

1-2 健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関する調査研究

代表者：望月 博之

【研究課題全体の目的、構成】

小児の喘息発症の原因には、遺伝としての側面だけでなく、環境因子や感染症などの後天的な機序の影響が大きいと考えられているが、近年、世界の諸国において、小児の喘息発症の増加、低年齢化がみられている。一方、この数年の間にも、喘息の治療技術は明らかに進歩しており、また、喘息の発症予防及び軽減化を目的に早期介入も実施されているが、喘息発症に対する予防法・治療法の評価を明確に行いえた疫学的検討は数少ない。

我が国の小児の気管支喘息治療のためのガイドラインである小児気管支喘息管理・治療ガイドライン 2008⁽¹⁾では、まず、小児の喘息の定義として、「成人同様に発作性に笛声喘鳴を伴う呼吸困難を繰り返す疾患であり、発生した呼吸困難は自然ないし治療により軽快、治癒するが、ごく稀には致死的事であること、その病理像は、気道の粘膜、筋層にわたる可逆性の狭窄性病変と、持続性炎症および気道リモデリングと称する組織変化からなる」と述べられている。

しかしながら、ガイドラインの診断についての記述は、「典型的な喘息発作の症状は、笛声喘鳴を伴う呼吸困難である。喘息発作時の呼吸困難は呼気性が主体であるが、症状が進んでくると、吸気性呼吸困難も合併してくる。このような症状を反復すれば、症候学的に喘息の診断をすることは比較的容易であるが、鑑別診断（表1）が必要である」、さらに、「生理検査、免疫アレルギー検査を参考にすれば、診断の確実性を増す」と述べられ（表2）、明解な基準そのものには言及されていない。実際、本文中には、「乳児においては、喘息でなくても下気道感染に伴い喘鳴を呈することが通常に認められ、また、喘息であっても笛声喘鳴を示さないこともあり、さらに呼吸困難を努力性呼吸として他覚的に判断しなければならないので、この年齢における喘息の診断は必ずしも容易ではない。」と明記されている⁽¹⁾。

表1 鑑別を要する疾患（小児気管支喘息管理・治療ガイドライン 2008⁽¹⁾より）

○先天異常、発達異常に基づく喘鳴	○その他
大血管奇形	過敏性肺炎
天性心疾患	気管支内異物
気道の解剖学的異常	心因性咳嗽
咽頭、気管、気管支軟化症	声帯機能異常
線毛運動機能異常	気管、気管支の圧迫（腫瘍など）
○感染症に基づく喘鳴	肺浮腫など
クループ	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症
気管支炎	cystic fibrosis
細気管支炎	サルコイドーシス
肺炎	肺塞栓症
気管支拡張症	
肺結核	

表2 診断の目安となる参考事項（小児気管支喘息管理・治療ガイドライン2008⁽¹⁾より）

- | |
|--|
| <p>①肺機能：スパイログラム、フローボリューム曲線、ピークフロー
β2刺激薬に対する反応性、可逆性</p> <p>②気道過敏性試験：アセチルコリン、メサコリン、ヒスタミン閾値、運動負荷試験</p> <p>③気道炎症を示す成績：鼻汁中や喀痰中の好酸球、マスト細胞（好塩基球）、呼気NO濃度</p> <p>④IgE：血清総IgE値、特異的IgE抗体、即時型皮膚反応、抗原吸入負荷試験</p> <p>⑤アレルギー疾患の家族歴、既往歴</p> |
|--|

この点、海外のガイドラインに目を向けても、診断においては同様の記述表現に留まっている。英国のガイドラインである British Guideline on the Management of Asthma (British Thoracic Society) では、喘息の可能性を高める臨床症状として、以下の点を指摘している（原文を和訳⁽²⁾）。すなわち、

- | |
|--|
| <p>(1) 1回以上の下記の症状を認める。</p> <ul style="list-style-type: none">* 喘鳴、咳嗽、呼吸困難、胸部絞扼感* 深夜から早朝に出現* 運動、ペット、冷氣、湿気、感情、大笑で誘発* 感冒とは別に出現 <p>(2) アトピーの既往歴あり。</p> <p>(3) アトピーや喘息の家族歴あり。</p> <p>(4) 聴診で喘鳴が確認される。</p> <p>(5) 適切な治療に反応する。</p> |
|--|

また、このガイドラインには、可能性の低い症状が記載されており、その整合性から推測することになるが、多分に主治医の采配に依存することとなり、客観性が重視された診断とは言い難い。他方、低年齢の小児では、喘息の診断が疎かになっている (under treatment) という一面と、遷延する治療 (prolonged therapy) が行われやすいという一面の矛盾点も指摘されているように、混乱は臨床上、大きなものとなっている⁽²⁾⁽³⁾。

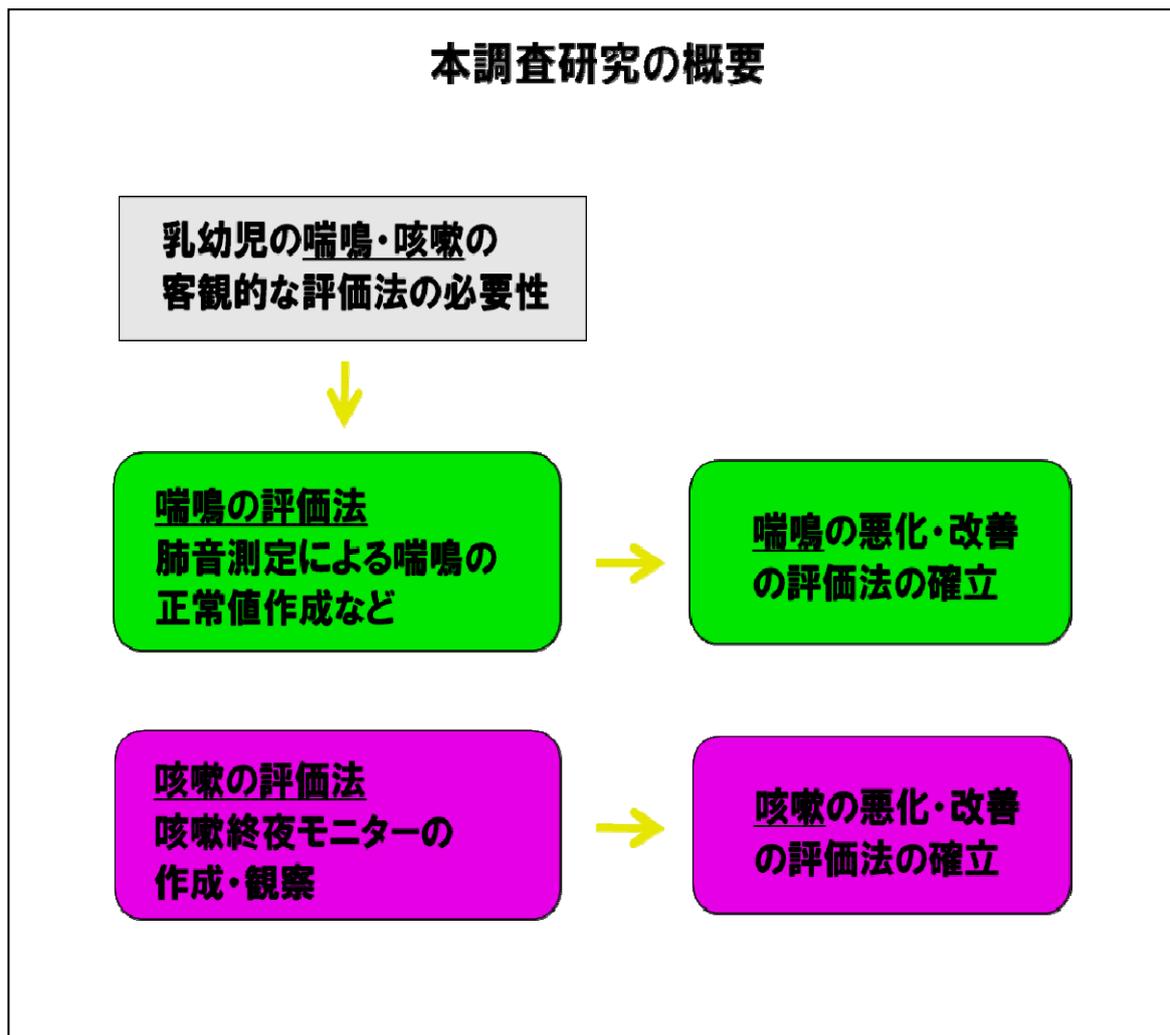
この原因として、喘息の発症時期である乳幼児に対しての簡便、かつ、再現性に優れた客観的な評価法がなかったことが考えられる。これを受けて本研究では、乳幼児を対象に、喘息を疑わせる乳幼児期の喘鳴性疾患の児に対して、喘息の主要な症状である喘鳴と咳嗽の客観的な評価法を考案・確立することを計画した。すなわち、乳幼児において、(1) 喘鳴の程度・性状の客観的な評価と、(2) 咳嗽の程度・性状の客観的な評価を、簡便に、かつ、非侵襲的にデータ化する方法の確立を目的とした (図1)。

喘鳴については、肺音測定装置により、年齢的正常値の算出、β2刺激薬の吸入前後の肺音の変化率の算定から個人の気道の閉塞性と気道過敏性の評価が可能と思われる。咳嗽については、

咳嗽モニターが活用できれば、咳嗽の頻度、好発時刻、性状の把握から、治療効果の判定が可能である。これらの乳幼児の喘鳴、咳嗽の簡便、かつ、客観的な評価法が可能となり、従来の問診を加えた新しい手法を確立できれば、種々の早期介入法の効果判定を極めて明快に行うことができる。

我々の検討によって、健康診査事業の調査方法が著しく改善すると考えられるため、社会的な影響力は極めて大きい。双方とも独創的な研究で課題は多いが、発症予防、重症化阻止を主眼とする健康診査事業に最適と考えられる。

【図1】



【研究項目 1】

1-1-(2) 喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

1. 研究従事者（○印は研究リーダー）

○土生川千珠 南和歌山医療センター小児科部長
望月博之 東海大学医学部専門診療科小児科学教授

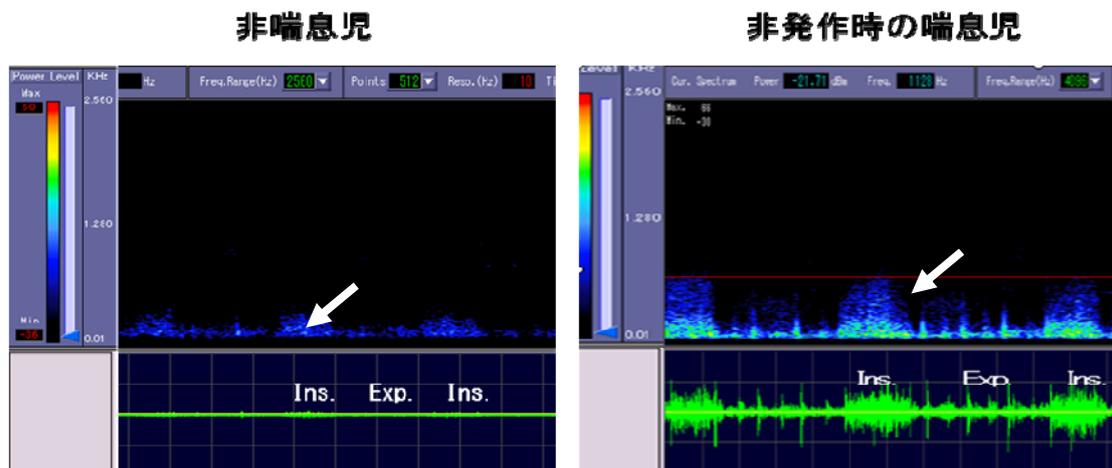
2. 平成 21 年度の研究目的

我が国でもこれまでに、喘息の急性増悪時の客観的な評価として、呼吸音、特に呼気の喘鳴についての肺音解析が進められてきた。しかるに、小児を含めた喘息発作の評価法として、コンセンサスのある報告は皆無であった。さらには乳幼児の気道疾患の診断や重症度判定において、活用されることはなかった。小児の喘息において、肺音の解析が心音の解析のごとく普遍性を持って活用できなかった理由として、胸郭が空洞で呼吸音に反射があることだけでなく、喘息発作時の喘鳴は雑音として極めて雑多な要素から成り立ち、解析自体が困難であったことが挙げられる。

一方、喘息の発症予防及び軽減化を目的に早期介入が実施されているが、効果判定が明確に行えた疫学的検討は数少なく、乳幼児に対する簡便かつ再現性のある客観的評価方法も見当たらないが、今回、我々は肺音解析に注目した。肺音（呼吸音）解析、特に呼吸音最高周波数の検討は、その簡便性と非侵襲性からも興味深い。これは喘息児の非発作時であっても、肺音解析上、非喘息児との差別化が可能であることから、伺えるものである（図 2）。

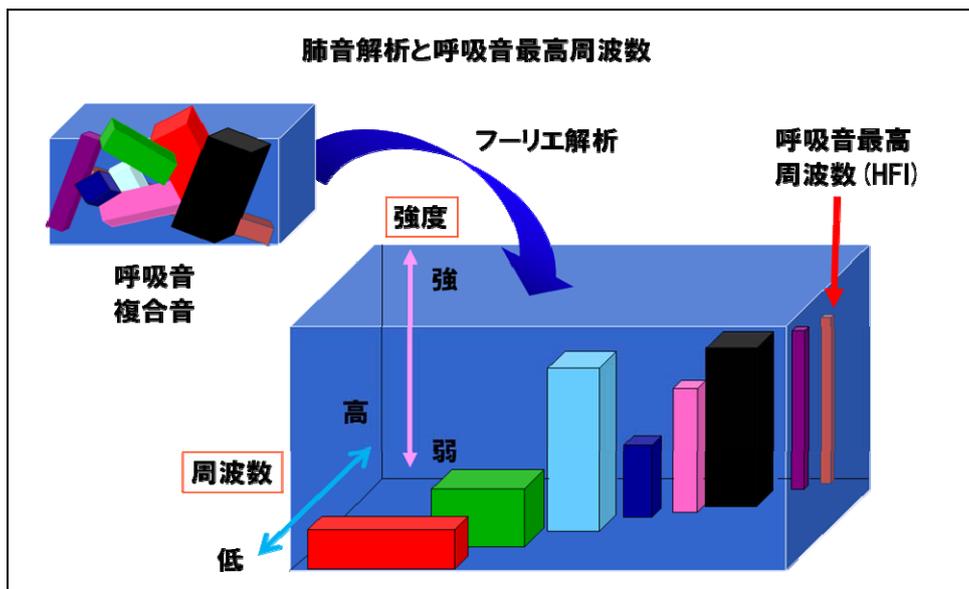
これまでに我々は、乳幼児の喘鳴を成立機序から考え、無発作時、または、ごく軽度の発作を想定した肺音の解析法を検討してきたが⁽⁴⁾、乳幼児に対する評価についても報告を重ねている⁽⁵⁾。これらの技術を応用し、本年度は吸気音を中心とした肺音解析により、喘息と診断される前の状態や喘息の初期で軽症である乳幼児の気道の評価、さらには治療や指導の効果判定を行うことを念頭に置き、primary endpoint として、(1)乳幼児の各疾患における呼吸音最高周波数の相違、secondary endpoint として、(2)各疾患による $\beta 2$ 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の相違、(3)年齢別の呼吸音最高周波数の正常値の算出、を計画した。

【図 2】



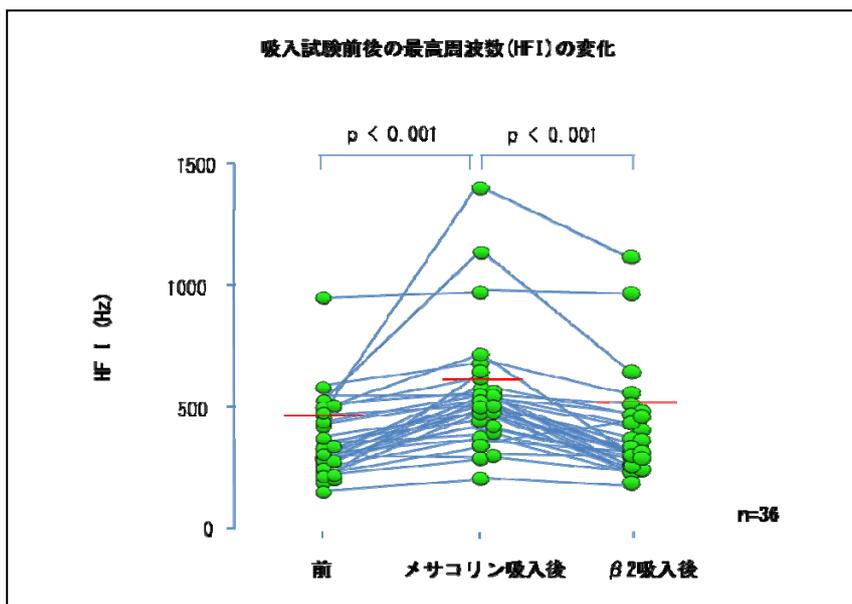
今回、我々は基本的な機種として LSA-2000 model (KENZ MEDICO 社製) を用いた。このモデルは電子聴診器により収録された呼吸音をフーリエ解析し、複合音の構成成分（周波数、強度など）を分析して、視覚的にとらえることが可能である（図 3）。画面の上段に高速フーリエ変換されたサウンドスペクトラムグラフが、下段に収録した聴診波形が表示される（Ins: 吸気時、Exp: 呼気時）（図 2）。これらの周波数分析された音を検討し、最高周波数部分の周波数 (kHz) を確認できる。

【図 3】



これまでに我々は、重症度と非発作時吸気肺音の最高周波数(HFI)との関連について、重症であるほど、HFI が高いことや、ステロイド治療による HFI の有意な低下を報告してきた。最近では、気管支収縮・拡張薬の吸入による HFI の変化について、有意な上昇、低下について報告している（図 4）。

【図 4】



3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

11 ヶ月から 6 歳 11 ヶ月までの小児 66 名 (平均 3.9 歳±0.7 歳)、喘息児 26 名、喘鳴児 15 名、喘息及び喘鳴既往のない健常見 25 名を対象とした。喘鳴児とは、これまでに喘鳴の既往が 2 回以下で、医師から喘息と診断されていない児を指す。

それぞれの群の患児はさらに、感染症状など認めない症状安定期と、咳嗽などの呼吸器症状はあるものの、注意深い聴診でも喘鳴などの呼吸性副雑音を認めない悪化期に分類した。肺音解析には LSA-2000 (Kenz Medico 社) を使用し、β2 刺激薬吸入前後で肺音解析を行った。これまで同様に、防音・遮音に優れた病院の一室において、対象患児の右鎖骨中央下部の皮膚にセンサーをあてがい、安静換気時の呼吸音をパソコンに収集した (図 5)。

【図 5】



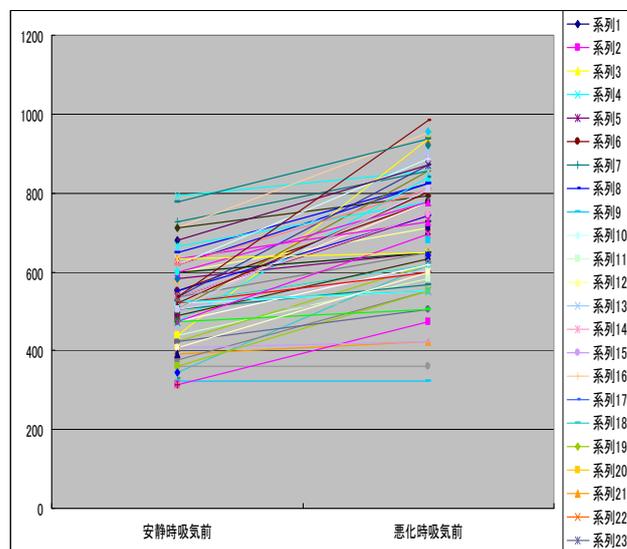
肺音解析は、本検討では主に吸気音最高周波数について行った。サウンドスペクトラムにより呼気音を構成している音を解析し、連続して記録されている呼吸音の最高周波数を測定、3 呼気分の平均周波数を算定した。さらに、最高周波数の変化を比較するために、β2 刺激薬吸入前後の肺音最高周波数変化率 (吸入前肺音最高周波数—吸入後肺音最高周波数) / 吸入前肺音最高周波数×100 (%) を算出し、各々の数値を比較した。

4. 平成 21 年度の研究成果

① 症状および吸入による吸気音最高周波数の変化

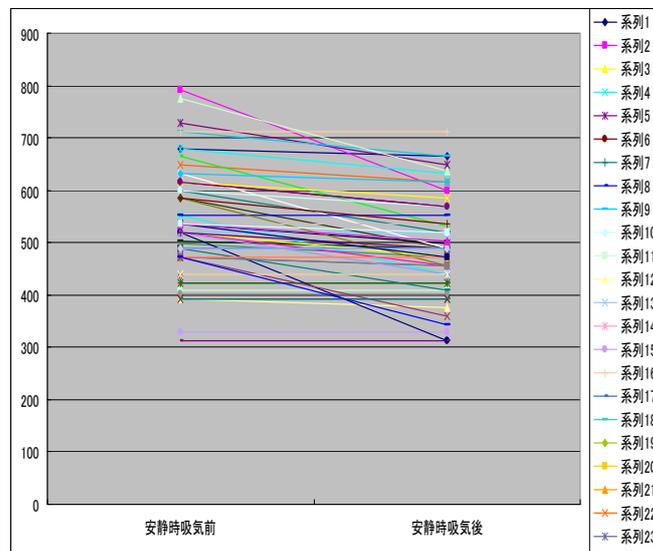
吸気音最高周波数は、安定期に比して悪化期に有意に上昇した (図 6 a、p<0.001)。

【図 6 a】



また、それぞれのグループでのβ2 刺激薬吸入前後の比較では、吸入後に有意な低下がみられた (p<0.001) (図 6 b)。

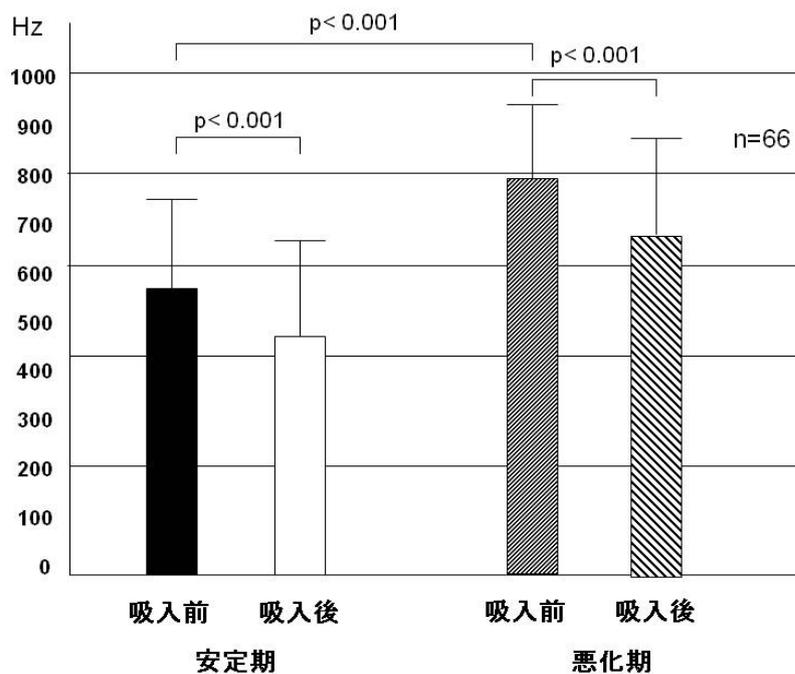
【図 6 b】



②安定期における吸気音最高周波数の変化率の比較

喘息群と健常群、喘鳴群と健常群では HFI 値の有意差が認められた (p<0.001)。喘息群と喘鳴群では有意差を認めなかったが、喘息群では、安定期、悪化期であっても、β2 吸入後に HFI の有意な低下がみられた(図 7)。

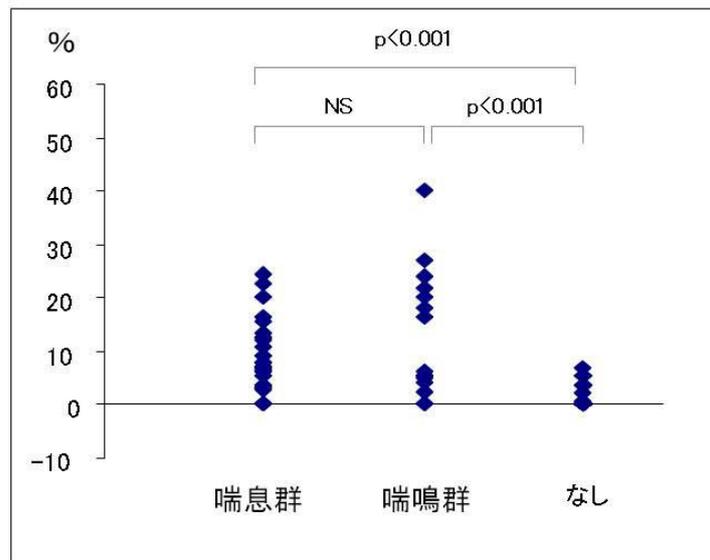
【図 7】



②安定期における吸気音最高周波数の変化率の比較

喘息群と喘鳴群では有意差を認めなかったが、喘息群と健常群、喘鳴群と健常群では有意差が認められた ($p < 0.001$) (図 8)。喘鳴群は HFI 高値の群と HFI 低値の群のおよそ 2 群に分かれる傾向がみられた。

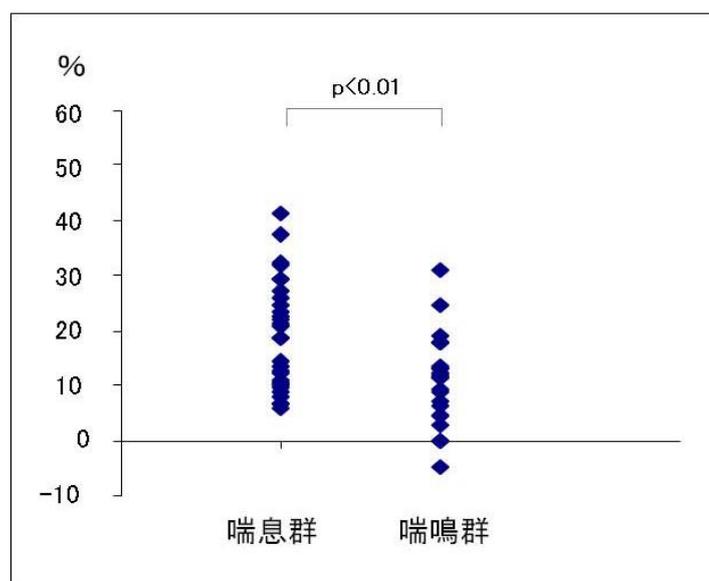
【図 8】



③ 悪化期における吸気音最高周波数の変化率

喘息群と喘鳴群で有意差を認めた ($p < 0.01$) (図 9)。

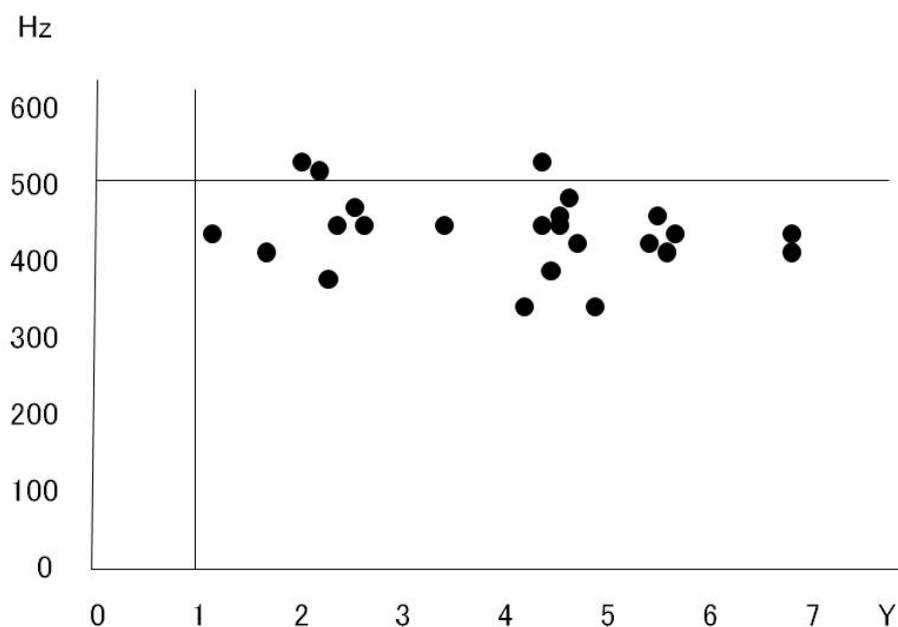
【図 9】



④ 年齢別の吸気音最高周波数の検討

年齢による吸気音最高周波数に相違があるかにつき、検討した。現時点では症例数は少ないが、年齢による相違はみられない印象がある(図 10)。今後とも、症例数を増やして、検討する必要があると思われた。

【図 10】



5. 考察

肺音解析は安静呼吸下で行うことができるため、乳幼児にも侵襲を与えず、安定した検査が可能である。これまでの我々の報告から、小児の安静時の肺音解析の指標の中では吸気音最高周波数が最も信頼できるため、今回も主に吸気音最高周波数についての評価を行った。今回の検討でも11ヶ月の乳児から検査が可能であり、この点についても確認できた。

まず、第一に、吸気音最高周波数は、咳嗽症状が明らかであるが注意深い聴診でも喘鳴などの呼吸性副雑音を認めない状態であっても、乳幼児においては症状のみられない安定期に比較して有意に高値となることが確認された。これは今回の対象の62%(31名)が、喘息または喘鳴の児であることにも関連するが、非可聴音としての呼吸音(吸気音)であっても、気道障害が推測される状態にあつては有意に高調性となることが示され、これは明らかに気道収縮の存在を示唆するものである。

第二に、 $\beta 2$ 刺激薬の吸入により、安定期でも悪化期でも、吸気音最高周波数が有意に低下することが確認された。興味深いのは安定期において、健常群では $\beta 2$ 刺激薬の吸入前後で変化がみられず、喘息群、喘鳴群では明らかな変化がみられたことである。吸気音最高周波数の低下は気道の拡張を示唆するため、これらの結果から、喘息群、喘鳴群では $\beta 2$ 刺激薬の吸入前に潜在的な気道狭窄が存在していると思われた。

さらに、悪化期の吸気音最高周波数の変化率は、喘鳴群に比較し、喘息群では明らかに大きな低下が認められた。疾患別に $\beta 2$ 刺激薬に対する反応性の相違が考えられ、潜在性の気道狭窄の程度が、喘鳴群に比較し喘息群では高度であると推測された。このことから、吸気音最高周波数の測定により、喘鳴群と喘息群を低年齢において鑑別できる可能性が示唆された。

6. 社会的貢献

上述のごとく、吸気音最高周波数とその変化は、乳幼児における気道平滑筋の収縮の存在と、 $\beta 2$ 刺激薬に対する反応性を示唆すると考えられた。今後、症例数を増やし確認を進めるが、安静期の吸気音最高周波数の変化率の大小から、喘鳴群の長期予後・予測の可能性も考えられた。

本検討の優れた点は、小児科の外来や診療所にて、簡単な準備により施行可能であることである（下写真）。このような吸気音最高周波数を用いた乳幼児の喘鳴、咳嗽の簡便、かつ、客観的な評価法が確立され、従来の問診を加えた手法にて判定を行えば、乳児喘息の診断に対するアドバンテージは大きい。種々の喘息の早期介入法の有意性についても極めて明確な評価を行うことができると考えられるため、社会的な影響力は計り知れないと思われる。

【診察室での肺音測定】



【研究項目 2】

1-2-(2) 喘息・喘鳴児の咳嗽解析に関する調査研究

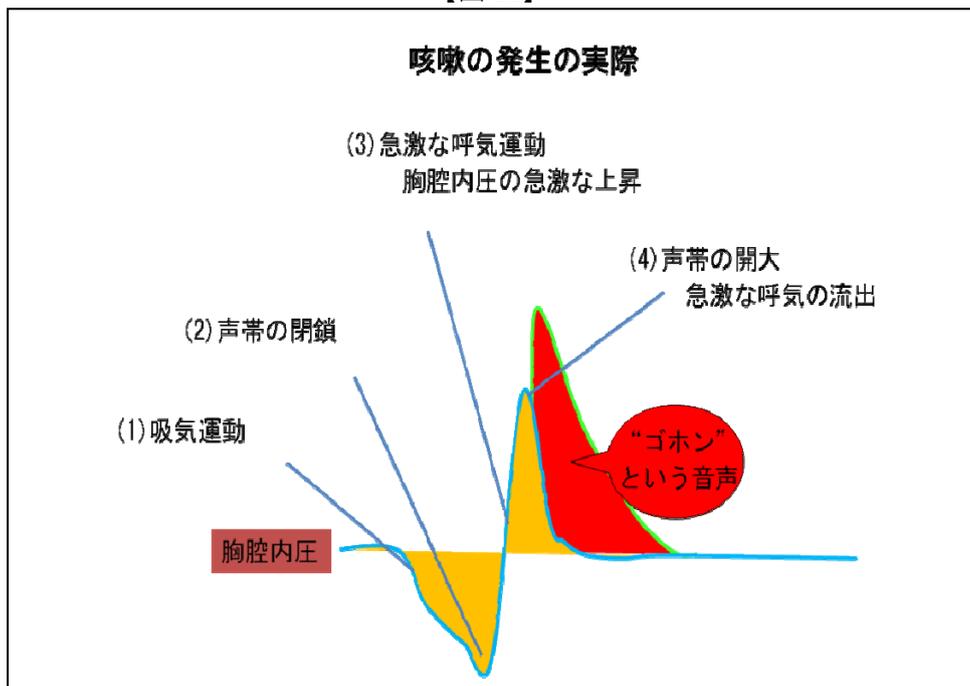
1. 研究従事者 (○印は研究リーダー)

○望月博之	東海大学医学部専門診療科小児科学教授
王 康雅	東海大学医学部専門診療科小児科学准教授
平井康太	東海大学医学部専門診療科小児科学助教
田端秀之	東海大学医学部専門診療科小児科学助教

2. 平成 21 年度の研究目的

咳嗽は、全身に分布する咳受容体が種々の刺激に対して活性化されたのち、その情報が求心性神経を上行して延髄の咳中枢に到達し、反射的に体性神経を介して誘発される一連の運動である。声帯の閉鎖の前後からの一連の運動を考えると、下図のようになる (図 11)。

【図 11】

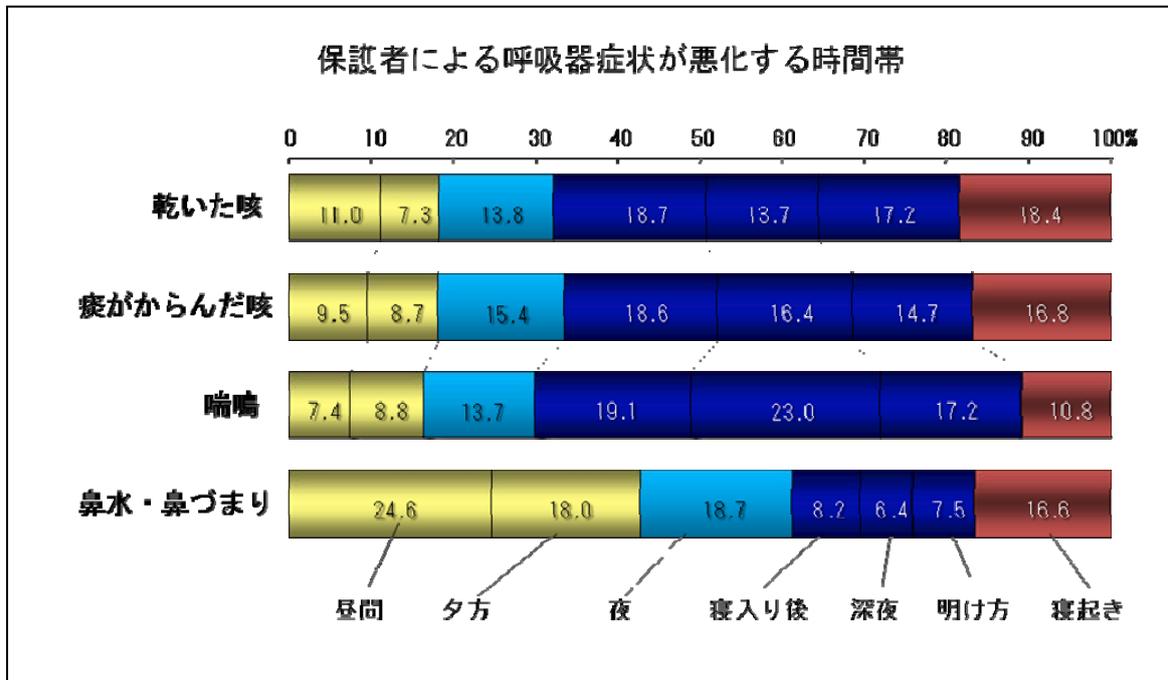


临床上、遷延する咳嗽の発症機序として第一に推測されることは咳受容体の感受性亢進であろう。咳嗽を司る受容体・神経系は (1) 知覚神経に関連する c-fiber と、(2) 平滑筋の収縮に関連する有髄神経の A δ 神経の大きく 2 つに分かれる。咳受容体の感受性が亢進する機序には、これらの神経系の異常が関与すると考えられている⁽⁷⁻⁸⁾。

咳嗽は喘息児によく認められる呼吸器症状であり、喘息発作の観察には重要である⁽⁹⁾。しかしながら、その好発年齢、基礎疾患、咳喘息との関連、さらには感染症との関連については不明な点が数多い⁽¹⁰⁻¹³⁾。さらにまた、臨床検討上では、終夜の咳嗽の発現頻度や性状について、簡単な

分類を用いて保護者に聞くことがほとんどであった。これまでに行った我々の調査では、小児の咳嗽が多い時刻は、寝入り、明け方、起きたと夜間～睡眠中に多くみられ、保護者の観察が不正確な刻限であることがわかっている（図 12）⁹⁾。

【図 12】



このため、喘息の初期や軽症の発作を想定した咳嗽については、より客観的な解析が必要ではなくである。我々はこれまで、咳嗽の定量化のため、小児に適した終夜の自動咳嗽解析装置の開発を検討してきた。これまで、小児に特化した専用の装置による咳嗽の定量的評価の報告は皆無であり、独創的ではあるが、発症予防を主眼とする健康診査事業には最適と考えられた。

本年度は、喘息と診断される前の状態や喘息の初期で軽症である乳幼児の気道の評価、さらには乳幼児の治療、指導の効果判定を行うことを念頭に置き、小児用の咳カウンターの開発を心がけた。すなわち、(1)実測の咳嗽回数と咳カウンターの測定数に90%以上の整合性があること、(2)小児でも簡便、かつ、安全に測定できること、(3)呼気中一酸化窒素など、他のパラメーターとの比較、を目的とした。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

研究対象は1～16歳の小児とした。本年度は、喘鳴性疾患のみられる児と age-matched な健常児における咳嗽頻度、性状の評価を、自家作成の咳カウンターを用いた客観的な方法により行い、その整合性、再現性、安全性を評価することを計画した。予定症例数は50症例（喘息児25名、健常児25名）である。咳嗽の頻度、性状の評価による喘息の重症度の把握や呼気中一酸化窒素の測定による気道炎症との関連についての検討も合わせて行うこととした。

しかしながら、小児専用の機器として初期設定が重要であり、このために成人ボランティアに機器を装着し、設定を変えつつ咳の回数を測定することから開始した。すなわち、(1)機器のパーツの選定、(2)マイクロフォンと加速度計を設置する部位、(3)解析ソフトの選択、(4)測定における手技一般についての検討を先行して行った。

4. 平成 21 年度の研究成果

① 咳カウンターのパーツの選定

マイクروفオンと加速度計とレコーダーにより、咳カウンターを組み立てることとした。感度と再現性の組み合わせから、マイクروفオンと加速度計は Primo 社製、レコーダーは Roland 社製の製品を用いることとした (図 13)。

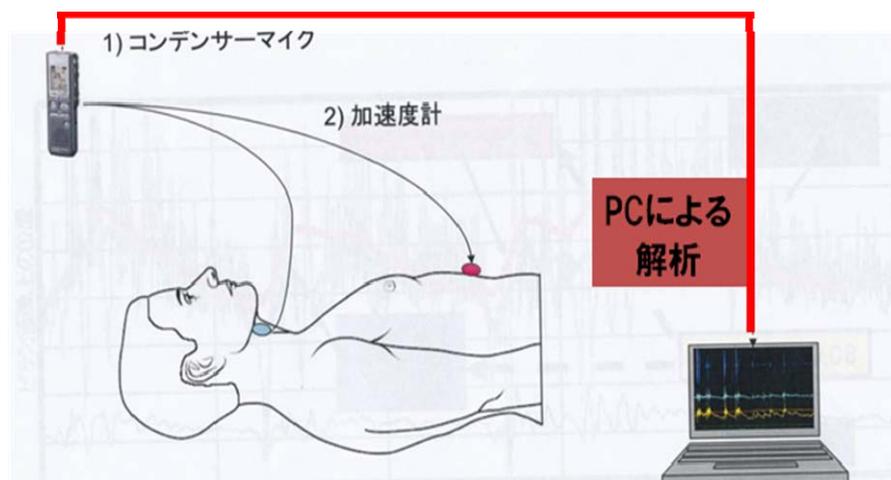
【図 13】



②マイクروفオンと加速度計を設置する部位

マイクروفオンは頸部側面中央に、加速度計は剣状突起と臍の midpoint に設置することとした (図 14)。

【図 14】

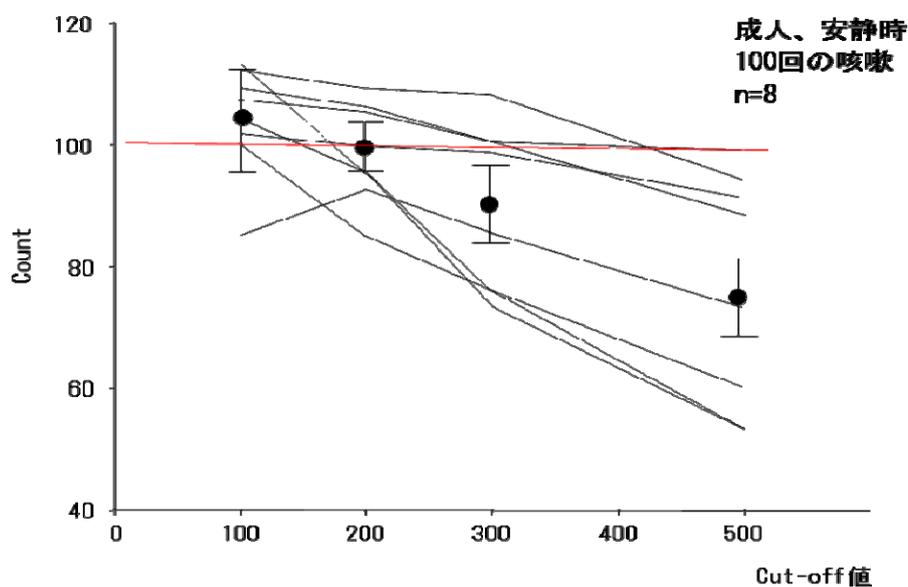


③解析ソフトの選択

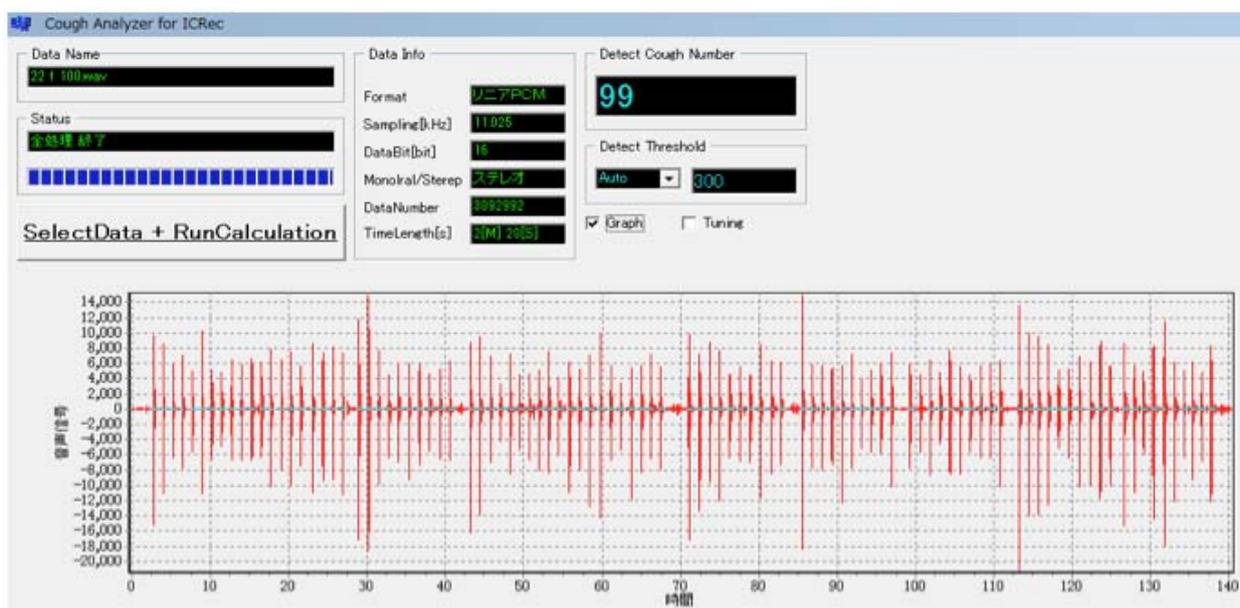
マイクروفオンと加速度計の感度が変わえられるバージョンを選択した (各信号の詳細な設定の数値は省略)。感度を 200 unit にすると実測の咳嗽回数と咳カウンターの測定数に、98%以上の整合性がみられることがわかった (図 15、図 16)。

【図 15】

解析ソフトの設定（成人）



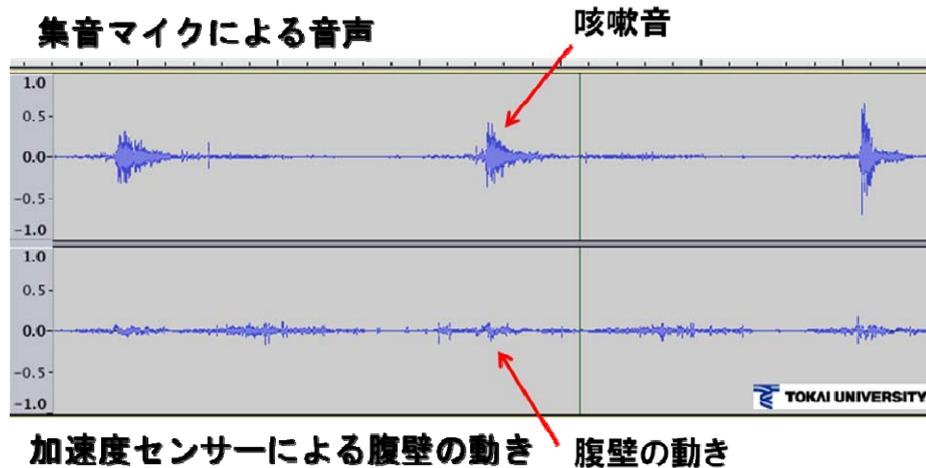
【図 16】 咳カウンターの測定の実際（100回の咳嗽の測定）



⑤ 咳カウンターによる解析の実際

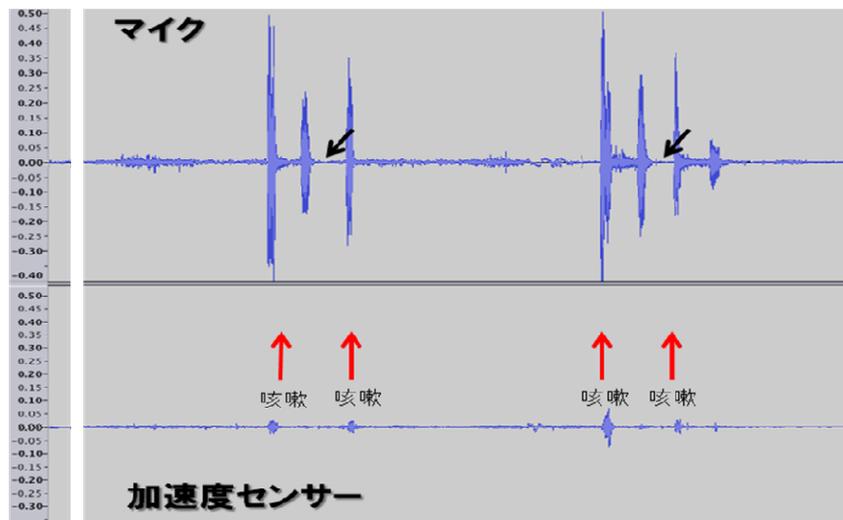
現在のモデル（マイクロフォンと加速度計、レコーダー）を用いて、成人の咳嗽と臨床上の小児の呼吸器疾患の咳嗽の比較を行った。成人（ボランティア）に意図的に咳嗽を起こしてもらったが、孤立したデクレシェンド型の咳嗽になることがわかった（図 17）。

【図 17】



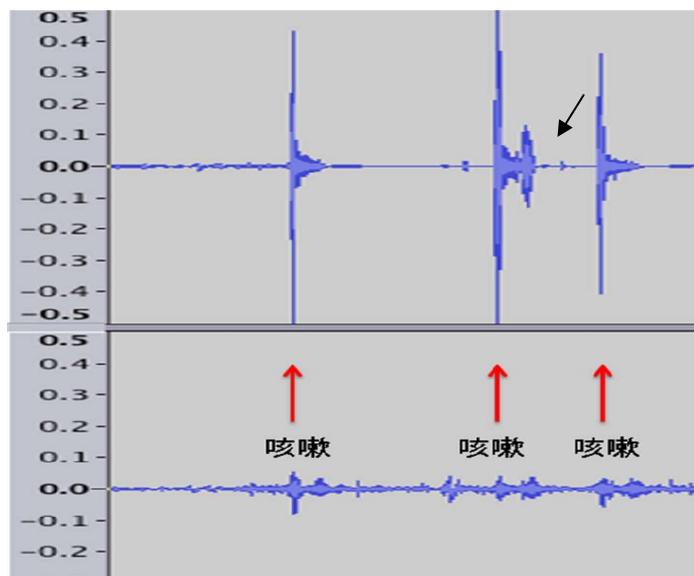
一方、小児の気管支炎患者の咳嗽は、その多くが2連性の咳嗽を示すことがわかった（以下、二段咳）（図 18）。これは、吸気運動、声帯の閉鎖、急激な呼気運動、声帯の開大、咳嗽の出現という、従来の咳嗽の生理学的な運動を、急激な呼気運動から声帯の開大に至る途中で中止し、再度、吸気運動を始めることがわかった。図に、4回の咳嗽を示したが、1番目と3番目、4番目の咳嗽のあとに、音声にならない（通常の聴診では判別不可の）吸気音が入ること、2つの咳嗽の間に声帯は完全に閉鎖されるが（斜めの矢印）、ごく、短時間の間に規則正しい咳嗽の運動を連続しておくことがわかった。咳嗽をしばらく止める状態（2番目の咳）では、吸気音が入らないこともわかった。

【図 18】



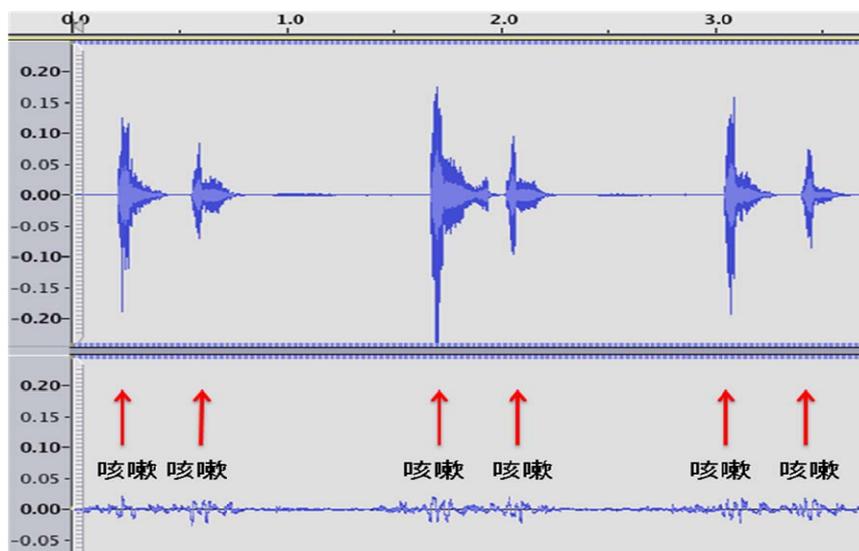
この現象は、その他の疾患（喘息など）であっても同様で、図 19 には、喘息の3回の咳嗽を示したが、2番目の咳嗽のあとに、音声にならない（通常の聴診では判別不可の）吸気音が入ること（斜め矢印）、2つの咳嗽の間に声帯は完全に閉鎖されるが、咳嗽をしばらく止める状態（1番目と3番目の咳嗽）では、吸気音が入らないこともわかった。

【図 19】



興味深いことに、この小児の気管支炎患者の咳嗽でみられる二段咳は、成人ボランティアで真似をしても不可であることがわかった。吸気運動、声帯の閉鎖、急激な呼気運動、声帯の開大、咳嗽の出現という、通常の咳嗽が、単に連続するだけの結果であった（図 20）。

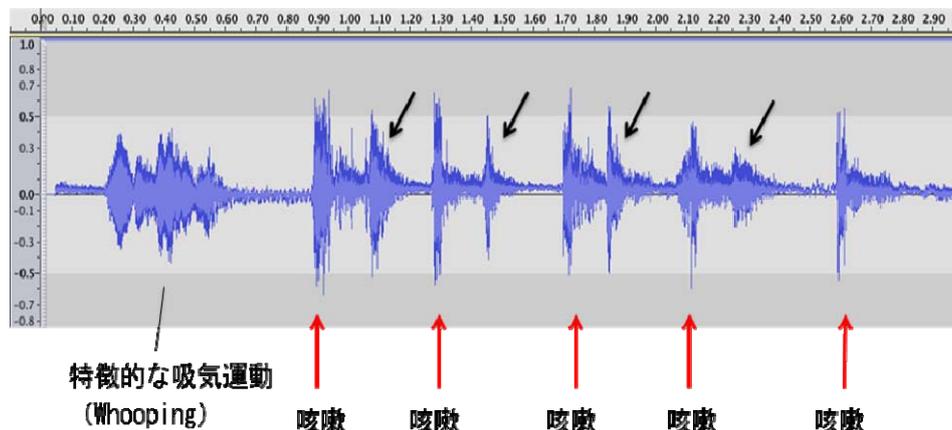
【図 20】



このような小児の咳嗽の解析にあたり、できる限りの症例を蓄え、より精度の高い解析装置を考案したいと考える。今回の咳カウンターの解析技術を用いて、特徴的な咳嗽がみられる疾患、特に百日咳の咳嗽について行ってみた（図 21）。百日咳は痙攣性咳嗽と言われるごとく、まず特徴的な吸気運動(Whooping)があり、その後、連続して咳嗽発作を起こすことが知られている。図に示すように、Whooping のあと、5回の咳嗽を連続して起こしているが、前述の気管支炎の患者の二段咳と同様に、最後の5番目の咳嗽を除いて、咳嗽の後に吸気運動（斜め矢印）がみられて

いる。

【図 21】



5. 考察

今回の検討をまとめると、以下のごとくの結果となった。すなわち、

- (1) 咳カウンターの設定を検討したところ、成人の咳嗽であれば、98%以上の精度を持って測定が可能となった。
- (2) 小児の気道疾患における咳嗽は、二段咳となることが多い。
- (3) 二段咳は二段目が 0.5 秒以内である。
- (4) 二段咳は、二段目の直前に聴診不可の吸気がある。
- (5) 二段咳の咳嗽と咳嗽の間では、声帯がしっかりと閉鎖される。
- (6) 現在のところ、二段咳での腹壁の振動は不明。特に強制呼出の咳嗽との違いは不明である。

これらのことから、咳カウンターに関しては、成人ボランティアの段階では、我々の方法による咳嗽解析で 98%以上の整合性がみられることがわかったものの、検討を重ねていく途中で、胸郭の動きと腹壁の動きに性差や年齢差がある可能性が示唆され、やはり、年齢相応のコントロールが必要であろうと考えられた。問題は、感度と記録時間、解析能力のバランスで、咳嗽や腹壁運動の特徴を残すことと、容易に記録し解析することのギャップが大きく、今後とも、最適な感度をソフト上、ハード上で設定する必要がある。今後の検討課題を以下に示す。

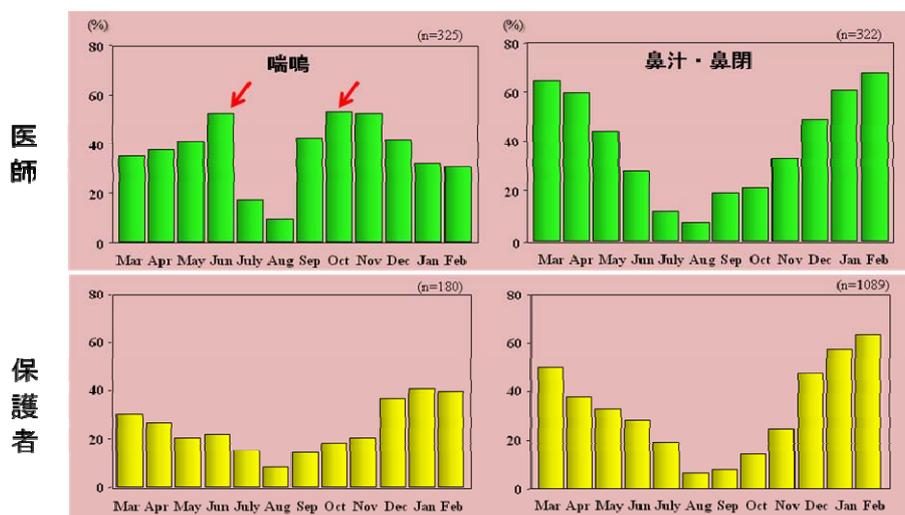
- (1) 現状の我々の方法による咳カウンターは、通常の成人の咳嗽であれば 98%以上の精度であるが、小児での精度も同等のものにする。
- (2) 小児期全体の咳嗽のライブラリーを作成することにより、疾患の特徴、年齢的特徴、さらに二段咳などの咳嗽の性状等の別を分別できる解析ソフトが作成可能である。
- (3) 予測される結果として、
 - ・小児では下気道感染症や喘息であっても、下気道からの咳嗽であれば、基本的には多くが二段咳の形をとる。
 - ・上気道の咳嗽性の疾患、後鼻漏症候群などは、異なるパターンを示す。
 - ・小児では、どの疾患であっても、寝入、早朝に咳嗽の回数が多い。

- ・喘息と診断された群では、喘鳴や健常のグループと比較して、咳嗽の回数、強度、発症時刻に相違がみられる。
- ・百日咳のように疾患に特異的な所見がみられる。
- ・保護者の報告と咳カウンターの結果に相違がある。

環境再生保全機構の業務として重要な点は、小児の喘息では通常のグループと比較して、排気ガスなどによる汚染区域の児では、咳嗽の回数、強度、発症時刻に相違がみられること、掃除や禁煙などの室内環境整備により、咳嗽の回数が有意に低下することなどの検討が、より正確になる点である。さらに本年度の検討の中、咳嗽の続く小児での検討では、咳カウンターにより、頻度、好発時刻、治療の相違による変化が分かるだけでなく、乾性、湿性の別や、咳嗽のパターンも観察できる可能性が考えられ、今後とも検討を加える予定である。

しかしながら極めて深刻な問題は、上述の下線部の「保護者の報告と咳カウンターの結果に相違がある」ことであり、調査・判定を行う上で大きな支障となってきた。これまでの、我々の報告でも、保護者と主治医のデータ上の相違は指摘されており、従来のアンケート法での限界を示すものである（図 22、喘鳴の好発時期に相違がみられる）。このためにも、咳嗽の客観的な評価方法のツールとして、より良い咳カウンターを作成したいと考える。

【図 22】



6. 社会的貢献

このような咳嗽モニターを用いた乳幼児における咳嗽の簡便、かつ、客観的な評価法が確立されれば、乳児喘息の診断や管理に対するアドバンテージは大きい。種々の喘息の早期介入法の是非についても極めて明確な評価を行うことができると考えられるため、社会的な影響力も大きいと考えられる。さらには、遷延する慢性咳嗽の現在の原因疾患の鑑別や治療法⁽¹⁵⁾についての改善にも役立つと期待される。

【まとめ】

喘息の発症時期である乳幼児に対して、喘鳴と咳嗽についての、簡便、非侵襲的、かつ、再現性に優れた客観的な評価法を検討した。各々、数値化する方法を確立させることを目的としたが、

喘鳴については、肺音解析により、症状の有無や $\beta 2$ 刺激薬の吸入前後の肺音とその変化率から、個人の気道の評価が可能である。咳嗽については、咳カウンターが活用されれば、頻度、好発時刻、治療効果の極めて正確な判定が可能である。

乳幼児の喘鳴・咳嗽の簡便、かつ、客観的な評価法が確立され、これらと従来の問診を加えた手法にて効果判定を行えば、種々の早期介入法の是非について、極めて明確な評価を行うことができる。この検討によって、健康診査事業の調査の方法が著しく改善すると考えられるため、社会的な影響力は大きい。

【関連する発表学会・論文】

(主に研究項目 1 に関連する論文)

- (1) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008. 西牟田敏之、西間三馨、森川昭廣・監修. 東京：協和企画、2008.
- (2) British Guideline on the Management of Asthma, British Thoracic Society, 2009.
- (3) Global Initiative for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes Heart, Lung, and Blood Institute. 2006.
- (4) Habukawa C, Nagasaka Y, Murakami K, Takemura T. High-pitched breath sounds indicate airflow limitation in asymptomatic asthmatic children. *Respirology*. 2009;14, 399-403.
- (5) Habukawa C, Murakami K, Mochizuki H, et al. Changes in the highest frequency of breath sounds without wheezing during methacholine inhalation challenge in children. *Respirology* 15:485-90, 2010.

(主に研究項目 2 に関連する論文)

- (7) Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 371: 1364-74, 2008.
- (8) 望月博之、アレルギーからみた小児の長引くせき、日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2006;17, 163-179.
- (9) 望月博之、藤澤隆夫; 未就学児の呼吸器症状の実態 保護者を対象としたアンケート調査報告、アレルギー、2008: 57, 1166-1174.
- (10) Nishimura H, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:412-418.
- (11) 望月博之、森川昭廣、小児の慢性咳嗽の診断と治療、日本小児科学会雑誌 108;956-964, 2004.
- (12) Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma. *Chest*. 128:2427-34, 2005.
- (13) Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 90: 652-9, 2003.
- (14) Shimizu T, Mochizuki H, Morikawa A. Effect of influenza A virus infection on acid-induced cough response in children with asthma. *Eur Respir J*. 10: 71-4, 1997.
- (15) 望月博之、小児持続性咳嗽の原因と治療 小児科医の立場から、小児耳鼻咽喉科 30:206-211, 2009.