

喘息を診断できる新しい検査方法とは

Q：最近、喘息の診断が簡単になったと聞きましたか。

A：呼気中のNO濃度を測定する機器が保険適用されたことで、喘息を簡単に診断できるようになりました。測定検査は、2～3分と短時間で測定でき、患者さんの負担が比較的少なく、小児、高齢者でも繰り返し施行できる簡単な検査です。ただし、喘息に特異的ではないため、あくまで補助的検査の位置づけとなっています。

喘息の炎症状態の評価法としては従来、炎症で増加する白血球の一種「好酸球」が喀痰中にどのくらい含まれているかを調べる方法がありましたが、痰が出るのは患者の5%程度にすぎず、大半の患者には使えませんでした。このほか、スパイロメーターにて肺機能を検査する方法が一般的ですが、咳喘息では異常がでないことや、COPDと鑑別できないことがネックでした。このため従来は、問診にて患者から症状の聞き取りをして、呼吸機能の検査結果を基に診断や治療方針の決定を行っていました。

しかし1990年代に海外で、喘息患者は健康な人に比べ、呼気中のNO濃度が上昇することが報告され、気道炎症の指標として注目されるようになりました。気道に炎症が起きると、気道上皮においてNOを作る酵素が増え、吐いた息のNO濃度を測れば、結果的に炎症の程度が分かる仕組みです。呼気を用いることで、今まで判定が難しかった気道炎症について簡単にわかることから利便性が高く有用であり、全世界で研究が進みました。そして2011年に米国胸部学会(American Thoracic Society、ATS)より呼気NO解釈のガイドラインが発表されました。呼気NO濃度測定検査は、2～3分と短時間で測定でき、患者さんの負担が比較的少なく、小児、高齢者でも繰り返し施行できる簡単な検査です。

日本での保険適応

最近、比較的廉価で卓上タイプの商品がいくつか承認されています。例えば、2013年6月にスウェーデン Aerocrine 社製の NIOX-MINO®(ナイオックス・マイノ)が医療機器として認可され保険診療での利用が可能になりました。その後2015年3月にはNIOX-VERO®(ナイオックス・ベロ)が保険適用されています。



NIOX-MINO



NIOX-VERO

基準値

日本における基準値は、和歌山県立医大が報告した日本人の判定基準を参照しています。喘息を疑わせるような症状を認め、かつ呼気NOが22ppb以上であれば喘息の可能性が高く、37ppb以上のときにはほぼ確実に診断されます。

鑑別

呼気NOは喘息で特異的に上昇するため、COPDと間違わずに診断することが可能です。さらに、喘息の前段階と考えられている「咳喘息」の診断にも有効です。咳喘息の場合はスパイロメーターでは異常が出ないので、呼気NO濃度を調べることで喘息の診断にも使うことができます。

呼気NOの測定値を上昇させる因子には、ウイルス感染、アレルギー性鼻炎の合併、精神的ストレスがあり、低下させる因子には、直前のスパイロメトリー、運動、喫煙があります。また、気道収縮により呼気NOが低下し、気管支拡張薬により上昇してしまうことも報告されています。ある種の食事(レタス、ホウレンソウなど)はL-アルギニンを多く含むため呼気NOを上昇させるという報告と影響を及ぼさないという報告がそれぞれあります。

また、呼気NO濃度には日内変動(生理的変動)があることもわかっています。1日のうち10時頃が最も高値で19時に最も低値になったあと、夜間から朝方まで増加します。したがって経過観察の際には測定時間を一定に保った方が目安となります。さらに、アトピー患者ではアレルギー負荷試験後に増加することが知られているため、特定のアレルギー暴露が多い季節には高値になる可能性があります。喘息以外の呼吸器疾患では、急性上気道炎などの感染症、気管支拡張症や間質性肺炎の一部の患者でも増加することがあります。

つまり、呼気NOは喘息の気道炎症の程度を表すマーカーではありますが、喘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。日本アレルギー学会からは、呼気NO測定はあくまで「補助的」であり適正使用を求める文書が発出されています。

喘息の管理

喘息の管理ではコントロール良好の状態にもっていき、維持することです。そのためには患者の理解度や満足度などを評価しながら進めて行くことが重要です。良好な状態が続くときは治療のステップダウンを試みますが、その際には呼気NOを含め表1、2に示すような喘息管理に有用な検査を参考にします。

表1. 喘息管理のために有用な検査

参考資料2)より

検査	概要
①スパイロメトリー	最も基本的な呼吸機能検査 主要な評価項目 ・努力性肺活量 (FVC) ・1秒量 (FEV ₁) ・1秒率 (FEV ₁ %=FEV ₁ /FVC) ・予測値に対する1秒量 (%FEV ₁)
②ピークフロー (PEF)	簡便なPEFメータで測定するため患者自身が気流制限を評価するのに適している。喘息悪化が数値で判断でき、より早く治療を強化できる。朝の服薬前と夜の測定の継続で気道過敏性と関連が深いPEFの日(週)内変動率を求めることができる。
③質問票 ・Asthma Control Questionnaire (ACQ) ・Asthma Control Test (ACT)	症状(5項目)、発作治療薬使用(1項目)、1秒量(1項目)から構成される喘息質問票である。 症状(3項目)、発作治療薬使用(1項目)、総合的評価(1項目)から構成される喘息質問票である。
④喀痰中好酸球比率	自発痰あるいは高調食塩水を吸入して得た喀痰(誘発痰)を検体として用いる。
⑤気道過敏性検査	気道収縮物質を吸入投与することにより生じる気道狭窄反応を計測して気道過敏性の有無及び程度を評価する。負荷試験なので必ず医師が行う。
⑥呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定	簡便かつ非侵襲的に測定が可能で迅速性と再現性にも優れている。呼気流速や肺気量位の影響を受けるため測定条件を統一する(NIOX MINO [®] , NIOX VERO [®] が薬事承認)。

表 2. 喘息管理のために有用な検査

参考資料2)より

検査	解釈	付記
①スパイロメトリー	正常範囲：FEV ₁ % 70%以上かつFEV ₁ 80%以上。 治療を進めても正常値まで回復しない症例は自己最良値の80%以上を目標とする。 治療によりFEV ₁ が12%かつ200 ml以上改善すれば気道可逆性があると判断する。	気流制限の程度や気道可逆性を調べる際に推奨される方法であり診断とモニタリングに有用である。モニタリングでは年に数回程度の実施が望ましい。
②ピークフロー (PEF)	予測値に対するPEFが80%以上で正常範囲内とする。80%未満の場合、PEF変動率が20%以上。 [発作を起こしやすい状態 (気道過敏性亢進)] の場合、長期管理薬の強化を検討する。	気流制限の程度や変動性を在宅で調べる際に推奨される。診断とモニタリングに有用である。症状の不安定な患者や発作時に自覚症状の乏しい患者は定期測定を継続する。呼出時の努力に依存するため過小評価に注意を払う。
③質問票 ・ Asthma Control Questionnaire (ACQ) ・ Asthma Control Test (ACT)	平均値が0.75以下でコントロール良好、1.5以上でコントロール不十分と判定する。 合計が25点で十分なコントロール、20~24点で良好なコントロール、19点以下でコントロール不良と判断する。	成人と5歳以上の小児においても有用である。症状5項目のみの評価も有用性が確認されている。 小児用ACTもあり、成人と4歳以上の小児において有用である。
④喀痰中好酸球比率	喀痰中の好酸球比率が2~3%以上であれば、好酸球性気道炎症が存在すると判定する。	診断とモニタリングに有用である。喀痰好酸球比率をガイドとして治療薬を調節して喘息増悪を抑制できたことが報告されている。
⑤気道過敏性検査	COPDなどあらかじめ気道狭窄のある疾患でも陽性となるため特異度は高くないが、感度が高いため陰性であれば喘息はほぼ否定できる。	診断に有用である。1秒量が1,000 ml (または予測値の50%) 以下の症例では過度な気道狭窄が懸念されるため気管支拡張薬による気道可逆性検査が推奨される。
⑥呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定	およその正常上限値は37 ppbである。値の低下は気流制限や気道過敏性の改善と相関し、値の上昇は喘息の悪化やアドヒアランスの低下を示唆することから経時的な測定が有用である。	補助診断に有用である。治療薬の調節における有効性は確立していないがICSの減量における有用性が報告されている。ICSの使用と現在の喫煙はFeNOを低下させるため注意を要する。

【 参考資料 】

- 1) medicina, Vol.52, No.9, 1494, 2015
- 2) 日本内科学会雑誌, Vol.105, No.3, 498, 2015
- 3) 日本アレルギー学会 <http://www.jsaweb.jp/>
- 4) 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
<http://www.erca.go.jp/yobou/pamphlet/form/06/pdf/a17112.pdf>
- 5) 日本医事新報, No.4750, 47, 2015
- 6) 日本医事新報, No.4810, 55, 2016