

● Letter to the Editor

気管支喘息診断における呼気中一酸化窒素濃度と喀痰中好酸球の同時測定の意義

寺本 信嗣

キーワード：気管支喘息，呼気中一酸化窒素濃度，喀痰中好酸球

Bronchial asthma, Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), Sputum eosinophil

編集委員長殿

宇津木光克先生たちの気管支喘息診断におけるバイオマーカー有効利用の検討¹⁾は、質の高い検討で臨床的意義も高いと拝察します。しかし、一方で、多くの問題を提起します。呼気中一酸化窒素濃度 (fractional exhaled nitric oxide: FeNO) の診断におけるカットオフレベルの問題です。Fig. 1をみると対照群でもFeNO 22ppb以上の症例がありますが、30ppb以上にするとなくなります。したがって、30ppbを超えていない場合は、喘息ではない可能性が高いという意義が大きくなります。22ppb以上はあくまで疑う基準で、喘息はFeNO 30ppb以上の設定のほうが妥当です。さらに、喀痰中好酸球という専門的指標を用いる2指標の組み合わせで診断感度は92%まで上昇しました。これは、2指標での診断の優位性を示すものですが、一方で、喀痰中好酸球採取の方法論の統一や煩雑さを解決する考察が必要です。また、検討症例に、喫煙者や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 併存例が少数含まれており、これらを除外した結果に興味があります²⁾。考察では触れていませんが、生物学的製剤を使用した3例は、診断時のFeNOが22ppb未満で、喀痰中好酸球陽性とされています。従来³⁾の報告とも必ずしも一致しないように思います。実臨床では、喀痰中好酸球という補強データがないとFeNO単独の意義は限られます。バイオマーカーのオーバーユースの臨床的問題にも触れてほしいと思います。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：寺本 信嗣；講演料 (日本ベーリンガーインゲルハイム, アストラゼネカ, 杏林製薬)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 宇津木光克, 他. 気管支喘息診断における呼気中一酸化窒素濃度と喀痰中好酸球の同時測定の意義. 日呼吸会誌 2022; 11: 1-6.
- 2) Lu Z, et al. Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2695-705.
- 3) Dweik RA, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1033-41.

連絡先：寺本 信嗣

〒193-0998 東京都八王子市館町1163

東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

(E-mail: shinjit@tokyo-med.ac.jp)

(Received 16 Mar 2022/Accepted 29 Mar 2022)

Response to Letter to the Editor

気管支喘息診断における呼気中一酸化窒素濃度と喀痰中好酸球の同時測定の意義

宇津木光克^{a,b}

我々の論文¹⁾について貴重なご意見をいただきありがとうございます。本研究の動機となったのは、日常診療においてFeNOが上昇しない気管支喘息・咳喘息症例が存在し、これらの症例を初診時の他の検査で診断できないかということでした。このため、FeNOのみで可能な限り診断できるカットオフ値を設定し、それでも診断に至らない症例を喀痰中好酸球で診断できるか否かを検討しております。既報²⁾におけるROC曲線に基づいた気管支喘息診断におけるFeNOの至適閾値は22ppbとされており、今回はこの数値を用いております。

次に喫煙者とCOPD併存例を除いた症例（87例）での検討を行いました。FeNO 22ppb以上の症例は52例（感度60%）、喀痰中好酸球陽性の症例は70例（感度80%）、FeNOと喀痰中好酸球を組み合わせた気管支喘息診断の感度は92%で、喫煙者とCOPD併存例を含めた検討とほぼ同様でした。

FeNO上昇の機序として、IL-13の刺激により気道上皮における誘導型の一酸化窒素合成酵素の発現が増強することが判明しております³⁾。このため、FeNOが上昇していなくてもIL-5やGM-CSF依存性に喀痰中および末梢血好酸球が上昇することはあると考えます。実際、ベンラリズマブ（benralizumab）を使用した1例はFeNOが20ppbであったものの、末梢血好酸球は1,070/ μ Lと高値でした。

「喘息予防・管理ガイドライン2021」における喘息診断のアルゴリズムにおいて、FeNOは単独ではなく他の指標との組み合わせでの診断と記載されております。したがって、他の指標が複数陽性となればFeNO測定は必須ではないことから、ご指摘のように気管支喘息診断においてはバイオマーカーのオーバーユースとなる可能性があると考えます。一方で、前述のFeNO上昇の機序から「成人気管支喘息における生物学的製剤の適正使用ステートメント」において、抗IL-4/IL-13受容体抗体の薬剤選択の指標として記載されており、FeNOは気管支喘息診療における有用なバイオマーカーであると考えております。

最後に喀痰中好酸球検査についてですが、喀痰採取が困難な症例では誘発喀痰が必要であり、細胞分画に対する好酸球比率を求める場合はその後の技術や手間が必要です。喀痰中好酸球を指標とした気管支喘息のコントロールは増悪を減少させると結論づけたメタ解析においても、その煩雑さにより喀痰中好酸球検査をルーチンに行うことを推奨できていません⁴⁾。今回の我々の検討¹⁾において、喀痰誘発法の簡素化や迅速好酸球染色液の使用による定性的な検査を行うことで煩雑さを軽減しております。ただし、従来の手法である喀痰中の好酸球比率を求める定量的な検査との整合性についての検討が必要と考えます。定性法と定量法との相関が証明できれば、本法は普及に値するものと考えております。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 宇津木光克, 他. 気管支喘息診断における呼気中一酸化窒素濃度と喀痰中好酸球の同時測定の意義. 日呼吸会誌 2022; 11: 1-6.
- 2) Matsunaga K, et al. Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in

連絡先：宇津木 光克

〒371-0821 群馬県前橋市上新田町564-1

^a群馬県済生会前橋病院呼吸器内科

^b桐生厚生総合病院内科

(E-mail: mutsugi@gaea.ocn.ne.jp)

(Received 27 Mar 2022/Accepted 29 Mar 2022)

Japanese subjects. *Allergol Int* 2011; 60: 331-7.

- 3) Chibana, K. et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 936-46.
- 4) Petsky HL, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67: 199-208.