

(1) 小児・成人ぜん息に関する調査研究

①小児ぜん息のハイリスク群を鑑別するための評価手法とフォローアップ指導法の検討 小児ぜん息のハイリスク群を鑑別するための評価手法とフォローアップ指導法の検討

研究代表者：望月 博之（東海大学）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

近年、成人の慢性疾患であるCOPDの発症に深くかかわるとの報告が相次いでいる小児喘息において、その発症予防・難治化阻止には早期診断、早期介入が重要である。しかしながら、乳幼児期の肺機能の測定技術における進展は少なく、小児喘息の発症時期にある乳幼児に対する簡便で再現性に優れた客観的な評価法が望まれている。

我々は喘息の主要な症状である喘鳴に注目し、平成21～平成30年度の環境再生保全機構委託研究により、一貫して低年齢児で活用できる肺音解析法を検討してきた。現在までに、肺音解析による乳幼児の肺機能検査法を確立させ、さらに気道過敏性（気道可逆性）の評価法（3歳以下）の研究により、一定の成果を残している。

今回、我々の方法を用いて行われている大規模・前方視的検討（対象：現在5歳前後の392名）を継続することにより、客観的な指標を加えた乳幼児（3歳以下）における喘息のハイリスク児の選択法を確立させ、有意義な早期介入法・フォローアップ指導法を作成することを計画した。さらに、経過中に喘息を発症した児、発症しなかった児の肺音解析による気道可逆性試験の結果の特異性を検討することや肺音解析ソフトウェアの全自動化も計画した。これらの方法を総括・応用することにより小児喘息の診断基準の作成が可能であるが、新生児、高齢者、ACO患者、重症心身障害児（者）等の気道狭窄疾患・喘鳴性疾患における肺音解析法を用いた喘息、非喘息の鑑別法を確立させることも可能と考えられる。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

- 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教授）
- 只木 弘美（横浜医療センター小児科部長）
- 塩谷 裕美（横浜医療センター小児科医長）
- 石津 博子（済生会横浜市東部病院 総合小児科医長）
- 平井 康太（東海大学医学部八王子病院小児科講師）
- 田端 秀之（東海大学医学部専門診療系小児科学講師）
- 煙石 真弓（東海大学医学部専門診療系小児科学助教）
- 村山 義史（東海大学医学部専門診療系小児科学助教）
- 小田嶋 博（福岡病院特別診療役）
- 本村知華子（福岡病院小児科医長）

2 令和元年度の研究目的

小児喘息の発症予防を期待し、これまでに吸入ステロイド薬を用いた大規模な検討が行われたが、発症を未然に防ぐことはできなかった。しかしながら、小児喘息の発症予防・悪化防止を進める上で、小児の喘息が確立すると考えられる乳幼児期に喘息の診断を行うことができなければ、この分野での進展は望めるものではない。以前より、喘息の発症時期にある乳幼児に対する非侵襲的、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が、小児喘息の発症する年齢である乳幼児期において、信頼できる臨床的な肺機能検査法は未だ完成されていない。

一方、肺音解析は、これまでも喘息の急性増悪時の客観的な評価法として、呼吸音、特に発作時の呼気についての解析が進められてきたが、喘息の診断のための評価法としてのコンセンサスはなく、低年齢児の喘鳴性疾患の診断においても活用されることはなかった。

近年、我々は、喘息を慢性の気道狭窄を伴う疾患と捉え、発作のない状態の安静時の吸気での検討を進めている。平成 21-28 年度の環境再生保全機構委託研究により、小児（4-16 歳）での再現性の高い吸気を中心とした肺音解析法を確立させ、さらに乳幼児（4 歳以下）での肺音解析法を考案した。この肺音解析法を活用し、乳幼児喘息のハイリスク群の新しい基準を定めることができれば、小児喘息の発症前、または極めて早期にハイリスク群を選出することが可能となると考えられるため、喘息の二次予防に貢献できる。さらに、肺音解析法を用いた精度の高い大規模な介入試験（RCT 等）が施行されれば、その結果は最良の指導法を導き、喘息の一次予防にも貢献できると考えられた。

今回は、これまでの多施設参加の大規模前方視調査の結果の詳細な解析を行うことで、乳幼児の肺音の特性と喘息発症因子との関連、さらに β_2 刺激薬を用いた肺音解析による気道可逆性試験の結果を踏まえた基準を作成することを計画した。さらに、肺音の測定から解析までの完全自動化にはまだ至っておらず、簡便で客観的な指標として確立させるためには新しいソフトウェアを完成させる必要がある。常に信頼のおける検査結果を得るためにも、今回の検討は重要と考えられた。

3 令和元年度の研究対象及び方法

(1) 多施設、前方視的大規模調査の解析

a) 初回の肺音データと 2 歳時のアンケート結果の解析（終了）

登録中の対象に 2 歳時にアンケート調査を行い、喘鳴の出現や喘息の発症、アレルギー疾患の合併等のデータと初回の肺音検査結果の関連を解析した。獨協医科大学を除く 3 施設で行われ、アンケートの登録対象数は 314 名であった。これらの対象に対し、2016 年度より 2 歳時のアンケートを開始し、2019 年 12 月現在、最終的な回収率は 68.2%（214 名/314 名、男 105 名：女 109 名）であった。なお東海大学では、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たが、転居による解答不能例が 196 例中 64 例（32.7%）みられた。

b) 初回の肺音データと 3 歳時のアンケート結果の解析（終了）

全対象に対して、2017 年度より 3 歳時のアンケートを行った。2019 年 12 月現在、全体での回収率は 65.6%（257 名 / 392 名、男 132 名、女 125 名）であった。なお、東海大学の調査対象である伊勢原市の乳児健診に関連する対象では封書により回答を促す作業も行ったが、転居による解答不能例が 198 例中 43 例（21.7%）、その他の理由での回答なしが 44 例（22.2%）であった。

(2) β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析

初回時、 β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析を行った症例の 3 年間の経過観察を行い、5~6 歳時での喘息の発症・診断と β_2 刺激薬吸入前後での肺音パラメータの結果を解析した。これまでの β_2 刺激薬吸入前後の肺音パラメータの変化率の検討では、喘息群では明らかな変化（ほとんどのパラメータで値の上昇がみられる）に注目し、喘息群、非喘息群における cut-off 値を求めることを目的とした。

(3) 肺音自動解析システム作成の開始

これまでの肺音パラメータによる低年齢児の肺音解析については、再現性、信頼性について、一定の評価が得られているものの、各パラメータの算定において、完全な自動化はなされていなかった。すなわち、最高周波数(X 軸とスペクトラムの交点、以下、0 点)のみ、検査者が目視にて行っていたが、検査者の技量・経験によって数値が異なる可能性もあり、この点以外の改良すべき点も含めて、これまでの基礎的検討を基にしたフルオートマチックの解析ソフトを新たに考案することを計画した。

(4) フォローアップ指導法作成の開始

(1)~(2)の結果を総合し、これまでに報告されている喘息発症の危険因子と我々の肺音研究の結果を重ねて、喘息発症因子の影響についての検討を行う。

(5) その他の検討について

a) 乳児の肺音解析に関する検討

東海大学小児科に 1 カ月検診にて来院した乳児に対し、これまでの肺音測定を行い、再現性の検討と肺音スペクトラムの検討を計画した。対象者は 54 名で、男 26 例、女 28 例、平均日齢 32.5、体重 3,162g、身長 52.3cm であった。

b) 急性気道感染時における肺音パラメータと喘息発症因子との関連

初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータ、さらに喘息発症の危険因子との関連を検討した 392 例において、検査時、1 週間以内に風邪をひいていた対象に注目し、「急性気道疾患があった群」では肺音パラメータと喘息発症因子とどのような関連がみられるのか検討し、英論文として作成し現在投稿中である (Ishizu H, et al. submitted)。

c) 喘息コントロール時の肺音パラメータの変化

肺音解析の感度を確認するため、小児喘息患者において、喘息発作の見られない肺機能検査が良好な時点で β_2 刺激薬吸入による気道可逆性試験を行い、肺音パラメータの変化とスパイログラム、FOT のパラメータの変化との関連性について検討し、英論文として作成し現在投稿中である (Imamura T, et al. submitted)。

d) 肺音パラメータと吸気流量に関する検討

小児の喘息患者において、肺音の成立に吸気時の流速 (L/sec) は大きく影響することが知られている。今回、安静時呼吸 (1.0 L/sec)、やや大きめの呼吸 (>2.0 L/sec) での肺音パラメータの特性について検討し、和論文を投稿中である (香川貴宣、他、投稿中)。

e) 呼気時の呼吸性雑音の解析

小児の肺音解析において、呼気の気管支音の測定に際し、1,000Hz 周辺にピークのみられる雑音が混入する症例が半数近くにみられるため、音響学的な検討を加え検討した。ただ今、和論文を投稿中である (落合成紀、他、投稿中)。

4 令和元年度の研究成果

(1) 多施設、前方視的大規模調査の解析

a) 初回の肺音データと2歳時のアンケート結果の解析

214名 (全対象: 314名) の解析の結果を以下に示す (表1) (Q1 はただ今の風邪の有無の結果のため、省略)。

表1、2歳時のアンケートのまとめ (n=214)

Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか
1, あり、15 (7.0%) 2, なし、199 (93.0%)
Q3, かぜによるゼイゼイがあるか
1, あり、54 (25.2%) 2, なし、160 (74.8%)
Q4, ゼイゼイした回数は
1, 0回、154 (72.0%) 2, 1-2回、34 (15.9%) 3, 3-6回、24 (11.2%) 4, 7回以上、2 (0.9%)
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか
1, あり、7 (3.3%) 2, なし、207 (96.7%)
Q6, それは何回あったか
1, 0回、207 (96.7%) 2, 1-2回、7 (3.3%) 3, 3-6回、0 (0%) 4, 7回以上、0 (0%)
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか
1, あり、28 (13.1%) 2, なし、186 (86.9%)
Q8, RS ウイルス感染はあったか
1, あり、35 (16.4%) 2, なし、179 (83.6%)
Q9, 喘息や気管支炎で入院したか
1, あり、15 (7.0%) 2, なし、199 (93.0%)
Q10, アレルギーはあるか
1, あり、38 (17.8%) 2, なし、176 (82.2%)
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか
1, あり、26 (12.1%) 2, なし、188 (87.9%)
Q12, アレルギーの家族歴 (2親等以内)
1, あり、48 (22.4%) 2, なし、166 (77.6%)

Q13, 喫煙者はいるか

1, あり、66 (30.8%) 2, なし、148 (69.2%)

Q14, ペットはいるか

1, あり、32 (15.0%) 2, なし、182 (85.0%)

Q15, 交通量の多い道路はあるか

1, あり、56 (26.2%) 2, なし、158 (73.8%)

初回時 (2歳未満) と比較し、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、前者は健全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た。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で重複しているものは1名のみであった。

これらの統計学的解析結果の主な注目点を以下に示す(表2a, 2b)。

表2a、アレルギーの家族歴の有無との関連

	家族歴あり	家族歴なし	p*
SUM	5591±1261	5963±1654	0.211
F ₉₉	1197±373	1241±429	0.573
A ₃ /A _T	12.5±2.5	11.6±2.0	0.021
B ₄ /A _T	7.3±2.0	6.8±1.4	0.061
RPF ₇₅	7.3±3.0	6.7±2.8	0.310
RPF ₅₀	6.8±2.5	6.9±3.0	0.878

*; t-test

表2b、アレルギーの既往の有無との関連

	既往あり	既往なし	p
SUM	5901±1492	5582±1301	0.206
F ₉₉	1314±325	1165±398	0.024
A ₃ /A _T	12.4±1.9	12.3±2.6	0.829
B ₄ /A _T	7.3±1.6	7.2±2.0	0.677
RPF ₇₅	7.5±2.4	7.0±3.1	0.327
RPF ₅₀	7.0±2.1	6.8±2.8	0.503

アレルギーの家族歴の有無との関連では、家族歴が有る症例では初回のA₃/A_T値が高値であること、アレルギーの既往の有無との関連との関連では、アレルギーの既往が有ると初回のF₉₉値が高値であることが示された。

これらの傾向は、初回時の肺音パラメータと初回時のアンケート結果の関連同様であり、非アトピー体質の児とアトピー体質の児では、早期から呼吸生理上の相違が認められる可能性が確認された。一方、喘鳴の有無や喫煙、ペットの有無と肺音パラメータとの関連は認められなかった。今後、初回時における感染症の有無で2群に分け、検討を加える予定である。さらにアンケートの各々の設問について、ペットの種類や喫煙者の別についての詳細な解析を含めて、今後も解析を進める予定である。

b) 初回の肺音データと3歳時のアンケート結果の解析

3歳時の全アンケート結果を下記に示す(表3)。

表3、3歳時のアンケートのまとめ

(対象 392名 : 回答 257名)

Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか	1, あり、21 (8.2%)	2, なし、236 (91.8%)
Q3, かぜによるゼイゼイがあるか	1, あり、73 (28.4%)	2, なし、184 (71.6%)
Q4, ゼイゼイした回数は	1, 0回、166 (64.6%)	2, 1回以上、91 (35.4%)
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか	1, あり、10 (3.9%)	2, なし、247 (96.1%)
Q6, それは何回あったか	1, 0回、214 (83.3%)	2, 2回以上、43 (16.7%)
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか	1, あり、37 (14.4%)	2, なし、220 (85.6%)
Q8, RS ウイルス感染はあったか	1, あり、43 (16.7%)	2, なし、214 (83.3%)
Q9, 喘息や気管支炎で入院したか	1, あり、20 (7.8%)	2, なし、237 (92.2%)
Q10, アレルギーはあるか	1, あり、41 (16.0%)	2, なし、216 (84.0%)
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか	1, あり、30 (11.7%)	2, なし、227 (88.3%)
Q12, アレルギー性鼻炎はあるか	1, あり、28 (10.9%)	2, なし、229 (89.1%)
Q13, 喫煙者はいるか	1, あり、46 (17.9%)	2, なし、211 (82.1%)
Q14, ペットはいるか	1, あり、24 (9.3%)	2, なし、233 (90.7%)

以下に有意差の認められた主な解析結果を示す。(a) 全体、(b) 初回時に急性上気道感染症なし、(c) 初回時に急性上気道感染症ありの 3 群に分けて検討を加えた (表 4)。表に示したものの以外では、有意な相違は認められなかった。

表 4、3 歳時のアンケートの総括

(対象 392 名：回答 257 名)

(a) 全体 (n=257)			
アレルギーの既往	あり	なし	p
SUM	5733±1373	5198±1640	0.006
F ₉₉	716±207	668±243	0.025
呼吸器疾患による入院歴			
RPF ₅₀	7.25±2.2	6.04±2.4	0.022
(b) 感染症なし群 (n=178)			
アレルギーの既往	あり	なし	
RPF ₅₀	6.80±2.4	6.0±2.3	0.041
(c) 感染症あり群 (n=79)			
呼吸器疾患による入院歴	あり	なし	
RPF ₅₀	7.42±2.5	5.57±2.7	0.044

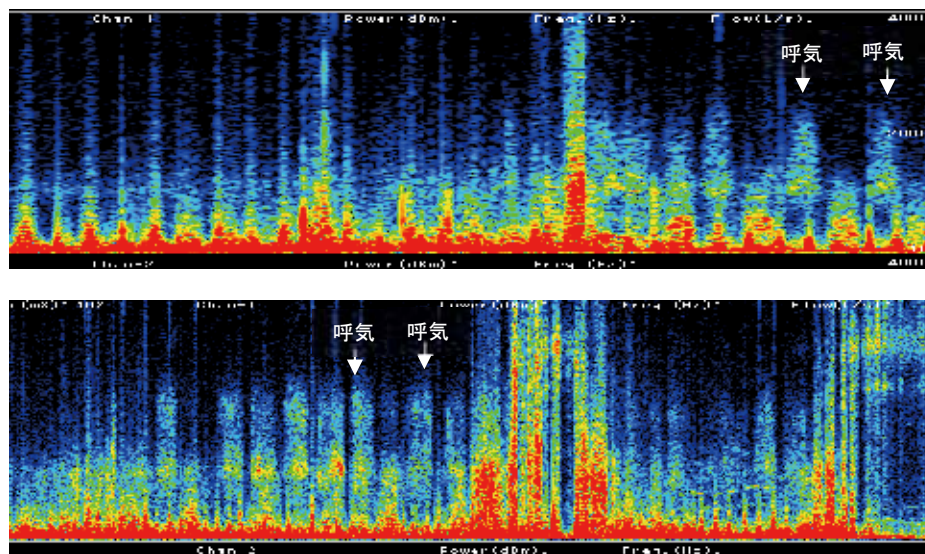
全体の結果では、アレルギー歴がある対象はアレルギー歴がない対象と比較し、肺音の全パワーと最高周波数の高値であったことから、アレルギー歴がある対象は早期から肺音全体が大きく高音領域が優れていることになる。しかしながら、SUM、F₉₉ともに呼吸の大きさ(流速度、L/sec)の影響を受けやすいため、今回は参考値として考えるべきと思われた。

測定時に感染症のない群でアレルギー歴が有る対象はアレルギー歴が無い対象と比較し、初回での RPF₅₀ が高値であったことは興味深く、これまでの報告のように、非アトピー体質の児と比較してアトピー体質の児においては、早期から呼吸生理上の相違が認められる可能性が確認された。一方、感染症ありの群では、呼吸器疾患の入院歴がある対象は入院歴がない対象と比較し、初回での RPF₅₀ が高値であった。感染に関連した気道の反応性の機序の相違を、この 2 群の結果が示唆していると思われた。

c) 乳幼児の肺音解析の検討

肺音の測定を行った約半数に吸気時、呼気時ともに雑音が混入し解析が困難で、さらに intra-observer, inter-observer による信頼性の検討では満足のいく結果が得られなかった (図 1)。この原因として、この雑音が呼気時に強いことから、1 カ月児に特有な上気道の構造に関連する雑音の混入が推測された。これに対する対応策を、現在、検討中である。

図1、1カ月児2例の肺音スペクトログラム



(2) β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析

初回に β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析を行った症例において、5~6 歳時での喘息の発症と初回の β_2 刺激薬吸入前後での肺音検査の結果を検討し、喘息群、非喘息群の cut-off 値を求めた。すなわち、79名の3カ月~24カ月の健康な小児において β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析を行い、最終的に3年間フォローできた68例の小児が対象となった。対象の児のアンケート結果と肺音パラメータの関連を示す(表5)。喘息の発症は8名(12%)であった。

表5、喘息発症因子と肺音パラメータの関連

	A_3/A_x	B_4/A_x	RPF ₅₀	RPF ₇₅
Q2 喘鳴	0.361	0.384	0.234	0.566
Q3 感冒時喘鳴	0.381	0.141	0.228	0.736
Q5 喘息発作	0.431	0.655	0.091	0.039
Q7 喘息診断	0.983	0.611	0.153	0.265
Q8 RSV 感染	0.22	0.927	0.007	0.034
Q9 気道感染入院	0.697	0.888	0.28	0.665
Q10 アレルギー	0.142	0.043	0.316	0.312
Q11 アトピー	0.174	0.188	0.79	0.267
Q12 家族歴(BA)	0.147	0.456	0.102	0.03
Q12 家族歴(AD)	0.128	0.031	0.666	0.098
Q12 家族歴(AR)	0.313	0.036	0.297	0.329
Q12 家族歴(いずれか)	0.408	0.013	0.216	0.391
Q13 喫煙	0.499	0.937	0.262	0.267
Q14 ペット	0.469	0.128	0.081	0.318
Q15 交通量	-	-	-	-

Mann-Whitney U 検定

続いてアンケート結果と β_2 刺激吸入前後での変化率との関連を示す (表 6)。RPF₅₀ と「総 IgE 値>20 UA/ml+喘鳴の既往のある症例」、「総 IgE 値>30 UA/ml+喘鳴の既往のある症例」で、有意な相関性がみられた。

表 6、3 歳時のアンケート結果と β_2 刺激吸入前後での変化率

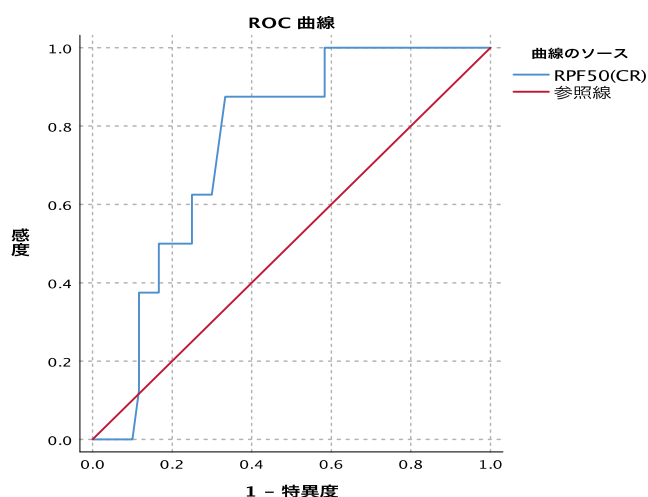
	A ₃ /A _x	B ₄ /A _x	RPF ₅₀	RPF ₇₅
医師による喘息診断	0.214	0.344	0.588	0.563
喘鳴 or 喘息診断	0.762	0.57	0.183	0.677
total IgE >0 & 医師 BA	0.246	0.453	0.324	0.762
total IgE >10 & 医師 BA	0.782	0.387	0.462	0.883
total IgE >20 & 医師 BA	0.84	0.724	0.167	0.614
total IgE >30 & 医師 BA	0.829	0.552	0.191	0.697
total IgE >0 & 喘鳴	0.47	0.439	0.134	0.104
total IgE >20 & 喘鳴	0.282	0.424	0.021	0.133
total IgE >30 & 喘鳴	0.254	0.294	0.022	0.146
total IgE >0 & 喘鳴 or 医師 BA	0.681	0.356	0.132	0.423
total IgE >10 & 喘鳴 or 医師 BA	0.357	0.061	0.209	0.422
total IgE >20 & 喘鳴 or 医師 BA	0.243	0.202	0.06	0.311
total IgE >30 & 喘鳴 or 医師 BA	0.219	0.125	0.068	0.351
初回 AD+医師 BA	0.57	0.429	0.765	0.917
初回 AD+喘鳴(2yo or 3yo)	0.1	0.068	0.078	0.222
初回 AD+医師 BA or 喘鳴	0.214	0.096	0.254	0.499
アレルギー家族歴+医師 BA	0.202	0.745	0.752	0.283
アレルギー家族歴+喘鳴(2yo or 3yo)	0.453	0.282	0.566	0.384
アレルギー家族歴+医師 BA or 喘鳴	0.656	0.227	0.515	0.91
アトピー素因+医師 BA	0.202	0.745	0.752	0.283
アトピー素因+喘鳴(2yo or 3yo)	0.453	0.282	0.566	0.384
アトピー素因+医師 BA or 喘鳴	0.656	0.227	0.515	0.91

Mann-Whitney U 検定

さらに、RPF₅₀ の変化率のデータを基に ROC 曲線を求めた (図 2)。AUC:0.753 (±0.069, p=0.021)、Cut off point: RPF₅₀ change ratio>0.125、感度: 0.929、特異度: 0.656, positive predictive value: 0.37, negative predictive value: 0.98。

重要な結果が得られたが、今回の limitation のひとつとして、経過中に喘息と診断された児の数が少ないこと (8 例/68 例) が挙げられる。今後、参加人数を増やすべく、検討を続行する予定である。

図 2、総 IgE 値>20 UA/ml+反復性喘鳴の児 vs それ以外の児における RPF₅₀ 変化率の ROC 曲線



(3) 肺音自動解析システムの新規作成

これまでのパラメータによる低年齢児の肺音解析については、再現性、信頼性について、一定の評価が得られているが、完全な自動化はなされていなかった。すなわち、最高周波数(0点)のみ、検査者が目視にて決定していたが、施設によって数値が異なる可能性もあり、この点以外にも改良が必要な点もあるため、これまでの基礎的検討を基にしたフルオートマチックの解析ソフトを新たに考案することを計画した。AI による評価に関しては、まず予算がかかること、さらに 5,000 件以上の信頼のおけるデータが年齢ごとに必要であることが問題であるが、さらに大きな問題点として、AI の評価では「このスペクトラムのパラメータはこの程度である」という解析結果に帰着するため、我々の求めている 0 点、0 レベルの確定には不向きと考えられた。そこでまずソフトで対応できないかを検討し、ソフトで難しいと判断したら、次のステップとして AI の活用を考えることとした。

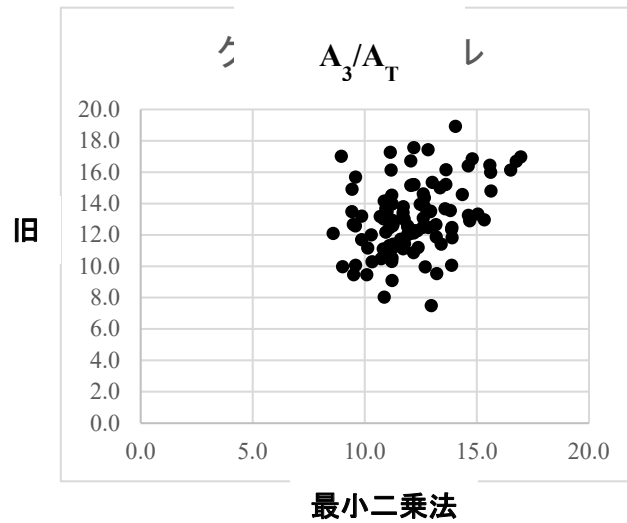
【求められる改良点】 (a) 最高周波数(0点)の自動演算によるパラメータ算出の完全自動化、(b) 明確なノイズの自動処理機能、(c) 個々のパラメータや中央値などのデータの自動表示、(d) 複数のサンプルの外れ値の除去機能

【必要な対応について】 (a) 小児の肺音スペクトラム曲線の分類を行う。(b) Y 軸での基線 (0 レベル) の補正を行う。(c) 最高周波数(スペクトラム上の 0 点)を算出する。(d) ノイズを除去するための手法を確立させる (2 チャンネル法など)

【自動化への取り組み ①】

スペクトラムの平滑化にあたり、3 次スプライン補間法を用いた最小 2 乗法によるデータの平滑化による検討を行った。0 点の算出において、旧来法と Nmin 20、15、10 との関連性を検討したが、各々、最小二乗法により肺音スペクトラムの生データが 0 点を求めるのに有効なスムーズな曲線となることがわかった。さらに、Nmin の 10、15、20 において旧来法と比較したところ、Nmin10 が最も近似する値となった。しかしながら、多数の生データを基に、旧来法との比較検討を行ったところ、パラメータによっては良い相関性は認められなかった (図 3)。

図 3、最小二乗法による β_2 刺激薬吸入前値での比較



この原因として、およそ 1/3 のデータで 0 点の数値が正しく計算できないことがわかった。本来、0 点の位置により各パラメータの算出に大きな差が生じるものであるが、最小二乗法の滑らかな曲線では X 軸に接しない (dBm の 0 レベルに到達しない) データがみられ、0 点の位置決定が困難であった。肺音が低音領域に集中するスペクトラム ($F_{99} < 800\text{Hz}$) や超高音部にまで延長するスペクトラム ($F_{99} > 2,300\text{Hz}$) であると、0 点の決定はさらに困難になる結果であった。

【自動化への取り組み ②】

安定した 0 点の求め方の再検討として、改めて小児の肺音スペクトラムの特性を検討した。

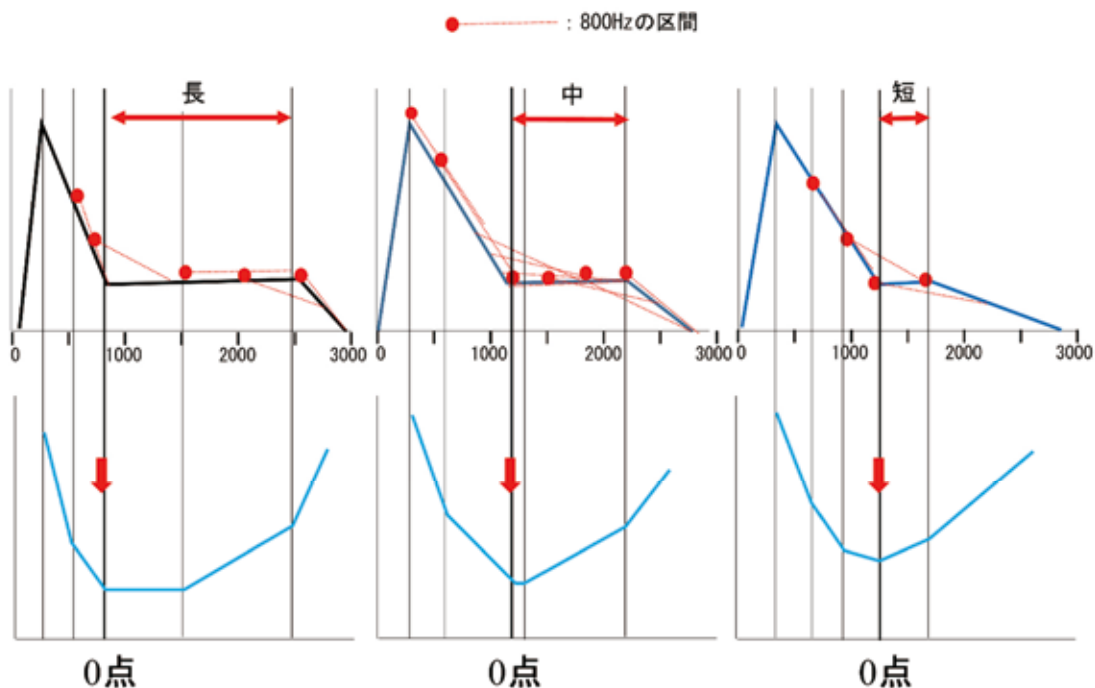
図 4、肺音スペクトラムのパターンによる分類



新・旧のデータが揃わないのはなぜか、最小二乗法のデータが安定しないのはなぜか、については、Y軸の基線(0レベル)の算定困難な症例が少なくないからで、最小二乗法ではY軸の基線に至らない症例が少なからずみられた。そこで、どのようなデータが最小二乗法で0点に至らないかを考え、まず、どのようなパターンが存在するのか、さらに0点が求められないデータの条件は何かの検討を行った(図4)。

そこで、肺音スペクトラムには従来のY軸の基線(0レベル)(我々の検討では、便宜上、-87.0 dBmを0 dBとしている)を基準に分類すると、この0レベルに沿うものが多いが、より高いもの、より低いものも存在することがわかった。さらに、従来の0レベルより高いものでは0点が求められないことがわかり、これを解消するためには、0レベルを補正する機能を持つソフトウェアが必要である。そのため、肺音スペクトラムの減衰率の変化からY軸の基線(0レベル)を求めることを考案した。最高周波数(0点)を通過すると肺音スペクトラムの形態として、傾斜が緩くなり“横ばい”になることから、800Hzを減衰の1単位として、その減衰が静止する箇所から先がバックグラウンドのノイズとし、静止点を最高周波数(0点)と考えた(図5)。

図5、スペクトラムのパターンと800Hz間の減衰の変化



さらにこの点は、近似曲線多項式(次数2)で求めることが最善であることがわかった。最小二乗法と従来の5点スムージング法との比較も行ったが、0補正(次数2)、最小二乗法の検討は、Nmin 10のほか、Nmin 20でも施行するも同様の結果であった(表7)。

表 7、新・旧の手法と安定した 0 点の求め方の検討

(β_2 刺激薬吸入前後の比較での検討)

	SUM	A_3/A_T	B_4/A_T	RPF ₇₅	RPF ₅₀	Slope
【目視】						
旧来の方法(5点法)(n=48)	0.042	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.215
【自動】						
0 補正(次数 2*), 5 点法(48)	0.049	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.216
0 補正(次数 3), 5 点法(48)	0.047	0.088	0.071	0.005	<0.001	0.220
0 補正(次数 2), 最小二乗法**(32)	0.067	0.034	0.331	0.067	<0.001	0.708
0 補正(次数 3), 最小二乗法(32)	0.047	0.601	0.926	0.056	0.002	0.708

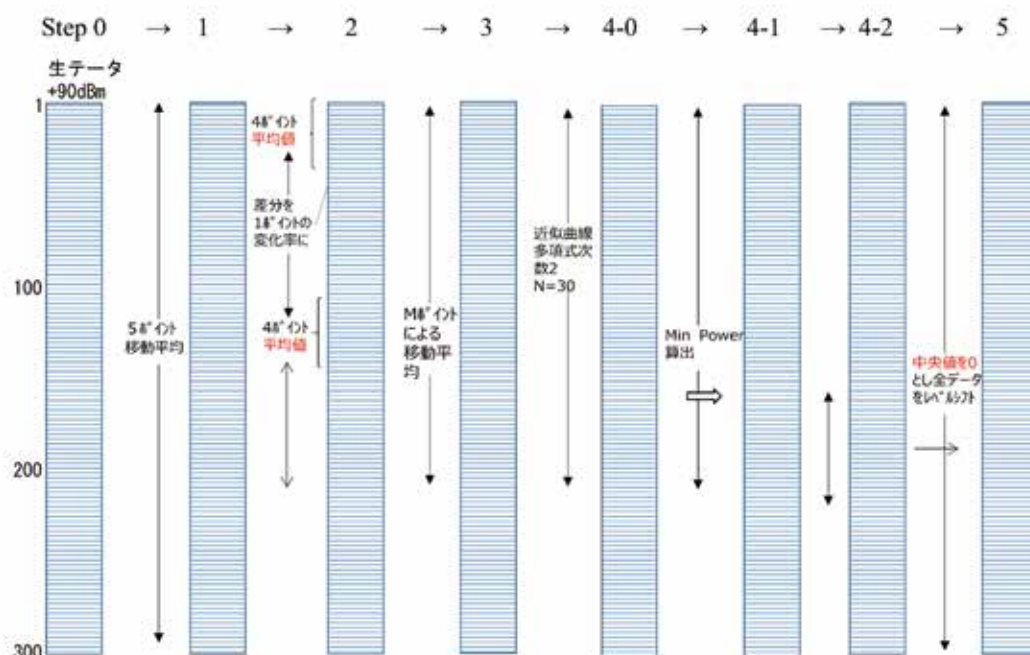
Wilcoxon test, *: 0 点決定のための近似曲線多項式の次数、 **:Nmin 10 の結果

【自動化への取り組み ③】

これらの結果から、2つの新しい手法、①減衰率を基にした 0 点(真の 0 点)の算定と、②真の基線(0 レベル)による補正を自動解析ソフトウェアに組み入れることとした(図 6)。すなわち、

- (1) これまでの方法でデータ(生データ+90dBm)をエクセルに収集する。
- (2) 1Hz から 2,200Hz まで、800Hz 間隔で順に平均値を求める。
- (3) 固有の減衰率として、これらの中央値を 720Hz からスムージング:(50 点法)を行い近似曲線(多項式次数 2)の最小値(Hz)を求める。
- (4) その周波数を最高周波数(スペクトラムの 0 点)とし、それ以上の 800Hz 間の dBm の中央値を Y 軸の真の基線(0 レベル)とする。
- (5) Y 軸の基線(0 レベル)を用いて全データの補正を行う。
- (6) 補正後、スペクトラムの新 0 点を基に解析を行う。

図 6、ソフトウェア上の展開



当初から短時間で安定した結果が得られるソフトウェアが望まれているが、初期の最小二乗法のみによる検討では約半数のデータが解析できなかった。これに対し、最終版 (Version VI) であれば 95%のデータで自動算出が可能となった。次に感度についての改善が必要であるため、ただ今、改良を加えた最新バージョンのソフトウェアによる解析結果と旧来の方法による解析結果の比較検討を行っているところである (2020年1月)。

(4) フォローアップ指導法作成の開始

肺音解析における新知見が得られたため、これまでに報告されている喘息発症の危険因子と我々の肺音研究の結果を重ねて、喘息発症因子の影響についての検討を行った。そこで、小児の喘息の診断基準を検討し、新基準をもって旧来の方法との比較検討を開始する予定である。

5 考察

本年度の結果から、肺音解析後の乳幼児の2年後、3年後の喘息に関連した情報が解析されたが、これまでの観察結果のごとく、初回での肺音解析結果が小児喘息の発症に有意義である可能性を示すことができた。さらに、喘息発症の危険因子として、乳幼児期の β_2 刺激薬吸入を用いた肺音パラメータの変化が評価されるべきことが示された (本結果は英論文として作成中)。この β_2 刺激薬吸入前後の肺音変化の検討においては、単に統計的有意差ではなく、診断精度に対してどの程度改善効果があるかという点について評価する必要があると考えられる。今回の検討では、感度 (0.929)、特異度 (0.656) がともに優れており、信頼できることがわかったが、positive predictive value が 0.37 であることは、喘息の発症率にも関連するものの、乳幼児喘息がヘテロであることの関与が大きいと考えられ、評価方法に肺音のパラメータのみでは限界があることを示している。一方、negative predictive value が 0.98 であることは、患児個人の予後を推測

し指導を行う場合、大きな意義があると思われ、我々の結果を組み入れた新しい評価基準の作成を進めている。

また、数学的な解析をもとに、物理マーカーとしての肺音スペクトラムの自動解析ソフトの作成を進めているが、喘息の多様性だけでなく、患児の年齢と呼吸生理学的な特異性を考慮する必要性から、有用なデータ、基準となるデータを見極めるところからの出発となった。目視による評価は現在も心電図や呼吸生理、画像診断上の精密な解析で用いられているが、(1)経験を積んだ検査者の直感と同様のスペクトラムのパターン認識は関数で求めるのが難しく、いくつかのパターン分類を行った上での評価が必要であること、さらに、(2)少なくない率でみられる混乱は、偶発的な外的ノイズによる影響が大きく、この対応が困難であることがわかった。今後とも、解析ソフトの改良については、具体的な目標を設定して開発を進める予定である。

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。これまでの研究をさらに推し進め、広範な対象に対する信頼のおける喘息のスクリーニング基準が確立できれば、小児喘息の2次予防、3次予防が可能である。さらに、タバコ、大気汚染、食事や腸内細菌に関する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。

乳幼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ことによる社会的な影響は計り知れないため、今後の我々の方法の普及を鑑み、検討中である肺音解析ソフトウェアの作成を急いでいる。

6 次年度に向けた課題

現在進行中の検討項目を含め、積極的な検討を押し進めて行く上で、避けられない問題や新たな課題も多く残されている。

(1)大規模アンケート調査研究で、アトピー群に比べ喘鳴の既往群の解析において有意な結果が得られなかったが、喘鳴という臨床症状の曖昧さに起因する可能性がある。

(2)喘息移行児と非喘息移行児の β_2 刺激薬吸入前後の肺音データによる気道可逆性の検討から喘息発症のハイリスク群の基準を作成するにあたり、喘息を発症した症例数が少ないため、比較検討の信頼性が低い。

(3)各々の小児における気道変化を観察するためには、健常児の全年齢での肺音解析データによる標準値の作成が必要である。

(4)喘息を診断するためには、肺音のパラメータを用いたメサコリン、ヒスタミンを用いた気道過敏性試験を確立させる必要がある。

(5)乳幼児喘息の診断においてフェノタイプ分類は重要であるが、反復する乳幼児の喘鳴の見られる患者において、第一に気道感染型、アトピー型の呼吸生理学的な相違を明確にする必要がある。

一方、ただ今、取り組んでいる肺音解析の専用ソフトのブラッシュアップは急務であるが、次年度は共有できる肺音解析ソフトを活用した検討を考え、施行可能な施設を増やした上で、肺音パラメータを用いた新しい喘息のスクリーニング基準によるフォローアップ指導法の検討を開始する。総合信頼システムの国際基準にも示されているように、予測と予防の個別化保健のための医療において、新しい手順を導入する場合、遂行と分析を繰り返し行うことが必須であるため、まずは第一歩を踏むことを始めたい。

7 期待される成果及び活用の方向性

今後、期待される成果として、

- (1) 喘息に移行した児と正常児の初回に収集した肺音の比較検討から、喘息発症のハイリスク群の基準を考案する。
- (2) 非喘息移行児と喘息移行児の気管支拡張薬の吸入前後の肺音データによる気道可逆性の比較検討から、喘息発症のハイリスク群の基準を作成し、新しい喘息のフォローアップ指導法の検討を開始する。
- (3) 全年齢での健常児に対して肺音解析を施行し、各肺音パラメータの年齢別の標準値や経年的呼吸音の変化の検討を行う。
- (4) より簡便に扱える小児の肺音解析の専用ソフトを完成させる。
- (5) 新生児、重症心身障害者、老人を対象とした肺音解析による肺機能検査法、気道過敏性試験を考案する。

乳幼児喘息の診断においてフェノタイプ分類は重要であることは周知のごとくであるが、現在のところ、反復する喘鳴の見られる乳幼児における気道感染型、アトピー型の分類も困難である。これまでの我々のデータでは、RS ウイルス感染症患者や気道疾患による入院歴のある患者におけるデータが少数であるため明らかにできなかったものの、気道感染型とアトピー型では肺音スペクトラムの形状が、乳幼児期から既に相違がみられる可能性が推測されている。喘鳴性疾患のフェノタイプ分類こそ、喘息の診断のみならず、最適な治療の選択や極長期の予後推測に重要と思われるため、今後とも検討を続けたい。

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、新しい喘息のスクリーニング基準によるフォローアップ指導法の検討は、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。今後、考えられる展望として、これまでの研究をさらに推し進め、これまでの喘息発症因子に肺音解析結果を加えることで、広範な対象に対する信頼のおける喘息のスクリーニング基準が確立できれば、小児喘息の2次予防、3次予防が可能である。家庭内の喫煙や大気汚染、ペットの存在と喘息発症の関連性の観察研究、COPDの発症と乳幼児期の喘息のフェノタイプの関連性の観察研究だけでなく、食事や腸内細菌に関する環境調整の技術評価などの大規模な介入研究等においても、その効果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。この度の研究結果から、乳幼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可能性があるため、社会的な影響は計り知れない。

【学会発表・論文】

[学会報告]

- (1) 今村 友彦, 煙石 真弓, 田端 秀之, 他. 長期管理中の小児気管支喘息患者における β_2 刺激薬吸入前後の肺音変化、日本小児呼吸器学会雑誌、30 : 91 ; 2019.
- (2) 石津 博子, 塩谷 裕美, 只木 弘美, 他. 小児気管支喘息の病態・疫学・診断 喘息発症リスクを有する乳幼児の急性呼吸器感染症罹患時の肺音解析、アレルギー 68 : 515 ; 2019.

[論文]

- (1) 望月 博之、乳幼児喘鳴性疾患のABC、日本小児科学会雑誌 2019; **123** : 538-547.
- (2) Matsuda S, Tabata H, Enseki M, et al. The Evaluation of Changes in the Breath Sound Spectrum with Bronchoconstriction and Bronchodilatation in Asthmatic Children. *Tokai J Exp Clin Med.* 2019; **44**: 94-100.
- (3) Murayama Y, Shioya H, Tadaki H, et al. Objective evaluation of wheezing in normal infants. *Pediatr Int.* 2019; **61**: 956-961.
- (4) Shioya H, Tadaki H, Yamazaki F, et al. Characteristics of breath sound in infants with risk factors for asthma development. *Allergol Int.* 2019; **68**: 90-95.
- (5) Enseki M, Nukaga M, Tadaki H, et al. A breath sound analysis in children with cough variant asthma. *Allergol Int.* 2019; **68**: 33-38.
- (6) Ishizu H, Shioya H, Tadaki H, et al. Characteristics of breath sounds during acute respiratory infection in infants with risk factors related to asthma development. (Submitted)
- (7) Imamura T, Enseki M, Furuya H, et al. Changes in breath sound spectrum with bronchodilator inhalation in asthmatic children with long-term management. (Submitted)
- (8) 香川貴宣、今村友彦、煙石真弓、他、小児の気管支喘息患者における気流量の肺音解析に与える影響 (投稿中)
- (9) 落合成紀、今村友彦、エンフバートル ゲレルツェツェグ、他、小児における高音領域の呼気性雑音の解析 (投稿中)