

〈原 著〉

アレルギー疾患を合併する気管支喘息児の呼気中一酸化窒素値

芳賀赤十字病院小児科¹⁾ 自治医科大学小児科学²⁾坂本 沙織¹⁾ 齋藤 真理¹⁾ 菊池 豊¹⁾ 安済 達也¹⁾²⁾
小林 瑞¹⁾²⁾ 島村 若通¹⁾²⁾ 保科 優¹⁾

Elevated FeNO level in asthma children with allergic diseases.

Saori Sakamoto¹⁾, Mari Saito¹⁾, Yutaka Kikuchi¹⁾, Tatsuya Anzai¹⁾²⁾
Mizuki Kobayashi¹⁾²⁾, Wakamichi Shimamura¹⁾²⁾, Masaru Hoshina¹⁾Department of Pediatrics, Haga Red Cross Hospital¹⁾Department of Pediatrics, Jichi Medical University²⁾

要 旨

【背景】気管支喘息は慢性の気道炎症と、気道リモデリングによって、気道狭窄症状を反復する疾患である。呼気中一酸化窒素（FeNO）は気道炎症の間接的マーカーとして、喘息の治療選択・モニタリングに広く用いられつつある。FeNO値は未治療喘息のみならず、他のアレルギー疾患でも上昇するとされており、アレルギー疾患を合併した喘息児では、FeNO値の解釈は単純ではない。当科で測定した喘息児のFeNO結果を基に、合併するアレルギー疾患がFeNO測定に与える影響を検討した。【方法】2015年1月～2016年1月に当院で検査を施行した喘息児326例（4～16歳）について、FeNO値と、アレルギー性鼻炎（AR）、アトピー性皮膚炎（AD）、ダニ・ハウスダスト（HD）感作、スギ花粉症、食物アレルギー合併の有無を後方視的に検索した。【結果】AR合併例、ダニ・HD感作例でFeNO値が高値だった。（AR合併あり $24 \pm 1.1SD$ 、AR合併なし $18 \pm 1.5SD$ 、 $p = 0.0035$ 。ダニ・HD感作あり $25 \pm 1.3SD$ 、ダニ・HD感作なし $14 \pm 1.7SD$ 、 $p < 0.0001$ ）AD、スギ花粉症、食物アレルギー合併の有無ではFeNO値に有意差を認めなかった。【結論】アレルギー疾患を合併する気管支喘息児では、AR合併例やダニ・HD感作例でFeNO値が高値になることが判明した。これらのアレルギー疾患を合併した気管支喘息児のFeNO値の解釈は慎重に行う必要がある。

Key Words：気管支喘息、呼気中一酸化窒素、アレルギー

1. はじめに

気管支喘息は慢性の気道炎症と、気道リモデリングによって、気道狭窄症状を反復する疾患である。気管支喘息の治療選択・モニタリングには、病態にそった客観的評価が重要であり、近年、呼気中一酸化窒素（FeNO）が広く用いられつつある。

一酸化窒素（NO）は、L-アルギニンがNO合成酵素（NOS）によって酸化されることで生成され、NOSは様々な細胞で発現し、肺胞上皮細胞のみならず

上気道の上皮細胞でも産生される¹⁾。肺内では、低濃度のNOが肺成熟や気管支拡張、気管支保護、繊毛運動などに作用する一方、高濃度のNOは、非特異的な生体防御反応や、慢性的な炎症をもたらすとされる。NOの産生はIL-4などの炎症性サイトカインによって増加するため、FeNOは慢性気道炎症の間接的マーカーとして有用である²⁾。

未治療気管支喘息児では一般的にFeNO値が高値となるが、他のアレルギー疾患でも上昇することが知られている。したがって、FeNO値は、単純に

気管支喘息の気道炎症の程度を反映するわけではない。

そこで、様々なアレルギー疾患を合併した気管支喘息児のFeNOの測定を行い、合併するアレルギー疾患がFeNO測定に与える影響を検討した。

2. 対象と方法

2015年1月から2016年1月の間に、繰り返す高調性呼吸性喘鳴をきたし、β刺激薬への反応やアレルギー疾患の家族歴、既往歴、さらにスパイログラムの結果から気管支喘息と診断した児に対し、喘息発作症状のない外来定期診察時にFeNO値を測定した。全症例とも計測時に喘息発作症状はなかった。各症例でのFeNO値の結果と、アレルギー性鼻炎(AR)、アトピー性皮膚炎(AD)、ダニ・ハウスダスト(HD)感作、スギ花粉症、イヌ・ネコ感作、食物アレルギーの合併の有無を、後方視的に検討した。

FeNO測定は、CHEST社のNIOX MINO®を用いた。測定は呼気を10秒間維持する標準法で行い、単回で計測できなかった場合は、計測を反復した。

各合併疾患の定義は次の通りとした。ARはステ

ロイド点鼻薬を処方された症例、ADはステロイド外用または保湿剤(ワセリンまたはヘパリン類似物質)を処方された症例とした。各アレルゲンについては、MAST-33(BML社、CLEIA法)もしくはViewアレルギー36(BML社、FEIA法)でクラス3以上を陽性とした。食物アレルギーについては、原因食材のRAST値がMAST-33あるいはViewアレルギー36でクラス3以上、かつ原因食材の摂取によりアレルギー症状を呈する場合とした。

FeNO値を複数回測定している場合は、最新値を用いた。またFeNO値の季節性変動の検討には、3月~4月を春、12月~1月を冬とした。

統計解析について、2群の差の検定は対応のないStudent検定を用いて、P値<0.05を有意水準とした。データはJMP 9.0.0(SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて解析した。

3. 結果

3.1 患者背景

症例は326例で、FeNO値測定総数は1048回だった。326例のうち男児が207例(63%)で、平均年齢は9.4歳(4~16歳)だった。FeNO値の最終計測時点での長期管理薬、合併する各アレルギー疾患を表1に示す。吸入ステロイド薬(ICS)を使用していた症例は143例(46%)で、ICS単独が28例、ICSとロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)併用が115例、ICSとオマリズマブ併用が6例だった。

合併するアレルギー疾患は、アトピー性皮膚炎136例(42%)、アレルギー性鼻炎170例(52%)、ダニ・HD感作190例(62%)、スギ花粉症168例(55%)、イヌ・ネコ感作71例(23%)、食物アレルギー37例(12%)だった。なお、ダニ・HD感作、スギ花粉症、イヌ・ネコ感作、食物アレルギーについては、326例中20例でRAST値が未確認だった。

3.2 FeNO値

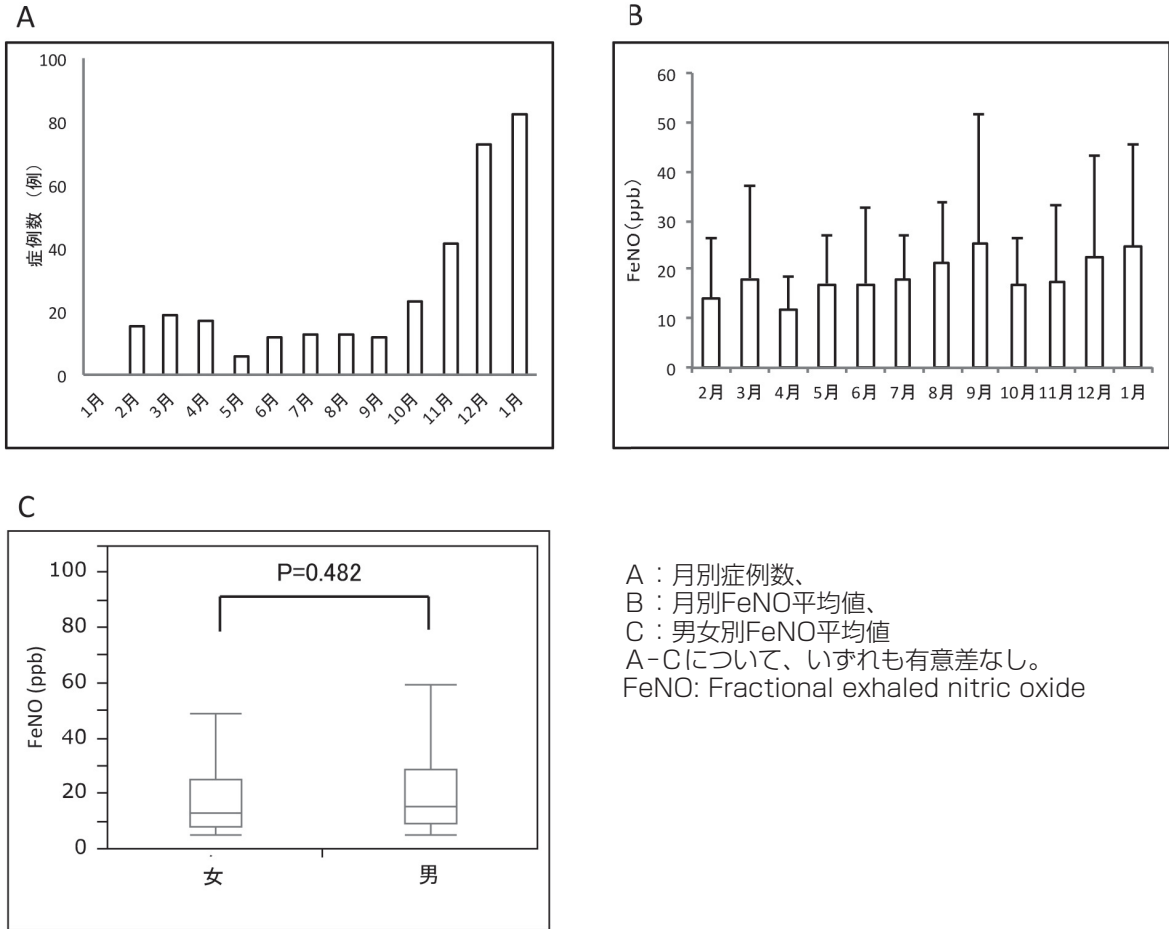
今回、解析に用いたFeNO値は、11月~1月に集中して計測されていた。月別平均値はほぼ一定で季節性変動はなかった。また、症例全体について、男女間や年齢でFeNO値の有意差はなかった。(男 22ppb±1.3SD、女 20ppb±1.8SD、p=0.4820)(図1、表2)

FeNO値と合併するアレルギー疾患(AR、AD、ダニ・HD感作、スギ花粉症、イヌ・ネコ感作、食物アレルギー)の検討(表2、図2-3)では、AR合併例とダニ・HD感作合併例でFeNO値が高くなった。(AR合併あり24±1.1SD、AR合併なし18±1.5SD、p=0.0035。ダニ・HD感作あり25±1.3SD、

対象症例	326例
FeNO計測数	1048回
男:女	207:119
平均年齢	9.4歳 ±2.8 SD
喘息長期管理薬	
Medication free/Intermittent	80例
LTRA	97例
LTRA + ICS	115例
ICS	28例
+ Omalizumab	6例
併存症(全症例)	
AD	136 (326) 例
AR	170 (326) 例
ダニ・HD感作	190 (306) 例
スギ花粉症	168 (306) 例
イヌ・ネコ感作	71 (306) 例
食物アレルギー	37 (306) 例

FeNO: Fractional exhaled nitric oxide, LTRA: Leukotriene receptor antagonist, ICS: Inhaled corticosteroids, AR: Allergic rhinitis, AD: Allergic dermatitis, HD: House dust mite

表1 患者背景



A: 月別症例数、
 B: 月別FeNO平均値、
 C: 男女別FeNO平均値
 A-Cについて、いずれも有意差なし。
 FeNO: Fractional exhaled nitric oxide

図1

年齢	FeNO平均値
4歳	15ppb±9.8SD
5歳	9ppb±7.0SD
6歳	15ppb±16SD
7歳	18ppb±16SD
8歳	21ppb±16SD
9歳	21ppb±17SD
10歳	27ppb±24SD
11歳	22ppb±17SD
12歳	26ppb±21SD
13歳	24ppb±28SD
14歳	27ppb±15SD
15歳	17ppb±7.0SD
16歳	34ppb±34SD

FeNO: Fractional exhaled nitric oxide

表2 年齢別FeNO平均値

ダニ・HD感作なし14±1.7SD、 $p < 0.0001$) 一方で、AD、スギ花粉症、イヌ・ネコ感作、食物アレルギー合併例では、FeNO値に有意差を認めなかった。

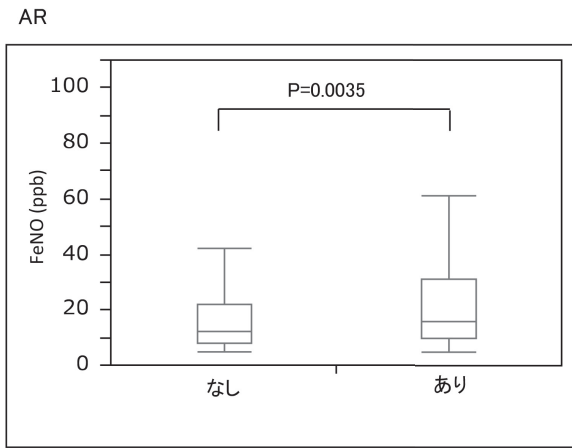
季節性アレルギー性鼻炎であるスギ花粉症合併例でも、春と冬のFeNO値の季節性変動はなかった。 $(p = 0.2715)$

4. 考察

今回の検討で、アレルギー疾患を合併する気管支喘息児では、喘息発作所見のない平常時でも、AR合併例やダニ・HD感作例ではFeNO値が高値になることがわかった。

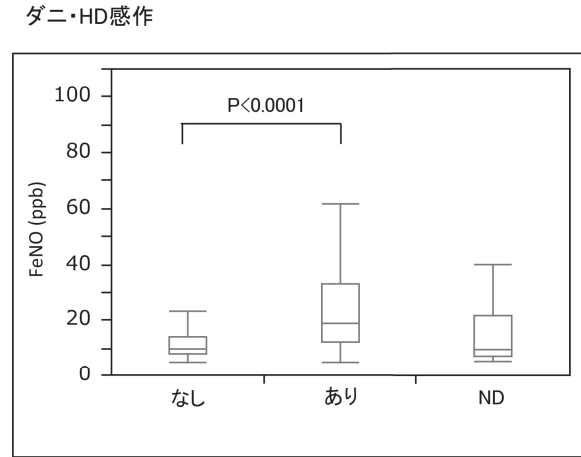
これまでの報告では、気管支喘息児のFeNO値は、夏に低値、秋に高値になるとされているが^{3) 4)}、我々が検討したFeNO値は、11月～1月測定の症例を多く含む解析であったにも関わらずFeNO値の季節変動はなく、検査時期がアレルギー合併疾患別のFeNO値に影響した可能性は低いと考えられた。

FeNOは、好酸球性気道炎症を反映し、気管支喘息のコントロールの指標として有用とされているが⁵⁾、FeNO値はアレルギー性鼻炎合併例やダニ・



AR合併の有無とFeNO平均値の比較。AR合併例でFeNO値が高くなった。(AR合併あり 24 ± 1.1 SD、AR合併なし 18 ± 1.5 SD、 $p=0.0035$)
FeNO: Fractional exhaled nitric oxide,
AR: Allergic rhinitis, ND: no datee

図2



ダニ・HD感作の有無とFeNO平均値の比較。ダニ・HD感作例でFeNO値が高くなった。(ダニ・HD感作あり 25 ± 1.3 SD、ダニ・HD感作なし 14 ± 1.7 SD、 $p<0.0001$)
FeNO: Fractional exhaled nitric oxide,
HD: House dust mite, ND: no datee

図3

HD感作例で高値になることや^{6) 7)}、季節性アレルギー性鼻炎、すなわち花粉症では、花粉飛散時期に関わらず、FeNO値が健常人よりも高値となること⁸⁾、湿疹の有無とFeNO値は関連が小さいことが報告されており⁹⁾、FeNO値の解釈は単純ではない。今回我々が行った検討では、AR合併例とダニ・HD感作例でFeNO値が高く、それぞれがFeNO高値に影響したことが示唆される。一方で、季節性アレルギー性鼻炎であるスギ花粉症の有無とFeNO値の関連は乏しく、季節性変動も認めなかったことから、ステロイド点鼻治療がFeNO値の増加抑制に影響

していた可能性が考えられた。

ARやダニ・HD感作が下気道の炎症を引き起こす機序は明らかでない。しかしながら、ARと下気道の炎症との関連については、“one way, one disease”や“united airway disease”という概念が知られており、気道は鼻腔から肺胞まで解剖学的に連続しており、上気道の炎症に伴い発生したNOが下気道に流れ込むという一説がある^{10) -12)}。また、喘息を合併していないAR患者でも、気管支粘膜での炎症細胞浸潤を認めることが報告されており、上気道の炎症が下気道の炎症を惹起しているとの報告もある¹³⁾。

さらに、アレルギー性鼻炎に対する治療や、ダニ・HD感作例における環境整備により、下気道炎症が改善するとの報告から^{14) 15)}、双方に強い関連があることが示唆される。

本検討の限界として、次の3点を挙げる。1つ目は合併するアレルギー疾患の定義が厳密ではなかったことである。本来ARの定義は鼻粘膜のI型アレルギー性疾患で、発作性反復性のくしゃみ、鼻漏、鼻閉を三主徴とする疾患である。また、ADの定義は増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある

	症例数 (例)		FeNO値 (ppb)		p値
	合併あり	合併なし	合併あり	合併なし	
AR	162例	147例	24ppb ±1.4SD	18ppb ±1.5SD	0.0035
ダニ・HD感作	189例	103例	25ppb ±1.3SD	14ppb ±1.7SD	< 0.0001
AD	130例	179例	22ppb ±1.6SD	20ppb ±1.4SD	0.2107
スギ花粉症	165例	127例	22ppb ±1.4SD	20ppb ±1.6SD	0.3408
イヌ・ネコ感作	71例	221例	22ppb ±2.2SD	21ppb ±1.2SD	0.3297
食物アレルギー	37例	254例	24ppb ±3.0SD	21ppb ±1.1SD	0.2127

FeNO: Fractional exhaled nitric oxide, AR: Allergic rhinitis, AD: Allergic dermatitis, HD: House dust mite

表3 FeNO値と併存疾患の評価

湿疹を主病変とする疾患である。これらの定義に、ステロイド点鼻薬やステロイド外用薬など、治療薬使用の有無は問われていないが、本症例では、ARおよびADの合併をステロイド点鼻薬や外用薬処方の有無で選別しており、潜在的な合併例については検討していない。よって、軽症例が今回のAR・AD合併例に含まれなかった可能性がある。2つ目は治療薬別のスギ花粉症例の検討をしていないことである。本症例ではスギRAST陽性をスギ花粉症と定義し、抗ヒスタミン薬やステロイド点鼻薬などの治療内容は区別しなかった。さらに、AR合併の170例中113例がスギRAST陽性で、ARとスギ花粉症を合併した症例も多く含まれており、花粉飛散時期である春にFeNO上昇がみられなかったのは、花粉症治療としてステロイド点鼻薬が使用されたことが影響した可能性があった。3つ目は、本検討では、長期管理薬別のFeNO値の評価を行っていないことである。気管支喘息治療薬のLTRA内服やICSでFeNO値が低下するとの報告^{16) 17)}があり、長期管理薬の違いがFeNO値に影響した可能性はある。

5. 結 論

アレルギー疾患を合併する気管支喘息児では、喘息発作所見のない平常時でも、AR合併例やダニ・HD感作例ではFeNO値が高値になることが判明し、これらのアレルギー疾患を合併した気管支喘息児のFeNO値の解釈は慎重にする必要がある。

参考文献

- 1) Struben VM, Wieringa MH, et al : Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy* 61(6) : 665-70, 2006
- 2) Kim HB, Eckel SP, et al : Exhaled NO: Determinants and Clinical Application in Children With Allergic Airway Disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 8(1) : 12-21, 2016
- 3) Spanier AJ, Hornung RW, et al : Seasonal variation and environmental predictors of exhaled nitric oxide in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 43(6) : 576-83, 2008
- 4) 磯崎淳, 田中晶 他 : 気管支喘息児におけるFeNOと呼吸機能の季節変動に関する検討. *臨床免疫・アレルギー科* 56巻4号 : 468-472, 2011
- 5) 濱崎雄平, 河野陽一 他監修 : 小児気管支喘息治療・管

理ガイドライン2012. 協和企画 : 12-16, 2011

- 6) Evjenth B, Hansen TE, et al : Establishing IMMULITE® 2000 cut-off values for serum allergen-specific immunoglobulin and exploring their relationship to exhaled nitric oxide. *Acta Paediatr* 103(7) : 759-65, 2014
- 7) Lee YK, Yang S, et al : House dust mite-specific immunoglobulin E and longitudinal exhaled nitric oxide measurements in children with atopic asthma. *Korean J Pediatr* 58(3) : 89-95, 2015
- 8) Gratziau C, Rovina N, et al : Exhaled nitric oxide in seasonal allergic rhinitis: influence of pollen season and therapy. *Clin Exp Allergy* 31(3) : 409-16, 2001
- 9) Nordvall SL, Janson C, et al : Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in schoolchildren. *Allergy* 60(4) : 469-75, 2005
- 10) Caimmi D, Marseglia A, et al : Nose and lungs: one way, one disease. *Ital J Pediatr* 2012
- 11) Ciprandi G, Caimmi D, et al : Recent developments in United airway disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 4(4) : 171-7, 2012
- 12) Gupta N, Goel N, et al : Correlation of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide and atopic status : A cross-sectional study in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Lung India* 31(4) : 342-7, 2014
- 13) Pelikan Z: Asthmatic response induced by nasal challenge with allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 148(4) : 330-8, 2009
- 14) Nair A, Vaidyanathan S, et al : Steroid sparing effects of intranasal corticosteroids in asthma and allergic rhinitis. *Allergy* 65(3) : 359-67, 2010
- 15) Tsurikisawa N, Saito A, et al : Effective allergen avoidance for reducing exposure to house dust mite allergens and improving disease management in adult atopic asthmatics. *J Asthma* 6 : 1-11, 2016
- 16) Bisgaard H, Loland L, et al : NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 160(4) : 1227-31, 1999
- 17) Smith AD, Cowan JO : Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 352(21) : 2163-73, 2005