

●原 著

咳診療における呼気一酸化窒素測定の有用性

清水 大樹 尾長谷 靖 池田 征樹 黒瀬 浩史 阿部 公亮
毛利 圭二 加藤 茂樹 宮下 修行 小橋 吉博 岡 三喜男

要旨：咳嗽は医療機関受診の主訴として頻度が高く、原因疾患は多彩である。呼気一酸化窒素 (FeNO, fractional exhaled nitric oxide) 測定は気道の好酸球性炎症の評価に用いられる。当科を受診した 202 例を対象に咳の原疾患鑑別における FeNO 測定の有用性を検討した。FeNO 検査導入前後で治療方針決定までの受診回数を比較した。導入前 (n=140) は 2.00±1.31 回、導入後 (n=62) は 1.60±0.65 回と受診回数有意に減少した (p=0.046)。咳喘息と気管支喘息群では、導入前は 2.15±1.60 回、導入後は 1.40±0.67 回とより有意に短縮した (p=0.003)。FeNO 測定は咳嗽診療の効率化に有用である。

キーワード：遷延性咳嗽、慢性咳嗽、呼気一酸化窒素、気管支喘息、吸入ステロイド

Prolonged cough, Chronic cough, Fractional exhaled nitric oxide, Bronchial asthma, Inhaled corticosteroid

緒 言

呼気一酸化窒素 (FeNO, fractional exhaled nitric oxide) と喀痰や気管支肺胞洗浄液中の好酸球数との相関に関しては多くの報告がされており、大部分の報告において統計学的に有意とされている^{1)~3)}。そのため FeNO を気道における好酸球性炎症の間接的な指標として気管支喘息の診断や病勢評価を行う検討が行われている⁴⁾⁵⁾。ただし気管支喘息に限らず、ウイルス感染、COPD 急性増悪などによっても FeNO 値は上昇する事が知られており、特に急性咳嗽の診断の参考にする場合には注意が必要である⁶⁾。これらの事実をふまえて FeNO 測定が有効活用出来れば、診療効率改善が期待される。当科における FeNO 測定の導入前後での咳嗽診療の変化について後ろ向きに検討した。

研究対象と方法

2007 年 5 月から 2009 年 4 月までの 2 年間で咳嗽を主訴とした初診の患者を候補とした。なお、本検討には急性期の咳嗽症例も含めている。該当期間内に受診した初診患者は 2008 年 5 月を境に導入前と導入後で、それぞれ 147 例と 106 例であった。導入後に受診した 106 例のうち実際に FeNO 測定が行われたのは 71 例 (67%) であり、この 71 例と導入前の受診者 147 例 (計 218 例) を

対象とした (Table 1)。なお本研究における FeNO 測定とその検討は当院倫理委員会の承認を受けている。

原因疾患の診断

原因疾患の診断と治療導入は咳外来を担当する 5 名の呼吸器専門医によって行われた。外来受診患者は初回受診時にルーチンとして採血検査 (末梢血赤血球白血球数、一般生化学検査)、胸部レントゲン写真撮影を受けた。これらの検査に加えて主治医の判断により採血項目 (マイコプラズマ抗体、百日咳抗体、クラミジア抗体、IgE、特異的 IgE 抗体)、副鼻腔レントゲン写真を追加した。また 2008 年 5 月からはこれらの追加検査に FeNO 測定が選択肢に加わった。主治医が必要であると判断し FeNO 測定を依頼した場合、測定結果は初回外来診療中に報告された。

原因疾患の確定および治療導入には各疾患のガイドラインが用いられた。気管支喘息のように確定診断の明確な基準が設けられていない疾患は、採血、喀痰検査、気流制限の可逆性をもとに他疾患を除外する形で診断をおこなった。FeNO 値は担当医に開示されており参考とはしたが、単独で診断根拠とはしなかった。咳喘息の診断には簡易診断基準⁷⁾が用いられた。β₂刺激薬の有効性は長時間作用型の β₂刺激薬による加療を 2 週間継続し、自覚症状の変化を観察する事で評価された。

診療内容の評価

診療内容の評価は咳外来の診療業務担当者とは別の呼吸器専門医 2 名が行った。確定された原因疾患をふまえ

Table 1 Subject characteristics

| | Total (n = 218) | Preceding period* (n = 147) | Succeeding period* (n = 71) | p value |
|-----------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Sex (M/F) | 105/113 | 67/80 | 38/33 | |
| Age (year) | 49.7 ± 18.5 | 51.2 ± 19.1 | 46.7 ± 17.0 | 0.10 |
| Symptom duration | | | | |
| -3 wk | 36 (16.5%) | 20 (13.6%) | 16 (22.5%) | 0.14 |
| 3-8 wk | 71 (32.6%) | 50 (34.0%) | 21 (29.6%) | |
| 8- wk | 97 (44.5%) | 71 (48.3%) | 26 (36.6%) | |
| unknown | 14 (6.4%) | 6 (4.1%) | 8 (11.3%) | |
| Diagnosis | | | | |
| bronchial asthma | 49 (22.5%) | 23 (15.6%) | 26 (36.6%) | <0.01 |
| post-infectious cough | 30 (13.8%) | 23 (15.6%) | 7 (9.9%) | 0.38 |
| atopic cough | 24 (11.0%) | 19 (12.9%) | 5 (7.0%) | 0.28 |
| cough variant asthma | 14 (6.4%) | 10 (6.8%) | 4 (5.6%) | 0.71 |
| chronic sinusitis | 15 (6.9%) | 9 (6.1%) | 6 (8.5%) | 0.71 |
| infection | 14 (6.4%) | 9 (6.1%) | 5 (7.0%) | 0.99 |
| GERD | 11 (5.0%) | 8 (5.4%) | 3 (4.2%) | 1.00 |
| COPD | 5 (2.3%) | 3 (2.0%) | 2 (2.8%) | 0.91 |
| unknown | 16 (7.3%) | 7 (4.8%) | 9 (12.7%) | 0.06 |
| others † | 40 (18.3%) | 36 (24.5%) | 4 (5.6%) | |

COPD; chronic obstructive pulmonary disease

GERD; gastroesophageal reflux disease

FeNO; fractional exhaled nitric oxide

*before or after the introduction of the FeNO measurement system

† Others include lung cancer, pneumothorax, psychogenic diseases, interstitial lung diseases.

て4カ月以上の経過の後レトロスペクティブに1) 初回受診時に導入した治療内容の適切性と2) 疾患特異的な治療方針が導入された時点での受診回数の2点をアウトカムとして設定した。なお、1) に関しては対症療法であったとしてもその原因疾患に対して有効な選択肢であった場合は「適切」と判断した。例として、咳喘息に対して診断と治療目的に β_2 刺激薬を導入した場合には「適切」と判断した。

FeNO 測定

FeNO 値は Nitric Oxide Analyzer NOA 280i[®] (Sievers Instruments, Inc. Boulder, CO, USA) を使用し、オンライン法によって測定した。測定方法は ATS/ERS の提示したガイドライン⁵⁾に従い、安静座位で最大吸気の状態から呼気抵抗 5~20cm H₂O、呼気流速 0.05L/sec ± 10%、持続時間 6sec 以上となるように行った。測定は3回以上行ない、測定値の誤差が10%以内である3回分の平均値を測定結果とした。

統計

統計解析は統計ソフト Stat View.5.0[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。FeNO 測定器導入前後の群間の比較には Student t 検定を用いた。また両群間の疾患頻度の比較には χ^2 独立性の検定を用い

Table 2 FeNO values of each disease

| | (n = 71) | FeNO (ppb) |
|-----------------------|------------|-------------|
| bronchial asthma | 26 (36.6%) | 80.3 ± 48.5 |
| post-infectious cough | 7 (9.9%) | 26.3 ± 6.0 |
| atopic cough | 5 (7.0%) | 33.1 ± 24.3 |
| cough variant asthma | 4 (5.6%) | 46.9 ± 15.0 |
| chronic sinusitis | 6 (8.5%) | 80.3 ± 48.5 |
| infection | 5 (7.0%) | 48.6 ± 59.0 |
| COPD | 3 (4.2%) | 14.9 ± 1.0 |
| GERD | 2 (2.8%) | 21.1 ± 9.1 |

COPD; chronic obstructive pulmonary disease

GERD; gastroesophageal reflux disease

FeNO; fractional exhaled nitric oxide

た。なお統計学的有意差の判定は $p < 0.05$ を基準とした。

成績

総計 218 例(男性 105 例, 女性 113 例; 導入前群, 147 例; 導入後群, 71 例) を検討対象とした。各群の症状持続期間, 最終診断名とその頻度, 疾患群別 FeNO 測定値を Table 1, 2 に示す。FeNO 測定の導入前後で年齢や症状持続期間の分布に有意差は認めなかった ($p = 0.14$)。両群ともに最も頻度が高かったのは気管支喘息であり, 2 番目は感染後咳嗽であった。このふたつの疾患に続いてアレルギー性疾患と副鼻腔関連疾患が上位を

Table 3 The changes of visit number until correct treatment made between in the preceding and succeeding period

| Total | Preceding period* (n = 140) | Succeeding period* (n = 62) | p value |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Sex (M/F) | 63/77 | 32/30 | 0.47 |
| Age (year) | 51.4 ± 19.2 | 47.3 ± 17.8 | 0.15 |
| Visit numbers until correct treatment made | 2.00 ± 1.31 | 1.60 ± 0.65 | 0.046 |
| Adequacy on first visit | | | 0.40 |
| Correct treatment | 111 (79.3%) | 53 (85.4%) | |
| Incorrect treatment | 29 (20.7%) | 9 (14.5%) | |
| Bronchial asthma and cough variant asthma | Preceding period* (n = 33) | Succeeding period* (n = 30) | p value |
| Sex (M/F) | 16/17 | 16/14 | 0.39 |
| Age (year) | 50.4 ± 20.9 | 43.5 ± 17.9 | 0.16 |
| Visit numbers until correct treatment made | 2.15 ± 1.60 | 1.40 ± 0.67 | 0.003 |
| Adequacy on first visit | | | 0.31 |
| Correct treatment | 26 (78.8%) | 25 (83.3%) | |
| Incorrect treatment | 7 (21.2%) | 5 (16.7%) | |

*before or after the introduction of the FeNO measurement system

占めていた。導入前と導入の間には気管支喘息のみ頻度に有意な差を認めた ($p < 0.01$)。

この 218 例のうち、診断がつかなかった症例を除いた 202 例 (男性 95 例, 女性 107 例; 導入前群, 140 例; 導入後群, 62 例) の間で診療成績の比較を行った。最終診断に対して初診時に適切な治療が導入されていた割合は、導入前後で有意差を認めなかった (79.3% vs. 85.4%, $p = 0.40$)。一方原因疾患に対する特異的治療が導入されるまでの受診回数は FeNO 測定器導入後の方が有意に短かった (2.00 ± 1.31 回 vs. 1.60 ± 0.65 回, $p = 0.046$)。咳喘息と喘息症例で同様の検討を行ったが、初診時に適正な治療が導入された割合 (78.8% vs. 83.3%, $p = 0.31$)、特異的治療導入までの期間 (2.15 ± 1.60 回 vs. 1.40 ± 0.67 回, $p = 0.003$) と同様の傾向であった (Table 3)。

考 察

咳嗽は頻度の高い症状のひとつで、その原因となる疾患は多彩である。そのため原因疾患の特定に難渋する症例も少なくない。特に亜急性期から慢性期において原因として頻度が上昇するアレルギー性疾患のうち、気管支喘息であっても、典型的な症状や病歴を持たない症例ではしばしば診断確定が遅延する。また咳喘息においては症状が咳のみで夜間・早朝に多いことから、診察時には有意な所見が得られずやはり診断が遅れることがある。これらの疾患の共通点は気道の好酸球性炎症の存在である^{8)~10)}。今回我々は咳嗽の原因診断の鑑別に気道の好酸球性炎症を間接的に反映する FeNO 測定の、咳嗽診療に与える影響をレトロスペクティブに検討した。

その結果特に咳喘息、気管支喘息の群において、疾患

特異的な治療である吸入ステロイド薬の導入までの受診回数が有意に短縮した。またそれらの影響により咳外来受診者全体においても同様に確定診断までの期間が有意に短縮され、FeNO 測定による臨床的な有用性が示唆された。

これまで気道の好酸球性炎症の推定には喀痰好酸球比率や数、喀痰上清、気管支肺胞洗浄液、呼気濃縮液中サイトカイン、ケミカルメディエーターなどといった検査が用いられてきた。しかしこれらの検査は検査結果が判明するのに時間がかかり、また、再現性や検体採取が容易ではないといった問題があった。一方 FeNO 測定は数分で終了し、即日結果を参照する事が出来る。そのため結果的に疾患特異的な治療導入が早まったと考えられる。

ただし注意が必要なのは、FeNO 測定は間接的に気道の好酸球性炎症の存在を示唆するのみであり、確定診断にはならないという点である。咳喘息や気管支喘息の診断や病勢評価に有効とする報告は多数あるが^{11)~15)}、同時に他の疾患においても容易に変動する事も知られている。鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎¹⁶⁾やウイルス感染による上昇¹⁷⁾などがあり、本検討でもこれらの疾患の一部に FeNO 高値を示す疾患を認めている (Table 2)。よって FeNO の上昇のみを根拠に咳喘息と気管支喘息の診断とはせず、喀痰好酸球数比率の確認や気流制限の可逆性の確認を並行して行っている。

本検討の問題点としては FeNO 測定導入後において導入前と比較して有意に気管支喘息症例の割合が高かったことが挙げられる ($p < 0.01$)。これは本検討がレトロスペクティブであり、FeNO 測定はルーチンの検査でな

い事に起因している。FeNO測定導入前後の咳喘息・気管支喘息群の比較は症例の総数がほぼ同等であるため問題とはならないが、全症例間での比較では気管支喘息の占める割合の差が診療成績に影響を及ぼしている可能性がある。反対に言えば亜急性期から慢性期の咳嗽診療においては、原因疾患としてアレルギー性疾患の比率が増加してくるため⁷⁾より有効な検査となり得ると考えられる。

以上よりFeNO測定は咳嗽を主訴とする患者の原因の鑑別において補助的な役割を果たし、簡便さと迅速性から治療方針の早期決定に有用と考えられた。先述の通り注意を要する点はあるが、咳嗽の鑑別診断に際してFeNO測定がより普及する事を期待する。

謝辞：本検討に際し、FeNO測定を担当して頂いた川崎医科大学附属病院呼吸機能検査室の小島健次氏、三宅知子氏、高橋和枝氏、泉礼司氏に深謝致します。

引用文献

- 1) Berry MA, Shaw DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: An observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1175—1179.
- 2) Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91—95.
- 3) Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57: 383—387.
- 4) Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48: 1034—1043.
- 5) 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) Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008; 133: 1232—1242.
- 7) 日本呼吸器学会編. 咳嗽に関するガイドライン. 日本呼吸器学会, 2005.
- 8) Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033—1039.
- 9) Fujimura M, Songur N, Kamio Y, et al. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic nonproductive cough. *J Asthma* 1997; 34: 119—126.
- 10) Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1064—1069.
- 11) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: Role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 2000; 15: 248—253.
- 12) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric-oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133—135.
- 13) Berkman N, Avital A, Breuer R, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: Comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383—388.
- 14) Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 751—756.
- 15) 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.
- 16) Guida G, Rolla G, Badiu I, et al. Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. *Chest* 2010; 137: 658—664.
- 17) Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995; 8: 295—297.

Abstract**Usefulness of fractional exhaled nitric oxide measurement for cough treatment**

Hiroki Shimizu, Yasushi Obase, Masaki Ikeda, Koji Kurose, Masaaki Abe, Keiji Mouri,
Shigeki Katoh, Naoyuki Miyashita, Yoshihiro Kobashi and Mikio Oka
Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School

Cough is a frequent chief complaint of outpatients, and is caused by various diseases. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement is employed to evaluate airway eosinophilic inflammation. We investigated the usefulness of FeNO measurement for the differentiation of diseases in 202 patients who consulted our department. The numbers of consultations required to determine the therapeutic strategy were compared between before and after the introduction of FeNO measurement. The numbers of consultations before treatment were 2.00 ± 1.31 ($n = 140$) and 1.60 ± 0.65 ($n = 62$) before and after FeNO measurement, respectively ($p = 0.046$). In patients with cough variant asthma or bronchial asthma, the numbers were 2.15 ± 1.60 and 1.40 ± 0.67 before and after FeNO measurement, respectively ($p = 0.003$). FeNO measurement may be useful for cough treatment.