

学位論文題名

ヒトの気道疾患における呼気中一酸化窒素 (NO) 濃度の
測定とその臨床的意義に関する研究

学位論文内容の要旨

一酸化窒素 (nitric oxide (NO))は炎症反応、免疫応答さらに腫瘍の発生や発育などに広く関与することが知られる。1991年 Gustafsson らはヒトの呼気中に微量の NO が検出されることを初めて報告した。その後、その濃度は喫煙者で低く、逆に気管支喘息、気管支拡張症および上気道感染症症例などで高値であることが報告され、気道炎症性疾患における新しいパラメータとして期待されるにいたった。しかしその後、鼻腔に非常に高濃度の NO が存在することが報告され、呼気中に検出される NO には下気道ばかりではなく上気道の影響が加味されている可能性が生じ、加えて測定方法も統一されていなかったために得られたデータの正確な解釈や臨床応用は困難な状況となった。これらを背景に本研究では以下の3点を目的として一連の検討を行った。

研究1: 健常者で呼気中に検出される NO の由来をあきらかにする。

研究2: 鼻腔由来の NO の影響を排除できる呼気中 NO 濃度測定法を確立する。

研究3: 研究2の方法で種々の気道炎症性疾患患者の呼気中 NO を測定し、その臨床的意義をあきらかにする。

研究1ではまず健常者の呼気を主に気道に由来する分画 (分画1)と主に肺泡領域に由来する分画 (分画2)とに分けて採取する系を確立し、その上で両分画中の NO 濃度に与える呼吸パターンの違いを検討した。その結果一回換気量の増加は両分画の NO 濃度を低下させ、また息止めは分画1のみの、呼気延長は分画2のみの NO 濃度を増加させ、これらは気道領域と肺泡領域では前者が呼気中 NO の主な産生部位であることを示唆した。さらに気管内挿管によって上気道に由来する NO を遮断し呼気中 NO 濃度を測定したところ NO 濃度は両分画いずれでも気管内挿管前に比較し 50-60%低下し、さらに気管内挿管中の息止めは挿管前と同様分画1のみの濃度を上昇させた。これらより通常の測定方法 (ノーズクリップ法)では呼気中に検出される NO の 50-60%は上気道に由来すること、また胸郭内の気道に限っても気道領域と肺泡領域とでは NO の由来は主に気道領域であることが示された。また、研究1では低酸素負荷 (FiO₂ 0.1)の呼気中 NO 濃度に与える影響も検討したが、両分画いず

れでも変化はなかった。

次に研究 2 では鼻腔に由来する NO の影響を除去する呼気採取方法として、経鼻持続陰圧法の有用性について検討した。同法は気密性の高い鼻マスクを介して鼻腔内に陰圧 (-5cmH₂O) をかけることで軟口蓋の挙上と後鼻孔の閉鎖を図るものである。この方法の適用下に咽頭部の側面 X 線写真を撮影したところ軟口蓋の挙上により後鼻孔が閉鎖されていることが確認されたが、一方ノーズクリップ法では閉鎖されないことがあきらかだった。また本法で測定した呼気中 NO 濃度はノーズクリップ法と比較して気管内挿管下の測定値により良好に相関し、かつ近い値であった。以上より経鼻持続陰圧法は非侵襲的に鼻腔由来の NO の影響を排除し、気管・気管支以下の気道疾患において従来のノーズクリップ法より有用な測定方法であると考えた。

最後に研究 2 で開発した経鼻持続陰圧法を用いて気管支喘息を中心とする種々の気道炎症性疾患症例で呼気中 NO 濃度を測定し、その臨床的意義について検討した。対象は気管支喘息 75 例 (吸入ステロイド投与群 n=43、同剤非投与群 n=32)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 36 例、気管支拡張症 10 例、および健常対照者 26 例とした。結果は気管支喘息症例の呼気中 NO 濃度 (19.0±2.0 ppb) は健常者 (6.0±1.0 ppb) よりも高値であるが、その値はステロイドを投与されていない症例でのみ他の臨床的パラメータ (喘息発作頻度、臨床重症度、末梢血および誘発喀痰中好酸球比率) と相関するが、同剤を投与されている症例ではそれらの相関は全て消失していた。これは対象に含まれた喫煙者の影響を考慮しても同じ結果だった。またステロイドを投与されている喘息群とされていない群との群間比較では前者で呼気中 NO 濃度が低いにもかかわらず、他のパラメータは両者間で差はなかった。一方 COPD、気管支拡張症症例では健常者と比較してもあきらかな呼気中 NO 濃度の上昇はなかった (COPD 6.2±0.7 ppb、気管支拡張症 5.4±1.3 ppb)。

以上、本研究では健常者の呼気中に検出される NO はノーズクリップ法で測定した場合 50-60% が上気道に由来し、経鼻持続陰圧法を用いればその影響を非侵襲的に排除できることを示した。さらに同法による測定値の解析から気管支喘息患者の呼気中 NO 濃度は吸入ステロイドを投与されていない症例では他の気道炎症性疾患との鑑別に有用で、かつ気道炎症を反映するが、同剤投与下ではそれらの特徴がみられないことをあきらかにした。呼気中 NO 濃度の測定は侵襲が少なく繰り返しの検査も容易である点で他の指標や検査より優れるが、測定方法やステロイド剤の影響に十分注意した上で臨床応用される必要がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 正 治
副 査 教 授 劍 物 修
副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学 位 論 文 題 名

ヒトの気道疾患における呼気中一酸化窒素 (NO) 濃度の 測定とその臨床的意義に関する研究

1991年、ヒトの呼気中に微量の一酸化窒素 (nitric oxide (NO)) が検出されることが初めて報告された。その後、その濃度は気管支喘息や気管支拡張症などで高値であることが報告され、気道炎症性疾患における新しいパラメータとして大きな注目を集めた。しかし呼気中に検出される NO には上気道、特に鼻腔に由来する NO の影響が加味されている可能性が生じ、加えて測定方法も統一されておらずデータの正確な解釈や臨床応用が困難な状況となった。これらを背景に本研究では以下を目的として一連の検討を行った。研究 1: 健常者の呼気中 NO の由来の解明。研究 2: 鼻腔由来の NO の影響を排除する呼気中 NO 濃度測定法の確立。研究 3: 気管支喘息における呼気中 NO 濃度測定の臨床的意義の再検討。研究 1 ではまず健常者の呼気を主に気道に由来する分画 (分画 1) と主に肺胞領域に由来する分画 (分画 2) とに分けて採取する系を確立し、その上で両分画中の NO 濃度に与える息止めや気管内挿管の影響を検討した。その結果息止めは分画 1 のみの NO 濃度を著明に増加させ、また気管内挿管によって上気道に由来する NO の混入を遮断したところ NO 濃度は両分画いずれでも 50-60%低下した。さらに気管内挿管中の息止めは挿管前と同様分画 1 のみの濃度を上昇させ、これらより通常の測定方法 (ノーズクリップ法) では健常者の呼気中 NO の 50-60%は上気道に由来し、また NO の由来は肺胞領域よりも主に気道領域であることが示された。次に研究 2 では鼻腔由来の NO の影響を除去する方法として、経鼻持続陰圧法の有用性について検討した。同法は気密性の高い鼻マスクを介して鼻腔内に陰圧 (-5cmH₂O) をかけることで軟口蓋の挙上と後鼻孔の閉鎖を図るものである。この方法の適用下に咽頭部の側面 X 線写真を撮影したところ後鼻孔が閉鎖されていることが確認され、また本法で測定した呼気中 NO 濃度は気管内挿管下の測定値に有意に相関し、同法が鼻腔由来の NO の影響を排除するに有用な方法であることが示された。最後に研究 3 では同方法を用いて気管支喘

息 75 例（吸入ステロイド非投与群 n=32、同剤投与群 n=43）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）36 例、気管支拡張症 10 例、および健常者 26 例で呼気中 NO 濃度を測定し比較検討した。まず気管支喘息症例の呼気中 NO 濃度は COPD、気管支拡張症症例および健常者よりも高値だった。気管支喘息症例の中で吸入ステロイドの非投与症例と投与症例とに分けた検討では前者で有意に呼気中 NO 濃度が低かったが、喘息の発作回数や臨床重症度には両群に差はなかった。また呼気中 NO 濃度と他の指標（喘息発作頻度、臨床重症度、血中好酸球数および誘発喀痰中好酸球比率）との相関は吸入ステロイド非投与症例でのみ認め、同剤投与症例ではそれらの相関はなかった。以上、本研究では健常者の呼気中 NO の 50-60%は上気道に由来し、経鼻持続陰圧法はその影響を非侵襲的に排除できることを示した。さらに同法による測定値の解析から気管支喘息患者の呼気中 NO 濃度は他の気道炎症性疾患との鑑別に有用で、また吸入ステロイドを投与されていない場合にのみ臨床症状や好酸球性気道炎症を反映することを示した。

審査にあたり、副査の劔物教授より、1) 2 種類の呼気中 NO 濃度測定方法（分割採取下の測定とリアルタイムな測定）の違い、2) 鼻腔内陰圧法の認容性、3) 鼻腔内 NO の呼気への混入を防ぐ他の方法、4) 吸入ステロイド剤の投与を受けた症例と受けていない症例の呼吸機能に差がなかったことの解釈、5) 最近の NO 吸入療法の状況、についての質問があった。同じく副査の吉岡教授からは 1) 健常者に検出される呼気中 NO の生理的意義、2) 呼気中 NO の産生経路として NO 合成酵素を介さない機序が関与する可能性、3) 鼻腔中の NO 濃度が高値である理由、4) 化学発光法の測定原理、についての質問があった。主査の西村教授からは 1) 副鼻腔と鼻腔とでは NO 濃度のレベルに差があるかどうか、2) 副鼻腔と鼻腔とでは閉鎖空間とそうではない違いがありその差が NO 濃度に与える影響、3) 鼻腔内陰圧法と口腔内を陽圧にする方法とで得られた値の差、4) 呼気中 NO 濃度に与える吸入ステロイド剤の影響の用量依存性やその機序、についての質問があった。申請者は関連する最近の知見を引用し、いずれの質問にも明解に解答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。