

(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

【第10期環境保健調査研究の概要・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、世界的にも小児の喘息の発症頻度に変化はない。2000年以降の吸入ステロイド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。この原因として、これまでの報告からも小児の喘息が確立する年齢は3歳前と考えられるが、この時期において、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考えられている。世界的に活用されている喘息のガイドラインであるGlobal Initiative for Asthma (GINA) 2016においても、“5歳以下の小児の診断は困難(difficult)である”と明記されている。

そこで、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、強く求められてきた。この点、我々は以前より肺音解析に注目してきたが、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、小児や成人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、低年齢児の喘息、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、我々による平成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(4-16歳)での再現性の高い肺音解析法が確立された(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・確立し、臨床で役立てることを計画した。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肺音変化の客観的な評価法の確立と、(2)これを基にした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。

新しく肺音解析を基準とした客観性の高い乳児喘息のスクリーニング法を確立することができれば、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講師)
- 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 (元東海大学医学部専門診療系小児科学助教)

2、平成 28 年度の研究目的

a) 乳幼児の肺音測定法の確立と報告

初年度から、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が、これらの結果をまとめ、英論文として投稿する。

b) 多施設、前方視的大規模調査の継続

前年度に引き続き、今回の大規模調査における 1 次調査、2 次調査をさらに進めていく。

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った（巻末に示す）。本年度は、検査の対象となった児が 2 歳、3 歳の誕生月になった時点で、臨床経過、環境変化についての 2 回目のアンケート（巻末に示す）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 2 歳、3 歳時における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を行う。

2 次調査における各対象の肺音解析の結果と 1 次調査におけるアンケートや血液検査の結果を検討する。さらに、2 歳、3 歳の誕生月におけるアンケートの結果を統合して、喘息のリスクファクターを検討する。

3、平成 28 年度の研究対象及び方法

a) 乳幼児の肺音測定法の報告

初年度から、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、機器等を用いて、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。スペクトラムのスモーキ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。この結果、乳幼児のための測定方法に従えば、再現性に優れ、安全な手技により、3 歳以下の乳幼児の肺音解析が可能であることが確認された。本年、これらの結果をまとめ、英文雑誌に投稿し、本年度、accept された (Enseki M, et al, *Respir Invest*, 2017)。

b) 多施設、前方視的大規模調査の継続

(1) 1次調査

1. 研究対象

研究対象は 0-3 歳の小児である。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う。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、開始から平成 29 年 3 月まで、500 名を予定する。

2. 方法

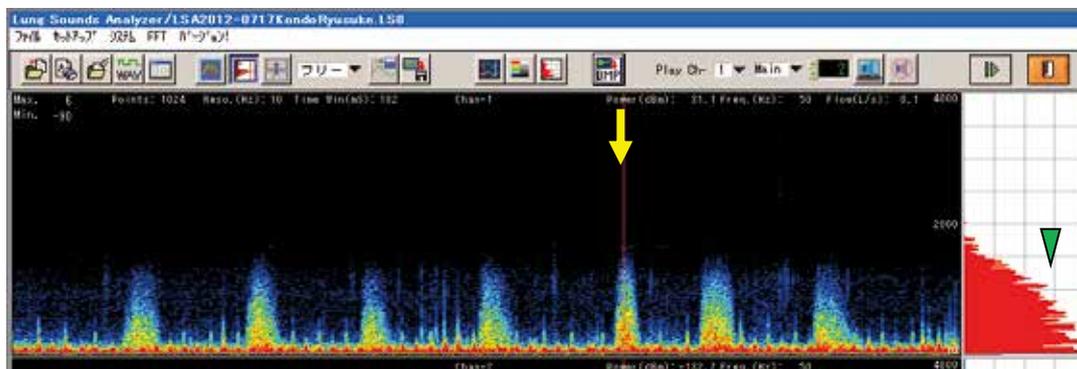
研究方法は、昨年までに確立した乳幼児に対応した我々の手法を以下に示す。

・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。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 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 1、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、わずか 5.8%であった。

・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。この選択は検者の視覚的な判断によるものとした。図 1 で示した例であれば、矢印で示した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。

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。

(2) 2次調査

1. 研究対象

研究対象は0-3歳の小児である。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。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。症例数は150名を予定する。

2. 方法

本研究を保護者に書面にて説明し、理解が得られたら、署名を頂き、検査を開始する。研究方法は、昨年までに確立した乳幼児に対応した前述の手法を用いる。

- (1) 安静時、気管支拡張薬吸入前の測定を行う。
- (2) その後、小児気管支喘息の治療・管理ガイドライン（2012日本小児アレルギー学会）に準じた気管支喘息の急性増悪時の治療同様、気管支拡張薬（メプチン吸入薬[®]）0.1mlを生理食塩水 2.0mlに溶解し、ネブライザーにて吸入させる。
- (3) 吸入後15分で、吸入後の測定を行う。
- (4) 呼吸状態を確認し、終了する。

なお、年少の小児では、検査が全うできない場合も少なくないため、検査者はこのような背景についても、各症例につき、記録しておく。

4、平成 28 年度の研究成果

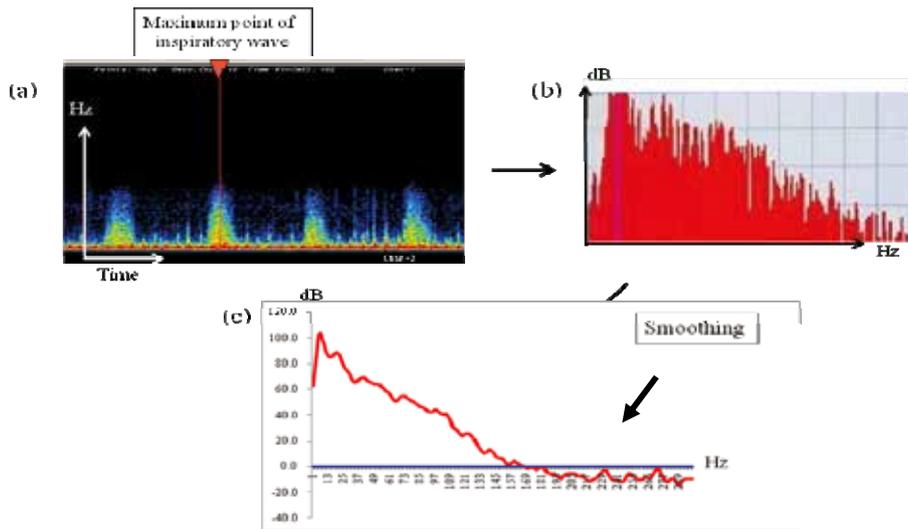
(a) 0-3 歳における肺音解析の手技・評価法の確立と報告について

以下は、本年度、*Respir Invest* に accept された Enseki らの報告を要約する。

(1) 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 2)。

図 2、肺音解析の方法



(2) 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临床上、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/A_T , B_3/B_4 , B_4/B_T , 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 3a, b, c, d)。

図 3a, b、 F_{99} , F_{75} , F_{50} , HFI, A_3/A_T について

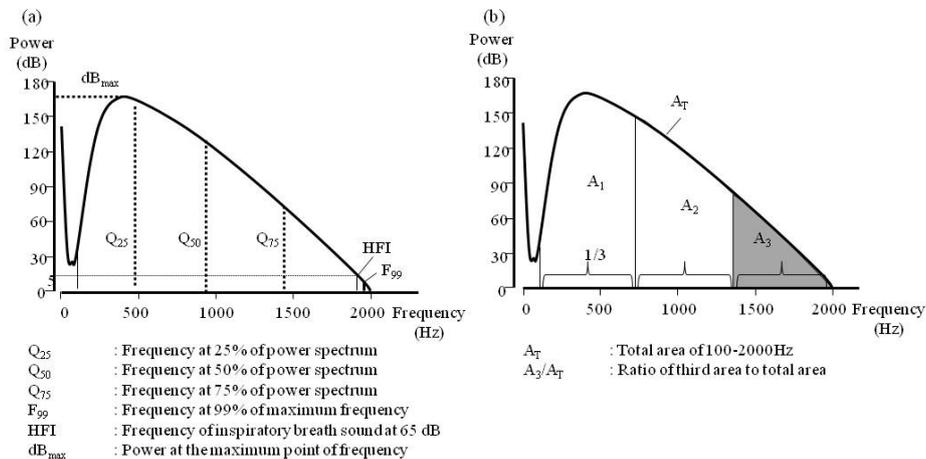
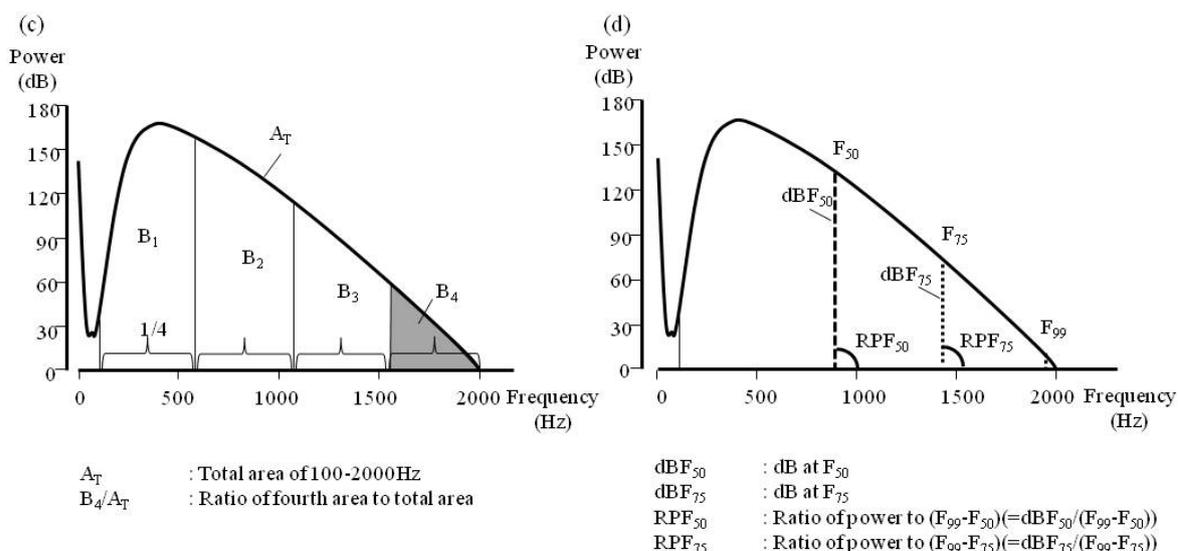


図 3c, d、 B_4/A_T , RPF_{75} , RPF_{50} について

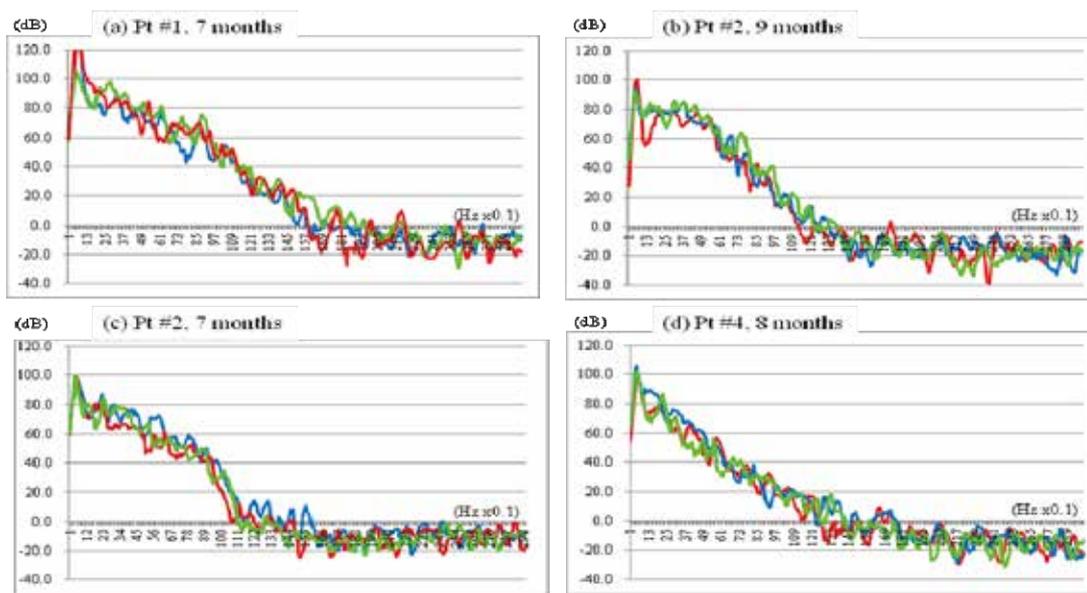


これまでの検討では、新しく追加したパラメータ、 A_3/A_4 , A_3/A_T , B_3/B_4 , B_4/B_T , RPF_{75} , RPF_{50} は、流速 (Flow; L/s) に影響を受けないことが確認されている (Tabata H, et al. *Respir Invest*, 2016)。

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 4)。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。

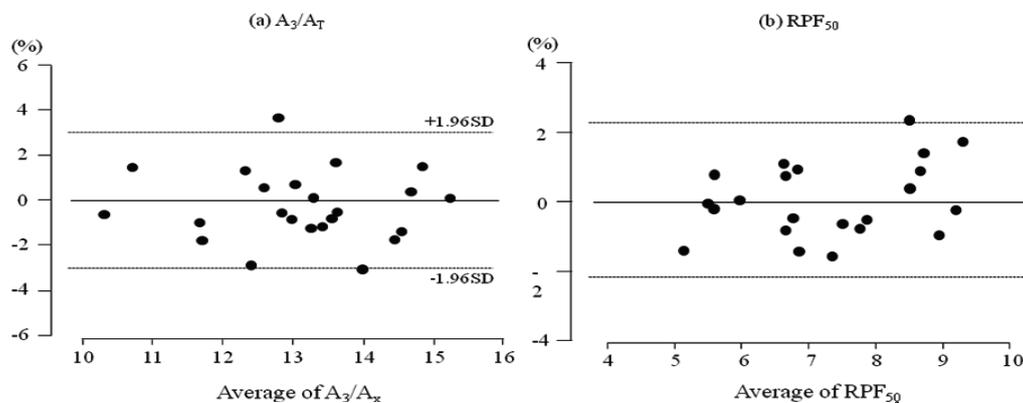
図 4a-d、乳幼児の肺音スペクトラムのサンプル



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 、

RPF₅₀の結果を示す(図5)。偏りもなく、良い結果と思われる。

図5a, b, A₃/A_T, RPF₅₀の結果



全パラメータでの intra-observer, inter-observer による結果は、ともに満足のものであった(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	94.3	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

これらの結果を基に、現在進行中の多施設参加、前方視的、大規模調査を、今後とも続けていく予定である。

(b) 多施設、前方視的大規模調査の結果

(1) 1次調査について

4施設における登録対象数（肺音解析も行うことのできた症例）は392名（男193名，女199名）であった。初回に行ったアンケート結果を以下に示す（表2）。

表2、登録対象の初回時のアンケートのまとめ

(対象392名：男193名，女199名，年齢8.0月，身長69.0cm，体重8.2kg)

Q1, かぜをひいているか

1, なし 278(70.9%) 2, 治った 38 (9.7%) 3, 引いている 76 (19.4%)

Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか

1, あり、58(14.8%) 2, なし、334(85.2%)

Q3, かぜによるゼイゼイがあるか

1, あり、101(25.8%) 2, なし、291(74.2%)

Q4, ゼイゼイした回数は

1, 0回、276 (70.4%) 2, 1-2回, 73 (18.6%) 3, 3-6回、53 (13.5%) 4, 7回以上、20 (5.1%)

Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか

1, あり、12(3.1%) 2, なし、380(96.9%)

Q6, それは何回あったか

1, 0回、376 (95.9%) 2, 1-2回, 8 (2.0%) 3, 3-6回、3 (0.8%) 4, 7回以上、2 (0.5%)

Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか

1, あり、19 (4.8%) 2, なし、373 (95.1%)

Q8, RS ウイルス感染はあったか

1, あり、25(6.4%) 2, なし、367(93.6%)

Q9, 喘息や気管支炎で入院したか

1, あり、18 (4.6%) 2, なし、374 (95.4%)

Q10, アレルギーはあるか

1, あり、29 (7.4%) 2, なし、363 (92.6%)

Q11, アトピー性皮膚炎はあるか

1, あり、48 (12.2%) 2, なし、344 (87.8%)

Q12, アレルギーの家族歴 (2親等以内)

1, あり、297 (75.8%) 2, なし、95 (24.2%)

Q13, 喫煙者はいるか

1, あり、138 (35.2%) 2, なし、254 (64.8%)

Q14, ペットはいるか

1, あり、63 (16.1%) 2, なし、329 (83.9%)

Q15, 交通量の多い道路はあるか

1, あり、211 (53.8%) 2, なし、181 (46.2%)

これらの結果を基に、さらに2歳時、3歳時での経過を調査するため、平成28年度より、2歳時のアンケートを開始し、2016年12月に終了、2017年2月10日現在、回収率は128名 / 392名 (全体の35.2%)である。東海大学では伊勢原市役所の協力により、回答のない家族に直接電話し、回答を依頼する作業を並行しているが、転居による解答不能例が16例(全208例)みられ、今後の課題と考えている。

2歳時での各設問の結果は以下に示す(表3)。喘息と診断された症例は増加していないが、これまでに喘鳴のみられた症例は全回答数を基にした比率からすれば、14.8%から5.8%に減少しており、風邪による喘鳴は、25.8%から24.6%と変化はみられなかったことから、喘鳴に対する保護者の考え方として、前者は健常と思われる時の発作性の喘鳴を指すことを反映していると思われる。興味深い点は、Q7の喘息や喘息様気管支炎とQ8のRSV感染症と診断された症例は、各々、16例と18例であるが、重複しているのは1名のみであった。

表3、2歳時のアンケート結果

138名 (回収率 35.2%)、男 72名、女 66名、年齢 2歳	
Q1, かぜをひいているか	
1, なし、93 (67.4%)	2, 治った、11 (8.0%) 3, 引いている 34 (24.6%)
Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか	
1, あり、8 (5.8%)	2, なし、130 (94.2%)
Q3, かぜによるゼイゼイがあるか	
1, あり、34 (24.6%)	2, なし、104 (75.4%)
Q4, ゼイゼイした回数は	
1, 0回、98 (71.0%)	2, 1-2回、23 (16.6%) 3, 3回以上、17 (12.3%)
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか	
1, あり、1 (0.7%)	2, なし、138 (99.3%)
Q6, それは何回あったか	
1, 0回、135 (97.8%)	2, 1回、1 (0.7%) 3, 2回、2 (1.4%)
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか	
1, あり、16 (11.6%)	2, なし、122 (88.4%)
Q8, RS ウイルス感染はあったか	
1, あり、18 (13.0%)	2, なし、120 (87.0%)
Q9, 喘息や気管支炎で入院したか	
1, あり、14 (10.1%)	2, なし、124 (89.9%)
Q10, アレルギーはあるか	
1, あり、27 (19.6%)	2, なし、111 (80.4%)
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか	
1, あり、20 (14.5%)	2, なし、118 (85.5%)
Q12, アレルギー性鼻炎はあるか	
1, あり、17 (12.3%)	2, なし、121 (87.7%)

さらに、初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連を検討した(392 例、t-test、表 4)。有意な差が認められたパラメータは F_{99} (症状があると大) と A_3/A_T (症状や入院があると小) で、いずれも潜在的な気道狭窄の存在が考えられた。

表 4、初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連(392 例)

<u>Q1, かぜをひいているか。(1, なし 3, ひいている)</u>	F_{99}	p=0.041
Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか。	No	
<u>Q3, かぜによるゼイゼイがあるか。(1, あり 2, なし)</u>	F_{99}	p=0.049
Q4, ゼイゼイした回数は。	No	
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか。	No	
<u>Q6, それは何回あったか。(1, 0回、2, 1回以上)</u>	A_3/A_T	p=0.005
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか。	No	
Q8, RS ウイルス感染はあったか。(1, あり 2, なし)	No	
<u>Q9, 喘息や気管支炎で入院したか。(1, あり 2, なし)</u>	A_3/A_T	p=0.022
Q10, アレルギーはあるか。	No	
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか。	No	
Q12, アレルギーの家族歴(2 親等以内)	No	
Q13, 喫煙者はいるか。	No	
Q14, ペットはいるか。	No	
Q15, 交通量の多い道路はあるか。	No	

Q1 でかぜの有無を尋ねているが、(1, なし) と (3, ひいている) で差がみられたため(罹患していると大)、かぜの無い対象(n=278)を対象として、同様の検討を行った(表 5)。

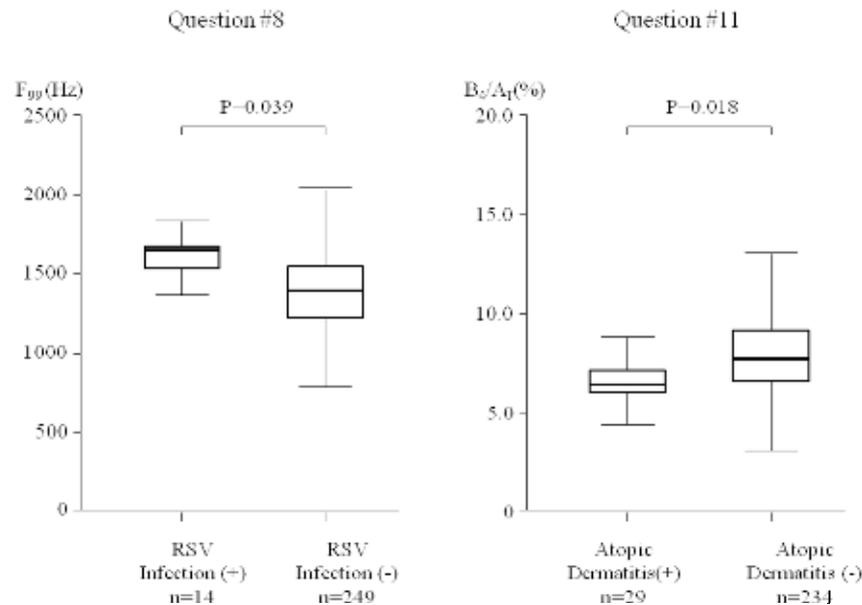
表 5、初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連(かぜの罹患なしの 278 例)

Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか。	No	
Q3, かぜによるゼイゼイがあるか。(1, あり 2, なし)	No	
Q4, ゼイゼイした回数は。	No	
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか。	No	
Q6, それは何回あったか。(1, 0回、2, 1回以上)	No	
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか。	No	
<u>Q8, RS ウイルス感染はあったか。(1, あり 2, なし)</u>	F_{99}	p=0.039
<u>Q9, 喘息や気管支炎で入院したか。(1, あり 2, なし)</u>	RPF_{75}	p=0.017
<u>Q10, アレルギーはあるか。</u>	F_{99}	p=0.019
<u>Q11, アトピー性皮膚炎はあるか。</u>	B_4/A_T	p=0.018
Q12, アレルギーの家族歴(2 親等以内)	No	
Q13, 喫煙者はいるか。	No	
<u>Q14, ペットはいるか。</u>	F_{99}	p=0.023
Q15, 交通量の多い道路はあるか。	No	

有意な差が認められたパラメータは F_{99} （喘鳴の既往があると大）と A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} （喘鳴や入院の既往があると小）で、いずれも潜在的な気道狭窄の存在が考えられた。興味深いことに、RS ウイルスに感染した児でも、気道狭窄の可能性が示されている（図 6）。

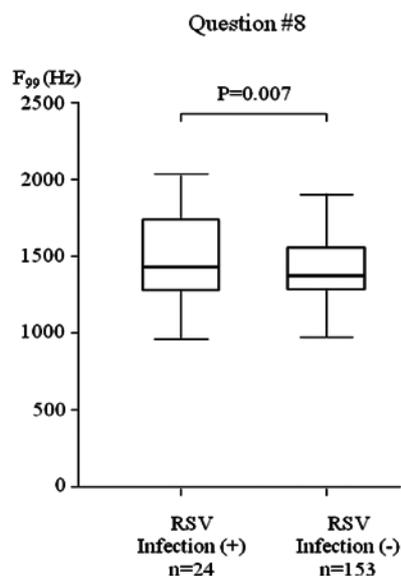
これまでの我々の喘息の年長児の結果では、メサコリン吸入後、呼吸抵抗が上昇すると、 F_{99} は大となり、 A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} 、 RPF_{50} は小となる。

図 6、初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連(かぜの罹患なしの 278 例)



さらに、2歳時のデータ（2017, 02, 17 現在、回収率 35.2%）では、唯一、RS ウイルスに感染した児の群では、感染していない群と比較して、 F_{99} が有意に高値であった（ $p=0.007$ 、図 7）。

図 7、2 歳時のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連(138 例)



【2次調査について】

現在 (2017, 02, 06) までに 69 名が病院を受診し、初回のアンケートに回答後、血液検査、並びに β_2 刺激薬吸入前後の肺音測定を行っている。今回の 2 歳時のアンケートの回収は現在 18 例に留まっている。これまでの結果から対象の乳幼児の一部では、 β_2 刺激薬吸入前後に肺音の変化がみられ、特に高音領域の減少、中音領域の増加がみられた。これは、4-16 歳の喘息児の結果と同じであった。このような変化が起こるのは、図 8 のように呼吸音のパラメータである A_3/A_T や RPF_{50} 値が、 β_2 刺激薬の吸入後、増大すると考えられる。

図 8、 A_3/A_T 、 RPF_{50} 値の増大の機序 (推定)

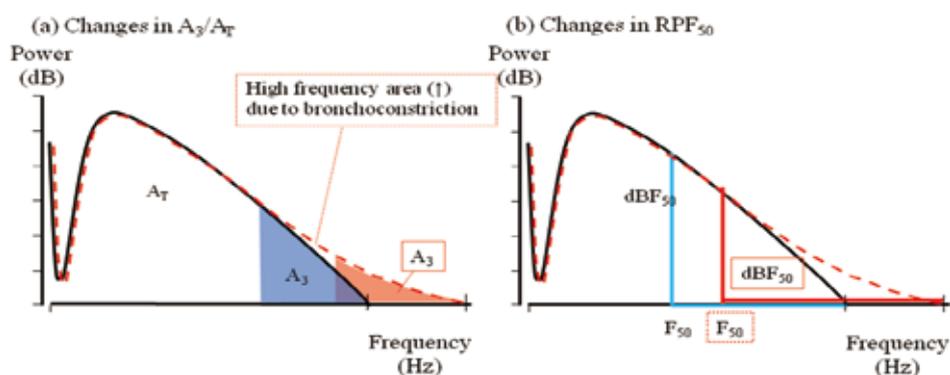
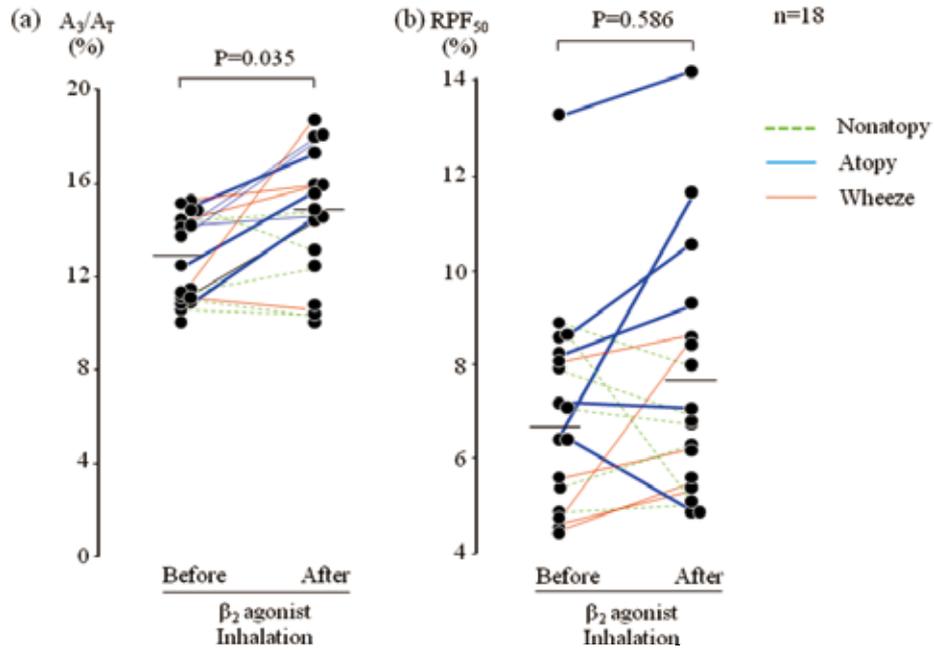


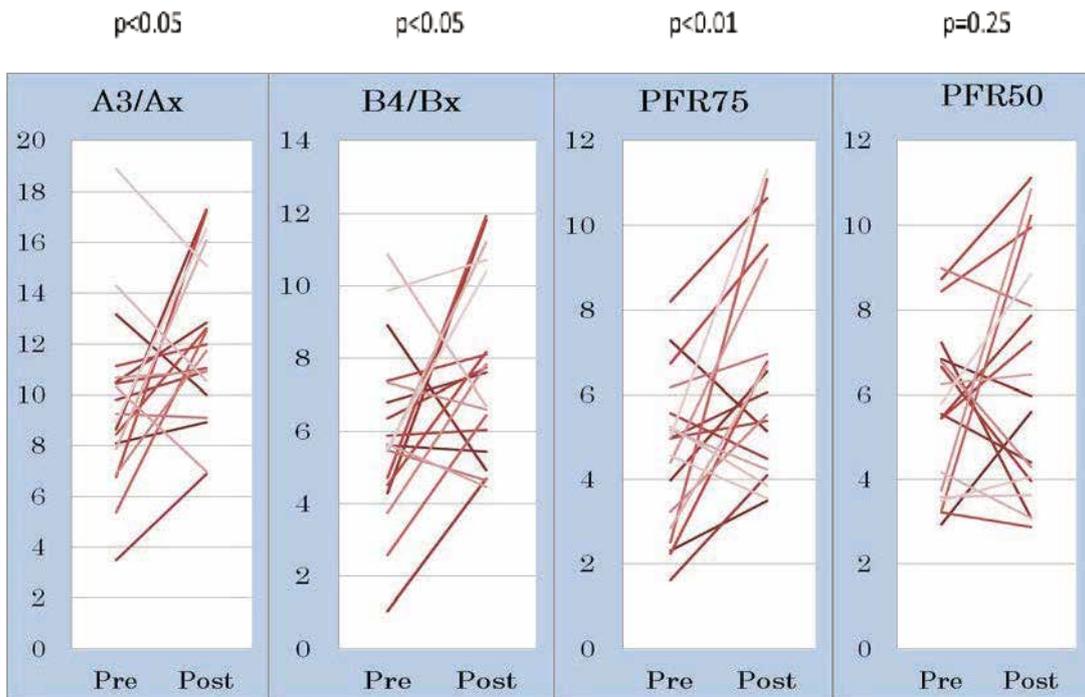
図 9 に今回の結果として、東海大学の患者の疾患別に、 A_3/A_T 、 RPF_{50} の β_2 吸入前後の変化について示すが、非アトピー・非喘鳴 (Nonatopy) 群では、いずれも変化ないかむしろ低下し、アトピー群と喘鳴群 (1 名のみ重複し、喘鳴群とする) では大きな増加のみられる症例がみられた。

図 9、 β_2 吸入前後の変化（東海大学小児科）



獨協医科大学の現在までの結果でも、肺音のパラメータの有意な変化が認められている（図 10）。

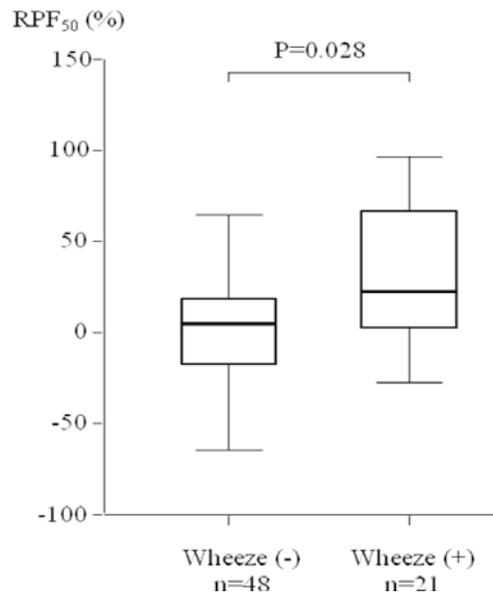
図 10、 β_2 吸入前後の変化（獨協医科大学小児科、n=18）



参加施設全体での β_2 刺激薬に対する反応について、現在の全 69 例の全体では、 RPF_{50} のみ、喘鳴群で有意な上昇がみられた（図 11）。他のパラメータで有意差が見られなかったのは、不変やわずかに低下する症例が多くみられるため、アトピー群、喘鳴群といえども肺機能的にはヘテ

口な集団であることが推定された。Responder についても意義深いが、Non-responder の存在は鑑別を進めて行く上で大きな意味を持つと考えられる。今後とも、最終診断が確定するまで検討を続ける意義があると思われた。

図 11、 β_2 刺激薬に対する全 69 例の反応



5、第10期環境保健調査研究の総括

(1) 第10期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【平成26年度】

1) 乳幼児の肺音測定のための手技・機器等に関する研究

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、吸気時の最高周波数(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、これまでの検討では大きな欠点があるため、平成24年度から平成25年度には、安価な市販の肺音解析装置（100万円以下）による小児の肺音測定の方法の確立、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の作成、これに関する計算ソフトの作成、を計画し、完遂したところであった。今回の計画に先立って、我々の開発した手法を、乳幼児（特に2歳未満）の肺音解析が可能となるように改良・改善することが重要であり、このための検討を行った。

2) 多施設、前方視的大規模調査の準備・開始

我々の方法（機器、専用ソフト、手法等）を用いた肺音解析を多施設、前方視的大規模調査を行う準備を開始する。すなわち、

- (1) 各施設で、治験管理委員会、または倫理委員会に承認を得る。
- (2) 本研究の市町村への理解を求め、健診における調査研究の許可を得る。
- (3) 統一した手法で行うべく、手順・解析法を研修する。
- (4) 研究を開始する。

【平成27年度】

a) 乳幼児の肺音測定法の確立

東海大学医学部附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を立てた。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。

【平成28年度】

先行する2年間の検討結果を受けて、(1)低年齢児の肺音解析の結果を英論文として投稿すること、(2)多施設における前方視的大規模調査である1次調査、2次調査を進め、2歳、3歳での誕生月での臨床症状と肺音解析の結果との関連を検討することを計画した。

(2) 第10期環境保健調査研究における研究成果

【平成26年度】

1) 乳幼児の肺音測定のための手技・機器等に関する研究

(a) パラメータの設定

これまでの検討による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} 、 HF_I 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/A_T 、 B_3/B_4 、 B_4/B_T 、 RPF_{75} 、 RPF_{50} につき、注目した。これまでの検討では、従来から用いられているパラメータ、 F_{99} 、 F_{75} 、 F_{50} 、 HF_I は、流速(Flow; L/s)に大きく影響を受けることが確認されている。一方、新しいパラメータ、 A_3/A_4 、 A_3/A_T 、 B_3/B_4 、 B_4/B_T 、 RPF_{75} 、 RPF_{50} は、流速や年齢に影響を受けないことが確認されている。

(b) 再現性の評価

今回の検討で、乳幼児の同一症例における肺音測定の再現性を評価した。1回の収集で10呼吸以上のサンプルが得られるが、その中の2つを選出し、相関性を確認した。 F_{99} 、並びに A_2/A_3 は有意な相関性を示した。同様に、 B_3/B_4 、 RPF_{75} も同様に有意な相関性がみられた。これらの結果から、同一症例における1回の検討の中では、再現性が高いことが証明された。さらに、同一症例における同一医師の1回目と2回目、また、異なる医師間での再現性を検討した。現在まだ症例数は少ないが、同一医師の1回目と2回目(Intra-observer)、異なる医師間での再現性(Inter-observer)による検討では各パラメータに有意な相関性がみられた。このため、手技として信頼のおける方法と考えられた。

2) 多施設、前方視的大規模調査の準備・開始

今回の大規模調査は、以下の1次調査、2次調査の2段階で進めていく計画である。すなわち、(1)1次調査として乳児健診(2歳未満)の500名を対象とした市町村、並びに病院での健診において、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。検査された対象は(1

歳)、2歳、3歳の誕生月に第1回目と同様のアンケートを行い、経過観察を行う。

(2) 2次調査として、150名を目安に病院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。検査された対象は、1次調査と同様に(1歳)、2歳、3歳の誕生月に第1回目と同様のアンケートを行う。

これらの検討から、(1) 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。

本年の開始は2014年秋であったため、年末年始の行政の多忙な時期と重なり、市町村との合意に時間がかかったが、多施設、前方視的大規模調査の準備は着々と進められた。

【平成27年度】

1) 乳幼児の肺音測定のための手技・機器等に関する研究

(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。

(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临床上、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/A_T 、 B_3/B_4 、 B_4/B_T 、 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。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た(Tabata H, et al. *Respir Invest*, 2016)。

(c) 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。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。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。偏りもなく、良い結果と思われる。全パラメータでのintra-observer、inter-observerによる結果も、ともに満足のいくものであった。

2) 多施設、前方視的大規模調査の準備・開始

(a) 1次調査

・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頂いた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。さらに、現在(2016, 01, 29)までに31名が β_2 吸入前後の肺音測定のため大学病院を受診し、アンケートに回答後、血液検査も行っている。

- ・大和市立病院

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。

- ・横浜医療センター

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、達成すべき症例数は100名としている。

- ・獨協医科大学

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、検討を進めた。

(b)2次調査

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、 B_4/B_T や RPF_{75} 等、吸入後に上昇する症例が多い傾向がみられた。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ると、同様の変化が起こることを報告している。

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。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。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。

【平成28年度】

(1)低年齢児を対象とした肺音解析法につき、英論文を作成、acceptされた(Enseki M, et al, *Respir Invest*, 2017)。(2)1次調査である多施設における前方視的大規模調査は、自治体、医師会等の協力のもと、各々の施設で順調に進められた。2017年2月現在、参加された乳幼児は392名である。2歳、3歳での誕生日での臨床症状と肺音解析の結果との関連の検討を進めている。(3)2次調査において、気管支拡張薬の吸入前後の肺音解析まで行えた対象は69名で、同様に2歳、3歳での誕生日での臨床症状と肺音解析の結果との関連の検討も進めている。

初回のアンケート結果と肺音解析の関連の検討では、パラメータの中で F_{99} (喘鳴症状があると大)と A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} (喘鳴症状や入院歴があると小)で有意な差が認められ、この結果から、喘鳴群や入院歴群では、潜在的な気道狭窄がみられる可能性が示唆された。さらに、RSウイルスに感染した児でも、気道狭窄の存在が疑われた。まだ回収率が低い、2歳の誕生日でのデータ(2017, 02, 17現在)では、唯一、RSウイルスに感染した児の群では、感染していない群と比較して、 F_{99} が有意に高値(気道狭窄の存在あり)であった。これらの結果から、肺音解析のデータにより、乳幼児の時点で肺機能を評価できる可能性があること、さらにこれを押し進めれば、乳幼児の喘鳴性疾患の早期の鑑別、フェノタイプ分類が可能と思われた。しかしながら、多数の因子に影響されるため、さらに精度の高い解析法が必要であることも認識された。

6、期待される活用の方向性

小児喘息の発症はほとんどが3歳未満であるが、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。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が、本来、喘息は呼吸器疾患であり、その特徴である気道の可逆的狭窄の存在、さら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正しく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、前方視的検討が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。我々の方法は、機器としては安価な市販の製品（100万円以下）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安全に施行可能であることは大きな強みになる。しかしながら、我々の肺音解析の手技は、集団での評価は行うことが可能であるが、まだ一般の臨床で用いることができるような、個々の症例での評価法としての精度については未知数である。簡便性を守りつつ、解析方法の更なる向上を図ることと、現在、対象となっている3歳前後の小児が5-6歳になり、スパイログラムが使用できるところまで、フォローを行うことが重要と思われる。

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3年間の検討は、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、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。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手法をこれらに加え、さらに精度の高い喘息予測基準を作成することも考えたい。

以上、総括すれば、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、今回の検討結果を踏襲し、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。喘息の診断、喘息のハイリスク児のスクリーニング基準が確立できれば、小児の喘息の2次予防、3次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、1次予防に対しても大きな意義を持つと思われる。小児喘息のアウトグロウは全体の1/4という少数であること (Vonk JM, et al. *Thorax*. 2004)、小児喘息は非喫煙者におけるCOPDの重要なリスクファクターであること (McGeachie, MJ. Et al. *N Engl J Med*, 2016) が報告されている現在、確実な診断基準を基にした乳幼児喘息の治療法、予後判定法の改善は、社会に大きな影響を与えると考えられる。

【学会発表・論文の総括】

・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.
- (3) 只木 弘美, 村田 宗紀, 早野 聡子, 福富 崇浩, 和田 芳雅, 塩谷 裕美, 田端 秀之, 望月 博之、呼吸機能検査 β_2 刺激薬吸入前後の肺音解析を用いた乳幼児の喘息診断の研究(会議録)、日本小児アレルギー学会誌、2016; 30(3): 416.
- (4) 田端 秀之, 煙石 真弓, 額賀 真理子, 平井 康太, 加藤 政彦, 望月 博之、呼吸機能検査 小児における肺音解析法の検討(会議録)、日本小児アレルギー学会誌、2016; 30(3): 415.
- (5) 望月 博之、小児喘息の診断・次の一步のために(会議録)、日本小児アレルギー学会誌、2016; 30(3): 381.
- (6) 田端 秀之, 望月 博之、喘息は肺音でここまでわかる、肺音解析の基本と新知見(会議録)、日本小児呼吸器学会雑誌、2016; 27(Suppl): 73.
- (7) 煙石 真弓, 額賀 真理子, 田端 秀之, 平井 康太, 加藤 政彦, 望月 博之、乳幼児における肺音解析法の検討(会議録)、アレルギー、2016; 65(4-5): 686.
- (8) 只木 弘美, 村田 宗紀, 塩谷 裕美, 田端 秀之, 望月 博之、肺音解析を用いた乳幼児の喘息診断の研究(第1報)(会議録)、アレルギー、2016; 65(4-5): 685.

・論文

- (1) 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.
- (2) Enseki M, Nukaga M, Tabata H, Hirai K, Matsuda S, Mochizuki H. A clinical method for detecting bronchial reversibility using a breath sound spectrum analysis in infants. *Respir Invest*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2016.11.005>.
- (3) 望月 博之、咳嗽の客観的評価法の進歩、呼吸器内科、29 卷 2 号 Page160-165(2016.02)

肺音の検査のアンケート

(記入日：20 年 月 日) ID () お子さまの氏名 ()
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に何回ありましたか。

(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11. 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

