

原 著

気管支喘息の日常診療における 呼気中一酸化窒素測定の有用性について

昭和大学横浜市北部病院呼吸器センター

石井 源* 笠原 慶太 黒田 佑介
諸星 晴菜 肥田 典子 菰原 洋輔
堀内 一哉 丹澤 盛 鈴木 隆

抄録：日常喘息診療において呼気中一酸化窒素（FeNO：Fractional exhaled nitric oxide）が携帯型測定器により簡易に測定できるようになった。これを使用しガイドラインに沿ってコントロールされている喘息患者において、FeNO値の増減が示す意味について喘息コントロールテスト（ACT：Asthma control test）、呼吸機能と比較検討した。ガイドラインに沿ってコントロールされた喘息患者108名に治療期間の前後でFeNO測定とACT、呼吸機能検査を施行した。FeNO減少／増加群に分けACT、呼吸機能と比較検討した。FeNO減少群では、呼吸機能検査を経過観察期間前後で比較すると、%FEV₁は有意に改善していた（ $p = 0.0010$ ）が他の閉塞性障害の指標は変化を認めなかった。FeNO増加群ではFeNO値の増加に平行して気流制限を表す呼吸機能の指標の多くは有意に悪化を示した（%FEV₁： $p = 0.0005$ 、% \dot{V}_{25} ： $p = 0.0130$ 、%MMF： $p = 0.0161$ ）。一方、いずれの喘息患者群または全対象患者においてもFeNO値はACTや呼吸機能検査の指標と直接的には相関関係は認められなかった。FeNOを日常喘息診療で測定することにより気道炎症の経時的变化が推定でき、特にFeNO増加時は気流制限の悪化を伴い、治療変更を決める指標の1つになる可能性がある。

キーワード：喘息コントロールテスト（ACT）、気管支喘息、呼気中一酸化窒素、呼吸機能

気管支喘息は慢性気道炎症による気道過敏性の亢進と気道狭窄が疾患の本態である。発症早期には気道狭窄は可逆性であるが、気道炎症が継続することで気道の器質的変化（リモデリング）を起し、不可逆的な気流制限と持続的な気道過敏性の亢進を来す¹⁾。よって、その基本的病態である気道炎症の状態を把握することは診断のみならず、適切な抗炎症治療の施行にも繋がり重症化を防ぐために重要である。近年、気道炎症を評価する方法として呼気中一酸化窒素（FeNO：Fractional exhaled nitric oxide）が測定されるようになった。FeNOは比較的簡便で非侵襲的に測定が可能であり、瞬時に結果が得られ、日常診療における気道炎症の評価の手段となりうる^{2,3)}。一方、ガイドラインに沿って、臨床的には症状と呼吸機能上は比較的良好にコントロールされている喘息患者においても、FeNOの変動が認め

られる。特にFeNOが増加する場合には気道炎症の増悪が推定される。今回の研究では、ガイドラインに沿ってコントロールされていると考えられる喘息患者において、外来診療時にFeNOを測定し、喘息コントロールテスト（ACT：Asthma control test）¹⁾、呼吸機能と比較し、FeNO測定が喘息の状態悪化の指標になりうるかを検討した。

研究方法

当院外来通院治療中で本邦の喘息予防・管理ガイドライン2012¹⁾に従って診断した軽症持続型－中等症持続型の喘息患者を対象とした。治療により従来のガイドラインによる判定でほぼコントロールされている状態の患者を対象とするために、カルテ上の記載で、4か月以上の期間（観察前期間）、治療の変更なくACT20点以上を維持できている患者のその

*責任著者

Table 1 Characteristics of the patients with asthma in FeNO decreased/increased groups

	FeNO decreased group	FeNO increased group	Student t-test	Wilcoxon test
N	65	43		
age (years old)	50.3 ± 2.0	51.3 ± 2.0	NS	NS
sex (male/female)	28/37 (43.1% /56.9%)	19/24 (44.2% /55.8%)		
ex-smoker/non-smoker	8/57	4/39		
FeNO (ppb)	57.3 ± 5.5	25.9 ± 2.8	P < 0.0001	P < 0.0001
ACT	24.3 ± 0.2	24.4 ± 0.1	NS	NS
respiratory functions				
% FEV ₁	90.4 ± 1.9	88.6 ± 2.5	NS	NS
% \dot{V}_{50}	53.6 ± 3.3	48.1 ± 3.3	NS	NS
% \dot{V}_{25}	35.5 ± 3.1	32.4 ± 3.1	NS	NS
% MMF	54.1 ± 3.6	49.5 ± 4.0	NS	NS
治療法				
ICS+LABA	38 (58.5%)	21 (48.8%)		
ICS alone	16 (24.6%)	17 (39.5%)		
ICS+LABA+LTRA	6 (9.2%)	4 (9.3%)		
ICS+LTRA	5 (7.7%)	1 (2.3%)		
rhinitis	38 (58.5%)	26 (60.5%)		
eosinophil (bloodcounts > 7%)	20 (30.8%)	11 (25.6%)	NS	NS
IgE > 170IU/ml	42 (64.6%)	36 (75.0%)	NS	NS

Values are mean ± SE (standard error, ICS: Inhaled corticosteroid, LABA; long acting β_2 agonist, LTRA; leukotriene receptor antagonist. We measured FeNO (NObreath[®]) and respiratory functions in 108 stable asthmatic patients and divided into FeNO decreased (65 patients) and increased (43 patients) groups. We compared two groups in respiratory functions using Student t-test and Wilcoxon test.

後の経過をカルテ上で追跡観察した。さらに、その後4または6か月の間（経過観察期間、受診の間隔により期間が異なる）に、治療の変更なく〔処方状況より吸入ステロイド（ICS：Inhaled corticosteroid）をはじめとした投薬は、80%以上遂行されていた〕、自覚的に中等度以上の発作を認めず、ACT20点以上を維持していた者（ガイドラインに沿ってほぼコントロールされた状態）108名（男/女 47人/61人、平均年齢 50.7 ± 1.4歳、現非喫煙者（過去喫煙既往）12人、平均% FEV₁ 89.7 ± 1.5%）を対象とした。またアレルギー性鼻炎の既往がある患者とない患者のFeNOの比較検討を行ったが有意な差は認められず、今回は一緒に検討対象とした。対象患者においてこの経過観察期間の前後2ポイントでNObreath[®]（Bedfont, UK）^{4,5)}を使用し、測定したFeNO値（2回計測し平均値を採用）と、ACT、呼吸機能検査（CHESTAC880[®], CHESTを使用し、測定）結果をカルテより抽出し、FeNO値が2ポイント間の比較で減少した群（FeNO減少群, FeNO

decreased group, n = 65）と、FeNO値が増加した群（FeNO増加群, FeNO increased group, n = 43）に分けて検討した。2群間には年齢, ACT, 呼吸機能では有意な差は認めず、過去の喫煙, 治療, 鼻炎合併, アトピー素因においても有意な差はなかった。観察開始時のFeNO値は、FeNO減少群で有意に高値であった（Table 1）。FeNO, ACT, 呼吸機能について、各群での経時的変化を両群間で比較し、FeNO値が変化した時に、ACTや呼吸機能検査値の変動にどのように反映されるかを検討した。

統計解析はMacintoshのStatView[®]を用いて行った。2変数の相関関係については回帰分析による相関を検討した。データの正規性については各データ群においてヒストグラムを描き、近似値として正規分布グラフを描けるかどうか検討した（Fig. 1）。この結果、FeNO増加群の \dot{V}_{50} のデータは完全には正規性が得られず、正確には正規分布より逸脱していると思われた。今回は他のデータでは正規性がある

Fig. 1-(1) Histogram of FeNO decreased group

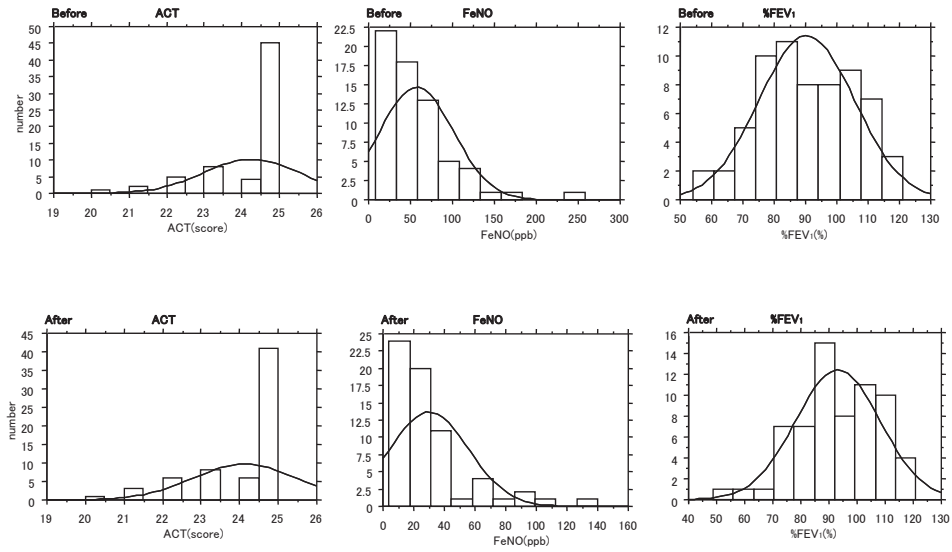


Fig. 1-(2) Histogram of FeNO decreased group

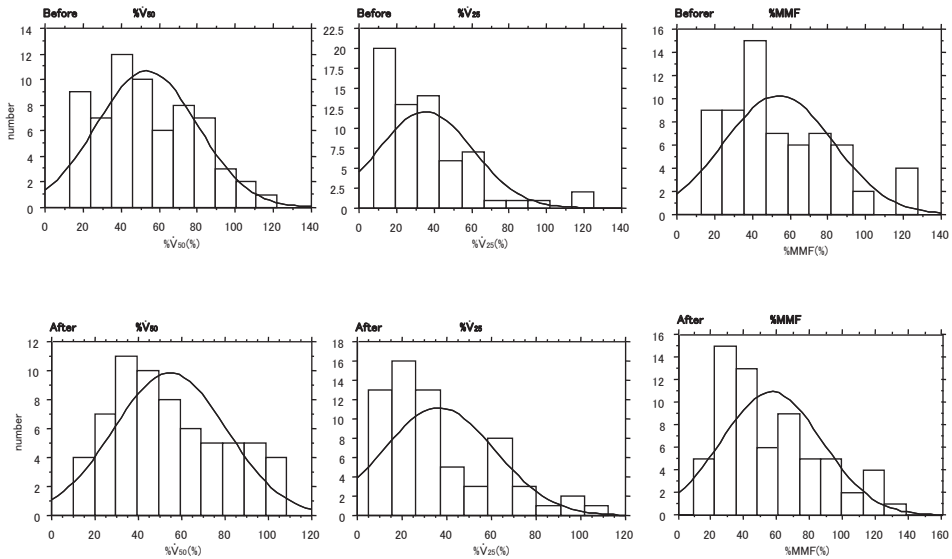


Fig. 1 Histogram of FeNO decreased/increased groups. These graphs showed normal distribution of the data except \dot{V}_{50} in FeNO increased group. However, the histogram of \dot{V}_{50} in FeNO increased group also showed near shape of normal distribution.

り、FeNO 増加群の \dot{V}_{50} のデータもヒストグラム上は正規性に近似の形態を呈しており、症例数も 43 例と比較的大きいものであることより、必ずしも正規分布が確定されない場合でも t-test が適応可能である (頑強性 robustness) との解釈に基づき FeNO

減少群、増加群のエントリー時の比較は Student t-test (対応のない 2 群の検定) で行った。FeNO と呼吸機能、ACT の経過観察期間前後の比較については Paired t-test (対応のある 2 群の検定) を用いて検討した。ただ一方で、一部に正規性に不確実

Fig. 1-(3) Histogram of FeNO increased group

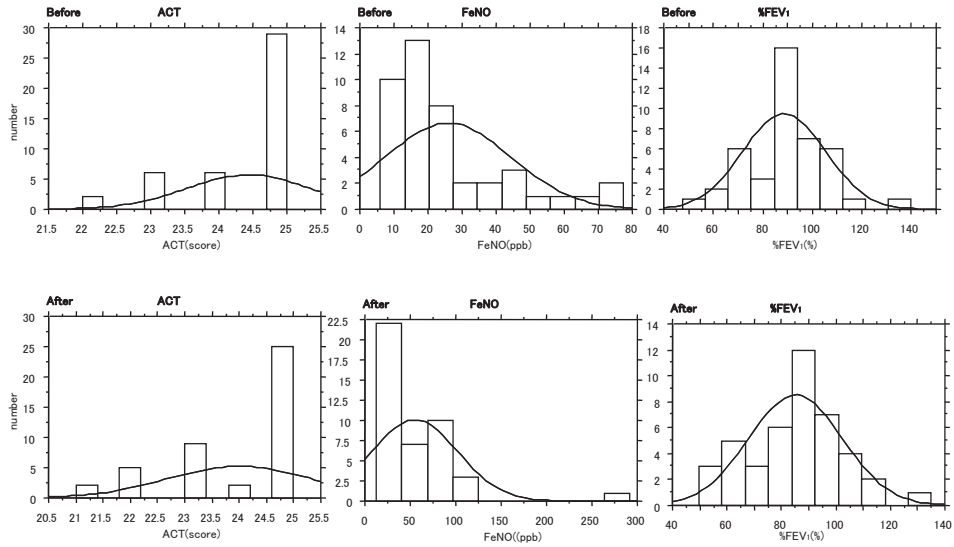
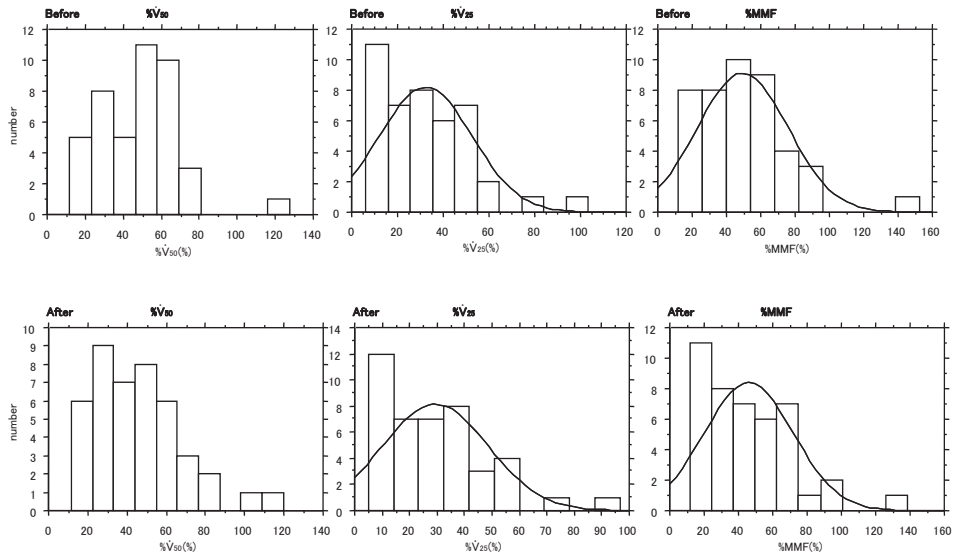


Fig. 1-(4) Histogram of FeNO increased group



なものもあることから、ノンパラメトリック検定であるWilcoxon signed-rank testでも検定を行った。p値に関しては、0.05以下を統計学的に有意とした。各データは平均値±標準誤差で表した。

今回の検討については当院倫理委員会により後ろ向き試験によるカルテよりのデータ抽出の承認を得ている。

結 果

FeNO減少群では、呼吸機能検査を経過観察期間前後で比較すると、%FEV₁は軽度ではあるが有意に改善していた(前90.4±1.9%,後93.2±1.9%,p=0.0010)。しかし、一方で% \dot{V}_{50} (前53.6±3.3%,後54.6±3.2%,p=0.50)、% \dot{V}_{25} (前35.5±3.1%,後36.6±3.1%,p=0.63)、%MMF(前54.1±3.6%,後56.2±3.8%,p=0.24)には経過観察期間前後で

Table 2 Changes of FeNO, ACT, and respiratory functions in FeNO decreased/increased groups

	FeNO decreased group		Paired t-test	Wilcoxon test
	before	after		
FeNO (ppb)	57.3 ± 5.5	30.0 ± 3.2	P < 0.0001	P < 0.0001
ACT	24.3 ± 0.2	24.1 ± 0.2	NS	NS
respiratory functions				
% FEV ₁	90.4 ± 1.9	93.2 ± 1.9	P = 0.0010	P = 0.0026
% \dot{V}_{50}	53.6 ± 3.3	54.6 ± 3.2	NS	NS
% \dot{V}_{25}	35.5 ± 3.1	36.6 ± 3.1	NS	NS
% MMF	54.1 ± 3.6	56.2 ± 3.8	NS	NS

	FeNO increased group		Paired t-test	Wilcoxon test
	before	after		
FeNO (ppb)	25.9 ± 2.8	54.9 ± 7.3	P < 0.0001	P < 0.0001
ACT score	24.4 ± 0.1	24.0 ± 0.2	P = 0.0052	P = 0.01
respiratory functions				
% FEV ₁	88.6 ± 2.5	85.2 ± 2.7	P = 0.0005	P = 0.0013
% \dot{V}_{50}	48.1 ± 3.3	45.7 ± 3.6	NS	P = 0.0098
% \dot{V}_{25}	32.4 ± 3.1	29.4 ± 2.9	P = 0.0130	P = 0.0021
% MMF	49.5 ± 4.0	46.0 ± 4.0	P = 0.0161	P = 0.0006

We investigated the changes of FeNO (Nobreath[®]), ACT, and respiratory functions in each groups. In FeNO decreased group, % FEV₁ was significantly improved, but the other index were not changed using Paired t-test and Wilcoxon test. In FeNO increased group, ACT and respiratory functions were significantly worse.

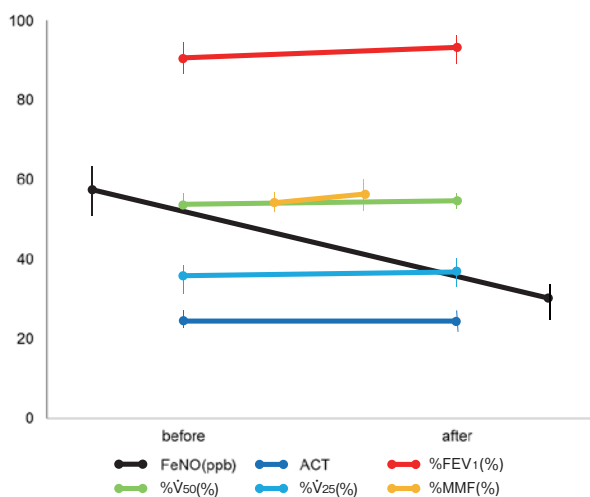


Fig. 2 FeNO decreased group
Changes of ACT, respiratory functions and FeNO in FeNO decreased group. % FEV₁ was significantly improved, and the other index were not changed. Bars: standard error

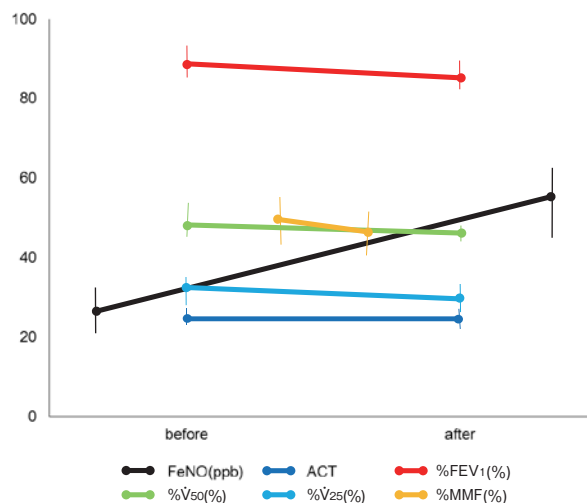


Fig. 3 FeNO increased group
Changes of ACT, respiratory functions and FeNO in FeNO increased group. ACT and respiratory functions were significantly worse. Bars: standard error

Table 3 The relationship between FeNO and respiratory functions/ACT in FeNO decreased/increased groups and all patients

FeNO decreased group	FeNO	
	before	after
%FEV ₁	NS	NS
% \dot{V}_{50}	NS	NS
% \dot{V}_{25}	NS	NS
%MMF	NS	NS
ACT	NS	NS
FeNO increased group	before	after
%FEV ₁	NS	R=0.290, P=0.050*
% \dot{V}_{50}	NS	R=0.369, P=0.015*
% \dot{V}_{25}	NS	R=0.328, P=0.032*
%MMF	NS	R=0.363, P=0.017*
ACT	NS	NS
allpatients	before	after
%FEV ₁	NS	NS
% \dot{V}_{50}	NS	NS
% \dot{V}_{25}	NS	NS
%MMF	NS	NS
ACT	NS	NS

The correlation of FeNO (NObreath[®]) values and respiratory functions was observed by regression analysis. There was significant correlations between FeNO and respiratory functions only in FeNO increased group after observation. *p ≤ 0.05 (significant correlation)

有意差はみられなかった。ACTについても有意差は認めなかった (Fig. 2, Table 2)。一方、FeNO 増加群にて呼吸機能や ACT を観察期間前後で比較すると、FeNO 値の増加に平行して気流制限を表す呼吸機能の多くの指標も有意に悪化を示した (% FEV₁: 前88.6 ± 2.5 %, 後85.2 ± 2.7 %, p = 0.0005, % \dot{V}_{25} : 前 32.4 ± 3.1 %, 後 29.4 ± 2.9 %, p = 0.0130, % MMF: 前 49.5 ± 4.0 %, 後 46.0 ± 4.0 %, p = 0.0161)。また、ACT も軽度ではあるが有意に悪化していた (前 24.4 ± 0.1, 後 24.0 ± 0.2, p = 0.0052) (Fig. 3, Table 2)。以上の検定は Paired t-test による解析結果であるが、ノンパラメトリック検定である Wilcoxon signed-rank test による検定でも同様の結果であった。また、いずれの喘息患者群においても、FeNO 値は ACT や呼吸機能検査の指標と強い相関関係は認められなかった。患者全体においても FeNO と

ACT、呼吸機能の検査結果とは有意な相関は認められなかった (Table 3)。唯一、FeNO 増加群で経過観察期間後の FeNO 値と呼吸機能の比較では、% FEV₁ (R = 0.290, P = 0.050), % \dot{V}_{50} (R = 0.369, P = 0.015), % \dot{V}_{25} (R = 0.328, P = 0.032), % MMF (R = 0.363, P = 0.017) といずれも弱い相関がみられた (Table 3)。さらに、観察前後での FeNO の変化率 ((後の値 - 前の値) / 前の値) と ACT や各呼吸機能検査値の変化率との相関、また FeNO 観察開始時の値との相関も検討したが、いずれの群、時相でも有為な相関は認められなかった。

考 察

今回、われわれはガイドラインに沿って、コントロールされている気管支喘息の経過観察中に FeNO 値の増加または減少が、呼吸機能や ACT の変動にどの様に反映されるかを検討した。FeNO 減少群、つまり気道炎症が軽減したと推測される群では、FeNO 減少に平行して FEV₁ の上昇を軽度ではあるが有意に認めた。しかし、% \dot{V}_{50} 、% \dot{V}_{25} 、% MMF などの比較的細い気道を反映すると考えられる指標については有意な改善は認められなかった。これは、既に末梢気道で器質的变化が存在し、気道炎症が改善しても可逆性の乏しい気道狭窄が存在しているためと考えられる。また、健常者、非喫煙者の FeNO 値と比較すると、今回の検討における FeNO 減少後の値 (FeNO = 30.0 ± 3.2ppb (parts per billion)) でも健常者の FeNO 値よりも有意に高値となっていた。このことより、今までの喘息コントロールが比較的良好と考えられている状態でも気道炎症は残存し、気道の潜在的な器質的变化の進行の原因となる場合があることを示唆している。一方、ACT については FeNO 低下に伴う有意な変化は認められず、自覚症状に FeNO 値が必ずしも反映されるものではなかった。これに対して、FeNO 増加群では、観察前後で ACT は軽度ではあるが有意に悪化が認められた。一方、自覚症状の変化が軽微であっても、多くの呼吸機能の指標は FeNO 増加に伴い有意な気流制限の悪化を示した。FeNO が増加していくことは、気管支喘息患者において潜在的気道炎症の悪化とその継続を意味しており、気道炎症に伴い中枢より末梢気道までの機能的、器質的狭窄が進行し、呼吸機能が低下していく過程に当てはま

ると考えられた。以上のことは自覚症状がほとんどなく、ガイドラインに沿って臨床的には安定にコントロールされていると見える喘息患者でも、気道炎症の抑制が不十分であり、気道リモデリングが進行し、気流制限の悪化が引き起こされる可能性があることを示しており、より強い抗炎症治療を必要とする場合があることを示唆している。FeNO値は、気管支喘息の診療において好酸球性気道炎症の診断、ステロイドの反応性の判定、ステロイド治療を必要とする気道炎症の評価、ICSのアドヒアランスの評価、などには有用であるとされている²⁾。また、喘息治療におけるICS使用量の調節にFeNOは有用な指標になったとの報告がある^{4,5)}。しかし、一方で、FeNOの測定が他の指標に比較して、喘息コントロールに有用な指標にはならなかった、との相反する報告もある⁶⁻⁹⁾。この理由の1つとしては、FeNOが、気道以外のアレルギー炎症の影響を受け上下するなど、本来の気道炎症を反映していない場合があるためと考えられる。また小児でアトピー素因の関与が推測される喘息患者ではFeNO値はより有用な指標となりうる^{5,10)}が、成人で非アトピー、気道リモデリングが関与した喘息症状では指標になりにくいと推測される^{11,12)}。気管支喘息の診療においてFeNO値の変動が観察される患者では、従来の喘息評価の指標である自覚症状と呼吸機能に加え、経時的にFeNOを測定、観察することで、気道炎症の変化を推測し、喘息の悪化を早期に認識することができる可能性がある。日常喘息診療時のFeNO測定は、喘息治療方針決定において有用な指標として使用できると思われる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 「喘息予防・管理ガイドライン2012」作成委員会作成，日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修．喘息予防・管理ガイドライン2012．東京：協和企画；2012．
- 2) Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, *et al.* An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO)

- for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602-615.
- 3) 松永和人，一ノ瀬正和．喘息長期管理のための炎症モニタリング．*臨牀と研究.* 2012;89:345-350.
- 4) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, *et al.* Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352:2163-2173.
- 5) Powell H, Murphy VE, Taylor DR, *et al.* Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2011;378:983-990.
- 6) Shaw DE, Berry MA, Thomas M, *et al.* The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:231-237.
- 7) Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, *et al.* Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:987-997.
- 8) Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, *et al.* Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1065-1072.
- 9) Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012;67:199-208.
- 10) Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, *et al.* Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:831-836.
- 11) Gelb AF, Moridzadeh R, Singh DH, *et al.* In moderate-to-severe asthma patients monitoring exhaled nitric oxide during exacerbation is not a good predictor of spirometric response to oral corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1491-1498.
- 12) Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, *et al.* Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1249-1255.

USEFULNESS OF FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE BY THE PORTABLE
DEVICE, NOBREATH[®] IN DAILY ASTHMA MANAGEMENT

Gen ISHII, Keita KASAHARA, Yusuke KURODA,
Haruna MOROHOSHI, Noriko HIDA, Yosuke HAGIWARA,
Kazuya HORIUCHI, Shigeru TANZAWA and Takashi SUZUKI
Showa University Northern Yokohama Hospital Respiratory Center

Abstract —The measurement of FeNO (fractional exhaled nitric oxide) is carried out for the diagnosis and management of asthma. Recently, a portable device, NObreath[®] was developed to measure FeNO. In order to evaluate the usefulness of the measurement of FeNO for asthma management, we investigated the correlation between the data of FeNO and those of respiratory functions. We measured FeNO and respiratory functions in 108 asthmatics before and after stable treatment, and then compared the FeNO values with respiratory function values in the FeNO decreased group and increased group. The measurements showed that the airflow limitation was worsened in the FeNO increased group. Only % FEV₁ was improved in the FeNO decreased group. There is a possibility that the measurement of FeNO is able to reflect a change in inflammation in the airway and thus serve as an early marker of deterioration of asthma for use in daily asthma management.

Key words: asthma, FeNO, respiratory function

〔受付：11月19日，2014 受理：1月27日，2015〕