

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書分担研究報告書

呼気一酸化窒素 (FeNO) を用いた気管支喘息管理手法の確立

研究分担者	棟方 充	福島県立医科大学附属病院	病院長
研究協力者	斎藤 純平	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	講師
	佐藤 俊	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	学内講師
	福原 敦朗	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助教
	植松 学	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	鈴木 康仁	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	大学院研究生

研究要旨

呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定は平成 25 年 6 月より保険適応となり、日常診療に幅広く利用されることが期待されている。近年、ハンディーな小型 FeNO 測定器が開発され、FeNO をピークフロー (PEF) メーターのように利用する可能性が出てきた。そこで、喘息患者、健常者に自宅で FeNO および PEF を朝・夕 (服薬・食事前) 2 週間測定してもらい、携帯型 FeNO 測定器が在宅にてばらつきなく測定可能か否か、喘息患者 (安定・コントロール不良) に FeNO の日内・週内変動はあるかを検討した。結果、在宅での携帯型 FeNO 測定器による FeNO 測定は大きなばらつきもなく施行可能であった。また、コントロール不良喘息患者は健常者や安定喘息患者と比べて FeNO 日内・週内変動が有意に大きかった。PEF の日内変動・週内変動はコントロール状態による差がなかった。以上より、FeNO の日内変動および週内変動は喘息コントロールの指標として有用である可能性が示唆された。今後、FeNO 日内・週内変動と増悪の関係、治療強化による日内・週内変動の推移等を検討しながら、FeNO の喘息コントロール指標としての有用性を検証したい。

A. 研究目的

喘息コントロールの最終目標は、呼吸機能が正常で、喘息症状や発作がなく、健常人とかわらぬ日常生活が送れることである。通常は自覚症状と呼吸機能検査を用いてコントロール状態を評価し治療を組み立てるが、それでも 20~50%の患者はコントロール不良であると報告されている。そこで、新たなコントロール指標として呼気一酸化窒素(FeNO)の応用が期待されている。しかし、これまでの大規模研究では、FeNO によるコントロールは従来法 (自覚症状 + 呼吸機能) より吸入ステロイド (ICS) 投与量や増悪リスクを減らしたという報告がある一方で、FeNO は急性増悪や ICS 投与量減少に寄与せず、かえって ICS 投与量を増したとの報告もある。これらの矛盾した結果が生じる一要因として FeNO 実測値の使用が挙げられる。即ち、

FeNO 値には個人差や自己最良値があるため、FeNO 実測値よりも個々の変化率の方がコントロール状態を良く反映する可能性が高い。そこで我々は、喘息治療を変更せずに患者教育(喘息病態と重症度の説明、吸入指導など)を行った前後での FeNO 値、Asthma control test (ACT) スコア、呼吸機能 (FEV₁) の実測値と変化量の関係について検討した。結果として、FeNO 実測値よりも変化量の方が自覚症状や呼吸機能の変化と良好な相関を認めた。また、1年間良好なコントロール状態を保てる患者の予測指標として FeNO 変化率と ACT 変化量が有用である事も判明した。近年、ハンディーな小型 FeNO 測定器が開発され、FeNO をピークフローメータ (PEF) のように用いる可能性が出てきた。そこで、本年度の研究では、携帯型 FeNO (NObreath®) および PEF 測定器 (PIKO®)

の在宅測定における再現性・信頼性、喘息患者における FeNO、PEF の日内変動や週内変動の有無について検討を行った。

B. 研究方法

1. 再現性・信頼性の検討

健常者に対して、自宅にて朝・夕 5 回ずつ FeNO および PEF 測定を 2 週間行い、測定値のばらつきについて検討した。

2. 日内・週内変動

コントロール良好喘息患者、コントロール不良喘息患者および健常者に、自宅にて FeNO および PEF を朝夕 3 回ずつ 2 週間測定してもらい、日内および週内変動の有無について 3 群で比較検討した。なお、測定は、食事および服薬前に行い、FeNO、PEF の順に行った。

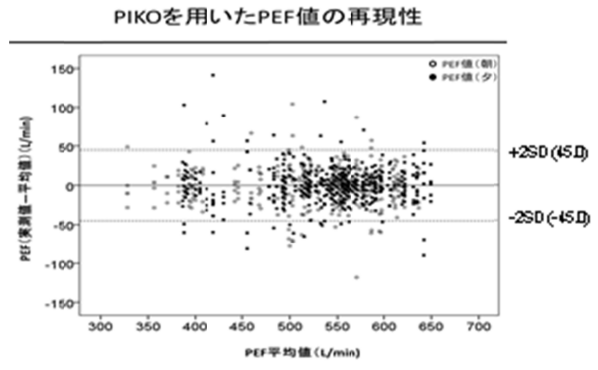
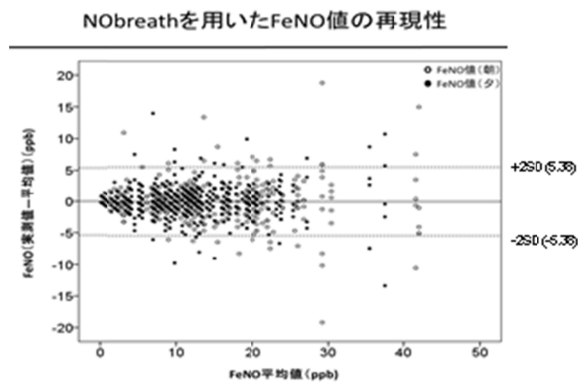
(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学倫理委員会において承認され、本研究に参加したすべての患者からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

1. 再現性の検討

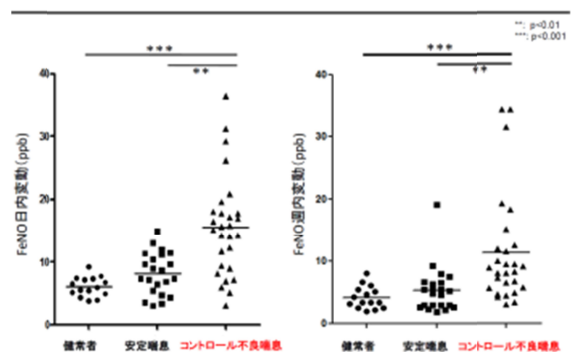
健常者 7 名に対して自宅で朝夕の FeNO、PEF 測定を 5 回ずつ行い検討した。Bland-Altman の結果からは、NObreath[®]、PIKO[®]ともに 5.1%の外れ値 (> ± 2SD) を呈したのみで、大きなばらつきなく測定可能であることがわかった。また、2 週間の測定値の信頼性を Intraclass Correlation Coefficient (ICC) analysis を用いて行ったところ、FeNO 朝:0.91、FeNO 夕:0.96、PIKO 朝:0.94、PIKO 夕:0.97 であり、再現性の高い測定を行うことが可能であった。



2. FeNO 日内変動・週内変動

コントロール不良喘息患者は安定喘息患者や健常者と比べて FeNO 日内・週内変動が有意に大きかった。

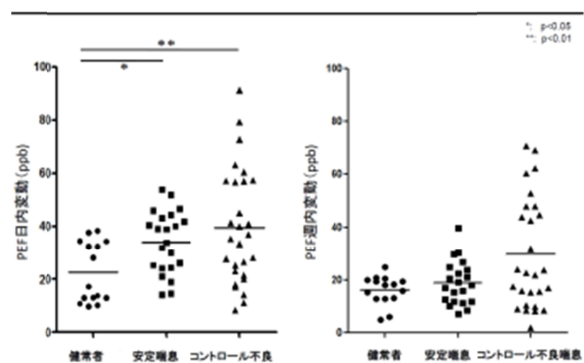
喘息コントロール分類による FeNO の日内・週内変動



3. PEF 日内変動・週内変動

喘息のコントロール状態によって PEF 日内・週内変動幅に有意差はなかった。

喘息コントロール分類による PEF の日内・週内変動



D. 考察

本研究は、従来の FeNO 実測値を用いた喘息コントロール研究から視点をかえ、FeNO の日内変動と週内変動が喘息コントロールに与える影響について検討した点で新規性に富

む。まず、再現性の検討結果から、携帯型 FeNO 測定器である NObreath®および携帯型 PEF 測定器の PIKO®は、自宅で大きなばらつきもなく患者自ら測定が可能であることが検証された。次に、日内・週内変動の検討では、コントロール不良喘息患者の方が大きな FeNO 日内・週内変動を認めた。このことは、FeNO の連日測定は喘息コントロール指標として有用である可能性を示唆している。本邦における FeNO 測定は平成 25 年 6 月に保険適応となったが、機器自体はまだ高価である。よって、現状に当てはめると、本研究のように病院が数台の機器を保有し、レンタルにて 2 週間程度 FeNO 測定を行ってもらうことでコントロール状態が把握できれば、今後の喘息診療に大きなプラスになると考えられる。次年度は、FeNO 日内・週内変動と急性増悪の関係を明らかにすること、未治療喘息患者が治療にて安定するまでの経過を FeNO 日内・週内変動を用いて観察し、その変動幅の Cutoff 値を明らかにすることが必要であると考えられた。そして、最終的には、

その Cutoff 値を用いて「自覚症状 + 呼吸機能」と「自覚症状 + FeNO 日内変動または週内変動」の 2 群に分けた無作為比較試験を行うことで、FeNO の喘息コントロール指標としての有用性を検証していきたい。

E . 結論

携帯型 FeNO 測定器による在宅 FeNO 測定は可能であり、その日内変動および週内変動は喘息コントロール指標として有用である可能性が示唆された。

G . 研究発表

1.論文発表

- 1)Saito J, Sato S, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Fukuhara N, Saito K, Ishii T, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Association of Asthma Education with Asthma Control Evaluated by Asthma Control Test, FEV(1), and Fractional Exhaled Nitric Oxide. *J Asthma*. 2013; 50(1): 97-102

- 2)Saito J, Zhang Q, Hui C, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Chung KF. Sputum hydrogen sulfide (H₂S) as novel biomarker of obstructive neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131; 232-234

- 3)Inokoshi Y, Tanino Y, Wang X, Sato S, Fukuhara N, Nikaido T, Fukuhara A, Saito J, Frevert CW, Munakata M. Clinical Significance of Serum Hyaluronan in Chronic Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Respirology*. 2013; 18: 1236-1243

- 4)Fukuhara A, Tanino Y, Sato S, Ishii T, Nikaido T, Kanazawa K, Saito J, Ishida T, Kanno M, Watanabe T, Munakata M. Systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies against bacterial/permeability increasing protein. *Intern Med*. 2013; 52: 1095-1099

- 5)Fukuhara A, Tanino Y, Ishii T, Inokoshi Y, Saito K, Fukuhara N, Sato S, Saito J, Ishida T, Yamaguchi H, Munakata M. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenital with TINF2 gene mutation. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1757-1759

- 6)Ogata H, Yatabe M, Misaka S, Shikama Y, Sato S, Munakata M, Kimura J. Effect of oral L-arginine administration on exhaled nitric oxide (NO) concentration in healthy volunteers. *Fukushima J Med Sci*. 2013; 59: 43-48

- 7)佐藤俊、斎藤純平、棟方充. FeNO の診断・治療評価における有用性. *喘息*. 2013; 26: 26-31

2.学会発表

- 1) Sato S, Tanino Y, Fukuhara N, Nikaido T, Misa K, Fukuhara A, Uematsu M, Wang X, Ishida T, Munakata M. Clinical Significance of Pulmonary

- Emphysema in Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonia. American Thoracic Society 2013 International Conference. 2013.5. San Francisco. USA
- 2) Saito J, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar P, Chung KF. Domiciliary diurnal variation of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to monitor asthma control. Annual Congress of European Respiratory Society. 2013. Barcelona, Spain
- 3) Fukuhara N, Tanino Y, Suzuki Y, Uematsu M, Misa K, Nikaido Y, Fukuhara A, Suguru S, Saito J, Munakata M. Clinical analysis of lung manifestation in Sjogren syndrome. Annual Congress of European Respiratory Society, 2013. Barcelona, Spain
- 4) Saito J, Zhang Q, Hui C, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Mitsuru Munakata, Chung KF. Endogenous hydrogen sulfide (H₂S) in serum and sputum as novel biomarker of asthma. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2013. Yokohama, Japan
- 5) Fukuhara N, Tanino Y, Suzuki Y, Uematsu M, Misa K, Nikaido Y, Fukuhara A, Suguru S, Saito J, Munakata M. Clinical analysis of lung manifestation in Sjogren syndrome. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2013. Yokohama, Japan
- 6) 齋藤純平、Kian Fan Chung、棟方充. 喀痰硫化水素 (Hydrogen sulfide ; H₂S) は閉塞性好中球性気管支喘息の新たな指標となる. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜、2013.5.
- 7) 植松学、佐藤俊、福原敦朗、齋藤純平、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新濤、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器内科. 気管支喘息コントロールにおいて呼気 NO と ACT を併用する意義の検討. 第 53 回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 8) 齋藤純平、Kian Fan Chung、棟方充. 喀痰硫化水素 (Hydrogen sulfide ; H₂S) は閉塞性好中球性気管支喘息の新たな指標となる. 第 47 回東北アレルギー懇話会. 2013.7. 福島
- 9) 齋藤純平、棟方充、Kian Fan Chung. 呼気一酸化窒素 (FeNO) の日内変動は喘息コントロール指標として有用である. 第 21 回臨床喘息研究会. 2013.10. 三重
- 10) 齋藤純平. (特別講演) 喘息診療におけるバイオマーカーの臨床応用と今後の展望 ~ 呼気一酸化窒素、硫化水素 ~. Scientific Exchange Meeting. 2013.10. 郡山
- 11) 鈴木康仁、佐藤俊、齋藤純平、福原敦朗、植松学、美作健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新濤、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器内科. 診断時の呼気 NO と喘息患者の治療予後の検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11. 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし