

## (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方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方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、小児喘息が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ことから、小児喘息の発症予防・難治化阻止のため、これまで以上に早期診断、早期介入が重要と考えられる。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。

これまでに我々は、喘息の主たる病態である気管支の可逆的な狭窄の存在を客観的に評価する手段を検討してきた。特に、気管支の狭窄による喘鳴を含む肺音（呼吸音）の変化に注目し、平成 21～平成 30 年度の環境再生保全機構委託研究により、低年齢児に使用可能な肺音解析法を検討してきた。現在までに、乳幼児の肺音解析による肺機能検査法を確立させ、さらに気道過敏性（気道可逆性）の評価法の研究により、一定の成果を得ている。

本年度は肺音解析ソフトウェアの自動化を計画、新しい手法を確立させ、それを応用したソフトウェアを作成し、各施設で使用可能となった。さらに、我々の解析法を用いて行われている長期的、前方視的検討により、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ができ、この客観的な指標を加えた乳幼児における喘息のハイリスク群の基準を確立させた。これを用いて有意義な早期介入法・フォローアップ指導法を作成、検討を開始している。

この乳幼児期の肺音解析による早期介入法・フォローアップ指導法の有用性が確認されれば、小児喘息の二次予防、三次予防に応用できる。さらに喘鳴の発症する前の乳幼児の肺音解析により、一次予防も可能と考えられる。新生児や高齢者、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である。

#### 1 研究従事者（○印は研究代表者）

- 望月 博之（東海大学医学部総合診療系小児科学教授）
- 吉原 重美（獨協医科大学小児科教授）
- 宮本 学（獨協医科大学小児科）
- 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（東海大学医学部附属八王子病院小児科講師）
- 田端 秀之（東海大学医学部総合診療系小児科学講師）
- 煙石 真弓（東海大学医学部総合診療系小児科学講師）
- 今村 友彦（東海大学医学部総合診療系小児科学助教）

## 2 令和2年度の研究目的

これまで、小児喘息の発症予防を期待し、気道の抗炎症薬として吸入ステロイド薬やロイコトリエン受容体拮抗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。一方、抗RSV抗体であるパリビズマブは、約半数の乳幼児の喘息発症を阻止できたとの報告がある。乳幼児の反復性喘鳴/喘息にはフェノタイプが存在し、その発症原因も病態、治療法、予後も異なることが考えられるが、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ものの、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。期待される肺音解析は、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。

一方、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、三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 $\beta_2$ 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**小児喘息のハイリスク群の基準**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、これらの検討は重要と考えられた。

## 3 令和2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3歳時のアンケート結果の論文の作成、投稿

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。2020年8月現在、全体での回収率は68.4%(268名/392名、男136名、女132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。さらに、この268名の全データを、後述の新技术を用いて改めて解析し直し、結果の考察を行った。

#### b) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析の論文の作成、投稿

初回時、 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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 値を求めた。このデータを解析し、結果を英論文に作成、投稿する。

## (2) 肺音自動解析システム作成（継続）

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、最高周波数の 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、他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。

そこで、0 点の決定に係る因子の確認を再度行ったところ、肺音スペクトラムにおける基線（以下、0 レベル）の決定が優先することであることが確認された。この考えをもとに、セミオートマチックの解析ソフトウェアを作成することを計画した。

## (3) 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、喘息発症のハイリスク群の基準を作成し、これに基づく早期介入法・フォローアップ指導法についての検討を行う。研究計画書等を作成し、東海大学医学部の IRB に提出、承諾が得られたのち、各施設で検討を開始する。

## (4) その他の検討について

### a) 乳児の肺音解析に関する検討の続行

東海大学小児科に 1 カ月検診にて来院した乳児に対し、これまでの手法により肺音測定を行い、再現性の検討と肺音スペクトラムの検討を計画した。

### 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の論文投稿

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、検査時の 1 週間以内に風邪をひいていた対象に注目し、「急性気道疾患に罹患した群」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、論文を作成し投稿する。

### c) 喘息コントロール時の肺音パラメータの変化の論文投稿

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 $\beta_2$ 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、論文を作成、投稿する。

### d) 肺音パラメータと吸気流量に関する検討の論文投稿

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、論文を作成、投稿する。

#### e) 呼気時の呼吸性雑音の解析の論文投稿

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 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。論文作成し、投稿する。

## 4 令和2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1)。対象者は392名、回答者は268名(68.4%)であった。前回の報告で、1週間以内に急性気道感染症 (acute respiratory infection, ARI) の罹患歴のある児では、肺音パラメータに相違がみられることから、ARI(+)群とARI(-)群に分ける必要があり、さらに、ARIの罹患者に年齢的な相違がみられることから (Ishizu H, et al. 2020)、2つの年齢群 (4-12 months, 13-24 months) による層別解析を行った。

表1, 急性気道感染症の有無と対象者のプロフィール

	ARI negative*	ARI positive	p-value
<b>【Age of first visit: 3-12 months】 n=175</b>			
Number of Subjects	142	33	-
Age (Months)	36 (36, 38)**	36 (36, 37)	0.993
First visit (Months)	7 (7, 8)	7 (7, 8)	0.276
Sex (Male/Female)	72 / 70	22 / 11	0.099
Height (cm)	93.0 (90.0, 96.0)	93.5 (89.3, 97.0)	0.603
Weight (kg)	14.0 (13.0, 15.0)	13.0 (12.0, 14.0)	0.170
<b>【Age of first visit: 13-24 months】 n=93</b>			
Number of Subjects	45	48	-
Age (Months)	36 (36, 36)	36 (36, 36)	0.264
First visit (Months)	18 (18, 18)	18 (18, 19)	0.217
Sex (Male/Female)	20 / 25	22 / 26	0.894
Height (cm)	91.3 (88.8, 93.5)	92.0 (89.9, 94.2)	0.463
Weight (kg)	13.7 (12.6, 15.0)	13.5 (12.4, 14.9)	0.823

\*: from the DIAL study (Ref.15), \*\*: Median (first quartile, third quartile), p value; Mann-Whitney U test.

次に、各年齢層におけるARIの有無と各設問の回答(有り、無し)についての解析を行った(表2)。

表 2. 急性気道感染症の有無と年齢による層別の解析

	ARI (+)		ARI (-)	
	Question (+)	Question (-)	Question (+)	Question (-)
<b>【3-12 months of age】</b>				
History of wheezing, n (%)	3 (9.1)	30 (90.9)	14 (9.9)	128 (90.1)
Asthma/asthmatic bronchitis, n (%)	4 (12.2)	29 (87.8)	20 (11.4)	122 (88.6)
Allergy, n (%)	6 (18.2)	27 (81.8)	26 (18.3)	116 (81.7)
Atopic dermatitis, n (%)	5 (15.2)	28 (84.8)	16 (11.3)	126 (88.7)
History of RSV infection, n (%)	4 (12.2)	29 (87.8)	26 (18.3)	116 (81.7)
Hospitalization, n (%)	4 (12.2)	29 (87.8)	9 (6.3)	133 (93.7)
Family history of allergy, n (%)	25 (75.8)	8 (24.2)	116 (81.7)	26 (18.3)
Wheezing group,* n (%)	8 (24.2)	25 (75.8)	40 (28.2)	102 (71.8)
Atopy group, **n (%)	12 (36.4)	21 (63.6)	42 (29.6)	100 (70.4)
<b>【13-24 months of age】</b>				
History of wheezing, n (%)	11 (22.9)	37 (77.1)	3 (6.7)	42 (93.3)
Asthma/asthmatic bronchitis, n (%)	8 (16.7)	40 (83.3)	3 (6.7)	42 (93.3)
Allergy, n (%)	6 (12.5)	42 (87.5)	4 (8.9)	41 (91.1)
Atopic dermatitis, n (%)	9 (18.8)	39 (81.2)	3 (6.7)	42 (93.3)
History of RSV infection, n (%)	8 (16.7)	40 (83.3)	3 (6.7)	42 (93.3)
Hospitalization, n (%)	5 (10.4)	43 (89.6)	1 (2.2)	44 (97.8)
Family history of allergy, n (%)	35 (72.9)	15 (27.1)	11 (24.4)	34 (65.6)
Wheezing group,* n (%)	28 (58.3)	20 (41.7)	11 (24.4)	34 (65.6)
Atopy group, **n (%)	11 (22.9)	37 (77.1)	4 (8.9)	41 (91.1)

\*; Positive response to Question 2, 3 or 5, \*\*; Positive response to Question 10 or 11.

以下に有意差の認められた主な解析結果を示す(表3)。ARIの有無と各設問の(有り、無し)の2群に分けて検討を加えた。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。

低年齢の群では、アトピーの有る児は気道感染により、肺音パラメータの値が減少すること、すなわち、高音領域が大となること、一方、高年齢の群では、喘鳴の有る児は気道感染により、肺音パラメータの値が増大すること、すなわち、中音領域が大となることがわかった。

表 3. 急性気道感染症の有無と年齢による層別のアンケート結果

		ARI (+)			ARI (-)		
		Question (+)	Question (-)	P-value	Question (+)	Question (-)	P-value
<b>【3-12 months of age】</b>							
Asthma/	A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	12.1 (11.4,12.7)*	14.6 (12.5,15.8)	0.071	12.8 (11.2,14.6)	14.8 (12.6,16.8)	0.064
Asthmatic	B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	7.5 (6.9, 7.9)	8.6 (7.9, 10.0)	<b>0.046</b>	7.9 (7.4, 9.5)	9.5 (7.4, 10.6)	0.138
bronchitis	RPF <sub>75</sub>	7.3 (6.4, 8.0)	8.1 (5.8, 10.1)	0.476	7.4 (5.4, 8.5)	7.6 (6.2, 9.1)	0.315
	RPF <sub>50</sub>	7.2 (6.3, 7.6)	6.6 (5.6, 8.5)	0.977	6.5 (5.5, 7.8)	6.6 (5.6, 8.1)	0.563
Atopic	A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	12.4 (10.6,12.5)	14.7 (12.6,16.0)	<b>0.026</b>	14.2 (12.1,15.3)	14.4(12.6,16.8)	0.516
Dermatitis	B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	7.2 (6.1, 7.5)	8.6 (7.9, 10.1)	<b>0.007</b>	8.8 (7.2, 10.0)	9.3 (7.5, 10.6)	0.333
	RPF <sub>75</sub>	5.5 (5.3, 6.8)	8.2 (6.5, 10.4)	0.159	7.7 (6.2, 10.7)	7.5 (6.1, 9.0)	0.297
	RPF <sub>50</sub>	6.9 (6.4, 7.9)	6.9 (5.6, 8.5)	0.938	7.4 (6.3, 8.9)	6.5 (5.5, 7.9)	0.112
Atopy	A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	12.4 (11.6,13.6)	15.1 (13.2,16.4)	<b>0.020</b>	14.0 (12.0,15.5)	14.5 (12.6,16.9)	0.309
Group	B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	7.8 (7.1, 8.4)	8.9 (8.5, 10.0)	<b>0.018</b>	8.8 (7.4, 10.1)	9.5 (7.6, 10.7)	0.184
	RPF <sub>75</sub>	6.4 (5.4, 7.6)§	8.5 (7.2, 10.9)#	<b>0.020</b>	7.7 (6.3, 9.5)	7.5 (6.1, 8.9)	0.194
	RPF <sub>50</sub>	6.6 (5.9, 7.1)	7.2 (5.3, 8.6)	0.367	7.1 (6.1, 8.6)	6.4 (5.3, 7.8)	0.059
<b>【13-24 months of age】</b>							
History of	A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	14.9 (13.9,17.6)	12.8 (10.9,13.9)	<b>0.009</b>	14.4 (12.2,16.1)	14.1 (12.2,16.2)	1.000
Wheezing	B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	10.3 (8.8, 11.8)	8.1 (7.1, 9.0)	<b>0.006</b>	9.0 (8.2, 9.8)	9.1 (6.9, 10.5)	0.956
	RPF <sub>75</sub>	8.9 (6.0, 9.5)	7.7 (6.2, 9.6)	0.813	7.9 (5.9, 11.0)	7.7 (6.4, 8.9)	0.926
	RPF <sub>50</sub>	6.6 (5.0, 7.5)	6.8 (5.4, 8.9)	0.391	6.1 (5.6, 8.6)	6.2 (5.1, 9.0)	0.780

Atopy group: infants with positive responses for atopy-related items (Question 10 or 11). \*: Median (first quartile, third quartile), Bold letters represent values with a significant difference (p<0.05). §: p=0.035, compared with the group of Question (+) and ARI (-). #: p=0.038, compared with the group of Question (-) and ARI (-).

気道感染症は肺音を検討した対象にとって、ナチュラルな負荷試験を行った感がある。1歳前からアトピーのある児では、気道感染症により肺音スペクトラムの高音領域が優位になることは、その時、気道狭窄が生じている可能性がある。これは、その後の気道過敏性に移行する病態とも考えられた。

一方、1歳以降の喘鳴の既往のある児にとって、気道感染症は、肺音スペクトラムの中音領域が優位になることから、アトピーの児とは異なる病態で気道狭窄が生じる可能性が考えられた。測定時に感染症のない群では認められなかったが、このような2つの結果は、乳幼児喘息のフェノタイプの存在を示すものであり、乳幼児喘息のフェノタイプにおける気道収縮のメカニズムの

相違を示すものと思われる。推測ではあるが、1歳前から、アトピーのある児では、気道感染症により末梢気道の狭窄が生じ、高音領域の雑音が肺音スペクトラムに加わり、1歳以降の喘鳴の既往のある児では、気道感染症により中枢～末梢気道の狭窄が生じ、明確な中音領域の雑音が肺音スペクトラムに加わることが考えられた。なお、1歳以降でアトピーのある児の特性がみられないのは、1群の症例数が少ないこと（表2）に関連すると考えた。

この結果は、乳幼児におけるアトピー型喘息と感染型喘息の相違、さらには Martinez らが示す IgE 依存性喘鳴/喘息と非アトピー型喘息の分類につながる可能性が考えられる。乳幼児早期にこの2群の分類がなされれば、その後の介入に大きなプラスとなるため、今後とも、注目する予定である。

#### b) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析の論文の作成、投稿

これまでに行った  $\beta_2$  刺激薬吸入前後での肺音解析を総括した。初回に  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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4）。喘息の発症は8名（12%）であった。

表4、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 <sub>50</sub>	RPF <sub>75</sub>
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  $\beta_2$  刺激吸入前後での変化率との関連を示す (表 5)。RPF<sub>50</sub> 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 5、3 歳時のアンケート結果と  $\beta_2$  刺激吸入前後での変化率

	A <sub>3</sub> /A <sub>x</sub>	B <sub>4</sub> /A <sub>x</sub>	RPF <sub>50</sub>	RPF <sub>75</sub>
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

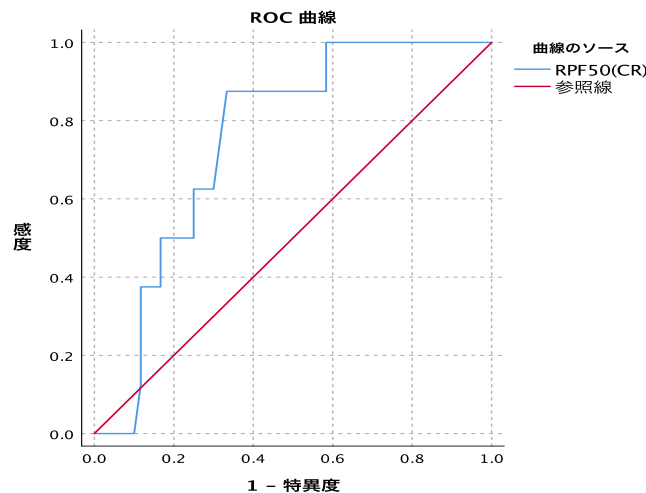
Mann-Whitney U 検定

さらに、RPF<sub>50</sub> の変化率のデータを基に ROC 曲線を求めた (図 9)。AUC:0.753 (±0.069, p=0.021)、Cut off point: RPF<sub>50</sub> change ratio>0.125、感度: 0.929、特異度: 0.656 であった。旧来の方法として、IgE>20 と 3 歳時点での反復性喘鳴(喘息)発症のみで t 検定を行うと、P=.962 で有意差は出ず、IgE>20 の児 (n=25) に限定して  $\Delta$ RPF<sub>50</sub>≥0.125 と  $\Delta$ RPF<sub>50</sub><0.125 で反復性喘鳴(喘息)発症を比較すると、t 検定にて P=.011 と有意差がみられ、この度の基準の優位性が確認されている。



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。また、すでにこれまでの論文では年齢による層別解析を行っているが<sup>4)</sup>、より正確な解析のため、今後とも検討を続ける予定である。

図 1、総 IgE 値>20 UA/ml+反復性喘鳴の児 vs それ以外の児における RPF<sub>50</sub> 変化率の ROC 曲線



## (2) 肺音自動解析システム作成（継続）

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、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。

### 【新しく改良すべき点】

- (1) Y軸での基線（0レベル）補正のセミオートマチック化
- (2) 複数の肺音スペクトラムの同時演算機能
- (3) 肺音スペクトラムの外れ値（ノイズ等）の除去機能
- (4) 機械学習機能によるパラメータ算出の完全自動化

### 【必要な対応について】

- (1) ノイズ除去のための手法を確立させる（補充法など）。
- (2) オートマチックな解析法を確立させる。

### 【自動化への取り組み（1）：Y軸での基線（0レベル）補正のセミオートマチック化】

(1) これまで、0点の決定についての最小二乗法を用いた検討等を繰り返してきたが、期待される結果が得られなかったため、改めて、その原因について議論を繰り返した。そこで、**0点**の決定に係る因子の確認を再度行ったところ、**0レベル**の決定が優先することであることが確認された。この考えをもとに、セミオートマチックの解析ソフトウェアを作成することを計画した。

これまでのソフトウェアでは、当院の肺音測定室のバックグラウンドのノイズを基にして、自

動的に-90 dBmを0 dBと規定していたが（便宜上の基線）、実際は個々の肺音スペクトラムに真の基線と言うべきものがあり、わずかながらの誤差が生じていた（図2）。おそらく、検査者のマイクの圧力や被検査者の皮膚・軟部組織の影響が考えられる。そのため今回、新しくソフトウェアを作成するにあたり、この基線を修正するところから開始した（図3）。

図2、便宜上の基線と真の基線の相違

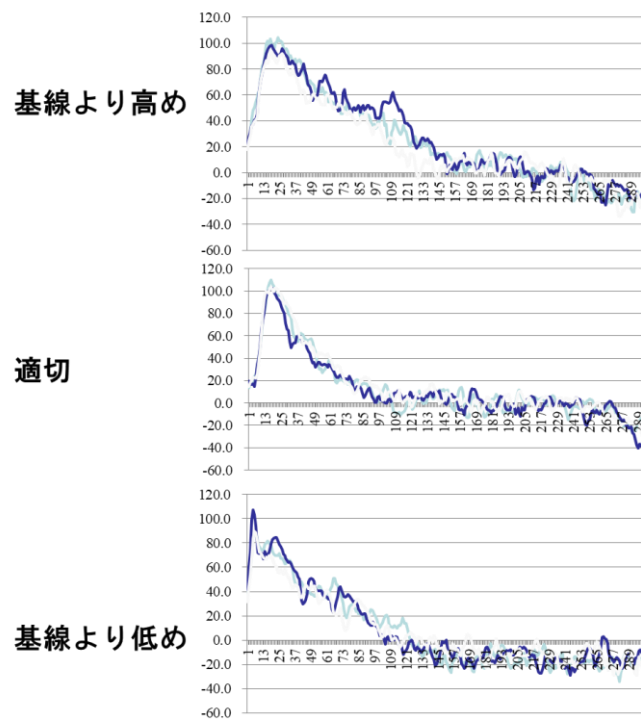
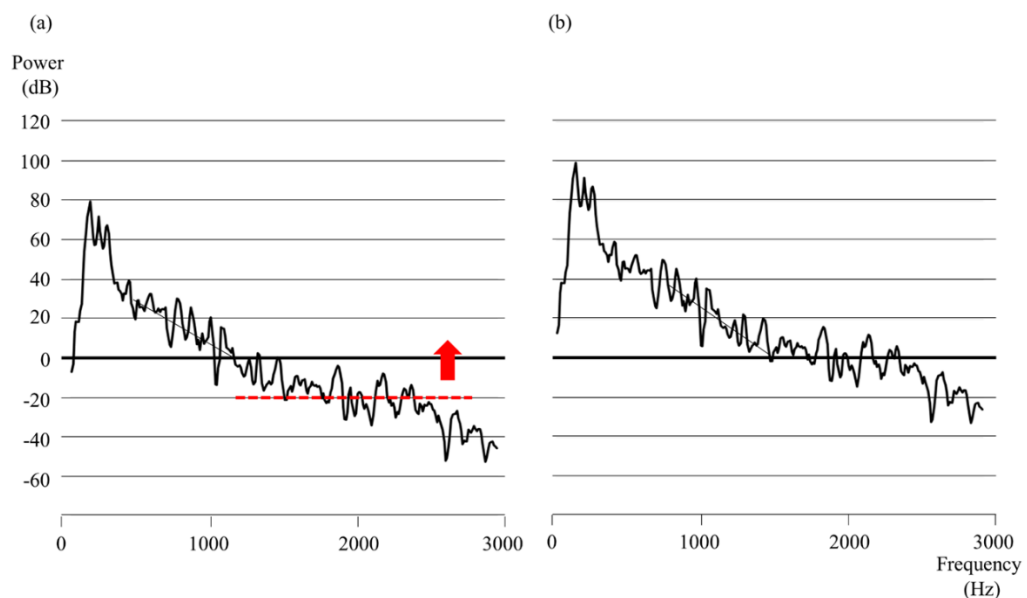


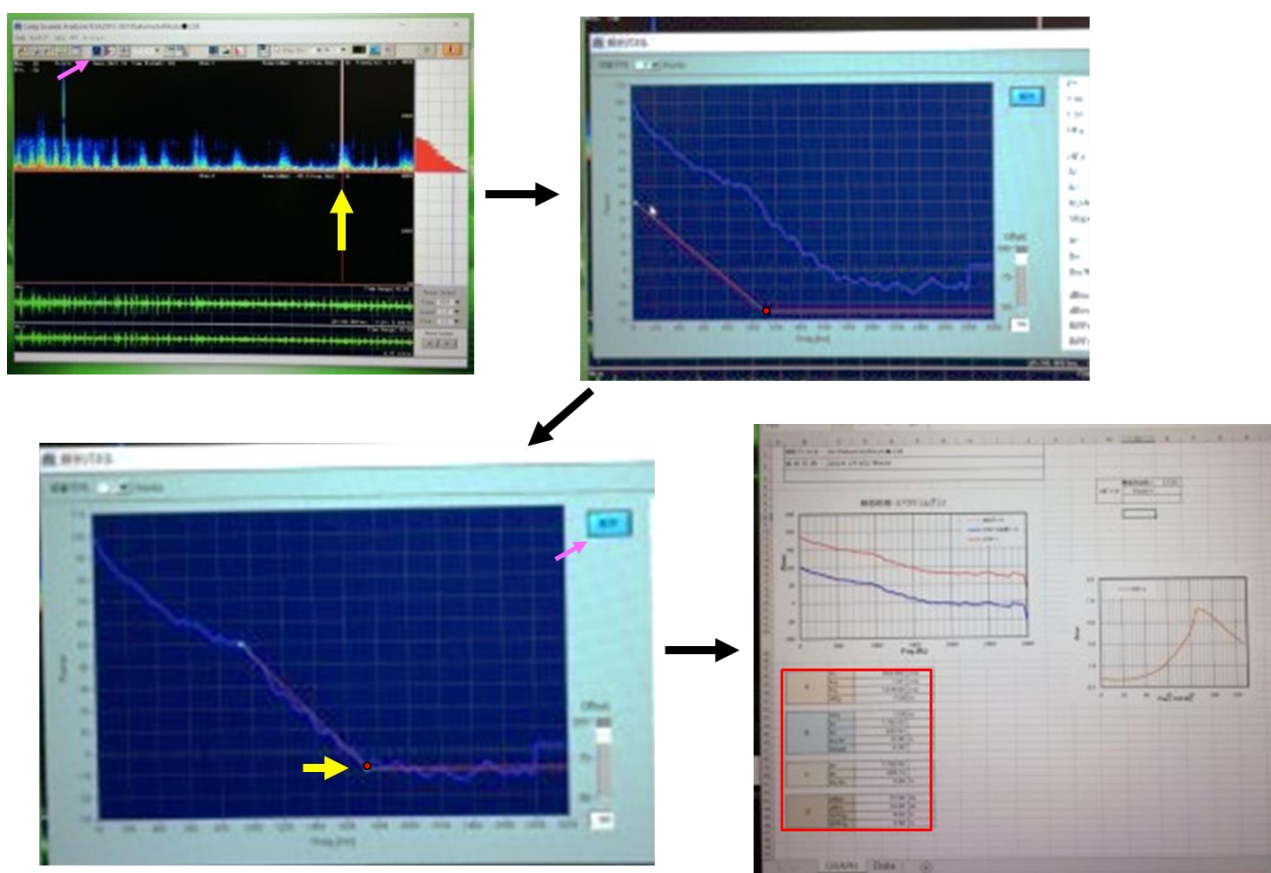
図3、基線の修正



基線を本来のバックグラウンドノイズのパワー(dB)に合わせることで、0点周辺の高音領域の肺音スペクトラムが正確に描出できるようになり、検査者間での肺音スペクトラム値の相違が著しく減少し、安定したデータを得ることができるようになった (Koike H, et al. *Tokai J Exp Clin Med.* 2020)。

この方法を軸として、セミオートマチックの解析ソフトウェアを作成した (LSA/ANA2020, Kenz Medico 社) (図4)。0レベルの補正が容易であり、肺音パラメータの計算も自動でできるため、多数のデータを扱うのに有利である。

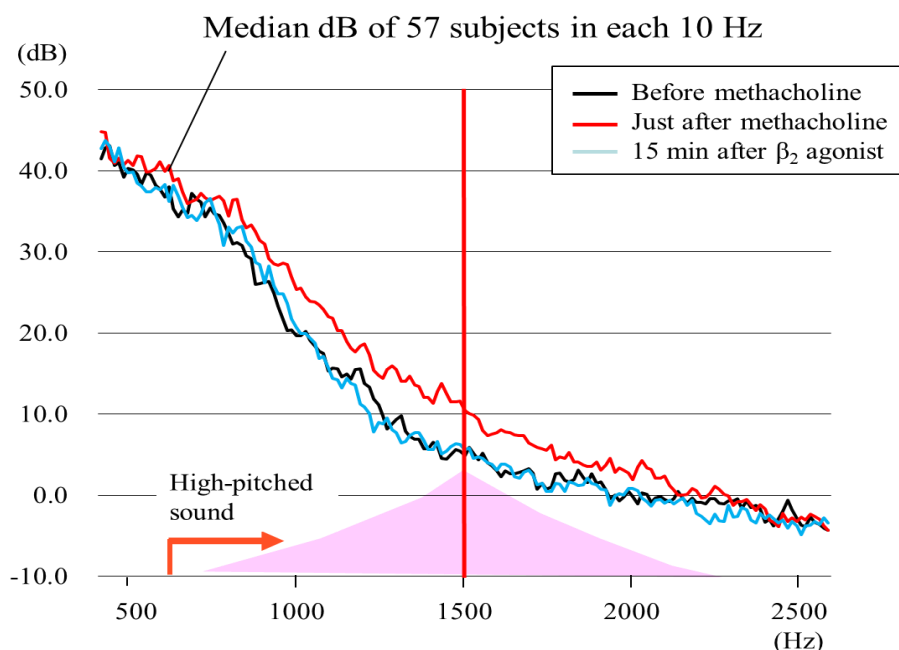
図4、新しい解析ソフトウェア



上記の手法を用いて、3名の検査者により、0レベル、0点の位置についての整合性を確認したが、約80%の率で数値が一致した (一致しなかったデータについては特性があり、後述する)。さらに、0レベルの補正により、高音領域の対応がより正確になり、鋭敏な計測が可能になった。

このため、これまでのローデータをを用いて、メサコリン吸入試験の前、メサコリン吸入後、 $\beta_2$  刺激薬吸入5分後の3点で計測した肺音スペクトラムの中央値 (n=57) を直接、比較検討することも可能となり、メサコリン吸入による気道収縮で生じる雑音の性状 (最高点は1,500Hz 周辺) が確認された (Imamura T, et al, submitted) (図5)。

図 5、新手法によるメサコリン吸入試験中の肺音の変化



### 【自動化への取り組み (2): 複数の肺音スペクトラムの同時演算機能】

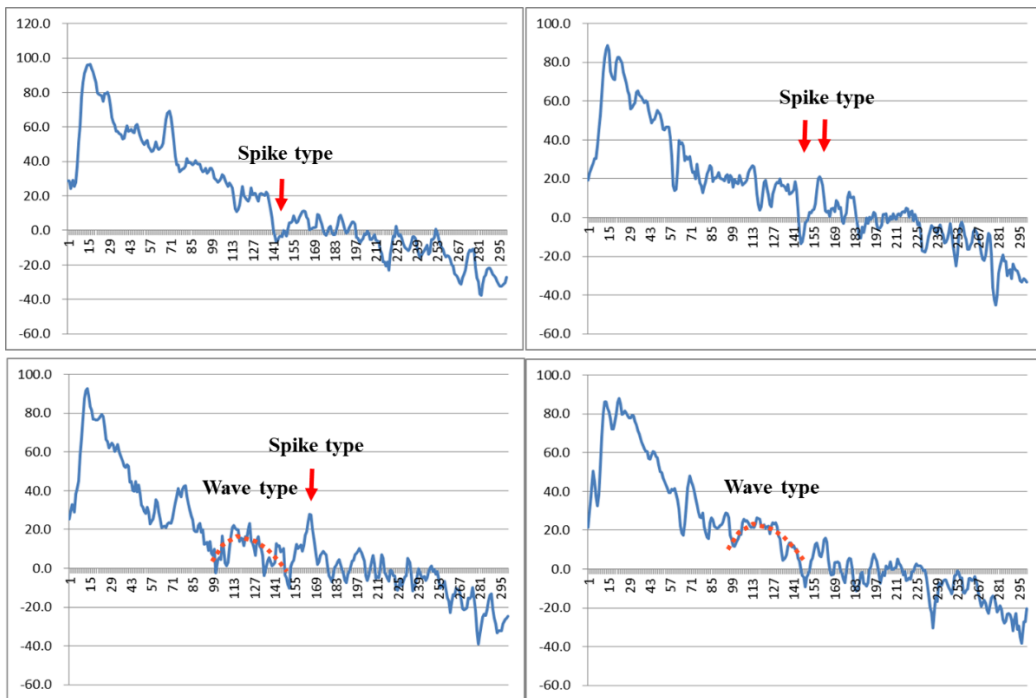
この解析ソフトウェアでは、複数の肺音スペクトラムの10Hzごと、100Hzから3,000Hzまでの全データの中央値を同時に演算し、新しい肺音スペクトラムとして作成できるため、狭い範囲での spike type のノイズ(後述)はキャンセルできるようになった。

### 【自動化への取り組み (3): 肺音スペクトラムの外れ値(ノイズ等)の除去機能】

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。20%ほどのデータで、わずかな0点の移動でパラメータが大きく異なるものや、最小二乗法で安定した数値が得られないものがあるが、この多くが「Y軸の0レベルの算定困難なデータ」であった。また、これらのデータは検査者間の不一致率が高いデータでもあった。

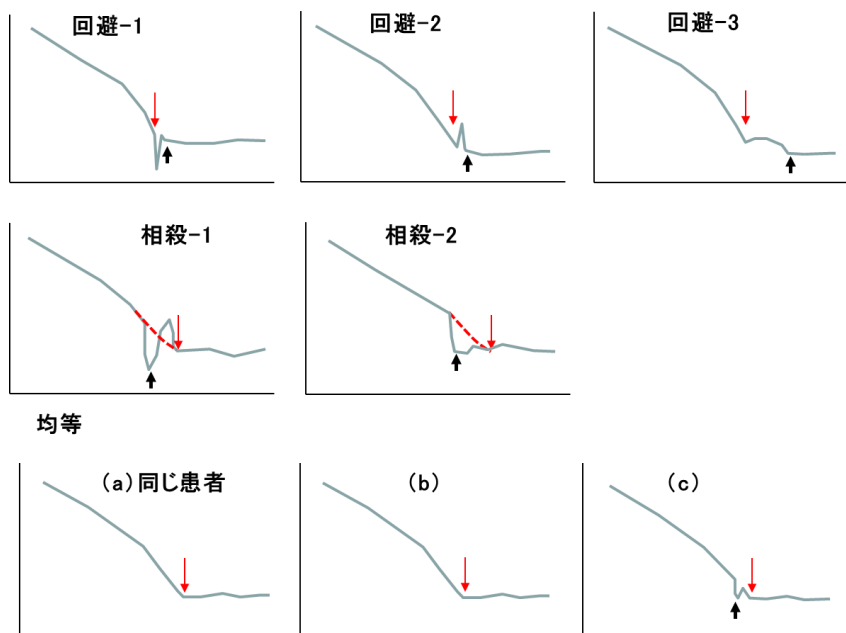
そこで、どのようなパターンが存在するのか、さらに0点、0レベルが求められないデータの条件は何かの検討を行った。主たる原因として、肺音スペクトラムの雑音の存在、特に0点周辺の雑音の影響が大きいことが確認された。これらの雑音は大きく2つに分類される(図6)。すなわち、(1) spike type: 偶発的な雑音とみられる極短時間、狭い音域のスパイキーな雑音、(2) wave type: 上気道の影響などによると思われる、やや広音域でパワーの低い雑音、である。なお、wave type の雑音については、必ずしも無意味な雑音だけとは考えられず、中には気道狭窄により出現する可能性もあり、その成因の検討は今後の課題としたい。今後、フルオートマチックのソフトを考えるに、AIを基本にしたソフト作成に発展すべきと考え、協力企業との協議を重ねている。我々の肺音解析においては、サンプル数が10の4乗以上必要な deep learning と異なり、0レベル補正、0点算出という範囲での検討のため、機械学習として10の2乗~10の3乗のサンプル数で十分であると考えられ、現在のサンプル数で可能との評価を得ているため、ただいま、検討中である。

図6、0点、0レベルが求めにくい肺音スペクトラムと雑音のタイプ



これらの肺音スペクトラムの外れ値（主に雑音と考えられる）の対応として、以下の手法を考え、実用に向けて検討を進めている（図7）。すなわち、回避（補充）、相殺、均等であるが、特に回避（補充）は欠けた部分を推定することでスペクトラムを整える技術で、spike type には効果的と考えられる。一方、Wave type への対応は、総じて困難である。但し、「正しく肺音を収集する」、「雑音のあるデータは用いない」という基本的な取り決めにより、これらの困難は回避可能と考えられる。

図7、肺音スペクトラムの外れ値の対応



### (3) 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、以下のごとくの喘息発症のハイリスク群の基準を定義した。

**【喘息ハイリスク群】**

(1) 2親等以内の喘息の家族歴 and/or 喘鳴の既往あり  
 and (2) 総IgE値 >20 IU/ml  
 and (3)  $\sphericalangle$ RPF<sub>50</sub> >12.5%

研究の方法として、(1)研究の種類・対象：介入研究/並行群間化試験、4カ月～2歳未満の児300例、(2)バイアスを最小限にするためにとられる方法：単純ランダム化試験、(3)介入方法：喘息発症のハイリスク群に対し、介入群として小児アレルギーの専門医がパンフレットを用いた個別の喘息の発症予防・重症化阻止の指導を行い、その後も定期的な指導を行う。

この早期介入における具体的なフォローアップ指導法については、小児科専門医が、環境再生保全機構作成の冊子、ならびに本院にて作成した環境調整指導表を活用することとした。これに基づく研究計画書、資料等を作成し、東海大学医学部のIRBに提出、承諾が得られた(図8、図9)。ただいま、各施設で検討を開始している。しかしながらただ今のコロナ禍のため、市町村での乳児健診が一時、停止していたこと、また、現在も通常の $\beta_2$ 刺激薬吸入が外来でできない施設もあるため、スパーサーを用いた吸入による続行を考えている。

図8、肺音解析を応用した乳幼児喘息のスクリーニングとフォローアップ指導法の研究

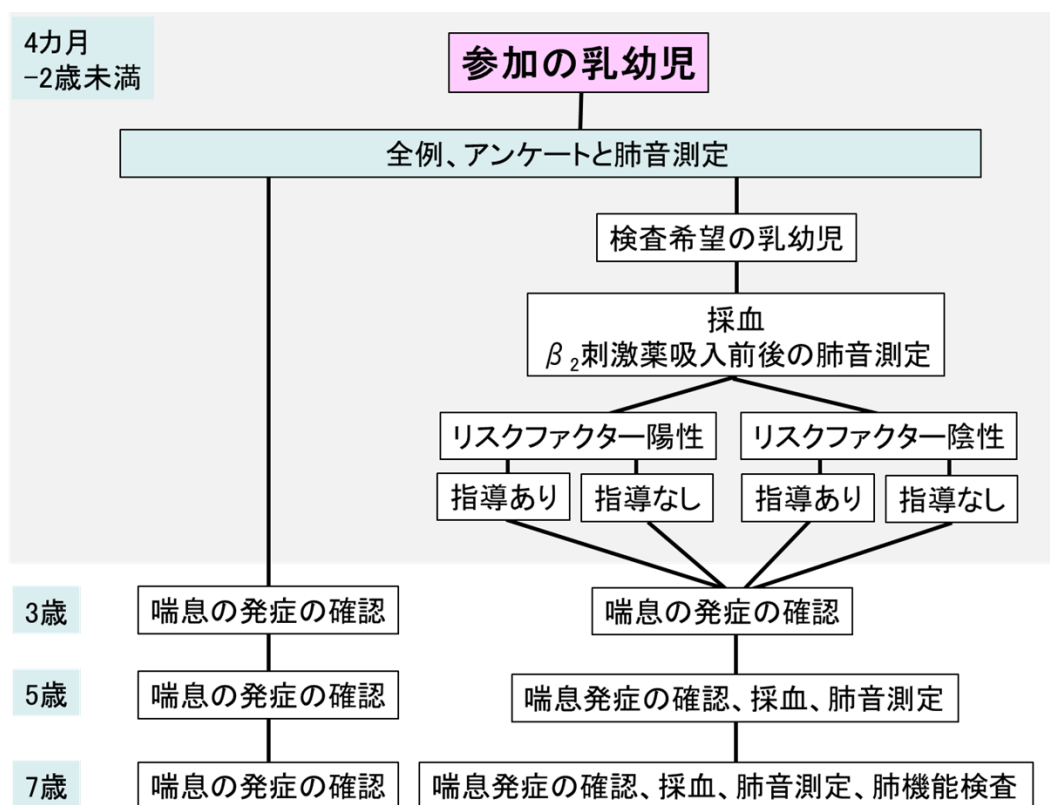




図 9、指導のための冊子（環境再生保全機構作成）

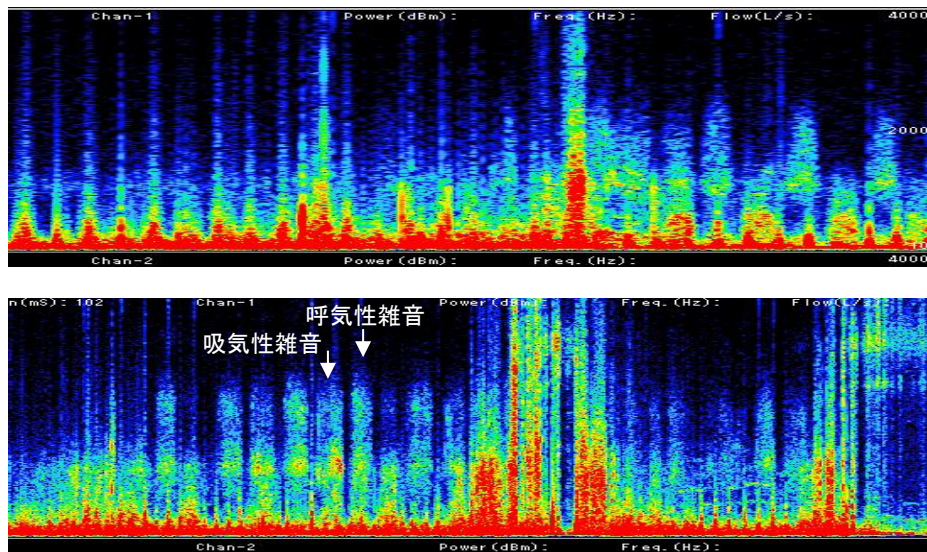


(4) その他の検討について

a) 乳児の肺音解析に関する検討の続行

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。肺音の測定を行った約半数に、上気道由来と考えられる吸気時、呼気時ともに雑音が混入し解析が困難で、intra-observer, inter-observer による信頼性の検討でも満足いく結果が得られなかった（図 10）。この原因として、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。

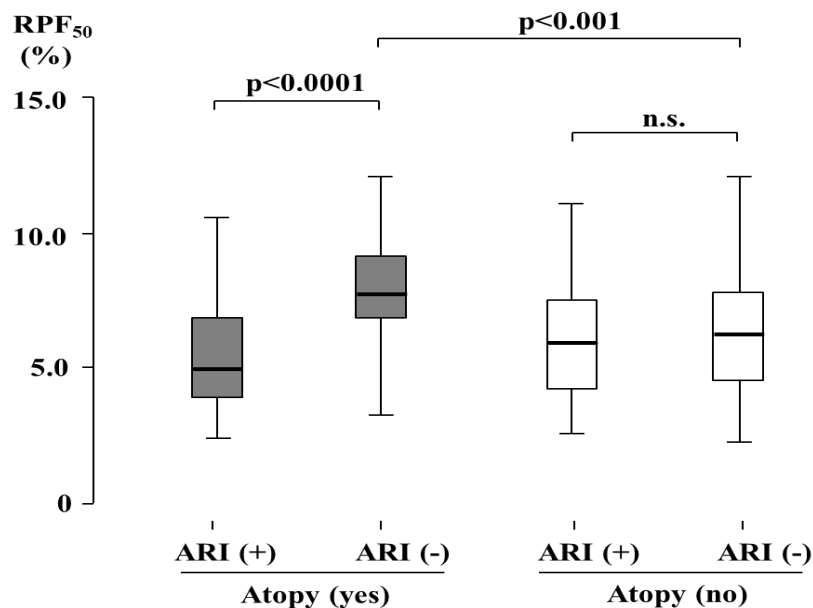
図 10、1 カ月児 2 例の肺音スペクトログラム



## 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の論文投稿

急性気道疾患があった群において、アトピー児と非アトピー児の間で肺音パラメータに相違が認められ (n=398, 図 11)、1 週間以内に急性気道疾患の既往のあるアトピー児は、高音領域が優位となっており、気道狭窄が存在する可能性が考えられた (Ishizu H, et al, *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2020)。

図 11、アトピー児の急性呼吸器感染症での肺音の特性



## c) 喘息コントロール時の肺音パラメータの変化の論文投稿

肺音解析の感度を確認するため、良好なコントロールにあり、肺機能検査が良好な小児喘息患者を対象として、 $\beta_2$  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た。肺音解析は FOT と同等の感度を持ち、小児喘息の長期管理に有用であることが分かった (Imamura T, et al, *Tokai J Exp Clin Med*, 2020)。

## d) 肺音パラメータと吸気流量に関する検討の論文投稿

小児の喘息患者において、安静時呼吸 (1.0 L/sec) において、最も良好なデータが得られることが確認された (香川貴宣、他、アレルギー、2020)。

## e) 呼気時の呼吸性雑音の解析の論文投稿

小児の呼気の気管支音の測定における 1,000Hz 周辺にピークのみられる雑音は、無声音の「フー」に近い呼吸性の雑音であることが推測されたため、肺音の測定時には注意が必要である (落合成紀、他、日本小児呼吸器学会雑誌、2020)。



## 5 考察

### 【令和元年度】

本年度の結果から、肺音解析後の乳幼児の3歳時での喘息発症に関連したデータが解析されたが、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予測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 $\beta_2$ 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。

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、小児喘息の二次予防、三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、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ことによる社会的な影響は計り知れないため、検討中である全自動の肺音解析ソフトウェアの作成を進めていく。

### 【令和2年度】

本年度は、前方視的大規模調査の総括として3歳時のアンケート結果と初回の肺音解析結果について、さらに $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析のパラメータの変化と長期フォロー後の乳幼児喘息の発症との関連についての解析を、英論文として完成させたが、いずれも乳幼児の肺音解析に大きな意義を持つものと考えられる。

肺音解析では新手法を考案し、鋭敏、且つ、安定した結果が得られるようになった。さらにこれを用いて、セミオートマチックの解析ソフトウェアを完成させた。肺音解析の最も優れた点である、簡便性、非侵襲性という特性をもって、乳幼児の肺機能を評価することが理想である。同時にAIによる自動解析の検討を進めており、信頼されるシステム完成への期待が大きい。

さらに本年度は、上述の結果を統合し、肺音解析による客観的な指標を加えた乳幼児喘息のハイリスク群の基準を定め、これを基に有意義な早期介入法を作成、新手法のソフトウェアも各施設に配置し、評価検討を開始した。しかしながら、昨年からのコロナ禍のため、我が国の小児医療全般で大きな停滞がみられている。本調査研究においても影響が及んでおり、この禍の収束をみながらの進行となっている。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ため、逆境においても施設間でのコミュニケーションを活発にし、検討を進めていく予定である。

## 6 次年度に向けた課題

ただ今のコロナ禍により、乳児健診での肺音測定や病院での吸入試験ができない状態であるが、現在進行中の項目を含め、避けられない問題や新たな課題も多く残されている。

(1) 肺音パラメータの変化率を加えた小児喘息発症のハイリスク群の基準を基にした新しい早期介入法・フォローアップ指導法の検討を、今後とも進める予定である。

(2) 新手法を取り入れた肺音パラメータ解析のセミオートマチックなソフトウェアが完成し、各施設で活用されているが、時間短縮等の更なるブラッシュアップが求められる。また、機械学習による解析技術を導入したソフトウェアの作成も進める。

(3) 乳児健診やプライマリーでの外来診察における喘息のスクリーニングとして、肺音解析を活用するために、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) 喘息を確定診断するため、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べきである。

(5) 肺音解析の結果を活用した乳幼児喘息のフェノタイプ分類について、検討していく。

(6) 我々の手法を応用し、乳幼児喘息やACOなどの鑑別が困難な呼吸器疾患、さらに、重症身障者や老人など、肺機能検査が行いにくい呼吸器疾患患者への対応も考えていきたい。

## 7 期待される成果及び活用の方向性

本年度における大きな成果として、肺音解析による客観的な指標を加えた乳幼児喘息のハイリスク群の基準を明確にできたこと、セミオートマチックの肺音解析ソフトが完成し各施設で運用できるようになったこと、さらにこれらの基準や技術を基に、早期介入法を作成し、評価検討を開始したことが挙げられる。

そこで、今後期待される成果として、以下の事項が考えられる。

(1) 2歳以下の児に対する効果的な早期介入法・フォローアップ指導法の活用により、小児喘息の発症予防・重症化阻止が期待される。また、喘息発症のハイリスク群を前提とした患者指導は、小児喘息の極長期予後の改善、さらにはCOPDの予防にも良い影響を与えられられる。

(2) より簡便に扱える安価な肺音解析システムを作成し、肺音解析を含む評価法を普及させ、小児喘息の診断を明確なものにする。現行の気道可逆性試験のほか、気管支収縮物質吸入による気道過敏性試験も検討し、より優れた喘息発症のハイリスク群の基準を考案する。

(3) この肺音解析法を、新生児、重症心身障害者、成人の慢性肺疾患、老人に対する鋭敏な肺機能検査として発展させ、公害健康被害予防事業への応用を進める。

(4) 小児の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。これを基に、乳児健診の会場や保育園、幼稚園、小学校でのサイレントな小児喘息のスクリーニング用の肺機能検査として活用する。感染症後の1週間において、肺音に明らかな変化が確認されることも、リスク因子のスクリーニングに応用する。

乳幼児喘息の診断においてフェノタイプ分類は重要と思われるが、現在のところ、乳幼児の喘鳴性疾患における気道感染型、アトピー型の分類も困難である。本年度の我々のデータから、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、乳児期から既に相違がみられる可能性が示唆された。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。今後、考えられる展望として、只今の研究を推し進め、新しいハイリスク群の基準を用いた早期介入法・フォローアップ指導法が有効であることが確認できれば、小児喘息の二次予防、三次予防が可能である。さらに、タバコや大気汚染、ペットと喘息発症の関連について、COPDの発症と乳幼児期の喘息のフェノタイプの関連についての研究だけでなく、食事や腸内細菌に関する環境調整の有用性の評価などの大規模な介入研究においても、その効果の客観的な評価が可能であることから、小児喘息の一次予防に対しても大きな意義を持つと思われる、その社会的な影響は、計り知れない。

## 【学会発表・論文】

### [学会発表]

- (1)宮本 学, 吉原 重美, 只木 弘美, 塩谷 裕美, 田端 秀之, 望月 博之, 肺音解析を用いた将来の反復性喘鳴の客観的評価、日本小児アレルギー学会誌、2020; 34(4): 514.
- (2)石津 博子, 只木 弘美, 塩谷 裕美, 田端 秀之, 望月 博之, 肺音解析にて気道可逆性を評価したRSV細気管支炎の乳幼児2例、日本小児アレルギー学会、2020; 34(4): 514.
- (3)今村 友彦, 煙石 真弓, 田端 秀之, 平井 康太, 加藤 政彦, 望月 博之, 新手法による喘息児における $\beta 2$ 刺激薬吸入前後の肺音変化の検討、日本小児アレルギー学会、2020; 34(4): 514.
- (4)塩谷 裕美, 只木 弘美, 望月 博之, 乳幼児喘息の診断の最前線 肺音解析に期待されること、日本小児アレルギー学会誌、2020; 34(4): 446.
- (5)望月博之、小児アレルギー、四次元への展開、日本小児アレルギー学会誌、2020; 34(4): 434.

### [論文]

- (1) 望月博之、ここでしか聞けない!解剖から臨床までの呼吸器学 小児の呼吸器疾患と画像診断、日本小児臨床アレルギー学会誌、2020; 18(1): 44-47.
- (2) Koike H, Imamura T, Murayama Y, et al. New Technique to Analyze the Breath Sound Spectrum in Children with Asthma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2020; 45(4): 195-201.
- (3) 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. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, Published Online: 16 Sep 2020, <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1131>.
- (4) Imamura T, Enseki M, Furuya H, et al. Changes in breath sound spectrum with bronchodilator inhalation in asthmatic children with long-term management. *Tokai J Exp Clin Med.* 2020; 45(1): 24-30.
- (5) 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、アレルギー、2020; 69(3): 184-191.
- (6) 落合成紀、今村友彦、エンフバートル グレルツェツェグ、他、小児における高音領域の呼吸性雑音の解析. 日本小児呼吸器学会雑誌、2020; 31(2): 103-111.