

原 著

OSAS 患者における病勢マーカーとしての鼻腔 NO

河内 理咲¹⁾・小林 良樹¹⁾・大岡 久司^{1,3)}
 神田 晃¹⁾・朝子 幹也¹⁾・岩井 大¹⁾
 安場 広高²⁾

1) 関西医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座

2) 三菱京都病院呼吸器・アレルギー内科

3) 医療法人大岡医院稲荷診療所

近年、呼気中一酸化窒素 (FENO) が喘息などの気道炎症性疾患において臨床応用されている。FENO は、主に炎症やストレスによって気道上皮、特に副鼻腔で産生される NO を反映しているため、鼻腔の NO 濃度にも影響する。鼻腔の閉塞や気流の変化が関与する閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) においても、FENO、特に鼻腔 NO がその病態を反映することが推測される。本検討では、OSAS が疑われた68症例を対象として鼻腔 NO の評価を行った。経口 FENO に加えて経鼻 FENO も測定し、その差を鼻腔 NO と定義した。鼻腔 NO は呼吸イベント指数 (REI) 30以上の severe 群で有意に高値であったが、CPAP 治療導入後に低下した。鼻腔 NO 上昇と OSAS の病態との関連が示唆され、病勢マーカーとして臨床応用できる可能性がある。

キーワード：呼気中一酸化窒素，鼻腔一酸化窒素，閉塞性睡眠時無呼吸症候群

はじめに

一酸化窒素 (nitric oxide: NO) は血管拡張，神経伝達，感染防御などに関わる多機能の生理活性分子として知られており¹⁾，近年呼気ガス中の NO の存在が注目されている。呼気一酸化窒素 (fractional exhaled nitric oxide: FENO) は非侵襲的に繰り返し測定が可能であり，好酸球性気道炎症の指標として広く臨床応用されるようになってきた²⁾。現在，気管支喘息における診断の補助や吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroids: ICS) の反応性予測などに活用されているが，その他の疾患における FENO の臨床応用としての報告は多くない。

一酸化窒素合成酵素 (NO synthase; NOS) には3種類のアイソフォームが存在し，恒常的に存在している構成型 NOS (神経型と内皮型) と，通常は発現しておらず炎症やストレスによって誘導される誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) がある¹⁾。炎症やストレスが加わることで発現した iNOS の働きにより，NO は気道上皮，特に副鼻腔で豊富に産生される。よって，FENO は鼻副鼻腔の炎症やストレスの程度を反映することが推測される。

睡眠中の上気道閉塞に伴う無呼吸・低呼吸によって引き起こされる閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は，鼻腔の閉塞や気流

の変化がその病態と深く関与するとされている³⁾。実際，OSAS の重症度や治療効果に関しては，呼吸イベント指数 (respiratory event index: REI) を指標にしているのが現状である。OSAS においても FENO 値の変動が認められること⁴⁾，特に鼻腔における NO 産生が増加することが報告されており⁵⁾，FENO が OSAS の病勢を反映する別の指標 (病勢マーカー) となる可能性が考えられる。

今回我々は OSAS 患者における鼻腔 NO 値を推算し，その病勢マーカーとしての有用性について検証した。

方法と対象

OSAS が疑われ携帯用睡眠時無呼吸検査を行った68症例 (平均年齢 57 ± 12 歳，男女比45:23，平均 BMI (body mass index) 25.9 ± 4.5) を対象とした。検査には Type 3 portable monitor (PM) (SAS-2100, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) を使用した。対象症例は重症度分類に用いられている REI を指標に，REI 15未満を mild 群，15以上30未満を moderate 群，30以上を severe 群として3群に分類して比較検討を行った (表1)。

本検討では FENO に影響を与える可能性のある喫煙者，喘息・咳喘息合併，アレルギー性鼻炎合併，慢性

表1 Patients' characteristics

	REI		
	Mild (<15) (n=28)	Moderate (n=23)	Severe (30≤) (n=17)
Age (y.o.)	56.4±13.5	57.6±11.0	60.7±10.7
Gender (M:F)	17:11	15:8	13:4
BMI	23.4±3.6	26.3±4.2*	29.0±4.2**
JESS	11.1±5.3	10.0±5.4	9.7±5.8
Time with SpO ₂ <90% (%)	0.8±1.3	4.5±4.2*	9.4±7.8***#
nadir SpO ₂ (%)	85.8±4.6	76.2±8.4**	72.8±11.2**
mean SpO ₂ (%)	96.6±1.0	95.5±1.3**	94.2±1.3***#
3%ODI (/hour)	6.9±4.0	21.2±5.2**	46.9±23.3***#
Smoking history (pack years)	13.2±22.0	13.0±16.0	14.9±17.4
FEV ₁ (% of predicted)	96.6±14.7	93.4±15.5	85.9±15.6
FVC (% of predicted)	100.8±13.1	96.2±14.7	88.8±16.5*
FEV ₁ /FVC	79.4±6.0	81.0±5.2	80.6±8.7

REI; respiratory event index, BMI; body mass index, JESS; Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale, ODI; oxygen desaturation index, FEV₁; forced expiratory volume in 1 second, FVC; forced vital capacity. **P*<0.05 (vs. Mild group), ***P*<0.01 (vs. Mild group), #*P*<0.01 (vs. Moderate group)

副鼻腔炎合併, ステロイド服用者(経口, 鼻噴霧用, 吸入用ステロイド剤)は除外とした。さらに, 抗ヒスタミン薬服用者はアレルギー性鼻炎を合併している可能性が否定できず, 今回の症例からは除外した。FENOの測定にはAerocrine社製携帯型FENO測定器(NIOX MINO[®])を用い, 通常のFENO(経口FENO; Oral FENO)に加えて経鼻的にも測定した(経鼻FENO; Nasal FENO)。経鼻FENOは, NIOX MINOのマウスピースに接続したフェイスマスク(OptiChamber Diamond専用マスク, Philips/Respironics)を介して, 閉口した状態で経鼻的に呼出して測定した。そして, 経鼻FENOと経口FENOの差を鼻腔NO(Nasal cavity NO; NCNO)と定義して検討を行った。

また, 持続気道陽圧法(continuous positive airway pressure: CPAP)に至った症例においては, CPAP導入後少なくとも2ヵ月以上経過した症例を対象としてCPAP導入前後のFENOを比較した。本検討では, 使用日数が70%以上で, かつ使用時間が1日4時間以上の症例に限定して解析を行った⁶。

なお, 3群間の比較はOne-way ANOVA with multiple comparisonsを, 治療前後の比較はWilcoxon signed rank testを用いて解析し, 統計値は平均±標準偏差で表記した。*P*<0.05の場合, 有意差があると判断した。

なお, 本研究は当該病院の倫理委員会において侵襲性や治療介入のないレトロスペクティブな研究とされ, 審査対象とはなっていない。

結 果

1. REIを指標とした重症度分類におけるFENO

本検討において対象となった68症例のうち, 28例がmild群, 23例がmoderate群, 17例がsevere群に分類された。重症度に相関して, BMIの増加, SpO₂(SpO₂<90%時間, nadir SpO₂, mean SpO₂, 3%oxygen desaturation index(ODI))の低下を有意に認めた。また, スパイロメトリーにおけるforced vital capacity(FVC)が, severe群において低下していた(表1)。なお, 年齢, 性別に関しては3群間で有意差を認めなかった。鼻腔NOは, 経鼻FENOと同様にsevere群において他の群と比較して有意に高値であった(鼻腔NO; 55.6±21.7ppb(mild群), 51.8±21.9ppb(moderate群), 79.2±33.3ppb(severe群))。一方, 経口FENOは各群間で差を認めなかった(図1)。

2. CPAP導入前後のFENO(図2)

CPAP導入に至った症例に対し治療前後のFENOについて検討した。鼻腔NOは, 経鼻FENOと同様に治療導入後に有意な低下を認めた(鼻腔NO; 導入前

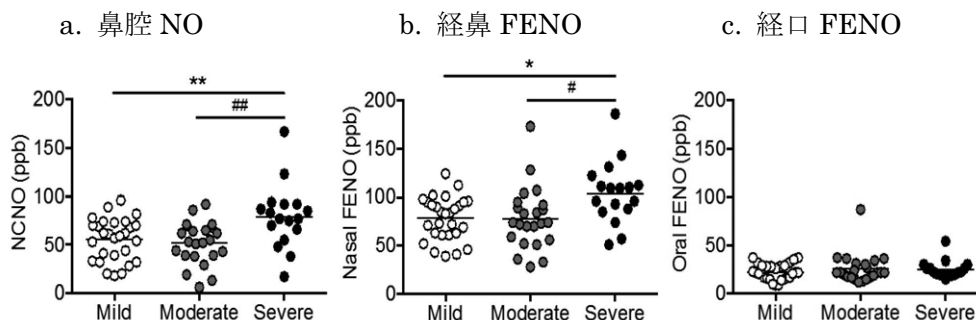


図1 REIによる重症度分類におけるFENO

REIに基づいて重症度分類 (mild 群: 15未満, moderate 群: 5以上30未満, severe 群: 30以上) を行い, 各群における鼻腔NO (a), 経鼻FENO (b) と経口FENO (c) を評価した.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (vs. Mild 群), ## $P < 0.05$, ### $P < 0.01$ (vs. Moderate 群)

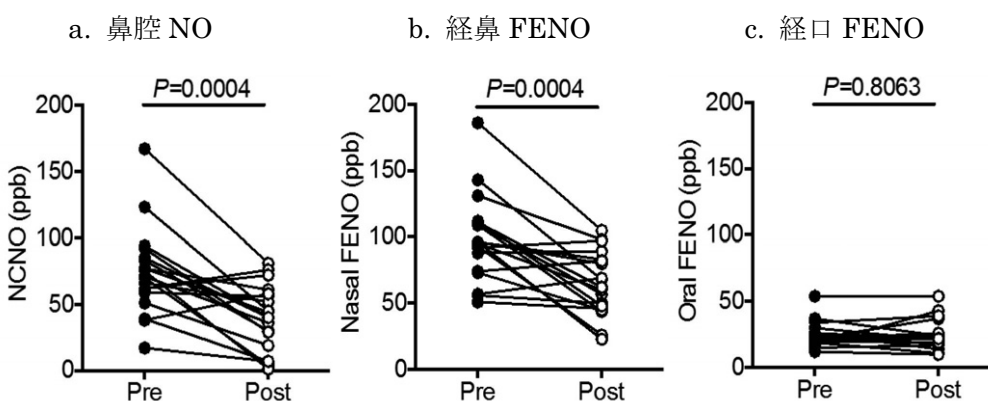


図2 CPAP導入前後のFENO

鼻腔NO (a), 経鼻FENO (b) と経口FENO (c) をそれぞれCPAP治療導入前後で比較した.

74.1±32.4ppb, 導入後39.9±24.6ppb). 一方, 経口FENOは治療前後で変化を認めなかった.

考 察

本検討では, OSASが疑われ携帯用睡眠時無呼吸検査を施行した症例を対象に, 鼻腔NOを評価した. 重症度の高いOSAS症例において, 鼻腔NOは経鼻FENOと同様に高値を示し, CPAP治療に至った症例に関しては, 治療導入後に有意な低下を認めた.

これまでの報告から正常コントロールの経口FENOは10~20ppb, 経鼻FENOは50ppb前後とされている^{7,9}. OSASの存在が疑われる症例を対象とした本検討では, 対照となる健常人コントロールを設けなかったが, 経鼻FENOはmild群も含めいずれの群においても前述の正常コントロールより高い傾向にあった (mild群: 78.2±22.3ppb, moderate群: 77.8±32.0ppb, severe群: 104.3±31.9ppb). また, 経口FENOに関してもばらつきがあるもののいずれの群においても60%以上の症例が20ppbを超えており, 従来の報告と一致した結果が得られた⁴.

中等症から重症のOSASでは睡眠後に上気道炎症が起こり, FENOが上昇するという報告がある⁸. 本検討においてREI30以上のsevere群では, 明らかなSpO₂の低下を伴って鼻腔NOが上昇しており, 睡眠中に反復する上気道閉塞に起因する炎症やストレスがiNOSを誘導し鼻腔NOを上昇させたのではないかと推測される. ひとつのメカニズムとして, 上気道の閉塞部位での局所的な血流低下と虚血再灌流減少があげられる. これらが繰り返されることで発生する酸化ストレスや炎症性サイトカインが, 局所の気道粘膜においてiNOS発現の誘導, NO産生の亢進をもたらすと考えられる.

なお, 本検討では, FENOに影響を与えるアレルギー性鼻炎・副鼻腔炎合併例は除いており, 鼻腔NOの上昇はOSAの病態と関連していることが示唆される. 今回の検討では下気道からのNOの混入を考慮して, 経鼻FENOから従来の経口FENOを引いた値を鼻腔NOとしたが, 結果として鼻腔NOと経鼻FENOともに同様の傾向を呈した. 午後(就寝前)に測定した経鼻FENO, 経口FENOはともに, OSAS患者と健常人コントロールでは差がなかったが, 午前(起床時)に測定す

ると, 経鼻 FENO は OSAS 患者の方が高く, 経口 FENO は OSAS 患者の方が低かったとする報告がある⁸. 本検討では, 測定時間は固定されておらず, 今後測定時間を午前中 (できるだけ起床時に近い時間) に統一し, さらに症例数を増やすことで, 鼻腔 NO と経鼻 FENO の間に違いが生じるかどうか検証する必要がある.

ま と め

鼻腔 NO は OSAS の病勢マーカーとして診断の補助や治療効果判定に臨床応用できる可能性があり, OSAS の重症度を反映することが示唆された.

付 記

本論文の要旨は, 第29回日本口腔・咽頭科学会総会 (2015年9月8-9日, 島根) にて発表した.

文 献

- 1) 清水大樹, 尾長谷靖, 岡三喜男: 喘息バイオマーカーの最前線-呼気一酸化窒素 (FeNO) を中心に-判定の注意点-喫煙, アトピー素因, 鼻疾患-. 喘息 2013; 26: 37-41.
- 2) 筒井正人, 上野 晋, 豊平由美子, 他: 一酸化窒素合成酵素の構造と機能. 蛋白質 核酸 酵素 2002; 47: 2024-2030.
- 3) Michels Dde S, Rodrigues Ada M, Nakanishi M, et al: Nasal Involvement in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. International Journal of Otolaryngology 2014; 2014: 717419.
- 4) Ai-Ping Chua, Loutfi S, Omar A, et al: Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Therapy Normalized High Exhaled Nitric Oxide Levels in Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med 2013; 9: 529-535.
- 5) Marina Petrosyan, Eleni Perraki, Davina Simoes, et al: Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep Apnoea. Sleep Breath 2008; 12: 207-215.
- 6) Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al: An official American Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 613-620.
- 7) Takeno S, Noda N, Hirakawa K: Measurements of Nasal Fractional Exhaled Nitric Oxide with a Hand-held Device in Patients with Allergic Rhinitis: Relation to Cedar Pollen Dispersion and Laser Surgery. Allergology International 2012; 61: 93-100.
- 8) Christopher O, James A, William I, et al: Exhaled Pentane and Nitric Oxide Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. CHEST 1997; 111: 1500-1504.
- 9) 長内 忍, 井出 宏, 山本泰司, 他: 呼気一酸化窒素. 日本臨牀 2000; 8 58巻: 1665-1670.

(平成28年11月8日 受理)

別刷請求先:

〒573-1010 枚方市新町2-5-1

関西医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座
河内理咲

Clinical application of the nasal cavity nitric oxide in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Risaki Kawachi¹⁾, Yoshiki Kobayashi¹⁾, Hisashi Ooka¹⁾³⁾Akira Kanda¹⁾, Mikiya Asako¹⁾, Hiroshi Iwai¹⁾and Hirotaka Yasuba²⁾

1) Department of Otorhinolaryngology–Head and neck surgery, Kansai Medical University

2) Department of Allergy and Respiratory Medicine, Mitsubishi Kyoto Hospital

3) Ooka clinic Inari clinic

Recently, fractionated exhaled nitric oxide (FENO) is being clinically used as a marker for disease diagnosis or an activity indicator for airway inflammatory diseases such as asthma. FENO reflects nitric oxide (NO), which is released from the airway epithelium, especially the paranasal sinus, due to upper airway inflammation and oxidative stress. Therefore, FENO is also associated with NO levels in the nasal cavity. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is caused partly due to nasal obstruction and fluctuation of the airflow, suggesting that FENO, especially nasal cavity NO, could be associated with the clinical condition in patients with OSAS.

In this study, we evaluated nasal cavity NO for 68 patients suspected of having OSAS. We measured both nasal FENO and oral FENO and defined the nasal cavity NO as the difference between the two (nasal FENO–oral FENO).

Nasal cavity NO levels were significantly elevated in patients with severe OSAS (respiratory event index of 30 or more) and reduced after continuous positive airway pressure therapy.

These findings indicate that nasal cavity NO levels might be linked to the condition of patients with OSAS and might be clinically used as a marker of disease activity.

Key words : FENO, nasal cavity NO, OSAS
