

●原 著

呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある

斎藤 純平 福原 敦朗 佐藤 康子 佐藤 俊
 斎藤 香恵 仲川奈緒子 猪腰 弥生 石井 妙子
 谷野 功典 石田 卓 棟方 充

要旨：気管支喘息の非侵襲的診断・管理指標として呼気一酸化窒素濃度 (FeNO : Fractional exhaled nitric oxide) 測定が普及しつつある。本邦でも据え置き型 (Sievers 製, CHEST 製) や携帯型 (Aerocrine 製 NIOX MINO[®]) の測定機器が利用可能となっているが、機種間での FeNO 測定値の差異の検討は不十分である。今回我々は CHEST 製測定器 (FeNO (CHEST)) と Aerocrine 製測定器 (FeNO (MINO)) で測定した FeNO 値の差異について検討した。対象は未治療気管支喘息患者 17 名, 既治療気管支喘息患者 45 名, その他呼吸器疾患患者 21 名, 健常者 17 名の計 100 名で, 全員 non-smoker または ex-smoker であった。FeNO (CHEST) と FeNO (MINO) 間には強い正の相関を認めた ($r=0.97$, $p<0.001$)。全対象および各疾患群における FeNO 値の比較では, FeNO (MINO) は FeNO (CHEST) に比べて有意に低値であった ($p<0.05$)。機種間の FeNO 値の変換式は $\text{FeNO (CHEST)} = \text{FeNO (MINO)} \times 1.278 + 3.065$ であった。FeNO 測定機種間には FeNO 値に差があり, 異なる機種を用いている施設での比較には FeNO 値の変換が必要である。

キーワード：呼気一酸化窒素濃度, 気管支喘息, NIOX MINO[®], 機種差, 変換

Fractional exhaled nitric oxide, Bronchial asthma, NIOX MINO[®], Difference of devices, Conversion

緒 言

気管支喘息は, 慢性の気道炎症により可逆性の気流閉塞と非特異的気道過敏性を来す疾患である¹⁾。よって, その基本的病態である気道炎症をモニターすることは気管支喘息の診断のみならず管理にも重要である。海外では, 気管支喘息の簡便かつ鋭敏で非侵襲的なモニター法として呼気一酸化窒素濃度 (FeNO : Fractional exhaled nitric oxide) 測定法が日常診療に普及しつつある。これまでの報告でも, FeNO は, 気管支喘息や咳喘息患者で上昇すること²⁾, 吸入ステロイド治療により低下すること³⁾, 従来の喘息コントロール指標 (呼吸機能や自覚症状) と比較しても同等であること⁴⁾から, 気管支喘息における診断・管理指標としての有用性が期待されている。

現在, 本邦で利用可能な FeNO 測定器として, 据え置き型の NOA280i[®] (Sievers co, Boulder, Colo, USA) と NA623NP[®] (チェスト株式会社, 東京, 日本), 携帯型の NIOX MINO[®] (Aerocrine, Solna, Sweden) がある。

据え置き型は国際的にも標準的な測定法である Chemiluminescence 法 (光学発光法) を用いて測定しており, 携帯型は Electrochemical 法 (イオン電極法) という異なる測定原理を用いている。いずれの機種も測定法に関しては, ATS (American Thoracic Society)/ERS (European Respiratory Society) 合同で提唱された測定指針に準拠している⁵⁾。しかし, これら測定機種間の違いについては十分な検討がされていない。

我々は, 今後本邦で頻用されると予想される CHEST 社製 NA-623NP[®] と Aerocrine 社製携帯型 NIOX MINO[®] で測定した FeNO 値に差異があるか否かを前向きに検討した。

研究対象と方法

<対象>

福島県立医科大学附属病院呼吸器内科を初診または通院中の患者及び同大学職員を含めた計 100 名を対象に検討した。対象の内訳は, 未治療気管支喘息患者 17 名, 既治療気管支喘息患者 45 名, その他の呼吸器疾患患者 21 名, 健常者 17 名である。気管支喘息の診断は, 本邦の喘息予防管理ガイドラインに従って診断した¹⁾。既治療気管支喘息患者は全員が吸入ステロイドを使用していた。その他の呼吸器疾患の内訳は, 間質性肺炎 3 例, ア

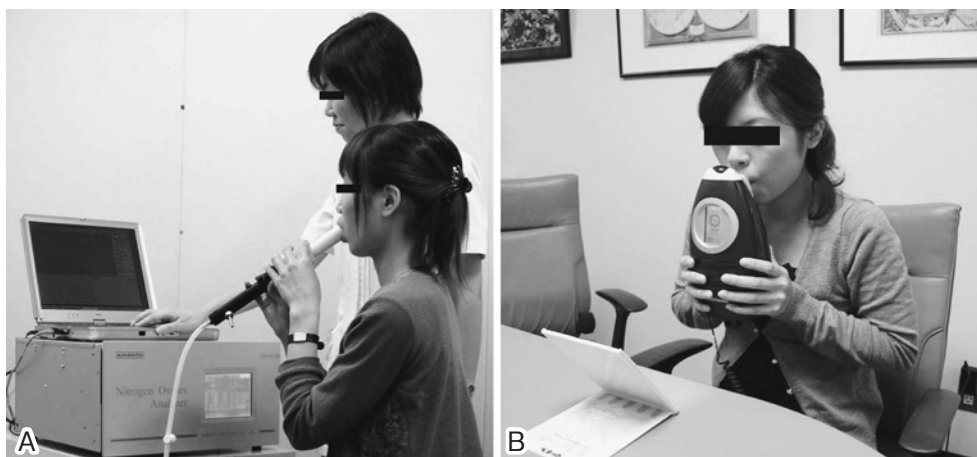


Fig. 1 Diagrams of FeNO measurement. (A) NA623NP[®] (CHEST inc, Tokyo, Japan) . (B) NIOX MINO[®] (Aerocrine Solna, Sweden)

トピー咳嗽 3 例, COPD 8 例, 感染後咳嗽 3 例, 肺炎 1 例, 後鼻漏 1 例, 胃癌肺転移 1 例, 声帯機能不全 1 例であった。すべての対象は non-smoker または ex-smoker であった。

本研究は, 福島県立医科大学医学部倫理委員会の承認を得ており, 同意の得られた対象に対してのみ検査を施行した。

<FeNO 測定 (Online 法)>

FeNO 値は ATS/ERS のガイドラインに従って測定した⁵⁾。

CHEST 社製据え置き型 FeNO (NA623NP[®]) (Fig. 1A) の測定 (以下, FeNO (CHEST) とする) は, 座位にて安静換気をした後, ノーズクリップをせずに, 口腔内圧を測定するモニターを見ながら最大吸気位から口腔内圧が 16cmH₂O, 呼出流速が 50ml/sec と一定になるように 10 秒間呼出して行った。そして, モニター上の FeNO 濃度が一定となった所を FeNO 値として採用した。なお, 測定は, 誤差が 10% 以内になるように 3 回測定し, その平均値を測定値とした。

Aerocrine 社製携帯型 NIOX MINO[®] (Fig. 1B) の測定 (以下, FeNO (MINO) とする) は, 座位にてノーズクリップをせずに, 深呼気位からマウスピースをくわえ, 最大吸気位まで吸った後に呼出する。すると本体のコンピューターが自動的に呼気フローをチェックし, 本体裏のモニター上に雲の絵があらわれる。さらに, 被検者が一定の呼出流速: 45~55ml/sec になるように呼出するとピーという音が機器から流れる。被検者は鏡に映ったモニター上の雲の絵とピーという音を確認しながら約 10 秒間呼出する。そして, 1 分 40 秒後に自動的に FeNO 値が計算されて出てくる。なお, NIOX MINO[®] による測定は, 製造元のマニュアルに従って 1 回のみ測

定とした。

上述の 2 機種による FeNO 値の測定順序はランダムにて行った。

<統計>

統計解析は SPSS for Windows (version 11.0.1: SPSS, Chicago, USA) を用いて行った。連続変数は正規分布するように対数変換して解析した。また, データは平均値とその 95% 信頼区間 (95%CI: 95% confidential interval) を用いて表示した。なお, 2 変数の相関に関しては Pearson の相関を, 各疾患群および健常者における各変数の比較は ANOVA 検定を, 異なる FeNO 測定器間の比較は Student-t 検定を用いて行った。最後に, 線形回帰分析を用いて両機種間の変換式を算出した。p 値に関しては, 0.05 以下を統計学的に有意とした。

結 果

計 100 例の対象に対して FeNO 測定を行った。すべての対象は, 両機種ともに測定可能であった。

Table 1 に対象者の背景を各群に分けて示す。平均年齢は既治療気管支喘息群, その他呼吸器疾患群で健常者と比較し有意に高値であった ($p < 0.001$)。身長, 体重に有意差はなかった。FeNO 値に関しては, 2 機種ともに健常者およびその他呼吸器疾患群と比較して未治療気管支喘息群, 既治療気管支喘息群で有意に高値を示した ($p < 0.001$)。健常者とその呼吸器疾患群の間に有意差はなかった。

次に, FeNO (CHEST) と FeNO (MINO) の相関関係を検討したところ, 両機種の間には強い正の相関関係を認めた ($r = 0.970$, $p < 0.001$) (Fig. 2)。しかし, 全対象および各疾患群における FeNO 値の比較では, FeNO (MINO) が FeNO (CHEST) と比べて有意に低値であっ

Table 1 Patients' baseline characteristics

	Non-treated asthmatics (n = 17)	Treated asthmatics (n = 45)	Other disorders (n = 21)	Healthy control (n = 17)
Sex (M/F)	10/7	21/24	14/7	10/7
Age (year)	53.8 (41.9–65.6)	57.4 (52.5–62.4) [¶]	64.2 (56.3–72.1) [¶]	39.2 (30.8–47.7)
Height (cm)	163.5 (160.3–166.7)	160.7 (157.9–163.4)	160.4 (155.6–165.1)	165.3 (156.3–174.2)
Weight (kg)	59.2 (53.7–64.8)	62.2 (58.9–65.4)	58.1 (53.4–62.7)	64.1 (51.8–76.3)
FeNO (ppb)				
CHEST	97.4 (71.7–123) [¶]	81.9 (63.5–100) [¶]	29.8 (25.1–34.5)	24.0 (20.6–27.3)
MINO	69.3 (50.7–87.9) [¶]	61.1 (46.5–75.7) [¶]	23.5 (20.4–26.6)	19.2 (15.8–22.7)

[¶]; p < 0.001 (vs healthy control)

Data were shown as geometric mean and 95% confidence intervals

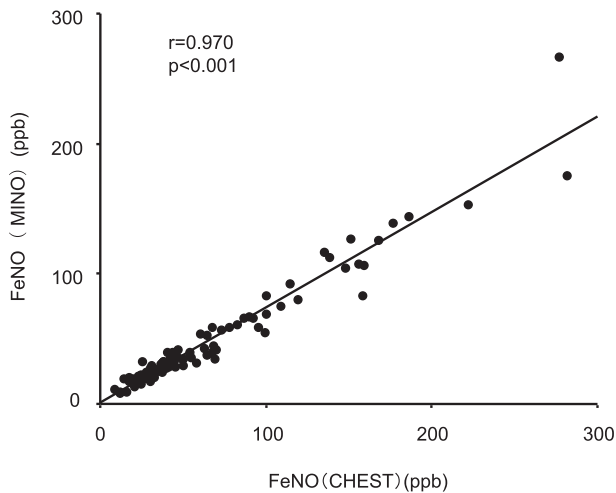


Fig. 2 The relationship of FeNO levels between CHEST and MINO

た (Fig. 3). よって、両機種の間で FeNO 値を比較検討するためには値の変換が必要であり、最後に線型回帰分析を用いて変換式を検討し、 $FeNO (CHEST) = FeNO (MINO) \times 1.278 + 3.065$ という結果を得た。

考 察

今後、本邦で頻用されることになると予測される測定原理の異なる二種の FeNO 測定器での FeNO 測定値を比較したところ、測定値に強い正の相関関係を認めたが、測定値自体には大きな差が認められた。即ち、イオン電極法を用いて測定した携帯型 FeNO (MINO) 値は、標準測定法とされる光学発光法を用いた FeNO (CHEST) 値と比べて有意に低値であり、この機種差は呼吸器疾患の違い、気管支喘息治療の有無、FeNO レベルなどの影響は受けず、FeNO (MINO) 値は標準法の約 70% 程度 (逆に、標準法での FeNO 値は FeNO (MINO) 値の 1.28 倍程度) であった。

FeNO 測定法については ATS/ERS のガイドラインに

より統一化がなされ、異なる施設や国において FeNO 値の比較が可能になった⁵⁾。これに伴い、様々な FeNO 測定器が開発され、それぞれの機種を用いて FeNO と呼吸器疾患 (特に気管支喘息) との関係が報告されている²⁾³⁾⁶⁾。なかでも、据え置き型 FeNO 測定器がよく用いられてきたが、機器が高価であること、持ち運びが困難で、限られた施設でしか測定できないことなどの欠点もあった。しかし、最近ではその欠点を克服した携帯型 FeNO 測定器 (NIOX MINO[®]) が登場し、本邦でも利用可能になった。チェスト株式会社を代理店として、本体と 300 回測定用センサーをつけて約 120 万円程度で販売されている。まだ保険適応はなく、1 回測定に 2,000 円位かかるため、コスト面から考えるとやや割高であるが、コンパクトで、持ち運び便利で、汎用性が高いため一般開業医など小さな医療施設でも十分利用可能である。このように、様々な FeNO 測定器が登場し、利用されようとしているにもかかわらず、FeNO 測定機種間の比較検討は未だ十分ではない。これまでの報告では、すべての論文で据え置き型 FeNO 測定器と NIOX MINO[®] の間の FeNO 値に強い相関関係を認めている^{6)~12)}。その一方で、据え置き型測定器の FeNO 値は NIOX MINO[®] と比べて高いという報告⁷⁾⁸⁾ や、同程度であるという報告⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾、若干低いという報告¹¹⁾¹²⁾ もあり controversial である。なお、これら論文に用いられた据え置き型 FeNO 測定器は CLD88[®] (Ecomedics ; Durnten, Switzerland) と NIOX[®] (Aerocrine ; Solna, Sweden) であり、本論文の検討に際して用いた NA623NP[®] や本邦で利用可能な NOA280i[®] での報告はない。さらに、製造元の異なる 3 種類の据え置き型 FeNO 測定器を比較した検討では、3 機種間で FeNO 値に有意差があり、 $FeNO (LR2149[®]) > FeNO (NIOX[®]) > FeNO (CLD88[®])$ であったと報告されている¹³⁾。我々の検討でも、FeNO (CHEST) 値は FeNO (MINO) 値より有意に高い値を呈したが、

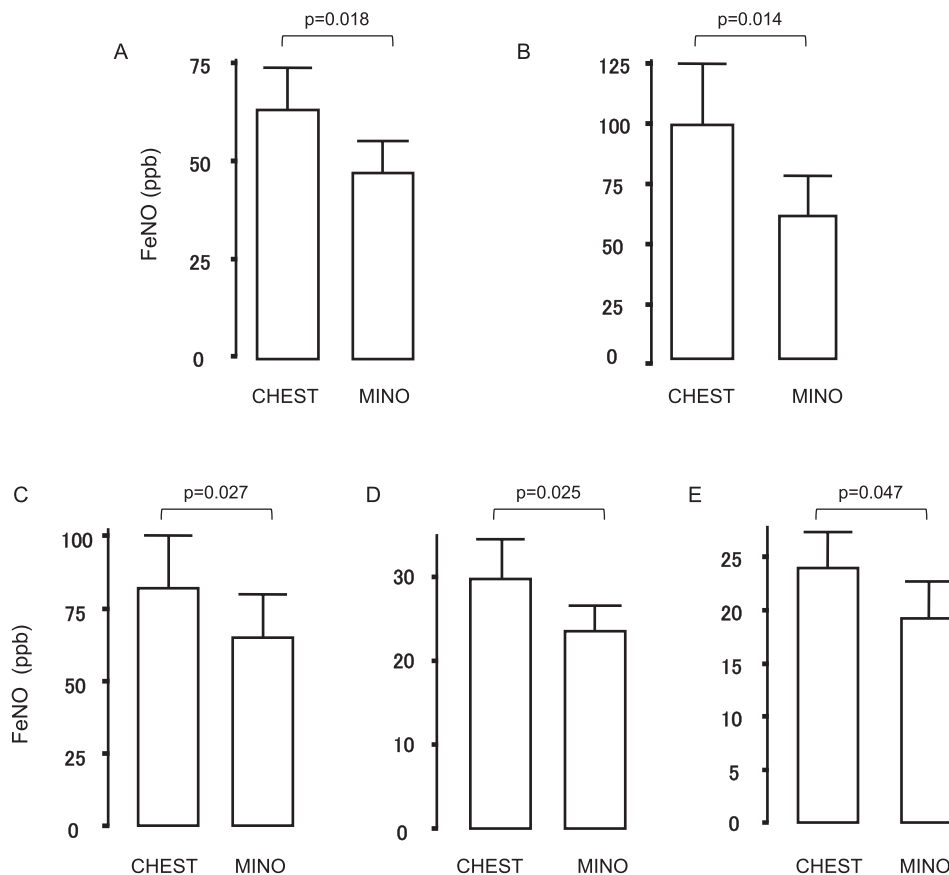


Fig. 3 The differences of FeNO levels between CHEST and MINO. (A): All subjects. (B): Asthmatic subjects without treatment. (C): Asthmatic subjects with treatment. (D): Subjects with other respiratory disorders. (E): Healthy subjects. The box represents the mean, and the thin bar shows 95% confidence intervals.

疾患ごとに分類して検討しても同様の結果であったことから、FeNO 値の差は疾患による差ではなく、機種による差を反映していると考えられる。以上の点から考えても、異なる機種間で FeNO 値を比較する際は、その機種間の測定値の差を定量的に把握しておくことが必要である。なお、本邦で他に利用可能な機種として Seivers 社製 FeNO 測定器 (NOA280i[®]) がある。この機種と FeNO (CHEST) との関係については、以前我々が検討し、同程度の FeNO 値を示すことを報告している¹⁴⁾。

機種間の測定値に差が出る原因は必ずしも明確ではない。可能性としては、①測定原理が異なる点 (Chemiluminescence analyzer vs electrochemical analyzer)、② NIOX MINO[®] の方の呼気時のフローがばらつく点、③ 各機種ともキャリブレーションガス濃度が異なる点、④ 機種によって測定上限・下限値が異なる点、などが考えられるが、今後の検討課題である。

本研究の問題点は、FeNO (MINO) の測定を一回しか行っておらず、そのバラツキや測定精度については検討できなかったことである。FeNO (MINO) 測定経費

は据え置き型と比べ割高であり、測定回数を増やすと更にコストがかさむため 1 回測定とした。しかし、FeNO (MINO) 測定をランダムに行ったこと、FeNO (MINO) 測定は変動が少なく良好な再現性が得られるとの Alving らの報告⁷⁾ もあり、今回の研究結果がバラツキや測定精度に及ぼす影響は少ないと考える。

最後に、FeNO 値を解釈する上で特に注意を要するのは、健常者と気管支喘息患者を鑑別するための cut off 値に近い範囲での FeNO 値を検討する場合である。我々が報告してきた気管支喘息診断のための FeNO (CHEST) cut off 値は 38ppb であるが²⁾¹⁵⁾、変換すると FeNO (MINO) での cut off 値は 27.3ppb 程度となる。FeNO (MINO) は据え置き型の FeNO 測定器よりも相対的に低値なため、その変動幅も狭く、健常者と気管支喘息患者の差が出にくくなる可能性がある。しかし、FeNO 単独で気管支喘息を診断することは困難であっても、気管支喘息を診断するための簡便かつ鋭敏で非侵襲的なスクリーニング法として FeNO が利用される可能性が高い¹⁵⁾¹⁶⁾。よって、異なる施設、異なる機種で測定

された FeNO 値を比較検討する際にはこの変換式が有用になると考える。

引用文献

- 1) アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン. 日本アレルギー学会監修: 協和企画, 東京, 2007.
- 2) Sato S, Saito J, Sato Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 2008; 102: 1452—1459.
- 3) Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 454—457.
- 4) 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.
- 5) Anonymous. 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—930.
- 6) Boot JD, de Ridder L, de Kam ML, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurements between NIOX MINO[®] electrochemical and Ecomedics chemiluminescence analyzer. *Respir Med* 2008; 102: 1667—1671.
- 7) Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adult and children. *Respiratory Research* 2006; 7: 67—73.
- 8) Pizzimenti S, Bugiani M, Piccioni P, et al. Exhaled nitric oxide measurements: Correlation equation to compare hand-held device to stationary analyzer. *Respir Med* 2008; 100: 1272—1275.
- 9) Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement. Comparison with the 'gold standard' technique. *Chest* 2007; 131: 410—414.
- 10) Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy* 2007; 62: 1171—1174.
- 11) Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R. Novel hand-held device for exhaled nitric oxide-analysis in research and clinical applications. *J Clin Monit Comput* 2004; 18: 379—387.
- 12) McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1053—1057.
- 13) Borrill Z, Clough D, Truman N, et al. A comparison of exhaled nitric oxide measurements performed using three different analysers. *Respir Med* 2006; 100: 1392—1396.
- 14) 平成 16 年度局地的大気汚染の健康調査のための客観的健康影響指標に関する調査研究報告書. 環境情報科学センター, 2005; 67—71.
- 15) Saito J, Sato S, Hasunuma H, et al. Off-line fractional exhaled nitric oxide measurement is useful to screen allergic airway inflammation in an adult population. *J Asthma* 2007; 44: 805—810.
- 16) Saito J, Inoue K, Sugawara A, et al. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 512—516.

Abstract**Differences of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels performed using two different analyzers**

Junpei Saito, Atsuro Fukuhara, Yasuko Sato, Suguru Sato, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Yayoi Inokoshi, Taeko Ishii, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida and Mitsuru Munakata
Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Fukushima Medical University

The measurement of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is going to become more wide-spread as a non-invasive marker for diagnosing and controlling bronchial asthma. In Japan, both stationary and portable FeNO analyzers are now available. However, the difference between these analyzers has not been fully examined. Therefore, the aim of this study is to determine whether there is a difference between a stationary FeNO analyzer (NA623NP[®], CHEST inc. Tokyo, Japan) and a portable analyzer (NIOX MINO[®], Aerocrine, Solna, Sweden). One hundred subjects (17 non-treated asthma cases, 45 asthma cases treated with inhaled corticosteroids, 21 with other respiratory disorders, 17 healthy subjects) were enrolled in the study. All the subjects were non- or ex-smokers. There was a strong positive correlation between FeNO (CHEST) and FeNO (MINO) ($r = 0.970$, $p < 0.001$). However, when FeNO levels between FeNO (CHEST) and FeNO (MINO) were compared in all subjects and each subject group, the levels of FeNO (MINO) were significantly lower than those of FeNO (CHEST) ($p < 0.05$). Finally, the following conversion equation was calculated : $\text{FeNO (CHEST)} = \text{FeNO (MINO)} \times 1.278 + 3.065$. From these results, the following conclusion was drawn : when FeNO is measured by different analyzers, there might be differences between devices. Therefore, the conversion equation could help clinicians and researchers to compare data obtainable by these two analyzers.