

1-4 ぜん息キャンプ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

【喘息キャンプ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：新宅 治夫

【研究課題全体の目的、構成】

1. 喘息キャンプに参加する患児の呼気中一酸化窒素濃度（eNO）を測定し、気道炎症の状態を客観的な数値として把握する。
2. 改善へのモチベーションを与えキャンプでの療養上の指導効果をあげる。
3. 喘息外来での禁煙指導に唾液中コチニン濃度を導入し指導効果をあげる。
4. 国内外で気道炎症の指標として eNO が測定され[1]、禁煙指導にコチニン濃度の測定が行われるようになったが、キャンプでのオフライン法による eNO 測定[2]や唾液のコチニン濃度測定[3]の報告はほとんど無い。これらの客観的なデータを取り入れ評価することが特色である。

以上の目的を達成するために以下の研究構成で研究を進めた。

【喘息キャンプ事前説明会】（7月）： eNO 測定の意義について説明→eNO の測定→「喘息と気道炎症の説明から治療と療養の必要性を理解し、キャンプ参加へのモチベーションが上がる。」

【喘息キャンプ】（7～8月）： eNO の結果の説明で自分の状態を把握する→「キャンプでの治療と療養上の指導効果が上がる。」→キャンプ後の eNO 測定を大学の外来で測定する。

【外来受診】（夏休み：8月）： eNO の結果と説明と再測定、→（2学期：9～12月）「治療と療養について十分に理解し自立した行動がとれるようになる。」

【禁煙指導】喘息外来で禁煙指導の評価手法としての唾液コチニン濃度の有効性を喘息の改善度と合わせて評価する。

【研究項目1】

1-4-(1) 喘息キャンプに参加する患児の呼気中一酸化窒素濃度（eNO）に関する検討

1. 研究従事者（○印は研究リーダー）

○新宅 治夫（大阪市立大学） 新平 鎮博（大阪市保健所） 中川 正（大阪市保健所）
藤岡 弘季（大阪市保健所）

2. 平成 21 年度の研究目的

喘息キャンプに参加する患児の気道炎症の状態を具体的な数値として把握することを目的として、呼気中一酸化窒素濃度（eNO）の測定を行う。患児が積極的に治療や療養に参加するためには自分自身の状態を客観的な数値として把握することが必要である。この指標として喘息キャンプの事前健診で eNO を測定し、数週間後に行われる喘息キャンプでその数値と意味を患児に教える。そして自分の気道炎症の状態を客観的に把握することで改善へのモチベーションを与え、キャンプでの療養上の指導効果をあげる。キャンプ中の eNO の測定は中止し夏休み中に大学の外来を受診させて、eNO の測定と療養・治療に関する指導を行いその必要性について理解を深める。このように喘息キャンプに参加する患児の eNO を測定し、気道炎症の状態を客観的な数値とし

て把握することで、改善へのモチベーションを与えキャンプでの療養上の指導効果をあげる。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

研究対象は大阪市気管支ぜん息児健康回復キャンプの事前説明会に参加した 3 年生 58 人、4 年生 38 人、5 年生 27 人、6 年生 27 人の合計 150 人（男 91 人、女 59 人）を対象に、呼気一酸化窒素濃度（eNO）の測定に同意の得られた 133 人にオフライン法で呼気の採取を行った。SIEVERS 社より販売されている Bag collection kit を用いた方法（SIEVERS 法）で、呼気圧 14～16cm で安定した流量を数回に分けて採取した。事前に検討したこのオフライン法ではオンライン法に比較して約 70% 程度の濃度になるが正の相関を示し安定して測定できた。また、オンライン法と同じ条件で回収できるキットを環境情報科学センターと共同で開発し（CEIS 法）、測定値はオンライン法と一致すること、測定のばらつきも許容範囲内で実用に支障ないことを証明した（斎藤ら、2007 J Asthma）。

【事前説明会】（7 月）： eNO 測定の意義について説明→eNO の測定→「喘息と気道炎症の説明から治療と療養の必要性を理解し、キャンプ参加へのモチベーションが上がる。」

【喘息キャンプ】（7～8 月）： eNO の結果の説明で自分の状態を把握する→「キャンプでの治療と療養上の指導効果が上がる。」→キャンプ後の eNO 測定を大学の外来で測定する。

4. 平成 21 年度の研究成果

1. 喘息児童における呼気中一酸化窒素濃度(eNO)の測定

喘息キャンプ参加者のうち、77 人について追跡調査を行い得た。年齢は 7 歳から 12 歳で、男性 45 人、女性 32 人であった。発症頻度、治療薬などについて調べ、データベースに記録した。彼らには 8 月から 12 月までの 5 ヶ月間、月に一度、大阪市立大学小児科外来を受診してもらい、オフライン法にて eNO を測定した。

- i) 男女差、月別変化：二元配置分散分析を用いた解析では eNO 値に男女差は認められなかった。測定月による解析では eNO 値は 8 月が高値となり、次第に低下し、10 月で最低となり、その後、やや上昇傾向であった。Games-Howell 法を用いた多重比較では 8 月と 10 月、8 月と 12 月の間で 5 % の有意水準で有意差が認められた（図 1 - 1 ～図 2）。

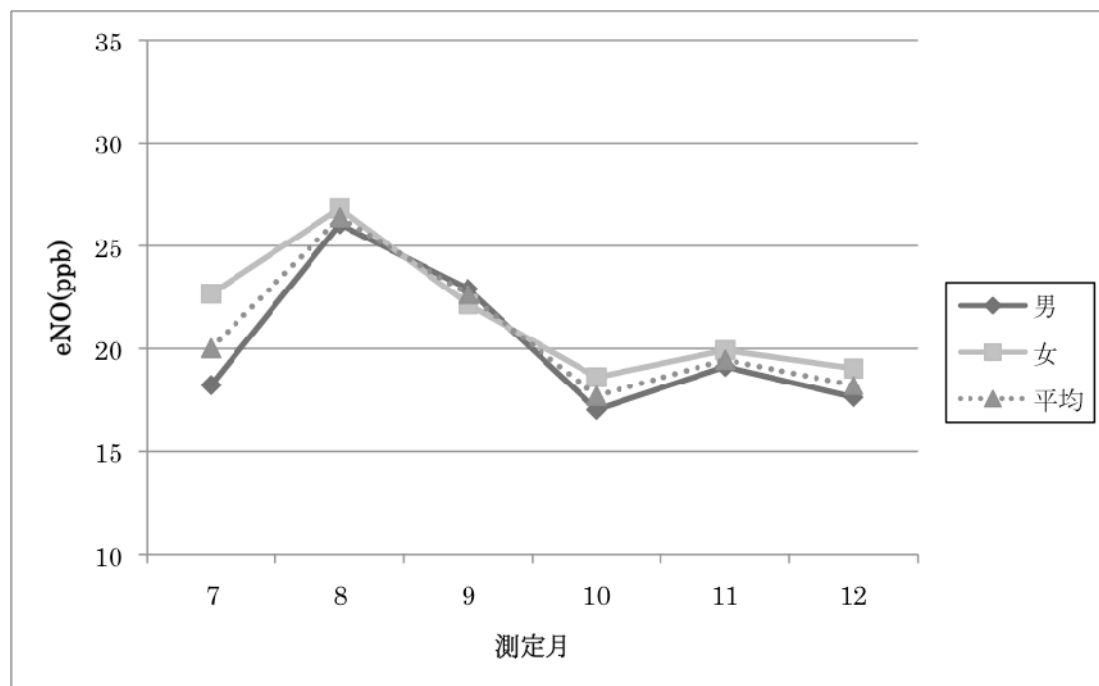


図 1 - 1 . 性別 eNO 濃度

被験者間効果の検定						
ソース		タイプ III 平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
切片	仮説	135644.29	1	135644.29	249.652	0
	誤差	2748.456	5.059	543.333		
性別	仮説	146.864	1	146.864	3.097	0.131
	誤差	272.014	5.737	47.415		
測定月	仮説	2751.709	5	550.342	12.204	0.008
	誤差	225.477	5	45.095		
性別 * 月	仮説	225.477	5	45.095	0.264	0.932
	誤差	54626.011	320	170.706		

図 1 - 2 . 性別による被験者間効果の検定

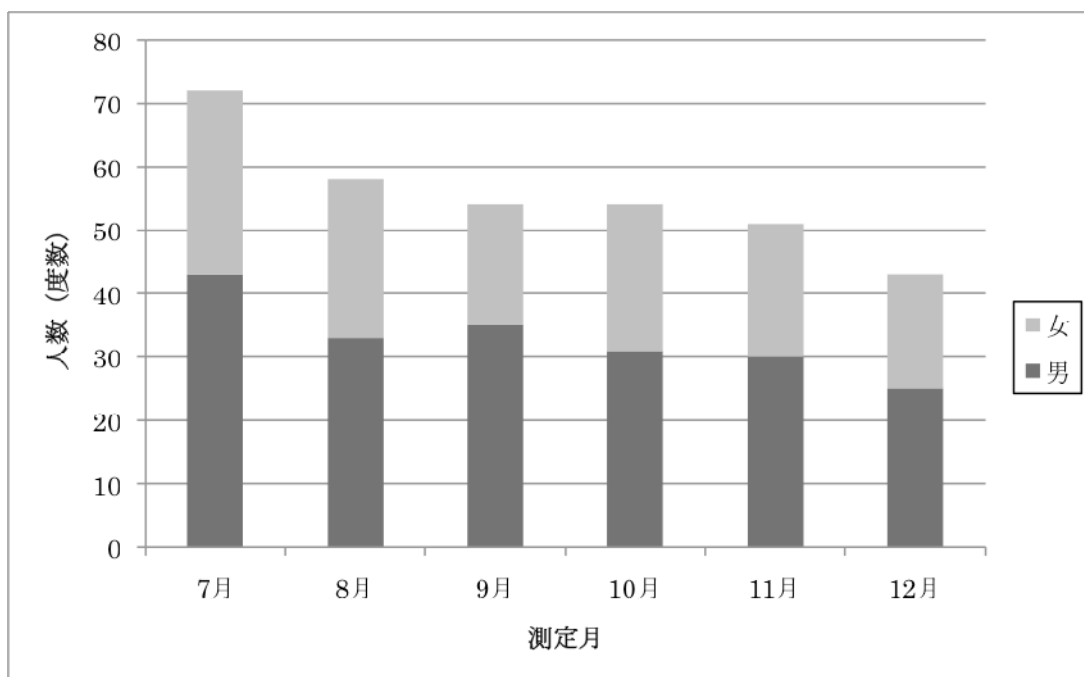


図 1－3．各測定月別被験者数

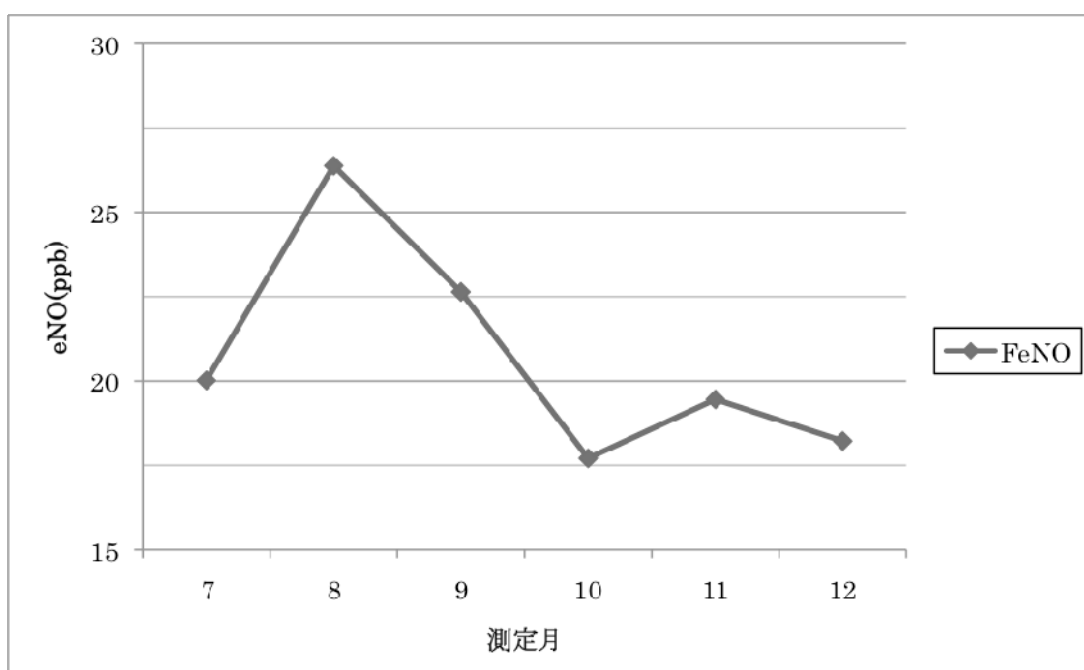


図 2．測定月別 eNO 濃度 (8 月 vs.10 月; $p=0.021$ 、8 月 vs.12 月; $p=0.031$: Games-Howell 法)

- ii) 治療法による変化：月別の eNO 値と治療法の違いとの関連性について二元配置分散分析を用いて検定したところ、治療法の違い、測定月のいずれにおいても 0.1%の有意水準で有意差を認めたが、治療法の違いと測定月の間には 5%の有意水準で交互作用は認めなかった(図 3－1～3)。

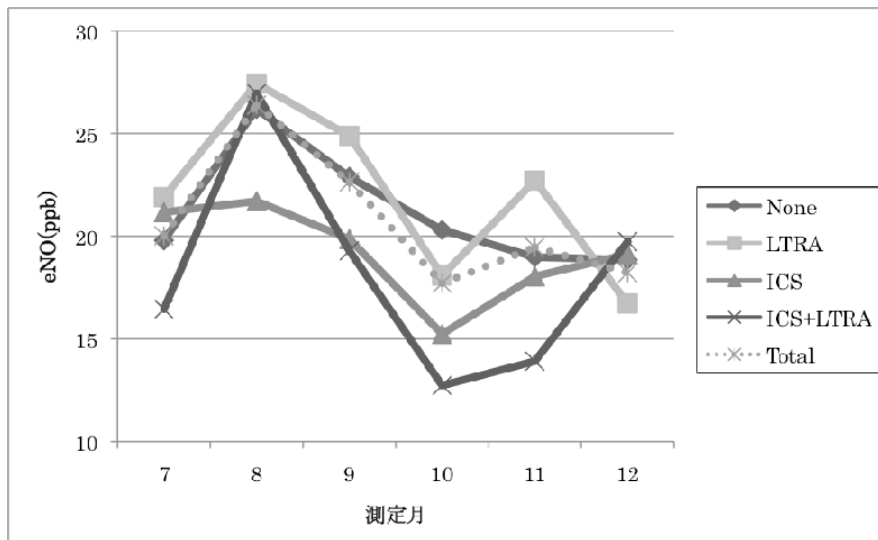


図 3 - 1. 治療法別 eNO 濃度

被験者間効果の検定						
ソース	タイプ	III 平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
切片	仮説	95530.401	1	95530.401	246.993	0
	誤差	1958.415	5.063	386.774		
治療法	仮説	643.357	3	214.452	3.515	0.038
	誤差	1046.244	17.151	61.002		
測定月	仮説	1949.021	5	389.804	4.706	0.001
	誤差	3908.699	47.193	82.825		
治療法 * 測定月	仮説	875.615	15	58.374	0.336	0.991
	誤差	53450.861	308	173.542		

図 3 - 2. 治療法別の被験者間効果の検定

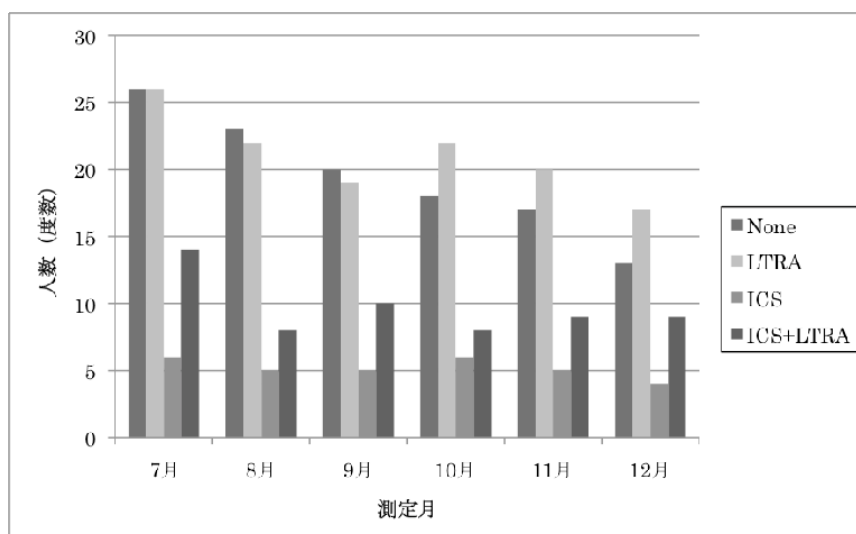


図 3 - 3. 治療法別被験者数

iii) 発作頻度による変化：治療法と同様に発作頻度について二元配置分散分析を用いて検定を行い、発作頻度による有意差は $p=0.066$ と有意水準 5 % には達しなかったが一定の傾向は認められた。また、発作頻度と測定月については有意な交互作用を認めなかった(図 4-1 ~ 3)。

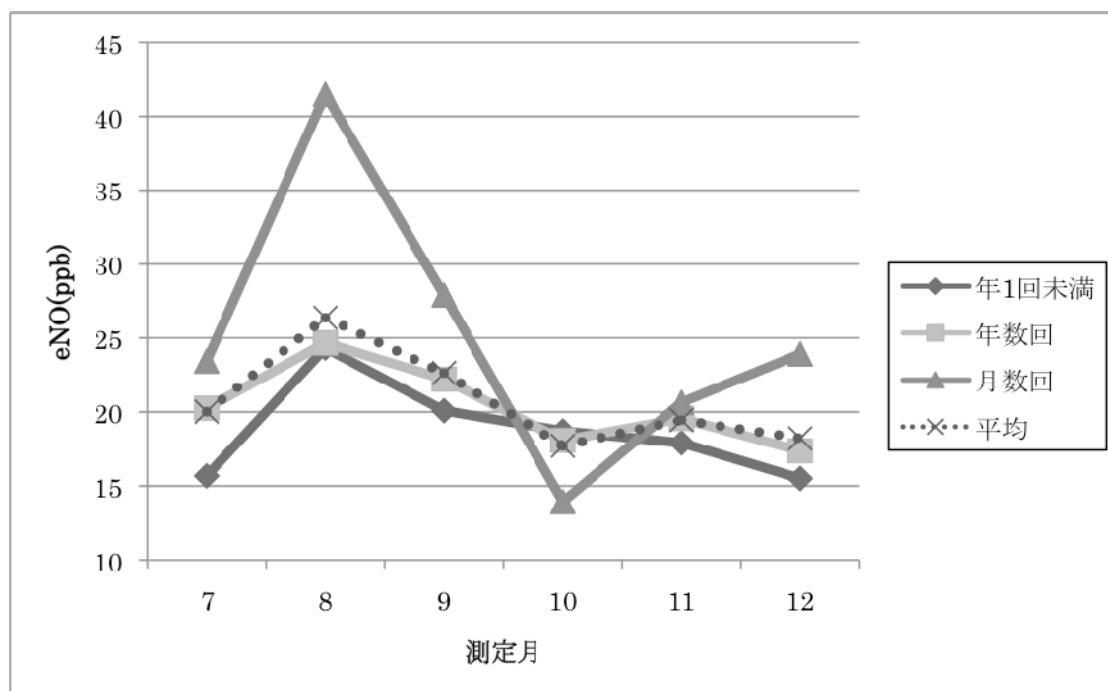


図 4-1. 発作頻度別 eNO 濃度

被験者間効果の検定						
ソース		タイプ III 平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
切片	仮説	79739.243	1	79739.243	134.236	0
	誤差	3002.487	5.055	594.022		
喘息発作頻度	仮説	1040.68	2	520.34	3.561	<u>0.066</u>
	誤差	1545.077	10.575	146.105		
測定月	仮説	3011.85	5	602.37	4.048	<u>0.017</u>
	誤差	2136.947	14.362	148.796		
発作頻度 *						
月	仮説	1455.803	10	145.58	0.87	<u>0.562</u>
	誤差	52549.871	314	167.356		

図 4-2. 発作頻度別の被験者間効果の検定

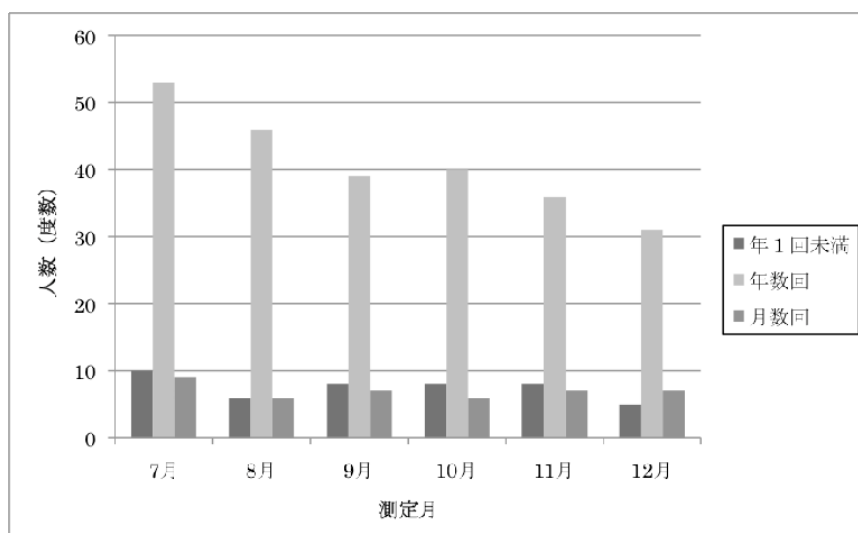


図4－3．発作頻度別被験者数

iv) 測定時の年齢についての検討：7歳5例、8歳10例、9歳31例、10歳16例、11歳11例、12歳5例と7歳と12歳の例数が少ないため、合算して、7-8歳、9歳、10歳、11-12歳の4群で検討した。上記と同様に月別のeNO値について、二元配置分散分析を用いて検定したところ、10歳の群で有意に低下していた。測定月や治療法、発作頻度との二元配置分散分析についても有意な交互作用は認められなかったため、今回の検討では年齢による有意差が出現した原因は不明であった（図5－1～5）。

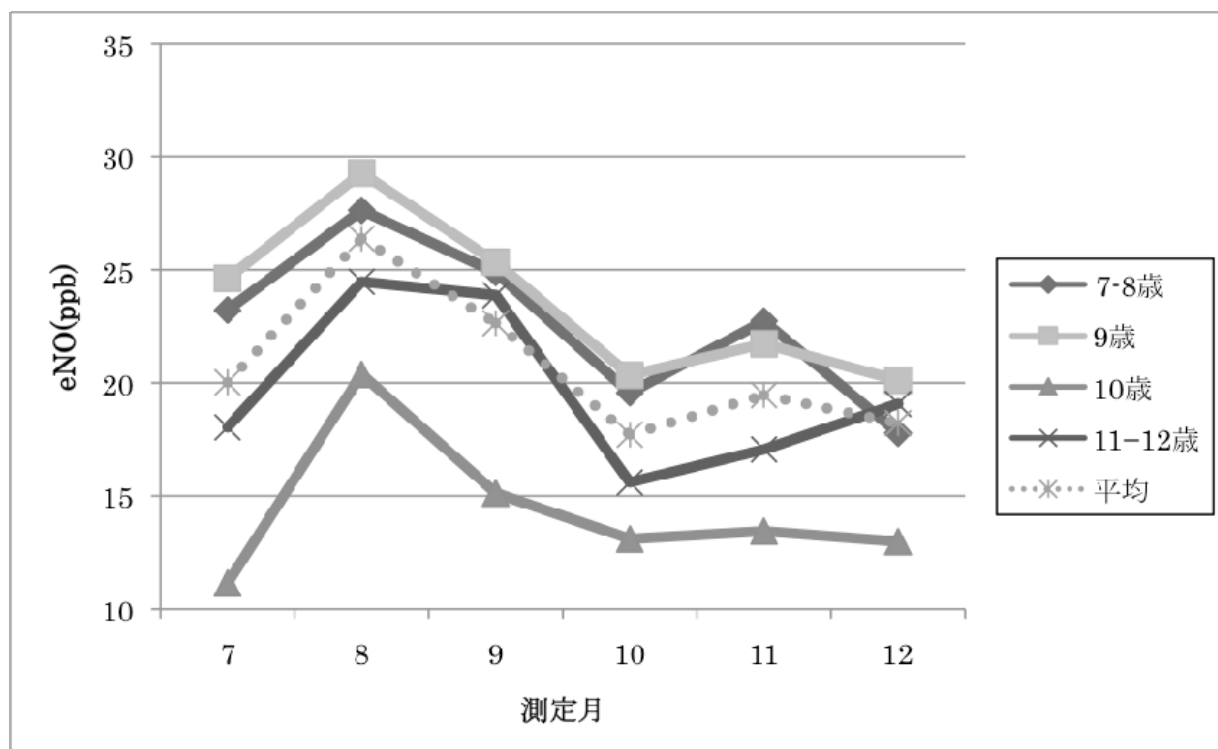


図5－1．年齢別 eNO 濃度

被験者間効果の検定

ソース		タイプ III 平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
					237.11	
切片	仮説	117273.979	1	117273.979	1	0
	誤差	2505.284	5.065	494.596		
年齢	仮説	3889.241	3	1296.414	35.585	<u>0.000</u>
	誤差	690.535	18.954	36.432		
測定月	仮説	2506.285	5	501.257	12.401	<u>0.000</u>
	誤差	1002.32	24.798	40.420		
年齢 * 測定月	仮説	498.318	15	33.221	0.204	<u>0.999</u>
	誤差	50092.387	308	162.638		

図 5 - 2. 年齢別の被験者間効果の検定

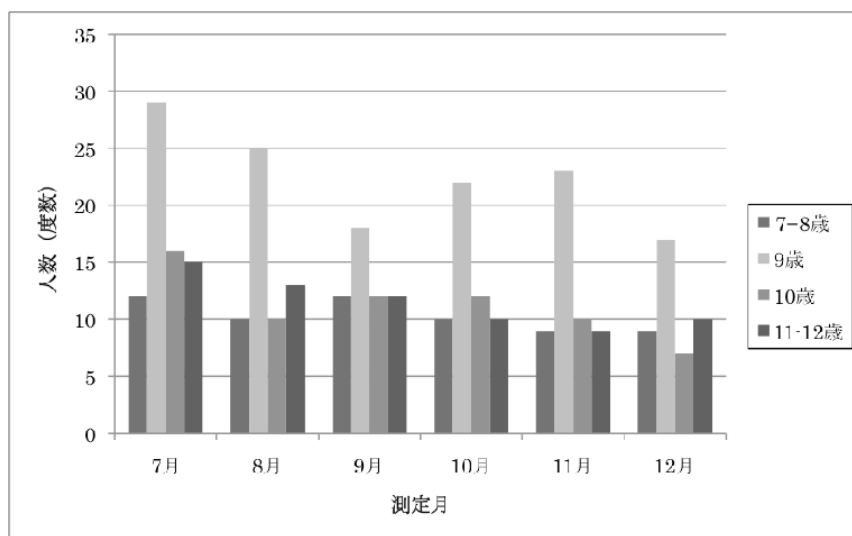


図 5 - 3. 年齢別被験者数

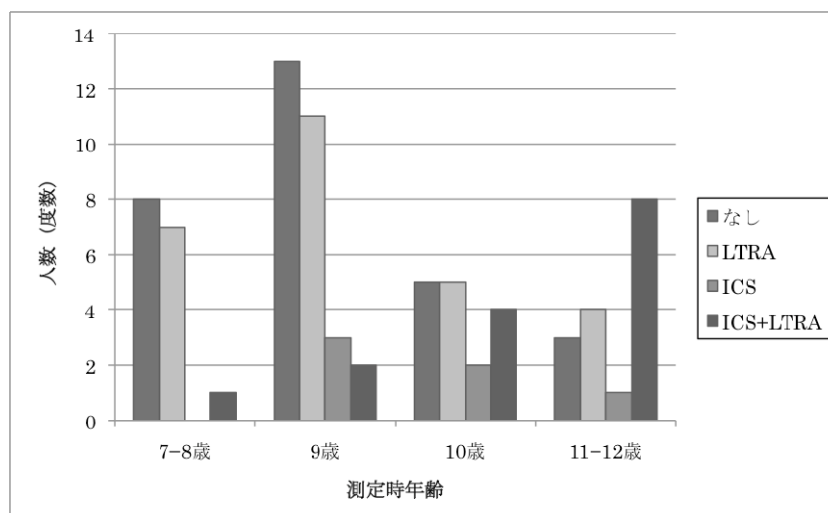


図 5 - 4. 年齢別治療法別度数

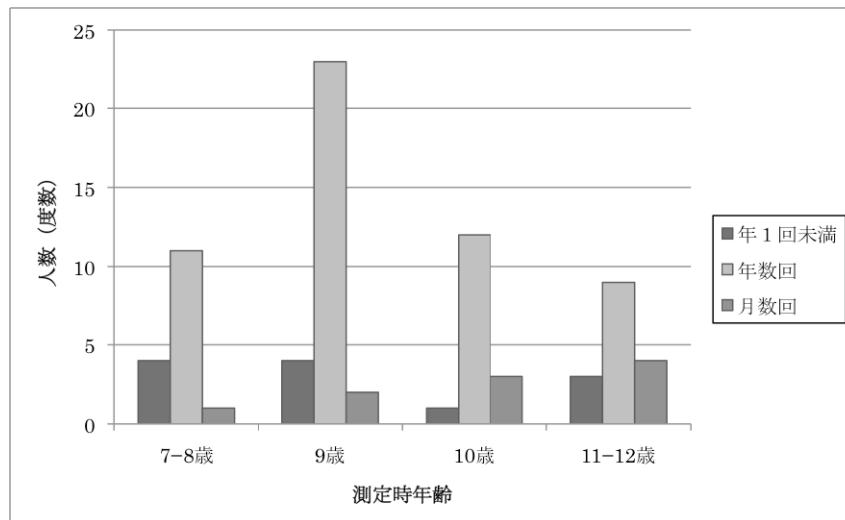


図5-5. 年齢別発作頻度別度数

5. 考察

今回の検討結果から、喘息キャンプ直後の8月には高値を示したeNOが9月、10月と低下を示し、10月以降はやや上昇する傾向を示した。一般には気管支喘息の発作のピークは10月頃であるとされることから、10月がeNOのピークを示すことが予想される。しかし、今回の結果は予想と全く反対の結果を示した。8月に高値を示した患者は治療法としてはICS+LTRA群であり、発作頻度としては月数回群であることから、いずれも重症群に含まれると考えられる。このことから、喘息キャンプの参加者、特に重症の参加者はキャンプ後、eNOが低下した可能性があり、その低下の効果は2ヵ月ほど続いた後に失われた可能性がある。このことが喘息キャンプの参加者が必要な吸入手技を再確認し、また、喘息予防のための内服治療の重要性を理解した結果であるとするならば、喘息キャンプの効用が再確認されることとなると考えられる。一方、今回の検討では喘息治療ガイドラインの重症度分類に準拠した分類による解析は、被験者が比較的少数であったため行わなかった。今後被験者を増やすことで、重症度分類に沿って解析を行い、さらに観察期間を増やすことでより精度の高いデータが得られるであろう。今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

6. 社会的貢献

近年、気管支喘息治療は新薬の開発や治療プロトコルの大きな変化により、劇的に変化している。そのため、喘息キャンプに対するニーズも変化してきている。喘息キャンプでの指導方針やカリキュラムの変更については様々な試みが行われているが、確固たる指標が存在しないため、効果の判定が主観的になりがちで、客観的な評価が行われにくいことが問題になっている。今回、呼気中の一酸化窒素濃度(eNO)を気管支喘息患者の新たな指標として評価を試み、一定の成果を得られた。このeNOを喘息キャンプの評価基準とするためには今回得られた結果をキャンプの指導方針やカリキュラムの策定の基礎資料としてフィードバックする必要がある。今後も、研究を重ねて行き、喘息キャンプ参加者のフォローアップとデータのキャンプへのフィードバックのサイクルを確立することにより、喘息キャンプを参加者にとって更に効果のある有益な場へと進化させてゆくことができると確信する。

【研究項目 2】

1－4－(2) 喘息キャンプに参加する患児の受動喫煙の影響に関する検討

1. 研究従事者（○印は研究リーダー）

○新宅治夫（大阪市立大学小児科）、新平鎮平（大阪市保健所）、中川正（大阪市保健所）、澤田好伴（大阪市保健所）、稲田浩（大阪市保健所）、藤岡弘季（大阪市保健所）

2. 平成 21 年度の研究目的

喘息キャンプに参加する患児の受動喫煙の影響を調べるため、唾液中コチニン濃度の測定を行う。家庭内での喫煙は気管支喘息の増悪因子であることが知られており、その実態を把握することで喘息キャンプにおいて、参加者に対してよりきめ細かな、かつ有効な指導を行うことが示唆される。特に、禁煙指導を行う際にも、参加者の受動喫煙の影響が具体的に判明していることで、一般的な注意を行うよりもより深く、具体的に説明できる可能性がある。また、気管支喘息の原因として、アレルギーの機序が関与しているアトピー性の喘息とアレルギーの機序が関与していない非アトピー性の喘息に分類されるが、受動喫煙は非アトピー性の喘息に関与していることが示唆されている。今回の研究では、喘息キャンプだけでなく、その後のフォローアップを行う計画であり、eNO と同時に唾液中コチニン濃度を測定することで、受動喫煙の影響を明らかにする。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

研究対象は大阪市気管支ぜん息児健康回復キャンプの事前説明会に参加した 3 年生 58 人、4 年生 38 人、5 年生 27 人、6 年生 27 人の合計 150 人（男 91 人、女 59 人）を対象に、検討を行った。そのうち、大阪市立大学小児科外来を受診した患者で研究の同意を得られた被験者について、詳しい家族内喫煙の状況、すなわち、喫煙者や一日の喫煙本数について調査した。また、唾液中コチニン濃度を測定した。測定には ELISA-kit を用いて行い、複数回測定した者についてはその最高値を選択した。

4. 平成 21 年度の研究成果

同意を得られた被験者は 64 名であった。

- i) 喘息患者における受動喫煙の影響を調査し、唾液中のコチニン濃度を測定した。家族の喫煙状況を調べると、家族に喫煙者が居る患者で唾液中コチニン濃度が高値であった（図 1－1～3）。

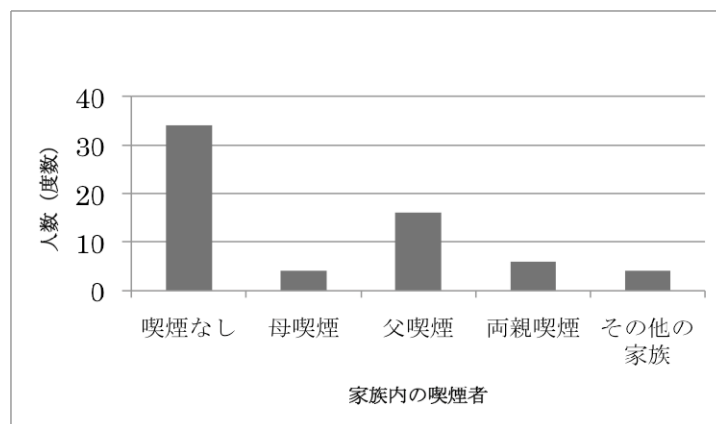


図 1－1. 家族内の喫煙者

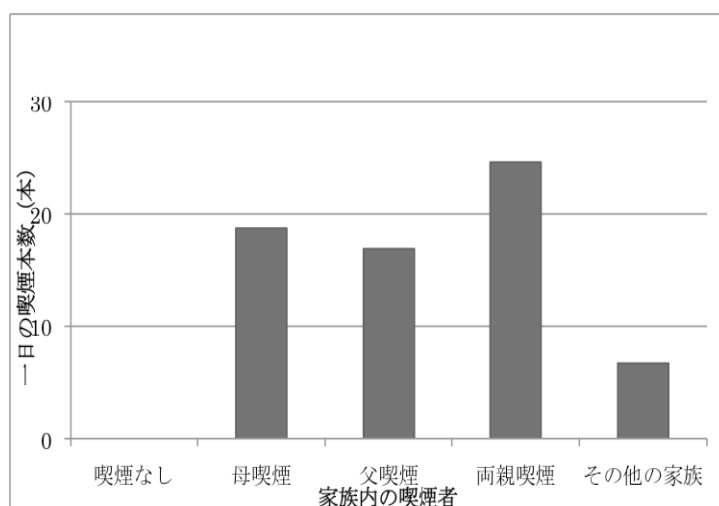


図 1 - 2 . 一日の喫煙本数

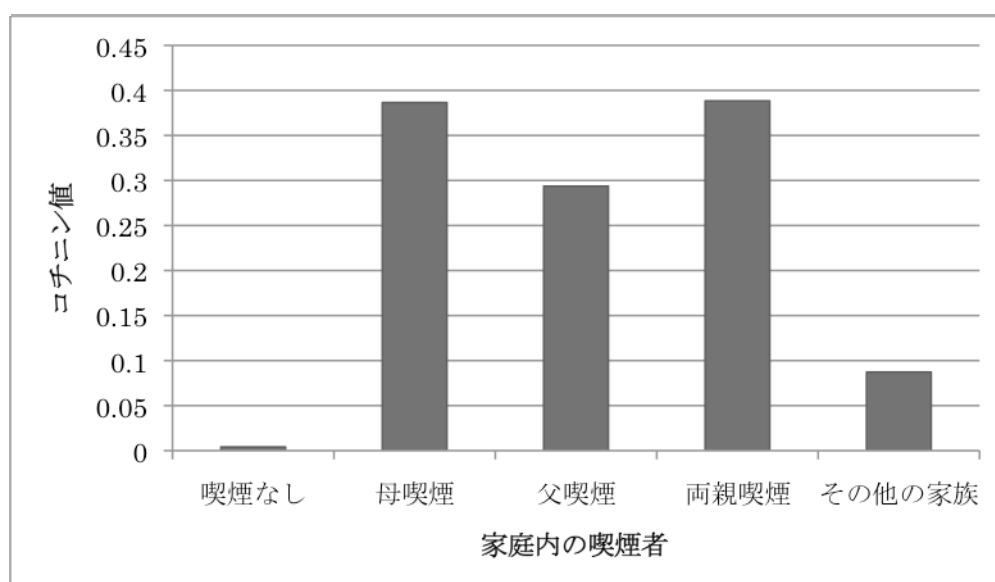


図 1 - 3 . コチニン値

- ii) アレルギーの有無と喫煙の有無について調べると、アレルギー (-) 群では喫煙 (+) 群にのみ患者が存在した (下表)。

度数				唾液中コチニン濃度			
	S(+)	S(-)			S(+)	S(-)	
A(+)	10	17	27	A(+)	0.431	0.000	0.159
A(-)	4	0	4	A(-)	0.434	-	0.434
	14	17	31		0.432	0.000	0.195

eNO 濃度			
	S(+)	S(-)	
A(+)	25.3	21.3	22.8
A(-)	12.5	-	12.5
	21.7	21.3	21.5

A(+): 血中 IgE 250 以上 (アレルギー)
A(-): 血中 IgE 250 以下 (非アレルギー)
S(+): 受動喫煙あり
S(-): 受動喫煙なし

- iii) eNO 値はアレルギー (-) 群に比べてアレルギー (+) 群で高値であった。喫煙の有無による検討ではコチニン値が変化する傾向を認めたが、FeNO に有意な変化は認めなかった (下表)。

Student's t test (Welch' s method)			
Allergy (+) vs (-)	p value	Smoking (+) vs (-)	p value
コチニン	0.149	コチニン	0.07
FeNO Ave	0.003**	FeNO Ave	0.942
FeNO Max	0.055	FeNO Max	0.933
FeNO Min	0.001**	FeNO Min	0.59

** : p<0.01

5. 考察

今回の喘息キャンプに参加した児の唾液中コチニン濃度の測定結果から、家族内喫煙の中では父親の喫煙の割合が大きいことが明らかになった。喫煙本数は父親と母親で同程度であったが、唾液中コチニン濃度では父親群は母親群より低値であった。このことから母親はより家庭内で喫煙し、父親はより家庭外で喫煙していることを示唆している。そのため、母親の喫煙に対してはより厳格な禁煙指導が必要であり、父親に関しては主な喫煙場所をよく把握して臨機応変な対応が必要であると考えられた。アレルギーと喫煙との関係においては血中 IgE 値の判明した 31 人について検討を行ったが、被験者の多くはアレルギー性の喘息 (アトピー性気管支喘息) であり、4 名だけが IgE 低値を示し、非アトピー性の気管支喘息であると考えられた。興味深いことに、非アトピー性気管支喘息患者はすべて受動喫煙による喫煙歴があり、喫煙が増悪因子であることが示唆された。また、eNO の測定では IgE が高値で

あるアトピー性気管支喘息で eNO が高く、非アトピー性気管支喘息では eNO が低値であった。このことから非アトピー性気管支喘息の評価において eNO は有効ではなく、喘息キャンプでの指導では注意しなければならないことが示唆された。

6. 社会的貢献

喫煙が気管支喘息の増悪因子であることは以前から周知のことである。特に、小児の気管支喘息発作においては家族の喫煙による受動喫煙が問題となっている。喫煙の害を取り除くためには家族に対する禁煙指導が必要であるが、喫煙行動と患者の喘息発作が直接には結びつかないことが多いため、家族にも禁煙へのモチベーションが得られにくく、禁煙指導が難航しがちである。今回測定した唾液中コチニン濃度は受動喫煙を検出するマーカーであり、家族の喫煙行動とよく相関していた。客観的な指標を用いることで家族の禁煙を促す一助になることが期待される。また、今回の検討では非アトピー性気管支喘息患者はすべて受動喫煙者であった。このことは、喘息キャンプにおける非アトピー性気管支喘息の指導法を考慮する上で非常に参考になると考えられる。

【まとめ】

今回の検討は喘息キャンプそのものではなく、キャンプ後のフォローアップに重点を置いて研究を行った。その結果、呼気中一酸化窒素濃度(eNO)は特に重症群を中心に、キャンプ直後をピークとして低下傾向にあり、数ヶ月後に再度上昇傾向を認めた。この変化は自然経過とは異なっている可能性が高く、キャンプでの介入の結果、一時的にキャンプ参加者の行動変容が誘導された可能性が示唆された。この結果から喘息キャンプの有効性が示唆された。また、唾液中コチニン濃度は受動喫煙のマーカーとして鋭敏であり、その程度を反映していることが示された。eNO や唾液中コチニン濃度の結果を喘息キャンプの運営方針にフィードバックすることで喘息キャンプにおいて参加者に対し喘息予防のために更に効果的に指導できる可能性が示唆された。

【引用文献】

1. Rodway GW, Choi J, Hoffman LA, Sethi JM.: Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. *Chron Respir Dis.* 2009;6(1):19-29.
2. Tsuburai T, Tsurikisawa N, Morita S, Hasunuma H, Kanegae H, Ishimaru Y, Fukutomi Y, Tanimoto H, Ono E, Oshikata C, Sekiya K, Otomo M, Maeda Y, Taniguchi M, Ikehara K, Akiyama K.: Relationship between exhaled nitric oxide measured by two offline methods and bronchial hyperresponsiveness in Japanese adults with asthma. *Allergol Int.* 2008;57(3):223-9.
3. Delpisheh A, Kelly Y, Rizwan S, Brabin BJ.: Salivary cotinine, doctor-diagnosed asthma and respiratory symptoms in primary schoolchildren. *Matern Child Health J.* 2008;12(2):188-93.