

(1) 気管支ぜん息の発症予防に関する調査研究

①ぜん息発症予防のための客観的評価指標によるスクリーニング基準 ぜん息発症予防のための客観的評価指標によるスクリーニング基準

研究代表者：望 月 博 之

【調査研究の概要・目的】

近年、世界諸国において、小児の喘息発症の増加や低年齢化がみられているが、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。しかしながら、未だ乳幼児の喘息を診断する評価法の確立はできておらず、喘息発症に対する予防法・治療法の評価を明確に行うことのできた疫学的検討は数少ない。

この原因のひとつとして、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肺機能評価法が皆無であることが考えられる。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が、小児の喘息診断のための評価法としてコンセンサスはなく、さらには、乳幼児の喘息、喘鳴性疾患の診断や重症度判定においても、活用されることはなかった。

このため、平成 21 年度から平成 23 年まで行われた我々の前研究では、乳児喘息が疑われる反復性喘鳴の乳幼児や慢性咳嗽の小児に対して、呼吸器疾患の主要な症状である喘鳴と咳嗽を客観的に評価する方法を考案・確立することを計画し、乳幼児を含む小児において、(1) 気道狭窄に関連する喘鳴の程度・性状の客観的な評価法と、(2) 咳嗽の程度・性状を客観的、かつ、簡便、非侵襲的にデータ化する方法の確立、実用化を目的とした。

この先行する 3 年間の研究成果を活用し、新たに小児の喘息のスクリーニングの基準を定めることができれば、喘息のハイリスク群を乳幼児期早期に差別化することが可能となるため、喘息の二次予防に貢献できる。さらに、精度の高い大規模な介入試験(RCT 等)が可能となれば、喘息の一次予防にも貢献できると考えられるため、平成 24 年度から新たな研究をスタートさせた。

本年度は平成 24 年度に続いてのトライアルであるが、実践的な咳嗽の定量化を完成させ、さらに、小児の肺音解析の基礎的検討も終了することができた。

1、研究従事者

- 望月 博之 (東海大学医学部専門診療系小児科学教授)
- 平井 康太 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 田端 秀之 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 吉原 重美 (獨協医科大学小児科准教授)
- 菅井 和子 (横浜医療センター小児科医長)
- 井上 寿茂 (住友病院小児科診療局長)
- 佐藤 一樹 (国立病院機構下志津病院小児科医長)
- 土生川 千珠 (南和歌山医療センター小児科医長)

2、平成 25 年度の研究目的

(1) 喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

これまで議論されてきたように、肺音解析に大きな障害があることは明らかである。平成 25

年度では、これらの肺音解析における2つの大きな欠点、すなわち、

(a) 肺音解析装置を用いた肺音の普遍性の欠如

(b) 呼吸の流速 (Flow, L/s) の多大な影響

を克服するため、平成24年度からの以下の検討を進めている。Study 4は平成25年度から開始した。

- Study 1 ; 小児の肺音測定の方法収集法の確立
- Study 2 ; 肺音解析による流速 (Flow, L/s) に影響を受けないパラメーターの作成
- Study 3 ; これに関する計算ソフトの作成
- Study 4 ; 新しいパラメーターの精度・感度の検討

(2) 喘息・喘鳴児の咳嗽に関する調査研究

(1) 平成21年度以来の検討から、我々の作成した咳嗽モニターはマイクロフォンと加速計を用いて、咳嗽音と呼吸運動という咳嗽に関連し同時に出現する異なる事象を収集し、それらを統合することで高い精度での評価が可能であることが証明されている。新しいシステムでは、小児の終夜での検討が可能で、誰にも安全に、簡便に取り扱えることも確認されている。平成25年度では、このような我々の咳嗽モニター・システムを個別の症例で使用する場合や疫学的調査として多施設・大規模に使用する場

(2) さらに、一般施設での理想的な咳嗽のアンケートを作成するため、喘息児、非喘息児の夜間の咳嗽の頻度、好発時刻等を、多施設で咳嗽モニターを用いて検討し、咳嗽の頻度や性状を把握して、それらを自家作成の精度の高いアンケートに反映させることを計画した。このためにも、我が国の小児の咳嗽の基本的なデータが必要である。そこで平成24年に小児科医を対象にして、小児の喘息、非喘息の咳嗽疾患別、年齢別の咳嗽の持続期間、好発時刻・好発季節などの全国的なアンケート調査を計画、準備を進め、平成25年2月から年4回に及ぶ調査を開始した。

- Study 1 : 多施設における咳嗽モニターを用いた喘息児、非喘息児の咳嗽の客観的評価
- Study 2 : 小児における咳嗽の現状を把握するためのアンケートの実施とその評価

3、平成25年度の研究対象および方法

(1) 喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

平成25年度では、Study 1からStudy 3までの総括として、平成24年度に完成した手技、ならびに自家作成の計算ソフトによる統計的な解析技術を活用して症例数を大きく増やした。Study 1では、呼吸器疾患で外来を受診し、今回の検討に理解が得られた患児を対象とし、これまでと同様の方法で、小児の呼吸音を収集した。即ち、防音・遮音に優れた病院の一室において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。肺音解析にはLSA-2000 (Kenz Medico 社)を使用した。本年の課題として、肺音スペクトラムのどの部分を、どのようにデータとして回収するか、さらにスムージングの方法や採集位置、タイミングにつき、複数の識者が検討した。専用マイクの作成、選定についても検討を行った。

Study 2 は、これまでの検討と異なり、流量と肺音スペクトラムから得られるパラメーターの関連性の検討から始めた。まず、流量と既存の肺音スペクトラムから算出されるパラメーターとの関連性を確認した。ここで、呼吸のリズムも影響すると考えられるため、メトロノームを用いて、1 分間に 30 回、2 秒で吸気、呼気を行うこととした。小さな呼吸では肺音スペクトラムは小さく、高音域、低音域ともにスペクトラムの「山」型が縮小するが、大きな呼吸では、肺音スペクトラムも大きく、高音域、低音域、共に「山」型が拡大することが確認される。さらに、呼吸に際し、流量を規定することは不可能であるため、自家作成の呼吸法の手順法を考案し、患者に 5 段階、3 対にて流量を変えて呼吸させ、大、中、小の呼吸による流量から発生する肺音の解析を行った。

Study 3 ではこれに関する計算ソフトの作成を行った。さらに、信頼性の評価を行うこととした。

Study 4 では新しいパラメーターの精度・感度の検討は重要であるため、メサコリン吸入試験を用いての実践的な検討を行った。

(2) 喘息・喘鳴児の咳嗽に関する調査研究

Study 1 では、自家作成の咳嗽モニターを用いて、多施設での検討を計画した。

Study 2 では、小児における咳嗽の現状を把握するためのアンケート調査を実行した。これまで世界的にも、小児の咳嗽に関する信頼できるアンケートはなく、今回の研究にあたり、簡便、かつ、漏れの無い、特別な配慮によるアンケートを作成し、4 つのシーズンにて定点での調査を行った。

4、平成 25 年度の研究成果

(1) 喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

Study 1 ; 小児の肺音測定の方法収集法の確立

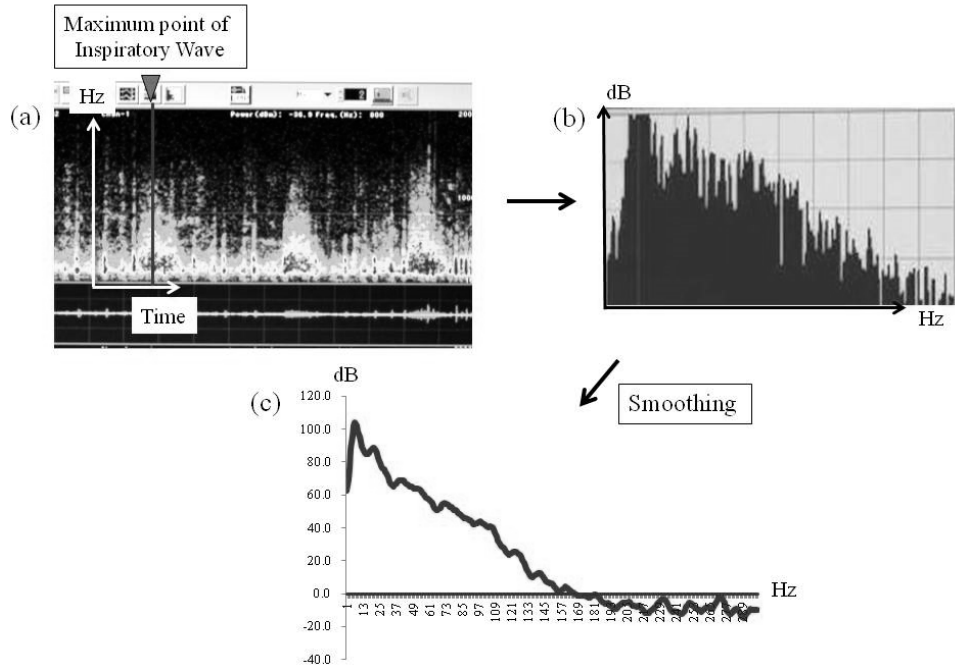
乳幼児の肺音解析が多施設で検討され、また、評価者の経験に左右されない安定した手技・評価法とするためには、一連の手技のプロトコールとパソコンで活用される解析ソフトが必須である。平成 24 年度でほぼ完成に至ったため、本年度は多施設で症例を増やすことに重点を置いた。

Study 2 ; 肺音解析による流速 (Flow, L/s) に影響を受けないパラメーターの作成、 ならびに Study 3 ; これに関する計算ソフトの作成

これまで、肺音解析における最大の障害は、呼吸の流速 (Flow; L/s) が肺音に強く影響を与えることである。このため、意図的に呼吸の調整ができない低年齢児での評価は困難と考えられてきた。故に、年少児の肺音解析において、流速の指定は困難であり、流速の影響を受けない肺音のパラメーターが必要であった。

今回の検討では、まず、安定したデータを得るために、肺音解析の手順として、フーリエ解析による肺音解析装置から得られたデータ (a) の吸気相の最大周波数のポイント (Maximum point of inspiratory wave) でのスペクトラム (b) を対象とし、必要に応じてスムージングを行い (c)、パラメーターを得る、という一連の手技・手法を決定した (図 1)。

図 1、肺音解析の手順



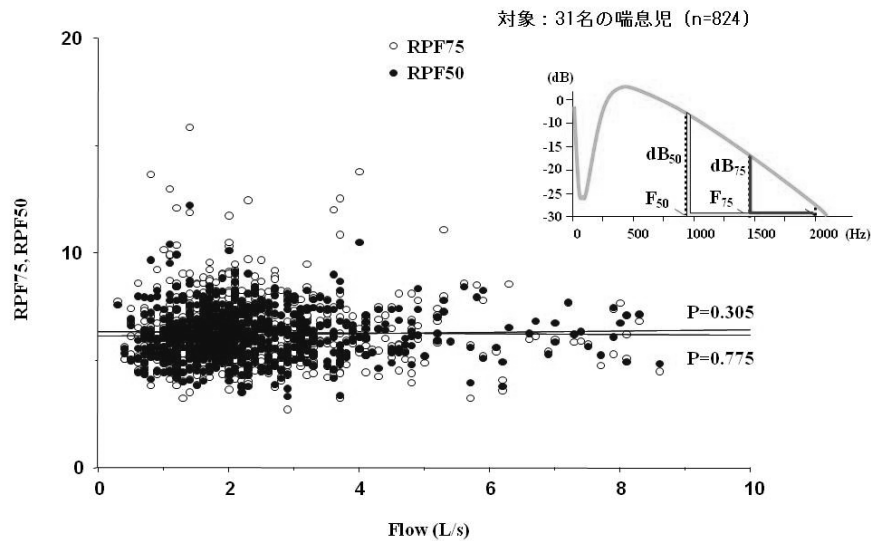
本年度は症例数を増やし、44 例の喘息児（4 歳から 16 歳、平均年齢 10.3 歳）を対象とし、肺音解析とともに、スパイロメトリー、FOT による呼吸抵抗測定を行い、流速の影響を受けない肺音のパラメーターの検討を計画した。肺音解析は LSA-2000（Kenz Medico 社）を用いて測定し、流速を 5 段階に変えた呼吸を指導して F_{99} , F_{75} , F_{50} , 最高周波数(HFI), dB_{max} などの従来のパラメーターを算出した。さらに、肺音スペクトラムから計算される我々が新しく考案したパラメーター、 A_3/A_x , B_4/B_x , RPF_{75} , RPF_{50} の算出を試みた。

Study 4, 新しいパラメーターの精度の検討

従来の肺音スペクトラムのパラメーターと流速の関連を検討したが、まず、肺音スペクトラムの全面積と流速(Flow)の関連は、有意な正の相関がみられた。さらに、肺音スペクトラムの最大パワー(dB_{max})と流速の関連についても明らかな相関がみられ、最大パワー(dB_{max})が大きな呼吸では、流速も大きいことがわかった。これまで用いられてきた F_{99} , F_{75} , F_{50} , HFI の各パラメーターは流速と有意な正の相関を認めた。

一方、新しいパラメーターである A_3/A_x や、 B_3/B_4 , B_4/B_x など、高音域の面積比が関連するパラメーターは流速との相関は認められなかった。別の新しいパラメーターである RPF_{50} や RPF_{75} などは、肺音スペクトラムの山型の右の角度を反映するパラメーターと思われるが、高音域の角度(RPF_{75})、中音域までの角度(RPF_{50})は極めて強い相関性がみられた。これは測定法を含む今回の Study の正確性を示すものでもある。 RPF_{50} や RPF_{75} ともに、流速とは相関性が認められなかった(図 2)。

図 2、RPF₅₀、RPF₇₅ の結果



次の問題は、流速、さらには年齢や肺機能が著しく肺音のパラメーターに影響するのであれば、いずれ臨床の場で使う個々の症例の肺音のパラメーターを個人のものとしてどのように決めるべきかということである。流速に影響されないパラメーターであったとしても、ある程度の流速の基準があるべきである。そこで我々は、以下のごとく考えた。

- (1) 今回の検討における通常の呼吸 (tidal breath)の平均値が 2.0 L/s であったため、個人のパラメーターと流速の相関係数を求め、流速 2.0 L/s 時のパラメーターの値を求める。
- (2) 通常の呼吸で流速を測定し、その中央値を用いて個人のパラメーターと流速の回帰直線からパラメーターの値を求める。

これにより、肺音解析における手技の信頼性の確認や、個々の症例の肺音のパラメーターと年齢や肺機能検査の結果を比較することができる。

(a) 肺音解析における手技の信頼性の確認

これまでの研究の測定値に、系統誤差が混入しているかどうかの検討である。今回、2.0 L/s に流速を固定し、個人のそれぞれのパラメーターを流速との相関係数を用いて計算した。統計学的手法である intra-observer, inter-observer による評価を考え、肺音解析の測定手技を (1) 同一検査者により同一患者を 2 回行うこと、(2) 異なる検査者により同一患者を 1 回ずつ行うこととした。この結果、standard deviation of difference (SDD), repeatability coefficient (RC), correlation coefficient (CC) 共に有意義な結果が得られた。

(b) 流速を 2.0 L/s に固定しての検討

F₉₉, F₇₅ と年齢の関連を求めたが、明らかに年齢が増すごとに、F₉₉, F₇₅ の値は低下する傾向にあった。次に F₉₉, F₇₅ と身長に関連を求めたところ、強い相関性がみられた。一方、A₃/A_x, B₄

$/B_X$ と身長との関連を求めたが、相関性はみられなかった。同様に RPF_{75} , RPF_{50} と身長との関連を求めたが、この 2 者間にも相関性はみられなかった。

さらに F_{99} , F_{75} と肺機能検査結果との関連では、 FEV_1 が増すごとに、 F_{99} , F_{75} の値は明らかに低下する傾向にあった。一方、 A_3/A_X , B_4/B_X , RPF_{75} , RPF_{50} と FEV_1 との関連でも相関性は認められなかった。次に肺機能検査の末梢気道のパラメーターである $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ について、 F_{99} , F_{75} との関連を求めたところ、強い逆相関がみられた。一方、 A_3/A_X , B_4/B_X と末梢気道のパラメーターである $\dot{V}_{50}$ との関連を求めたところ、相関性はみられなかった。 $\dot{V}_{25}$ でも同様の結果であった。さらに、 RPF_{75} , RPF_{50} と $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ でも同様の結果であった。

(3) 流速を通常呼吸の中央値とした検討

通常呼吸の流速の中央値と年齢との関連を求めたが、明らかに年齢が増すごとに、Flow の値は増加する傾向にあった。流速と身長との関連でも、身長が増すごとに、流速の値は増加する傾向にあった。 F_{99} と年齢との関連を求めたが、年齢が増すごとに F_{99} の値は増加する傾向にあった。 F_{99} , F_{75} と FEV_1 との関連を求めたが、両者は有意な負の相関を示した。一方、 A_3/A_X , B_4/B_X , RPF_{99} , RPF_{75} と年齢との関連を求めたが、年齢との相関性は認められなかった。 A_3/A_X , B_4/B_X , RPF_{99} , RPF_{75} と肺機能検査結果との関連においても、相関性は認められなかった。

これらの結果から、我々の考案した新しいパラメーターは、流速だけでなく、年齢や身長、肺機能によっても影響されないことが確認され、小児のあらゆる年齢で、努力呼吸の必要なく計測できる可能性が示された。

さらに、個人の肺音のパラメーターを算出する場合、流速を(1)通常の呼吸(tidal breath)の小児の平均値の 2.0 L/s にて算出する、(2) 通常の呼吸の流速の中央値を求め、算出する、の 2 つの方法を試したが、我々の結果では差がなく、いずれも用いられてよいと思われた。

【新しいパラメーターの精度の問題】

さらなる問題は、流速や肺機能、年齢、身長に関連しない有用なパラメーターを考案しても、精度が低ければ臨床で用いることはできないことである。そこで我々は、確実に気道の収縮が生じる状態として、アストグラフ法によるメサコリン吸入試験の前後で、個々のパラメーターを比較することを考えた。

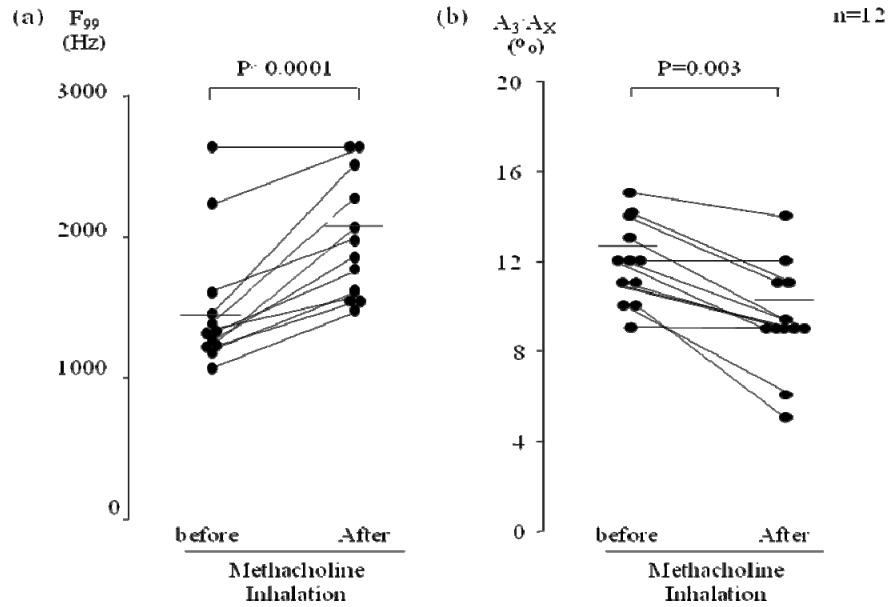
(1) アストグラフによる気道過敏性の測定

対象は当科を受診した 6 歳～11 歳までの喘息児 12 名(軽症持続型 7 名、中等症持続型 5 名、平均年齢 8.1 歳、 $m:f=7:5$)を対象とし、アストグラフ® (CHEST 社) を用いたメサコリンによる気道過敏性の測定を行った。メサコリン吸入前、および吸入後(呼吸抵抗が前値の 2 倍になった時点)の 2 点で、これまでの手法により肺音解析装置を用いて解析した。メサコリンは 25mg/ml を倍々希釈にて 10 管準備し、低濃度から一分間ずつ、安静換気にて吸入させた。呼吸抵抗(Rrs) が初期値の 2 倍に上昇した時点で気管支拡張薬を吸入させ、試験を中止した。

(2) 気道収縮に対するパラメーターの変化

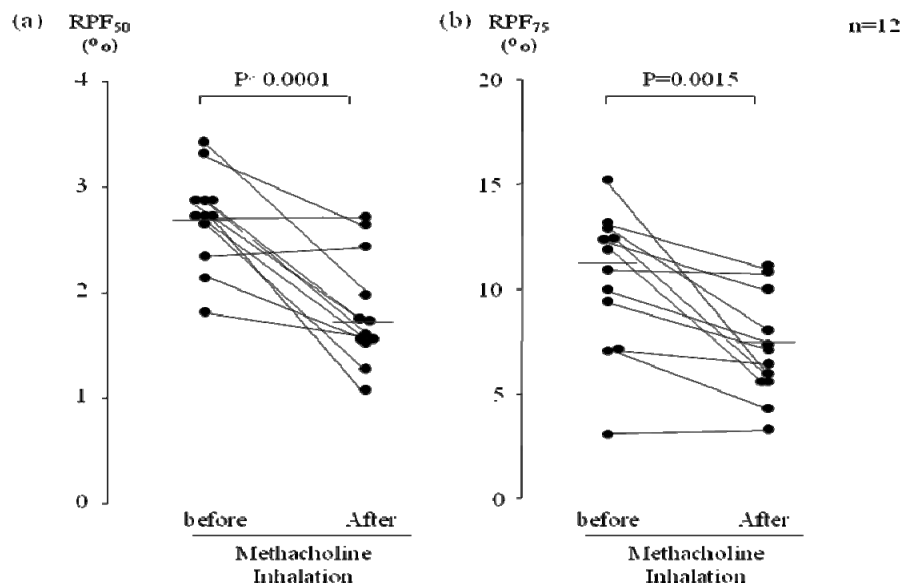
図には、メサコリン吸入時の気道狭窄が出現した時の肺音スペクトラムのパラメーターの変化を示した。 F_{99} と A_3/A_X の吸入前後の変化を示す(図 3)。

図 3、メサコリン吸入試験前後での F_{99} , A_3/A_x の変化



続いて、 RPF_{75} と RPF_{50} の結果を示す。 A_3/A_x 同様に、メサコリン吸入後に有意な低下がみられた (図 4)。

図 4、 RPF_{75} と RPF_{50} の結果



吸入したメサコリンにより、主に末梢気道が狭小化して呼吸抵抗が上昇するが、この気道収縮により、本来の呼吸音に高音成分が加わるようになる。このため、スペクトラムの高音領域 (右

縁) がより右の方向 (より高音の方向) に変形・扁平化すると考えられる。結果として、高音領域の拡大、右の角度の平低化が生じ、これに関連したパラメーターが変化するが、新しいパラメーターである A_3/A_x , RPF_{75} , RPF_{50} はこの特性を利用して鋭敏な変化が可能となったと考えられる。

(2) 喘息・喘鳴児の咳嗽に関する調査研究

Study 1: 多施設における咳嗽モニターを用いた喘息児、非喘息児の咳嗽の客観的評価

平成 25 年度では、3 つの施設に振り分けた咳嗽モニターを、同一の方法で、等しく安定したデータを得るべく活用することが主眼であった。経過中、手技の改善についても議論され、喘息児、非喘息児に対しての検討が行われた。具体的には、(1) 喘息児の症例を増やすこと、(2) 非喘息児の症例も検討すること、を進めた。

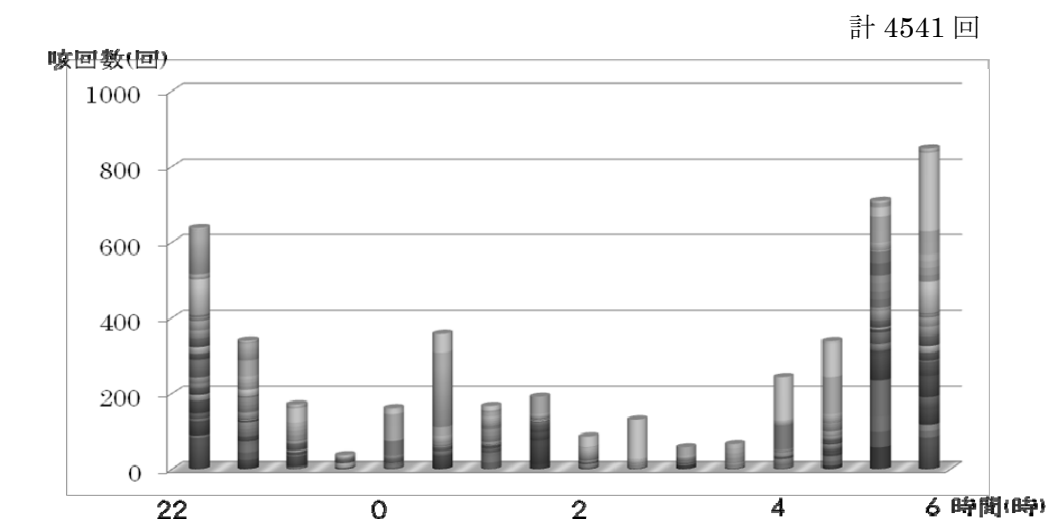
(1) 喘息症例について

現在までに、入院した喘息児は 40 名、年齢は 5.6 ± 4.2 歳、性別は男子：女子 = 19：21 で、発作強度は、小発作：中発作：大発作 = 5：29：6 であった。

年齢別の咳嗽回数を以下に示した。年齢的な相違は見られず、低年齢であれば咳嗽が多いという傾向は見られなかった。男女間でも相違はみられなかった。重症度別の検討では、重症、中等症、軽症の順で咳嗽回数は多く、有意な差がみられた。

入院した喘息児の夜間睡眠時の 8 時間の計測では、咳嗽回数に明らかな時刻的な偏りがみられた (図 5)。中発作の児の夜間 8 時間の咳嗽の平均回数は 136 回 (15～370 回) であった。咳嗽の好発時間帯は 22～23 時、0 時～2 時、5 時～6 時の 3 つの時間帯で、大発作においては上記の好発時間とは一致しなかった。興味深いのは、午前 2 時から 4 時までの喘息の小児に喘息発作が多くみられる時間帯に、むしろ、咳嗽が少ないことで、今後、研究の対象としたい。

図 5、喘息児の夜間睡眠時 8 時間の計測



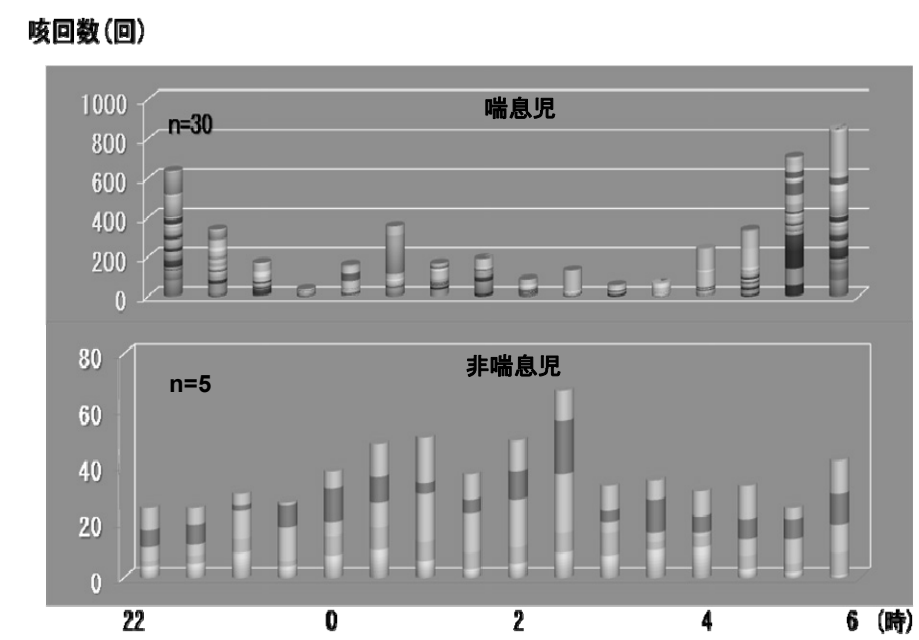
さらに症例を発作の重症度別に分類し、夜間睡眠時の咳嗽の時刻による偏りを調べたが、大発作の症例は他の症例に比べて時刻の偏りが少ない傾向がみられた。さらに、時間的な経過による咳嗽回数の変化を、入院 1 日目から観察した。入院 2 日目、入院 3 日目と減少していく傾向がみ

られたが、その減少には時刻の偏りはなく、全体に軽減していくことがわかった。

(2) 非喘息症例について

現在までに、入院した非喘息児で、明らかに診断名のついたものは細気管支炎の5名である。数は少ないが、この症例を前述の喘息の症例と比較すると、時間的な偏位に明らかな相違がみられた。即ち、喘息では寝入り、寝起きの偏りがあるが、細気管支炎ではそれがみられず、深夜帯に山がみられる（図6）。今後とも症例数を増やし、咳嗽の時刻のパターンで比較検討したい。

図6、症例の別による咳嗽の回数の相違



Study 2: 小児における咳嗽の現状を把握するためのアンケートによる調査

これまでに、咳嗽を主訴に医療機関を受診する小児患者は極めて多いが、その実態を把握する調査はほとんどない。咳嗽を主訴に外来受診されてくる小児患者の受診時の状況や治療、また、経過情報を集積することで、以下のごとくにて、その実態を探索する。

調査方法

- 参加医師が任意に決定した外来診療日の1日で、咳嗽を主訴に受診した全ての小児患者の既存診療情報を収集・解析する。
- 上記の対象小児患者について、1カ月後の受診状況をフォローアップする。
- 2月・5月・8月・11月の4回実施する。

調査対象

- 咳嗽を主訴として外来受診した15歳以下の小児患者
- 性別、初診・再診は問わない

調査項目

- 別紙、調査票 参照

調査参加施設

- 全国 20～30 施設

集積症例数

- 約 1000 例 : 1 調査 250 例×4 回
(参加施設 20～30 施設、1 施設あたり 10～15 例と想定、季節性を考慮し年 4 回の実施)

調査スケジュール

	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回
調査期間	2013 年 2 月	2013 年 5 月	2013 年 8 月	2013 年 11 月
調査日	外来診療のある 任意の 1 日	外来診療のある 任意の 1 日	外来診療のある 任意の 1 日	外来診療のある 任意の 1 日
調査票 回収期日	2013 年 4 月 15 日	2013 年 7 月 15 日	2013 年 10 月 15 日	2014 年 1 月 15 日

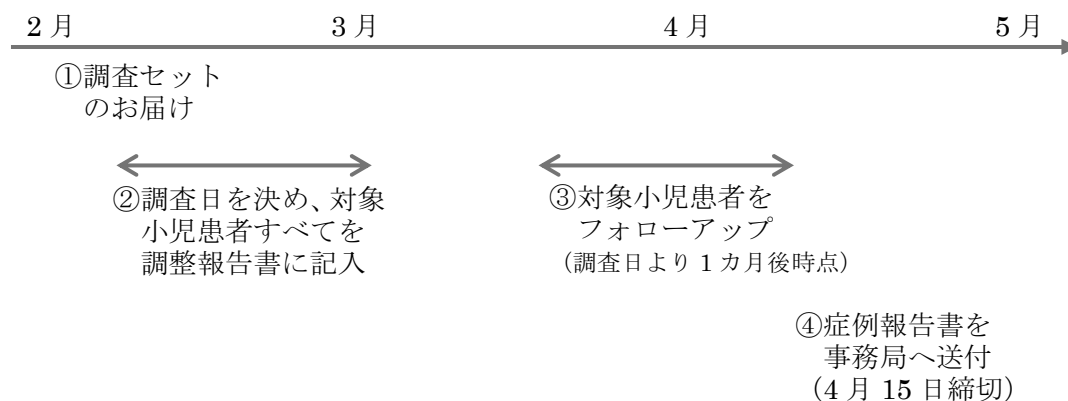
＊＊初回（第 1 回）調査スケジュール＊＊

- 2013 年 2 月 15 日までに調査票セットお届け
- 2013 年 2 月 15 日～28 日までの 1 日で調査を実施、対象小児患者を 1 ヶ月後にフォローアップ
- 2013 年 4 月 15 日が調査票の提出締め切り

調査手順

- ① 調査事務局（ヌーベルプラス）より参加施設へ調査票セットを送付。
- ② 参加医師が決定する任意の外来診療日で、咳嗽を主訴として受診するすべての小児患者について、個別調査票を記入する。（調査日当日の外来小児患者数などの記載を含む）
- ③ 1 カ月経過後に、②に該当したすべての小児患者についてフォローアップ用の調査項目を記入する。
- ④ 全ての調査用紙を事務局（ヌーベルプラス）へ返送する。（着払い宅配便伝票を同封）

＊＊初回（第 1 回）調査手順＊＊

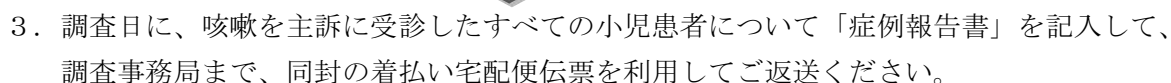


1. 調査日に、咳嗽を主訴に受診したすべての小児患者について、症例報告書をご記入ください。

- ✓ 症例報告書は小児患者 1 名に対して 1 枚記入してください。
- ✓ 調査日と、調査日から 1 ヶ月後時点でのフォローアップの記載が必要です。
- ✓ 症例報告書が足りない場合は、調査事務局までご注文いただくか、お手数ですがコピーの上、ご記入をお願いいたします。



調査年月日	2013 年 月 日
調査日の担当医師の 外来受診小児患者数	人 ※ 15歳以下の患者の診察数を ご記載ください
うち、咳嗽を主訴に 受診した小児患者数	人 ※ 15歳以下の患者の診察数を ご記載ください
担当医師の経験年数	☐ ① 10 年未満 ☐ ② 10 年以上、20 年未満 ☐ ③ 20 年以上、30 年未満 ☐ ④ 30 年以上
担当医師の勤務環境	☐ ①開業 ☐ ②一般病院 ☐ ③専 門病院（大学病院）
担当医師の所属学会	☐ ①日本小児呼吸器学会 ☐ ②日本小児アレルギー学会 ☐ ③日本小児感染症学会 ☐ ④その他



☐ 調査報告書 (本用紙)
☐ 症例報告書 (調査日に外来受診した小児患者すべての記入にご協力ください)
 ※記載漏れがないように、今一度、ご確認をお願いいたします。

※調査報告書及び症例報告書は、2月、5月、8月、11月の各回毎に提出をお願いします。各回の調査月が近くなりましたら、調査事務局より調査セットを送付させていただきます。

— 39 —

咳嗽を主訴に受診した患者に関する調査（一部を示す）

第1回 症例報告書(2013 年 2 月)

◆1症例 1 枚として、太枠内をすべてご記入ください◆

表：調査日

患者背景(調査日)

施設内認識番号	(施設管理用です。ご自由にご記入ください。)		
年齢	歳	性別	☐ ① 男児 ☐ ② 女児
基礎疾患の有無	☐ 0. 無 ☐ ① 有 先天異常 慢性肺疾患 神経・筋疾患 免疫異常 アレルギー疾患 その他 [① . 具 体 的 に:]		
今回の咳嗽で貴院初診時に使用していた薬剤	☐ 0. 無 ☐ ① 有 中枢性鎮咳薬 去痰薬 抗菌薬 ステロイド薬 ロイコトリエン受容体拮抗薬 抗ヒスタミン薬 β_2 刺激薬 漢方薬 市販薬 その他 [① 具体的に:]		

上の項目は受診時ついでに移動が望ましい

受診について(調査日)

今回の咳嗽が出現し始めてから貴院初診までどれくらい経過していますか	☐ ① 3 日以内 ☐ ④ 3 週以内 ☐ ⑦ 8 週以上	☐ ② 1 週以内 ☐ ⑤ 4 週以内 ☐ ⑧ 不明	☐ ③ 2 週以内 ☐ ⑥ 8 週以内
貴院受診前に、今回の咳嗽で他の医療機関の受診歴はありましたか	☐ 0. 無 ☐ ① 有 ☐ ② 不明		
今回の咳嗽について、本日の受診は初診ですか、再診ですか	☐ ① 初診 ☐ ② 再診		

症状について(調査日)

今回受診の契機になった咳嗽の重症度* 日常生活への影響(咳き込みによる運動の制限、睡眠時の覚醒、嘔吐など)の程度	☐ ① 軽症 (ほとんどない) ☐ ② 中等症 (少し認める) ☐ ③ 重症 (強く認める)	
咳嗽は一日のうちでの時間帯に多く認められましたか	☐ ① 起床前後 ☐ ② 日中 ☐ ③ 就寝前後 ☐ ④ 深夜	
咳以外にどのような症状を伴っていましたか	☐ ① 発熱 ☐ ② 鼻汁 ☐ ③ 喘鳴 ☐ ④ 呼吸困難 ☐ ⑤ その他 [⑤具体的に:]	

※調査日より 1 ヶ月後時点のフォローアップは裏面にご記入ください。

《調査日から約 1 か月後時点での情報》

裏：調査日より 1 カ月後時点

症状の経過について

今回の咳嗽の原因についての最終診断	☐ ①感冒 ☐ ④クループ ☐ ⑦胃食道逆流 ☐ [具体的に ☐ ⑩不明	☐ ②アレルギー性鼻炎 ☐ ⑤下気道炎 ☐ ⑧誤嚥	☐ ③後鼻漏症候群 ☐ ⑥喘息 ☐ ⑨その他 ☐]
今回の咳嗽による通院回数	☐ ① 1 回 ☐ ② 2 回 ☐ ③ 3 回 ☐ ④ 4 回 ☐ ⑤それ以上 [回]		
今回の咳嗽が出始めてから消失するまでどれくらいかかりましたか？	☐ ① 1 週以内 ☐ ② 2 週以内 ☐ ③ 3 週以内 ☐ ④ 4 週以内 ☐ ⑤ 8 週以内 ☐ ⑥ 8 週超 ☐ ⑦通院中も消失せず ☐ ⑧中断のため不明		
今回の咳嗽に伴い実施した検査	☐ ①炎症反応 ☐ ②アレルギー検査 ☐ ③病原検索 ☐ ④画像診断 ☐ ⑤呼吸機能 ☐ ⑥その他 [] ☐ ⑦検査はしていない		

治療について

投与した薬剤と効果について 投与した薬剤と有効であった薬剤	1.抗菌薬 2.中枢性鎮咳薬 3.去痰薬 4.吸入ステロイド薬 5.経口ステロイド薬 6.ステロイド点鼻薬 7.吸入 β_2 刺激薬 8.経口 β_2 刺激薬 9. β_2 貼付薬 10.ロイコトリエン受容体拮抗薬 11.経口抗ヒスタミンH薬 12.抗ヒスタミン点鼻薬 13.漢方薬 14.その他 ☐ [具体的に: ☐ ⑩薬剤は投与していない	☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった ☐ ①投与した ☐ ②有効であった
実施した処置と効果	1.ネブライザー吸入 2.その他 ☐ [具体的に: 3.入院治療 4.他院・科紹介 ☐ ⑦処置はしていない	☐ ①実施した ☐ ②有効であった ☐ ①実施した ☐ ②有効であった ☐ ①実施した ☐ ②有効であった ☐ ①実施した ☐ ②有効であった

備考欄

ご協力ありがとうございました。

アンケート結果

調査に協力の同意が得られた小児科医を対象に2013年2月、5月、8月、11月の各月の任意の1日を抽出し、その日に外来受診した15歳以下の小児患者について1か月後に診療録から得られる調査項目に関する情報の提供を依頼した。小児科医は概ね半数が開業医、半数が一般病院勤務医（ごく一部に大学病院や専門医療機関勤務医を含む）であり、ほとんどが日本小児呼吸器学会または日本小児アレルギー学会の会員であった。

途中経過として2月、5月、8月と11月の結果の一部について集計し報告した（表1）。咳嗽を訴え受診する患者の季節的変動を考慮し、4回に分けて調査を行っているが、2月、5月、8月、11月で外来受診患者に占める咳嗽を訴える患者の頻度は大きく変動せず30%前後を占めていた。

表1 咳嗽を主訴に外来受診した小児の実態調査

第1回調査（2013年2月）

回答医師数 47名（開業医24、一般病院勤務医19、専門医療機関医*4）
受診患者 2064人 咳嗽を主訴とした患者 727人（35.2%）
有効回答数 680人

第2回調査（2013年5月）

回答医師数 46名（開業医24、一般病院勤務医17、専門医療機関医5）
受診患者 1950人 咳嗽を主訴とした患者 625人（32.1%）
有効回答数 618人

第3回調査（2013年8月）

回答医師数 41名（開業医24、一般病院勤務医13、専門医療機関医4）
受診患者 1623人 咳嗽を主訴とした患者 417名（25.7%）
有効回答数 415人

第4回調査（2013年11月）

回答医師数 41名（開業医23、一般病院勤務医14、専門医療機関医4）
受診患者 1893人 咳嗽を主訴とした患者 696名（36.8%）
有効回答数 659人

*大学病院や専門医療機関に所属する医師

1) 患者の年齢

咳嗽を訴え受診した患者の年齢分布は季節による変動がほとんどなく、平均年齢は概ね4歳で6歳未満が70～80%を占めていた。

2) 基礎疾患の有無

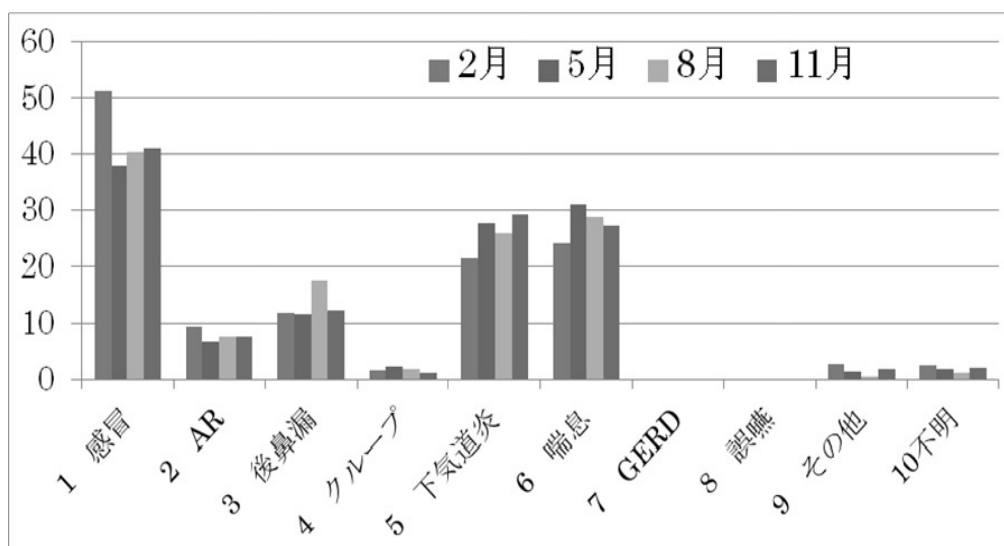
患者の約半数は基礎疾患を有していなかったが、30%強の患者は気管支喘息、10%強はアレルギー性鼻炎、10%弱は食物アレルギーやアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患を有しており、他の慢性疾患（先天異常や低体重出生、慢性肺疾患などの新生児期の障害、神経筋疾患、心疾患など）を有する患者の頻度は極めて低率であった。この割合は季節による変動をほとんど認めなかった。

3) 最終診断名（図7）

咳嗽の原因と判断される最終診断名としては、感冒（インフルエンザや溶連菌による咽頭炎なども含む）が最も多く約40%を占めたが、基礎疾患として有している気管支喘息に伴う場合も30%程度を占めていた。また、気管支炎や肺炎、細気管支炎といった下気道感染症が25%程度、後鼻漏症候群が10%強、アレルギー性鼻炎が10%弱を占めており、慢性咳嗽の原因として注意すべき心因性咳嗽、百日咳、咳喘息、アトピー咳嗽などは1～2例程度含まれるのみであった。各疾

患の頻度に大きな季節的変動は見られず、低年齢群で感冒や下気道炎、高年齢群で気管支喘息やアレルギー性鼻炎の頻度が高くなる傾向が見られた。

図 7、最終診断名と季節による変化



4) 咳嗽の重症度と性状

咳嗽の重症度を定義する一定の基準は見当たらないので、今回は独自に「日常生活への影響（咳込みによる運動の制限、睡眠時の覚醒、嘔吐など）の程度」により軽症は「ない」、中等症は「少し認める」、重症は「強く認める」として調査を行ったところ、約半数は軽症、40%強が中等症で重症は10%未満であることがわかった。また、下気道炎や気管支喘息、後鼻漏症候群に比べ感冒やアレルギー性鼻炎では軽症者が多い傾向が見られた。また、咳の性状は季節にかかわらず約70%が湿性、20～25%が乾性であり、いずれの疾患でも湿性咳嗽の頻度が高かった。

5) 咳嗽の好発時間帯

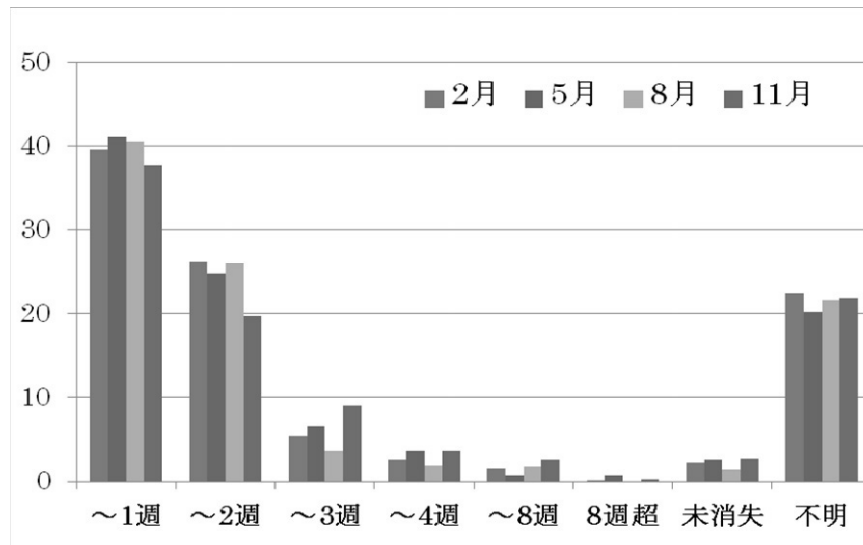
咳嗽の好発時間帯は疾患により特徴があると考えられているが、今回の調査では予想に反して明らかな差異は認めなかった。

6) 咳の出現から外来受診までの期間と持続期間（図8）

咳が出現して外来を受診するまでの期間は3日以内が約60%を占め、90%程度の患者は咳が始めると1週以内に受診していた。一部の長期に咳嗽が持続している例の多くは他院受診の既往を有していた。

咳が開始してから消失するまでの期間は40%程度が1週以内で、2週以内に65%、3週以内に70%が消失していた。経過がフォローできなかったために消失までの期間が不明であった患者が20%程度含まれていたが、4週以上遷延した者は10%未満であった。8週を超えて持続する慢性咳嗽の患者もごく少数例ながら認められた。

図 8、咳の出現から消失までの期間



7) 最終診断と使用薬剤

最終診断別に薬剤の使用頻度をみると、いずれの疾患においても去痰薬の使用頻度が最も高く80%前後であった。また β_2 刺激薬も疾患により使用剤形に違いはあるもののいずれの疾患においても高頻度に用いられていた。抗ヒスタミン薬やロイコトリエン受容体拮抗薬の使用も診断名に関係なく高率であった。抗菌薬は下気道炎や後鼻漏症候群で60%程度に用いられていたが、感冒やアレルギー性鼻炎、気管支喘息においても30%強で投与されていた。最終診断名による薬剤投与の特徴的傾向は認めなかった。

5、本調査研究の総括

1) 各年度の目標（計画）

【平成 24 年度】

(1) 喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

本研究にかかわる我々のこれまでの独自の肺音解析の検討により、(1)小児において、喘息であれば呼吸音最高周波数、特に、吸気時最高周波数(HFI)が高値となること、(2) β_2 刺激薬の吸入前後の HFI の測定により、喘息、非喘息の鑑別が可能であることが確認された。

しかしながら、これまでの肺音の検討では、2つの大きな欠点が考えられた。即ち、

(1) 肺音解析装置を用いた肺音の変化率の算出によって気道可逆性を評価する方法は、既に方法論としては確立したが、現状では肺音処理の特殊なテクニックが必要であり、一般医が、各施設で行うにあたっての普遍性に欠けている。

(2) 全ての肺音解析に関係することであるが、現行の肺音に関するパラメーターは呼吸の流速 (Flow, L/s) に強く影響を受けるため、流速を限定しないと肺音解析のパラメーターを比較できないという難題があり、歴史的にも解決していない問題となっている。これらのことから、平成 24 年度では、以下のごとくの基礎的研究を行った。

- ・ Study 1 ; 小児の肺音測定の方法の確立
- ・ Study 2 ; 肺音解析による流速 (Flow, L/s) に影響を受けないパラメーターの作成
- ・ Study 3 ; これに関する計算ソフトの作成

(2)喘息・喘鳴児の咳嗽に関する調査研究

平成 21 年度以来の検討から、我々の作成した咳嗽モニターはマイクロフォンと加速計を用いて、咳嗽音と呼吸運動という咳嗽に関連し同時に出現する異なる事象を収集し、それらを統合することで高い精度での評価が可能であることが証明されている。新しいシステムでは、小児の終夜での検討が可能で、誰にも安全に、簡便に取り扱えることも確認されている。

平成 24 年度では、このような我々の咳モニター・システムを個別の症例で使用する場合や疫学的調査として多施設・大規模に使用する場合を想定して、さらなる検討を計画した。平成 25 年度では、一般施設での使用を想定し、多施設で、喘息児、非喘息児の夜間の咳嗽の頻度、好発時刻等を、咳嗽モニターを用いて検討した。

一方、咳モニター・システムを用いて、小児の咳嗽の頻度や性状の把握が可能な新しいアンケート法のスクリーニング基準を定めることを計画した。このためにも、まず小児科医を対象に、小児の喘息、非喘息の咳嗽疾患別、年齢別の咳嗽の持続期間、好発時刻・好発季節などの全国的なアンケート調査を進め、小児の呼吸器疾患全体の咳嗽の頻度、パターン等を検討し、喘息の咳嗽の特徴を把握した上で、咳嗽モニターの運用法・手順を取り決めることを計画した。この結果をもとに、新しいアンケートの作成を開始する予定である。

- ・ Study 1: 多施設における咳嗽モニターを用いた喘息児、非喘息児の咳嗽の客観的評価
- ・ Study 2: 小児における咳嗽の現状を把握するためのアンケートの実施とその評価

【平成 25 年度】

(1)喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

これまで議論されてきたように、肺音解析にあたり、大きな障害があることは明らかである

平成 25 年度では、これらの肺音解析における 2 つの大きな欠点、すなわち、

- ・ 肺音解析装置を用いた肺音の普遍性の欠如
- ・ 呼吸の流速 (Flow, L/s) の多大な影響、についての克服のため、平成 24 年度からの以下の検討を進めている。Study 4 は平成 25 年度から開始した。

- ・ Study 1 ; 小児の肺音測定の方法収集法の確立
- ・ Study 2 ; 肺音解析による流速 (Flow, L/s) に影響を受けないパラメーターの作成
- ・ Study 3 ; これに関する計算ソフトの作成
- ・ Study 4 ; 新しいパラメーターの精度・感度の検討

(2)喘息・喘鳴児の咳嗽解析に関する調査研究

・ 平成 21 年度以来の検討から、我々の作成した咳嗽モニターはマイクロフォンと加速計を用いて、咳嗽音と呼吸運動という咳嗽に関連し同時に出現する異なる事象を収集し、それらを統合することで高い精度での評価が可能であることが証明されている。新しいシステムでは、小児の終夜での検討が可能で、誰にも安全に、簡便に取り扱えることも確認されている。平成 25 年度では、このような我々の咳嗽モニター・システムを個別の症例で使用する場合や疫学的調査として多施設・大規模に使用する場合を想定して、さらなる検討を計画した。

・さらに、一般施設での理想的な咳嗽のアンケートを作成するため、喘息児、非喘息児の夜間の咳嗽の頻度、好発時刻等を、多施設で咳嗽モニターを用いて検討し、咳嗽の頻度や性状を把握して、それらを自家作成の精度の高いアンケートに反映させることを計画した。このためにも、我が国の小児の咳嗽の基本的なデータが必要である。そこで平成 24 年に小児科医を対象にして、小児の喘息、非喘息の咳嗽疾患別、年齢別の咳嗽の持続期間、好発時刻・好発季節などの全国的なアンケート調査を計画、準備を進め、平成 25 年 2 月から 4 回に及ぶ調査を開始した。

- ・ Study 1: 多施設における咳嗽モニターを用いた喘息児、非喘息児の咳嗽の客観的評価
- ・ Study 2: 小児における咳嗽の現状を把握するためのアンケートの実施とその評価

2) 研究成果

【平成 24 年度】

(1) 喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

Study 1; 小児の肺音測定の方法収集法の確立

・以下の評価手順が、検者にとって理解しやすく、安定した測定値が得られると判断した。即ち、

(1) 吸気時の肺音は 3 呼吸以上、収集する。(2) 最大の Hz が得られ雑音の無い部分から、合計 3 つのサンプルを得る。(3) これらを重ねて除し（またはスムージングを行い）、ベース曲線とする。(4) 吸気時から呼気時への移行領域から合計 3 つのサンプルを得て、スムージングを行い、バックグラウンド曲線とする。(5) ベース曲線 (100-3000Hz) からバックグラウンド曲線 (100-3000Hz) を差し引いて、サブトラクション曲線を算出し、各パラメーターを計算する。

・これらの問題点、評価すべき項目につきさらに解析を重ね、以下の結論に至った。

(a) 吸気時の最高点 (dB) 周辺でサンプリングを行い、3 サンプルで統計学的な評価が可能。(b) 一部のデータでスムージングは必要であり、基本的には 3 サンプルでスムージングを行う。但し、dB を Hz から求める（肺音スペクトラムにおいて、横軸の数値から縦軸の数字を拾う）場合はそれ以上のサンプル数によるスムージングを行う。(c) 初期設定につき、2500Hz 以上ではスペクトラムはフラットになるため、高音域は 2500Hz で切り、2500-3500Hz のパワー (dB) をバックグラウンドとして演算し、0 レベルを求める。低音域は 100Hz で切る。(d) ノイズの引き算は基本的には必要ない。(e) Index として (dB x Hz) は使える。(f) dBm から dB への変換は可能である。(g) 心音の出現位置は固定しているため、除去は画面上で可能である。(h) フローの数字を画面に出すソフトを購入する。

・以上の検討をさらに議論し、「小児の肺音解析マニュアル」を作成した。

Study 2; 肺音解析による流速 (Flow, L/s) に影響を受けないパラメーターの作成、ならびに Study 3; これに関する計算ソフトの作成

今回、13 例の喘息児（4 歳から 14 歳、平均年齢 9.9 歳）を対象とし、肺音解析とともに、スパイロメトリー、IOS による呼吸抵抗測定を行い、流速の影響を受けない肺音のパラメーターの作成を計画した。肺音解析は LSA-2000 (Kenz Medico 社) を用いて測定し、流速を 5 段階に変えた呼吸を指導して F99, F75, F50, 最高周波数 (HFI) などの従来のパラメーターと肺音スペクトラム

から計算される新しく考案したパラメーターの算出を試みた。

このような肺音スペクトラムの相似性を利用した「流速による影響が少ないパラメーター」の検討を行った。旧来のパラメーターに対し、新しく考案したパラメーターを作成した。結果として、我々の肺音測定法では、同一患者での再現性が良好で、検者間で差がみられないことが確認された。肺音スペクトラムの山型は、従来の報告のごとく、流速が増すにつれ増大するが、各個人では相似形となることが推測された。 F_{99} 、 F_{75} 、 F_{50} 、 HFI のパラメータは流速と有意な正の相関を認めた。

一方、 A_2/A_3 、 B_3/B_4 、 A_3/A_x 、 B_4/B_x は流速の影響を受けなかった。このことから、面積の比率等、相似形を基にしたパラメーターの有用性が推測された。

肺音のスペクトラムの右端（高音領域）の角度を考慮した新しいパラメーター、 RPF_{75} 、 RPF_{50} についても、流速だけでなく、年齢や身長、肺機能に影響されないことが証明された。

(2) 喘息・喘鳴児の咳嗽解析に関する調査研究

Study 1: 多施設における咳嗽モニターを用いた喘息児、非喘息児の咳嗽の客観的評価

2013年1月30日の第2回班会議の席上で、既に3つの施設に振り分けた咳嗽モニターの使用方法の実践的な取り扱いについて、議論された。同一の方法で、等しく安定したデータを得るべく、手技の改善についても議論され、喘息児、非喘息児に対しての検討の計画を作成した。

Study 2: 小児における咳嗽の現状を把握するためのアンケートの作成

これまでに、咳嗽を主訴に医療機関を受診する小児患者は極めて多いが、その実態を把握する調査はほとんどない。咳嗽を主訴に外来受診されてくる小児患者の受診時の状況や治療、また、経過情報を集積することで、その実態を探索する計画を作成した。

【平成25年度】

(1) 喘息・喘鳴児の肺音解析に関する調査研究

- ・乳幼児の肺音解析が多施設で検討され、また、評価者の経験に左右されない安定した手技・評価法とするために、一連の手技のプロトコールとパソコンで活用される解析ソフトを作成した。
- ・安定したデータを得るために、肺音解析の手順として、フーリエ解析による肺音解析装置から得られたデータ(a)の吸気相の最大周波数のポイント(Maximum point of inspiratory wave)でのスペクトラム(b)を対象とし、必要に応じてスムージングを行い(c)、パラメーターを得る、という一連の手技・手法を決定した。
- ・従来の肺音スペクトラムのパラメーターと流速の関連を検討したが、まず、肺音スペクトラムの全面積と流速(Flow)の関連は、有意な正の相関がみられた。さらに、肺音スペクトラムの最大パワー(dBmax)と流速の関連についても明らかな相関がみられ、最大パワー(dBmax)が大きな呼吸では、流速も大きいことがわかった。これまで用いられてきた F_{99} 、 F_{75} 、 F_{50} 、 HFI の各パラメーターは流速と有意な正の相関を認めた。一方、新しいパラメーターである A_3/A_x や B_4/B_x など、高音域の面積比が関連するパラメーターは流速との相関は認められなかった。
- ・別の新しいパラメーターである RPF_{50} や RPF_{75} などは、肺音スペクトラムの山型の右の角度を反映するパラメーターと思われるが、高音域の角度(RPF_{75})、中音域までの角度(RPF_{50})は極めて強い相関性がみられた。 RPF_{50} や RPF_{75} ともに、流速とは相関性が認められなかった。
- ・再現性の証明と流速の固定化として、(1)肺音解析における手技の信頼性の確認、(2)流速を2.0 L/sに固定しての検討、(3)流速を通常呼吸の中央値とした検討を行った。流速を2.0 L/sに

固定しての検討も、通常呼吸の流速の中央値を用いての検討も、従来のパラメーターでは、年齢、身長、肺機能による、大きく影響を受けることがわかった。一方、我々の考案した新しいパラメーターは、流速だけでなく、年齢や身長、肺機能によっても影響されないことが確認され、小児のあらゆる年齢で、努力呼吸の必要なく計測できる可能性が示された。

・新しいパラメーターの精度を検討するため、アストグラフ法によるメサコリン吸入試験の前後で、個々のパラメーターを比較した。吸入したメサコリンにより、主に末梢気道が狭小化して呼吸抵抗が上昇するが、この気道収縮により、本来の呼吸音に高音成分が加わるようになる。このため、スペクトラムの高音領域（右縁）がより右の方向（より高音の方向）に変形・扁平化すると考えられる。結果として、高音領域の拡大、右の角度の平低化が生じ、これに関連したパラメーターが変化するが、新しいパラメーターである A_3/A_x , B_4/B_x , RPF_{75} , RPF_{50} はこの特性を利用して鋭敏な変化が可能となった。

(2) 喘息・喘鳴児の咳嗽解析に関する調査研究

・多施設における咳嗽モニターを用いた喘息児、非喘息児の咳嗽の客観的評価として、平成 25 年度では、3 つの施設に振り分けた咳嗽モニターを、同一の方法で、等しく安定したデータを得るべく活用した。現在までに、入院した喘息児は 40 名、年齢は 5.6 ± 4.2 歳、性別は男子：女子 = 19：21 で、発作強度は、小発作：中発作：大発作 = 5：29：6 であった。

・咳嗽回数に年齢的な相違は見られず、男女で相違はみられなかった。重症度別の検討では、重症、中等症、軽症の順で咳嗽回数は多く、有意な差がみられた。

・入院した喘息児の夜間睡眠時の 8 時間の計測では、咳嗽回数に明らかな時刻的な偏りがみられた。中発作の児の夜間 8 時間の咳嗽の平均回数は 136 回（15～370 回）であった。咳嗽の好発時間帯は 22～23 時、0 時～2 時、5 時～6 時の 3 つの時間帯で、大発作においては上記の好発時間とは一致しなかった。

・時間的な経過による咳嗽回数の変化を、入院 1 日目から観察した。入院 2 日目、入院 3 日目と減少していく傾向がみられたが、その減少には時刻の偏りはなく、全体に軽減していくことがわかった。

・喘息では寝入り、寝起きの偏りがあるが、細気管支炎ではそれがみられず、深夜帯に山がみられた。咳嗽の時間帯による相違で、喘息の診断が可能であることが示唆された。

・小児における咳嗽の現状を把握するためのアンケートによる調査から、咳嗽を訴え受診した患者の年齢分布は季節による変動がほとんどなく、平均年齢は概ね 4 歳で 6 歳未満が 70～80% を占めていた。

・患者の約半数は基礎疾患を有していなかったが、30% 強の患者は気管支喘息、10% 強はアレルギー性鼻炎、10% 弱は食物アレルギーやアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患を有しており、他の慢性疾患（先天異常や低体重出生、慢性肺疾患などの新生児期の障害、神経筋疾患、心疾患など）を有する患者の頻度は極めて低率であった。

・咳嗽の原因と判断される最終診断名としては、感冒（インフルエンザや溶連菌による咽頭炎なども含む）が最も多く約 40% を占めたが、基礎疾患として有している気管支喘息に伴う場合も 30% 程度を占めていた。また、気管支炎や肺炎、細気管支炎といった下気道感染症が 25% 程度、後鼻漏症候群が 10% 強、アレルギー性鼻炎が 10% 弱を占めており、慢性咳嗽の原因として注意すべき心因性咳嗽、百日咳、咳喘息、アトピー咳嗽などは 1～2 例程度含まれるのみであった。

・約半数は軽症、40%強が中等症で重症は10%未満であることがわかった。また、下気道炎や気管支喘息、後鼻漏症候群に比べ感冒やアレルギー性鼻炎では軽症者が多い傾向が見られた。また、咳の性状は季節にかかわらず約70%が湿性、20～25%が乾性であり、いずれの疾患でも湿性咳嗽の頻度が高かった。咳嗽の好発時間帯は疾患により特徴があると考えられているが、今回の調査では予想に反して明らかな差異は認めなかった。

・最終診断別に薬剤の使用頻度をみると、いずれの疾患においても去痰薬の使用頻度が最も高く80%前後であった。また β_2 刺激薬も疾患により使用剤形に違いはあるもののいずれの疾患においても高頻度に用いられていた。抗ヒスタミン薬やロイコトリエン受容体拮抗薬の使用も診断名に関係なく高率であった。抗菌薬は下気道炎や後鼻漏症候群で60%程度に用いられていたが、感冒やアレルギー性鼻炎、気管支喘息においても30%強で投与されていた。最終診断名による薬剤投与の特徴的傾向は認めなかった。

6、期待される活用の方向性

(1)喘息の好発時期にある乳幼児に対して、肺音解析による、簡便、かつ、再現性に優れた客観的な評価法は望まれるものである。今回の我々の肺音解析法は肺音スペクトラムの“相似性”を中心にして検討を加えたが、これまでの我々の肺音解析に関する検討結果から、我々の肺音解析法を用いれば、小児においても、気道狭窄の可逆性の簡便、かつ、客観的な評価が実現可能であることが証明された。気管支拡張薬を用いた気道可逆性の評価を行うことができれば、簡便な気道過敏性の検査法として活用できるため、乳幼児の喘息の診断に大きな一歩となる。さらに、再現性、普遍性にも優れているため、今回の専用のソフトを用いれば、一般医でも、外来で短時間に施行可能と思われる。これに従来の問診や呼吸評価法を加え効果判定を行えば、種々の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。

この方法により、乳児喘息に対して早期介入が可能となるだけでなく、呼吸器疾患に関連する健康診査事業の調査研究の精度は著しく亢進すると考えられる。喘息の予防については、本検討が最終的に完成させる客観的な肺音解析により、ハイリスクな乳幼児のスクリーニングを効果的に行い、喘息の二次予防を可能とすること、さらに、環境調整の技術の評価するための精度の高い大規模な介入試験が可能であることから、一次予防に対しても大きな意義を持つと思われる。さらに、強制呼気検査が困難な高齢者や神経系疾患の患者の診断法や治療法、予後判定に至るまで改善できるため、社会的な影響は計り知れない。

(2)小児の咳嗽について、我々の咳嗽モニターを用いた咳嗽解析法を用いれば、終夜の咳嗽の評価が簡便、かつ、正確に行うことができることが確認された。小児の喘息では非喘息のグループと比較して、早朝に咳嗽の回数が多いことや、咳嗽の強度にも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を検討したいと考える。少数ではあるが、咳嗽の続く小児での検討では、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ことが分かり、今後とも発展させたいと考えている。

さらに今後、他の小児の呼吸器疾患の検討を進めること、特に急性の上気道炎、下気道炎における咳嗽と、喘息発作によりもたらされる咳嗽との相違が明確に確認できれば、乳児喘息の診断の一助となるだけでなく、他疾患の診断も有利となるはずである。また、咳嗽の1単位としての

分析も重要であり、二相性咳嗽、三相性咳嗽の解析を進めることは咳嗽発現の本質を理解する上で大きなアドバンテージをなると思われる。この点、すでに我々は、24 時間測定可能なワイヤレスの機種、乾性・湿性の別を自動的に分析できる機種、喘鳴も判別できる機種の作成を計画している。

これらのアプローチは、一般診療で個別の症例で使用する場合でも、疫学的に多施設で大規模に使用する場合でも、信頼のおける結果が得られると推測される。これまで不可能であった乳児喘息の診断、予後・予測、重症度評価のほか、喘息の早期介入法の評価などの調査・研究を極めて正確に行うことができる。

【学会発表】

- (1) 望月博之、難治性アレルギー性疾患に対するアプローチ、小児喘息の客観的評価法と治療、アレルギー 2012; 61, 1343.
- (2) 望月博之、喘息ガイドライン worldwide 小児の喘息管理の将来展望、日本小児アレルギー学会誌 2012; 26: 485.
- (3) 望月博之、小児気管支喘息と末梢気道病変、アレルギー 2012; 61: 1387.
- (4) 望月博之、難治性アレルギー性疾患に対するアプローチ、小児喘息の客観的評価法と治療、アレルギー 2012; 61, 1343.
- (5) 平井康太、田端秀之、平山まり子、他、小児の気管支喘息における夜間の咳嗽の頻度についての検討、アレルギー 2012; 61: 483.
- (6) 額賀真理子、平井康太、平山まり子、他、小児の咳嗽の客観的評価法の試み、日本小児科学会雑誌 2012; 116: 223.
- (7) 田端秀之、平井康太、平山まり子 他、小児呼吸器疾患における β_2 刺激薬吸入前後の肺音解析(第 8 報)、日本小児アレルギー学会誌 2012; 26: 556.
- (8) 望月博之、喘息ガイドライン worldwide 小児の喘息管理の将来展望、日本小児アレルギー学会誌 2012; 26: 485.
- (9) 田端秀之、平井康太、平山まり子、他、喘息児における気道過敏性検査中の肺音の変化について、日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 2012; 10: 242.
- (10) 鶴丸靖子、田端秀之、平井康太、他、小児呼吸器疾患における β_2 刺激薬吸入前後の肺音解析(第 8 報)、日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 2012; 10: 242.
- (11) 田端秀之、平井康太、平山まり子、他、喘息児における肺音解析と気道過敏性の関連について、アレルギー 2012; 61: 473.
- (12) 井上 壽茂、佐藤 一樹、望月 博之、咳嗽の病態・診断・治療 疫学、日本小児呼吸器学会雑誌 24: 60、2013.
- (13) 平井 康太、田端 秀之、清水 聡子、他、小児喘息の病態・疫学 小児の気管支喘息における夜間の咳嗽の頻度についての検討(第 3 報)、アレルギー 62: 1292、2013.

- (14) 平井 康太, 田端 秀之, 平山 まり子, 他、小児の気管支喘息における夜間の咳嗽の頻度についての検討(第2報)、日本小児アレルギー学会誌 27: 449、2013.
- (15) 平井 康太, 田端 秀之, 平山 まり子, 他、小児の気管支喘息における夜間の咳嗽の頻度についての検討(第2報)、日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 11: 182、2013.
- (16) 平山 まり子, 鶴丸 靖子, 田端 秀之, 他、小児喘息のバイオマーカー、肺音スペクトラムの新しいパラメータの特性と肺機能との関連、アレルギー 62: 1282、2013.
- (17) 望月 博之、小児気管支喘息 治療・症状管理の最前線、小児気管支喘息の寛解・治癒への展望、アレルギー 62 巻: 1250、2013.
- (18) 望月 博之、小児アレルギー疾患の治療、アレルギー 62: 1244、2013.
- (19) 望月 博之、小児気管支喘息における末梢気道の重要性 小児における末梢気道病変の評価、アレルギー 62: 1193、2013.
- (20) 足立 満, 廣澤 信作, 新実 彰男, 他、長引く咳の診断と治療、最近の話題、日本医師会雑誌 142: 1229-1244、2013.
- (21) 平山 まり子, 鶴丸 靖子, 田端 秀之, 他、小児における肺音スペクトラムのパラメータと流量の関連、アレルギー 62: 413、2013.
- (22) 望月 博之、小児喘息(病態)、アレルギー 62: 300、2013.
- (23) 平井 康太, 望月 博之、Hot Topics in 気管支喘息 小児の肺音と呼吸機能検査のパラメータとの関連、日本小児アレルギー学会誌 27: 328、2013.

【論文発表】

- (1) 額賀真理子, 望月博之、咳(解説/特集)、小児科 2012; 53: 1535-1540.
- (2) 望月博之、【最近10年で最も進歩した研究分野を検証する】 小児喘息の病態、呼吸 2012; 31: 853-856.
- (3) 平井康太, 望月 博之、気道過敏性(獲得と経過)、小児の喘息と気道過敏性、日本小児アレルギー学会誌 2012; 26: 52-57. (4) 望月博之、【小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 について】 小児の喘息の病態と診断、病態生理から見た小児の喘息、アレルギー・免疫 2012; 19: 680-686.
- (5) 平井康太, 望月博之、小児の気道炎症の評価、臨床免疫・アレルギー科 2012; 57: 301-306.
- (6) 田端秀之, 平井康太, 平山まり子, 他、喘息児における肺音と気道過敏性の関連、薬理と臨床 2012; 22: 77-78. (7) 平井康太, 望月 博之、咳嗽の客観的なモニタリングの試み、日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2012; 23: 56-60.
- (8) 平井康太, 望月 博之、気道過敏性(獲得と経過)、小児の喘息と気道過敏性、日本小児アレルギー学会誌 2012; 26: 52-57.
- (9) 望月 博之, 足立 雄一, 勝沼 俊雄, 他、非侵襲的な小児呼吸機能検査の進歩と臨床応用、呼吸 32: 219-226、2013.

