

1-⑤ ぜん息患者の自立を支援する長期管理に関する調査研究

【気道炎症評価にもとづく小児ぜん息患者の効果的な長期管理法と自己管理支援の確立に関する調査研究】

研究代表者：藤澤 隆夫

【第8期環境保健調査研究課題の概要・目的】

小児気管支喘息患者の自立を支援し、よりよい長期管理を行うためには、気道炎症という基本病態にもとづいた評価と指導が重要である。最近、簡便な気道炎症のマーカーとして、呼気NOが注目されているが、日本人小児の基準値は未確立であり、適正な測定条件、臨床応用のための判定基準なども十分に整理されているとは言えない。そこで、本研究では、呼気NO測定の基本要件を明らかにした上で、呼気NO測定の臨床応用について多面的に検討、ソフト3事業推進に有用な検査法として確立していくことを目的とする。

1) 小児における呼気NO基準値と適正な測定条件の確立

日本人小児の呼気NO基準値（カットオフ値など）を年齢階層別に設定する。測定条件を明らかにして、健康診査事業における新しい評価手法として応用可能なものとする。

2) 呼気NO測定の臨床応用

運動誘発喘息の発見と予防、アドヒアランスの評価、呼気NO測定値フィードバックによる自己管理支援を行うとともに、機能訓練事業の効果を気道炎症の側面から客観的に評価できるようにする。

3) 呼気NO測定に基づく思春期患者の吸入ステロイド（ICS）中止基準の検討

ICS中止後の経過を前方視的に追跡して、予後に関わる因子を明らかにするとともに、予測因子としての呼気NO測定の有用性を検証する。

1 研究従事者（○印は研究リーダー）

○藤澤 隆夫（国立病院機構三重病院）	長尾 みづほ（国立病院機構三重病院）
富樫 健二（三重大学教育学部）	赤澤 晃（東京都立小児総合医療センター）
大矢 幸弘（国立成育医療センター）	堀向 健太（国立成育医療センター）
海老澤 元宏（国立病院機構相模原病院）	富川 盛光（国立病院機構相模原病院）
伊藤 浩明（あいち小児保健医療総合センター）	
漢人 直之（あいち小児保健医療総合センター）	
小田嶋 博（国立病院機構福岡病院）	網本 裕子（国立病院機構福岡病院）

2 平成23年度の研究目的

気道炎症のマーカーとして呼気NO測定の有用性はよく知られているが、最近、測定とメンテナンスが簡便なNIOX MINO®が利用可能となり、日常臨床での幅広い応用が期待されている。しかし、普及の基礎となるべき、日本人小児の基準値や測定条件、判定基準はまだ明らかではない。平成23年度は、中学生、高校生を対象に呼気NOの基準値と喘息診断のカットオフ値について検討し、昨年度までの小学生のデータを加え、小児から成人につながるすべての年齢層をカバーすることをめざす。また、別の簡便なNOアナライザーである

NObreath®との互換性、両者の測定再現性についても検討する。呼気 NO 測定の臨床応用については、小児喘息患者の自己管理向上に資するよう、運動誘発喘息の発見と予防、アドヒアランスの評価と向上などに重点をおくこととした。さらに、初年度より続けてきた吸入ステロイド中止後の経過を追跡する前方視的多施設共同研究では、再燃リスク因子を解析、なかでも呼気 NO 測定の意義について検証する。

3 平成23年度の研究対象及び方法

1) 中学生・高校生における呼気 NO 基準値

対象：研究の目的に同意を得た中学生・高校生ボランティア 571名

方法：小児アレルギー疾患の国際的疫学調査に用いられる ISAAC 質問紙(日本語版)を用いて、喘息（運動誘発喘息）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の有症率を調査するとともに、NIOX MINO® (Aerocrine 社) による呼気 NO 測定、スパイロメーターによる呼吸機能測定を行った。

2) 呼気 NO の適正な測定条件

方法：上記対象の一部で最近利用可能となったポータブル NO アナライザー NObreath® (Bedfont Scientific 社) による呼気 NO 値と比較した。それぞれの機器の測定再現性も検討した。

3) 運動誘発喘息が小児の活動性に与える影響

対象：上記の中学生・高校生ボランティアのうち、喘息の治療を行っていない 471名

方法：上記検査に加え、ライフコーダー EX4 秒版® (多メモリ加速度計測装置付歩数計、スズケン) を用いた身体活動状況（午前7時～午後7時）を評価した。

4) 喘息キャンプの有効性評価

対象：2010 年度東京都北区喘息児サマーキャンプに参加した喘息児 40名

方法：有効性の評価を喘息コントロール状態、アドヒアランス、呼吸機能、呼気 NO の面から行った。

5) 喘息自己管理と呼気 NO の関連

対象：成育医療研究センターで治療中の喘息児 113名

方法：自己記入式アンケートによる服薬アドヒアランス、喘息コントロールテスト C-ACT、呼気 NO を外来での指導前後で評価した。

6) コンプライアンス・アドヒアランスと呼気 NO の関連

対象：国立病院機構福岡病院で吸入ステロイド治療中の喘息児 147名

方法：吸入ステロイドによる自己管理を、コンプライアンス（服薬しているか？）、アドヒアランス（自主的にしているか？）をアンケートで調査、呼気 NO を測定して、それらの関連を評価した。

7) 食物アレルギー経口負荷試験での呼吸器誘発症状と呼気 NO 値の関連

対象：食物アレルギー診断のために経口負荷試験を行った 97名と経口免疫療法を行なった 24名

方法：負荷試験前に呼気 NO を測定し、負荷による誘発症状との関連を解析した。また、経口免疫療法中に経時的に呼気 NO を測定した。

8) ICS 中止後経過の前方視的検討

対象：ICS で治療して症状が安定し、ICS を中止した思春期喘息患者 144 名（10 施設）

方法：中止時、中止後 1、3、6、12 ヶ月、その後 1 年毎に経過を前方視的に追跡、呼気 NO、呼吸機能の測定を行い、再燃の有無との関連を解析した。全症例については、再発率を 1 年ごとに評価、中止時の因子との関連を検討した。国立病院機構相模原病院の症例 55 例では、中止後の呼気 NO、呼吸機能の変化も追跡した。

4 平成 23 年度の研究成果

1) 呼気 NO 小児基準値（藤澤、長尾、富樫）

中学 1 年から高校 3 年までの 571 名が研究に参加した。各アレルギー疾患の期間有症率は、喘息が全体で 63 名（11.0%）、アレルギー性鼻炎は 410 名（71.8%）、アトピー性皮膚炎 110 名（19.3%）であった（表 1）。

表1 対象の背景因子

学年	性別	人数	身長	体重	期間有症率(%)		
					喘息	アレルギー性鼻炎	アトピー性皮膚炎
中1	男	111	153.6 ± 8.2	43.6 ± 7.9	8.1 %	69.4 %	25.2 %
	女	74	154.7 ± 5.8	45.1 ± 7.0	13.5 %	66.2 %	24.3 %
中2	男	99	161.4 ± 8.6	49.8 ± 9.6	13.1 %	75.8 %	17.2 %
	女	56	156.6 ± 5.1	45.9 ± 5.6	14.3 %	62.5 %	12.5 %
中3	男	43	165.4 ± 6.1	55.0 ± 9.3	14.0 %	83.7 %	11.6 %
	女	21	156.4 ± 4.4	46.3 ± 5.4	14.3 %	61.9 %	14.3 %
高1	男	41	166.4 ± 6.8	54.0 ± 9.2	7.3 %	63.4 %	19.5 %
	女	29	157.1 ± 5.0	47.8 ± 6.0	17.2 %	75.9 %	13.8 %
高2	男	37	168.6 ± 5.4	59.0 ± 8.6	8.1 %	89.2 %	29.7 %
	女	40	158.6 ± 4.6	49.7 ± 5.7	5.0 %	72.5 %	12.5 %
高3	男	10	172.2 ± 4.5	62.7 ± 10.0	0.0 %	80.0 %	20.0 %
	女	10	158.7 ± 4.7	50.1 ± 5.0	10.0 %	70.0 %	20.0 %

呼気 NO は、ISAAC 質問表による最近 12 ヶ月の喘鳴有症者（＝喘息とする）において、非有症者より有意に高値であった（中央値：29ppb vs 17ppb, $p=0.0004$, Mann Whitney test）。しかし、最近 12 ヶ月の持続する鼻症状（＝アレルギー性鼻炎とする）有症者は喘息がなくても高値であり、呼気 NO を喘息診断・モニタリングの目的で測定する際にはアレルギー性鼻炎の存在を考慮する必要があると考えられた（図 1）。

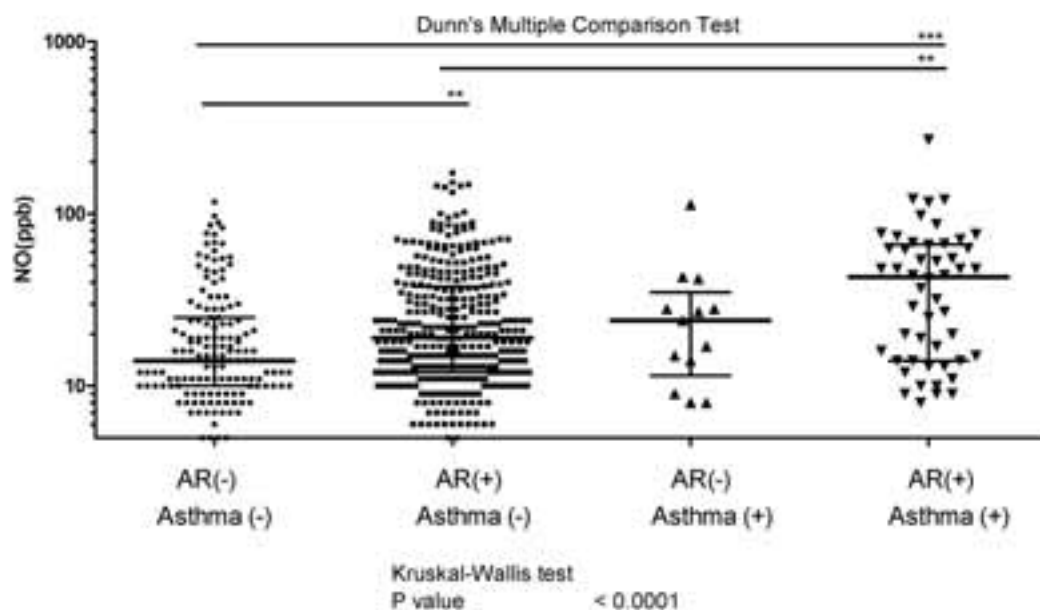


図1 喘息(Asthma)、アレルギー性鼻炎(AR)の有無による呼気 NO 値

次に、喘息・アレルギー性鼻炎のない者で、呼気 NO 基準値に影響を与える因子について検討した。アトピー性皮膚炎の有無による差は認められなかったが、アトピー性皮膚炎はアレルギー性鼻炎、喘息に合併していることが多く、単独例が少ないためと考えられた。しかし、他の報告では高値とされているため基準集団には含まないこととした。性別では男子が女子より有意に高値であり（図2）、基準値は性別で求めることとした。年齢、身長については、検討した中学1年～高校3年の間で差は認められなかった（図3）ので、この年齢層を1群として解析することは妥当と考えられた。

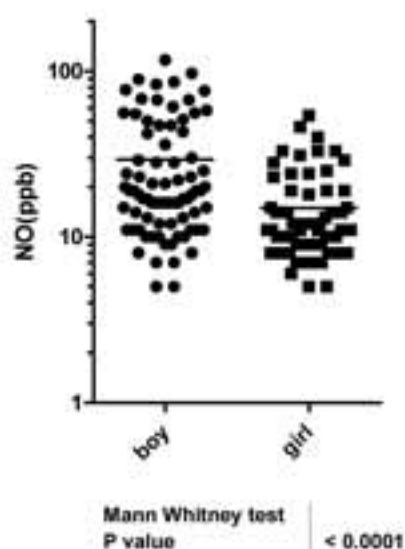


図2 基準集団における呼気 NO 値の性差

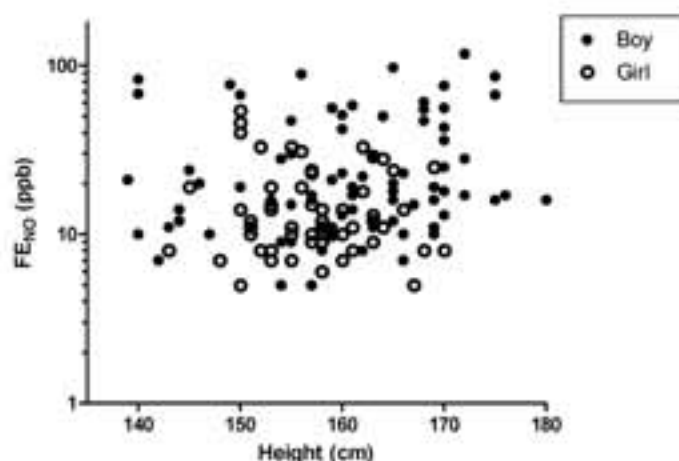


図3 基準集団における呼気 NO 値と身長

（基準集団：喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、急性疾患その他慢性疾患がない。）

以上より、喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎のない集団を呼気 NO 測定の基準集団として、男女別に、中央値、幾何平均値、95%信頼区間を求めた(表 2)。そして、中学生・高校生における未治療の喘息鑑別のための呼気 NO カットオフ値を ROC 曲線で解析して、表 3 のごとく設定した。

表2 中学・高校生の呼気NO基準値

性別	全体	男児	女児
n	147	79	68
最小値	5	5	5
25パーセンタイル値	10	12	9
中央値	14	18	11
75パーセンタイル値	25	43	17.25
最大値	117	117	54
幾何平均値	16.9	21.6	12.7
95%信頼区間下限	15.0	18.2	11.1
95%信頼区間上限	19.0	25.7	14.5

表3 ぜん息鑑別のための呼気NOカットオフ値

- 感度、特異度のバランスが優れるポイントとして
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎がないことを確認できるとき
男子：26 ppb、女子：20 ppb
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の有無を考慮しないとき
男子：40 ppb、女子：25 ppb
- Positive decision point（偽陽性である確率が5%未満）
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎がないことを確認できるとき
男子：87 ppb、女子：37 ppb
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の有無を考慮しないとき
男子：86 ppb、女子：66 ppb

2) 呼気 NO の適正な測定条件（藤澤、長尾）

NIOX-MINO®および NObreath®によって、それぞれ 2 回測定した値を Bland-Altman 分析によって評価した。前者ではバイアスが-0.36ppb、バイアスの標準偏差は 4.53ppb、バイアスの 95%信頼区間は-9.2～8.5 と、測定誤差は極めて小さいと考えられた（図 4）。後者ではバイアスは 1.83ppb、バイアスの標準偏差は 9.98ppb、バイアスの 95%信頼区間は-17.7～21.4 であった。しかし、ほとんどの例で 2 回の測定値の差は 10ppb 以内であり、2 回の測定値の平均が高値（200 以上）で差が大きいポイントがみられたが、いずれも平均値の 20%以内と、測定誤差は臨床的に許容範囲内で

あると考えられた (図 4)。

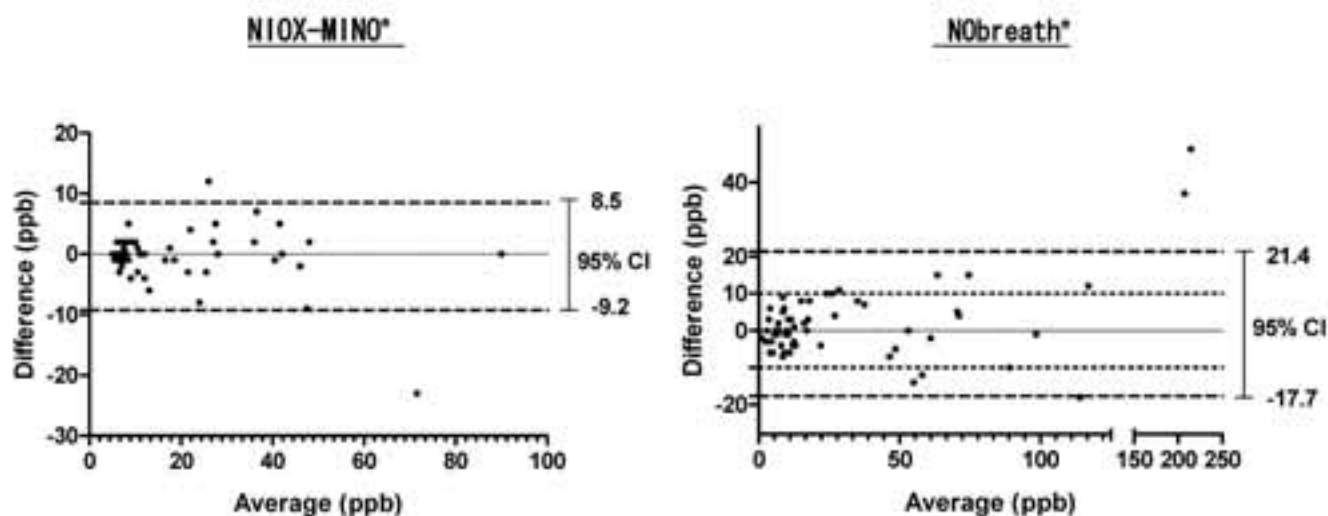


図4 2回測定値のBland-Altmanプロット

NIOX-MINO*と NObreath*の測定値の関係では、Spearman の相関係数=0.906 と高い相関を認めた (図 5)。データの散布図を観視すると、NObreath*の値は NIOX-MINO*の値よりもわずかに高値となると考えられた。

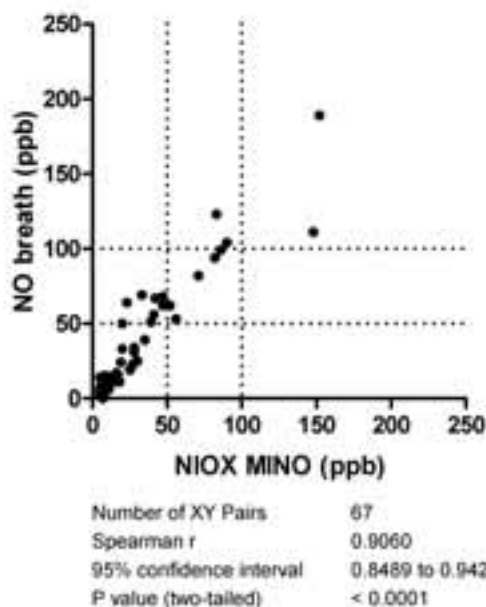


図5 NIOX-MINO*とNObreath*による呼気NO値の関係

3) 運動誘発喘息が小児の身体活動に与える影響 (富樫、長尾、藤澤)

運動後に喘鳴がある例 (以下運動誘発ぜん息 (EIA) とする) では、呼気 NO が EIA のない例に比べて有意に高値であり、呼吸機能も V25、1 秒率が有意に低い傾向にあった (図 6)

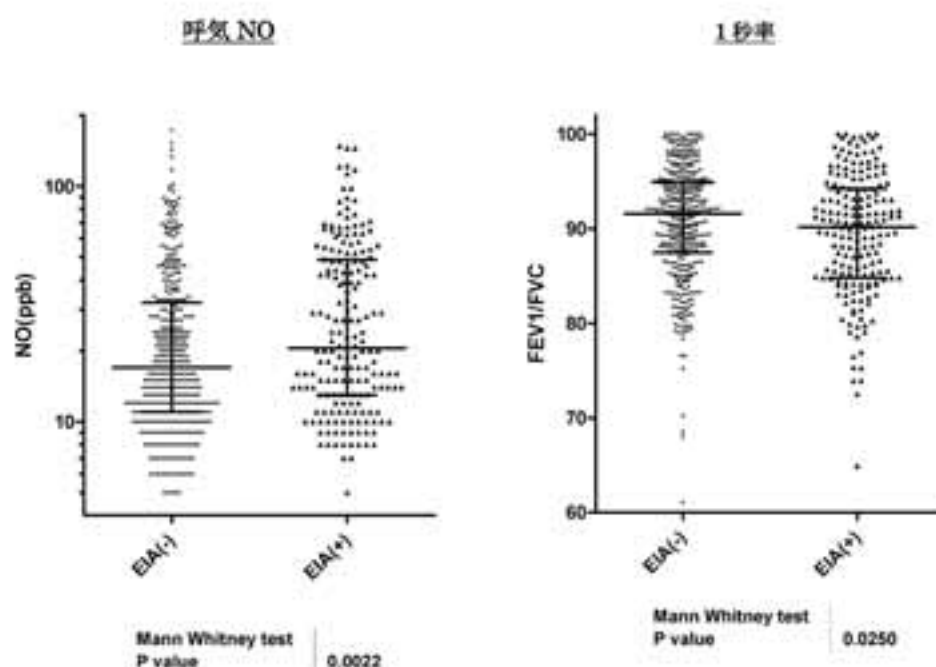


図 6 運動誘発喘息と呼気 NO、1 秒率

また、EIA 群では運動を嫌いと答える割合が高く (25.0% vs 16.7%)、また運動部活動への加入率も低かった (40.9% vs 68.1%)。実際に、女子では EIA がある者は、ない者に比べ歩数、高強度の身体活動時間が有意に低く、低強度の身体活動時間が有意に長かった。運動誘発性喘息の存在が身体活動量を低下させる可能性が示唆された。

表 4 運動誘発喘息とライフコーダーによる歩数、強度別の運動時間

		歩数 (歩)	強度0～3合計 (分)	強度4～6合計 (分)	強度7～9合計 (分)
男子	はい (n=30)	10946±4122	674.0±22.6	34.6±15.1	11.4±10.9
	いいえ (n=251)	10015±3545	681.1±18.2	28.3±12.8	10.5±8.7
女子	はい (n=25)	7475±2252	692.6±11.0	22.6±9.4	4.8±3.5
	いいえ (n=164)	8893±3538	684.2±19.5	28.4±15.1	7.4±7.3

P-values for comparisons between 'はい' and 'いいえ' groups:
 Men: P=0.010 (歩数), P=0.038 (強度0～3), P=0.065 (強度4～6), P=0.085 (強度7～9)
 Women: P=0.010 (歩数), P=0.038 (強度0～3), P=0.065 (強度4～6), P=0.085 (強度7～9)

4) 喘息キャンプの有効性評価(赤澤)

2010年東京都北区の喘息キャンプ参加者において機能訓練事業の効果を呼気NO測定によって評価可能であるかを検討した。長期管理薬として吸入ステロイド薬を16名、ロイコトリエン受容体拮抗薬を17名が使用していた(重複あり)が、吸入ステロイド薬使用群では呼気NOがキャンプ初日から最終日にかけて有意に低下した。呼気NOは吸入ステロイド薬使用群に対する短期的な効果指標となる可能性が考えられた。

5) アドヒアランスと呼気NOの関連(大矢、堀向)

アドヒアランス不良と判定できる群では、再診時にアドヒアランスの向上が認められた($p<0.05$)が、呼気NOの低下は認められなかった。しかし、初回に呼気NOが40以上だった群では、再診時に有意に低下が認められた($p<0.01$)。

6) コンプライアンス・アドヒアランスと呼気NOの関係(小田嶋、網本)

吸入ステロイド使用中の喘息患者のコンプライアンス(服用をしている)、アドヒアランス(自主的にしている)をアンケートで調査、呼気中NOが治療態度の2つの側面を反映するかどうかを検討したところ、コンプライアンス良好例は呼気中NOが有意に低値であったが、アドヒアランスによる差は認められなかった。呼気中NOは実際に吸入ステロイドを服用しているか否かのマーカーになると考えられ、患者の指導に応用できる可能性がある。

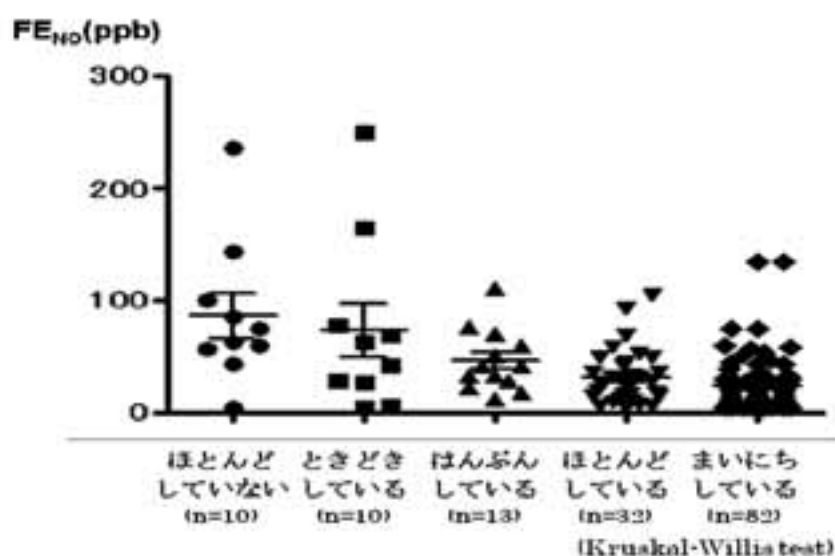


図7 吸入ステロイドの服薬コンプライアンスと呼気NO

7) 食物アレルギー経口負荷試験での呼吸器誘発症状と呼気NO値の関連(伊藤、漢人)

延べ109回の食物負荷試験中26回(23.9%)で呼吸器症状の誘発が認められた。負荷試験陽性例において呼吸器症状の有無別での呼気NO値に有意差はなかったが、喘息既往、呼気NO ≥ 28 ppbのいずれか1つ以上をみたす場合は、負荷試験で喘鳴が誘発されやすい傾向を認めた。急速経口免疫療法の治療期間前後、および呼吸器症状が出現した日の負荷前とその24時間後で呼気NO値に有意な変化を認めなかった。しかし、免疫療法中に呼気NO値が上昇傾向を示し、呼吸器症状誘発頻度が高い1例も存在した。

8) 吸入ステロイド中止後経過の前方視的検討（海老澤、富川、長尾、藤澤）

吸入ステロイド治療により症状が安定しており、主治医の判断で吸入ステロイドを中止した144例（男児：87例、女児：58例）のうち、1年以上経過を追跡できた119例について、1年ごとの経過を集計したところ、約半数に再燃がみられた。再燃した後の経過は、吸入ステロイドを再開した例、Relapse_ICS(+)、再開したがその後安定して中止した例、Relapse_ICS(+) $\rightarrow$ (-)、吸入ステロイドを間欠的に使用した例、Relapse_ICS(+/-)、間欠型であるために吸入ステロイドを再開しなかった例、Relapse_ICS(-)に分類した（図8）が、経過年数によって、その比率に大きな変化は認められなかった。

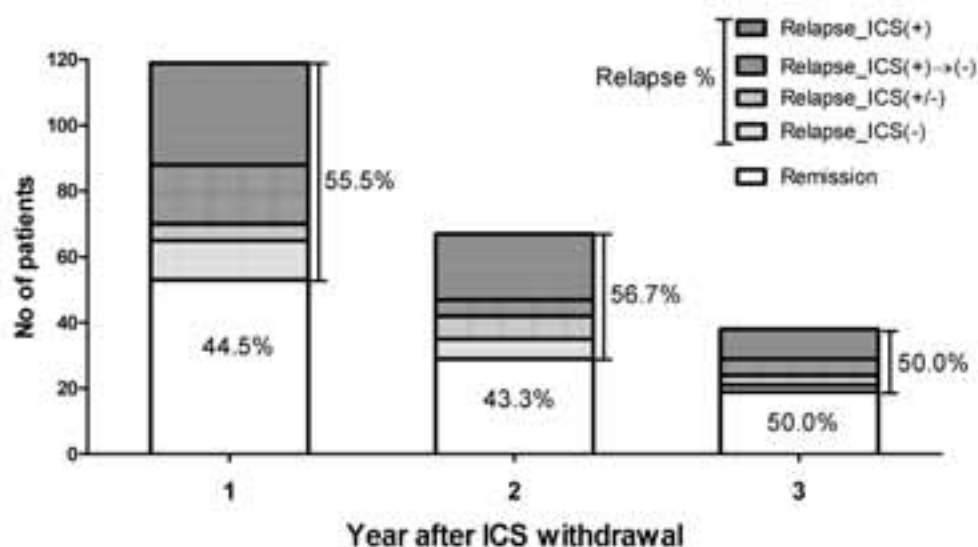


図8 吸入ステロイド中止後の再燃と寛解

全く症状がなく、中止後に寛解を持続できた例は1年目で44.5%、2年目で43.3%、3年目で50.0%であり（図8）、1年後から3年に至っても低下しないことは注目に値する。個々の症例によって経過は異なるものの、再燃の多くは吸入ステロイド中止後1年以内に起こり、この期間がより長期の予後と関連する可能性を示すからである。そこで、再燃に関わる因子を探索するため、中止後1年の時点での再燃の有無に着目して検討を進めた。すると、喘息発症年齢、吸入ステロイド中止時年齢、吸入ステロイド中止前の無発作期間と吸入ステロイドの投与期間、中止時の肺機能（%FEV1.0、%V50、FEV1.0/FVC）は、再燃の有無によって差はみられなかった。ところが、通年性アレルギー性鼻炎の合併はFisherの検定で再燃と有意な関係をみとめた（図9）。

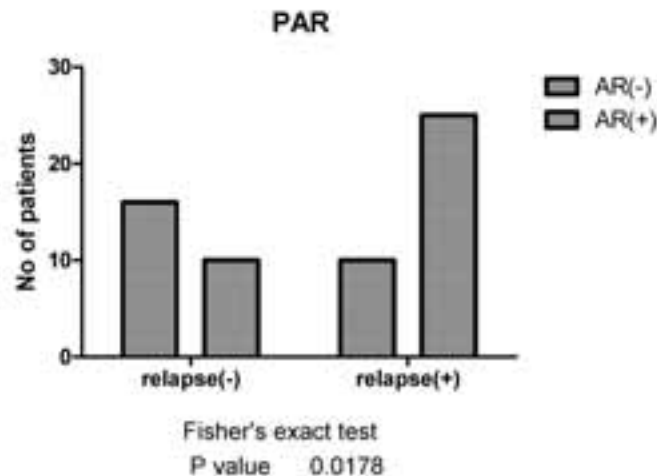


図9 通年性アレルギー性鼻炎(PAR)の合併と吸入ステロイド中止後の再燃 (relapse) の関係

呼気NOについては、吸入ステロイド中止時の呼気NO値が25ppb以上と25ppb未満の2群に分けて、カプランマイヤー解析を行なったところ、Gehan-Breslow-Wilcoxonテストにて2群の寛解維持割合に有意な差を認めた ($P=0.0219$)。観察期間の早期 (この結果では6ヶ月まで) で2群間に差がある、すなわち中止時の呼気NOが高い方が中止後早期に再燃しやすい傾向があると判定された。一方、Log-rankテストでは2群間の差を認めなかったため、中止時の呼気NOは長期の経過までは予測できるものではないと解釈できる。

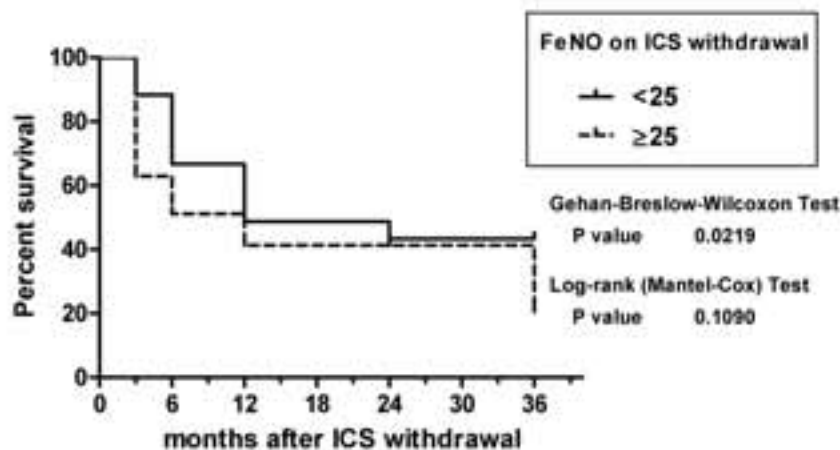


図10 吸入ステロイド中止時の呼気NOとの寛解維持できている症例の割合の経時的変化

これを相模原病院の症例でさらに詳細に検討すると、3ヵ月までに再燃なく、3ヵ月以降で再燃ありが12例、再燃なし24例であったが、再燃あり群では中止時から3ヶ月時にかけて呼気NOの有意な上昇 (31.8ppbから49.2ppb) を認めた。一方、再燃なし群では有意差を認めなかった。再燃の予測について、NO変化量 (中止時→中止後3ヶ月) でROC曲線を求める

と、AUC (Area under the curve) は0.668 (カットオフ値 (9.00ppb) となった。

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】

小児気管支喘息の治療目標には急性発作や喘息死を防ぐことだけでなく、健康児と同様の活発な日常生活を保障することも含まれる。しかし、明らかな喘息発作としての自覚がなくとも、学校の体育・クラブ活動で起こる運動誘発の症状で、子どもらしい活動性が制限されている児は少なくないと推定される。これらの症状は気道炎症に引き続く気道過敏性に起因するものであるため、気道炎症を適切に評価して、これをコントロールする対策に活かすことが求められる。本研究では気道炎症の指標として非侵襲的かつ簡便に測定可能な呼気NOに着目、運動誘発ぜん息のスクリーニングと指導、長期管理中のぜん息児の自己管理向上、寛解に至る思春期に吸入ステロイドを中止可能か否かの判定などに対する呼気NOモニタリングの有用性を検証することとした。

1. 小児における運動誘発喘息の実態解明

三重県津市内の小学校1校で、日本語版ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) に運動に関する項目を追加した質問票を配布し、調査に同意した家庭から回収した。さらに、呼気NOなどの検査を希望した児童に対し、卓上型NOアナライザーであるNIOX MINO* (Aerocrine社) を用いて呼気中NOを測定、同時にスパイロメトリーも行なった。身体活動量測定は、多メモリー加速度計測装置付歩数計 (ライフコーダーEX 4秒版 スズケン社製) を平日2日間起床から就寝まで装着させた。ライフコーダーは2日後に回収、歩数ならびに加速度計から得られた0~9までの定量値のうち4、5、6を中等強度、7、8、9を高強度として出現時間の合計を算出し、活動強度として評価した。

また、2009年度北区サマーキャンプに参加する喘息児31名に対して運動負荷テストを施行、呼気NO値との関連を解析した。

2. 呼気NO測定を応用したぜん息自己管理の向上支援

吸入ステロイドのアドヒアランスが悪化していると判断した患者に外来受診毎に呼気NOの測定値を提示し、低下したときに賞賛することによってアドヒアランス向上するか否かを検証する介入試験を計画した。

ぜん息キャンプに参加した児を対象として、初日、最終日、および2ヶ月後に呼気NOを測定し、自己管理と呼気NO値の関連を検討した。

3. 気道炎症評価を取り入れた吸入ステロイド中止基準確立

低用量の吸入ステロイド治療で無症状が維持され、主治医が臨床的に吸入ステロイドの中止が妥当であると考えた患者 (年齢: 6~18歳) を登録して、中止後の経過を前方視的に追跡する観察試験を開始した。中止時、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、以後1年毎に呼気NOと肺機能を測定して、臨床的背景因子を調査した。

【平成22年度】

気道炎症マーカーの呼気NO測定が普及しつつあり、ぜん息長期管理の向上に応用することが期待されている。しかしながら、日本人小児の基準値をはじめ、データ解釈の指針は

明らかではない。そこで、本研究では、呼気 NO の臨床応用に際しての基礎となるべきデータを確立することをめざした。すなわち、呼気 NO の日本人小児基準値、喘息診断のカットオフ値、呼気 NO 測定値に影響を及ぼす諸因子、適正な測定条件などである。さらに、呼気 NO 測定の臨床応用を進めるため、平成 21 年度より開始した小児ぜん息患者の自己管理向上に関する研究を継続した。吸入ステロイドを中止し得た患者の経過を前方視的に観察する多施設共同研究についても引き続いて症例登録と観察を行ない、中止後の予後に関わる因子を呼気 NO を含めて解析した。

1. 呼気 NO 小児基準値(小学生)

対象：小学 1 年～6 年の小児ボランティア 588 名

方法：小児アレルギー疾患の国際的疫学調査に用いられる ISAAC 質問紙(日本語版)を用いて、ぜん息(および運動誘発ぜん息)、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の有症者と非アレルギー健常者を同定、NIOX MINO[®]による呼気 NO 測定値をこれらの疾患分類の下で解析した。はじめに基準集団を定義して、基準値を設定するとともに、ぜん息鑑別のカットオフ値を求めた。一部の例(123 名)では、血清 IgE、ダニ・スギ特異的 IgE、血清 ECP の測定も行った。

2. 呼気 NO の適正な測定条件

方法：上記対象の一部で、NIOX MINO[®]測定値を据え置き型 NO アナライザー CLD88sp[®](Ecomedics 社)による値と比較した。異なる気温・湿度下での測定の妥当性についても検証した。

3. 運動誘発性ぜん息が小児の活動性に与える影響

対象：上記の小児ボランティアのうち、同意を得た 233 名

方法：ライフコーダ[®]を用いて身体活動状況(午前 7 時～午後 7 時)を評価、アレルギー疾患との関連を検討した。

3. 呼気 NO 測定を応用した喘息自己管理の向上支援

対象：東京都北区ぜん息児サマーキャンプおよび国立病院機構福岡病院主催サマーキャンプに参加した喘息児

方法：キャンプの前後で呼気 NO を測定し、ぜん息コントロール状態、アドヒアランス、との関連を解析した。

5. 呼気 NO 値フィードバックによる行動医学的アプローチ

対象：吸入ステロイド投与中であるが、主治医がアドヒアランス不良と判断した喘息児

方法：毎回の受診時に呼気 NO 測定値を患者に提示、まじめに吸入すれば数値が低下することを強調する行動療法的アプローチを行い、その後のアドヒアランス、呼吸機能、呼気 NO の変化を評価した。

6. 食物アレルギー経口負荷試験での呼吸器誘発症状と呼気 NO 値の関連

対象：食物アレルギー診断のために経口負荷試験を行った例

方法：負荷試験前後で呼気 NO を測定し、負荷による誘発症状との関連を解析した。

7. 気道炎症評価を取り入れた吸入ステロイド中止基準確立

吸入ステロイド中止後の経過を前方視的に追跡する観察試験を継続した。

【平成23年度】

呼気 NO 測定の基本要件を明らかにし、その臨床応用について多面的に検討する3年間の研究の仕上げをめざした。小児における呼気 NO 基準値については、中学生、高校生の年齢層を対象に解析、測定条件では再現性と機種間の互換性を検討した。臨床応用では、運動誘発ぜん息と自己管理向上に関する研究を昨年度に引き続いて進め、吸入ステロイド中止後の予後に関わる解析について最終のまとめを行なった。

1. 呼気 NO 小児基準値(中学生、高校生)

対象：中学1年～高校3年のボランティア 571名

方法：ISAAC 質問紙(日本語版)を用いて、ぜん息(および運動誘発ぜん息)、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の有症者と非アレルギー健康者を同定、NIOX MINO®による呼気 NO 測定値をこれらの疾患分類の下で解析、基準集団を定義して、基準値を設定するとともに、ぜん息鑑別のカットオフ値を求めた。

2. 呼気 NO の適正な測定条件

方法：NIOX MINO®に加え、もうひとつの卓上型 NO アナライザーである NObreath®を用い、測定再現性を Bland-Altman 分析で確認、両測定法の相関を検討した。

3. 運動誘発ぜん息が小児の活動性に与える影響

対象：上記の中学生・高校生ボランティア

方法：運動誘発ぜん息の有無と呼気 NO、呼吸機能、ライフコーダー®で定量した身体活動量、運動の好嫌性などとの関連も検討した。

4. 呼気 NO 測定を応用した喘息自己管理の向上支援

対象：外来通院中の喘息児

方法：自記式アンケートによるコンプライアンス・アドヒアランスと呼気 NO の関連を解析した。

5. 食物アレルギー経口負荷試験と経口免疫療法での呼吸器誘発症状と呼気 NO 値の関連

対象：食物アレルギーで経口負荷試験または急速経口免疫療法を行った例

方法：負荷試験前後および急速経口免疫療法の経過中に呼気 NO を測定し、負荷による呼吸器誘発症状との関連を解析した。

6. 気道炎症評価を取り入れた吸入ステロイド中止基準確立

吸入ステロイド中止後の経過を前方視的に追跡する多施設共同観察試験において、中止後の再燃に関連する因子を解析した。とくに、中止時の呼気 NO 測定の有用性について検証した。

(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】

調査対象の小学校では在籍児童数407名中、355名(87.2%)が質問紙に回答したが、そのうち、運動後の喘鳴有症者は9.6%であった。既報の全国調査(小児アレルギー学会誌 21:743-8, 2007)の約3倍であったが、調査季節(本研究12月、全国調査6-7月)の影響、すなわち冷氣の中で運動する季節には運動誘発ぜん息がより高頻度に出現するためと推定された。実際、有症者では呼気NOが有意に高値で(図1)、一秒率やV50が有意に低値であった(図2)。運動誘発喘息のある者は気道炎症があるだけでなく、呼吸機能も低下

Dunn's Multiple Comparison Test

**

eNO (ppb)

100

10

none none-rhinitis none-asthma EIA

Kruskal-Wallis test
P value 0.0037

Scatter plot showing % V50 (Y-axis, 0 to 150) for four groups (X-axis): none, none-rhinitis, none-whoeze, and EIA. The plot includes individual data points and horizontal lines representing the mean and standard deviation for each group. Bonferroni's Multiple Comparison Test results are shown above the plot, indicating significant differences between the 'none' group and the 'EIA' group (**), between the 'none-rhinitis' group and the 'EIA' group (*), and between the 'none-whoeze' group and the 'EIA' group (*).

One-way analysis of variance
P value 0.0100

[illegible]

キャンプにおける初日と最終日の呼気NOの変化を検討すると、吸入ステロイド使用群で低下傾向がみられた。アドヒアランス不良群ではキャンプ中に呼気NO値が低下しても2ヶ月後には再び上昇していた。キャンプの短期間の指導だけでも呼気NO値は低下、アドヒアランスをよく反映することが明らかとなった。

吸入ステロイド中止後経過の前方視的観察研究は症例登録と経過追跡を行なった。解析結果は最長の経過を観察できている23年度にまとめる。

【平成22年度】

呼気NOの小児基準値設定のために募集した小学生ボランティア588名のうち、579名(98.4%)でNIOX MINO[®]による測定が可能であった。ISAAC質問表による最近12ヶ月の喘鳴有症者(=ぜん息)は、非有症者より有意に高値であったが(中央値:32ppb vs 13ppb, $p<0.0001$, Mann-Whitney test)、ぜん息がなくとも最近12ヶ月の持続する鼻症状(=アレルギー性鼻炎)有症者でも高値であり、呼気NOをぜん息診断・モニタリングの目的で測定する際にはアレルギー性鼻炎の存在を考慮する必要があると考えられた(図3)。

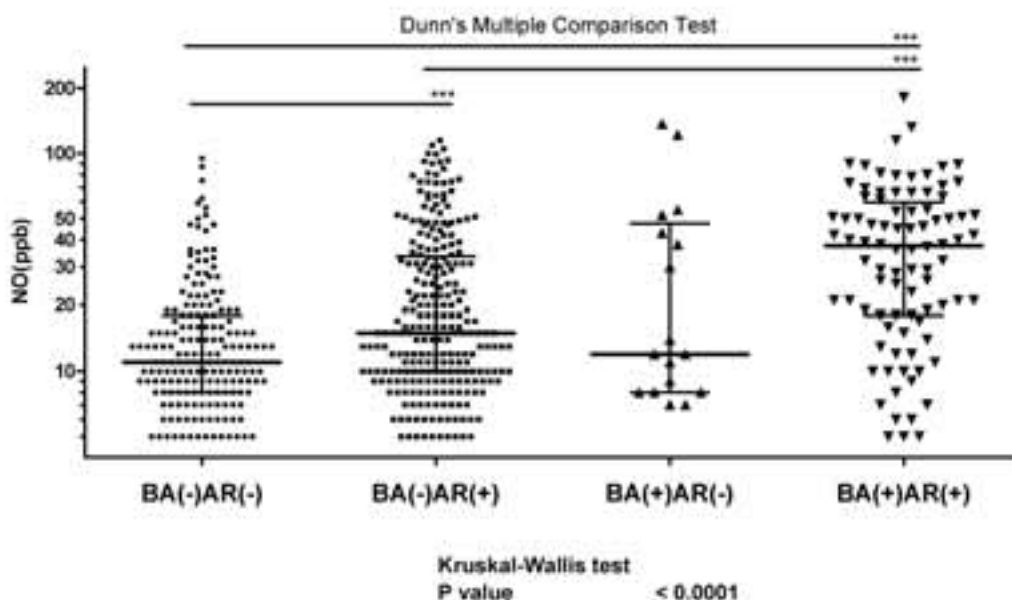


図3 ぜん息 (BA)、アレルギー性鼻炎 (AR) の有無による呼気 NO 値

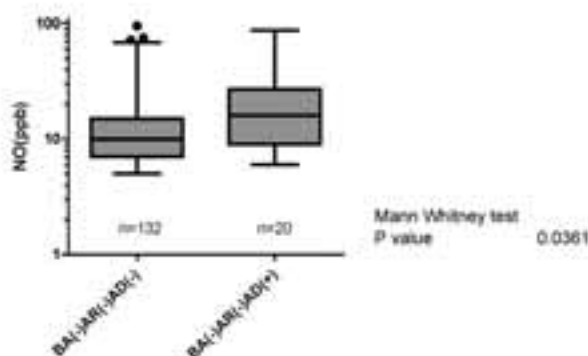


図4 アトピー性皮膚炎 (AD) の有無による呼気 NO 値

アトピー性皮膚炎有症者（非ぜん息、非アレルギー性鼻炎）でも高値であった（図 4）。そこで、基準集団は非ぜん息、非アレルギー性鼻炎、非アトピー性皮膚炎の健常児とした。この集団で、性別にみると男児が女児より有意に高値（中央値：12ppb vs 10ppb, $p<0.001$, Mann Whitney test）、年齢、身長については、検討した小学1年～6年の間で差は認められなかった。

以上より、小学生（6～12才）の呼気NO基準値は表1のようになった。

表1 小学生の呼気NO基準値

性別	全体	男児	女児
n	132	51	81
最小値	5	5	5
25パーセンタイル値	7	8	6.5
中央値	10	12	10
75パーセンタイル値	15	19	13
最大値	117	95	62
幾何平均値	11.2	13.3	10.0
95%信頼区間下限	10.0	10.9	8.8
95%信頼区間上限	12.5	16.3	11.3

一方、ぜん息患者では長期管理薬の投与のある例はない例よりも有意に低値であったので（抗炎症治療でNOが低下する）、カットオフ値設定のためのぜん息例は、未治療の者とした。未治療のぜん息鑑別のための呼気NOカットオフ値を表2のごとく設定した。

表2 喘息鑑別のための呼気NOカットオフ値（小学生）

- 感度、特異度のバランスが優れるポイントとして
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎がないことを確認できるとき
 - 男子：20.5ppb、女子：16.5 ppb
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の有無を考慮しないとき
 - 男子：28.5 ppb、女子：20.5 ppb
- Positive decision point（偽陽性である確率が5%未満）
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎がないことを確認できるとき
 - 男子：72.5 ppb、女子：26 ppb
 - ◇ アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の有無を考慮しないとき
 - 男子：74.5 ppb、女子：75.0 ppb

次に、基準集団における呼気NO値に影響を与える因子を検討したところ、これらアレルギー一症状を有しない例の呼気NOは血清IgE値、血清ECP値と有意な正相関を示した。特異IgEではダニ感作例が非感作例より有意に呼気NO高値であった（中央値：15ppb vs 9ppb, $p<0.01$, Mann Whitney test）。スギ感作による呼気NOの差は認められなかった（図 5）。

一方、肥満はぜん息のリスク因子とされているが、呼気 NO と肥満度との関連は認められなかった。

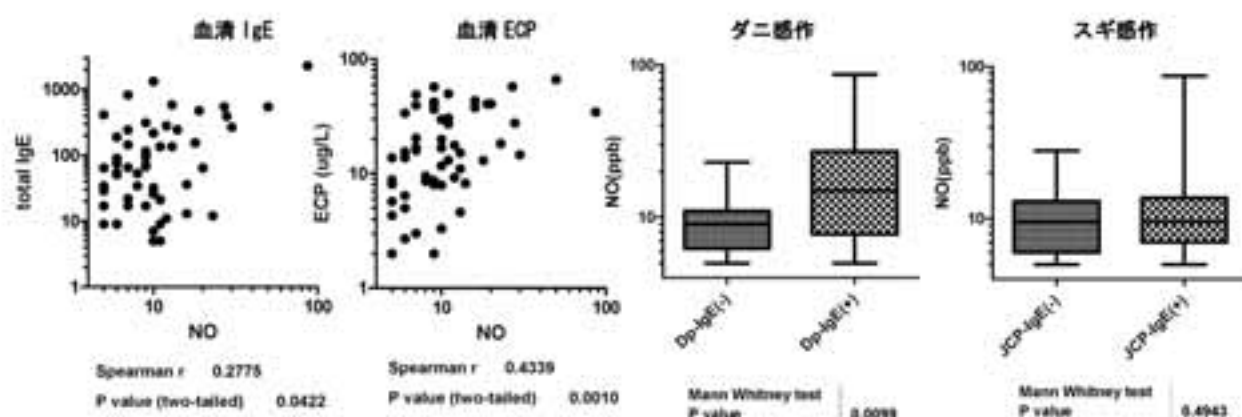


図5 非ぜん息・非アレルギー性鼻炎例におけるダニ特異 IgE、スギ特異 IgE、血清 IgE、血清 ECP と呼気 NO

基準集団における呼気 NO を目的変数に、年齢、性別、総 IgE、ダニ特異 IgE (UA/ml)、スギ特異 IgE (UA/ml)、ファディアトープ、血清 ECP、IOS パラメーター (Z5, R5, R10, R20, X5, Fres, AX) を従属変数とする重回帰解析を行うと、ダニ感作と血清 IgE 値が呼気 NO 値を説明する有意な因子として残った。

測定値に影響を及ぼす因子として、外気 NO 濃度は天候や室内の人的密度により変動したが、1~3ppb 程度であり、NIOX MINO*は NO 除去フィルターを通して吸気をした後に呼出する仕様となっており、影響は全くないと判定した。測定機器による差では ATS/ERS ガイドラインに準拠する CLD88sp による測定値と比較したところ、回帰式は、

$$\text{NO (NIOX MINO*)} = 0.999 \times \text{NO (CLD88sp)} + 0.3$$

であり、ほぼ一致していた。測定環境では、夏期の空調された屋内(室温 26℃ 湿度 45%、外気 NO 2 ppb)と屋外(気温 30℃ 湿度 60%、外気 NO 5 ppb 未満)との比較では、屋外測定値が屋内よりも高値であり、機器も故障しやすくなったことより、高温多湿の屋外測定は望ましくないと考えられた。

身体活動との関連では、男児では呼気 NO と歩数 ($r = -0.211$, $P < 0.05$)、高強度な身体活動時間 ($r = -0.239$, $P < 0.05$) との間に有意な負の相関関係が認められた。ステップワイズ回帰分析の結果、男児の歩数を決定づける要因として外遊び、運動系の習い事に加えて呼気 NO 値が採択された。一方、アレルギー性鼻炎の有症者は非有症者に比べて、男児において高強度の運動時間が少なかった。

キャンプ参加者は、キャンプ 5 ヶ月後のフォローアップで服薬率、PEF の頻度、日誌の記載率がキャンプ前に比べて向上、ぜん息コントロールテスト得点、FEV1.0% が有意に上昇したが、毎年参加するリピーターは、呼気 NO 値が年々、有意に低下した。

アドヒアランスが低下した患者に対し、呼気 NO を測定して、その値を本人に示し、簡単な行動医学的アプローチを行うことで、アドヒアランスの向上が認められた (図 6)。その効果は再診 1 回目において有意であった ($p < 0.05$)。

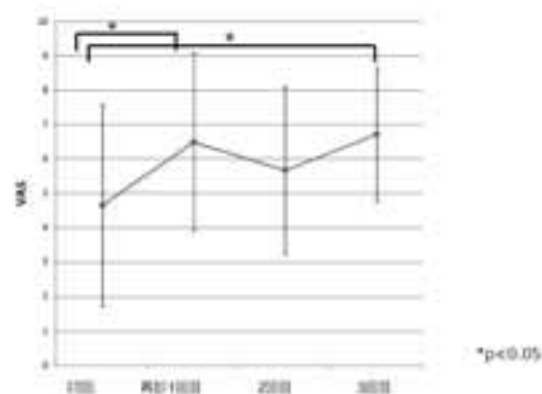


図6 呼気NO値フィードバックによる行動医学的アプローチ後のアドヒアランス変化

食物アレルギー経口負荷試験前後での呼吸器誘発症状と呼気NOの変化には有意な関係がみられなかったが、症例数を増やして、検討を続けることとした。

吸入ステロイド中止後経過の前方視的観察研究は症例登録と経過追跡を行なった。解析結果は最長の経過を観察できている23年度にまとめる。

【平成23年度】

小児基準値を決定するために、中学1年から高校3年までの571名を対象に検討を行なった。小学生と同様に、呼気NO値はぜん息で高いだけでなく、アレルギー性鼻炎（有意）、アトピー性皮膚炎でも高値であったため、基準集団はアレルギー疾患非有症者とした。年齢、身長に関する検討ではこの年齢層で有意な差がないため、12～18才をひとつの年齢群とすることとした。その結果、基準値、ぜん息鑑別のためのカットオフ値は以下ようになった。

表3 中学・高校生の呼気NO基準値

性別	全体	男児	女児
n	147	79	68
最小値	5	5	5
25パーセンタイル値	10	12	9
中央値	14	18	11
75パーセンタイル値	25	43	17.25
最大値	117	117	54
幾何平均値	16.9	21.6	12.7
95%信頼区間下限	15.0	18.2	11.1
95%信頼区間上限	19.0	25.7	14.5

表4 ぜん息鑑別のための呼気NOカットオフ値（中学生、高校生）

●	感度、特異度のバランスが優れるポイントとして
◇	アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎がないことを確認できるとき 男子：26 ppb、女子：20 ppb
◇	アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の有無を考慮しないとき 男子：40 ppb、女子：25 ppb
●	Positive decision point（偽陽性である確率が5%未満）
◇	アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎がないことを確認できるとき 男子：87 ppb、女子：37 ppb
◇	アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の有無を考慮しないとき 男子：86 ppb、女子：66 ppb

NIOX-MINO*およびNObreath*によって、それぞれ2回測定した値を*Bland-Altman*分析によって評価したが、バイアスは小さく、測定誤差は臨床的に許容範囲内であると考えられた。両機器による測定値の相関係数も高く、両者の互換性はあると考えられた。

中学生・高校生においても運動により喘鳴が誘発される例（EIA）では、呼気NOがEIAのない例に比べて有意に高値であり、呼吸機能も低い傾向にあった(図7)

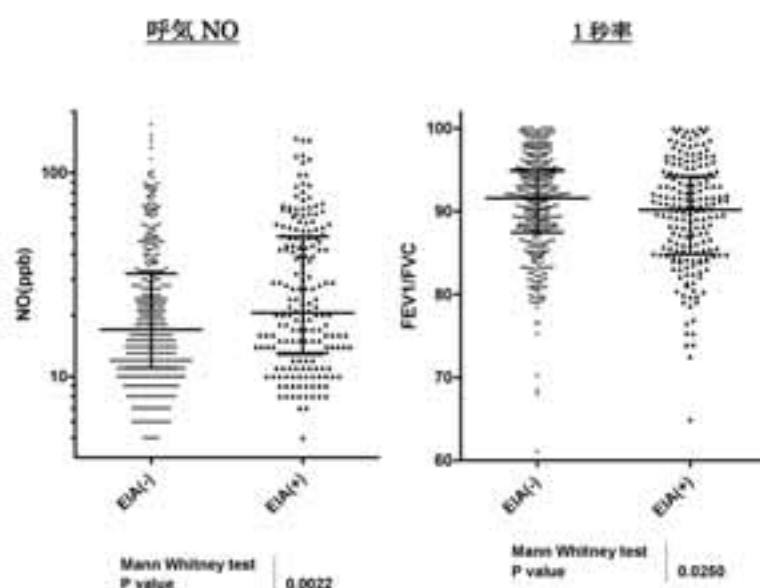


図7 運動誘発ぜん息と呼気NO、1秒率

EIA 群では運動を嫌いと答える割合が高く(25.0% vs 16.7%)、また運動部活動への加入率も低かった(40.9% vs 68.1%)。女子ではEIA がある者は、ない者に比べ歩数、高強度の身体活動時間が有意に低く、低強度の身体活動時間が有意に長かった。

吸入ステロイド使用中の喘息患者のコンプライアンス（服用をしているか？）、アドヒアランス（自主的にしているか？）をアンケートにて調査して、呼気中 NO が治療態度の 2 つの側面を反映するかどうかを検討したところ、コンプライアンス良好例は呼気中 NO が有意に低値であったが、アドヒアランスによる差は認められなかった。呼気中 NO は実際に吸入ステロイドを服用しているか否かのマーカーになると考えられ、患者の指導に応用できる可能性がある。

食物アレルギーとの関連では、食物負荷試験 109 回中 26 回（23.9%）で呼吸器症状の誘発が認められた。負荷試験陽性例において呼吸器症状の有無別での呼気 NO 値に有意差はなかったが、喘息既往、呼気 NO $\geq$ 28ppb のいずれか 1 つ以上をみたす場合は、負荷試験で喘鳴が誘発されやすい傾向を認めた。急速経口免疫療法中には呼気 NO 値に有意な変化を認めなかった。しかし、免疫療法中に呼気 NO 値が上昇傾向を示し、呼吸器症状誘発頻度が高い 1 例も存在した。

吸入ステロイド治療により症状が安定して、主治医の判断で吸入ステロイドを中止した 144 例（男児：87 例、女児：58 例）のうち、1 年以上経過を追跡できた 119 例について、1 年ごとの経過を集計したところ、約半数に再燃がみられたが、中止後に寛解を維持できている例の比率は 1 年後から 3 年に至っても低下しておらず、吸入ステロイド中止後 1 年以内が再燃あるいは中止後の予後に重要であると考えられた。中止後 1 年の時点での再燃リスク因子としては通年性アレルギー性鼻炎の合併が示された。吸入ステロイド中止時の呼気 NO 値が 25ppb 以上と 25ppb 未満の 2 群に分けて、寛解維持についてカプランマイヤー解析を行なったところ、Gehan-Breslow-Wilcoxon テストにて 2 群の寛解維持割合に有意な差を認めた（ $P=0.0219$ ）。これは観察期間の早期で 2 群間に差がある、すなわち中止時の呼気 NO が高い方が中止後早期に（6 ヶ月以内）再燃しやすい傾向があると考えられる。一方、Log-rank テストでは 2 群間の差を認めないので、中止時の呼気 NO は長期の経過までは予測できるものではないと解釈できる。

6 期待される活用の方向性

本研究では、小児ぜん息患者の長期管理を向上し、自己管理を支援する手法として、ぜん息の基本病態である気道炎症のマーカー、呼気 NO 測定を普及させる基礎作りのため、多面的な検討を行なった。

最も大きな成果は日本人小児（6～18 才）における呼気 NO の基準値を明らかにしたことである。呼気 NO の基準値は欧米においては報告されていたが、人種差があるとされ、日本人のデータが求められていた。これまで成人では報告がされたが、本研究は小児で呼気 NO 測定が可能となる 6 才から 18 才にいたるまでの年齢層を対象にした、初めての大規模な調査による結果である（論文投稿中）。測定する際に留意すべき点についても、再現性、機種間の差、環境条件などを明らかにした。

次に、呼気 NO 測定の臨床応用については、活発な身体活動をすべき小児に重大な支障をきたす運動誘発ぜん息に関する検討を行なった。軽症に見えるぜん息児またはぜん息と自覚していない児の中で運動後の喘鳴を起こす者が少なからずあり、実際に運動が嫌い、

運動部活動に加入しないなどの生活傾向となって、高強度の身体活動が少ないことも客観的に明らかにした。それら運動誘発ぜん息例は呼気 NO が高値で、呼吸機能も低下しており、適切な治療介入の必要性があると考えられた。

呼気 NO 測定をぜん息の自己管理に応用する方策についても検討を進めた。吸入ステロイド使用中だがアドヒアランスが不良であった患者がキャンプに参加すると、短期間で呼気 NO が低下、外来通院中の患者でもコンプライアンスの高い者は低い者に比べて呼気 NO が低値であったが、呼気 NO 測定によって吸入ステロイド服薬遵守のモニタリングが可能であると考えられた。また、患者に測定結果をフィードバックすることにより行動療法的にアドヒアランスを向上させる可能性も示した。

最後に、思春期で症状が安定した患者において吸入ステロイドを中止する際に考慮すべき再燃リスク因子について検討をした。中止時の呼気 NO レベルは明確に中止の可否を決定する条件にはならないが、比較的短期間の再燃については予測する可能性があった。

以上の研究成果は、今後の予防事業に以下のように応用をしていくことが可能である。

- 1) 健康相談事業においては、気道炎症を反映する呼気 NO の測定によって、適切な抗炎症療法の必要性を指導することができる。とくに、運動誘発ぜん息がありながら適切な治療が行なわれていないアンダートリートメント例への指導に有用である。
- 2) 健康診査事業においては、現時点では乳幼児での呼気 NO 測定は困難ながら、小学生以上であれば、呼気 NO 測定をぜん息のスクリーニングに利用して、重症化予防に寄与できる。
- 3) ぜん息キャンプなど機能訓練事業の効果判定の際の客観指標となりえる。
- 4) 長期管理を行なっているぜん息児にも呼気 NO 測定によって、治療効果の判定のみならず、アドヒアランスの判定や向上に用いることができる。
- 5) 吸入ステロイド中止の可否を決定する指標にはならないが、その他のリスク因子とあわせて、臨床経過モニタリングに用いることができる。

【学会発表・論文】

学会発表

- 1) 長尾みづほ、藤澤隆夫 ワークショップ 小児の肺機能検査のスタンダード「呼気 NO の測定方法」第 42 回日本小児呼吸器学会 2009 年 10 月 17 日(高崎市)
- 2) 長尾みづほ、藤澤隆夫、小峯真紀、佐藤一樹、富川盛光、本村知華子、海老澤元宏、小田嶋博、赤澤晃、西牟田敏之、西間三馨: 小児気管支喘息における吸入ステロイド中止後経過の検討、日本アレルギー学会秋季学術大会(第59回)(2009年10月29日～31日、秋田)
- 3) 谷田寿志 長尾みづほ 平口雪子 細木興亜 徳田玲子 藤澤隆夫: 思春期における吸入ステロイド中止後経過の検討、日本小児アレルギー学会(第 46 回)(2009 年 12 月 5 日～6 日、福岡)
- 4) Takao Fujisawa, Aiming for individualized treatment of asthma:non-invasive assessment of airway inflammation Inje University Asthma Symposium, Seoul, Korea 2010. 5. 8

- 5) Takao Fujisawa, New biomarkers for pediatric asthma, KyungHee University Medical Conference, Seoul, Korea 2010. 5. 27
- 6) Mizuho Nagao, Takao Fujisawa, et al. Multiple-flow analysis of exhaled nitric oxide in mild asthma Annual meeting of The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, Seoul, Korea, 2010. 5. 28
- 7) 長尾みづほ、藤澤隆夫 他 気管支喘息における呼気流速非依存性 NO 濃度測定の臨床的意義 第 60 回日本アレルギー学会秋期学術大会 2010. 11. 26 東京
- 8) 富樫健二；幼稚園児の身体活動量を規定する要因について、第 61 回日本体育学会 2010. 9. 9 名古屋
- 9) 富川盛光、松井永子、近藤直実、小熊毅、新実彰男、海老澤元宏、末梢気道病変を有する小児気管支喘息患児の SNPs による遺伝的背景と CT を用いた画像的評価に関する検討、第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010. 5. 8.
- 10) 富川盛光、宇都宮朋宏、佐藤さくら、小俣貴嗣、今井孝成、宿谷明紀、秋山一男、海老澤元宏、Characteristics of small airways in childhood asthma, 第 21 回国際喘息学会日本・北アジア部会 2010. 7. 6. 東京
- 11) 富川盛光、小熊毅、新実彰男、海老澤元宏、HRCT による小児気管支喘息患児の末梢気道病変の評価、第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 26. 東京.
- 12) 杉本真弓 長尾みづほ 細木興亜 藤澤隆夫、呼気 NO の基準値に関する検討 第 44 回小児呼吸器疾患学会 2011.10.15・16 宇都宮市
- 13) 長尾みづほ 細木興亜 藤澤隆夫 Mostgraph の小児基準値について 第 44 回小児呼吸器疾患学会 2011.10.15・16 宇都宮市
- 14) Mayumi Sugimoto, Mizuho Nagao, Kenji Togashi, Takao Fujisawa. Allergic rhinitis negatively affects physical activity in children. 16th Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology 2011.10.28・30, Fukuoka, Japan
- 15) 長尾みづほ、藤澤隆夫 シンポジウム「新しいバイオマーカー呼気 NO：可能性と限界を考える」呼気 NO の小児基準値とカットオフ値、第 48 回日本小児アレルギー学会 2011.10.28・30, 福岡
- 16) 富樫健二；幼稚園児の身体活動量を規定する要因について、第 61 回日本体育学会 (2010)
- 17) 富樫健二、長尾みづほ、藤澤隆夫；喘息やアレルギー症状が生徒の日常身体活動量に与える影響、第 66 回日本体力医学会 (2011)
- 18) 網本裕子、小田嶋博：吸入ステロイド使用者における呼気中一酸化窒素とアドヒアランスとの関係、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011. 11. 10-12、東京
- 19) 富川盛光、小倉聖剛、飯倉克人、小俣貴嗣、今井孝成、海老澤元宏、吸入ステロイド療法中止後の寛解・再燃に関する検討、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月、東京.

論文

- 1) 藤澤隆夫 運動負荷試験「年代別アレルギー疾患への対応」五十嵐隆編, 中山書店(東京)2009 p62-63
- 2) 藤澤隆夫, コントロールレベルを知るためのバイオマーカー, 小児内科 2009; 41:1430-5.
- 3) 長尾みづほ, 気道炎症のモニタリングによる気管支喘息の治療, 小児内科 2011.43(11):p1910-1913
- 4) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J : Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan, Allergy. 2011 ; 66(10) : 1287-95

