

1－3 水泳訓練教室の効果的な実践及び改善のための評価手法に関する調査研究

【ぜん息キャンプ・水泳訓練教室・スケート教室の効果的な実践及び改善のための評価手法に関する調査研究】

代表者：宇理須 厚雄

【研究課題全体の目的、構成】

ぜん息キャンプ、水泳訓練教室、スケート教室、音楽教室（事業）でも使うことができる Japan Pediatric Asthma Control (JPAC)、ピークフローモニタリング(PF)、NIOX MINO® (Aerocrine 社製) による呼気中 NO (exNO) 測定はそれぞれぜん息コントロール状態、気流制限、気道炎症を評価することができる。これらの自己管理教育用ツールの意義を明らかにし、ぜん息キャンプ、水泳教室、音楽教室でも使うことができる自己管理教育のためのプログラムを作成する。ぜん息患者気道の非侵襲的評価法である呼気凝縮液中(EBC)の LTE4、サイトカイン、モノカインの測定や impulse oscillometry system (IOS) は小児でも可能である。これらの意義を明らかにするとともに、キャンプなどで用いる JPAC や exNO 測定と比較検討する。

以上の目的を達成するために以下の研究構成を企画した。

1. ぜん息キャンプ・水泳訓練教室・音楽教室・スケート教室での自己管理能力向上のためのプログラム作成
2. 気管支喘息患児の自己管理教育用ツールの impulse oscillometry system や flow volume curve を用いた評価
3. 喘息長期管理における呼気中一酸化窒素濃度に関する研究
4. 呼気凝縮液中サイトカイン・モノカインによる気管支ぜん息患児気道炎症の評価に関する検討

【研究項目 1】

I－③－(1) ぜん息キャンプ・水泳訓練教室・音楽教室・スケート教室での自己管理能力向上のためのプログラム作成

1. 研究従事者（○印は研究リーダー）

○近藤康人(藤田保健衛生大学小児科准教授)

柘植郁哉(藤田保健衛生大学小児科教授)

安藤仁志(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科講師)

鈴木聖子(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科助教)

小松原亮(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科助教)、

成瀬徳彦(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科助教)

2. 平成 21 年度の研究目的

小児気管支喘息治療管理において環境整備、鍛錬療法、薬物療法の 3 本柱が大切であることは従来からよく知られている。しかし実際は、適切な指導や処方を出すだけでは十分な効果は得られず、患児および保護者がこれらの指導や処方を理解し確実に実行継続されて初めて有効な治療管理効果を得ることができる。このような考えから米国の National Heart, Lung and Blood

Institute が発行したガイドライン 1)には喘息治療ガイドラインの4本目の柱として患者教育が挙げられている。この場合の患者教育というのは、喘息の知識を患者に与えるだけの教育ではなく、患児や保護者が喘息治療を主体的に自己管理できるように導くことを目的とする教育のことである。

我々は名古屋市がこれまで毎年喘息患児およびその保護者に対して行ってきたさまざまな喘息にかかわる事業を通してこれらの教育を行ってきた。参考に未就学児を対象に行ってきた過去2回のキャンプでの2ヵ月後のアンケートの結果を示す(図1)。このデータに関しては、年齢(3~5歳)や、主治医がピークフローメーターを提供しているかという点に関しても考慮が必要であるが、H19年とH20年ともに図1に示すように喘息の講話、ピークフローに関する講習に100%近くの患者が分かりやすかったと答えているにもかかわらず、その後もピークフローやぜん息日誌をつけているかの質問に関して、キャンプ後も続けている患者数は約半数であった(図1-3)。これらのことからH21年のキャンプは患者の自己教育により重きを置いてキャンプに取り組み、キャンプ後のアンケートによってどの程度改善したかを評価することとした。

3. 平成21年度の研究の対象及び方法

ぜん息キャンプ、水泳訓練教室、音楽教室など、名古屋市が毎年、ぜん息患児および保護者に対して行っている事業を通して、ぜん息の自己管理指導に関する教育を行い、その後のアンケートによる評価を試みた。

なお、低学年キャンプ、高学年キャンプ、未就学キャンプ、水泳教室にも本分担研究者や研究協力者が講師や付添医師として参加しており、NIOX MINO®による呼気中NOの測定を追加した上記のプログラムの実施を計画していたが、新型インフルエンザ(H1N1株)流行のため、事業そのものが中止となり、現場での研究は断念せざるをえなかった。

①音楽教室：小学校1年生～小学6年生 36名(図5、図7)

ぜん息に関する知識、および治療管理の4本柱(環境整備、鍛錬療法、薬物療法、自己管理)の説明、ピークフローおよびJPACの講習、自己の管理の方法について4日間講習した。

プログラム内容

初日 オリエンテーション

□目的 ピークフロー測定、ぜん息日誌記入について理解し、期間中、実践する。

□内容 ピークフロー手技を教え、実際に記入させる。ぜん息日誌の項目の意味について説明し、音楽教室の間中、毎日記録することを伝える。ピークフロー測定の意味、ぜん息日誌を記入する意味を理解しているかを高学年の学童には問いかけ、Japanese Pediatric Asthma Control (JPAC)による自己評価も体験させる。

2日目 テーマ 腹式呼吸の活用について ～小発作時の対応～

□目的 腹式呼吸の生活での活用について理解する。小発作の自覚とその時の対処法を理解する。

□内容 毎日の練習としての腹式呼吸を教え、発作が起きた際の対応について学ばせる。発作時の対応とともに、腹式呼吸の意味を伝える。

3日目 テーマ 運動誘発喘息について ～自分で自覚し対応できるようにするために～

□目的 学校で発作が起こりやすい場面を想定して回避する方法を考える。

体育、掃除、あそび等、発作の起こる危険性を知り、対処することができるようにする。

対処法→「大人に知らせる」・・・学校での対処の仕方、発作時の薬について理解する。

□内容 運動誘発喘息が起こる仕組み、運動誘発喘息の予防の仕方、運動誘発喘息が起こったときの対応について学習させる。

4 日目 セルフケアの実践について ～元気な体づくり 環境整備 治療～

□目的 発作を起こさないための生活を実践することができる。

□内容 自己管理の基本となる基本的な生活習慣の大切さ（食べる、体を動かす、勉強する、眠ること）を教える。運動や遊びを楽しむことが大切。掃除、換気の大切さ、タバコの害、ペットとの付き合い方、風邪予防、インフルエンザ予防などを盛り込む。

②水泳教室：幼稚園・保育園年中児～小学4年生 40名（図7）

水泳教室における患者教育は患児が水泳による運動療法を行っている間を利用して保護者に対してのみ行った。

□目的 環境整備、鍛錬療法、薬物療法、自己管理について学び実践できる

□内容 運動誘発喘息の機序、起こしやすい運動の知識を得る

CD を利用し実際の喘鳴を聞いて学び、発作を見分けられるようにする。

運動誘発性喘息の予防方法と対処方法についての学習や環境整備、喘息発作時の薬物と予防のための薬物について講習させる。

自己管理法であるピークフローやJPACの活用法について学習

（倫理面への配慮）対象患児またはその保護者に本研究の目的、方法、必要性、対象者が被る可能性および不利益を十分に説明した上で、自由意思に基づく文書による同意が得られた者のみを本研究の対象とした。また個人情報(プライバシー)は厳重に保護し、まとまったデータとして個人が識別できない形としている。説明はそれぞれの会場で行われ、本研究への協力および参加の同意は文章で行い、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科で適切に保管している。

4. 平成21年度の研究成果

音楽・水泳教室アンケート集計

①音楽教室：小学1年生～小学6年生

出席者34名中、アンケート回収出来たのが24名であった。

音楽教室の指導全体の内容に関して83%がちょうどよいと回答した。5ヵ月後のピークフローの実施状況は「はい」「ときどき」を含めて18名75%だった。喘息日誌の実施状況は「はい」「ときどき」を含めて67%であった。腹式呼吸の実施は「はい」「ときどき」を含めて79%だった。

②水泳教室：幼稚・保育園年中児～小学4年生

出席者37名中26名からアンケートが回収された。

水泳教室全体の指導内容に関して85%がちょうどよいと回答した。5ヵ月後のピークフローの実施状況は「はい」「ときどき」を含めて21名81%だった。喘息日誌の実施状況は「はい」「ときどき」を含めて23名88%であった。

5. 考察

今年度(平成21年度)、喘息に関する知識、および治療管理の4本柱（環境整備、運動療法、薬物療法、自己管理）の説明、ピークフローおよびJPACの指導など、自己管理教育に主眼を置いて、講習会やキャンプ中に患者または保護者に対して解説・教育を行った。そして、その5ヵ月

後のピークフロー、ぜん息日誌の実施状況についてアンケートを行い、平成19年・20年度のキャンプの2ヵ月後の状況と比較を試みた。ただし今年度は喘息キャンプの時期に新型インフルエンザが流行し、キャンプ中での感染の流行が危惧されたためキャンプは中止になったため喘息キャンプでの比較はできなかった。

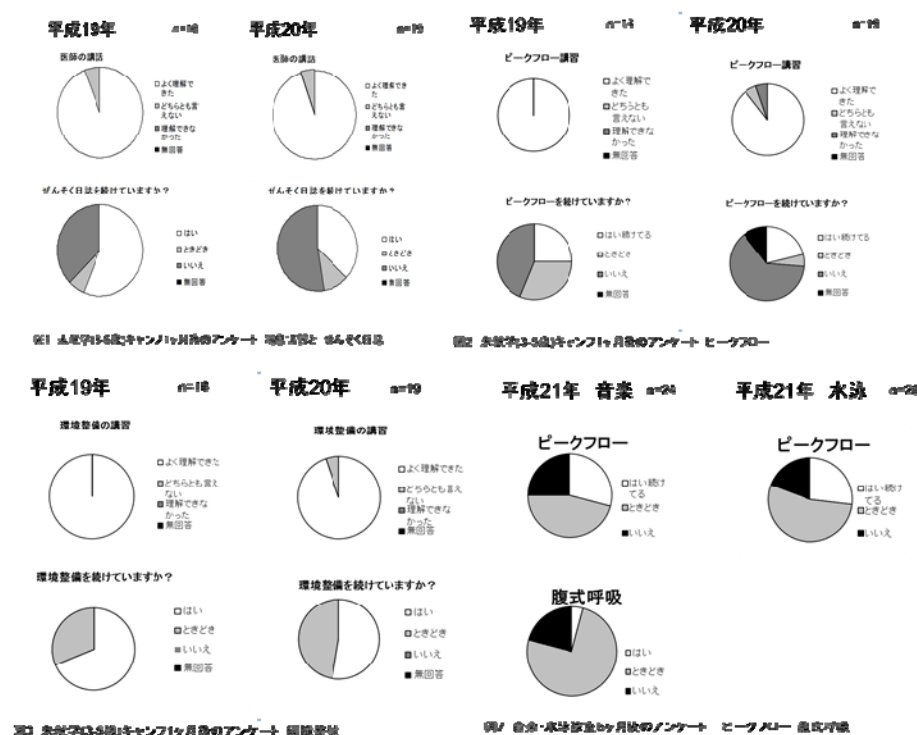
ピークフローに関しては、平成19年・20年度のキャンプでの2ヵ月後の実施状況がほぼ40%程度であったのが、平成21年度では5ヵ月後であるにもかかわらず75-80%にまで増加していた。ぜん息日誌の実施状況も平成19年・20年度が50-60%であったものが平成21年度は70-90%にまで増加していた。

今年度は、音楽教室も、水泳教室も年に当初は2度行われる予定だったのが新型インフルエンザのため1回で中止になり、例年に比し十分な教育時間が取れなかったにも関わらず、その後の自己管理の実施状況は改善していた。

今後は、自己管理（ぜん息日誌、JPAC、ピークフローモニタリング）の実施状況をアンケート調査するだけでなく、簡便かつ携帯性のあるNIOX MINO®を用いた呼気中NO測定を講習会やキャンプ中の自己管理教育用ツールとして採用することによって、「非発作時にも気道炎症が残存し、長期管理が重要であること」の理解を促す。また、アンケート調査において、自己管理の重要性を再度説明する。これによって、事業参加者のぜん息病態の理解と長期管理の重要性の認識を図り、ぜん息自己管理のアドヒアランス向上に結び付けることができることを期待している。

6. 社会的貢献

ぜん息に関する知識、および治療管理の4本柱（環境整備、運動療法、薬物療法、自己管理）の説明を、自己管理能力向上に主眼を置いて、ぜん息患者または保護者に対して解説・教育を行った結果、実施5ヵ月後にかかわらずピークフロー、ぜん息日誌の実施状況が改善していた。このことから、今後、ぜん息キャンプ、水泳教室、音楽教室という場を利用して、このようなわかりやすくかつ実践的な自己管理教育活動を広く実施することにより、ぜん息患児の自己コントロール能力向上に貢献できると思われる。



自己コントロール法として、
次のものがあります。

1. この1か月間に、ゼーゼー、ヒューヒューした日はどのくらいありましたか。

まったくなし (3) 月1回以上、週1回未満 (2) 週1回以上、毎日ではない (1) 毎日持続 (0)

2. この1か月間に、呼吸困難 (息苦しい) のある発作はどのくらいありましたか。

まったくなし (3) ときに出現、持続しない (2) たびたびあり、持続する (1) ほぼ毎日持続 (0)

3. この1か月間に、ぜんそく症状で夜中に目を覚ましたことがどのくらいありましたか。

まったくなし (3) ときがあるが週1回未満 (2) 週1回以上、毎日ではない (1) 毎日ある (0)

4. 運動したり、はしゃいだときに咳が出たりゼーゼーして、困ることがありますか。

まったくなし (3) 軽くなるが困らない (2) たびたびあり困る (1) いつもあり困っている (0)

5. この1か月間に、発作止めの吸入薬や飲み薬、はり薬をどのくらい使いましたか。

まったくなし (3) 週間に1回以下 (2) 週間に数回、毎日ではない (1) 毎日使用 (0)

一度、
採点してみましょう。

●長期管理薬 (治療ステップ) を考慮した重症度判定表

1. 長期管理薬を用いていない場合の重症度判定

設問1、2、3に対する回答から判断する。

設問項目	頻度・程度	重症度
1か月間の喘鳴の頻度	まったくなし	軽度以下
	月1回以上、週1回未満	軽度持続型
	週1回以上、毎日ではない	中等度持続型
	毎日持続	重症度持続型
1か月間の呼吸困難発作の回数	まったくなし	軽度以下
	ときに出現、持続しない	軽度持続型
	たびたびあり、持続する	中等度持続型
	ほぼ毎日持続	重症度持続型
1か月間の夜間覚醒の頻度	まったくなし	軽度以下
	月1回以上、週1回未満	軽度持続型
	週1回以上、毎日ではない	中等度持続型
	毎日持続	重症度持続型

2.すでに長期管理薬が投与されている人の場合

設問1、2、3に対する回答から判断した重症度と、現在治療中のステップとの交点に該当するのが、長期管理薬を考慮した重症度である。

現在の治療薬	治療薬なし	吸入ステロイド薬 (ICS) の使用状況			
		step1 ICSなし 他抗炎症薬あり	step2 100μg	step3 100~200μg	step4 200~400μg
1か月の症状	寛解~軽度持続	軽度持続型	中等度持続型	重症度持続型	重症度持続型
症状なし	寛解~軽度持続	軽度持続型	中等度持続型	重症度持続型	重症度持続型
軽度持続型相当	軽度持続型	軽度持続型	中等度持続型	重症度持続型	重症度持続型
中等度持続型相当	中等度持続型	中等度持続型	重症度持続型	重症度持続型	重症度
重症度持続型相当	重症度持続型	重症度持続型	重症度持続型	重症度持続型	重症度

●小児ぜんそく重症度・コントロール状態テスト判定表

1か月間にゼーゼーした日の頻度	1か月間に息苦しい発作があった頻度・程度	1か月間の運動による障害の頻度・程度
程度	程度・程度	程度・程度
まったくなし	まったくなし	まったくなし
1回以上、1回未満	軽度	軽度
1回以上、毎日ではない	中等度	中等度
毎日持続	重症度	重症度
1か月間のぜんそく症状による睡眠障害の頻度	1か月間の発作止め薬使用の頻度*	
程度	程度	
まったくなし	まったくなし	
ときにあるが1回未満	あるが、1回/週以下	
1回/週以上、毎日ではない	数回/週、毎日ではない	
毎日ある	毎日使用	

*:吸入薬 吸入・内服・貼付

各項目の合計点を算出してみましょう

判定	15点 完全コントロール	軽いぜんそく症状の頻度、呼吸困難発作の頻度、生活障害 (運動・睡眠) の頻度・程度により重症度を判定する。すでに長期管理薬使用の場合は、治療ステップを考慮して判定する。
	14~12点 良好なコントロール	
	11点以下 コントロール不良	

図8 水泳教室の講習で使用したJPAC

音楽・水泳教室 2009年7月21日

アンケート実施日 2009年12月1日

アンケート回答者／出席者 音楽教室 24名／34名 (70.6%)

水泳教室 26名／37名 (70.3%)

回答者の背景 音楽 男子 8名、 女児 15名 無回答 1名

水泳 男子 19名、 女児 7名

学年	1年生	2年生	3年生	4年生	5年生	6年生	計
音楽	3	5	6	7	3	0	24
	年中	年長	1年生	2年生	3年生	4年生	計
水泳	8	5	2	6	4	1	26

図5 音楽・水泳教室アンケート回答者の内訳

【研究項目 2】

I-③-(2) 気管支喘息患児の自己管理教育用ツールの impulse oscillometry system や flow volume curve を用いた評価

1. 研究従事者

○安藤仁志（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科講師）
柘植郁哉（藤田保健衛生大学小児科教授）
近藤康人（藤田保健衛生大学小児科准教授）
鈴木聖子（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科助教）
小松原亮（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科助教）
成瀬徳彦（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科助教）

2. 平成 21 年度の研究目的

気管支喘息は、気道の慢性炎症性疾患である。治療はその重症度に応じて抗炎症療法が行われている。重症度を正確に判定できる事は治療の精度を上げる事につながる。現在喘息日誌、JPAC、ピークフロー（PEF）を用い受診時に主治医が確認し重症度を決定し治療を行っている。また生理機能検査として肺機能検査、IOS、気道炎症の指標となる検査として気道過敏性検査（メサコリン吸入誘発試験）、呼気凝縮液中のサイトカイン測定、呼気中 NO 測定があげられる。この検査の中で最近外来受診時に簡便に測定できる呼気中 NO が重症度の判定に使えるのではないかと注目されている。

呼気中 NO は気道の好酸球性炎症と相関が認められ、気道炎症の非侵襲的評価方法であり、最近、NIOX MINO®というポータブルでしかも簡便に測定できる機器が発売された。ぜん息キャンプ・水泳訓練教室でも使うことができる。

JPAC、ピークフローメーター、NIOX MINO®を測定すれば、それぞれ、喘息コントロール状態、気流制限（生理学状態）、気道の炎症を評価することができる。これらの、ポータブルでぜん息キャンプ・水泳訓練教室でも使うことができる評価方法の意義を明らかにすることが目的である。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

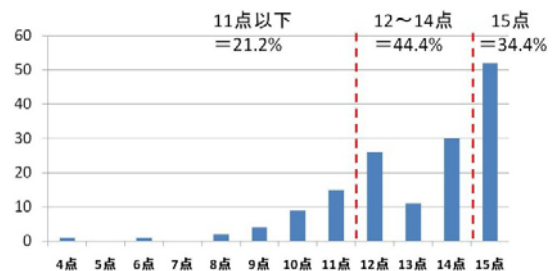
【JPAC】

名古屋市の水泳教室、喘息キャンプに参加する保護者と子供 151 名（子供の年齢±SD＝8.3±1.8 歳）を対象に気管支喘息の自己管理における JPAC の有用性について講義を行い、講義中に JPAC 質問票を記載してもらった。

【呼気中 NO と JPAC、肺機能検査、IOS】

当院受診中の気管支喘息患者 65 名を対象に、外来受診時に JPAC を記載してもらい、同時に呼気中 NO 測定、肺機能検査、IOS を行った。

図1:JPACの点数



4. 平成 21 年度の研究成果

【JPAC】

全対象者の JPAC 合計点数分布を図 1 に示す。完全コントロール（15 点）が 34.4%、コントロール良好（12～14 点）が 44.4%、コントロール不良（11 点以下）が 21.2%であった。（図 1）設問項目毎の点数分布では、設問 4「運動時の喘鳴」による減点が最も多く、「軽くあるが、困らない（2 点）」が 47%、「たびたびあり、困る（1 点）」以上が 2%存在した。それに次いで「発

作止めの使用」が多く、「毎日使用（0 点）」も 16.6%に見られた（図 2）。みかけの重症度と JPAC の関係を図 3 に示す。間欠型では 6.5%、軽症持続型では 39.6%、中等症持続型では 83.3%が JPAC11 点以下のコントロール不良群であった。

【呼気中 NO と JPAC、肺機能検査、IOS】

【JPAC と呼気中 NO】

JPAC と呼気中 NO を測定できたのは 65 名であった。

図 3 に示すように JPAC の点数と呼気中 NO は、相関を認めなかった。

また真の重症度と呼気中 NO も各群で有意差を認めなかった（図 4）。

図2:JPAC各項目の点数分布

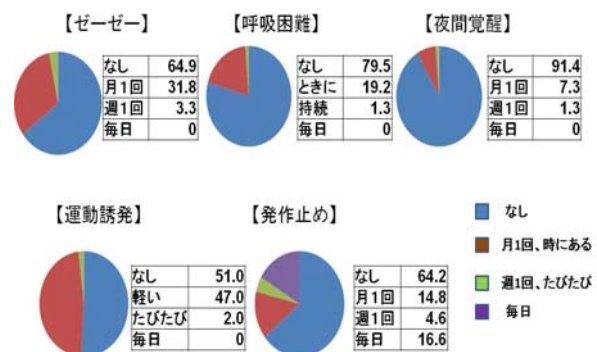


図3:JPACとNOの関係

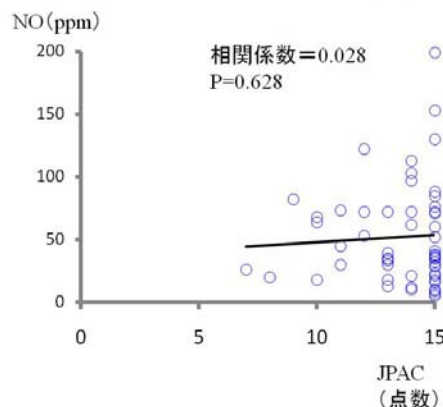
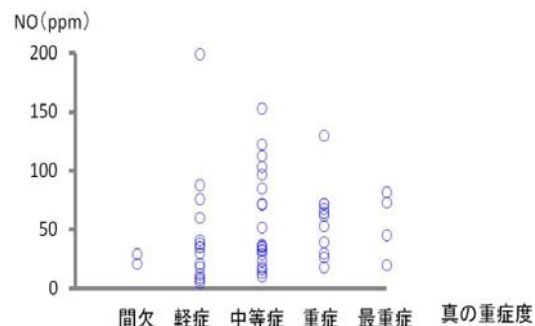


図4:NOと真の重症度



【呼気中 NO と肺機能検査】

呼気中 NO と肺機能検査をともに行えたのは 25 名であった。結果は%PEF と有意な正の相関があり、%FEV1.0 と有意な負の相関が認められた（図 5）。V50、V25、%MMF とは有意な相関はなかった（図 6）。

図5:NOと肺機能（%PEF、FEV1.0%）

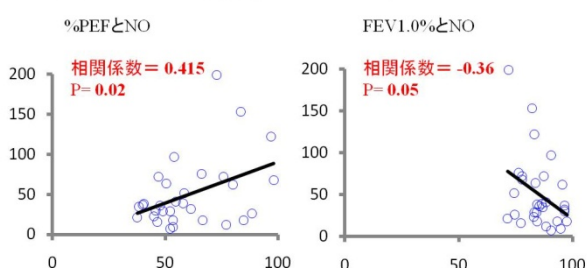
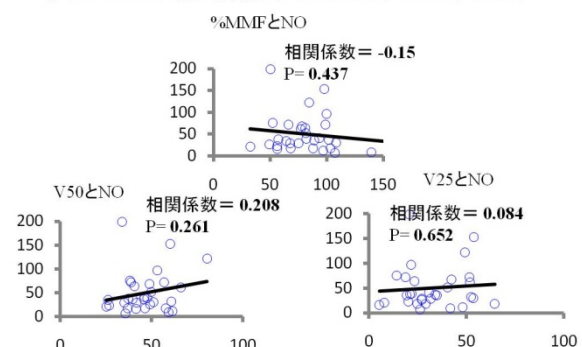


図6:NOと肺機能(%MMF、V50、V25)



【呼気中 NO と IOS】

呼気中 NO と IOS をともに測定できたのは 25 名であった。結果は、%R20 と有意な正の相関が認められた (図 7)。また中枢気道成分と正の相関、末梢気道成分と負の有意な相関が認められた (図 8)。%R5、X5、AX、Fres とは相関は認められなかった (図 9)。

図7:NOとIOS(%R5,%20)

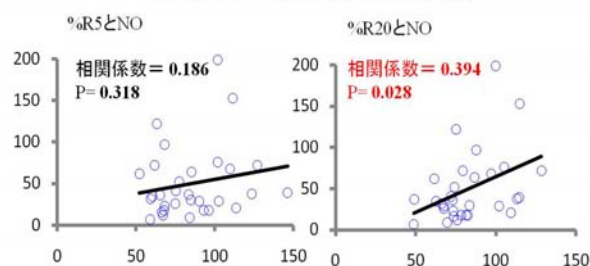


図8:NOとIOS(中枢成分と末梢成分)

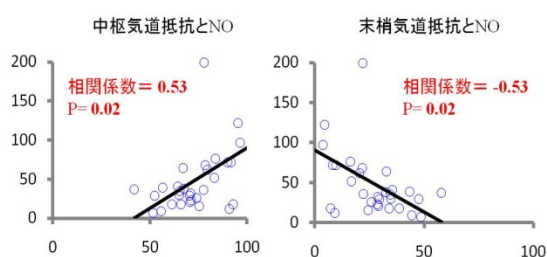
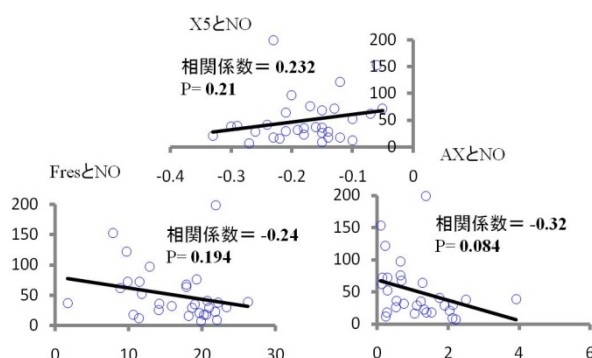


図9:NOとIOS(X5、Fres、AX)



5. 考察

【JPAC】

ぜん息キャンプ・水泳訓練教室に参加している子供の中で JPAC が 11 点以下の小児は 21.2% であった。このような患児は **undertreatment** といえる。JPAC はぜん息のコントロール状態を簡単に評価でき、ぜん息キャンプ・水泳訓練教室で使えるだけでなく、実地指導することによって、家庭での自己管理のツールとして使うことができる。つまり、ぜん息治療のアドヒアランスの向上につながると期待される。

【呼気中 NO と JPAC、肺機能検査、IOS】

肺機能検査の%FEV1.0 と有意な正の相関、IOS で%20、中枢気道成分と有意な正の相関を認めたことから呼気中 NO は、中枢気道炎症を反映しているものと考えられた。また V50、V25、%MMF と相関がなかったことから末梢気道病変は反映していないと考えられ、また IOS で末梢気道成分とは負の有意な相関を認めることからむしろ末梢気道病変がある症例では、呼気中 NO は低値を示すものと考えられた。

6. 社会的貢献

気管支喘息児における自己管理ツールとしての JPAC、呼気中 NO は患児のアドヒアランス向上に役立つと考えられた。これまでは、ぜん息キャンプ・水泳訓練教室でも喘息手帳やピークフローメーターによって、喘息コントロール状態や気流制限は評価できた。評価方法として JPAC や NIOXMINO®を加えることによって、喘息コントロール状態、気流制限 (生理学的状態)、気道炎症と、喘息を総合的に評価できると思われた。しかし、喘息の気道状態の評価法として、それぞれ特性があり、それを理解し、評価法として適切に使うことが必要である。またこの事により気管支喘息の治療がより正確に確実に行われるものと考えられた。

【研究項目 3】

I-③-(3) 喘息長期管理における呼気中一酸化窒素濃度に関する研究

1. 研究従事者

伊藤浩明（あいち小児保健医療総合センター 中央検査部長兼アレルギー科医長）

漢人直之（あいち小児保健医療総合センター アレルギー科医長）

尾辻健太（あいち小児保健医療総合センター アレルギー科レジデント）

武田将典（あいち小児保健医療総合センター アレルギー科レジデント）

2. 平成 21 年度の研究目的

気管支喘息（以下、喘息）が気道の慢性炎症性疾患であることが明らかになり、その抑制が治療のターゲットとなって以来、喘息長期管理は飛躍的に改善している。最新の喘息ガイドラインでは、最終的に寛解・治癒を目指し、日常のコントロール目標として症状の安定だけでなく肺機能・気道過敏性の正常化を挙げており、このためには気道炎症の状態を正確に評価することが重要と考えられる。

呼気中一酸化窒素（exhaled nitric oxide : eNO）は喘息患者における気道炎症の指標として有用とされ、非侵襲的に繰り返し測定することが可能なため、侵襲的な検査を実施することが難しい小児においても気道炎症の程度を評価するツールとして期待されている。

本研究では、吸入ステロイド（inhaled corticosteroid : ICS）を用いて長期管理中の喘息患者における eNO 値を測定し、喘息症状や肺機能との関連性を検討することを目的とした。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

対象は、当科通院中の長期管理薬として ICS を使用している気管支喘息患者で、eNO が測定可能なものとし、平成 21 年 10 月から 12 月に初回登録を行った。登録前から高用量（fluticasone propionate 換算で 400 μ g/日以上）の ICS を使用している患者、過去 1 ヶ月以内に全身性ステロイド投与を受けている患者は対象から除外した。

患者は 4 週間ごとに定期受診し、受診時には毎回 NIOX MINO®による eNO 測定、肺機能検査、Japanese Pediatric Asthma Control Program（以下、JPAC）による喘息症状についての問診を行った。

JPAC が 11 点以下の場合は喘息コントロール不良と判断し、表 1 のごとく ICS を増量した。また、喘息コントロール良好な状態が続いた場合には、主治医の判断で ICS を減量可能とした。なお、ICS 以外の長期管理薬を新規追加した場合は解析から除外した。

統計処理は、2 変数間の関連性の検討についてはスピアマンの順位相関係数を用い、2 群間の比較については、検定結果はマンホイットニーの U 検定を用いた。検定結果は、 $P < 0.05$ を統計学的に有意な差異と判断した。

なお、本研究は当センターの倫理委員会の承認を受け、対象患者には研究趣旨を説明し文書による同意を得た。

4. 平成 21 年度の研究成果

対象患者は 14 名（男：女＝6：8）で、登録時点での患者背景を表 2 に示した。年齢中央値

は 8 歳（6～16 歳）、治療を考慮した真の喘息重症度は、軽症持続型 3 名、中等症持続型 7 名、重症持続型 4 名で、ICS 投与量は fluticasone propionate (FP) 換算で中央値 150 μ g/日（50～200 μ g/日）であった。直近の総 IgE 中央値は 542IU/ml（69～1835IU/ml）と IgE 高値の例を多く認めた。

eNO は、のべ 42 回測定され、ICS 減量後の測定は 2 回（ICS の減量は、いずれも FP200→100 μ g/日、投与量変更前後の eNO は、それぞれ 29→14ppb、20→26ppb）、増量後の測定は 1 回（ICS の増量は、salmeterol/fluticasone combination 50/100→100/500 μ g/日、投与量変更前後の eNO は、21→16ppb）で、その他の測定では ICS 投与量の変更はなかった。

受診時 eNO と JPAC 総点数には単純な相関は認められず（図 1）、eNO と 4 週間後の JPAC 総点数の間にも相関はみられなかった（図 2）。

eNO が 1 回前の受診時と比べて 10ppb より大きく低下していた例では、低下が 10ppb 以下であった例と比較して、JPAC 総点数が改善している傾向を認めた（図 3、 $P=0.055$ ）。つまり、eNO が大きく改善した例では、症状も改善している傾向を認めた。

肺機能と eNO の関係を図 4 に示す。eNO と %FEV1 の間には、ゆるやかな相関が認められたが（ $r=-0.37$, $P=0.016$ ）、%PEFR、%MMF、%V50 との間に相関は認められなかった。

5. 考察

本研究では、ICS を用いて長期管理中の持続型喘息患者において eNO を測定し、症状や肺機能との関係を検討した。

eNO は喘息症状と相関を認めるとする報告が多いが、今回の検討では受診時 eNO と JPAC 点数、および 1 回前の受診時 eNO と JPAC 点数の間に単純な相関は認められなかった。つまり、ある 1 回の測定で得られた eNO の絶対値と過去 1 ヶ月間の喘息症状とは相関がなく、また eNO 値から受診後 1 ヶ月の喘息症状を予測することもできなかった。これについては、登録時点で既に ICS を使用している患者を対象としたため、eNO が低値で推移しやすかったこと、および観察期間中に喘息コントロール不良のため ICS が増量されたのは 1 例（1 回）のみであり、症状が安定している例が多かったため eNO の変動が小さかったことによる可能性が考えられる。

しかし一方で、同一患者において eNO を比較した場合、1 ヶ月後に eNO が大きく改善している（>10ppb の低下）例では JPAC 総点数が改善する傾向を認め、eNO の変動をモニターすることで、気道炎症の変化に伴う症状の変動を捉えることができる可能性が示唆された。

eNO と肺機能に関しては、%FEV1 のみが緩やかな相関を示したが、%PEFR、%MMF、%V50 は有意な相関を示さなかった。eNO と肺機能の関係について、相関を認めないとする報告が多いが、相関を認めたとするものもあり、まだ議論の余地がある。同じ気道炎症の指標であっても、eNO と肺機能は異なる側面を評価しているのかもしれない。

本研究は症例数が少ないため、今後症例数を増やして eNO と症状、肺機能について検討を行い、さらに、eNO に影響を与える可能性のある年齢やアレルギー性皮膚炎をはじめとする合併症の有無を考慮して検討を行っていくことが必要である。

6. 社会的貢献

本研究では、持続型喘息患者において、ある 1 回の受診時の eNO と喘息症状には相関が認められなかった。一方で、1 ヶ月前よりも eNO が大きく改善した患者では、同時に喘息症状も改善

する傾向を認めた。よって、持続型喘息患者の長期管理において eNO の個人内の変動をモニターすることで喘息症状の変化を捉えることができると考えられる。患者は喘息症状の改善を eNO 値の低下という目に見える形で実感できるようになり、数値を指標とすることで薬剤アドヒアランスを中心とした喘息自己管理能力の向上を期待できると思われる。

表1 ICSの増量

元のICS量 (SFC使用している場合のFP量)	増量後のICS量 (SFC使用している場合のFP量)
50 μ g/日	200 μ g/日
100 (100)	400 (500)
200 (200)	400～800 (500)
400	対象から除外

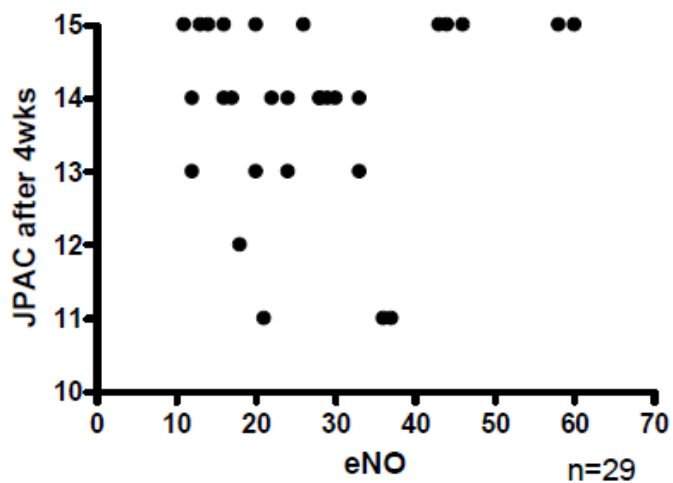
※ ICS力価はFP換算とした。

ICS : inhaled corticosteroid, FP : fluticasone propionate

SFC : salmeterol / fluticasone propionate combination

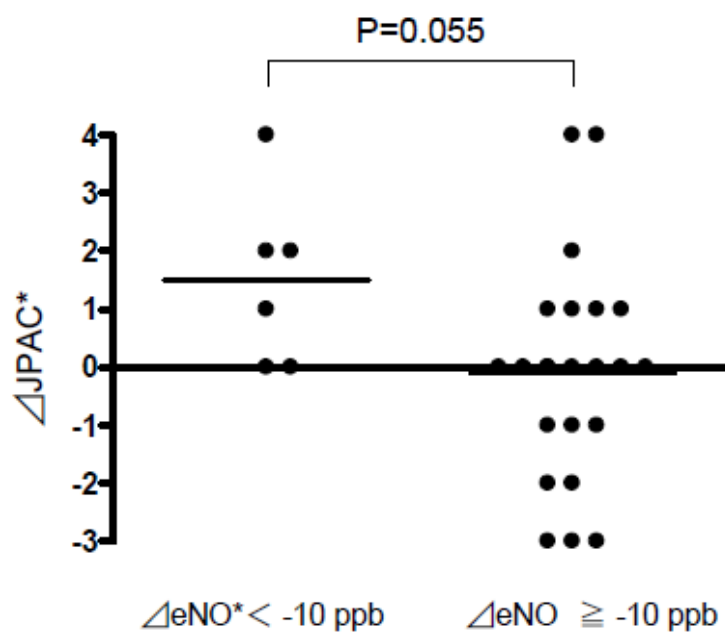
表2 登録時の患者背景

男／女	6／8
年齢中央値（範囲）	8（6－16）
ICS投与量中央値 μ g/日（範囲）	150（50－200）
真の喘息重症度	
間欠型	0
軽症持続型	3
中等症持続型	7
重症持続型	4
平均%FEV ₁ %（範囲）	96.6（74.6－119.5）
IgE中央値 IU/ml（範囲）	542（69－1835）
eNO中央値 ppb（範囲）	27（13－60）



$r=0.057$ $P=0.77$ (Spearman's correlation coefficient)

図2 受診時eNOと4週間後のJPAC総点数



* (受診時の値) - (1回前の受診時の値)

図3 eNOの改善とJPAC点数の変動

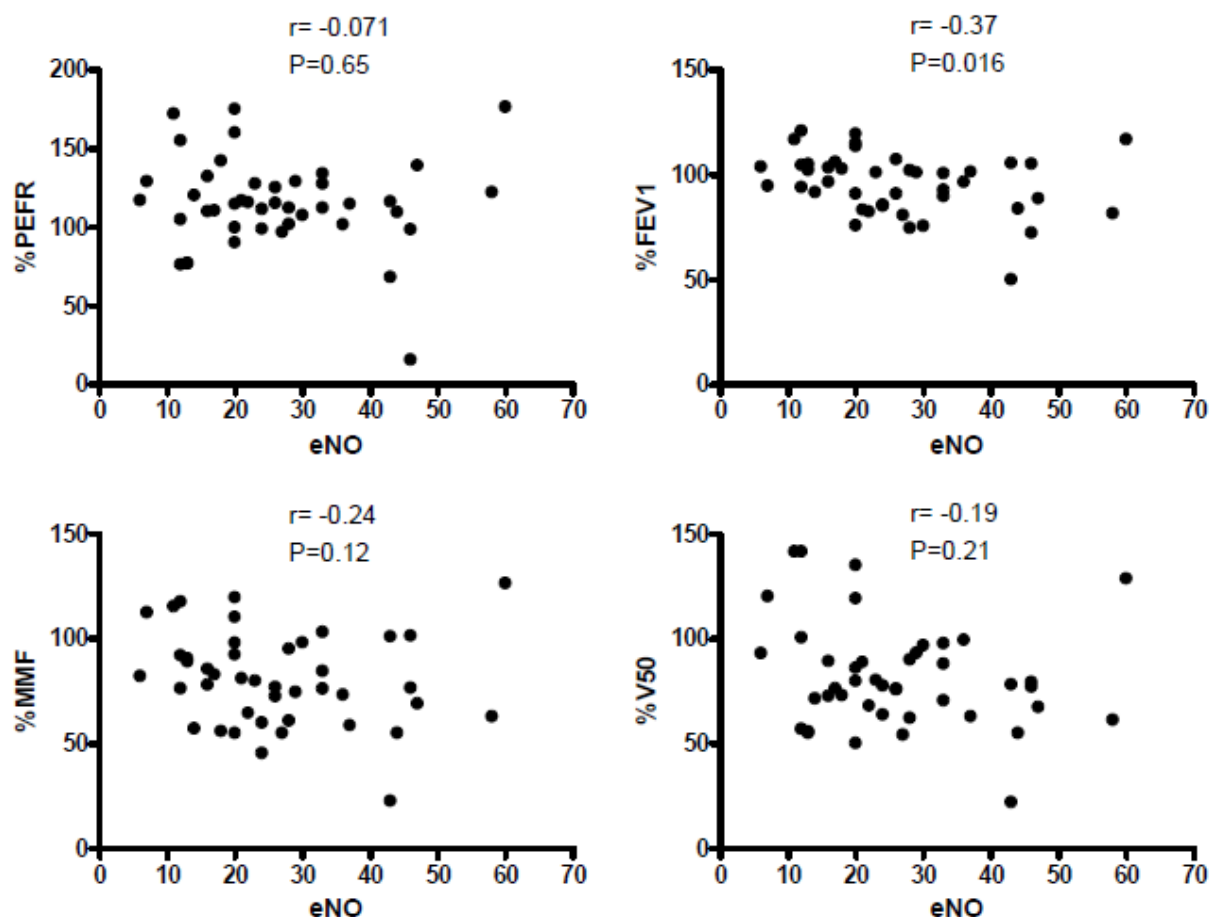


図4 eNOと肺機能検査 (N=42)

【研究項目 4】

I-③-(4) 呼気凝縮液中サイトカイン・モノカインによる気管支ぜん息患児気道炎症の評価に関する検討

1. 研究従事者 (○印は研究リーダー)

○柘植郁哉(藤田保健衛生大学小児科教授)

近藤康人(藤田保健衛生大学小児科准教授)

安藤仁志(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科講師)

鈴木聖子(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科助教)

小松原亮(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科助教)

成瀬徳彦(藤田保健衛生大学坂文種病院小児科助教)

2. 平成 21 年度の研究目的

ぜん息の治療において、長期管理をおこなって気道の炎症をコントロールし、急性発作を予防することは、患者の QOL を向上するだけではなく、ぜん息の予後を良くするものと期待される。気道炎症のコントロールに当たっては、炎症をモニタリングすることの有用性が着目されており、ぜん息キャンプや水泳訓練教室・スケート教室においても気道炎症のモニタリングを自己評価・

自己管理教育を押し進めるツールの1つとして利用することは、これらの事業に新たな意義を加えることになる。

しかし、小児において気道の炎症マーカーとして何が優れているかまだ十分には解明されていない。本研究は、気管支ぜん息の気道炎症の新しい非侵襲的評価法として注目されている呼気凝縮液中のロイコトリエン・サイトカイン・モノカインの測定をおこない、既存の気道過敏性やフローボリューム曲線と比較することによってその有用性を検討し、また、JPAC、ピークフロー、呼気中 NO など自己評価のツールとの関係も検討して、自己管理評価表の指標として用いる意義を評価することを目的とする。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

本年度は、小児から効率的に呼気凝縮液を採取する方法を確立し、呼気中のロイコトリエン・サイトカイン・モノカインの定量を試みた。

対象は、アレルギー疾患のない対照 5 名（男 4 名女 1 名、平均年齢 17 歳 5 ヶ月）、咳ぜん息の患児 8 名（男児 4 名女児 4 名、平均年齢 9 歳 7 ヶ月）気管支ぜん息の患児 32 名（男児 18 名女児 14 名、平均年齢 11 歳 7 ヶ月）とした。

対象に 20～30 分自然呼吸を行ってもらい、呼気凝縮液を EcoScreen（Jaeger 社）により回収した。小児に自然呼吸をおこなわせるに当たっては、DVD ビデオで短編映画をみせるなど飽きさせないような工夫を行った。回収した呼気凝縮液は－80 度で冷凍保存後、凍結乾燥機にて凍結乾燥し 10 倍濃縮した。ロイコトリエンは LTE4 測定キット（Cayman 社）で ELISA 法にて測定した。33 種のサイトカイン・ケモカインは Procarta Cytokine Assay Kit（Procarta 社）を用い、Bio-Plex サスペンションアレイシステムにより測定した。統計解析は SPSS (SPSS Inc.)を用い、Mann-Whitney 検定、Kruskal Wallis 検定を行った。

（倫理面への配慮）

本法は、20-30 分自然呼吸を行うものであり、被検者への侵襲はほとんどない。知り得た個人情報については匿名化した。

4. 平成 21 年度の研究成果

小児から効率よく必要量の呼気凝縮液を得ることが可能であった（図 1）。呼気凝縮液中のロイコトリエンの検討では、LTE4 が対照に比しぜん息、咳ぜん息患者で有意に増加していた（図 2）。抗酸球の遊走に關与するサイトカイン・ケモカインの検討では、エオタキシンが、咳ぜん息で対照に比し有意に増加していたが、ぜん息では有意な変化が見られなかった（図 3）。ぜん息を見かけの重症度や治療のステップを考慮した真の重症度でクラス分けして検討したが、やはり有意な変化は見られなかった。MCP3（monocyte chemoattractant protein-3）は咳ぜん息、ぜん息で増加する傾向が認められたが、RANTES では両者で有意な上昇が認められなかった。

炎症性サイトカイン、ケモカインの検討では、MIG (Monokine induced by interferon- γ), IL-1 α が、咳ぜん息でぜん息患者に比し有意に増加していた。



図1 呼気凝縮液の採取

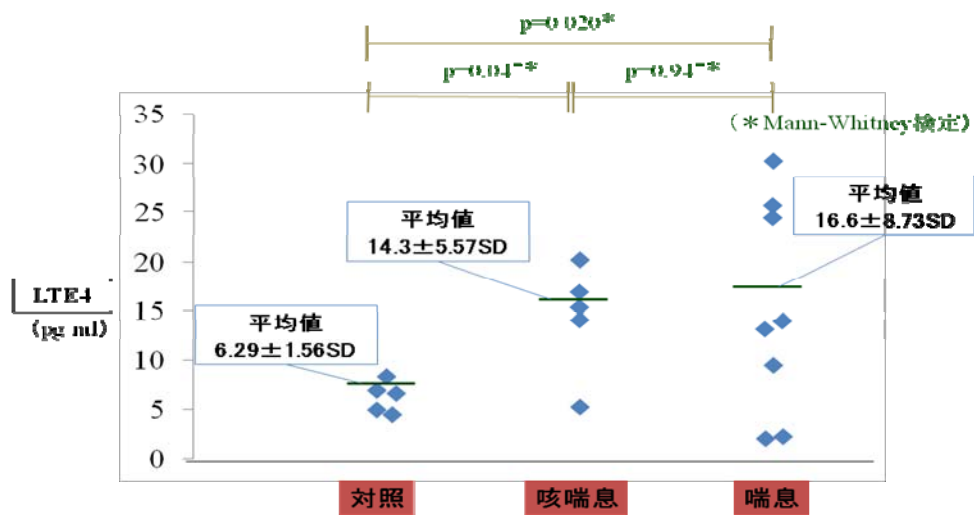


図2 喘息、咳喘息の患児のEBC中のLTE4

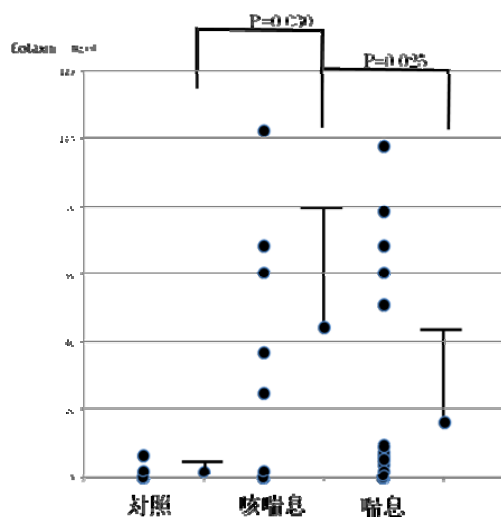


図3 喘息、咳喘息の患児のEBC中のEotaxin

5. 考察

ぜん息患者気道炎症のモニタリングにおける、非侵襲的に採取が可能な呼気凝縮液中のロイコトリエン・サイトカイン・ケモカイン測定の意味を検討する目的で、アレルギー疾患のない対照 5 名、咳ぜん息の患児 8 名、気管支ぜん息の患児 32 名より、呼気凝縮液を採取して分析した。

アレルギー性炎症に関与する LTE4 は、ぜん息、咳ぜん息患者では正常対照に比し有意に増加していたが、ぜん息と咳ぜん息の間には差が認められなかった。好酸球の遊走に関与するサイトカイン・ケモカインとしては、MCP3 が同じく咳ぜん息、ぜん息で増加する傾向が認められたが、エオタキシンは、咳ぜん息で対照に比し有意に増加していたものの、ぜん息では有意な変化が見られなかった。治療による影響を考慮して、ぜん息を見かけの重症度や治療のステップを考慮した真の重症度でクラス分けして検討したが、やはり有意な変化は見られなかった。RANTES ではぜん息、咳ぜん息患者の両方で、正常対照との有意な変化が認められなかった。一方、炎症性サイトカイン、ケモカインの検討では、MIG と IL-1 α が、咳ぜん息患者でぜん息患者に比し有意に増加していた。

これらの結果は、ぜん息、咳ぜん息患者でのアレルギー性炎症、好酸球性炎症の存在を示唆するものと考えられるが、予想に反してぜん息より咳ぜん息患者で顕著であった。この原因は不明であるが、炎症性サイトカイン、ケモカインの結果から示されるように、咳ぜん息患者では好中球性炎症もぜん息患者より強いことが推測されるため、咳ぜん息患者では比較的発症から日が浅く、急性期にあって、アレルギー性炎症や感染による増悪の影響が強いが、ぜん息患者が慢性期にあって炎症自体は沈静化していることを反映しているものかもしれない。今後慢性期の炎症マーカーやリモデリングの程度を反映するようなマーカーも検討できると興味深いと思われる。

6. 社会的貢献

本研究課題では、喘息の自己管理能力向上のためにぜん息症状、ピークフロー、呼気中 NO などから構成される自己管理評価表を作成し、ぜん息キャンプ、水泳訓練教室・スケート教室で教育し実践する。さらには、これらのツールの有用性を呼気凝集液中炎症物質、気道の過敏性、impulse oscillometry system (IOS)、フローボリュームと比較することによって評価することが目的である。

この中で本項目としては、ぜん息気道炎症の非侵襲的評価法中でも呼気凝縮液採取の意味を検討するが、本年度は呼気凝縮液が小児からも効率よく採取でき、呼気凝縮液中の生理活性物質が定量し得て、病態を反映する可能性があることを示した。さらに研究が進行し、実際に簡便に呼気凝縮液が測定でき、喘息の自己管理に応用できれば、社会的貢献も大きいものと期待される。

【まとめ】

- 1、JPAC は臨床的コントロール状態を簡単に判断でき、自己評価・自己管理に有用であった。
- 2、JPAC の点数と exNO は相関を認めなかった。しかし、個々の患者で両マーカーの変化は関連する傾向がみられた。
- 3、平成 21 年度の事業後の家庭での PF 実施率とぜん息日記記録状況は平成 19・20 年度と比べると増加していた。
- 4、exNO は IOS%R20 と正の相関を示し、中枢気道炎症を反映していると考えられた。
- 5、ぜん息や咳喘息患者の EBC 中 LTE4 や Eotaxin, MCP3, MIG, IL-1 α の増加が認められ、

EBC が気道炎症の評価に有用であることが示唆された。

名古屋市主催の事業やその説明会でぜん息治療管理の 4 本柱（薬物療法、環境整備、運動療法、自己管理）の説明や PF および JPAC の指導など自己管理教育に主眼を置いて講和と実地指導を行った。評価方法として喘息日記や PF に JPAC や exNO を加えることは、喘息コントロール状態、気流制限、気道炎症とぜん息を総合的に評価でき、さらに、自己管理教育ツールとしてしても有用である。しかし、ぜん息の気道状態の評価法として、それぞれ特性があり、それを理解して適切に評価することが必要であると考えられた。

【発表学会・論文】

学会発表

- 1、小松原亮、平田典子、各務美智子、鈴木聖子、宇理須厚雄、安 在根、湯川牧子、近藤康人、柘植郁哉、小児咳喘息患者における呼気凝縮液中のロイコトリエン E4 の検討、第 58 回、日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、平成 20 年 27 日ー29 日。
- 2、宇理須厚雄、小児の気管支喘息について一病気の基礎知識と日常生活について一、療育相談指導事業講演会、江南市、平成 21 年、2 月 13 日。
- 3、宇理須厚雄、小児気管支喘息の最近のトピックス、第 16 回、臨床医学研究会、名古屋、平成 21 年 5 月 9 日。
- 4、宇理須厚雄、ガイドラインに基づいた小児気管支喘息の治療、NPO 名古屋臨床薬剤師研究会、名古屋、平成 21 年 5 月 16 日。
- 5、伊藤浩明、縣裕篤、宇理須厚雄、神田康司、近藤康人、坂本龍雄、寺田明彦、宮田隆夫、山田政功、鳥居新平、JPAC 設問表を用いた小児喘息実態調査、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、岐阜、平成 21 年 6 月 5 日 6 日。
- 6、宇理須厚雄、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008、平成 21 年度公害健康被害予防事業研修、東京、平成 21 年 9 月 2 日。
- 7、小松原亮、成瀬徳彦、平田典子、鈴木聖子、安藤仁志、須賀定雄、宇理須厚雄、安 在根、湯川牧子、近藤康人、柘植郁哉、浅野喜造、胃食道逆流現象を合併した最重症持続型喘息の男児例、第 45 回、中部日本小児科学会、名古屋、平成 21 年 8 月 23 日。
- 8、小松原亮、成瀬徳彦、平田典子、鈴木聖子、安藤仁志、宇理須厚雄、安 在根、湯川牧子、近藤康人、柘植郁哉、小児咳喘息患者における呼気凝縮液中のバイオマーカー測定の検討、第 59 回、日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、平成 21 年 10 月 29 日ー31 日。

論文発表

- 1、宇理須厚雄小児気管支喘息の急性発作対応小児科臨床、62,(3),399-406,2009
- 2、宇理須厚雄、急性発作に対する薬物療法、小児科、50,533-542,2009.