

じん肺症における呼気中一酸化窒素濃度の検討

大塚 義紀¹⁾, 森岡 崇¹⁾, 二川原英治¹⁾, 板橋 孝一¹⁾
 田上 清一¹⁾, 中野 郁夫¹⁾, 加地 浩¹⁾, 船越 亮太²⁾
 藤井 史郎²⁾, 六条知恵子²⁾, 木村 清延¹⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾北海道中央労災病院検査科

(平成 21 年 3 月 9 日受付)

要旨：背景：呼気中一酸化窒素 (NO) 濃度測定は臨床においても応用され、特に気管支喘息や咳喘息の診断および治療経過の観察に使用されている。呼気中 NO 濃度の増加は、NO 合成酵素が肺胞マクロファージ由来のサイトカインである TNF- α や IL-1 β に刺激されることによるとされている。これらのサイトカインは、じん肺症の病態にも関与するため、じん肺患者で呼気 NO 濃度の測定をおこない、じん肺の病態を反映する指標となるかどうか他の呼吸機能の指標との相関を検討した。

方法：2008 年度当院にじん肺精査目的に入院または通院中の安定した炭鉱夫じん肺管理 4 相当の男性で呼気中 NO 濃度測定をおこなった 37 名 (平均年齢 74.6 ± 1.1 (SE)) を対象とした。呼気中 NO 濃度は呼気流速 50ml/sec で呼出し 3 回測定した値の平均値を代表値とした。NO 測定後に、呼吸機能検査を行った。また同時期に喀痰細胞診、胸部レ線、血球算定をおこない、呼気中 NO 濃度と他の指標との相関を Pearson's test を行って検討し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結果：管理 4 じん肺患者における平均呼気中 NO 濃度は 36.0 ± 3.1 (SE) ppb であった。1 人は気管支喘息を合併していたが、その一人を含む 9 人 (25%) の患者が非喫煙者の気管支喘息のカットオフ値である 40ppb を超えていた。呼気中 NO 濃度は、FVC、 $\% \dot{V}_{25}$ /身長にて負の相関がみられた。

結論：じん肺管理 4 患者の呼気中 NO 濃度の平均値は喫煙者の気管支喘息のカットオフ値 33 ppb を越え、非喫煙者のカットオフ値 40ppb を上回る症例も 25% に見られた。呼気中 NO 濃度は拘束性換気障害や末梢気道閉塞障害の指標と相関の傾向がみられ、じん肺の病態を反映する指標である可能性がある。

(日職災医誌, 57: 304—307, 2009)

—キーワード—

じん肺, 呼気中 NO 濃度, 呼吸機能

はじめに

じん肺は、シリカをはじめとする粉じん吸入による肉芽腫性肺疾患であり、粉じん吸入を休止した以降も進行がみられ、肺組織の荒廃とともに呼吸不全や多くの合併症を伴う。現在までじん肺の進展を止める治療法は確定されておらず、非侵襲的に活動性を知る指標もない。そのため現在のところ、合併症の診断・治療に精力がそそがれている。しかしながら、最近シリカやアスベスト吸入から肺胞マクロファージからの炎症性サイトカイン IL-1 β 分泌の間に inflammasome とよばれる自然免疫が

関与することが明らかにされた¹⁾。基礎実験段階ではあるが IL-1 受容体拮抗薬によるじん肺の進行をおさえる可能性が示唆されている。今後、じん肺の治療や経過観察にも、胸部写真 (形態) や呼吸機能 (生理) 以外に炎症からみたじん肺の活動性を評価できる指標が必要となる可能性がある。

一方近年、非侵襲的な気道炎症の評価法として呼気中一酸化窒素 (NO) 濃度測定が注目されてきており、気管支喘息の診断や管理をはじめ臨床に用いられている。NO は、L-アルギニンを基質として NO 合成酵素 (NOS) によって産生され、気管支喘息などの気道の炎症性疾患で

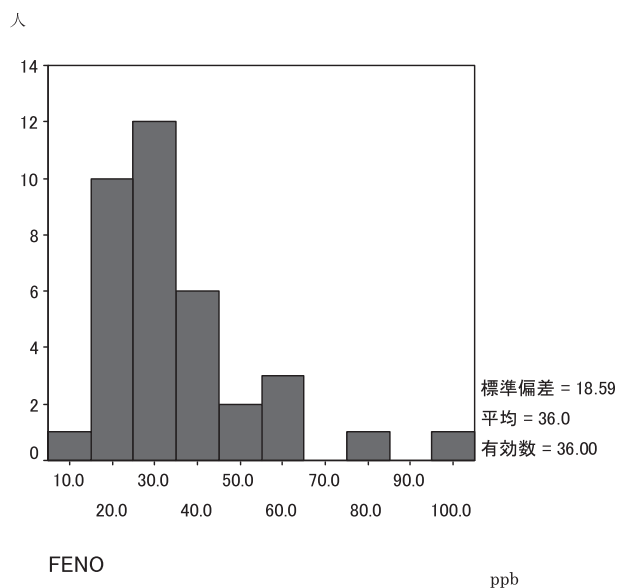


図1 じん肺患者呼気中NO濃度のヒストグラム

は気道上皮細胞や肺胞マクロファージが炎症サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β などによりNOSが刺激され大量にNOを産生することが知られている²⁾。

TNF- α 、IL-1 β などのサイトカインはじん肺、特に珪肺の発症においても、シリカを吸入後、肺胞マクロファージからこれらのサイトカインが放出され、珪肺の線維化病態に関与することが知られている³⁾。また、これらのサイトカインが同様に関与する特発性肺線維症や石綿肺でも呼気中NO濃度が上昇することが報告されている⁴⁾⁵⁾。

そこで、呼気中NO濃度測定がじん肺の活動性を知る非侵襲的検査になりうるかどうか調べる目的で、まずじん肺患者で呼気中NO濃度を測定した。さらにじん肺の病態を反映するかを呼気中NO濃度と他の呼吸機能検査指標とを比較検討した。

対象および方法

対象は、2008年4月から2008年7月にかけて北海道中央労災病院に精密検査のために入院した管理4相当(胸部写真で大陰影をもち、その合計が一側肺3分の1以上、または呼吸機能がじん肺法で定められた基準値を超えているもの)の重症じん肺患者で、呼気NO検査を受けた男性40名中37名(平均年齢74.6 \pm 1.1歳(SE); 56歳~90歳)を対象とした。3名は呼出を持続できず、検討が対象から除外した。喘息例を除く36名中検査を施行できた34名の呼吸機能では、肺活量2.91 \pm 0.1L、%FVC 93.1 \pm 2.8%、1秒率54.3 \pm 2.2%だった。

呼気NOは、紀本電子工業社製NO analyzerを用いて測定した。呼気NOの測定方法は、アメリカ胸部疾患学会/ヨーロッパ呼吸器学会のガイドライン⁶⁾に順じておこない、推奨される呼出流速50ml/secで3回呼気中NO濃度を測定し、平均値を代表値とした。呼気NOは様々

な因子の影響を受けやすいため、測定前の喫煙、運動、抗炎症薬を極力避けておこない、同時におこなった呼吸機能検査は必ず呼気NO検査の後に施行した。なお、フローボリューム曲線の指標 \dot{V}_{25} /身長⁷⁾の標準値は、関根らの標準式を用いた⁷⁾。

統計学的手法は、同時におこなった呼吸機能検査項目(FVC、%FVC、FEV1、%FEV1、1秒率(n=34名)および \dot{V}_{25} /身長(n=33名))と、呼気中NO濃度との相関を気管支喘息合併例1例を除いた36名でSPSSのPearson testを用いて検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、呼気中NOは正規分布していないため、対数変換をして標準化して統計に用いた。

結果

気管支喘息を除く管理4じん肺36名の呼気中NOの平均値は、36.0 \pm 3.1(SE)ppbだった。対象者の呼気中NO濃度のヒストグラムを図1に示す。成人の正常基準値は約25ppbとされ、30ppb以上を示すものが20名(55.6%)、成人の気管支喘息の非喫煙者におけるカットオフ値約40ppbを超えるものは9名(25.0%)だった⁸⁾。

37名のうち50ppbを超える対象者7名を検討してみた(表1)。同時に呼吸機能および喀痰細胞診を検討しているため表に示した。Case29は、末梢血12~15%、喀痰中には好酸球増多を示し、喘鳴および β 刺激薬吸入後に1秒量の有意な改善を示したことより、気管支喘息を合併していると診断した。それ以外の症例は、気管支喘息の合併を示さなかった。

気管支喘息症例を除く36名の呼気中NO濃度を対数変換しそれぞれの呼吸機能の指標との相関を調べた。その中でFVC(図2)、 \dot{V}_{25} /身長(図3)(いずれも $p < 0.05$)に有意な負の相関がみられた。

考察

今回の検討で管理4のじん肺患者36名の呼気中NO濃度を検討した結果、平均値で36.0 \pm 3.1(SE)ppbと成人喫煙者の濃度⁸⁾よりも高く、呼気中NO濃度が高いとされる気管支喘息の基準40ppbを上回る例が9例(25.0%)みられ、じん肺でも呼気中NO濃度が上昇することが明らかになった。また、FVC、%FVC、 \dot{V}_{25} /身長と有意な負の相関を示し、拘束性変化の進行や細気管支病変の進行とともに呼気中NOが高くなる可能性を示した。

じん肺は、病理学的には吸入粉じんによる肉芽腫肺疾患である一方で、粉じんを貪食したマクロファージからのサイトカインTNF- α やIL-1 β により線維化が進みステロイドも効果がないことより間質性肺炎に類似する³⁾。また、細気管支病変からはじまって線維化病変まで進行する石綿肺と同様、じん肺も気管支病変を伴い、種々の程度に閉塞性および混合性換気障害を来す。特発性肺線維症および石綿肺では、呼気中NO濃度が健常群比較し

表1 呼気中 NO 濃度 ≥ 50 ppb の症例

| 症例 | 呼気中 NO 濃度 (ppb) | VC (%) | 一秒量 (L) | 1 秒率 (%) | 喘鳴 | 喀痰中好酸球 | 末梢血好酸球 |
|----|-----------------|-------------|---------|----------|----|--------|--------|
| 2 | 61.3 | 2.77 (89.6) | 1.48 | 53.4 | + | - | - |
| 6 | 104.2 | 2.51 (83.7) | 1.95 | 77.6 | + | NA | - |
| 10 | 51.6 | 2.31 (75.7) | 1.74 | 75.3 | - | - | - |
| 29 | 144.6 | 2.05 (66.1) | 0.82 | 40.0 | + | 2+ | 12% |
| 31 | 59.1 | 1.69 (54.2) | 1.03 | 60.9 | - | +/- | - |
| 39 | 75.8 | 2.07 (67.6) | 1.10 | 53.1 | - | - | - |
| 40 | 64.4 | 3.09 (101) | 1.54 | 49.8 | + | +/- | - |

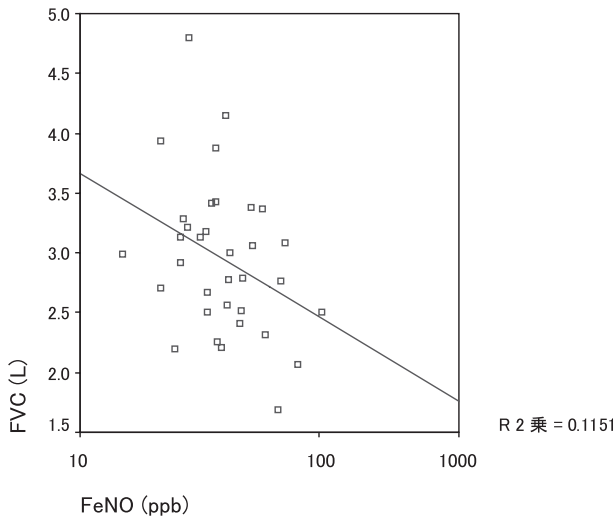
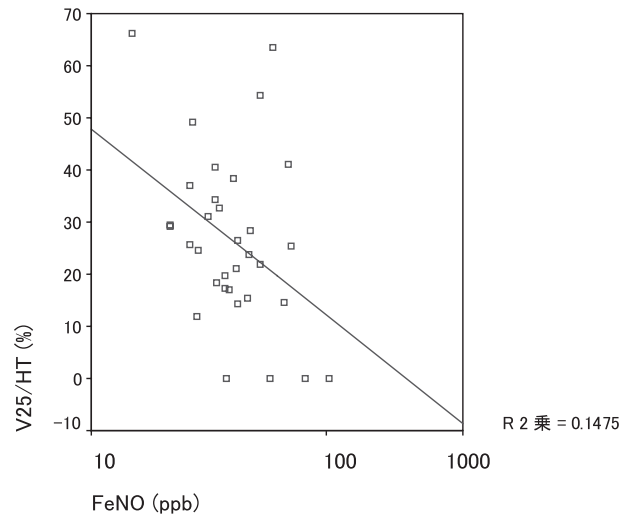


図2 FVC と呼気中 NO 濃度の相関

図3 % \dot{V}_{25} /身長 と呼気中 NO 濃度の相関

て高値となることが報告されている⁴⁾⁵⁾⁸⁾。今回のじん肺患者でみられた FVC の低下や \dot{V}_{25} /身長 と有意な負の相関がみられたことは、じん肺では線維化の病態と細気管支病変の病態を反映して呼気中 NO 濃度の上昇を示している可能性を示唆する。

今回の検討では、正常コントロールをおこななかった。それは、呼気中 NO 濃度測定法の ATS/ERS 推奨の標準法が確立され、施設間での値を比較可能になったためである。実際、諸家の報告でも正常非喫煙成人の標準値は、総じて 25ppb であるとしている。また、気管支喘息のカットオフ値は、我々と同じ測定機械を用いた Sato らの報告⁹⁾では、38.8ppb であった。じん肺患者では、平均値で 38.8ppb を超え 39.1 ± 4.3 ppb、気管支喘息の一例を除いても 36.1 ± 3.2 ppb あり、さらに 40ppb 以上を示すものが 9 例 (25.0%) みられたことでじん肺患者において呼気中 NO 濃度が増加している症例が多いことを示すことができたと考える。

今回はじん肺において呼気中 NO 濃度が上昇することを示したが、今後は、じん肺においてどのような機序で呼気中 NO 濃度が上昇するのかを詳細に検討する必要がある。また、軽症じん肺での呼気中 NO 濃度測定もおこない、呼気中 NO 濃度上昇がじん肺のどの病態を反映するかを明らかにして臨床的に応用可能な指標かどうかの

検討が必要であろう。

文献

- 1) Dostert C, Petrilli V, Bruggen RV, et al: Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 320: 674—677, 2008.
- 2) Kharitonov SA, Barnes JP: Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1693—1722, 2001.
- 3) Huaux F: New developments in the understanding of immunology in silicosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7: 168—173, 2007.
- 4) Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S, et al: Exhaled nitric oxide is increased in active fibrosing alveolitis. *Chest* 115: 1352—1356, 1999.
- 5) Lehtonen H, Oksa P, Lehtimäki L, et al: Increased alveolar nitric oxide concentration and high levels of leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in patients with asbestosis. *Thorax* 62: 602—607, 2007.
- 6) 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 Crit Care Med* 171: 912—930, 2005.
- 7) 関根球一郎, 他: 直記式 Flow-volume curve recorder による MEV 曲線の各指標の正常予測式とその正常範囲について. *日胸疾会誌* 16: 428—434, 1978.
- 8) 斎藤純平, 棟方 充: 気管支喘息診断と管理における呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定の意義. *呼吸器科* 11:

575—586, 2007.

- 9) Sato S, Saito J, Sato Y, et al: Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102: 1452—1459, 2008.

Reprint request:

Yoshinori Ohtsuka
Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-jyo Higashi 16-chome 5, Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

別刷請求先 〒068-0004 岩見沢市4条東16-5
北海道中央労災病院内科
大塚 義紀

Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Complicated Form of Pneumoconiosis Patients

Yoshinori Ohtsuka¹⁾, Takashi Morioka¹⁾, Eiji Nigawara¹⁾, Kouichi Itabashi¹⁾, Seiichi Tagami¹⁾, Ikuo Nakano¹⁾, Hiroshi Kaji¹⁾, Ryouta Funakoshi²⁾, Shiro Fujii²⁾, Chieko Rokujo²⁾ and Kiyonobu Kimura¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Clinical Laboratory, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

(Background) FeNO is now available in clinical settings, especially for diagnosis and follow-ups for bronchial asthma and cough variant asthma. Increased FeNO is derived from stimulated inducible NO synthase by inflammatory cytokines such as TNF-alpha and IL-1 beta. These cytokines also play important roles for the development of silicosis. From these backgrounds, we studied FeNO in patients with coal workers' pneumoconiosis.

(Methods) Consecutive 37 male patients (mean age 74.6 + / - 1.1 (SE)) with complicated coal workers' pneumoconiosis in stable condition were enrolled. FeNO, respiratory functions, chest roentgenogram, sputa cytology, and peripheral cellular blood counts were studied in 36 patients excluding one subject complicated with bronchial asthma. Pearson's test was conducted between FeNO and respiratory function data.

(Results) Mean of FeNO in complicated pneumoconiosis was 36.0 + / - 3.1 (SE) ppb. About 25% of patients showed higher than 40 ppb of FeNO, suggested cut off level of bronchial asthma in non-smoking subjects. One patient was complicated with asthma. Log transformed FeNO was negatively correlated with FVC ($R = -.339$, $p < 0.05$) and % \dot{V}_{25} /height ($R = -.384$, $p < 0.05$).

(Conclusion) Mean of FeNO in pneumoconiosis patients was relatively high and around cut-off level of diagnosis of bronchial asthma. FeNO might show some of the pathophysiology in pneumoconiosis.

(JJOMT, 57: 304—307, 2009)