、白井) (症例集積中)
- Asthma Control Testとの比較 (白井、斉藤) (論文化済み)
- 難治性喘息における特徴、好中球除去療法の可能性と効果判定、適応判定の抽出における有用性 (石塚) (症例集積中)
- などの解析を平行して行う

研究協力者

主任研究者 粒来崇博（相模原病院 神奈川県）
分担研究者 熱田 了（順天堂大学 東京都）
石塚 全（群馬大学 群馬県）
佐藤 俊（福島県立医大 福島県）
白井敏博（静岡県立総合病院 静岡県）

研究協力施設 藤沢市民病院（神奈川県）
池原内科クリニック（神奈川県）
富士宮市立病院（静岡県）
名古屋大学医学部（愛知県）
順天堂大学スポーツ健康科学部
（千葉県）
桐生厚生総合病院（群馬県）
済生会前橋病院（群馬県）

