

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・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調査研究】

研究代表者：宇理須 厚雄

【第8期環境保健調査研究課題の概要・目的】

ぜん息キャンプ、水泳訓練教室、音楽教室（事業）はぜん息患者のぜん息自己管理能力を向上させる教育の場として期待される。Japan Pediatric Asthma Control (JPAC)、ピークフローモニタリング(PF)、NIOX MINO[®]による呼気中 NO（呼気中 NO）測定は携帯性に優れており、上記事業現場でも使用が可能である。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ので、これらを組み合わせることによって有用性も期待される。JPAC、PF、呼気中 NO の自己管理教育用ツールとしての意義を明らかにし、これらを取り入れた事業用の自己管理教育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) は小児でも実施可能であるが、いまだ、その臨床的意義は不明な点が多い。これら非侵襲的評価法の臨床的意義を明らかにする。

さらに、ぜん息キャンプ、水泳訓練教室、音楽教室などで用いる JPAC や呼気中 NO と気道過敏性、フローボリューム、呼気凝縮液中(EBC)の LTE4、サイトカイン、モノカインや impulse oscillometry system (IOS) と比較検討することによって、JPAC や呼気中 NO の事業現場での使用上の有用性や注意点を明らかにする。

1 研究従事者（○印は研究リーダー）

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

○近藤 康人（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 准教授）

宇理須 厚雄（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 教授）

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院小児科 助教）

田中 健一（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 助教）

2) 気管支ぜん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

○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）

田中 健一（藤田徳円衛生大学医学部小児科 助教）

犬尾 千聡（藤田保健衛生大学医学部小児科 助教）

中島 陽一（藤田保健衛生大学医学部小児科 講師）

柘植 郁哉（藤田保健衛生大学医学部小児科 教授）

近藤 康人（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 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）
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 助教）

3) ぜん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

○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）
羽根田 泰宏（あいち小児保健医療総合センター 救急科医長）
前田 徹（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）

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

○柘植 郁哉（藤田保健衛生大学医学部小児科学 教授）
近藤 康人（藤田保健衛生大学坂文種病院小児科学 准教授）
安藤 仁志（藤田保健衛生大学坂文種病院小児科学 講師）
鈴木 聖子（藤田保健衛生大学坂文種病院小児科学 助教）
成瀬 徳彦（藤田保健衛生大学坂文種病院小児科学 助教）

2 平成23年度の研究目的

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

ぜん息キャンプ、水泳訓練教室、音楽教室（事業）はぜん息患者のぜん息自己管理能力を向上させる教育の場として期待される。これら事業で使用可能なJPAC、PF、呼気中 NO の自己管理教育用ツールとしての意義を明らかにし、これらを取り入れた事業用の自己管理教育プログラムを平成 21 年度—平成 22 年度で検討してきた。本年度では事業での利用法の注意点を検討した。

2) 気管支ぜん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

ぜん息コントロール状態の評価には、気道炎症だけではなく、気流制限や臨床的コントロール状態の評価も重要である。JPAC、PF、呼気中 NO は携帯可能であり、事業現場でも使用できる。これらツールの有用性を平成 21 年度—平成 22 年度で検討してきた。本年度は、B2 刺激薬吸入に対する反応性を気流障害（フローボリューム、IOS）の変化で評価し、同時に、気道炎症のバイオマーカーである呼気中 NO の変化を検討することによって、呼気中 NO の評価における注意点を明らかにした。

3) ぜん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。

持続型ぜん息患者の定期受診時に呼気中 NO 値を測定し、ぜん息コントロール状態、治療内容、肺機能検査、鼻炎症状などと呼気中 NO 値との関連を検討した。また、同一患者における呼気中 NO 値やこれらの各因子の推移についても関連を検討することを目的とした。

4) 呼気凝縮液(EBC)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

小児においては、EBC 中サイトカイン・モノカインの気道炎症の指標としての有用性は、いまだ十分には解明されていない。本年度では、EBC 中のサイトカイン・モノカインの測定を行い、ぜん息の重症度や気道過敏性と比較することによってその有用性を検討した。

3 平成23年度の研究対象及び方法

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

平成22年度、平成23年度に名古屋市が実施したぜん息教室（水泳訓練教室、音楽教室）およびぜん息キャンプ（高学年、低学年、親子）の事業を通して、ぜん息の自己管理指導に関する講習プログラムを表1に示すように計画し、その後アンケートによる評価を試みた。

対象：

水泳教室：年中幼児～小学校4年学童の保護者

音楽教室：小学校1年生～小学6年生の患者および保護者。

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、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。

講習内容：

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の講習および実施を行い、これらを利用した自己の管理の方法（ピークフローの測定値の評価方法、JPACの点数の付け方と点数の判定法）について講習した。

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手法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、ピークフローもぜん息日誌も毎日行う管理のための手技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、平成22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効果を期待した。

高学年キャンプ中におけるNO測定：

2年間のぜん息キャンプに参加した児童から無作為に33名（2010年度が10名、2012年度が23名）を選出し、キャンプ初日と最終日(3日目)にNIOX MINO*を用いて呼気中NOを測定した。

2) 気管支ぜん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。

対象

当院受診中の気管支ぜん息患者13名（表2）を対象とした。

方法

B2 刺激薬（サルブタモールあるいはプロカテロール）0.3ml 吸入前と直後で次に示す項目の検査を行った。

呼気中 NO 測定（NIOX MINO* ;Aerocrine 社製）

フローボリューム；FEV、%PEF、V50、V25

IOS(マスタースクリーン IOS-J；Jaeger)；R5、R20、R5-R20

3) ぜん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

対象は、当科通院中の呼気中 NO 測定が可能な持続型ぜん息患者で、平成 22 年 12 月から平成 23 年 4 月に登録を行った。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かった。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*により呼気中 NO を測定し、肺機能検査を実施した。また、JPAC によるぜん息症状および、鼻炎症状に関する問診票（図 2）について医師と確認しながら記入した。鼻症状は鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻のかゆみの 4 項目について、それぞれ 0（症状なし）、1（軽い）、2（やや重い）、3（重い）、4（非常に重い）の 5 段階で患者本人が評価した。

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

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 ヶ月）、咳ぜん息の患者 10 名（男 5 名、女 5 名、平均年齢 8 歳 4 ヶ月）、気管支ぜん息の患者 63 名（男 45 名、女 18 名、平均年齢 13 歳 5 ヶ月）、その他の咳嗽患者 3 名（男 2 名、女 1 名、平均年齢 13 歳 0 ヶ月）とした。12 例については、同時にメサコリン吸入を用いた気道過敏性試験を行い検討した。

EBC は対象に 20 分～30 分自然呼吸を行ってもらい、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)を用い、Bio-Plex サスペンションアレイシステムによって測定した。

4 平成 23 年度の研究成果

1)自己管理プログラムの教育に関する研究

高学年キャンプで行った呼気中 NO 測定：

2 年間で無作為に選出された 23 名（表 3、表 4）は、男児が 11 名、女児が 12 名であった。JPAC とぜん息キャンプ初日の呼気中 NO 濃度値との相関を検討した結果を図 6 に示す。キャンプ 1 か月前の JPAC 点数と呼気中 NO 濃度値の間に相関はなかった。

次にぜん息キャンプが呼気中 NO 濃度値に及ぼす影響を検討するため、全対象者のキャンプ初日と 3 日目の呼気中 NO 値の変動を検討したが有意差を認めなかった（図 3 $p=0.2492$ ）が、呼気中 NO 濃度値が低値($NO>25ppb$)の対象者を除外して検討を行ったところ有意な低下がみられた。さらに、長期管理の違いによる影響をみるため、呼気中 NO 値が高い患者を対象に、治療をしていない群、治療群、そして治療群を治療に吸入ステロイドが含まれる群と LTRA だけの群に分けて検定を行った。ぜん息キャンプ前 1 か月の治療を行っていない群 ($n=4$)、治療を行っている群 ($n=11$)、治療に ICS を使用している群 ($n=5$)、LTRA のみで治療している群 ($n=6$) の 4 群に分けて検討を行ったところ、治療をおこなっている群に関しては、短期間のぜん息キャンプで呼

気中 NO 濃度値が低下する傾向があった ($p=0.067$)。

アンケート 2 回実施による効果の検討：(図 4、図 5、図 6、図 7)

平成 22 年度、平成 23 年度で音楽教室とぜん息キャンプで前述のピークフローと JPAC の意識づけさせるアンケートを 2 回実施し、それによるそれぞれのピークフロー・JPAC の実施率の変化を見た。

平成 22 年は音楽教室の事業前にピークフローを行っていた患者は 20 名中 6 名であったのが、事業 1 か月後 20 名中 19 名 (95%) に増え、2 か月後も 18 名中 18 名 (100%) と実施率の低下と実施率の低下は見られなかった。平成 23 年では事業前のピークフロー実施率が前年度の 30% から 44% と上昇していた。また 1 か月後 (89%) と 2 か月後 (84%) の実施率は高率でほぼ差はなかった。JPAC では 1 か月後 55% 2 か月後 60% と実施率の上昇がみられた。

キャンプにおいても、平成 22 年、事前にピークフローを行っていた患者が 92 名中 30 名だったのが、実施後 1 か月で 74/92 名 (80%) に増え、2 か月後も 68/90 (76%) と実施率に差はなかった。JPAC に関しては、50/92 (54%) が 68/90 (76%) と 2 か月後に実施率の上昇がみられた。平成 23 年では事業前のピークフロー実施率が前年度の 32% から 35% と上昇していた。ピークフローと JPAC 実施率はそれぞれ 1 か月後 (68% と 46%) と 2 か月後 (79% と 47%) で平成 22 年度に比し低い実施率であったが、2 か月後に実施率の上昇がみられた。

平成 22 年度から、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実施率の結果をみると平成 20 年度と比較して実施率が増えていた。JPAC に関しても 5 割くらいの実施率が得られていて、これらは 2 か月後でも持続していた。これらの効果はアンケートによるブースター効果と思われた。これらの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。

また高学年を対象にキャンプ中に呼気中 NO を測定した。呼気中 NO 値が高い群でキャンプ中に有意に呼気中 NO 値が下がった。このことからぜん息キャンプが気道炎症のマーカーである呼気 NO 減少に良い効果を及ぼすことが示唆された。

これは、キャンプ中の教育による抗ぜん息薬のアドヒアランス向上や吸入スキルの上達によるものと推測された。これを機に、アドヒアランス改善や吸入スキル向上の重要性を理解し実践するように指導するチャンスとなった。ぜん息キャンプは実地指導だけではなく、その効果の実体験を通してぜん息治療のアドヒアランス向上ならびに自己管理の重要性を学習する絶好の場といえる。

2) 気管支ぜん息患者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

B2 刺激薬吸入前の呼気中 NO 値と、吸入前後のフローボリュームや IOS 測定値の変化との関係

我々は、平成 22 年度の研究結果から、呼気中 NO 値は、気流制限があると低値となることを示した。このことから、気流制限を解除した状態での呼気中 NO 濃度値がより正確な気道炎症を示す可能性を推測した。今回我々は、B2 刺激薬吸入前の呼気中 NO 濃度が高値の場合は、吸入後の呼気中 NO 値上昇が大きい (図 8)、B2 刺激薬に対する気管支拡張反応が小さいこと (図

9) を示した。この現象は、末梢気道で明らかであった(図 10)。つまり、呼気中 NO 値が高値である気道のアレルギー性炎症が強い患者では、その測定値は、実際の値より低値になっている可能性を示した。

真の気道炎症を評価するためには末梢気道まで十分拡張させた状態での呼気中 NO 濃度の測定が望まれるが、実際どのような処置が最適であるか今後の検討課題である。

3) ぜん息長期管理における呼気中 NO 濃度に関する研究

呼気中 NO 値は平成 21 年度同様に受診時の呼気中 NO 値と JPAC 点数の間には単純な相関を認めなかった。また、平成 21 年度の報告後に症例を追加して検討した結果では、JPAC が 14 点以上のコントロール良好な例では、13 点以下と比べて呼気中 NO<25ppb の例が有意に多いという結果が得られたが、今回の検討ではそのような関係は認められなかった。しかし、呼気中 NO 値が大きく改善(低下)している場合、低下していない例と比較して JPAC 点数が有意に改善しており、同一患者において呼気中 NO 値の推移をモニタリングすることは有用であると考えられた。

平成 21 年度の検討では、呼気中 NO 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り、今回の検討においても同様の結果が得られた。ぜん息における気道炎症以外にも、呼気中 NO 値に影響を及ぼす因子としてアレルギー性鼻炎、薬剤アドヒアランスなどが報告されている。本研究では、定期受診時に鼻炎症状スコアを問診して呼気中 NO 値への関与を検討したが、ぜん息コントロール良好例に絞っても鼻炎の状態と呼気中 NO 値の間には関連性を認めなかった。また、今回の検討では薬剤の増減と呼気中 NO 値の間に相関する傾向を認めており、投与されている薬剤やそのアドヒアランスが呼気中 NO 値に大きく影響すると考えられる。しかし、薬剤アドヒアランスについて確認できた例はわずかであり、薬剤アドヒアランスが呼気中 NO 値についてどの程度影響するかについては更なる検討が必要である。

本研究では、呼気中 NO 値の推移を検討することで気道炎症のみならず、ぜん息コントロール状態の変化、末梢気道を中心とした肺機能の変化、治療効果などについて評価できることが示唆された。水泳教室や音楽教室など、複数回開催される患者・保護者向けのぜん息教室事業において毎回呼気中 NO 測定を行ってその推移を検討することが可能となれば、ぜん息の状態について評価してフィードバックすることができるため非常に有用であると考えられる。また、ぜん息キャンプにおいても現状の評価として呼気中 NO 値を利用可能であるだけでなく、薬剤アドヒアランスや吸入手技の見直し等により短期間でも呼気中 NO 値が改善することも期待される。

4) 呼気凝縮液(EBC)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

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 EBC 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。

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 Jonkhoeer-Terpstra 検定を用いて順序を加味した群間比較を行うと、IL-18、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-18、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、ぜん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

がおこなわれていることを反映しているのかもしれない。

統計学的な有意差は得られなかったが、IL-5、IL-1Ra、G-CSF、IL-7 は、ぜん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、ぜん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 の意味づけは現状では不明であるが、ぜん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る。

EBC 中サイトカイン・モノカインと気道過敏性との関連では、EBC 中 GM-CSF と気道過敏性に有意の相関が認められた(図 11)。GM-CSF は、好酸球の分化、生存の維持、活性化に関与するばかりではなく、気管支周囲への遊走を促すとされており、気管支での好酸球性炎症を惹起して気道過敏性を亢進させている可能性があると考えられる。

表1 各事業における講習内容およびアンケート調査の計画

事業名	事前講習会	事業日程	NO測定	ピークフローおよびJPAC実施に関するアンケート調査
ぜん息教室				
音楽	-	7月21日	実演のみ	実施前、1カ月後、2カ月後
水泳	-	8月1日		
小学生キャンプ				
高学年	7月22日	8/16-19	1部参加者を対象に キャンプ中に2回実施	実施前、1カ月後、2カ月後
低学年	7月27日	8/23-26	-	
親子キャンプ	-	9/3,9/4	なし	実施前、1カ月後、2カ月後

質問7 現在、次のことをしていますか。1～3のうち<u>もっとも当てはまる番号一つ</u>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行った

表 2 対象患者プロフィール

No	age	sex	FeNO		AR	severity	treatment
			before	after			
1	9	M	27	25	no	severe	SFC,LTRA
2	13	M	61	68	no	mild	LTRA
3	15	M	44	48	no	moderate	SFC
4	8	M	9	12	no	mild	FP,LTRA
5	8	M	60	69	no	mild	theophylline,LTRA
6	11	M	32	31	no	moderate	BDP
7	13	M	45	47	no	mild	LTRA
8	6	M	29	21	no	mild	LTRA
9	17	M	168	194		moderate	ICS
10	9	M	8	9			
11	13	M	21	22	(-)	moderate	(-)
12	10	F	35	37			
13	9	M	59	66		moderate	ICS

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	☐	☐	☐	☐	☐
くしゃみ	☐	☐	☐	☐	☐
鼻づまり	☐	☐	☐	☐	☐
鼻のかゆみ	☐	☐	☐	☐	☐

● 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 2 問診表

表3 キャンプ中にNO測定した男子11名の背景

		NO		JPAC (7/22)	PEF		PEF (最良)	臨床的重症度 (基準)	治療薬				合併症
		初日	1日目		1日目	1日目朝			TRA	ICS	経口ステロイド薬	テオフィリン	
1	M	18	23	14	330	310	330	間欠型					AD, AR
2	M	14	11	15	360	360	360	軽症持続型		○			
3	M	11	7	14	290	320	330	間欠型					
4	M	61	45	15	320	370	320	間欠型					AD
5	M	36	38	12	280	270	320	軽症持続型	○	○		○	
6	M	52	58	10	380	360	380	※	○				AR
7	M	70	59	15	270	230	300	間欠型	○				
8	M	27	25	13	315	280	320	間欠型					AR
9	M	35	39	10	310	280	310	間欠型	○	○	○		花粉症
10	M	8	9	15	230	230	270	間欠型					AR
11	M	39	36	14	270	260	270	軽症持続型	○				AD

※空欄:記載なし

表4 キャンプ中にNO測定した女子12名の背景

	NO		JPAC (7/22)	PEF		PEF (最良)	臨床の重症度 (基準)	治療薬			合併症	
	初日	1日目		1日目	1日目朝			TRA	ICS	ICS+LABA		
12	F	12	11	13	300	350	370	間欠型	○			
13	F	81	47	11	320	310	330	軽症持続型	○		○	
14	F	14	21	15	340	310	380	間欠型				AR, AD
15	F	23	13	15	350	340	350	間欠型	○	○		
16	F	15	22	15	320	※	350	間欠型				
17	F	6	5	15	200	200	200	中等症持続		○		花粉症
18	F	33	33	14	230	210	260	間欠型				AR, AD
19	F	7	7	15	420	410	368	軽症持続型	○	○		
20	F	17	14	※	320	370	370	間欠型	○	○		AR
21	F	6	5	12	280	280	280	間欠型		○		
22	F	12	17	15	310	280	330	中等症持続型	○	○		
23	F	39	40	13	260	250	256	間欠型	○			

※空欄:記載なし

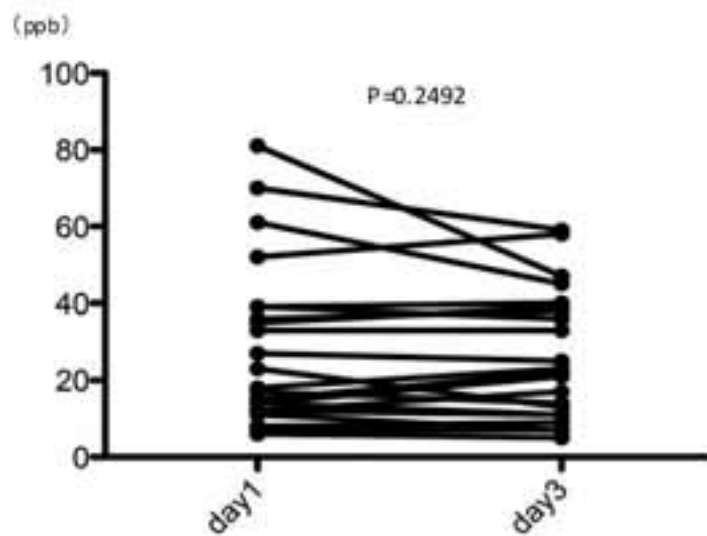


図3 キャンプ中に測定した呼気中NO値の変動

水泳教室

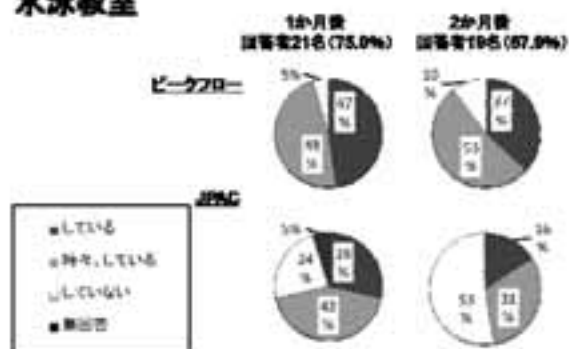


図4 水泳教室1か月と2か月後のピークフローとJFAC実施状況の比較

音楽教室

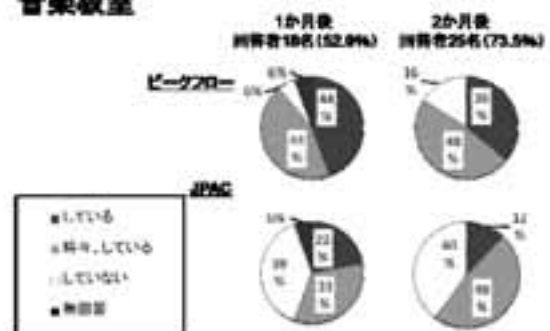


図5 音楽教室1か月と2か月後のピークフローとJFAC実施状況の比較

高・低学年キャンプ

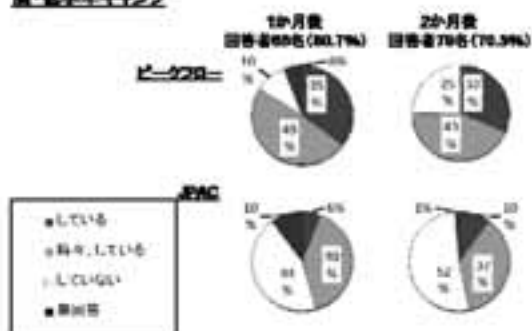


図6 高・低学年キャンプ1か月と2か月後のピークフローとJFAC実施状況の比較

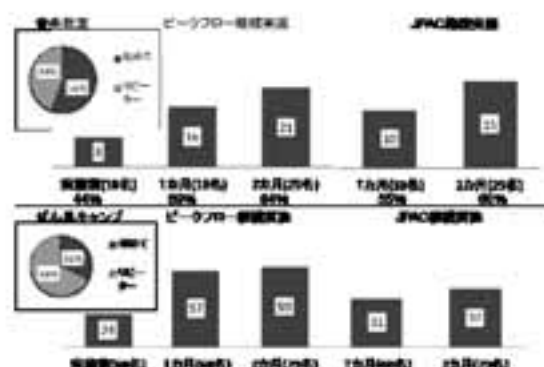


図7 実施前、実施1か月と2か月後のピークフロー・JFAC実施状況

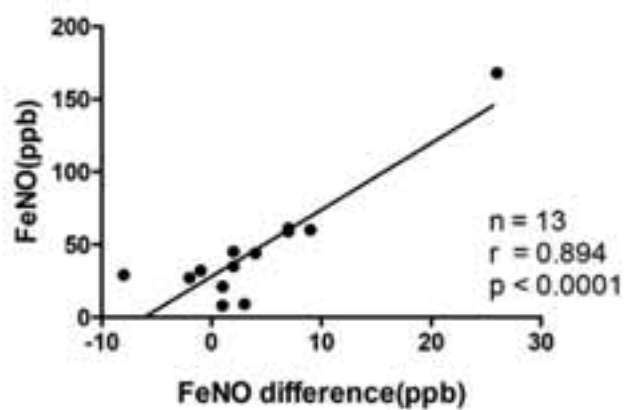


図8 FeNOの差と吸入前のFeNO

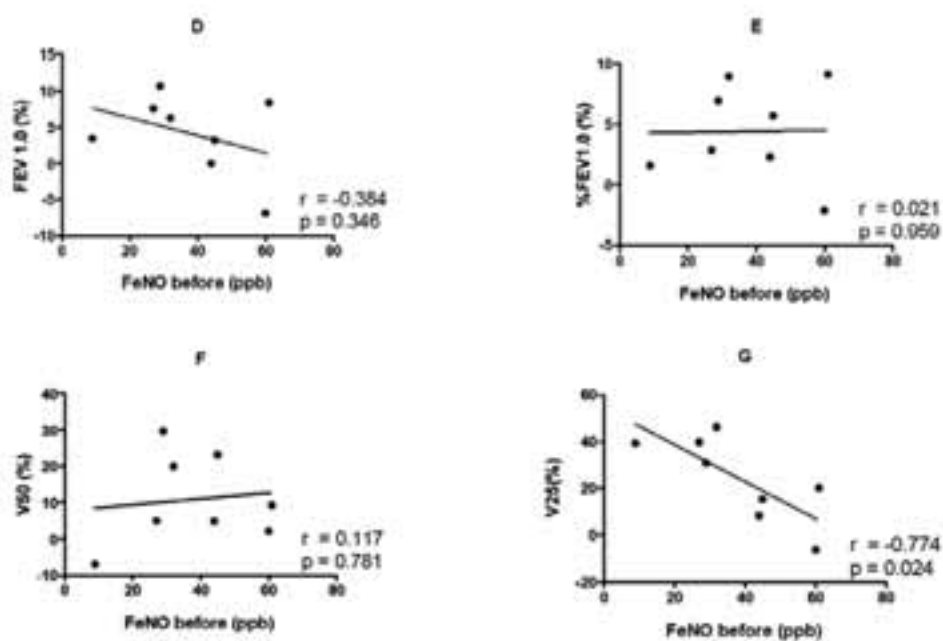


図9 β 2吸入前のFeNOと β 2吸入に対するフローボリューム反応性

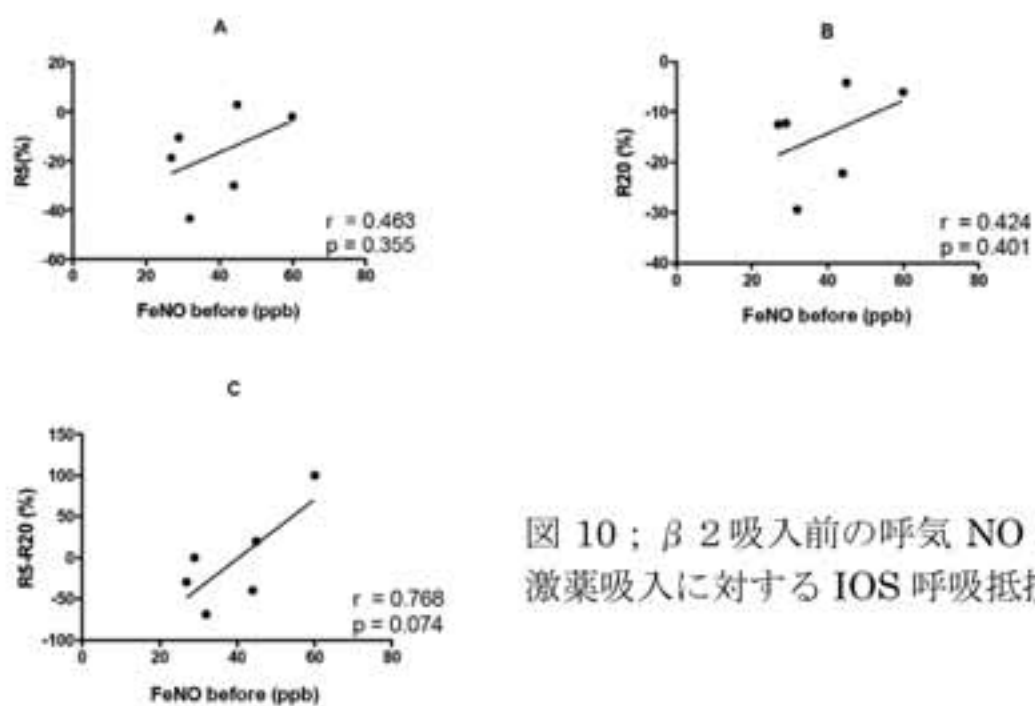


図 10； β 2 吸入前の呼気 NO 値と β 2 刺激薬吸入に対する IOS 呼吸抵抗の反応性

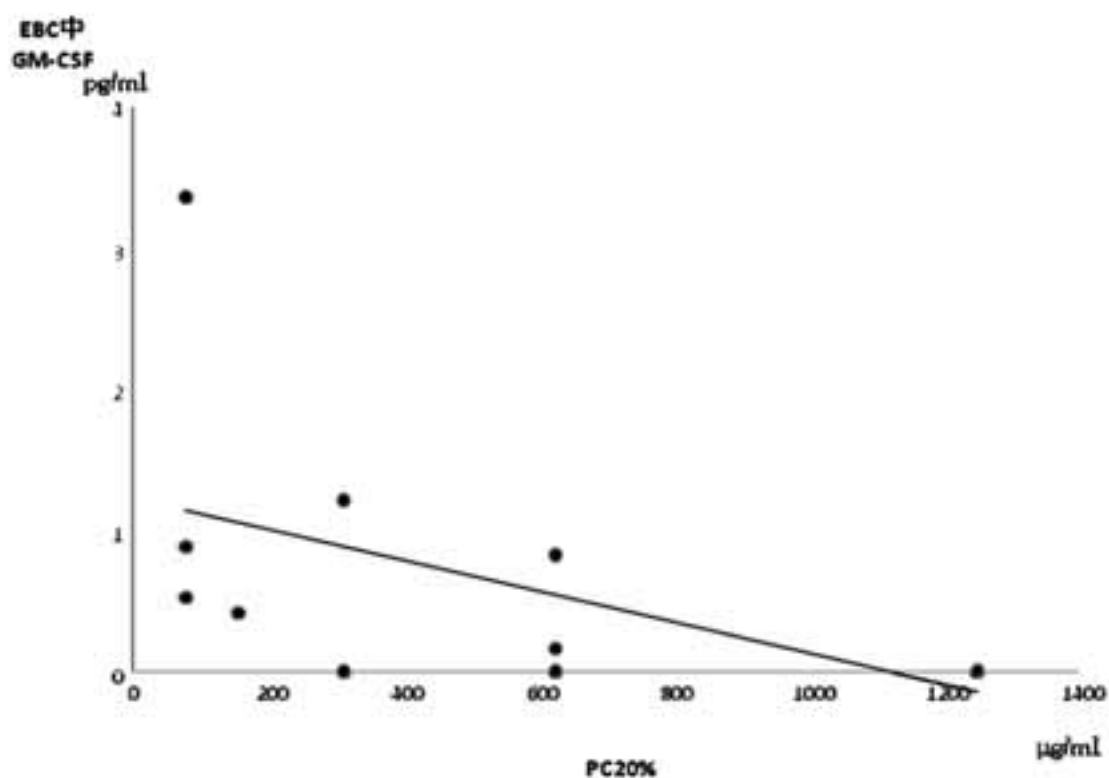


図 11 気道過敏性と EBC 中 GM-CSF との相関

第8期環境保健調査研究の総括

(1) 第8期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【平成21年度】

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

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、ぜん息患者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。

2) 気管支ぜん息患者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

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、携帯性がありぜん息キャンプ・水泳訓練教室・音楽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) ぜん息長期管理における呼気中 NO 濃度に関する研究

呼気中 NO 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呼気中 NO 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。

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者気道炎症の評価

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。

【平成22年度】

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

事業用自己管理教育プログラムのツールとしてピークフロー（PF）、JPAC、呼気中 NO 測定を行った。また、PF だけではなく JPAC の実施状況もアンケートで調査した。さらにアンケート調査回数を1回から2回へ増やし、自己管理のアドヒアランス向上に対するブースター効果を検討した。

高学年キャンプに参加した10名の患者を対象に NIOX MINO を用いて、キャンプの初日と最終日の前日に呼気中 NO を測定した。

2) 気管支ぜん息患者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

医療機関外でも使うことができるポータブルなJPAC、PFに加えてNIOX MINOで呼気中NO測定を測定することが出来れば、臨床的コントロール状態や気流制限だけではなく、気道炎症の程度についても、ぜん息キャンプ・水泳訓練教室、音楽教室などの事業でも評価できる。気管支喘息を長期管理するうえで呼気中NOの測定意義について、JPAC、メサコリン吸入誘発試験、肺機能検査、IOSと比較検討した。

当院受診中のぜん息患者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、メサコリン吸入誘発試験を行った。

3) ぜん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

持続型喘息患者の定期受診時に呼気中NOを測定し、喘息重症度、喘息コントロール、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、同一患者における呼気中NOやこれらの各因子の推移についても関連を検討する。

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

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(Procarta Cytokine Assay Kit (Procarta 社))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。

【平成23年度】

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

ぜん息キャンプ、水泳訓練教室、音楽教室(事業)はぜん息患者のぜん息自己管理能力を向上させる教育の場として期待される。これら事業で使用可能なJPAC、PF、呼気中NOの自己管理教育用ツールとしての意義を明らかにする。

2) 気管支ぜん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

ぜん息コントロール状態の評価には、気道炎症だけではなく、気流制限や臨床的コントロール状態の評価も重要である。本年度は、B2刺激薬吸入に対する反応性を気流障害(フローボリューム、IOS)の変化で評価し、同時に、気道炎症のバイオマーカーである呼気中NOの変化を検討することによって、呼気中NOの評価における注意点を明らかにする。

3) ぜん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

持続型ぜん息患者の定期受診時に呼気中NO値を測定し、ぜん息コントロール状態、治療内容、肺機能検査、鼻炎症状などと呼気中NO値との関連を検討した。また、同一患者における呼気中NO値やこれらの各因子の推移についても関連を検討する。

4) 呼気凝縮液(EBC)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

小児においては、EBC中サイトカイン・モノカインの気道炎症の指標としての有用性は、いまだ

十分には解明されていない。本年度では、EBC 中のサイトカイン・モノカインの測定を行い、ぜん息の重症度や気道過敏性と比較することによってその有用性を検討する。

(2) 第8期環境保健調査研究における研究成果

【平成21年度】

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

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か月後のピークフロー、ぜん息日誌の実施状況をアンケートを行い、平成19年・20年度のキャンプの2か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か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か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。

平成21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。

2) 気管支ぜん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

【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、ぜん息治療のアプローチ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。

3) ぜん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

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呼気中NOを測定し、症状や肺機能との関係を検討した。

呼気中NO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呼気中NO

と JPAC 点数、および 1 回前の受診時呼気中 NO 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呼気中 NO の絶対値と過去 1 か月間の喘息症状とは相関がなく、また呼気中 NO 値から受診後 1 か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、呼気中 NO 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呼気中 NO 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、同一患者において呼気中 NO を比較した場合、1 か月後に呼気中 NO 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、呼気中 NO 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。

呼気中 NO 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。呼気中 NO 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、呼気中 NO 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呼気中 NO と症状、肺機能について検討を行い、さらに、呼気中 NO 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。

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者気道炎症の評価

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義を検討する目的で、アレルギー疾患のない対照 5 名、咳ぜん息の患者 8 名、気管支ぜん息の患者 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。抗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-1α 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。

【平成22年度】

1) 自己管理プログラムの教育に関する研究

すべての事業での PF 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 か月後にはほぼ 7 割に達していた。キャンプでの JPAC 実施率が 1 か月後に比し 2 か月後に増加したのはアンケートによるブースター効果と思われた。過去のキャンプの PF 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 か月後のアンケートからの PF による自己管理実施率を比較するといずれにおいても増加がみられ、2 か月後まで効果が持続していることから自己管理教育プログラムはうまく機能し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。今回は 2 台測定器を用いることができたため、タイトなスケジュールの中で比較的うまく時間内にこなせた。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。

2) 気管支ぜん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

呼気中 NO はメサコリン気道過敏性検査の PC20 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。肺機能検査で FEV₁、%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、呼気中 NO は低値を示すものと考えられた。B2 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。

3) ぜん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 人の患者で呼気中 NO を経時的に測定することは喘息長期管理に役立つ可能性が示唆された。そこで、今年度以降の研究では、昨年度同様に長期管理中の持続型喘息患者の呼気中 NO を測定し、喘息コントロール、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、呼気中 NO 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必要がある。

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

IL-18、FGF-basic(basic fibroblast growth factor)、MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3)、RANTES は重症化により低下する傾向であった。IL-18、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 の意義は明らかでないが、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。

【平成23年度】

1)自己管理プログラムの教育に関する研究

高学年キャンプで行った NO 測定：

ぜん息キャンプが呼気中 NO 濃度値に及ぼす影響を検討するため、全対象者のキャンプ初日と 3 日目の呼気中 NO 値の変動を検討したが有意差を認めなかったが、呼気中 NO 濃度値が低値 (NO<25ppb)の対象者を除外して検討を行ったところ有意な低下がみられた。さらに、長期管理の違いによる影響をみるため、NO 値が高い患者を対象に、治療をしていない群、治療群、そして治療群を治療に吸入ステロイドが含まれる群と LTRA のみの群に分けて検定を行った。ぜん息キャンプ前 1 か月の治療を行っていない群 (n=4)、治療を行っている群 (n=11)、治療に ICS を使用している群 (n=5)、LTRA のみで治療している群 (n=6) の 4 群に分けて検討を行ったところ、治療をおこなっている群に関しては、短期間のぜん息キャンプで呼気中 NO 濃度値が低下する傾向があった (p=0.067)。

アンケート 2 回実施による効果の検討

平成 22 年度、平成 23 年度で音楽教室とぜん息キャンプで前述のピークフローと JPAC の意識づけさせるアンケートを 2 回実施し、それによるそれぞれのピークフロー・JPAC の実施率の変化を見た。

平成 22 年は音楽教室の事業前にピークフローを行っていた患者は 20 名中 6 名であったのが、事業 1 か月後 20 名中 19 名 (95%) に増え、2 か月後も 18 名中 18 名 (100%) と実施率の低下は見られなかった。JPAC に関してもそれぞれ 20 名中 14 名 (70%) が 2 か月後 18 名中 13 名 (72%) と実施率の低下は見られなかった。平成 23 年では事業前のピークフロー実施率が前年度の 30% から 44% と上昇していた。また 1 か月後 (89%) と 2 か月後 (84%) の実施率は高率でほぼ差はなかった。JPAC では 1 か月後 55% 2 か月後 60% と実施率の上昇がみられた。

キャンプにおいても、平成 22 年、事前にピークフローを行っていた患者が 92 名中 30 名だったのが、実施後 1 か月で 74/92 名 (80%) に増え、2 か月後も 68/90 (76%) と実施率に差はなかった。JPAC に関しては、50/92 (54%) が 68/90 (76%) と 2 か月後に実施率の上昇がみられた。平成 23 年では事業前のピークフロー実施率が前年度の 32% から 35% と上昇していた。ピークフローと JPAC 実施率はそれぞれ 1 か月後 (68% と 46%) と 2 か月後 (79% と 47%) で平成 22 年度に比し低い実施率であったが、2 か月後に実施率の上昇がみられた。

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実施率の結果をみると平成 20 年度と比較して実施率が増えて

いた。JPAC に関しても 5 割くらいの実施率が得られていて、これらは 2 か月後でも持続していた。これらの効果は 2 回のアンケートによるブースター効果と思われた。これらの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。

また高学年を対象にキャンプ中に NO を測定した。NO 値が高い群でキャンプ中に有意に NO 値が下がった。このことからぜん息キャンプが気道炎症に良い効果を及ぼすことが示唆された。

これは、キャンプ中の教育による抗ぜん息薬のアドヒアランス向上や吸入スキルの上達によるものと推測された。これを機に、アドヒアランスや吸入スキルの重要性を理解するように指導するチャンスとなった。

2) 気管支ぜん息患者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

B2 刺激薬吸入前の呼気中 NO 濃度が高値の場合は、吸入後の呼気中 NO 値上昇が大きい、B2 刺激薬に対する気管支拡張反応が小さいことを示した。この現象は、末梢気道で明らかであった。つまり、呼気中 NO 値が高値である気道のアレルギー性炎症が強い患者では、その測定値は、実際の値より低値になっている可能性を示した。

真の気道炎症を評価するためには末梢気道まで十分拡張させた状態での呼気中 NO 濃度の測定が望まれるが、実際どのような処置が最適であるか今後の検討課題である。

3) ぜん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

呼気中 NO 値が大きく改善（低下）している場合、低下していない例と比較して JPAC 点数が有意に改善しており、同一患者において呼気中 NO 値の推移をモニタリングすることは有用であると考えられた。

平成 21 年度の検討では、呼気中 NO 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り、今回の検討においても同様の結果が得られた。ぜん息における気道炎症以外にも、呼気中 NO 値に影響を及ぼす因子としてアレルギー性鼻炎、薬剤アドヒアランスなどが報告されている。本研究では、定期受診時に鼻炎症状スコアを問診して呼気中 NO 値への関与を検討したが、ぜん息コントロール良好例に絞っても鼻炎の状態と呼気中 NO 値の間には関連性を認めなかった。また、今回の検討では薬剤の増減と呼気中 NO 値の間に相関する傾向を認めており、投与されている薬剤やそのアドヒアランスが呼気中 NO 値に大きく影響すると考えられる。しかし、薬剤アドヒアランスについて確認できた例はわずかであり、薬剤アドヒアランスが呼気中 NO 値についてどの程度影響するかについては更なる検討が必要である。

本研究では、呼気中 NO 値の推移を検討することで気道炎症のみならず、ぜん息コントロール状態の変化、末梢気道を中心とした肺機能の変化、治療効果などについて評価できることが示唆された。水泳教室や音楽教室など、複数回開催される患者・保護者向けのぜん息教室事業において毎回呼気中 NO 測定を行ってその推移を検討することが可能となれば、ぜん息の状態について評価してフィードバックすることができるため非常に有用であると考えられる。また、ぜん息キャンプにおいても現状の評価として呼気中 NO 値を利用可能であるだけでなく、薬剤アドヒアランスや吸入手技の見直し等により短期間でも呼気中 NO 値が改善することも期待される。

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

EBC 中サイトカイン・モノカインと気道過敏性との関連では、EBC 中 GM-CSF と気道過敏性に有意の相関が認められた。GM-CSF は、好酸球の分化、生存の維持、活性化に関与するばかりではなく、気管支周囲への遊走を促すとされており、気管支での好酸球性炎症を惹起して気道過敏性を亢進させている可能性があると考えられる。

6 期待される活用の方向性

今回の事業後の 2 回のアンケートはぜん息自己管理能力維持・向上のためのブースター効果あり、これらアンケートを含めた改良版自己管理教育プログラムは、患者や保護者の自己管理能力向上において有用であることが示された。

事業中の呼気中 NO の測定は、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を促進させると考えられた。

また、事業中に、直接患児に対する実地指導は、ぜん息長期管理において、薬剤服用・吸入のアドヒアランスや吸入スキルの重要性を再認識するよい機会であることも判明した。しかし NIOX MINO® による呼気中 NO は、気道過敏性と相関しこれを評価できる簡便な方法であるが、気道炎症が強い時には過小評価されるおそれがあることもわかった。しかし、個人の患者を経時的にモニターすることにおいてはその有効性が示された。

また、気道炎症の評価である NIOX MINO® による呼気 NO、臨床コントロール状態の評価である JPAC や気流制限を評価できる PF は携帯性に富みさらに非侵襲的である。これらのツールを採り入れた自己管理能力教育プログラムを用いることによって、自己管理能力向上という事業の重要な目的がより有用なものとなると期待された。

【学会発表・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－29 日。
- 2, 安藤仁志、成瀬徳彦、安 在根、小松原亮、鈴木聖子、近藤康人、柘植郁哉、宇理須厚雄、鶏卵アレルギーにおける Ovomucoid 特異的 IgE 抗体測定の有用性、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。
- 3, 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－31 日。
- 4, 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（呼気中 NO）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。
- 5, 安藤仁志、成瀬徳彦、小倉和郎、鈴木聖子、近藤康人、宇理須厚雄、田中健一、犬尾千聡、中島陽一、柘植郁哉、気管支喘息患者における呼気中濃度 NO 測定の意義、第 48 回、日本小児アレルギー学会、福岡、平成 23 年 10 月 30 日。

論文

- 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, 3399-406, 2009.
- 2, 宇理須厚雄, 急性発作に対する薬物療法, 小児科 50, 5533-542, 2009.
- 3, 安藤仁志, 宇理須厚雄, 気管支喘息、疾患の理解と治療、発作の評価, 小児内科 41, 1405-1408, 2009.
- 4, 安藤仁志, 小児アレルギーの知識とケア、小児気管支喘息, こどもケア 4, 4-9, 2009.
- 5, 小松原亮, 小児慢性咳嗽の鑑別診断, 小児耳鼻咽喉科 30, 217-221, 2009.
- 6, 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 宇理須厚雄, 重症心身障がい児（者）と気管支喘息, 日小ア誌 24, 675-684, 2010.
- 7, 小松原亮, 宇理須厚雄, 咳喘息, こどもの咳嗽 診療ガイドブック , 105-108, 2011.