

I-④ 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

【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】

研究代表者：新宅 治夫

【第8期環境保健調査研究課題の概要・目的】

喘息キャンプに参加する患児に呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)を測定し、気道炎症の状態を客観的な数値として把握させ、アンケートを行いコンプライアンスとアドヒアランスについて評価した。それらにより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、さらに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た。今年度も新しい気道炎症の指標としてサイトカインに誘導されるネオブテリンとNOSの補酵素であるテトラヒドロビオブテリン(BH4)濃度を測定しIgEやFeNOとの相関について評価した。

①まず、事前説明会(7月)で、FeNO測定の意義について説明し、②FeNOの測定③「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をあげ、④喘息キャンプ(7~8月)を通じて、FeNOの結果の説明で自分の状態を把握する。また、⑤キャンプでアンケートを行い、治療と療養上の指導効果を上げ、⑥キャンプ後のFeNO測定を大学の外来で測定した。この外来受診(夏休み:8月)において、FeNOの結果の説明と再測定に加えて、採血を行い、血液中のIgE、RAST、ブテリジン分析、酸化度(d-ROMsテスト)の測定し、(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。」ことをめざした。また、禁煙指導については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改善度と合わせて評価した。

1 研究従事者(○印は研究リーダー)

- 新宅治夫(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・教授)
新平鎮博(大阪市保健所・保健主幹)
寺川和彦(大阪市保健所・保健所長)
稲田 浩(大阪市阿倍野区保健福祉センター・医務保健長)
藤岡弘季(大阪市福島区保健福祉センター・管理医師医長)
澤田好伴(大阪市此花区保健福祉センター・医務保健長)
濱崎考史(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・講師)
若原良平(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・大学院)
武田泰輔(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・大学院)
四田典克(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・大学院)
野村志保(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・大学院)
二宮英一(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・大学院)

2 平成23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(FeNO)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 FeNO 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。希望者に大学の外来を受診させて、FeNO 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。また、キャンプ初日にアンケートを行い参加者のアドヒアランスについて評価し、指導効果を上げる。さらに血中ブテリジン分析によりサイトカイン血症の指標としてのネオブテリジン値 (N) と、一酸化窒素合成酵素 (NOS) の補酵素であるビオブテリジン値 (B) と酸化ストレスの d-ROMs 値について IgE 値と FeNO 値の相関から気道炎症の新しい指標としての生化学的な妥当性についても検討する。

3 平成 23 年度の研究対象及び方法

研究対象は大阪市気管支喘息児健康回復キャンプの事前説明会に参加した 3 年生～6 年生の合計 156 人のうち、69 人にオフライン法で呼気の採取を行った。参加者のうち 50 人は平成 22 年度の喘息キャンプにも参加しており（継続群）、19 人は本年度初参加であった。（新規群）

研究方法は、アドヒアランスに関してはキャンプ中にアンケートを行った。FeNO の測定は、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 で安定した呼気流量を数回に分けて採取した。採取された呼気ガスを用いた FeNO の測定は SIEVERS 社製 BIO 検体用化学発光一酸化窒素測定装置 (Model - 280i NOA) * を用いて行った。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% 程度の値を示し、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)。大学の外来でのフォローアップで同意の得られた患児に採血で IgE、RAST、ブテリジン分析、酸化度 (d-ROMs テスト) 測定をおこなった。ブテリジン分析はアスコルビン酸を添加した容器に全血を採取し血漿分離後、酸性条件下に酸化し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離し蛍光検出器で測定した。

d-ROMs テストは、血液中の酸化ストレス度を (株) ウイスマー FRAS4*、フリーラジカル自動測定装置にて測定した。

【事前説明会】(7月)：FeNO 測定の意義について説明→FeNO 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させ、キャンプ参加へのモチベーションを上げる。」

【喘息キャンプ】(7～8月)：FeNO の結果の説明で自分の状態を把握→「キャンプでの治療と療養上の指導効果を上げる。」→キャンプ後の FeNO 測定を大学の外来で測定した。また血液検査も同時に行った。

【大学の外来】(9月～次年度)：大学の喘息外来でフォローした。

(倫理面への配慮)

喘息キャンプの説明会で患者および家族にこの研究の目的と検査の意義について説明し、研究への参加について自由意志で行えることと、いつでも同意を撤回できることなどを説明し、同意が得られた患者について調査研究を行った。

4 平成23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(FeNO)の測定

喘息キャンプ参加者のうち、69人について追跡調査を行った。参加者のうち50人は平成22年度の喘息キャンプにも参加（継続群）しており、19人は本年度初参加（新規群）であった。各被験者について、気管支喘息の発症頻度、治療薬などについて調べ、データベースに記録した。継続群は2010年7月から2011年9月まで、新規群は2011年7月から2011年9月まで、月に一度、大阪市立大学小児科外来を受診してもらい、オンライン法にてFeNOを測定した。

FeNO (ppb)

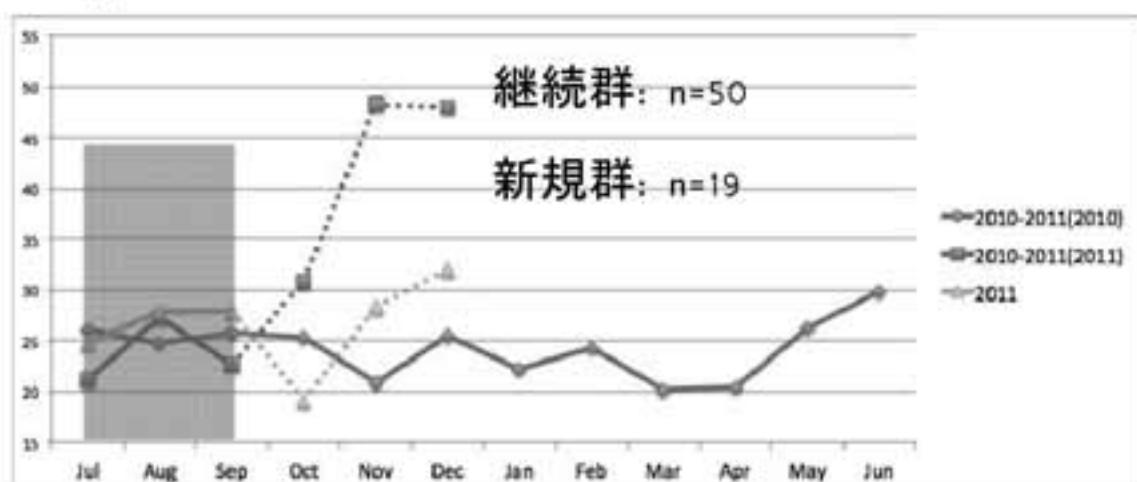


図1：喘息キャンプ参加者の呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)の経時的変化

図1に示したように、キャンプ前後の比較では、左の青色の四角で囲んだ期間（2011年のキャンプの説明会7月、夏休みの8月、新学期の9月）は、継続群（赤色実線）と新規群（緑色実線）では、昨年の同月の継続群（青色実線）の値とほぼ同等の数値であった。また、継続群では2011年の5月、6月に高値を示した（青色実線）。これは環境中のダニの増加時期と一致し、FeNOとアレルゲンとの関連性が示唆された。2011年10月以降は測定機器の変更によりオンライン法での測定になったため、値の直接比較は困難となり、参考値として点線で示した。

(2)キャンプ参加児童におけるアドヒアランスの測定

喘息キャンプ参加者について、気管支喘息の発症頻度、治療薬などについてアンケートを行い、アドヒアランスについて検討した。その結果、調査を行った参加者においては、自分の病状に対して治療の必要性を自覚しているとともに、治療に関して比較的知識を有しており、医療機関や治療に対する信頼も認められた。ただ、知識の収集に関しては消極的な面が認められた。

(3)喘息学童における気道炎症の指標としての呼気一酸化窒素濃度(FeNO)測定の生化学的な妥当性を検討するために、血漿中のビオブテリン値、ネオブテリン値、d-ROMs、IgE値を測定した。

- 1) 気管支喘息患者におけるFeNOとBiopterinとの関係を示す。（図3）

FeNO とビオブテリンとの関係には有意差を認めなかつたが、年齢対照の健常児に比べて有意に低値であった。

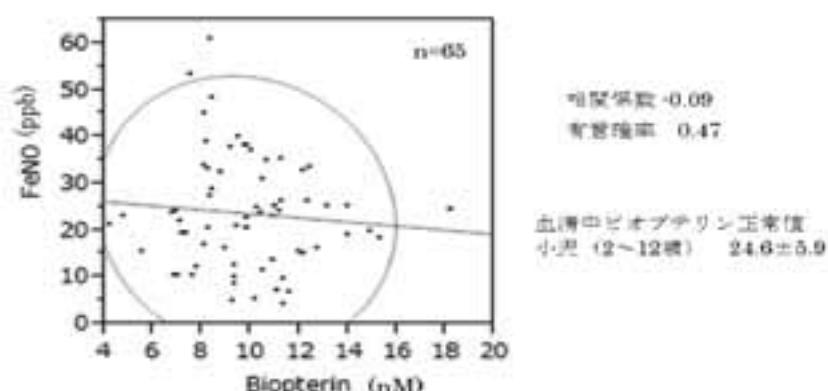


図3：気管支ぜん息患者におけるFeNOとBiopterinとの関係

2) 気管支喘息患者におけるFeNOとNeopterinとの関係を示す。(図4)

効果の検定では、FeNOとネオブテリンとの関係には有意差を認めなかつた。

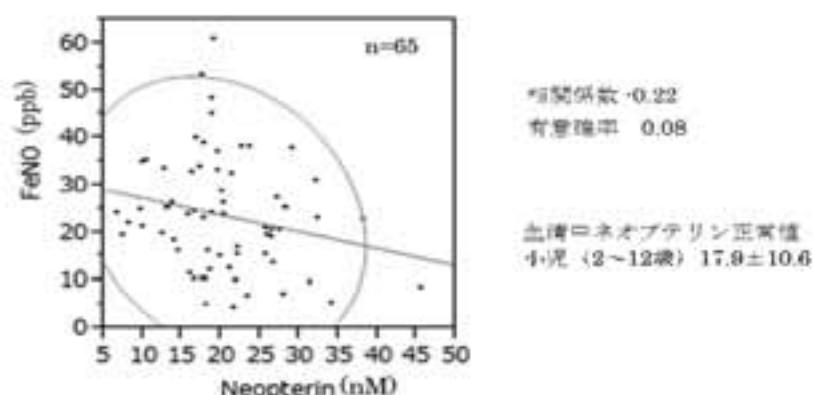


図4：気管支ぜん息患者におけるFeNOとNeopterinとの関係

3) 気管支喘息患者におけるFeNOとd-ROMsとの関係を示す。(図5,6)

FeNOとd-ROMsとの関係には有意差を認めなかつたが、月別に見ると2月にはp=0.03と有意な相関を認めた。

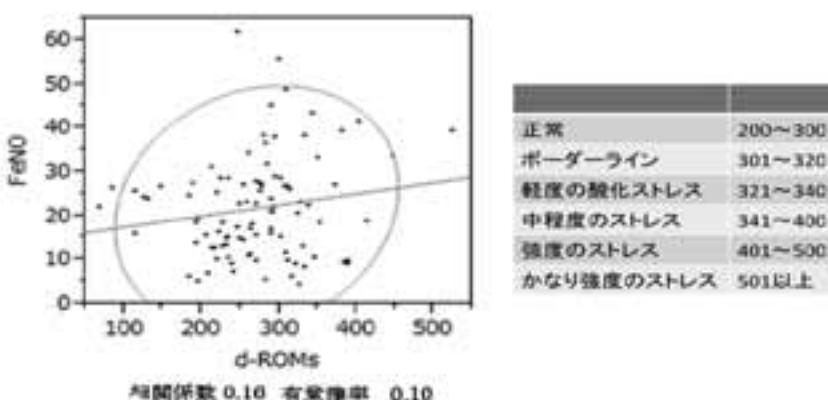


図5：呼気 NO濃度と血中酸化ストレス度 (d-ROMs) の相関

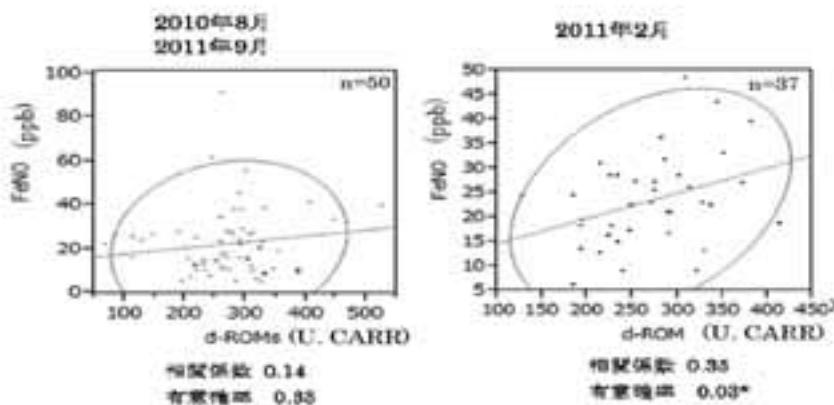
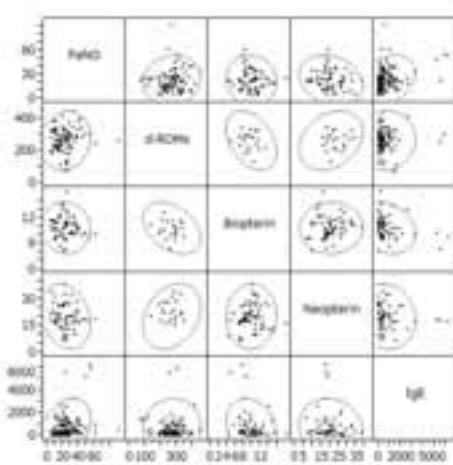


図 6：測定時期による相関関係の相違

4) FeNO と IgE を含む血液生化学検査値の多変量解析の結果を示す。(図 7)

多変量解析にて血清 IgE 値が FeNO 濃度と正の相関を、血中ビオブテリン濃度と負の相関関係を認めた。



変数	vs. 変数	相関	有意確率
FeNO	d-ROMs	0.14	0.18
FeNO	Biopterin	-0.09	0.47
d-ROMs	Biopterin	-0.13	0.57
FeNO	Neopterin	-0.22	0.08
d-ROMs	Neopterin	0.08	0.73
Biopterin	Neopterin	0.06	0.65
FeNO	IgE	0.30	0.0003*
d-ROMs	IgE	0.05	0.65
Biopterin	IgE	-0.28	0.02**
Neopterin	IgE	-0.11	0.3876

図 7：FeNO と IgE を含む血液生化学検査値の多変量解析

(4) 嘴吸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(表 1)

家族内に喫煙者がいる児の受動喫煙を調べるために唾液中コチニン濃度を測定した。75人の唾液中コチニン濃度を測定し 2 家族 3 人に陽性を認めた。いずれも両親共に 1 日 15~20 本の喫煙を認め、兄弟ではほぼ同じ唾液中コチニン濃度を認めたが、FeNO 濃度は正常範囲であった。しかしコチニン濃度が高値の児では FeNO も高値であった。

表 1：唾液中コチニン値の測定結果

	人数	両親タバコ本数	コチニン値	FeNO
コチニン陽性者	2	父 20 本、母 20 本	1.87, 1.89	13.9, 14.2
	1	父 15 本、母 15 本	5.14	33.7
コチニン陰性者	72	2.5±0.8	0	-

平成23年度の研究ではFeNOと季節性の関係が示された。FeNOの経時的測定では5月から8月にかけて高値を示す傾向を認め、FeNOとアレルゲンであるダニとの関連性が示唆された。特に夏期にFeNOが上昇することは、喘息の主要なアレルゲンであるダニとの関連性が示唆され、喘息キャンプでの指導に利用できる可能性が示唆された。FeNOと一般に喘息発作が増加するされる春・秋との関連は明らかではなかったことから、FeNOは喘息発作との関連よりアレルゲンによる感作の程度を示す可能性が示唆された。

一方、アドヒアランスの調査からは、キャンプ参加児童は自分の喘息に対して治療の必要性を感じ、またある程度積極的に治療を行っている事が示された。一方では喘息に対する知識の収集について消極的な姿勢を見せていました。このことから喘息治療に対するコンプライアンスは高いものの、アドヒアランスについては獲得していない可能性が示唆され、今後の喘息キャンプにおける指導方法の参考にする必要があると考えられた。以前からキャンプにおける目標の一つと考えられた治療手技の習得、手順の再確認については、自己評価では比較的高い傾向が認められた事から、今後は客観的指標を導入して手技の習得度を確認する指導が健康回復キャンプで必要と考えられた。

気道炎症の新しい指標として前年度に始めた血液生化学検査を今年度も引き続き行った。血中ビオブテリン値はFeNOと相関は認められなかったものの、正常値に比べて喘息児のビオブテリン値は明らかに低下していた。d-ROMsの測定では、NOSの補酵素であるビオブテリン値が低い場合にFeNOが高値となり、酸化ストレスd-ROMs値が高いほどFeNOが高値となる関係が明らかになった。これはビオブテリンが低くなるとNOSからできるNOが酸化されONOOを产生し、これが組織障害性に働くために気道炎症が進行する機序が考えられた。FeNOとd-ROMsとの関係には有意差を認めなかつたが、月別に見ると2月にはp=0.03と有意な相関を認めた。気道炎症に影響する多くの因子があるが、2月は気候が安定しそれらの因子の影響が少なくなったため、d-ROMsとFeNOの相関が明らかになったと考えられた。血中ネオブテリン値とFeNOは有意差を認めなかつたものの負の相関を示す傾向を示した。一般にネオブテリン値はインターフェロンγにより誘導され増加するため感染症などの炎症の指標として用いられているが、喘息児においてネオブテリン値が低下する傾向にあることは喘息児ではTh1よりもTh2への分化が優位とする衛生仮説と一致する結果と考えられた。またIgE値はFeNOと正の相関が認められ、小児喘息はアトピー型が多くIgEが高い場合に気道炎症も高いと考えられた。またIgE値は血中ビオブテリン値と負の相関を認め、血中ビオブテリン値の低下が活性酸素やバーオキシナイトライトの増加を引き起こし気道炎症による気道過敏性がIgEの上昇をもたらした可能性が推測された。

5 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】

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(FeNO)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FeNO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。キャンプ中のFeNOの測定は行わず、夏休み中に大阪市立大学

小児科外来を受診させ、FeNO 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 FeNO 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るキャンプでの療養上の指導効果をあげる。

研究対象は大阪市気管支喘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）を対象として研究を行った。これらの参加者の内、FeNO 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。呼気の採取には、SIEVERS 社より販売されている Bag collection kit をもちいた方法（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。このオフライン法で測定すると、測定器に直接呼気を吹き込んで測定するオンライン法に比較して約 70% 程度の濃度になることが知られているが、事前の検討ではこの両者において、正の相関を示し安定して測定できた。

【事前説明会】（7月）：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をあげる目的で、FeNO 測定の意義について説明し、家族又は本人の同意を得た児に対してオフライン法で FeNO の測定を行った。

【喘息キャンプ】（7–8月）：事前説明会で測定した FeNO の結果で自分の状態を把握させ、キャンプでの治療と療養上の指導効果を行った。

【外来受診】夏休み（8月）：希望者にキャンプ後に大学の外来を受診させ、FeNO の結果と説明とオフライン法で FeNO を再測定した。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ことを目的に希望者に大学の外来を受診させ、FeNO の結果と説明とオフライン法で FeNO を再測定した。

【平成 22 年度】

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（FeNO）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 FeNO 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る、キャンプでの療養上の指導効果をあげる。希望者に大学の外来を受診させて、FeNO 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。この研究は、数日の喘息キャンプとその事前健診を契機に、患児が喘息の病態を把握し治療と療養の必要性について理解し、自分の健康回復、保持、増進を図るために自立した行動がとれるようになるための 1 年にわたるプログラムとして計画した。さらに血中ブテリジン分析によりサイトカイン血症の指標としてのネオブテリジン値（N）と、一酸化窒素合成酵素（NOS）の補酵素であるビオブテリジン値（B）と酸化ストレスの相関から気道炎症の評価における eNO の生化学的な妥当性についても検討した。

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に、唾液中コチニン濃度の測定を行う。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、特に小児では家庭内での他の家族の喫煙に対する受動喫煙が問題となっている。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ためには、参加者の受動喫煙の実態を把握する

ことの必要性が求められている。特に、禁煙指導を行う際には、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が知られているが、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、FeNO 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。

【平成23年度】

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（FeNO）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 FeNO 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。希望者に大学の外来を受診させて、FeNO 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。また、キャンプ初日にアンケートを行い参加者のアドヒアランスについて評価し、指導効果を上げる。さらに血中ブテリジン分析によりサイトカイン血症の指標としてのネオブテリン値（N）と、一酸化窒素合成酵素（NOS）の補酵素であるビオブテリン値（B）と酸化ストレスの d-ROMs 値について IgE 値と FeNO 値の相関から気道炎症の新しい指標としての生化学的な妥当性についても検討する。

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～6年生の合計156人のうち、69人にオフライン法で呼気の採取を行った。参加者のうち50人は平成22年度の喘息キャンプにも参加しており（継続群）、19人は本年度初参加であった。（新規群）

（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】

平成21年度の検討では、一酸化窒素濃度（FeNO）測定を通して喘息キャンプ参加者のフォローアップスタディを行った。その結果、喘息キャンプ直後の8月には高値を示した FeNO 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 FeNO 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、FeNO が低下した可能性があり、その低下の効果は2ヶ月ほど続いた後に失われた可能性がある。

そのため、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り、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、

被験者が比較的少なか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。

気管支喘息患者における受動喫煙の影響を調べるために家族内喫煙の調査と唾液中コチニン濃度の測定を行った。その結果から、家族内喫煙の中では母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、FeNO の測定では IgE が高値であるアトピー性気管支喘息で FeNO が高く、非アトピー性気管支喘息では FeNO 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 FeNO 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。

近年、気管支喘息治療は新薬の開発や治療プロトコー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 FeNO 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 FeNO 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。

【平成 22 年度】

平成 22 年度の検討結果から、平成 21 年度に認められた喘息キャンプ直後の 8 月に示した FeNO の高値は、本年度には認められなかった。しかし、陽性対照群ではやはり、8 月には FeNO の高値を認めており、この 8 月の FeNO の高値には何らかの背景因子が存在する事が示唆された。近年の喘息キャンプでは参加者が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することを目標としており、今回の結果からは改めて喘息キャンプの効用が確認されることとなった。本年度の喘息キャンプでは特にカリキュラムの変更などは行わなかったが、前年の研究結果が共有されていたため、キャンプ中の指導において、治療の重要性の理解と参加者におけるアドヒアランスの確立がなされた可能性がある。今後、参加者によりきめ細かく指導を行うため、参加時の FeNO の測定と、治療に対する姿勢について参加前後にアンケート調査を行い、指導の効果について評価を行う必要があることが考えられた。また、参加者の中でも初めて参加した児童と複数回参加した児童について、指導法をいかに工夫するかについても検討する必要があると考えられた。今回新たに行った

FeNO と血中ピオブテリン値と d-ROMs の測定では、NOS の補酵素であるピオブテリン値が低い場合に FeNO が高値となり、酸化ストレス d-ROMs 値が高いほど eNO が高値となる関係が明らかになった。これはピオブテリンが低くなると NOS からできる NO が酸化され ONOO を産生しこれが組織障害性に働くために気道炎症が進行する機序が考えられた。

平成 22 年度の研究でおこなったブテリジン分析と酸化ストレスの測定は、新たな気道炎症の指標として気管支喘息の病態の解明に重要な役割を果たすと考えられるため、引きつき FeNO の測定と合わせることでより正確な病態の把握を行うだけでなく、ピオブテリンを用いた新しい治療法の可能性についても検討することが今後の課題と考えられる。

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、効果の判定を呼気中の一酸化窒素濃度 (FeNO) 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。この今回得られた FeNO の結果を喘息キャンプの評価基準とすることでキャンプの指導方針やカリキュラムの策定の客観的な基礎資料としてフィードバックすることができる。さらに研究を重ねて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期待できると考えられた。

今回も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が多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やや低値であった。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。また、FeNO の測定について検討すると、アトピー性気管支喘息に比較して、非アトピー性気管支喘息では FeNO が低値であった。このことから非アトピー性気管支喘息においては、FeNO が高値ではなかったとしてもコントロールが良好ではない可能性が示唆され、FeNO だけでは非アトピー性気管支喘息を適切に評価できない可能性が示された。喘息キャンプでは、非アトピー性気管支喘息に対する指導においては禁煙指導を含めて注意しなければならないことが示唆された。

【平成 23 年度】

平成 23 年度の研究では FeNO と季節性の関係が示された。FeNO の経時的測定では 5 月から 8 月にかけて高値を示す傾向を認め、FeNO とアレルゲンであるダニとの関連性が示唆された。特に夏期に FeNO が上昇することは、喘息の主要なアレルゲンであるダニとの関連性が示唆され、喘息キャンプでの指導に利用できる可能性が示唆された。FeNO と一般に喘息発作が増加するされる春・秋との関連は明らかではなかったことから、FeNO は喘息発作との関連よりアレルゲンによる感作の程度を示す可能性が示唆された。一方、アドヒアラランスの調査からは、キャンプ参加児童は自分の喘息に対して治療の必要性を感じ、またある程度積極的に治療を行っている事が示された。一方では喘息に対する知識の収集について消極的な姿勢を見せていました。このことから喘息治療に対するコンプライアンスは高いものの、アドヒアラランスについては獲得していない可能性が示唆され、今後の喘息キャンプにおける指導方法の参考にする必要があると考えられた。以前からキャンプにおける目標の一つと考えられた治療手技の習得、手順の再確認については、自己評価では比較的高い傾向が認められた事から、今後は客観的指標を導入して手技の習得

度を確認する指導が健康回復キャンプで必要と考えられた。

気道炎症の新しい指標として前年度に始めた血液生化学検査を今年度も引きつづき行った。血中ビオブテリン値は FeNO と相関は認められなかったものの、正常値に比べて喘息児のビオブテリン値は明らかに低下していた。d-ROMs の測定では、NOS の補酵素であるビオブテリン値が低い場合に FeNO が高値となり、酸化ストレス d-ROMs 値が高いほど FeNO が高値となる関係が明らかになった。これはビオブテリンが低くなると NOS からできる NO が酸化され ONOO⁻ を産生しこれが組織障害性に働くために気道炎症が進行する機序が考えられた。FeNO と d-ROMs との関係には有意差を認めなかつたが、月別に見ると 2 月には $p=0.03$ と有意な相関を認めた。気道炎症に影響する多くの因子があるが、2 月は気候が安定しそれらの因子の影響が少なくなったため、d-ROMs と FeNO の相関が明らかになったと考えられた。血中ネオブテリン値と FeNO は有意差を認めなかつたものの負の相関を示す傾向を示した。一般にネオブテリン値はインターフェロン γ により誘導され増加するため感染症になどの炎症の指標として用いられているが、喘息児においてネオブテリン値が低下する傾向にあることは喘息児では Th1 よりも Th2 への分化が優位とする衛生仮説と一致する結果と考えられた。また IgE 値は FeNO と正の相関が認められ、小児喘息はアトピー型が多く IgE が高い場合に気道炎症も高いと考えられた。また IgE 値は血中ビオブテリン値と負の相関を認め、血中ビオブテリン値の低下が活性酸素やバーオキシナイトライドの増加を引き起こし気道炎症による気道過敏性が IgE の上昇をもたらした可能性が推測された。

FeNO の測定については従来、測定機械が大きかったことから可搬性の問題があり、さまざまな場所で測定を行う場合、オフライン法にて呼気を採集する方法が一般的であった。オフライン法では呼気を採集する条件が様々であることや採集してから測定までの時間により測定値が減衰する可能性が指摘されており、実際、測定機械に直接呼気を吹き込むオンライン法に比べて 70 % の値を示すことは知られている。ただし、標準を正しく取ることにより、オフライン法においても測定値の補正は可能であった。近年は可搬式の小型化された FeNO 測定装置が開発されており、広い場所においてオンライン法の測定が可能となっている。今後は可搬式の FeNO 測定装置が普及することが予想される。

コチニン測定については様々な試料を用いて測定されており、唾液中コチニン濃度測定もその一つである。唾液中コチニン濃度測定の利点はその即時性と侵襲性のなさである。唾液の測定は痛みなどの苦痛がなく、必要としたときにすぐに採集できることが利点である。この点で被験者に与える負担が少なく、臨床応用する場合に優れているといえる。また、小児のぜんそくの保健指導の場においては、喫煙は受動喫煙であり、喫煙者は被験者ではなく家族である。喫煙している家族が同伴している場合には、唾液の採集の時間を用いて、パンフレットを見せるなどすることで彼らに簡単な禁煙教育を行うことができ、より効果的な禁煙指導を行うことができた。たばこ税の増税による家族の禁煙率の上昇などがあり、受動喫煙を疑いコチニン測定を行う被験者が減少したため、今回は統計学的解析を行わなかつたが、受動喫煙が喘息の発症や重症度に与える影響については今後継続して検討してゆく必要があると考える。

6 期待される活用の方向性

平成 21 年度からの 3 年間の研究で、喘息児の気道炎症の指標として一酸化窒素濃度 (FeNO) が有効であることが明らかとなり、さらに喘息キャンプの効果もこの FeNO を使って客観的に

把握することができるようになった。その結果 FeNO を用いて喘息キャンプの効果的な実践および改善を客観的に示すことができた。また、唾液中コチニン濃度を受動喫煙のマーカーとして禁煙指導を行ったところ受動喫煙が改善された。このように客観的な数値を提示する手法は喘息キャンプの参加者とその家族に対して喘息予防のための効果的な指導ができることが証明された。そして気道炎症の新しい指標として検討したブテリジン分析と酸化ストレスの測定は、新たな気道炎症の指標として気管支喘息の病態の解明だけでなく喘息キャンプでの指導にも重要な役割を果たすことが期待されるため、引きつき研究することが必要と考えられた。喘息キャンプの効果の判定を FeNO 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。この得られた結果を喘息キャンプの評価基準としてキャンプの指導方針やカリキュラムの策定の客観的な基礎資料としてフィードバックすることができる。さらに研究を重ねて FeNO をはじめとした新しい客観的な指標を加えてゆくことで喘息患者の評価をさらに精密に行えるよう改善し、次回の喘息キャンプに向けてフィードバックのサイクルを確立する。このように喘息キャンプ事業を単年度ではなく数年間の継続した計画に基づき指導方針やカリキュラムを改善し、喘息キャンプをベースとして家庭をはじめとして地域の一般医療機関や学校などキャンプ参加者の日常社会へとキャンプで得られた情報をフィードバックすることにより、参加者にとって喘息キャンプを更に効果のある有益な場へと進化させてゆく計画である。

【学会発表・論文】

1. 新宅治夫：小児気管支喘息と呼気中一酸化窒素濃度、第 15 回大阪小児アレルギー疾患研究会、大阪、2010.11.15
2. 若原良平：喘息学童の呼気 NO 濃度による健康回復キャンプの効果とピットフォールについての検討、第 17 回大阪小児アレルギー疾患研究会、大阪、2012.12.1
3. 清崎考史：小児喘息患者における呼気 NO、活性酸素、ブテリジン代謝の検討、第 17 回大阪小児アレルギー疾患研究会、大阪、2012.12.1
4. 清崎考史、若原良平、武田泰輔、藤岡弘季、新平鎮博、大谷雅子、新宅治夫：喘息学童の呼気 NO 濃度と活性酸素および血中ブテリジン濃度に関する検討、第 25 回日本ブテリジン研究会、2012.12.10