

(1) 気管支ぜん息の発症、増悪予防に関する調査研究

①乳幼児期のぜん息ハイリスク群へのフォローアップ指導のあり方 気管支ぜん息の発症、増悪予防に関する調査研究

研究代表者：望 月 博 之

【研究課題の概要・目的】

近年、各国で小児の喘息治療のガイドラインが作成され、喘息の治療技術は明らかに進歩している。しかしながら、ここ 20 年ほどをみても、小児の喘息の発症頻度に変化はない。新しく取り組まれたステロイド吸入薬を中心とした大規模な発症予防の検討でも有意な効果は認められず、依然として小児の喘息の発症を未然に防ぐことができないままである。これまでの報告から、小児の喘息が確立する年齢は 3 歳前と考えられるが、この年齢において、未だ乳幼児期の喘息の診断法が確立されていないことが大きな問題となっている。

このため、喘息の発症時期である乳幼児に対しての非侵襲的、簡便、かつ、再現性に優れた客観的な肺機能評価法が求められている。この点、我々は以前より肺音解析に注目しているが、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はいるものの、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。しかしながら、我々の平成 21 年度から平成 25 年までの環境再生保全機構委託研究により、ようやく小児（4-15 歳）での再現性の高い肺音解析法が確立されたところである（Tabata H, et al. *Respir Invest*, 2016）。

今回、乳児喘息発症の可能性のある乳幼児を含め、乳児健診参加者を対象に、肺音解析による喘息発症のリスクファクターの評価法を考案・確立することを計画した。すなわち、(1)乳児健診参加の乳幼児に対して、気道狭窄に関連する喘鳴の程度・性状の客観的な評価法の確立と、(2)前方視的研究による小児喘息発症のリスクファクターの選択・順位付け/乳児喘息の診断法の作成を目的とした。

今回、新しく肺音解析を基準とした乳児喘息のスクリーニング法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に差別化することが可能となるため、喘息の二次、三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思われ、社会的な影響は計り知れない。

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)
- 吉原 重美 (獨協医科大学小児科准教授)
- 只木 弘美 (大和市立病院小児科医長)
- 塩谷 裕美 (横浜医療センター小児科医長)
- 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)
- 煙石 真弓 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 平山まり子 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)

2 平成 27 年度の研究目的

a) 乳幼児の肺音測定法の確立

東海大学医学部付属病院の外来を受診され、今回の検討に理解が得られた主に 3 歳以下の低年齢児を対象に、従来の肺音測定法を用いて肺音測定を行った。即ち、防音・遮音に優れた病院の一室において、児の右鎖骨中央下部第 2 肋間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。

まず、年長児(4-15 歳)の手技、機器等で、従来の肺音スペクトラムが得られるかについて、検討した。これには、肺音採集位置、タイミングについて、複数の検者が検討した。スペクトラムのスムージング処理の方法や専用マイクの選定についても検討を行った。

b) 多施設、前方視的大規模調査の開始

今回の大規模調査は、以下の 1 次調査、2 次調査を同時に進めていく計画である。すなわち、

(1) 1 次調査

市町村、並びに病院での乳児健診(3 歳未満)の 500 名を対象として、従来の喘息・アレルギーに関するアンケートと肺音測定を行う。検査の対象となった児には、2 歳、3 歳の誕生月に臨床経過、環境変化についてのアンケートを行い、経過観察を行う。

1 次調査の結果から、2 歳未満の小児の肺音の各パラメータの年齢別の標準値を算出する。これらのパラメータの結果と初回から 3 歳までのアンケート結果を照らし合わせ、喘息のリスクファクターを検討する。

(2) 2 次調査

150 名を目安に、1 次調査の対象から、医療施設での検査希望者を募る。希望者には関連の施設を受診してもらい、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音測定、さらに喘息・アレルギーに関連する血液検査を行う。検査の対象となった児には、1 次調査の児と同様に、2 歳、3 歳の誕生月にアンケート(巻末に示す)を行う。

2 次調査の結果から、各対象における可逆的な気道収縮の存在とその程度を評価する。これらの結果とアンケート結果、血液検査結果に臨床経過を統合して、喘息のリスクファクターを検討する。

3 平成 27 年度の研究対象及び方法

a) 研究対象

研究対象は 0-3 歳の小児である。(1) 外来を受診した 0-3 歳における気管支拡張薬の吸入前後での肺音のパラメータの変化の検討を行い、この年齢の小児における肺音解析の手技・評価法を確立させる。(2) 3 歳以下の児を対象とした市町村の乳児健診参加者に肺音解析を行い、希望者に医療施設に来院して頂き、気管支拡張薬の吸入前後の肺音解析を行う。(3) 対象者の経過観察を行い、2 歳時、3 歳時での臨床症状(喘息の発症等)と肺音解析の結果との関連を検討する。

研究期間および予定症例数は、(1) 0-3 歳における肺音解析の手技・評価法は開始から平成 27 年 3 月まで、30 名、(2) 多施設、前方視的大規模調査は、開始から平成 29 年 3 月まで 500 名、(3) その中で β_2 刺激薬吸入、並びに血液検査を行う症例は 150 名を予定する。

b) 方法

研究方法は、昨年までに確立した乳幼児に対応した我々の手法を以下に示す。

(1) 測定法の実際

防音・遮音に優れた個室において、児の右鎖骨中央下部第2肋間の皮膚にセンサーをあてがい、安静換気時の呼吸音を収集する。肺音解析にはLSA-2000（Kenz Medico 社）を使用する。サンプリングのタイミングは、従来のごとく、吸気時の肺音の最大周波数(Hz)の周辺(Highest Hz 領域)にて行うこととした(図1)。対象児は安静呼吸を強制できないため、泣かないように気を配り、できうるかぎりの短時間で測定した。

図 1

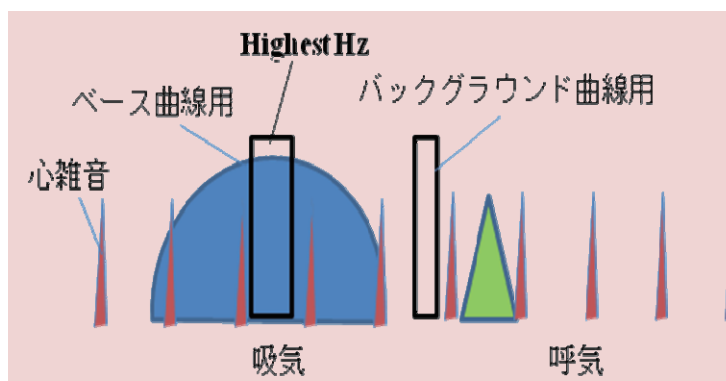
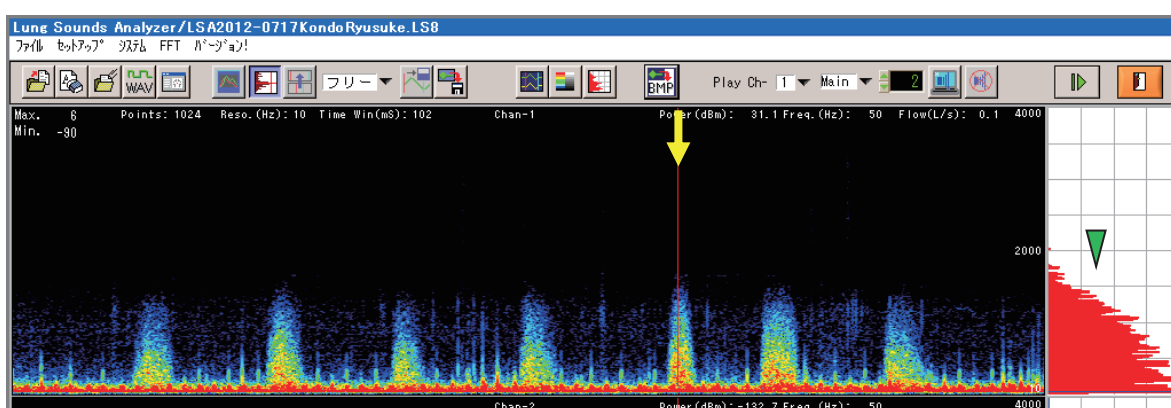


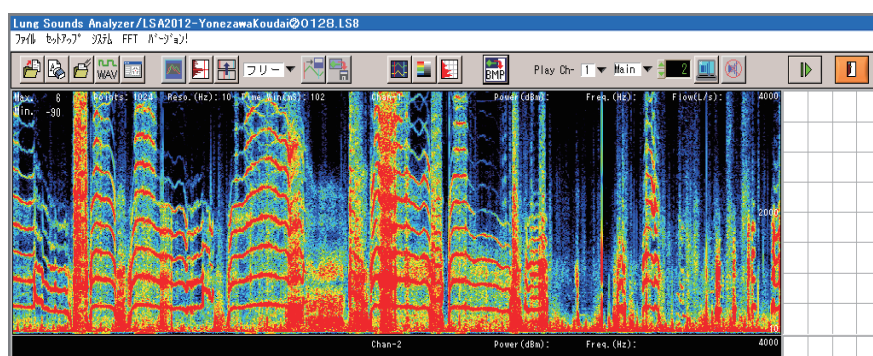
図2に1歳児の肺音座像を示す。安静にできていれば、年長児同様にはっきりとした吸気の画像が得られた。赤線の部分(矢印)の肺音のパワー(dB)と周波数(Hz)を右端の図(矢の根)にて示す(縦軸; Hz, 横軸; dB)。

図2 7カ月の児の肺音



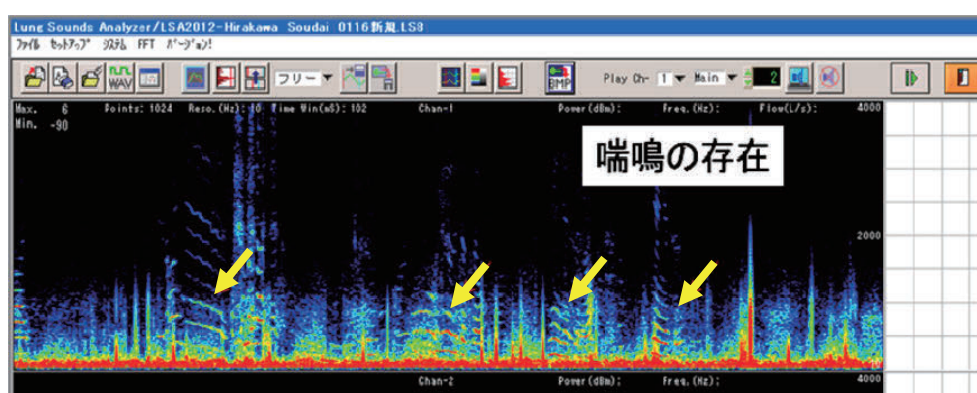
一方、検査時に安静にできなかったり、呼吸性の雑音が強かったため(受診者の多くは急性感染症と乳児健診の受診者であった)、解析は不可である対象もあったが(図3)、わずか5%以下であった。

図3 雑音（啼泣）の著しい症例（1歳児）



さらに、受診者の中には明らかな喘鳴のある症例（図4）もみられた。

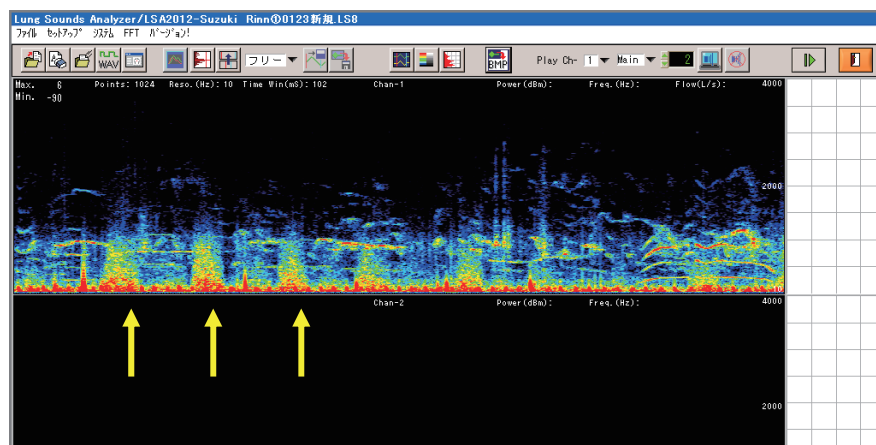
図4 喘鳴のみられた症例（1歳児、矢印：並行線様の部分が喘鳴）



(2) 肺音サンプリングの実際

長めに肺音の測定を行うと泣きだす児もいるため、必要最低限のサンプリング数として、10呼吸、または10秒以上の測定が好ましいと思われた。得られた吸気時のサンプルから最も雑音の少ないものを3つ選び、測定することとした（図5）。この選択は検者の視覚的な判断によるものとした。図5で示した例であれば、矢印で示した3つの波形が最もノイズがないようで、再現性の高い結果が得られると思われる。

図5 肺音サンプリングの方法



これらのことを踏まえて、以下のごとくの手技を担当者間で確認している。

【肺音の収集】

- (1) 静かな環境で立位、安静呼吸（泣いていない状態）でマイクを右前胸壁、鎖骨中線下第2肋間に強めにあてる。
- (2) 通常、10呼吸以上、または10秒以上の収集を行う。
- (3) 測定が終わったら画像で確認し、上手くとれるまで繰り返す。

【肺音データの解析】

- (1) 画像でノイズの影響のない3つの吸気音を選ぶ。
- (2) カーソルを動かして、ノイズがないことを確認しつつ、当該の吸気相における最大周波数(Hz)付近からサンプリングを行う。
- (3) プライバシー保護のラベルをつけて保存する。

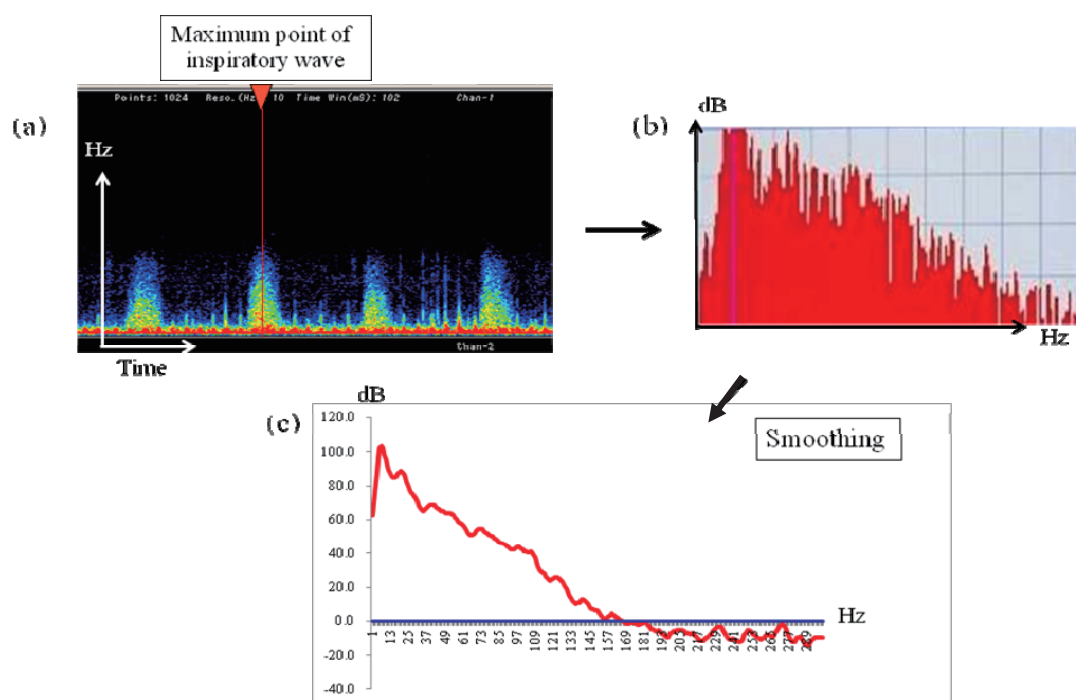
4 平成27年度の研究成果

(a) 0-3歳における肺音解析の手技・評価法の確立について

a) 肺音の収集・解析

これまでの基礎的検討から、肺音解析は、(a)肺音収集、(b)肺音スペクトル作成、(c)スムージング後に解析、の手順で進めた（図6）。

図6 肺音解析の方法



b) 肺音のスペクトラムのパラメータ

これまでの検討から、肺音のスペクトラムに関連した多数のパラメータを検討した。小児の呼吸生理に関する臨床上、有意義なパラメータとして、従来から用いられている F_{99} , F_{75} , F_{50} , Q_{75} , Q_{50} , Q_{25} , HFI の各パラメータのほか、これまでの我々の検討をもとにして新しく作られた A_3/A_4 , A_3/AT , B_3/B_4 , B_4/BT , RPF_{75} , RPF_{50} につき、注目した。各パラメータについては、以下に解説する (図 7a, b, c, d)。

図 7a, b F_{99} , F_{75} , F_{50} , HFI, A_3/AT について

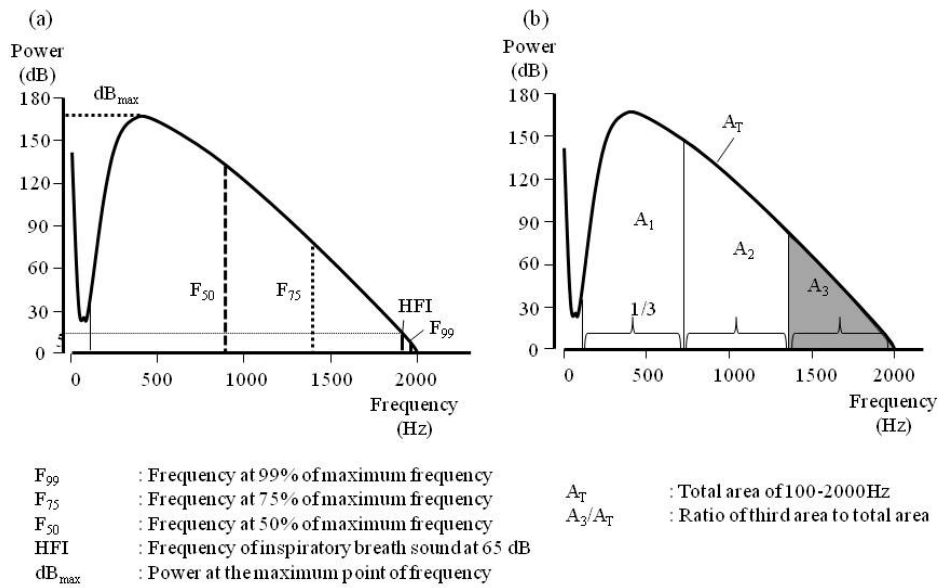
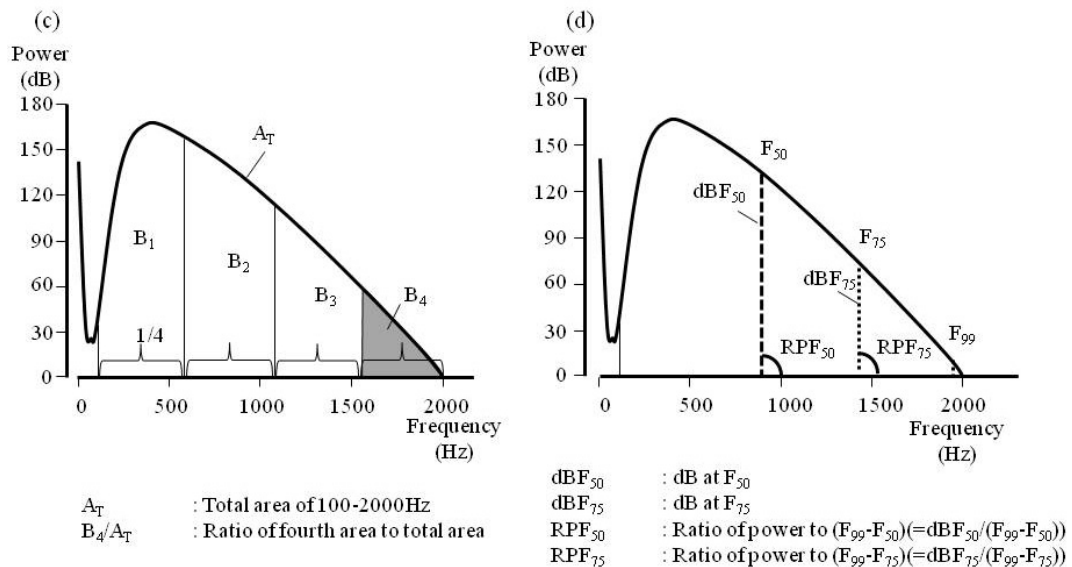


図 7c, d B_4/AT , RPF_{75} , RPF_{50} について

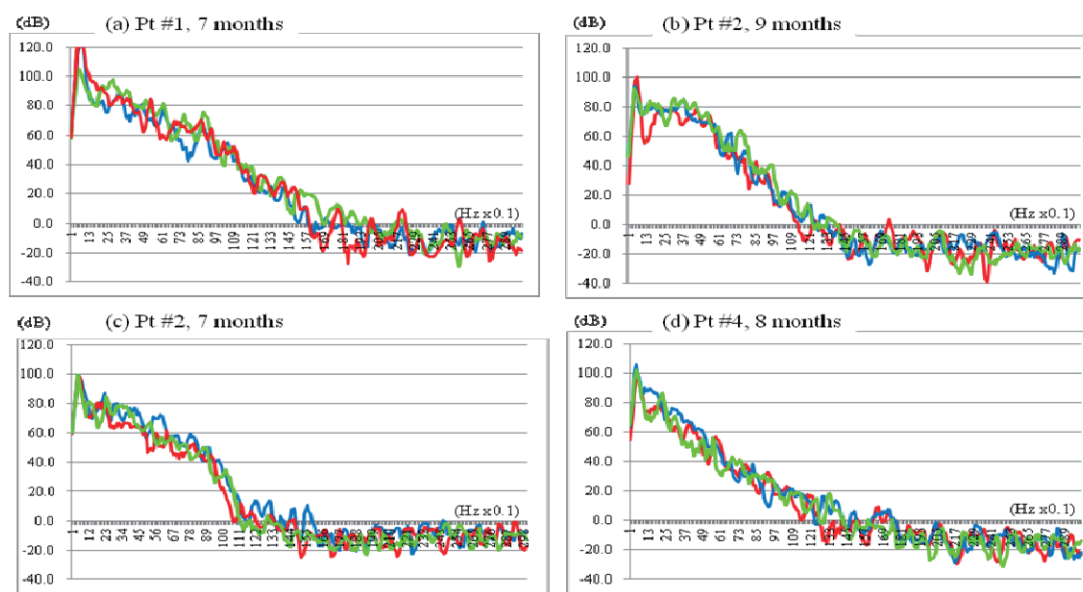


これまでの検討では、新しく追加したパラメータ、 A_3/A_4 , A_3/A_T , B_3/B_4 , B_4/B_T , RPF_{75} , RPF_{50} は、流速(Flow; L/s)に影響を受けないことが確認されている(Tabata H, et al. *Respir Invest*, 2016)。

b) 乳幼児の肺音の再現性の検討

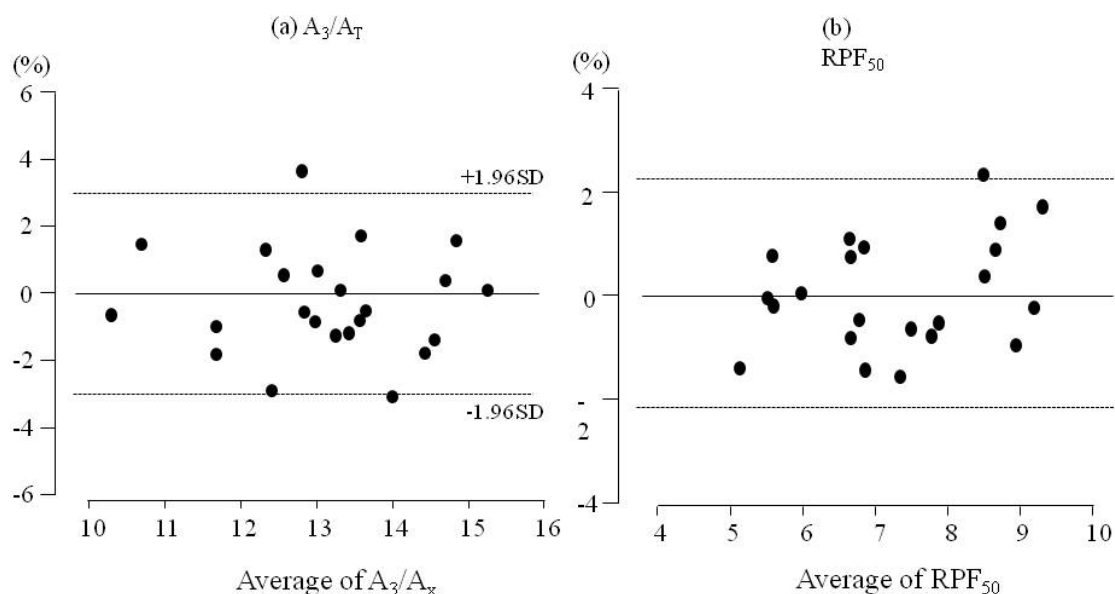
これまでの方法で測定しても、個々の患者では個性ある肺音スペクトラムがみられるが、同一の患者では極めて良い再現性がみられた(図 8)。3 つのサンプルの各パラメータの Median と Mean を求め、再現性を検討した。

図 8a-d 乳幼児の肺音スペクトラムのサンプル



各パラメータの信頼性を検討したが、Bland-Altman plot による inter-observer での A_3/A_T 、 RPF_{50} の結果を示す(図 9)。偏りもなく、良い結果と思われる。

図 9a, b A_3/A_T 、 RPF_{50} の結果



全パラメータでの intra-observer, inter-observer による結果は、ともに満足の数値であった（表 1）。

表 1 intra-observer, inter-observer による結果

n=23		SDD	RC	CC	P value
Q ₂₅	Intra-observer	35.9	71.8	0.592	0.003
	Inter-observer	52.1	104.3	0.168	0.443
Q ₅₀	Intra-observer	68.7	137.4	0.604	0.002
	Inter-observer	103.3	206.6	0.250	0.249
Q ₇₅	Intra-observer	105.8	211.6	0.627	0.001
	Inter-observer	159.3	318.7	0.241	0.248
F ₉₉	Intra-observer	158.3	316.5	0.620	0.002
	Inter-observer	219.0	438.0	0.427	0.042
HFI	Intra-observer	141.5	283.0	0.541	0.008
	Inter-observer	197.2	394.3	0.405	0.055
A ₃ /A _T	Intra-observer	1.60	3.20	0.427	0.042
	Inter-observer	1.54	3.08	0.445	0.034
B ₄ /A _T	Intra-observer	1.58	3.15	0.024	0.913
	Inter-observer	1.47	2.94	0.065	0.768
RPF ₇₅	Intra-observer	1.55	3.11	0.728	0.001
	Inter-observer	2.38	4.76	0.167	0.447
RPF ₅₀	Intra-observer	1.09	2.18	0.766	0.001
	Inter-observer	1.06	2.11	0.705	0.001

(b) 多施設、前方視的大規模調査の進捗状況

1) 東海大学

伊勢原市の 7 カ月の健康相談に参加された小児で今回の検討に同意してくれた 208 名（男 119 名，女 89 名）について、アンケートを施行後、 β_2 吸入前後の肺音測定を行った（表 2）。さらに、現在（2016, 01, 29）までに 31 名が大学病院を受診し、アンケートに回答後、血液検査、並びに β_2 吸入前後の肺音測定を行っている。

表 2 本年度の東海大学のまとめ

ATS-DLD	N=208		Mean: Age 7.4 mo, Ht 68.0cm, Wt 8.1kg
喘息	5	2.4%	医師診断
喘鳴 1	16	7.7%	日常でも喘鳴
喘鳴 2	22	10.6%	風邪で喘鳴
全喘鳴群	43	20.7%	
RS 感染	13	6.3%	
呼吸器入院	11	5.3%	
アトピー性皮膚炎	29	13.9%	
家族歴あり	161	77.4%	2 親等以内
タバコあり	76	36.5%	

ペットなし	174	83.7%	
イヌ	16	7.7%	
ネコ	9	4.3%	
両方	5	2.4%	
その他	4	1.9%	
肺音解析	196	94.2%	データとして解析可能な例数

2) 大和市立病院

本年度は 34 名の同意が得られ、30 名が血液検査、肺音測定まで進んだ。 β_2 刺激薬の吸入前後の検討も進めているが、現在までのデータでも、いくつかの肺音解析のパラメータが β_2 刺激薬の吸入前後で有意な変化が認められている。特に、喘息と診断された 1 名については明確な変化がみられた。

3) 横浜医療センター

現在までに 69 名 (4-15 カ月、男児 33 名、女児 36 名) の肺音測定が行われた。個々の肺音解析を同時に進めているが、今年度の達成すべき症例数は 100 名としている。

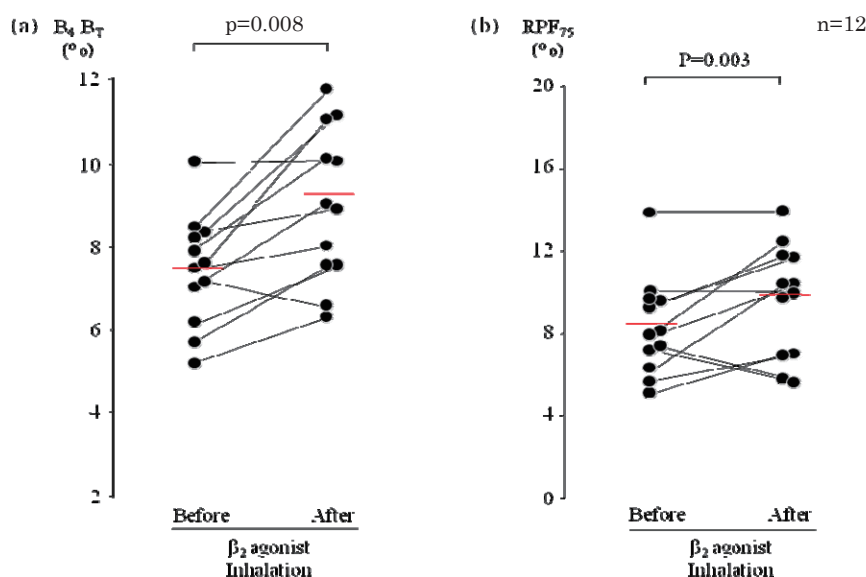
4) 獨協医科大学

現在のところ、4 カ月の対象で 13 名、1 歳 6 カ月の対象で 28 名の同意が得られ、6 名が血液検査、肺音測定を行った。個々の肺音解析を含め、検討を進めているところである。

(c) 現在までの β_2 刺激薬吸入前後の検査結果

これまでの結果では、 β_2 刺激薬吸入後に、いくつかのパラメータが変化する症例がみられている。統括すると、B4/BT や RPF75 等、吸入後に上昇する症例が多い傾向がみられた (図 10)。なお我々は、メサコリン吸入試験での検討では、気道収縮後、 β_2 刺激薬の吸入による気道収縮の改善が起こると、同様の変化が起こることを報告している。

図 10a, b β_2 刺激薬の吸入前後のパラメータの変化



さらに、特異的 IgE 抗体の結果と喘鳴の既往による high risk 群と非 high risk 群に分けて検討した (図 11a, b, c)。非 high risk 群では目視では肺音スペクトラムの形状の変化が少なく、high risk 群では変化が大きい傾向がみられた。さらに、中音域での増大が注目に値する。

図 11a, b 個々の児における β_2 刺激薬の吸入前後の変化

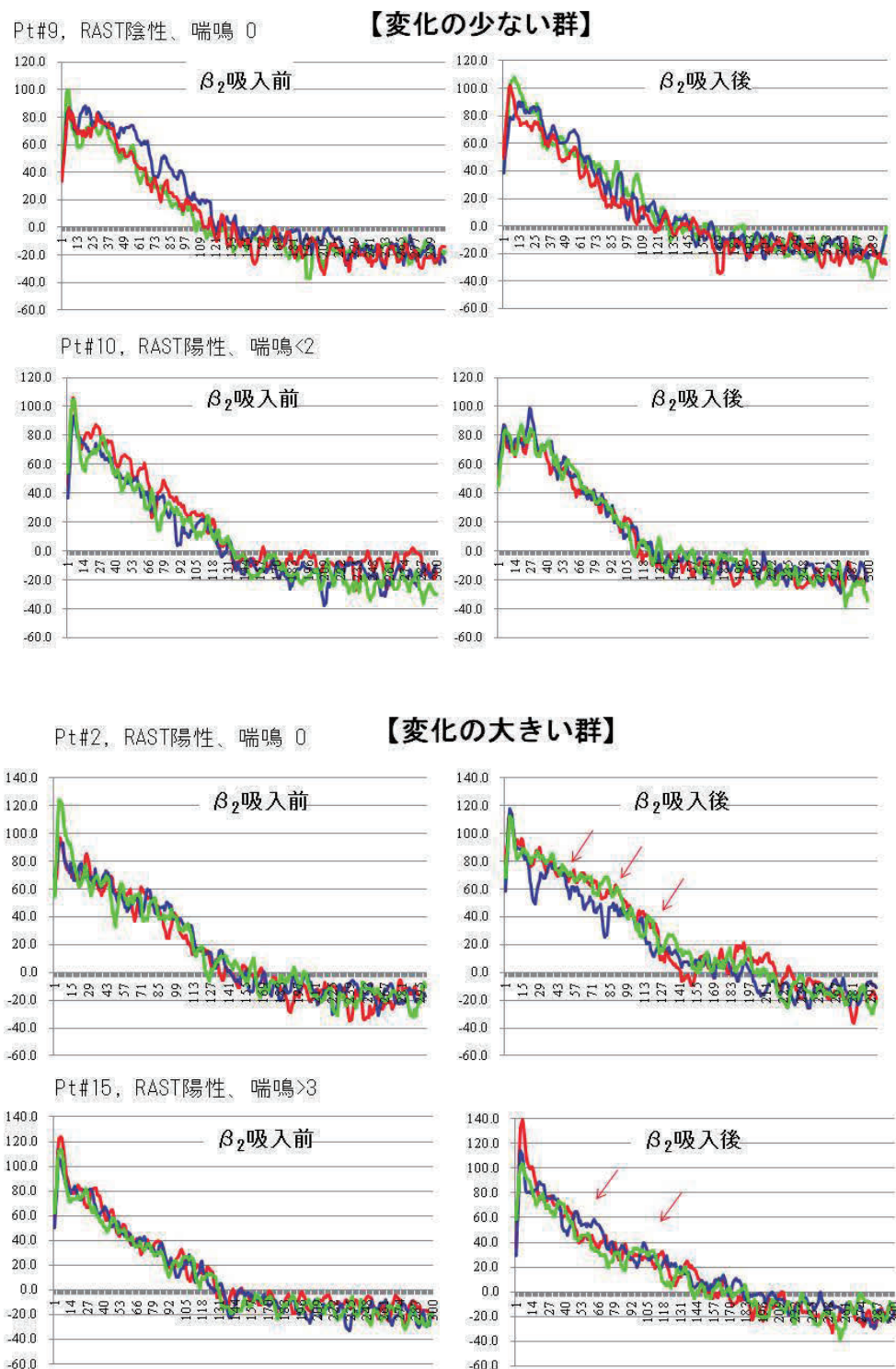
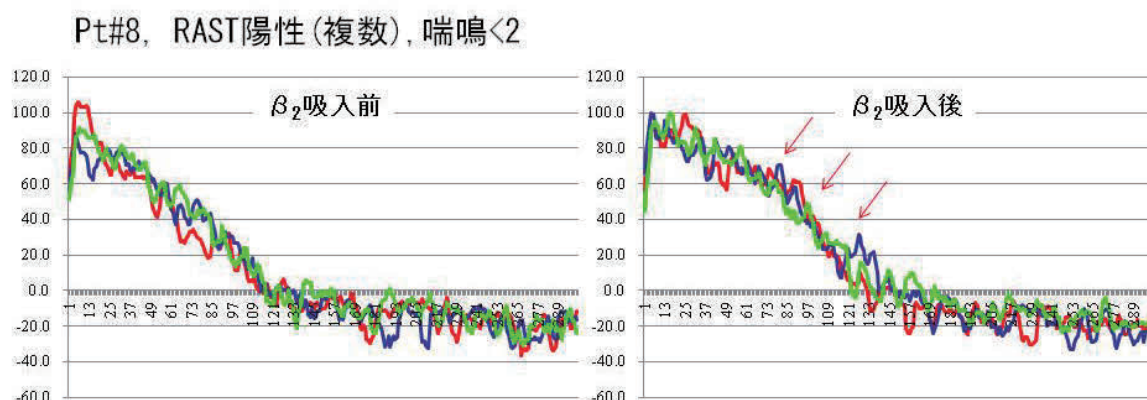
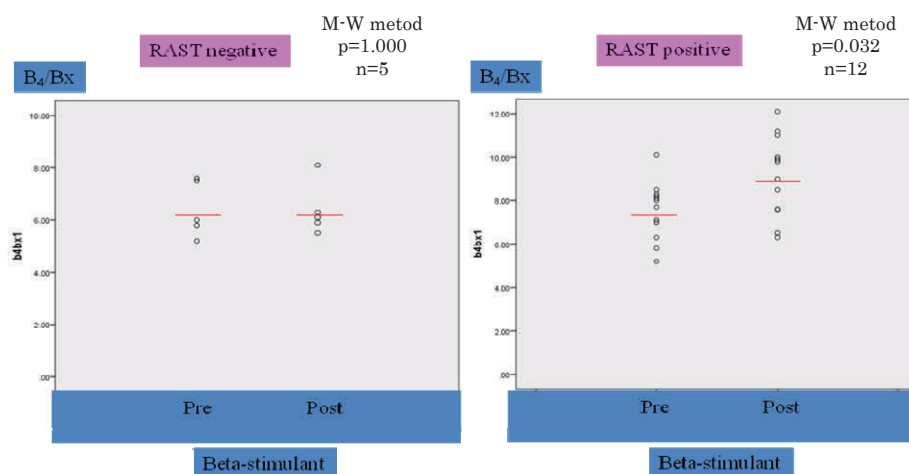


図 11c 個々の児における β_2 刺激薬の吸入前後の変化



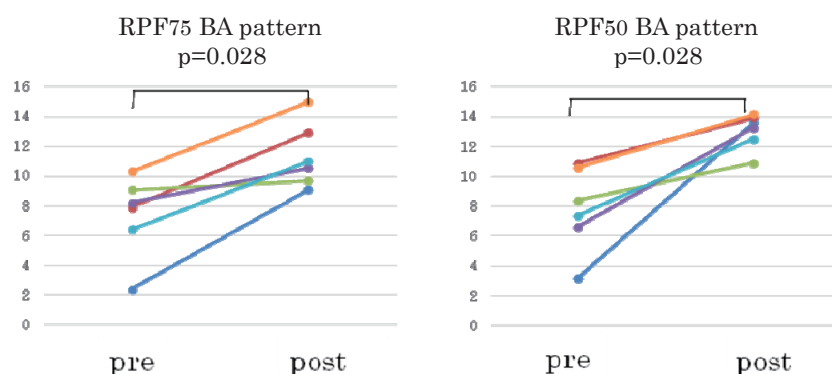
high risk 群と low risk 群で比較すると、high risk 群ではいくつかのパラメータで有意な上昇がみられたが、low risk 群では変化がなく、興味深い結果が得られている (図 12)。

図 12 high risk 群と low risk 群の比較



一方、大和市立病院でも同様な結果が得られ、現在までのデータでも、いくつかの肺音解析のパラメータが β_2 刺激薬の吸入前後で有意な変化が認められている (n=6, 図 13)。

図 13 high-risk 児を含む 6 名の児における β_2 刺激薬の吸入前後の変化



5 考察

低年齢児の喘息の診断、特に2歳未満の乳児喘息の診断は不可能であった。これまでも、喘息のリスクファクターや予後予測因子の検討がなされているが、最も大きな問題は通常の肺機能検査がこの年齢の小児には施行できないことである。このため、小児の喘息はアレルギー炎症が主な原因と考えられていることから、アレルギーの家族歴、既往歴、アレルギーに関する血液検査が判断の中心になっている。しかしながら、喘息は呼吸器疾患であり、その特徴である可逆的な気道狭窄の証明、更には喘息の本態である気道過敏性の存在を示すことなく、正確な診断は難しいと考える。年少児に対して、肺機能検査としての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、その開発は急がれている。

これまでに我々は4歳以上の小児の肺音解析を研究し、安定した結果が得られるシステムを作成した。これを3歳以下の小児に応用して、大規模、前方視的検討を行うことが可能であれば、乳幼児の喘息のリスクファクターの選定・順位付け、さらに診断基準の作成に大きな一歩となる。さらに我々の方法は、安価な機器を用い、特別な技術は必要としないため、専用のソフトを用いれば、一般医でも外来や乳児健診で短時間に施行可能であることは大きな強みになると思われる。

本年度の乳幼児の肺音解析に関する検討結果から、年少児、特に2歳未満における肺音測定に関する検査法が確立できた。これにより、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、喘息の早期介入法そのものの評価などにより、調査・研究を極めて正確に行うことができると思われる。これを受けて、現在、進行中の多施設における大規模、前方視的検討をさらに押し進める予定である。

6 次年度に向けた課題

本年度の結果から、我々の小児における肺音解析の手法、専用ソフトが年少児、特に2歳未満の小児でも活用できることが確認された（論文投稿中）。このことは、今後の喘息、アレルギー疾患の発症阻止、悪化防止の検討に大いに役立つと思われる。肺音解析の優れた点は、第一に非侵襲的であることで、同一個人で繰り返し検討できる長所がある。さらに我々の手法は、短時間で安静換気時に測定可能であることで、これは年少児の検討に極めて有利である。

このような検討結果を踏まえ、次年度には予定通り、多施設における大規模、前方視的検討をさらに進め、計画を完了する予定である。すなわち、初回時からさらに2歳時、3歳時の状態、特に喘鳴、反復性喘鳴の出現についてのデータを回収し、家族歴や既往歴を含めたリスクファクターの検討を行っていく。病院に来院され、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音変化を観察した症例では、気道可逆性が検討できているため、有意義なデータとして大きなアドバンテージとなる。

しかしながら、検討を進めていくうちに新しい問題も生じている。これまで我々は、年長児において、メサコリン吸入試験での気道収縮後、高音域～超高音域の増大が有意にみられ、 β_2 刺激薬の吸入による気道収縮の改善後、この変化が消失することを報告している。しかしながら、発作のない状態で β_2 刺激薬の吸入を行うと（気道可逆性の検討）、高音域の消退だけでなく中音域の増大がみられるようである。この点については、気道収縮性と気道可逆性の相違、またはメサコリンと β_2 刺激薬の反応性の相違も関与すると推測されるが、気道収縮とは異なり中音域の変化が反映するパラメータが、気道可逆性の評価についてはより鋭敏ではないかと思われ、検討課題としたい。解析ソフトも作成する必要がある。

いずれにしても、今回の検討で、3 歳以下の小児に肺音解析による大規模、前方視的検討が遂行できれば、乳幼児の喘息の診断基準の作成、リスクファクターの選定に大きな一歩となる。さらに、我々の肺音解析は機器としては安価な市販の製品（100 万円以下）を用いて行うもので、特別な技術は必要としないことから、一般医でも解析ソフトがあれば外来で短時間に施行可能である。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という手法確立のために、予定通り、検討を全うしたい。

注目すべきことは、近年、乳幼児の喘鳴、喘息の発症予測の新しいバイオマーカーの可能性について、自然免疫やウイルス感染に関連した優れた報告 (Sugai K, et al., *J Allergy Clin Immunol* 2015、他) や遺伝子解析に関する報告が相次いでいるため、我々の呼吸生理学的方法にこれらの結果を加え、さらに精度の高い喘息予測基準を作成することも考えていきたい。

7 期待される成果及び活用の方向性

我々の乳幼児の肺音解析の手法はこれまでにない独創的な研究であり、喘息の発症予防、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。今回の検討は、これまでの5年間の事業をさらに推し進めた検討であるが、さらに継続することにより、より広範な対象に信頼のおけるスクリーニング基準を確立させることは意義深いと思われる。

我々の研究により、乳児喘息に対して早期介入が可能となるだけでなく、低年齢児を含む対象の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進歩すると考えられる。すなわち、本検討のエンドポイントである喘息の診断、喘息のハイリスク児のスクリーニング基準確立が実現すれば、小児の喘息の二次予防、三児予防が可能であること、さらに、環境調整の技術評価などの大規模な介入試験においても、その効果についての明確な評価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。乳児喘息の発症予防のみならず、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。

なお、平成28年3月13日に行われた報告会では、2歳以下の児を含めた小児の肺音の解析方法を確立し、新しい肺音のパラメータを見出したことを評価委員に理解して頂いた。乳児期で喘鳴を呈していない安定した時期に肺音解析で喘息の診断ができることの重要性についても評価して頂き、今後の一般医を対象としての実用化に向けて更なる改善を計画している。

【本年度の学会発表・論文】

・報告

(1) 望月 博之、小児喘息の長期予後を見据えた標準的治療を考える(会議録)、日本小児呼吸器学会雑誌、2015; 26(Suppl), 103.

(2) 望月 博之、乳児喘息 フェノタイプ分類と診断・予後(会議録)、アレルギー、2015; 64(3-4), 285.

・論文

Tabata H, Hirayama M, Enseki M, Nukaga M, Hirai K, Furuya H, Mochizuki H. A novel method for detecting airway narrowing using breath sound spectrum analysis in children. *Respir Investig*. 2016; 54(1): 20-8.

肺音の検査のアンケート（2歳・3歳用）

（記入日：20 年 月 日）ID（ ）お子さまの氏名（^{ふりがな} ）

性別（1. 男 2. 女），生年月日（20 年 月 日），年齢 歳 ヵ月
身長 cm, 体重 kg

質問1. お子さんは最近、かぜをひきましたか。

（ 1. この1週間はひいていない 2. （ ）日まえに治った 3. いま、ひいている）

質問2. お子さんが息をするときに、ゼーゼーとかヒューヒューという音がすることがありましたか。

（ 1. はい 2. いいえ ）

質問3. お子さんはかぜをひいたとき、ゼーゼーとかヒューヒューという音がしたことがありますか。

（ 1. はい 2. いいえ ）

質問4. お子さんの胸がゼーゼーしたのは今までに何回ありましたか。 （ 回）

質問5. お子さんがこれまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして急に息が苦しくなる発作を起こしたことがありますか。 （ 1. はい 2. いいえ ）

質問6. そのような発作はいままで何回ありましたか。 （ 回）

質問7. お子さんが医師にぜんそく、ぜんそく様気管支炎または小児ぜんそくといわれたことがありますか。 （ 1. はい 2. いいえ ）

質問8. お子さんはRSウイルスに感染したことがありますか。 （ 1. はい 2. いいえ ）

「はい」の方は、感染したのはいつですか。 （ 年 月）

質問9. お子さんはぜんそくや気管支炎、肺炎などで入院したことがありますか。

（ 1. はい 2. いいえ ）

「はい」の方は、入院したのはいつですか。 （ 年 月）

質問10. お子さんにはアレルギーがありますか。 （ 1. はい 2. いいえ ）

「はい」の方で血液検査をしていたら、アレルギー陽性であったものをすべて選んでください。

（1. ダニ 2. ハウスダスト 3. スギ 4. ネコ 5. 卵白 6. ミルク

7. その他（ ）

質問12. お子さんは医師にアトピー性皮膚炎といわれたことがありますか。

（ 1. はい 2. いいえ ）



ご協力、ありがとうございました。 東海大学附属病院小児科