

## I-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・音楽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研究】

代表者：宇理須 厚雄

#### 【研究課題全体の目的、構成】

1. 平成21年度作成したぜん息キャンプ・水泳訓練教室・音楽教室（事業）用自己管理教育プログラムに次のような改良を加え自己管理能力向上への効果を検討した。①高学年キャンプの参加者の一部を対象に呼気中NOを測定、②事業後にとったアンケート項目にJapanese Pediatric Asthma Control Test (JPAC)の実施状況を追加し、③アンケート調査を2回へ増加した。
2. 喘息自己管理教育用ツールとしてのJPAC、呼気中NO測定の有用性についてフローボリューム、impulse oscillometry system (IOS)、メサコリン吸入誘発試験と比較することによって検討した。
3. 持続型ぜん息患者の呼気中NOを経時的に測定して、ぜん息長期管理における意義を検討した。
4. ぜん息における気道炎症の非侵襲的評価法として注目されている呼気凝縮液中のサイトカイン・モノカインの測定を行い、ぜん息の重症度と比較することによってその有用性を検討した。

#### 【研究項目1】

ぜん息キャンプ・水泳訓練教室・音楽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)、
- 田中 健一(藤田保健衛生大学医学部小児科大学院)
- 犬尾 千聡(藤田保健衛生大学医学部小児科学助教)
- 柘植 郁哉(藤田保健衛生大学医学部小児科学教授)
- 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)
- 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病院小児科学助教)
- 成瀬 徳彦(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病病院小児科学助教)
- 小倉 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病病院小児科学助教)

#### 2 平成22年度の研究目的

小児気管支ぜん息治療管理において環境整備、運動療法、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にはぜん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、ぜん息の知識を患者に与えるだけの教育ではなく、患児や保護者がぜん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。

我々は昨年度の報告で、過去2年間にぜん息患児に対して実施してきた名古屋市のさまざまな事業、すなわち、ぜん息教室（音楽教室と水泳教室）、および、ぜん息キャンプ（高学年、低学年、親子）でのアンケート結果をまとめ、各事業終了後にピークフローやぜん息日誌を続けている患者数が約半数しかいない事実を知った。その事実を踏まえ、昨年度は、4本目の柱である患者の教育により重きを置いた事業を行った。その結果、実施5カ月後のアンケート調査で、音楽教室では（小学1年生～小学6年生）ピークフローの実施状況は75%、ぜん息日誌の実施状況は67%と改善がみられた。水泳教室では（幼稚・保育園年中児～小学4年生）、5カ月後のピークフローの実施状況は81%、ぜん息日誌は88%と同様に改善がみられた。しかしぜん息キャンプに関しては、新型インフルエンザの流行のために実施されなかった。

昨年度作成した自己管理教育プログラムでの主要な手法であるピークフローとぜん息日誌に、今年度から新たにJPACを加えることにより、ピークフローだけでなくJPACを用いたコントロールの実施状況を調査する項目をアンケートに追加した。さらにアンケートは1回だけではなく、間隔をあけて2度調査することで自己管理の認識度を高めるブースター効果を期待した。また高学年の一部を対象にNO測定を試験的に行い、キャンプでのNO測定意義について検討を加えた。

### 3 平成22年度の研究の対象及び方法

ぜん息教室（水泳訓練教室、音楽教室）及びぜん息キャンプ（高学年、低学年、親子）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プログラムを表1に示すように実施し、その後、アンケートによる評価を試みた。

#### ① 対象

##### 1. ぜん息教室

水泳教室では、年中幼児から小学校4年学童を対象に、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行った。

音楽教室では小学校1年生～小学6年生を対象に、患者および保護者に対して行った。

##### 2. ぜん息キャンプ

高学年キャンプでは、小学校4年～小学校6年の学童を対象に患者および保護者に、低学年キャンプでは、小学校1年生～小学3年生を対象に患者および保護者に、親子キャンプでは、就学前の主に園児を対象に患者およびその保護者に対して行った。

#### ② 講習内容

ぜん息に関する知識、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、Japanese Pediatric Asthma Control Program (JPAC) の講習及び実施を行い、これらを利用した自己の管理の方法（点数化と点数の判定法）について講習した。

#### ③ アンケート

昨年度は自己管理教育プログラムで実習した主要なツールであるピークフローとぜん息日誌の実施状況を確認したが、ピークフローやぜん息日誌は毎日行う管理のためのツールであるためアンケート調査での差は少ないと考え、ぜん息日誌の実施状況を調査する代わりに、今年度から新たに加えたJPACによる自己管理と実施状況を確認することにした。そこで、図1に示す

ようにピークフローだけでなくJPACを用いたコントロールの実施状況を把握するための項目をアンケートに追加した。また表1に示したように、アンケートは1回だけではなく、間隔をあけて2度調査することでぜん息の自己管理の認識度を高めるブースター効果を期待した。

④ 呼気中NO測定

高学年キャンプに参加した10名の患者を対象にNIOX MINO<sup>®</sup>を用いて、キャンプの初日と最終日の前日に試験的に実施し、NOを測定し変化をみた。

⑤ 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、個人の識別はできない形とした。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 22 年度の研究成果

各事業での1カ月後と2カ月後のアンケート回収率とPF・JPAC実施状況を表2に示す。

① 水泳教室 (図2)

参加者35名中、それぞれ1カ月後22名 (64.7%)、2カ月後31名 (91.2%) からアンケートが回収された。水泳教室は2カ月後のPFおよびJPACの実施状況のみ確認を行った。PFは「している」と「時々、している」を合わせた実施群は31名中24名 (78%) だった。JPACの実施状況は13名 (42%) が実施していた。

② 音楽教室 (図3)

1カ月後は、PFは20名中19名 (95%)、JPACは14名 (70%) が実施と回答し、2カ月後のそれぞれの結果は18名中18名 (100%) と13名 (72%) だった。

③ 高学年キャンプ (図4)

1カ月後のPFは47名中36名 (77%)、JPACは26名 (56%) が実施と回答し、2カ月後のそれぞれの結果は49名中36名 (74%) と36名 (74%) だった。

④ 低学年キャンプ (図5)

1カ月後のPFは45名中38名 (85%)、JPACは24名 (54%) が実施と回答し、2カ月後のそれぞれの結果は41名中32名 (78%) と32名 (78%) だった。

⑤ 高学年と低学年キャンプ (図6)

1カ月後のPFは92名中74名 (81%)、JPACは50名 (54%) が実施と回答し、2カ月後のそれぞれの結果は90名中68名 (75%) と68名 (75%) だった。

⑥ 高学年キャンプで行った呼気中NO測定 (表3)

NO値と事前に行ったJPACとの相関、真の重症度との相関、治療薬との関係はいずれも見られなかった。キャンプ中に実施したNO測定値は一部の患者でキャンプ中に改善した。なお、今回は2台の測定器を準備したため1回10名の測定を30分間で実施したが支障なかった。

⑦ 親子キャンプ (図7)

キャンプ1カ月後のPF実施率を平成20年と比較した。H20年1カ月後のPF実施率は19名中5名 (26%) であったのに対し、H22年度は14名中8名 (57%) が実施と回答した。

#### ⑧ アンケート2回実施によるブースター効果の検討：(図8)

音楽教室とぜん息キャンプでアンケートを2回実施し、PFとJPACの実施率の変化を見た。音楽教室の事業前にPFを行っていた患者は20名中6名であったが、事業1カ月後20名中19名(95%)に増え、2カ月後も18名中18名(100%)と実施率の低下は見られなかった。JPACに関しても1カ月後20名中14名(70%)が2カ月後18名中13名(72%)と実施率の低下は見られなかった。キャンプにおいても、事前にPFを行っていた患者が92名中30名だったのが、事業後1カ月で74/92名(80%)に増え、2カ月後も68/90(76%)と実施率に若干の低下が見られたが大きくは低下しなかった。JPACに関しては、50/92(54%)が68/90(76%)と2カ月後に実施率の上昇がみられた。

#### ⑨ 水泳・音楽教室2カ月後のPF実施率の平成20年度1カ月後との比較(図9)

水泳教室では実施していると答えた患者が、H20年1カ月後は62%だったのが本年度事業78%に増え、音楽教室では55%だった実施率が100%に達した。

#### ⑩ 高・低学年ぜん息キャンプでの2カ月後のPF実施率のH20年1カ月後との比較(図10)

H20年に実施していると答えた患者が48%だったのに対してH22年では75%に増えた。

### 5 考察

今年度(平成22年度)、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、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。

すべての事業でのピークフローおよびJPACの実施率の結果をみると水泳教室のJPACを除き、2カ月後にはほぼ7割に達していた。キャンプでのJPACが1カ月後に比し2カ月後に増加したのはアンケートによるブースター効果だと推測された。水泳教室のJPACで成績が悪かった理由は年齢が低いという理由以外に、水泳教室ではアンケートによるブースターをかけなかったことが原因である可能性も考えられた。過去のキャンプのピークフロー実施状況との比較で、親子キャンプで半分に満たなかった実施率が6割に達していたことをはじめとして、各事業の2カ月後のアンケートからのピークフローによる自己学習実施率を比較するといずれにおいても増加がみられ、2カ月後まで効果が持続していることから自己学習効果のプログラムはうまくいっていると考えられた。今回試験的に呼気中NOをキャンプで測定した。呼気中NO測定には患者の練習が必要なのでキャンプ中にどれほど活用できるかわからず、今回は試験的に少人数に対してのみ行ったが、2台測定器を準備できたため比較的うまく時間内にこなせた。しかし、呼気中NOおよびNO変化率とJPACや治療との差には有意なものは見いだせなかった。呼気中NOをもっと多くの患者に測定すると今回とは異なった結果が出たかもしれない。しかしNIOX MINO®は高温多湿に弱い欠点を有しており、この条件での使用など克服すべき課題が残っていると思われた。

### 6 次年度に向けた課題

タイトなスケジュールのキャンプ中での呼気中NO測定の実行性と意義を検討する。

患児の保護者へぜん息キャンプ中のデータをフィードバックし、さらに、自己管理能力向上に役立たせる。

それに向けた打ち合わせを名古屋市の担当部署と検討する必要がある。

## 7 期待される成果及び活用の方向性

今回の改良版自己管理教育プログラムは有用性の向上がみられた。呼気中NOを測定することにより、非発作時にも気道炎症というぜん息の基本病態が残存しており長期管理の重要性の理解に有用と考えられた。自己管理能力向上を目的とする事業がより有益なものとなると期待された。

表1. 各事業教育プログラム講習実施日とアンケート調査内容

事業名	事前 事業中での 医師指導日	事前 医師講習 と内容	JPAC/NO測定 対象者 実施日	アンケートによる実施状況の確認				
				ピークフロー			JPAC	
				事前	1か月 後	2か月 後	1か月 後	2か月 後
ぜん息教室								
水泳教室 7/21	なし		JPAC:説明 NO測定:なし	○		○		○
音楽教室 7/22	なし		JPAC:説明 NO:実演のみ	○	○	○	○	○
キャンプ								
高学年 8/17-20	7/27 JPAC		NO測定:10名 初日と3日目	○	○	○	○	○
低学年 8/24-27	8/9 JPAC		なし	○	○	○	○	○
親子 10/30-31	なし		JPAC:説明 NO測定:なし	○	○			

質問7 現在、次のことをしていますか。1～3のうち**もっとも当てはまる番号一つ**を○で囲んでください。3の場合は、その理由も記入してください。  
※JPACは、事前説明会で医師講話の際にも記入いただいた、下の質問5にある設問に答えて、点数化し、コントロールの状態を判定するものです。

①ピークフローメータ	②JPACによるコントロール状態の把握
1. 使用している 2. 時々、使用している 3. 使用していない (理由: )	1. している 2. 時々、している 3. していない (理由: )

図1 変更を加えたアンケート質問内容

アンケート調査票の ①ピークフローの実施状況を聞く項目に、図に示すように ②JPACによるコントロール状態の把握の質問を加え、JPAC実施状況の評価も同時にを行った

表2. 事業対象者とアンケート回収率

事業	対象年齢 (歳)	参加 人数	アンケート回収率(%)	
			1か月後	2か月後
ぜん息教室				
水泳	4 - 9	35	22 (64.7)	31 (91.2)
音楽	6 - 11	26	20 (76.9)	18 (62.1)
キャンプ				
高学年	9 - 12	61	47 (77.0)	49 (80.3)
低学年	6 - 9	58	45 (77.6)	41 (70.7)
親子	3 - 6	23	14 (60.9)	

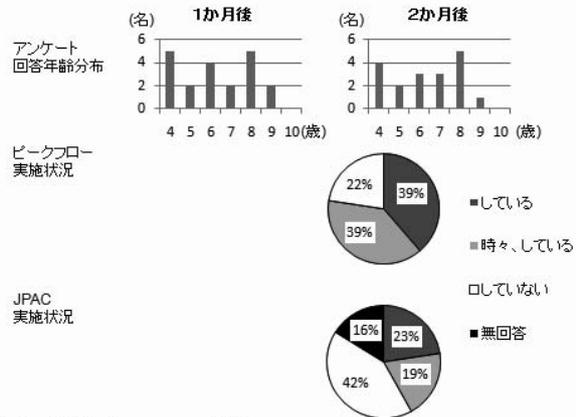


図2 水泳教室アンケート結果

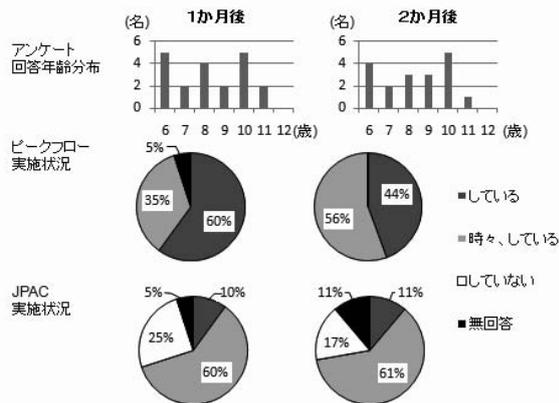


図3 音楽教室アンケート結果

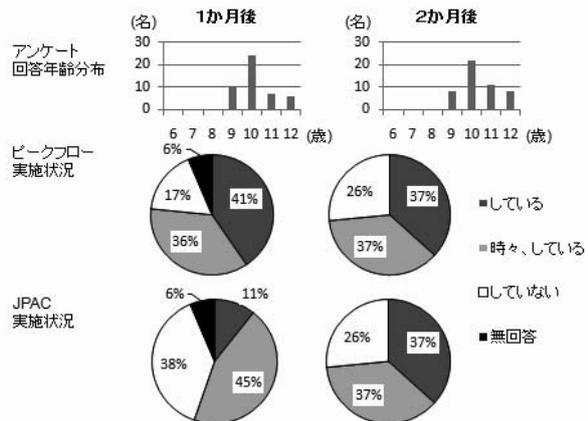


図4 高学年キャンプアンケート結果

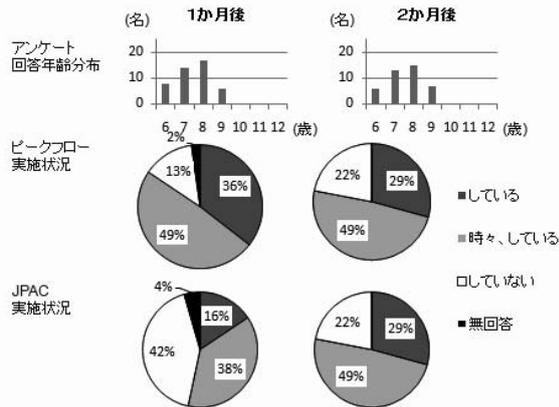


図5 低学年キャンプアンケート結果

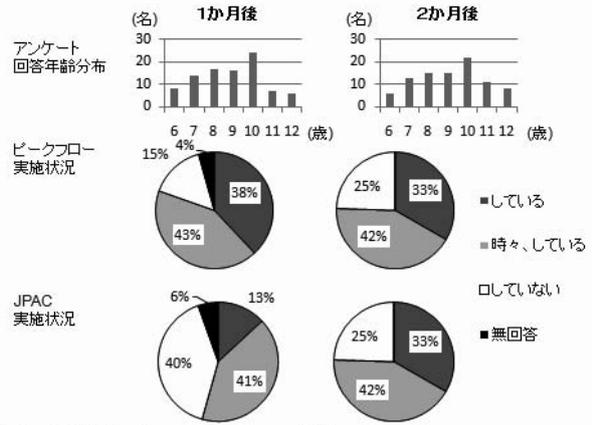


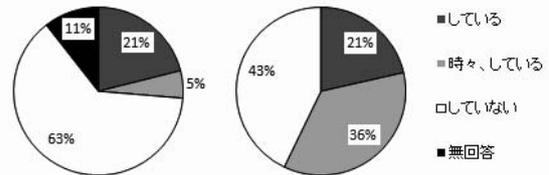
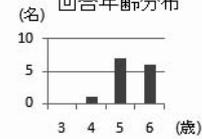
図6 高・低学年キャンプアンケート結果

表3. 高学年キャンプ中のNO測定の変化

性別	事前のJPAC	気管支喘息 発症重症度	治療薬	NO測定値(ppb)		
				初日	最終日	
女児	①	15	間欠型	LTRA	86	70
	②	15	軽症持続	LTRA	75	51
	③	12	中等症持続型	ICS (200)	47	35
	④	不明	間欠型	LTRA	27	23
	⑤	不明	間欠型	ICS (100)	11	12
	⑥	15	間欠型	LTRA, ICS (100)	28	22
男児	⑦	15	軽症持続型	ICS (50)	22	20
	⑧	9	間欠型	(-)	17	28
	⑨	15	間欠型	LTRA, ICS (200)	13	13
	⑩	15	間欠型	LTRA	18	26

LTRAロイコトリエン受容体拮抗薬、ICS吸入ステロイド(μg/日)

H22アンケート  
回答年齢分布



H20 回答者19名 H22 回答者14名

図7 親子キャンプ1か月後のアンケート結果 H20年との比較

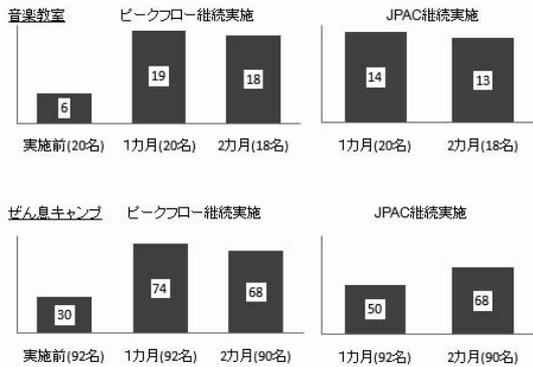


図8 実施前、実施1か月と2か月後のピークフロー・JPAC実施状況

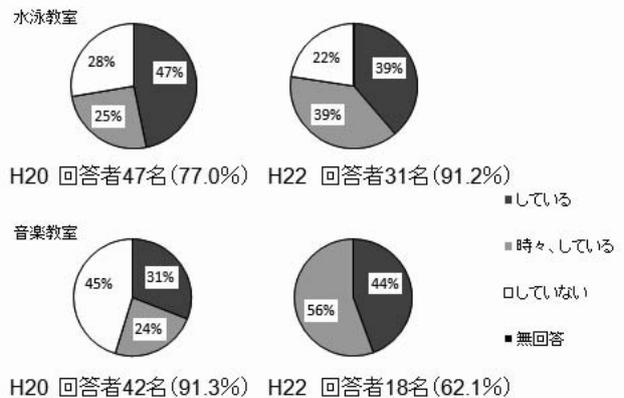
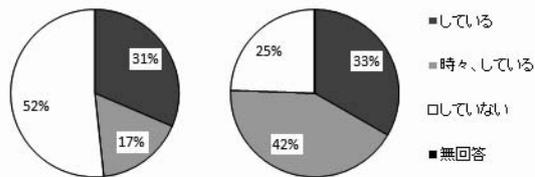


図9. ぜん息教室2か月後のピークフロー実施状況の比較

高・低学年キャンプ



H20 回答者89名(77.4%) H22 回答者90名(75.6%)

図10. ぜん息キャンプ2か月後のピークフロー実施状況の比較

## 【研究項目 2】

気管支喘息患児の自己管理教育用ツールの impulse oscillometry system(IOS)やフローボリューム用いた評価

### 1 研究従事者（○印は研究リーダー）

- 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）
- 小倉 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科学助教）

### 2 平成 22 年度の研究目的

気管支喘息は、気道の慢性アレルギー性炎症を基本的病態とする疾患である。よって、治療の基本はその重症度とコントロール状態に応じて抗炎症療法が行われている。重症度とコントロール状態を正確に判定できることは治療の精度向上につながり、患者の QOL があがると考えられる。現在、喘息日誌、Japanese Pediatric Asthma Control Program(JPAC)、ピークフロー(PEF)を用い受診時に主治医が確認しコントロール状態を評価し治療を行っている。また生理機能検査としてフローボリューム、impulse oscillometry system (IOS)、気道炎症の指標となる検査として気道過敏性検査(メサコリン気道過敏性検査)、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。

呼気中 NO は気道の好酸球性炎症と相関が認められるとされ、気管支喘息の診断、経過観察に有用との報告がなされている。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。外来受診時に測定したり、ぜん息キャンプ・水泳訓練教室でも使うことができる。

医療機関外でも使うことができる JPAC、ピークフローメーターに加えて呼気中 NO を測定することが出来れば、臨床的コントロール状態の評価や気流制限だけではなく、気道炎症の程度についても判断できることが期待される。気管支喘息の長期管理の上で呼気中 NO を測定する意義について、JPAC、メサコリン気道過敏性検査、肺機能検査、IOS、呼気凝縮液中のサイトカインと比較検討した。

### 3 平成 22 年度の研究の対象及び方法

当院受診中の気管支喘息患者 97 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、メサコリン気道過敏性検査、呼気凝縮液の採取を行った。

### 4 平成 22 年度の研究成果

#### 【JPAC と呼気中 NO、メサコリン気道過敏性検査と呼気中 NO】

JPAC と呼気中 NO を測定できたのは 97 名（男：女=59：38、年齢=12.5 歳±6 歳）（昨年度 65 名）であった。JPAC の点数と呼気中 NO は相関を認めなかった（図 1）。

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。メサコリン気道過敏性検査と呼気中 NO を同時に測定出来たのは 21 例であった。呼気中 NO と PC20 の間で有意な負の相関 ( $y = -0.0084x + 49.308$ ,  $R^2 = 0.1802$ 、相関係数 =  $-0.42$ 、 $p=0.05$ ) が認められた (図 2)。

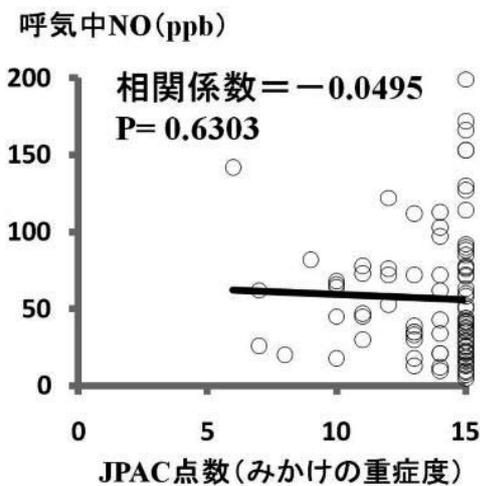


図 1 : JPAC と呼気中 NO

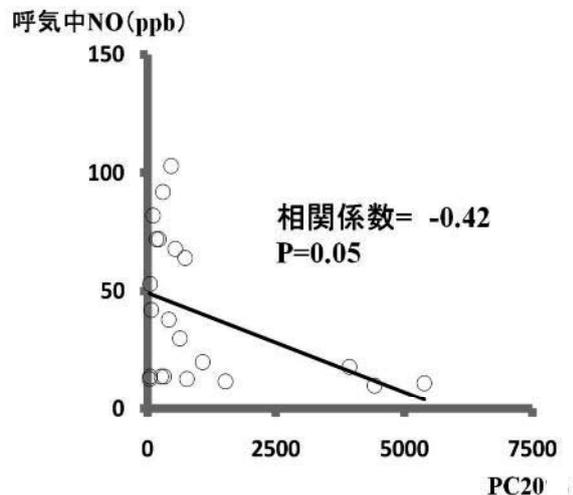


図 2 : PC20 と呼気中 NO

また JPAC15 点でも呼気中 NO が高値の症例と低値の症例があった。(図 3)  
 JPAC15 点の症例の中で、メサコリン気道過敏性検査を行えたのは 9 例であった。  
 NO20ppb 未満の症例は 20ppb 以上の症例と比較し気道過敏性が低かった。(p=0.009) (図 4)

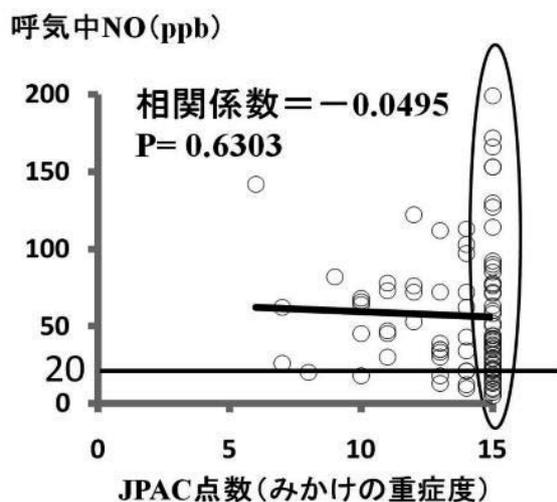


図 3 : JPAC15 点の患者のと呼気中 NO

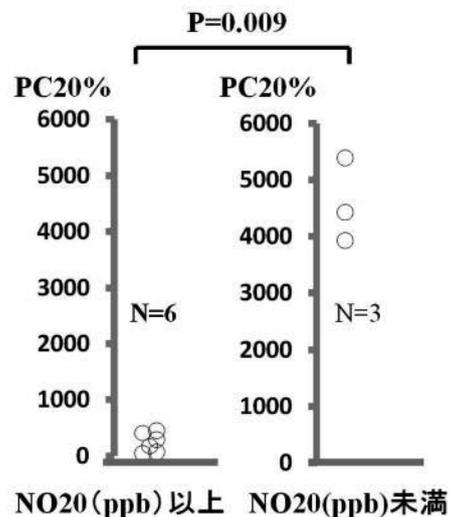


図 4 : PC20% と呼気中 NO

### 【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 59 名であった。結果は FEV と呼気中 NO ( $y = 1.369x - 87.588$ ,  $R^2 = 0.1656$ 、相関係数 =  $0.4069$   $p=0.0014$ ) (図 5)、%PEF と呼気中 NO ( $y = -1.2261x + 161.22$ ,  $R^2 = 0.0387$ 、相関係数 =  $0.5106$ 、 $p=0.0001$ ) (図 6) の間で有意な正の相関があった。V50 と呼気中 NO ( $y = 1.1851x + 3.0565$ ,  $R^2 = 0.176$ 、相関係数 =  $0.4195$ 、 $p=0.0009$ ) (図 7)、V25 と呼気中 NO ( $y = 0.9874x + 26.378$ ,  $R^2 = 0.1005$ 、相関係数 =  $0.3171$ 、 $p=0.0144$ ) (図

8) の間で有意な正の相関があった。%MMF とは有意な相関はなかった。

呼気中NO(ppb)

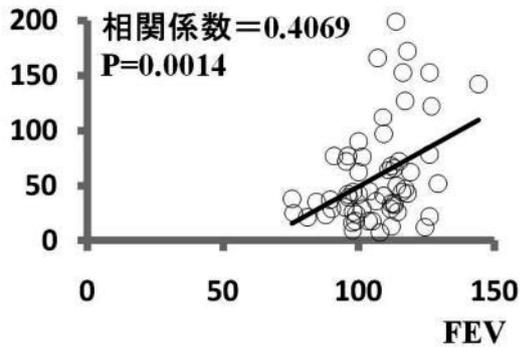


図 5 : FEV と呼気中 NO

呼気中NO(ppb)

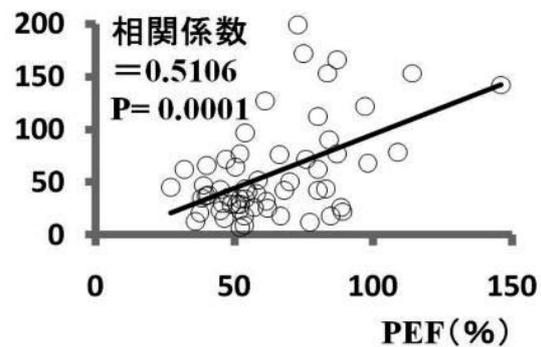


図 6 : %PEF と呼気中 NO

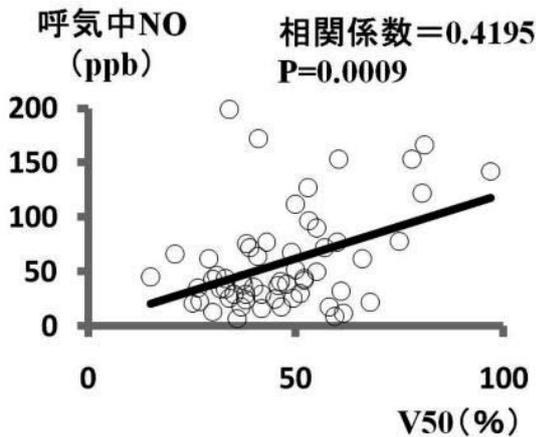


図 7 : V50% と呼気中 NO

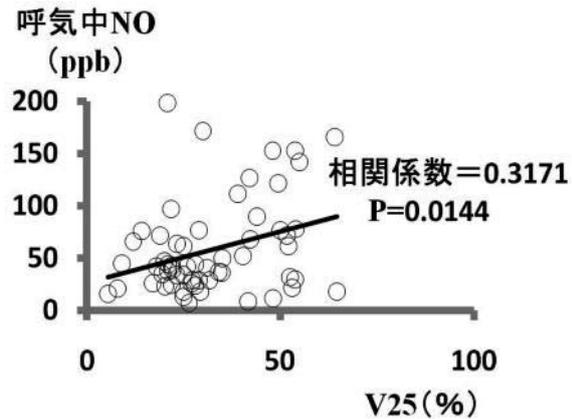


図 8 : V25% と呼気中 NO

【呼気中 NO と IOS】

呼気中 NO と IOS をともに測定できたのは 59 名であった。結果は、%R20 と呼気中 NO ( $y = 0.6439x + 5.217$ ,  $R^2 = 0.0823$ , 相関係数 = 0.2869,  $p = 0.0276$ ) (図 9) との間で有意な正の相関が認められた。また (R5-R20) % と呼気中 NO ( $y = -1.6895x + 104.81$ ,  $R^2 = 0.3011$ , 相関係数 = -0.5489,  $P = 0.00001$ ) (図 10) の間で負の有意な相関が認められた。AX と呼気中 NO ( $y = -17.635x + 80.551$ ,  $R^2 = 0.1538$ , 相関係数 = -0.3921,  $p = 0.0023$ ) (図 11)、Fres と呼気中 NO ( $y = -3.1835x + 111.73$ ,  $R^2 = 0.1544$ , 相関係数 = -0.3929,  $p = 0.0021$ ) (図 12) の間で有意な負の相関が認められた。%R5、X5 とは相関は認められなかった。

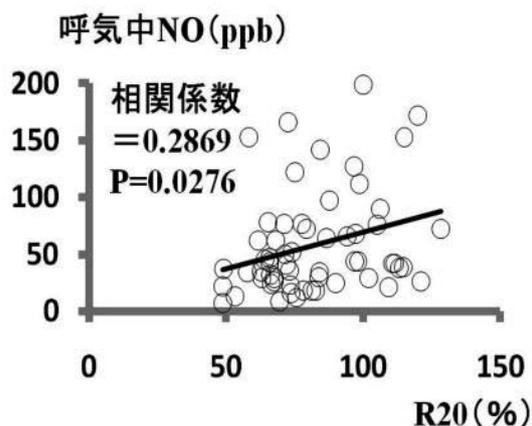


図 9 : R20%と呼気中 NO

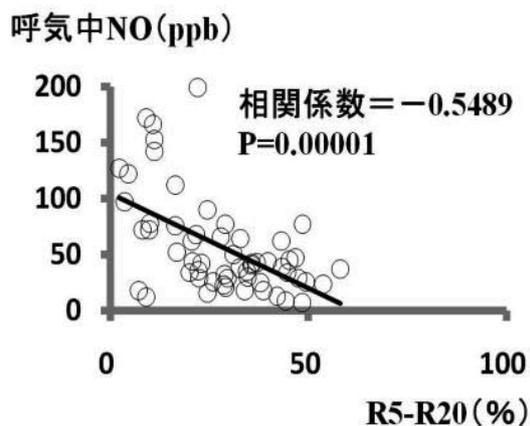


図 10 : (R5-R20) %と呼気中 NO

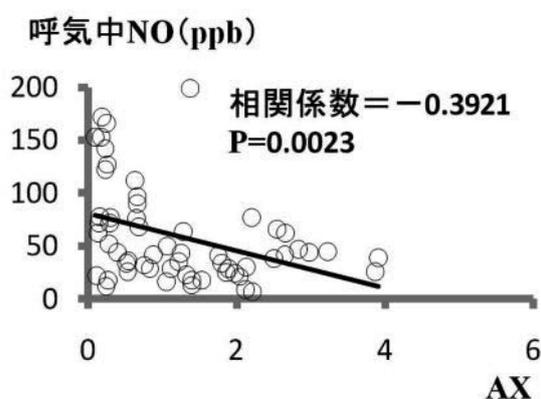


図 11 : AX と呼気中 NO

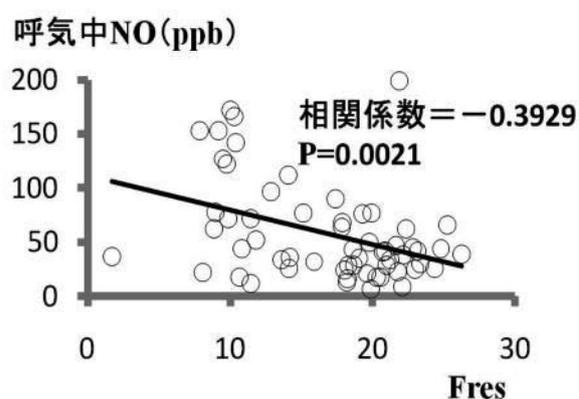


図 12 : Fres と呼気中 NO

#### 【呼気中 NO と呼気凝縮液】

呼気中NOと呼気凝縮液中のサイトカイン、ケモカインをともに測定できたのは18名であった。IL5 と呼気中 NO ( $y = -16.537x + 84.082$ ,  $R^2 = 0.1978$ , 相関係数=-0.44,  $p=0.04$ ) の間で負の有意な相関を認めた。(図 13) IL-1-beta、MIP-1-alpha、MIP-1-beta、Eotaxin、RANTES など好酸球性サイトカイン、ケモカインとは有意な相関はなかった。

#### 【 $\beta_2$ 刺激薬吸入前後の呼気中NO】

$\beta_2$ 刺激薬吸入前後で呼気中NOを測定出来たのは5例であった。5症例とも $\beta_2$ 刺激薬吸入後に呼気中NO値が上昇していた(図14)。

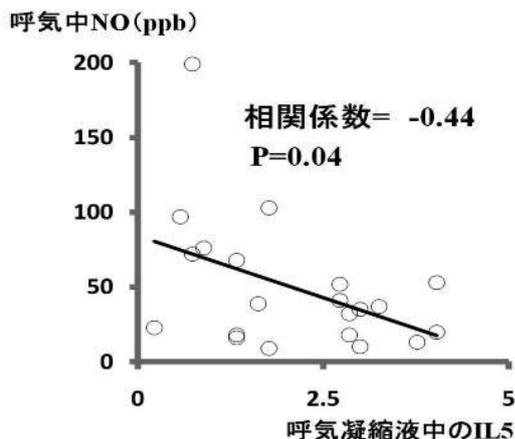


図 13 : EBC 中の IL5 と呼気中 NO

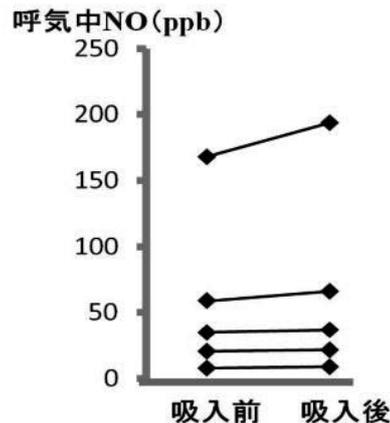


図 14 :  $\beta_2$  刺激剤吸入前後の呼気中 NO

## 5 考察

呼気中 NO はメサコリン気道過敏性検査の  $PC_{20}$  と有意な負の相関を認め、気道炎症を反映していると考えられた。また JPAC15 点の患者で呼気中 NO 値が高値の症例は、症状がないにもかかわらず気道過敏性が高い症例であると推測された。しかしながら呼気中 NO と呼気凝縮液中のサイトカインは、一定の傾向は認められなかった。肺機能検査で FEV<sub>1</sub>、%PEF で正の相関が認められたことから気流障害があると低値を示すと考えられた。また V50、V25 正の相関が認められ、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末梢気道の気流障害がある症例では、さらに呼気中 NO は低値を示すものと考えられた。 $\beta_2$  刺激薬で吸入した前後での呼気中 NO は吸入後の値が吸入前に比べ上昇したことから、気流障害が改善すると呼気中 NO は上昇する可能性が示唆された。

ぜん息の病態は気道炎症と気流障害の 2 つの面から考えるべきである。呼気中 NO は気道炎症を反映しているが、気流障害については正確に評価できないと考えられた。また気流障害がある状態での呼気中 NO は低値となるため、気流障害を改善させた上で呼気中 NO を測定する必要があるのではないかと推測された。

## 6 次年度に向けた課題

気流障害がある状態での呼気中 NO が低値となる機序を明らかにする。

## 7 期待される成果及び活用の方向性

これまでは、ぜん息キャンプ・水泳訓練教室でも喘息日誌や PF マーターによって、喘息コントロール状態や気流制限は評価できた。これらに JPAC や NIOX MINO<sup>®</sup> による呼気中 NO を加えることによって、臨床的コントロール状態や気道炎症の程度を簡便に評価でき、自己管理教育用ツールとして有用であると思われた。

### 【学会発表・論文】

1. 安藤仁志、成瀬徳彦、小松原亮、鈴木聖子、宇理須厚雄、安 在根、近藤康人、柘植郁哉, 気管支喘息における呼気中一酸化窒素 (eNO) と Impulse Oscillometry System (IOS) の関係. 第 22 回, 日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 平成 22 年 5 月 8 日 9 日.

2. 安藤仁志, 気管支喘息患者における気道炎症評価法の検討, 小児ぜんそくフォーラム, 名古屋, 平成 22 年 1 月 22 日

3. 安藤仁志、成瀬徳彦、小松原亮、鈴木聖子、近藤康人、宇理須厚雄、田中健一、犬尾千聡、柘植郁哉, 気管支喘息患者における呼気中 NO 濃度測定の意義, 第 23 回, 日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉, 平成 23 年 5 月 14 日 15 日.

### 【研究項目 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 (○印は研究リーダー)

○伊藤 浩明 (あいち小児保健医療総合センター 内科部長)

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)

安井 正宏 (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)

小林 貴江 (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 22 年度の研究目的

呼気中一酸化窒素 (exhaled nitric oxide : eNO) は気管支喘息 (以下、ぜん息) 患者における気道炎症の指標として有用とされ<sup>1)</sup>、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、持続型ぜん息患者の定期受診時に eNO を測定し、ぜん息重症度、ぜん息コントロール、治療内容、肺機能検査、鼻炎症状、薬剤アドヒアランスなどとの関連を検討する。また、同一患者における eNO やこれらの各因子の推移についても関連を検討する。

#### 3 平成 22 年度の研究の対象及び方法

対象は、当科通院中の持続型ぜん息患者で eNO 測定が可能なものとした。ぜん息患者が使用する長期管理薬については主治医の判断とし、長期管理薬の増量・減量や、薬剤の追加についても特に制限しないが、薬剤の投与量・種類の変更や追加があった場合はそれを明記した。

患者は各定期受診に NIOX MINO<sup>®</sup>により eNO を測定し、肺機能検査を実施する。また、Japanese Pediatric Asthma Control Program (以下、JPAC) によるぜん息症状、鼻症状についての問診票を作成し (図 1)、医師と確認しながら記入した。カウンター付き製剤を使用している患者については、受診ごとに薬剤アドヒアランスを確認し、eNO との関連を検討した。

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 22 年度の研究成果

平成 21 年度の当科における研究報告では、受診時の eNO と JPAC 点数の間には単純な相関を認めなかった。しかし、本年度、測定回数を増やして検討した結果、JPAC が 14 点以上のコントロール良好な例では、13 点以下と比べて eNO < 25ppb の例が有意に多いという結果が得られ、その一方で eNO が高値にも関わらずぜん息コントロールが良好な一群の存在が明らかとなった

(表、図 2)。また、eNO の変化と症状スコアの変化の間に相関する傾向が認められ (図 3)、患者個人における eNO の推移がぜん息長期管理に役立つ可能性が示唆された。

## 5 考察

eNO はぜん息症状と相関を認めるとする報告が多いが<sup>2)・4)</sup>、平成 21 年度の当科における研究報告では、受診時の eNO と JPAC 点数の間には単純な相関を認めなかった。しかし、本年度、測定回数を増やして検討した結果、JPAC が 14 点以上のコントロール良好な例では、13 点以下と比べて eNO < 25ppb の例が有意に多いという結果が得られた。一方、eNO が高値にも関わらずぜん息コントロールが良好な一群の存在が明らかとなった (表、図 2)。また、eNO の変化と症状スコアの変化との間に相関する傾向が認められ (図 3)、患者個人における eNO の推移がぜん息長期管理に役立つ可能性が示唆された。そこで、来年度の研究では、昨年度同様に長期管理中の持続型ぜん息患者の eNO を測定し、ぜん息コントロール、治療内容、肺機能検査などの因子との関連を検討することに加え、eNO 値に影響すると考えられている鼻炎症状や薬剤アドヒアランスなどとの関連についても検討する。

## 6 次年度に向けた課題

現時点では登録患者数が少ないため、今後患者数や eNO 測定回数を増やして eNO の意義解明を行う必要がある。また、十分な患者数を集めることができれば、年齢や他のアレルギー疾患の有無などにより階層化し、より詳細な検討を行うことができると考えられる。

## 7 期待される成果および活動の方向性

本研究で eNO に影響する因子との関連や各患者における eNO の推移を検討することで、eNO の喘息診療における評価とその活用方法が明らかとなることが期待される。

JPAC が 14 点以上のコントロール良好な例では、13 点以下と比べて eNO が低値な症例が有意に多く、JPAC が気道炎症を反映しているという結果が得られた。しかし、eNO が高値にも関わらずぜん息コントロールが良好な患者も存在することが明らかとなった。また、eNO の推移を検討することによって、個々のぜん息患者の長期管理に役立つ可能性が示唆された。

## 患者調査票

● 本日の FeNO \_\_\_\_\_ ppb

● JPAC (医師が確認しながら記入する)

- この1ヶ月間に、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)
- この1ヶ月間に、呼吸困難(息苦しい)のある発作がどのくらいありましたか。  
まったくなし(3) 時に出現、持続しない(2) たびたびあり、持続する(1) ほぼ毎日持続(0)
- この1ヶ月間に、ぜん息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。  
まったくない(3) 時にあるが週1回未満(2) 週1回以上、毎日ではない(1) 毎日ある(0)
- 運動したり、はしゃいだ時にせきが出たりゼーゼーして、困ることがありますか。  
まったくない(3) 軽くあるが困らない(2) たびたびあり困る(1) いつもあり困っている(0)
- この1ヶ月間に、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。  
まったくない(3) 1週間に1回以下(2) 1週間に数回、毎日ではない(1) 毎日使用(0)

合計 \_\_\_\_\_ 点

● 本日の鼻症状スコア

	0: 症状なし	1: 軽い	2: やや重い	3: 重い	4: 非常に重い
鼻みず	<input type="checkbox"/>				
くしゃみ	<input type="checkbox"/>				
鼻づまり	<input type="checkbox"/>				
鼻のかゆみ	<input type="checkbox"/>				

● 喘息長期管理薬の変更・追加

なし  あり

変更・追加の内容を具体的に記載

( )

● 薬剤アドヒアランス

ICSを吸入できた回数 (例 45/56回) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 回 持参したディスクスの残 \_\_\_\_\_ 回

※ ディスカスでなければ回答不要

持参忘れの場合は、ここにチェック

## 図1 問診表

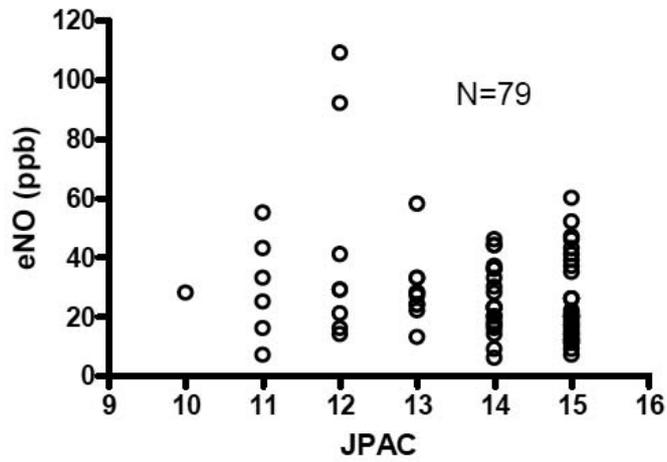


図2 JPAC点数とeNO

JPAC $\geq$ 14点の例では、eNO<25ppbの例が有意に多かった。

表 喘息コントロールとeNO値

		eNO (ppb)	
		<25	$\geq$ 25
JPAC	$\geq$ 14	33	21
	$\leq$ 13	9	16

P=0.038 ( $\chi^2$ 乗検定)

JPAC $\geq$ 14点の例では、eNO<25ppbの例が有意に多かった。



### 3 平成 22 年度の研究対象及び方法

昨年度、小児から効率的に呼気凝縮液を採取する方法を確立したので、本年度はさらに症例数を増やして、呼気凝縮液中のサイトカイン・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 10名(男7名女3名,平均年齢 16歳7ヵ月)、咳ぜん息の患者10名(男5名 女5名,平均年齢 8歳4ヵ月) 気管支ぜん息の患者63名(男45名女18名,平均年齢 13歳5ヵ月)、その他の咳嗽患者3名(男2名女1名,平均年齢 13歳0ヵ月)とした。

対象に20分~30分自然呼吸を行ってもらい、呼気凝縮液はEcoScreen ( Jaeger 社)により回収した。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。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、ぜん息を重症度により群別し、非アレルギー対照を加えて、順序付けの独立サンプルによるJonkheere-Terpstra検定で検討した。

(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 22 年度の研究成果

呼気凝縮液中のサイトカイン・ケモカインの検討では、測定した33種中30種において、測定サンプルの30%以上が測定限界以上の値を示し、今回の測定系が、呼気凝縮液中のこれら30種のサイトカイン・モノカインの測定に十分な感度を有していることが示された。一方、NGF、PDGFBB、TGF- $\beta$ では、10%以下のサンプルでのみ、測定限界以上の値を示すにとどまり、呼気凝縮液の解析は困難であると考えられた。(検出率、表1-1, 2)

喘息と非アレルギー対照のみに限定して、喘息の真の重症度を加味して、順序付けの独立サンプルによるJonkheere-Terpstra検定で検討すると、IL-1 $\beta$ 、FGF-basic( basic fibroblast growth factor: bFGF)、MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3)、RANTES (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) で有意な変化が認められた。いずれも重症化により低下する傾向であった(図1、表1-1, 2)。また、有意差を得るまでには至らなかったが、IL-5、IL-Ra、G-CSF、IL-7は、喘息の重症度により増加する傾向が見られた(図2)。

### 5 考察

ぜん息患者の気道炎症の評価における、非侵襲的に採取が可能な呼気凝縮液中のサイトカイン・ケモカイン測定の有用性を検討する目的で、アレルギー疾患のない対照 10名、咳ぜん息の患者10名、気管支ぜん息の患者63名、その他の咳嗽患者3名より、呼気凝縮液を採取して分析した。

10倍濃縮した呼気凝縮液を検討すると、測定した33種中30種において、測定サンプルの30%以上が測定限界以上の値を示しており、今回の測定系が、呼気凝縮液中のこれら30種のサイトカイン・モノカインの測定に十分な感度を有していると考えられた。

ぜん息患者を真の重症度により群分けし、非アレルギー対照を加えてJonkheere-Terpstra検定を用いて順序を加味した群間比較を行うと、IL-1 $\beta$ 、FGF-basic、RANTESで有意な変化が認められた。いずれも重症化により低下する傾向であった。IL-1 $\beta$ 、MCP-3は炎症、RANTESは好酸球

性炎症、FGF-basicは創傷治癒をそれぞれ反映すると考えられ、喘息の真の重症度が増すに従い低下する結果は、意味づけが難しいが、真の重症度が高い群では、より強力な抗炎症療法が行われていることを反映しているのかもしれない。今後、見かけの重症度との関連を検討する必要があると考えられる。

統計学的な有意差は得られなかったが、IL-5、IL-Ra、G-CSF、IL-7は、喘息の重症群で高い傾向が見られた。IL-5はアレルギー性炎症にかかわる好酸球の増殖因子であり、喘息患者のアレルギー性気道炎症を反映している可能性がある。IL-Ra、G-CSF、IL-7 の意味づけは難しいが、真に重症群で高いのなら、喘息の病態形成に関わる可能性があり、さらに解析を進める必要があると考えられた。

## 6 次年度に向けた課題

次年度はさらに症例数を増やすとともに、結果の再現性に関しても検討する必要がある。さらに、EBC と他のパラメーターとの比較をすることによって、EBC の意義を明らかにしていく。

## 7 期待される成果及び活用の方向性

小児において気道の炎症のモニタリングツールとして何が優れているかは、いまだ十分には解明されていない。本研究は、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サイトカイン・モノカインのモニタリングツールとしての有用性を検討するものであり、確立すれば極めて有用なモニタリングツールとなると期待される。

### 【学会発表・論文】

1. 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、田中健一、湯川牧子、犬尾千聡、近藤康人、柘植郁哉、当科で経験した小児慢性咳嗽の原因疾患の検討、第60回、日本アレルギー学会秋季学術大会、学術大会、東京、平成22年年11月25日-27日。
2. 宇理須厚雄、小児の長引く咳-咳喘息を中心として-、第20回、湯田上カンファレンス喘息アレルギー研究会、三条、平成23年年2月5日。
3. 小松原亮、小児のカプサイシン吸入テスト、第3回小児気道アレルギーフォーラム、福岡、平成23年5月21日。

	検出率 (%)	非アレルギー (n=9)	咳喘息 (n=7)	咳喘息+感染 (n=3)	喘息					その他 (n=3)	有意差
					間欠型 (n=8)	軽症持続型 (n=20)	中等症持続型 (n=17)	重症持続型 (n=14)	再重症持続型 (n=4)		
IFN-g	49.3	1.6±2.3	5.7±13.2	3.3±5.7	1.1±1.7	3.6±4.8	2.4±5.5	3.4±2.6	2.7±2.1	5.4±1.9	ns
IL-1a	75.3	1.8±2.4	10.4±14.0	4.0±6.0	4.2±4.4	2.9±4.6	1.4±3.0	0.7±1.0	1.9±1.4	1.8±2.6	ns
IL-1b	89	1.1±1.0	14.1±24.0	5.3±8.7	3.9±5.9	2.8±5.5	1.8±5.2	0.3±0.4	0.6±0.6	0.9±1.2	p=0.007
IL-1ra	82.2	23.6±27.9	19.5±17.5	20.2±20.4	22.5±34.9	37.9±52.8	23.5±29.5	68.3±100.7	36.5±32.1	76.0±45.3	ns
IL-2	39.7	0.1±0.1	0.1±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.2	0.0±0.0	ns
IL-4	83.6	0.7±1.3	2.1±1.6	2.8±4.1	1.4±1.4	0.8±1.4	1.0±2.0	0.3±0.2	0.9±1.5	0.3±0.2	ns
IL-5	98.6	1.3±1.1	0.8±0.5	1.6±2.1	1.0±1.0	1.3±1.3	1.1±1.2	1.6±1.4	1.3±0.9	2.0±0.3	ns
IL-6	21.9	0.1±0.2	0.8±1.9	1.7±3.0	4.2±9.9	4.1±11.7	1.4±4.1	3.1±11.7	5.9±11.9	0.0±0.0	ns
IL-7	80.8	1.4±2.1	2.1±2.4	2.4±1.7	0.6±0.9	1.5±1.8	1.1±1.7	1.2±1.0	1.5±0.9	1.5±0.7	ns
IL-8	79.5	0.4±0.9	0.3±0.4	0.8±0.6	0.3±0.4	0.6±0.8	0.3±0.5	0.2±0.2	0.3±0.5	0.4±0.4	ns
IL-10	89	0.2±0.2	3.6±4.8	0.7±0.8	0.5±0.6	0.3±0.3	0.4±0.8	0.3±0.2	0.4±0.5	0.3±0.1	ns
IL-12	82.2	0.2±0.1	0.4±0.5	0.6±0.8	0.3±0.2	0.3±0.5	0.5±0.8	0.2±0.2	0.5±0.7	0.3±0.2	ns
IL-12	79.5	1.3±1.1	4.4±6.5	0.9±0.9	1.5±1.5	1.4±1.6	1.0±1.3	1.5±1.3	1.6±2.1	2.4±2.0	ns
IL-13	97.3	3.5±6.2	11.3±7.7	8.1±11.6	7.7±9.6	3.8±6.6	3.9±7.7	1.4±0.4	6.3±9.8	1.2±0.2	ns
IL-15	37	3.0±6.5	56.4±23.5	40.6±19.4	37.2±4.8	9.7±6.9	21.1±0.8	1.9±9.5	18.9±0.0	0.0±29.8	ns
IL-17	72.6	0.1±0.2	1.0±1.3	0.9±1.3	0.3±0.3	0.4±0.5	0.5±1.0	0.2±0.2	0.1±0.1	0.3±0.2	ns
IL-17F	68.5	0.1±0.2	4.5±4.4	1.0±1.6	1.5±2.5	0.7±1.2	0.4±0.8	0.4±0.4	0.7±1.2	0.4±0.3	ns

各群におけるサイトカイン・ケモカイン測定値の平均±標準偏差を示した (単位 pg/ml)。

表 1-2 呼気凝縮液中のサイトカイン・ケモカインのまとめ (2)

	検出率 (%)	非アレルギー (n=9)	咳喘息 (n=7)	咳喘息+感染 (n=3)	喘息					その他 (n=3)	有意差
					間欠型 (n=8)	軽症持続型 (n=20)	中等症持続型 (n=17)	重症持続型 (n=14)	再重症持続型 (n=4)		
ENA78	79.5	11.7±18.3	19.6±36.2	5.1±3.2	21.3±34.9	10.9±14.5	8.9±18.8	5.6±4.9	15.0±21.1	5.4±3.7	ns
Eotaxin	76.7	1.7±2.1	36.0±28.5	35.5±57.8	17.3±29.2	8.1±20.5	10.3±26.7	2.1±2.1	13.7±24.6	1.4±0.1	ns
FGF-basic	50.7	1.5±3.6	5.5±9.9	1.5±2.5	0.5±1.2	3.5±5.1	3.3±7.7	2.6±2.5	1.9±2.4	1.2±2.5	p=0.022
G-CSF	84.9	20.0±17.6	15.6±10.4	19.5±17.2	23.7±24.7	18.1±21.7	19.7±19.8	25.1±22.8	28.1±21.1	36.8±19.9	ns
GM-CSF	52.1	0.6±0.8	1.2±1.6	0.5±0.6	1.0±1.9	0.8±1.3	0.7±1.4	0.3±0.5	0.2±0.3	0.1±0.0	ns
GRP-a	71.2	4.0±8.8	15.3±15.1	13.3±20.0	7.1±14.6	3.9±5.0	4.7±12.2	1.8±1.8	6.8±10.7	1.8±0.4	ns
IP10	58.9	11.5±23.2	24.4±28.4	23.3±34.4	14.2±23.3	9.3±18.1	9.4±24.4	2.0±2.2	16.7±28.9	2.9±1.9	ns
MCP-1	60.3	0.7±0.7	2.0±2.4	0.7±0.6	1.0±1.2	0.6±0.7	1.0±1.8	0.6±0.7	0.4±0.5	0.3±0.3	ns
MCP-3	57.5	0.2±0.5	12.2±11.9	1.0±1.7	3.4±8.7	2.2±5.8	2.7±6.6	0.8±0.8	1.4±1.1	1.8±0.5	p=0.045
MIG	56.2	1.4±1.9	342.4±430.7	74.5±129.0	67.8±124.1	15.8±33.9	23.2±64.0	1.5±2.6	47.0±93.4	0.5±0.6	ns
MIP-1a	50.7	3.9±8.8	11.6±9.2	8.3±12.7	2.5±6.3	1.6±5.3	3.3±8.0	0.6±1.3	6.0±12.0	0.1±0.1	ns
MIP-1b	60.3	6.2±14.2	9.0±11.8	4.9±7.9	4.6±12.3	2.4±6.1	0.4±0.6	0.8±1.0	9.7±18.7	0.3±0.5	ns
NGF	6.8	0.0±0.0	0.0±0.0	3.5±6.0	0.3±0.8	0.5±0.9	0.0±0.0	0.3±1.0	0.0±0.0	4.1±3.2	ns
PDGFBB	2.7	0.0±0.0	0.0±0.0	0.7±1.2	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.4	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	ns
RANTES	45.2	0.1±0.2	1.2±1.2	0.5±0.8	0.8±1.3	0.3±0.7	0.3±0.7	0.1±0.1	0.6±1.3	0.0±0.0	p=0.026
TGF-b	4.1	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.2	0.0±0.0	0.0±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0	ns
TNF-a	75.3	0.7±0.8	1.2±1.8	0.9±0.2	0.7±0.9	0.5±0.7	0.6±0.9	0.4±0.4	0.8±1.2	0.2±0.1	ns
TNF-b	58.9	0.3±0.4	0.1±0.1	0.2±0.3	0.3±0.3	0.2±0.6	0.4±1.0	0.3±0.5	0.0±0.0	0.0±0.0	ns
VEGF	64.4	0.8±1.0	2.2±3.2	1.6±1.2	1.0±1.8	1.5±1.6	1.1±2.7	0.9±0.7	0.5±0.7	1.2±0.9	ns

各群におけるサイトカイン・ケモカイン測定値の平均±標準偏差を示した (単位 pg/ml)。

図 1 喘息重症度と EBC 中のサイトカイン・ケモカインの比較

(1) 重症群ほど低下する傾向を示すサイトカイン・ケモカイン

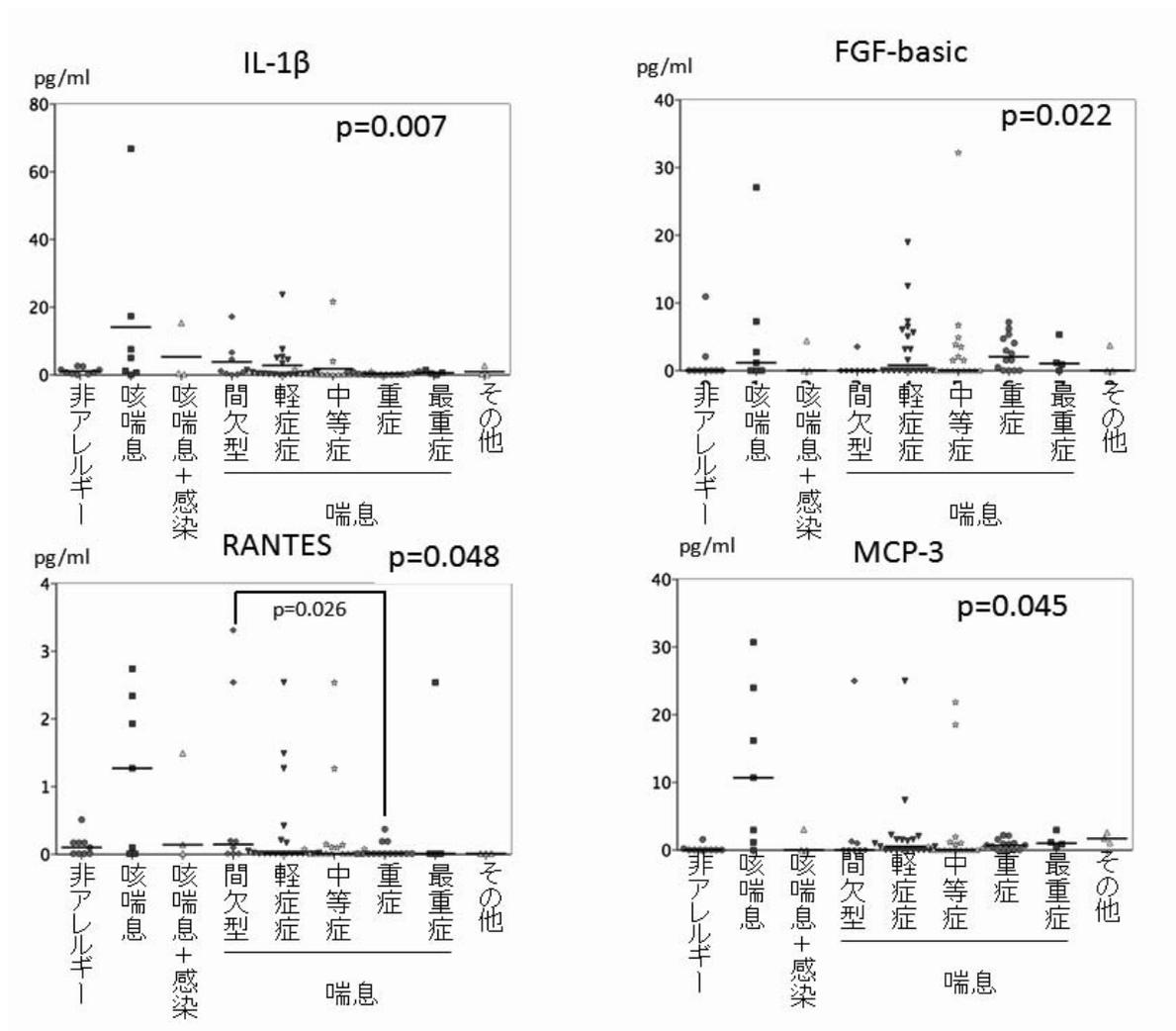


図2 喘息重症度と EBC 中のサイトカイン・ケモカインの比較  
 (2) 重症群ほど増加する傾向を示すサイトカイン・ケモカイン

