

よりよいコントロールをめざして

小児気管支ぜん息における
呼気NO測定ハンドブック

2014年7月改訂版

独立行政法人環境再生保全機構第8期環境保健調査研究
「気道炎症評価にもとづく小児ぜん息患者の効果的な長期管理法と自己管理支援の確立に関する研究(平成21~23年度)」

研究代表者:藤澤隆夫(国立病院機構三重病院)



独立行政法人環境再生保全機構

目次

はじめに	P.2
■ 第1章 呼気NOとは？	P.3
1. ぜん息の客観的評価	P.3
2. NOとは？	P.3
■ 第2章 呼気NO測定の実際	P.5
1. 標準測定法	P.5
2. 測定機器	P.6
■ 第3章 呼気NOの小児基準値	P.7
■ 第4章 呼気NO測定値の解釈	P.8
■ 第5章 実例から	P.9
症例1 慢性咳嗽の5才男児	P.9
症例2 呼気NO測定で、適切な治療が開始できた11才女児	P.10
症例3 呼気NOのモニタリングで投与調節を行った9才男児	P.11
■ 第6章 測定上の留意点	P.12
■ 第7章 補足	P.13

はじめに

気管支ぜん息は気道の慢性炎症性疾患であり、薬物療法の基本は気道炎症の抑制にあります。したがって、本来は病態である「炎症」の程度に基づいて治療を進めるべきではありますが、これまでの治療の指針は主に症状だけに基づくものでした。病態をよりよく評価できるならば、治療をレベルアップできる可能性があります。最近、新しい検査法が開発され、ぜん息の病態をいろいろな側面で客観的に評価することが可能となりました。その中で、注目されているのは、呼気NO(一酸化窒素)*です。

呼気中のNO濃度は、気道に好酸球性炎症があると上昇します。これをモニタリングすることで、気道炎症のレベルに基づいて、ぜん息の診断と治療ができる可能性があります。呼気NOの測定はアメリカ胸部疾患学会(American Thoracic Society:ATS)のガイドライン¹に準拠した大型の機器で行われてきましたが、最近、簡便に卓上で測定できる小型の機器が利用可能となりました。価格も高額ではなく、今後、普及が期待されているところです。また、アメリカ胸部疾患学会(ATS)より呼気NOの臨床応用の指針も示されましたが²、日本人小児の基準値はなく、わが国の臨床で使いやすい指針が求められています。私たちは、独立行政法人環境再生保全機構の委託を受けて、呼気NOの小児基準値と臨床応用方法についての検討を行いました。この結果をもとに、本ハンドブックを作成いたしました。呼気NO測定を小児気管支ぜん息の予防と治療にご活用いただくため、測定の意義、方法、結果の解釈について、わかりやすく解説しております。

呼気NO測定は、まだ完成した検査ではなく、今後さらに改良が必要です。しかし、これからの発展のためには、日常臨床の現場に普及して、多くの使用経験が積み重ねられることも大切です。このハンドブックを身近において、診療にお役立ていただき、よりよい治療管理のヒントを見つけていただければ幸いです。

*英文表記ではFractional nitric oxide concentration in exhaled breath (FENO)

研究代表者：藤澤隆夫(国立病院機構三重病院 臨床研究部)

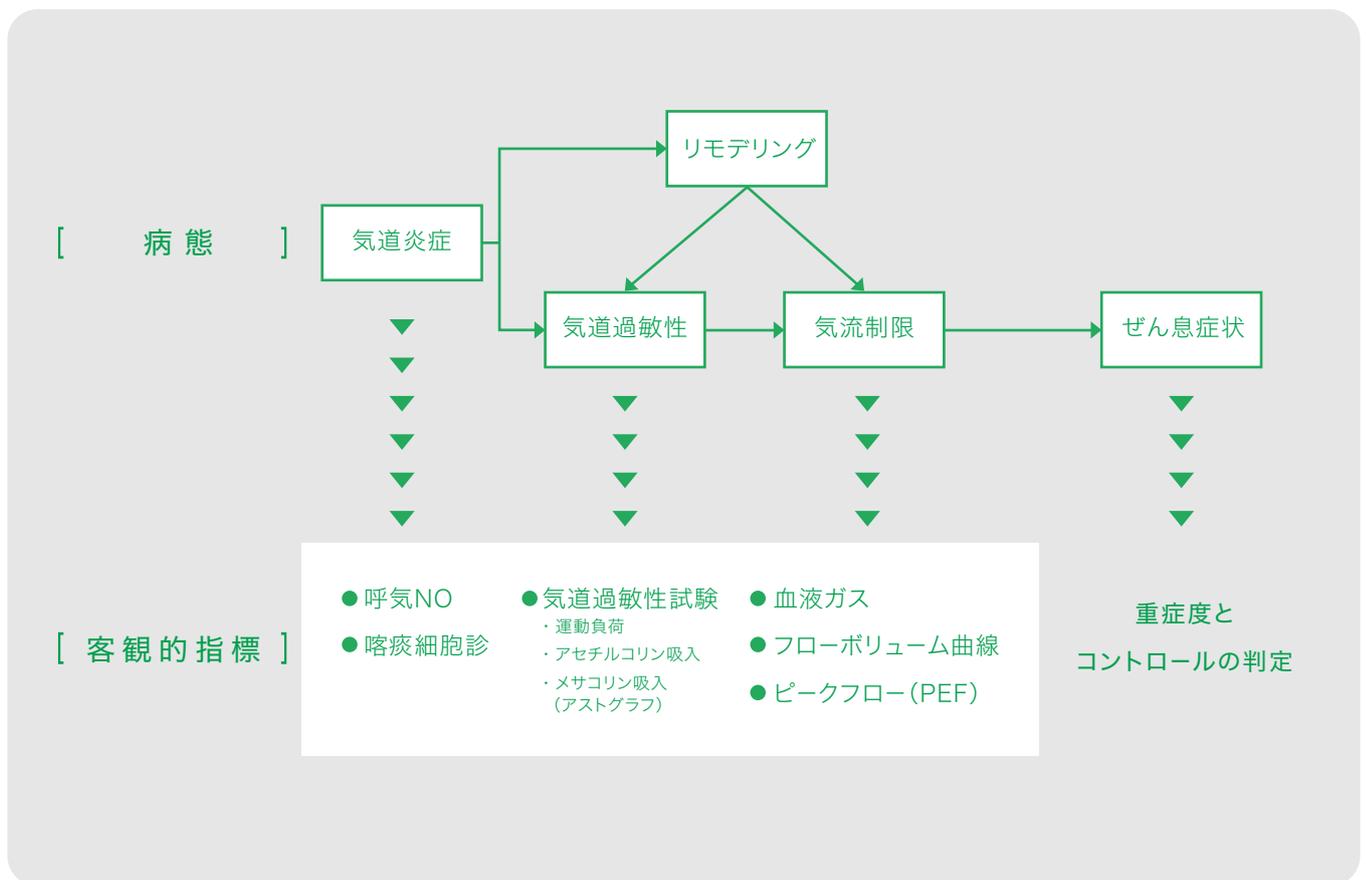
第1章

呼気NOとは？

1. ぜん息の客観的評価

ぜん息の重症度とコントロールレベルの評価は臨床症状に基づいて行われますが、客観的指標を取り入れることも重要です³。図1は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012に記載されているぜん息の病態に基づく各種評価法、検査法の位置づけを示します。呼気NOは気道炎症のマーカーとされます。

図1 ぜん息の病態・症状とその評価（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012より引用）



2. NOとは？

NOは血管拡張、神経伝達、感染防御などに関わる多機能の生理活性分子ですが、ぜん息の領域では1991年にはじめて呼気ガス中でNOが検出され⁴、1994年にはぜん息患者の呼気中で上昇すること⁵が明らかにされてから、新しいバイオマーカーとして注目され、研究が進んできました。

気管支ぜん息では、NOは主に好酸球性炎症によって誘導型NO合成酵素(inducible nitric oxide synthase; iNOS)が発現し⁶、産生が亢進するので、呼気中のNO濃度を測定することにより気道の好酸球性炎症が評価できることとなります(図2)。実際に、呼気NO濃度が気道粘膜の好酸球浸潤⁷、気管支肺胞洗浄液中の好酸球比率⁸と相関することが確認されています(図3)。

図2 ぜん息における好酸球浸潤とNO産生

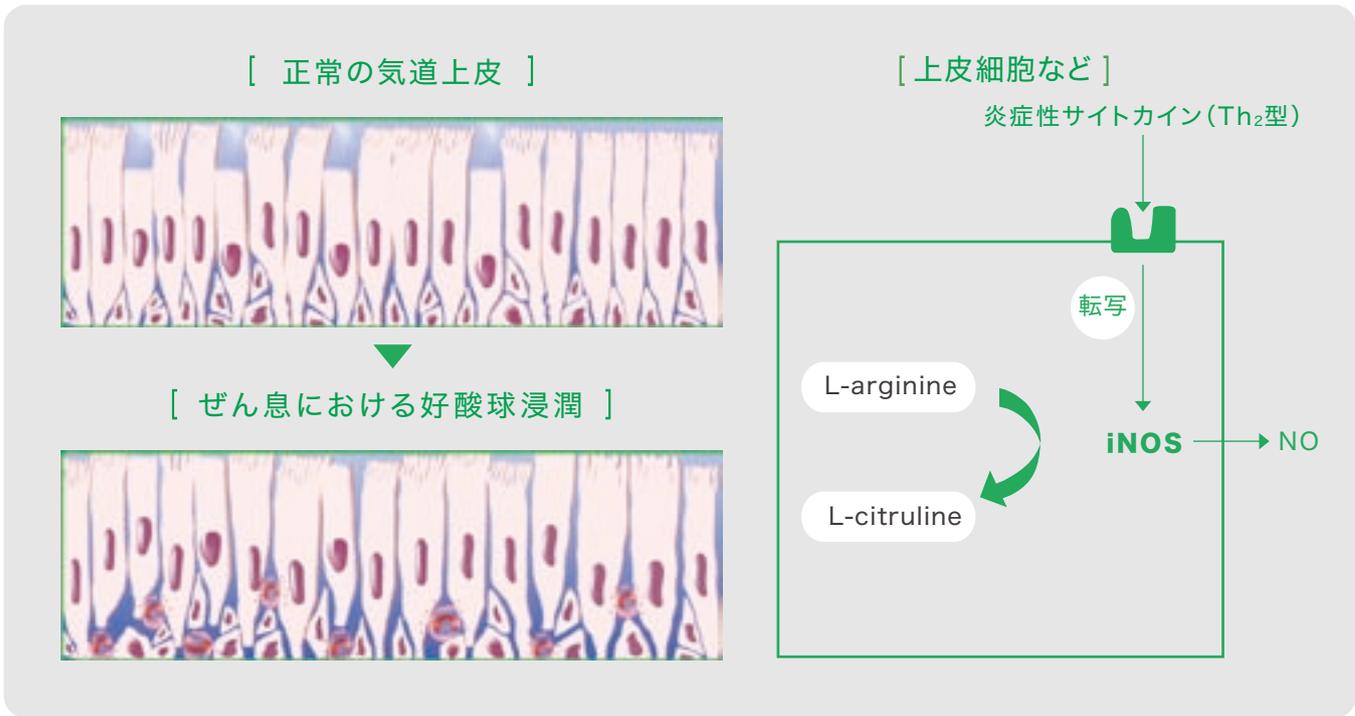
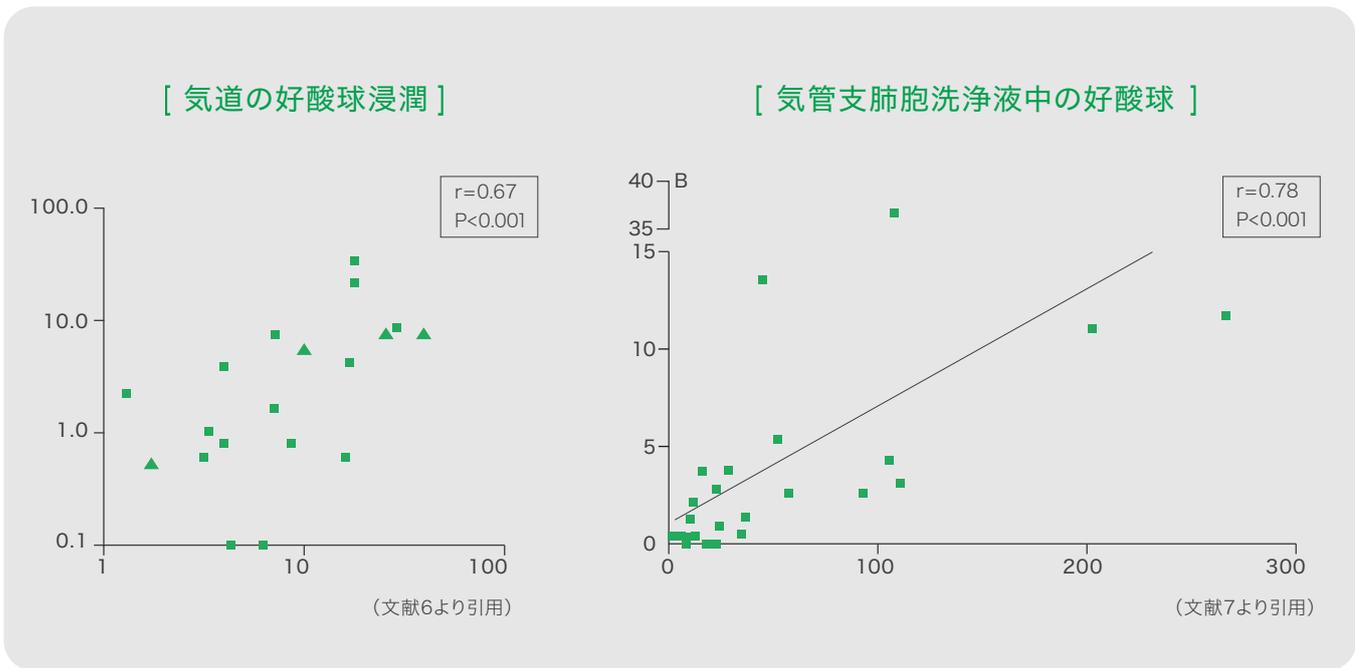


図3 侵襲的な気道炎症評価と呼気NOの関係



まとめ1

呼気NOはぜん息における好酸球性気道炎症のマーカー

第2章

呼気NO測定の実際

1. 標準測定法

呼気NOの測定はアメリカ胸部疾患学会(ATS)とヨーロッパ呼吸器学会(European Respiratory Society:ERS)が推奨する標準測定法で行います¹⁾。オンライン法とオフライン法に分かれますが、前者はNOアナライザーにマウスピースから直接呼気を吹き込んで測定し、後者はNO捕集バックに呼気を採取してからアナライザーで測定します。

測定条件のポイントは ①呼気流速を一定にすること ②鼻腔からの混入を防ぐことです。

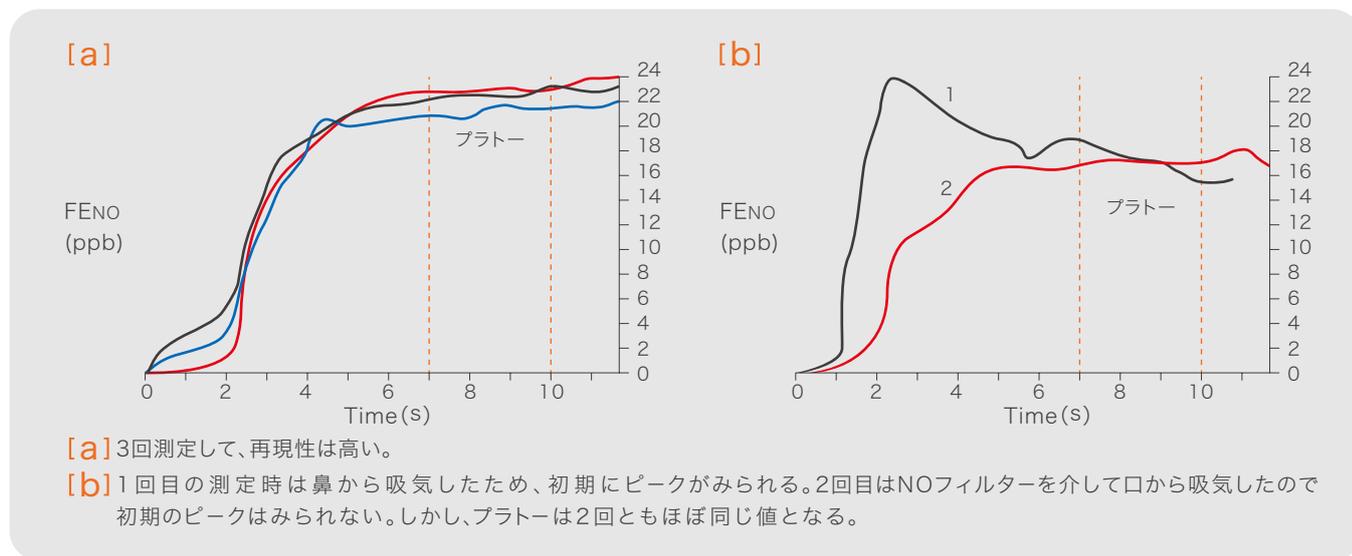
NO濃度は呼気流速に依存するので(低流速で高く、高流速では低くなる)、標準化するために呼気流速は一定でなければなりません(50ml/s)。

また、鼻腔のNO濃度は下気道より著しく高値であるため、わずかに混入しても値が高くなるので、5~20cm H₂Oの呼気圧をかけて軟口蓋を閉鎖することで鼻腔からの混入を防ぎます。

オンライン法ではこの条件下で、NOフィルターを通して全肺気量まで吸気したのちに呼出し、連続的にNO値を測定して、プラトー相を下気道由来の呼気NO値として記録します(図4)。呼出の初期には死腔や鼻腔由来のNOによって高いピークがみられることがありますが、小児では約6秒、成人では約8秒以上、呼出を続けるとプラトーとなります。

オフライン法はアナライザーのない場所でも採取可能ですが、採取条件によってはオンライン法とデータが一致しないことがあります。

図4 オンライン法による呼気NO測定



まとめ2

— ATS/ERS標準法 —

呼気流速:50ml/s、呼気圧:5~20cmH₂O、プラトー値

2. 測定機器

標準測定法には、やや大型のNOアナライザーを用いますが、最近、比較的廉価で卓上タイプのハンドヘルドNOアナライザー、ナイオックス マイノ(NIOX MINO[®])やNObreath[®]が入手可能となりました(NObreath[®]については、現時点では医療機器として未承認のため、代理店にお問い合わせください)(図5)。小学生以上であれば自分で手に持って簡便に測定でき、医師と患者が測定値をその場で共有できるのが利点です。プラトーを確認することはできませんが、機器内で自動的に調整されるようになっており、標準のオンライン法とほぼ一致した測定値が得られます。

図5 ハンドヘルドNOアナライザー



まとめ3

ー ハンドヘルドNOアナライザー ー

簡便、比較的安価、その場で結果を共有できる

第3章

呼気NOの小児基準値

「平成21～23年度 独立行政法人環境再生保全機構委託研究」において、小学1年生から高校3年生約1100名のボランティアの皆さんの協力で得られた日本人小児の基準値を示します。

おおまかな傾向として、小学生は中学生・高校生よりやや低値となります。男子の方が女子よりやや高めです(表1)。成人の報告では、これら小児の値よりやや高めとなり、性差はないとされています。

表1 呼気NOの小児基準値*

性別	小学生			中学生・高校生		
	全体	男	女	全体	男	女
n	132	51	81	147	79	68
最大値	117	95	62	117	117	54
75パーセンタイル値	15	19	13	25	43	17.25
中央値	10	12	10	14	18	11
25パーセンタイル値	7	8	6.5	10	12	9
最小値	5	5	5	5	5	5
幾何平均値	11.2	13.3	10.0	16.9	21.6	12.7
95%信頼区間上限	12.5	16.3	11.3	19.0	25.7	14.5
95%信頼区間下限	10.0	10.9	8.8	15.0	18.2	11.1

*ナイオックス マイノによる値 (ATS/ERS 準拠オンラインNOアナライザーによる測定値とほぼ一致)

まとめ4

— 小児の基準値 —

小学生 < 中学生・高校生

女 < 男

第4章

呼気NO測定値の解釈

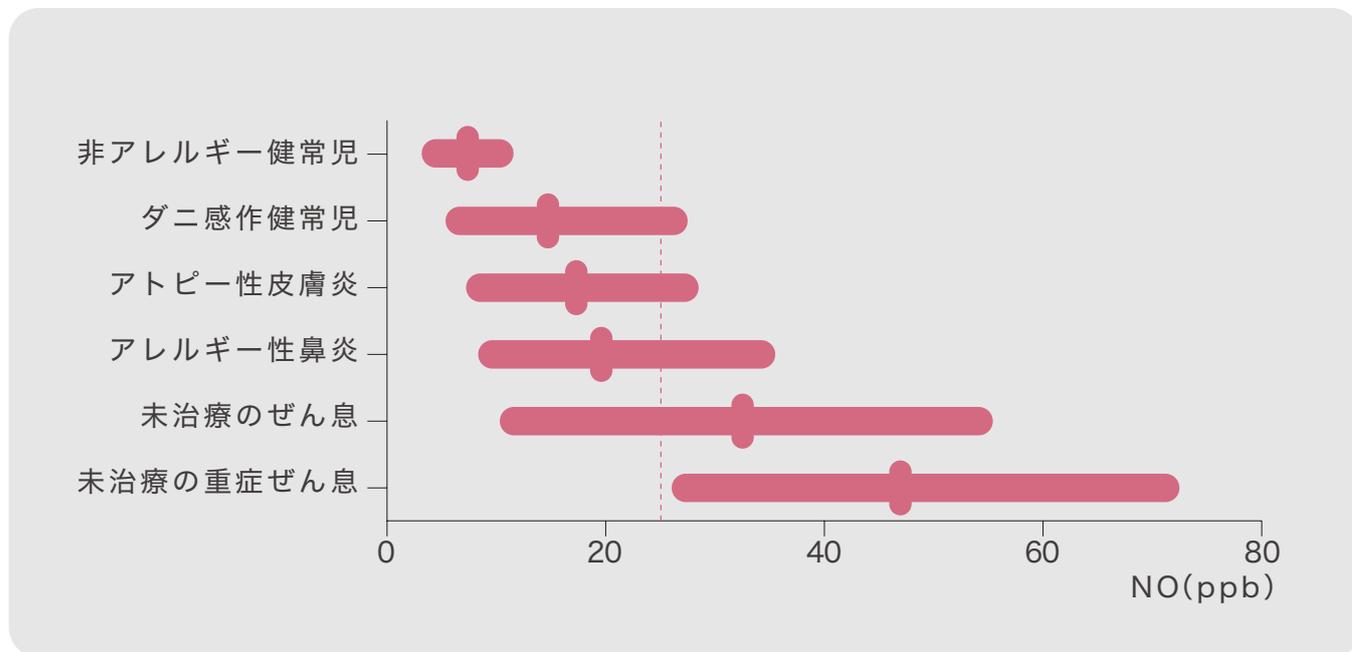
呼気NOは気道の好酸球炎症を反映しますから、ぜん息患者で高値をとります。未治療の患者の場合は、呼気NOレベルが気道炎症の程度、すなわち重症度と相関すると考えても良いでしょう。ぜん息の標準的治療薬である吸入ステロイドは気道炎症を抑制して、症状を改善させますが、呼気NOが高値の場合、吸入ステロイドの効果がやすい=治療反応性を予測するとされています。そして、治療を開始すると、症状の改善とともに呼気NOは速やかに低下します。

アレルギー性鼻炎はぜん息とともに、「ひとつの気道疾患」とされていますが、ぜん息がないアレルギー性鼻炎だけの患者でも呼気NOが高値になることがあります。アトピー性皮膚炎でも同様の現象がみられ、全く症状がない人でダニアレルゲンに感作されているだけでも呼気NOは感作のない非アレルギーの健常人よりも高めになります(図6)。

つまり、呼気NOはぜん息の気道炎症の程度を表すマーカーではありますが、ぜん息に特異的ではなく、気道の好酸球浸潤に関係するアレルギー疾患でも上昇することに注意する必要があります。

呼気NOが非常に低値のときは、先天性線毛運動機能不全症であることがあります。遺伝疾患ですが、通常は非常に高い鼻腔のNO濃度が低く、気道からのNOも低くなります。ぜん息様症状と呼気NOが乖離するときは、このような疾患を疑うことも大切です。

図6 呼気NOのデータ分布



まとめ5

— NO測定値の解釈 —

非アレルギー < ダニ感作 < アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎 < 未治療のぜん息

第5章

実例から

症例1 慢性咳嗽の5才男児

- 2歳頃より、カゼをひくと咳が長引き、夜間に強い咳込みをおこすことがしばしばあった。
- 9ヶ月前より夜間の強い咳き込みのエピソードが月に1、2回起こるようになり、7ヶ月前より近医小児科にて気管支ぜん息の診断を受けて、フルチカゾン(100 μ g/日)、プラナルカスト、ツロブテロール貼付薬の投与が開始された。しかし、その後も同様のエピソードを繰り返し、改善がないため、別の小児科を受診して、紹介された。
- これまでにぜん鳴のエピソードなく、日常の咳払いが多いことに気づいていた。
- 受診時、ぜん鳴聴取しなかった。
- 呼気NOを測定すると、3.1ppb(据え置き型NOアナライザーで測定、NIOX MINO[®]で測定すると5ppb未満と表示される)と低値であった。病歴より、慢性副鼻腔炎を疑い、耳鼻科に紹介したところ、中鼻道に膿性鼻汁が認められ、Waters法で両上顎洞に陰影を確認して、同診断された。
- そこで、吸入ステロイドとプラナルカストを中止、クラリスロマイシン少量投与を開始したところ、数日で咳は消失して、2週後には膿性鼻汁も消失した。
- 2週後にも、呼気NO 3.8 ppbで、吸入ステロイド薬中止にても上昇を認めなかった。

[その他の検査結果]

白血球数 8740 /mm³ 好酸球1%

IgE 119 IU/ml

特異IgE (ImmunoCAP) 抗体;ダニ < 0.34 UA/ml, スギ花粉 1.2 UA/ml

鼻腔NO 1270 ppb*

[解説]

未治療のぜん息、治療中であってもぜん息コントロール不良の場合は、呼気NOは高値となります。したがって、この症例の場合、もしぜん息の診断が正しければ、呼気NOは高値となることが予想されます。呼気NO低値であったことがぜん息を否定するヒントとなり、正しい診断と治療に導くきっかけとなりました。

まとめ6

— NO測定値の解釈 —

ぜん息?といわれても、呼気NOが低ければその他の疾患を考える

症例2 呼気NO測定で、適切な治療が開始できた11才女児

- 2歳 ぜん息発症
- 7歳より、近医でDSCGが投与されていたが、秋には発作が散発していた。
- 夏の終わりに、紹介されて受診した。発作はあまりないとのことであったが、よく聞いてみると、運動のあとに「軽く」咳がでたり、ヒューと音がすることはよくあるとのこと、花火の煙でも同じようなことがおこると答えた。そして、秋は発作が「少し多い」とのことであった。
- 呼吸機能は正常だったが、呼気NOを測定すると、60.8ppbと高値であった。
- 本人と家族の訴えのみによる重症度判定は、間欠型で、治療のステップアップが不要のように見えるが、呼気NOが高いことから、コントロールされていない気道炎症があると考えて、吸入ステロイドを低用量で（ブデソニドDPI 200 μ g/日）開始した。
- その後、運動誘発のぜん息症状が消失、とても動きやすくなったとのこと、周囲も驚くほど活発になった。
- 2週間後の再診時、呼気NOを測定すると19.8ppbと正常化していた。

まとめ7

— NO測定値の解釈 —

運動誘発ぜん息は本人の訴えがあまりなくても

「ぜん息のために」不活発な生活におちいることがある

呼気NO測定で気道炎症を検出、

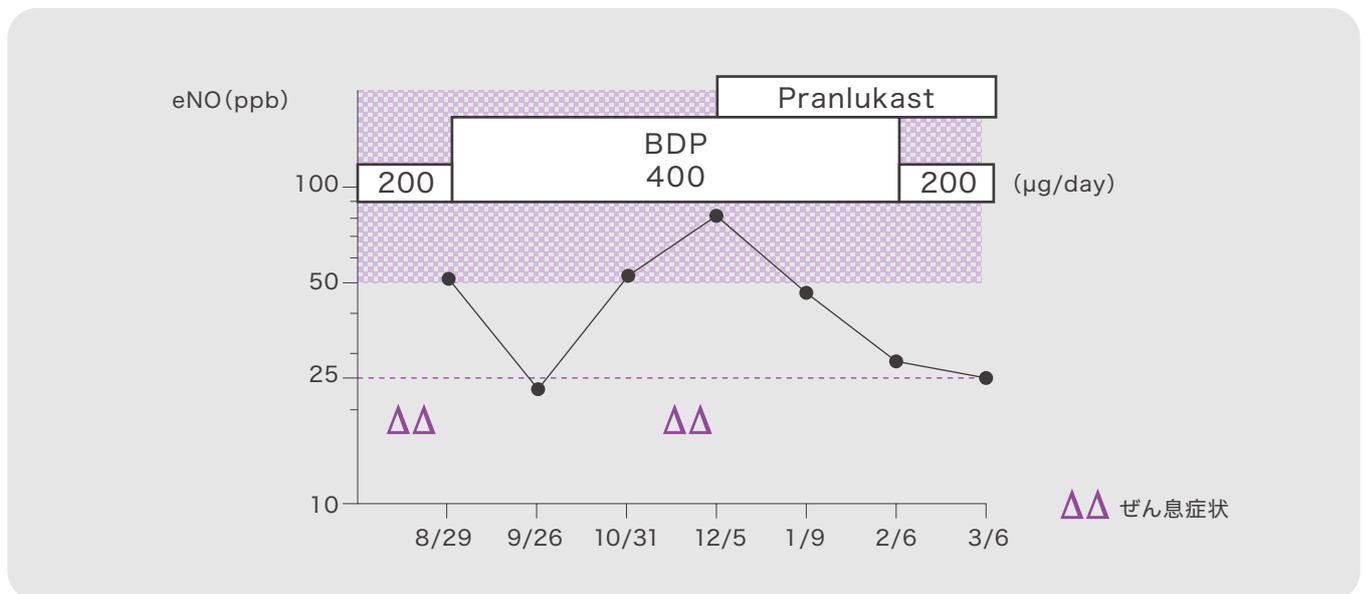
適切な抗炎症治療を開始すれば、

こどもらしい「活発な」生活を取り戻すことができる

症例3 呼気NOのモニタリングで投与調節を行った9才男児

- 1歳発症で、7歳に初診、はじめは中等症持続型であり、吸入ステロイド(HFAベクロメタゾン(BDP)200 μ g/日)でコントロールされた。この年、春は発作がなかったが、7月下旬より発作がしばしば(1/週)あり、運動でもときどき誘発されるようになった。8月の定期受診時に、呼気NOは51ppbと高値であったので、気道炎症の悪化とそれにとまなうコントロールレベルの低下とを考えて、吸入ステロイドを増量し、吸入方法についても再度指導を行った。
- すると、9月の定期受診の時は、発作が消失して、運動誘発ぜん息も楽になったとのことで、呼気NOも23ppbと低下していた。
- 10月の定期受診では、発作はなかったが、呼気NOは56ppbと再度上昇を認めた。しかし、症状がないため、そのまま様子を見ることとした。すると、次の12月はじめの受診時の問診では、11月には小発作が数回起こり、運動誘発ぜん息も目立つようになってきたとのことであった。呼気NOも81ppbとさらに上昇を認めたため、ロイコトリエン拮抗薬(Pranlukast)を追加した。その後は、発作なく、呼気NOも46ppb、28ppbと低下していったため、吸入ステロイドを減量した。減量後も、症状はコントロールされ、呼気NOの上昇はみられなかった。

症例3の臨床経過



まとめ8

— NO測定値の解釈 —

呼気NO測定値と臨床症状をあわせると
より客観的に、ガイドラインに基づいた治療が可能となる

第6章

測定上の留意点

- ナイオックス マイノ測定値は高温多湿の環境で不安定となるので、ぜん息キャンプなどで使用するときも空調のある室内で測定する。
- NObreath[®]は測定手技が不良でも測定値が表示されるので注意が必要。2回測定が望ましい(ナイオックス マイノは一定の測定条件が満たされないとエラーになるため、測定値は表示されない)。



50ml/sの呼気流速を保つために
ボールがこの高さに浮かぶことを
目視で確認しながら呼出する

- 過換気により呼気NO値は低下する。したがって、運動後⁹やスパイログラム測定後に低下することがある。安静にしたあと、スパイロメーターよりも先に呼気NOを測定する。
- 喫煙は呼気NOを低下させるので、「みかけの」正常値に注意が必要である。(受動喫煙にも注意)
- ぜん息発作時も、かえって呼気NO値は低下する。発作時の低値は気道炎症が軽いことを意味しない。
- アレルギー性鼻炎ではぜん息がなくても高値となることがある。
- その他、ウイルス性気道感染、硝酸塩を多く含む食事の後などに高値をとることがあるので、注意する。

まとめ9

— NO測定値の解釈 —

気道炎症以外で、NO測定値に影響を及ぼす因子

高値：アレルギー性鼻炎、ウイルス感染

低値：過換気、発作、喫煙

第7章

補足

NO測定機器と問い合わせ先

[据え置き型]

Sievers 280i NOA[®]: 大陽日酸株式会社 バイオ・メディカル事業部

〒142-8558 東京都品川区小山1-3-26東洋Bldg.

TEL:03-5788-8670

FAX:03-5788-8710

CLD88sp EcoMedics[®]: 株式会社アイビジョン

〒113-0034 東京都文京区湯島3-1-7 妻恋木工第二ビル6F

TEL:03-3834-2025

FAX:03-3834-2026

E-mail:sales@aivision.co.jp

ホームページ: <http://www.aivision.co.jp/>

[ポータブル]

NObreath[®]: 大陽日酸株式会社 バイオ・メディカル事業部

〒142-8558 東京都品川区小山1-3-26東洋Bldg.

TEL:03-5788-8670

FAX:03-5788-8710

ナイオックス マイノ: チェスト株式会社 営業本部

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-25-11

TEL:03-3813-7200

FAX:03-3812-7284

ホームページ: <http://www.chest-mi.co.jp/>

参考文献

- [1] ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:912-30.
- [2] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, 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; 184:602-15.
- [3] 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012. 東京: 協和企画; 2011.
- [4] Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. Biochem Biophys Res Commun 1991; 181:852-7.
- [5] Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Lancet 1994; 343:133-5.
- [6] Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. Lancet 1993; 342:1510-3.
- [7] Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1376-81.
- [8] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. Thorax 2002; 57:383-7.
- [9] Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Atsuta J, et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1879-84.

[研究班]

研究代表者: 藤澤隆夫(国立病院機構三重病院臨床研究部)

長尾みづほ(国立病院機構三重病院)

富樫健二(三重大学教育学部)

赤澤 晃(東京都立小児総合医療センター)

大矢幸弘(国立成育医療センター)

堀向健太(国立成育医療センター)

海老澤元宏(国立病院機構相模原病院)

富川盛光(国立病院機構相模原病院)

伊藤浩明(あいち小児保健医療総合センター)

漢人直之(あいち小児保健医療総合センター)

小田嶋博(国立病院機構福岡病院)

網本裕子(国立病院機構福岡病院)



発行年月日
平成24年12月 第1版 第1版
平成26年 7月 第2版 第1版

※この冊子は、ホームページ「大気環境・ぜん息などの情報館」
(<http://www.erca.go.jp/yobou/>)
「パンフレットのお申し込み」よりダウンロードすることができます。

リサイクル適性[®]
この印刷物は、印刷用の紙へ
リサイクルできます。

