

分野：(1) 小児・成人ぜん息に関する調査研究

研究課題名：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

調査研究名：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】

近年の医学の発展には目を見張るものがあるが、小児喘息の領域においても、その診断から治療まで、確実な進歩がみられている。一方、最近の海外の大規模調査研究から、小児喘息の発症に新生児期～乳児期の慢性呼吸器疾患や呼吸器感染症の影響を受けることや、小児喘息が成人の慢性・難治性疾患である COPD の発症に大きな影響を与えるとの報告が相次いでいる。

小児喘息の発症予防・難治化阻止のために、これまで以上に早期診断、早期介入が重要と考えられるが、残念ながら、乳幼児期の肺機能の測定技術における進展は少なく、只今も、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の完成が望まれている。

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、臨床応用が可能な、気管支の狭窄による喘鳴を含む肺音（呼吸音）の解析・評価法に注目し、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いる。さらに、現在までに安定した肺音解析法を開発し、乳幼児の肺音解析による肺機能検査も確立させたが、気道過敏性（気道可逆性）の評価法の研究において一定の成果が得られたため、それぞれに論文発表を行ってきた。

第 11 期までの委託研究により、肺音解析の自動化に関する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、各施設での使用を可能とした。また、我々の解析法を用いて行われた長期的・前方視的検討により、小児喘息の発症因子と肺音パラメータとの関連や、経過中に喘息を発症した児の肺音解析による気道可逆性試験の特異性を検討することができた。さらに、肺音スペクトラムのパラメータという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作成した。

第 12 期の委託研究では、これらの結果を用いて、有意義な早期介入法・フォローアップ指導法を作成し、令和 2 年度から実際の臨床でこれらの評価検討を開始した。この乳幼児期の肺音解析による喘息ハイリスク児の選定と早期介入法・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、タバコや大気汚染、ペットと喘息発症の関連や COPD/ACO 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、客観的な評価が可能である。これらの前進は、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、その社会的な影響は計り知れない。さらに、関連する技術・手法により、未熟児・新生児や高齢者、COPD/ACO 患者、重症心身障害児（者）等の呼吸器疾患・喘鳴性疾患において、客観的な気道評価が可能と思われる。

## 1 研究従事者（○印は研究代表者）

- 望月 博之（東海大学医学部附属八王子病院小児科特任教授）
- 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助教）
- 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（あおぞらこどもクリニック小児科・アレルギー科）
- 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/熊本市立熊本市市民病院小児科）

## 2 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る可能性の報告がある。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、小児喘息が確立すると考えられる乳幼児期に診断を行い、早期介入を行うことが望まれる。

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で簡便、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検査法は未だ完成されていない。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、特に発作時の呼気についての解析が進められてきたが、小児喘息の診断や治療効果判定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。

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による肺音解析法を確立させ、さらに乳幼児（4 歳以下）の肺音解析法を考案した。この肺音解析法を活用し、小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になるため、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る。

今回は、これまでの我々の多施設参加・大規模前方視調査の解析結果を基にして、 $\beta_2$  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、これを用いての有意義な早期介入法・フォローアップ指導法を作成し、令和 2 年度から実際の臨床でこの手法の評価検討を行うことを計画・実行した。一方、肺音の測定から解析までの自動化には未だ至っておらず、プライマリー・ケアでの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。このため、肺音解析の全自動化を目指したソフトウェアの完成も計画した。

### 3 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解析・総括

肺音解析を行った対象が3歳0か月になった時、アンケート調査を行う。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調査対象には、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。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、結果の考察し総括することを計画した。

##### b) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析による喘息ハイリスク児の評価法の作成

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、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する。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 (ほとんどの肺音パラメータで値の上昇がみられる) が認められるため、肺音パラメータに注目し、喘息群、非喘息群における cut-off 値を求める。このデータを解析し、結果を考察する。

##### c) 喘息発症のハイリスク群の基準の作成とこれに基づく早期介入法・フォローアップ指導法の評価

###### ◆喘息発症のハイリスク群の基準の作成とフォローアップ指導法の作成

我々のこれまでの検討結果を統合し、喘息発症のハイリスク群の基準を作成する。さらに、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、環境再生保全機構の冊子を活用した早期介入法・フォローアップ指導法を作成する。

###### ◆喘息発症のハイリスク群に対する早期介入法・フォローアップ指導法の評価

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、各施設で喘息発症のハイリスク群に対する早期介入法・フォローアップ指導法の評価検討を開始する。すなわち、対象者を $\beta_2$  刺激薬吸入前後での肺音パラメータの結果を加味した喘息ハイリスク群と非ハイリスク群に分類、それぞれに乱数表を用いて、厳密に早期介入指導を行う群と行わない群に分け、それぞれの経過を観察することを計画した。

#### (2) 肺音自動解析システムの作成

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、信頼性において、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、小児の肺音スペクトラムは雑音の混入が多く、また、肺音検査者の技量・経験によって測定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ッチクの解析ソフトを新たに考案することを計画した。

経過中、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 (0レベル) の決定が優先することが確認された。これをもとに、セミオートマッチクの解析ソフトウェアを作成したが、令和3年からは、さらに進化したフルオートマッチクのソフトウェアの作成を計画した。

### (3) その他の検討について

乳幼児の肺音解析を検討する上で、必要と思われるデータ・報告は極めて少なく、基礎～臨床の分野で、独自にデータを作成・収集する必要があった。このため、派生的ではあるが、主たるテーマの解析・検討に付随する多くの研究を行うこととなった。

#### a) 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

乳児健診で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、検査前の 1 週間以内に風邪をひいた対象に注目し、「急性気道感染症の罹患群」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か解析する。

#### b) 喘息コントロール良好時の肺音パラメータの変化

肺音解析法の感度を確認するため、小児喘息患者において、喘息発作が長期間見られず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解析する。

#### c) 肺音パラメータと吸気流量に関する検討

肺音スペクトラム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。小児の喘息患者においても同様であるため、安静時呼吸 (1.0 L/sec) ~ 大きめの呼吸 (>2.0 L/sec) での各々の肺音パラメータの特性について解析する。

#### d) 呼気時の呼吸性雑音の解析

喘息児の肺音解析において、呼気の肺音の測定に際し、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たため、この雑音の音響学的な検討を計画した。

#### e) 新生児の肺音解析に関する検討

乳児期早期からの肺機能検査が望まれるため、東海大学小児科に 1 カ月検診にて来院した乳児に対し、これまでの手法を改訂し新生児の体格、呼吸生理に合わせた肺音測定を考案し、その再現性の検討と肺音スペクトラムの特性の検討を計画した。

#### f) RSV 感染による急性細気管支炎の肺音パラメータの特異性の検討/喘息児との比較

RSV 感染による急性細気管支炎の乳幼児の呼吸音は特異的であることが知られているが、その特異性を解析し喘息児と比較検討することで、乳幼児喘鳴性疾患における喘息児との鑑別が可能と思われるため、検討を行う。

#### g) 健常児の肺音パラメータの年齢別標準値の作成

セミオートの肺音解析ソフトを用いた乳幼児の肺音パラメータの解析が進んでいるが、只今の喘息ハイリスク児のスクリーニングでは、病院にて施行される  $\beta_2$  刺激薬の吸入前後で得られた肺音パラメータの結果が用いられている。一方、プライマリー・ケアで喘息ハイリスク群を評価するためには、肺音パラメータの年齢別の標準値を基にした評価が望まれると思われる。このため、解析ソフトの改善を図り、フルオートによる簡便、且つ、鋭敏な測定法を作成し、標準値作成のための大規模な調査研究を計画する。

## 4 研究成果 (総括)

### (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・総括

3 歳時の全アンケート結果を総括した。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、2つの年齢群 (4-12 months, 13-24 months) による層別解析を行った (Ishizu H, et al. 2020)。

以下に有意差の認められた主な解析結果を示す(表 1)。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が、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がわかった。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。高年齢群では喘鳴群で、高音領域の亢進が認められた(表 1)。

乳幼児にとって、気道感染症は避けられない気道の負荷試験の感がある。1歳前からのアトピー児では非アトピー児と比較し、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ため、感染症の罹患時、アトピー児において、有意な気道狭窄が生じている可能性が考えられた。

表 1

		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) <sup>§</sup>	8.5 (7.2, 10.9) <sup>†</sup>	<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

#### b) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析による喘息ハイリスク児の評価法の作成

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、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。フォローアップの途中でドロップアウトは11名(15.1%)であり、我々は62名の児を3歳までフォローアップした。62名

中 27 名 (44%) は男児であり、組み入れ時の年齢は平均 7 か月 (interquartile range [IQR]; 7.0, 9.0) であった。

令和元年での総括では、3 歳までに反復性喘鳴を呈したのは 19 名 (30.6%) であった (表 2)。反復性喘鳴群と非反復性喘鳴群で比較し、組み入れ時において年齢、性別、体重には有意差はなかったが、身長は反復性喘鳴群で優位に低かった (odds ratio [OR], 0.883; 95% confidence interval [CI], 0.787 to 0.990;  $p=0.033$ )。その他の小児喘息の危険因子、家庭内喫煙の有無、ペットの飼育歴、アレルギー家族歴においても、2 群間に有意差を認めなかった。血液学的データにおいては、反復性喘鳴群と非反復性喘鳴群で非特異的 IgE 値、ダニの特異的 IgE 抗体陽性率に差はなかった。しかし、卵白特異的 IgE 抗体価の陽性者 (特異的 IgE 抗体価  $>0.35\text{kUA/L}$ ) は、3 歳までに反復性喘鳴を呈した群で優位に多かった (OR, 1.70; 95% CI, 1.07 to 2.70;  $p=0.024$ ) (表 2)。

表 2、反復性喘鳴発症群と非発症群の患者背景

	Non-recurrent wheezers	Recurrent wheezers	p value
Infants - no. (%)	43 (69.4)	19 (30.6)	
Age - mo. (median, IQR)	7.0 (7.0, 9.0)	7.0 (7.0, 9.0)	0.987*
Male sex - no. (%)	20 (46)	7 (41)	0.335†
Body weight - kg (median, IQR)	8.9 (8.0, 10.0)	8.0 (7.7, 8.9)	0.073*
Body Height - cm (median, IQR)	72.4 (67.6, 78.1)	68.0 (66.0, 72.0)	<b>0.023*</b>
Atopic dermatitis - no. (%)	6 (14.0)	6 (31.6)	0.104†
Household smoke - no. (%)	8 (18.6)	5 (26.3)	0.229†
History of RS virus infection - no. (%)	2 (4.7)	0 (0)	0.478†
Hospitalization for bronchitis or pneumonia - no. (%)	2 (4.7)	0 (0)	0.478†
Family history of allergic disease - no. (%)			
Asthma	17 (39.5)	9 (47.4)	0.754†
Atopic dermatitis	14 (32.6)	4 (21.1)	0.284†
Allergic rhinitis	32 (74.4)	14 (73.7)	0.625†
Pet keeping - no. (%)			
Dog	5 (10.9)	1 (4.5)	0.390†
Cat	2 (4.3)	2 (9.1)	0.437†
Laboratory test			
total IgE - IU/mL (median, IQR)	15.0 (1.7, 27.1)	8.0 (0, 31.0)	0.672*
sIgE EW $>0.35\text{ U}_A/\text{mL}$ - no. (%)	15 (34.9)	12 (63.2)	0.024†
sIgE Der (Der d 1) $>0.35\text{ U}_A/\text{mL}$ - no. (%)	1 (2.3)	0 (0)	0.694*

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では、 $\text{RPF}_{50}$  と「総 IgE 値  $>20\text{ UA/ml}$  + 喘鳴の既往のある症例」、「総 IgE 値  $>30\text{ UA/ml}$  + 喘鳴の既往のある症例」で有意な相関性がみられた (表 2)。さらに、 $\text{RPF}_{50}$  の変化率のデータを基に ROC 曲線を求めたが、 $\text{AUC}:0.753 (\pm 0.069, p=0.021)$ 、Cut off point:  $\text{RPF}_{50}$  change ratio  $>0.125$ 、感度: 0.929、特異度: 0.656 であった。旧来の肺音解析の方法を用いた結果として、 $\text{IgE} >20$  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、 $P=.962$  で有意差は認められなかった。 $\text{IgE} >20$  の児 ( $n=25$ ) に限定して  $\Delta\text{RPF}_{50} \geq 0.125$  と  $\Delta\text{RPF}_{50} < 0.125$  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た。これらの結果を基に、喘息に移行するハイリスク群の基準を作成した。

c) 令和3年度における $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析の総括

これまでのデータを新たに新手法により総括したところ、3歳までに反復性喘鳴を生じた群は反復性喘鳴を生じなかった群と比較し、RPF<sub>50</sub>、RPF<sub>75</sub>は有意に低値であった(図1)。しかしながら、この反復性喘鳴の有無のみの検討では、 $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音パラメータの変化率は全てのパラメータにおいて有意な差を認めなかった。

一方、喘息危険因子の中で、アトピー性皮膚炎の患者では、 $B_4/A_T$ とRPF<sub>50</sub>において変化率に有意な差が認められた(図2)。気道可逆性の成り立ちと危険因子の複合性を考える上で興味深い結果と思われた。

図1、肺音パラメータの測定前値での比較

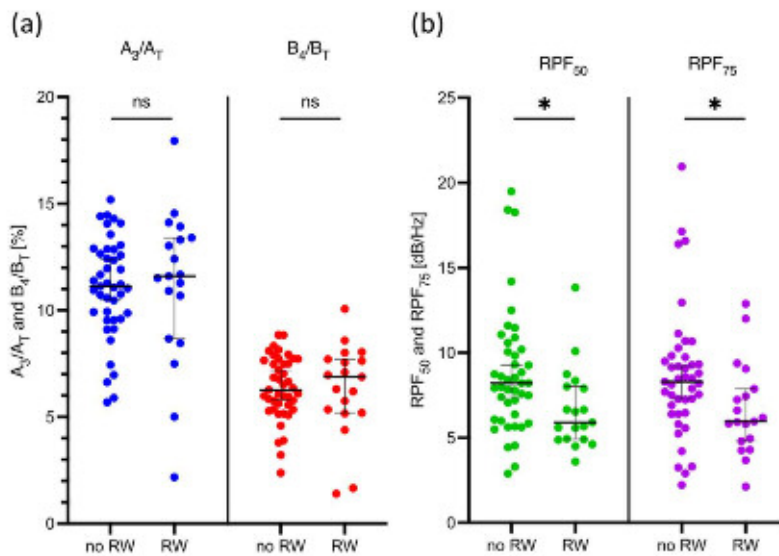
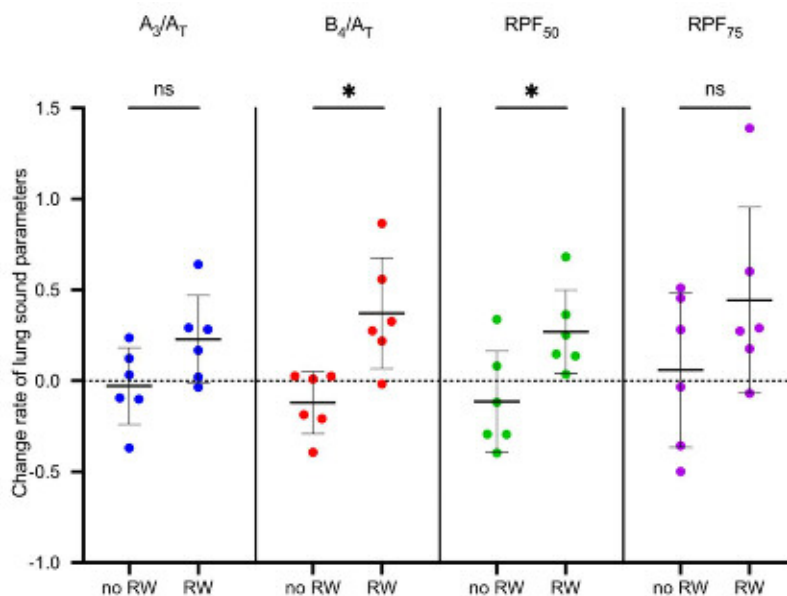


図2、アトピー性皮膚炎患者における肺音パラメータの変化率



日本人での正常上限値を参考に決定した総 IgE>20kUA/L の児(n=23)について、3 歳までの反復性喘鳴の発症を予測する肺音パラメータのカットオフ値を算出するため、改めて ROC 曲線分析を行った。ROC 曲線解析の結果、RPF<sub>50</sub> の変化率 10.5%がカットオフ値と決定され、感度は 85.7%(95% CI, 48.7 to 99.3)、特異度は 68.8%(95%CI, 44.4% to 85.8)であった。

### (3)喘息発症のハイリスク群の基準の作成とこれに基づく早期介入法・フォローアップ指導法の評価

#### a)喘息発症のハイリスク群の基準の作成

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研究結果を重ね、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。

##### 【喘息発症のハイリスク群】

- (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)  $\angle$ RPF<sub>50</sub> >12.5%

#### b)フォローアップ指導法の作成

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、環境再生保全機構の冊子を活用した早期介入法・フォローアップ指導法を作成した。すなわち、対象の小児が外来受診されたとき、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し、詳細に指導することとした。

#### c) 検討の実際

今回の検討方法として、以下の方法が考えられた。すなわち、

- (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う。
- (4) 経過観察：長期間の経過観察をアンケートを用いて行う（図 3）。

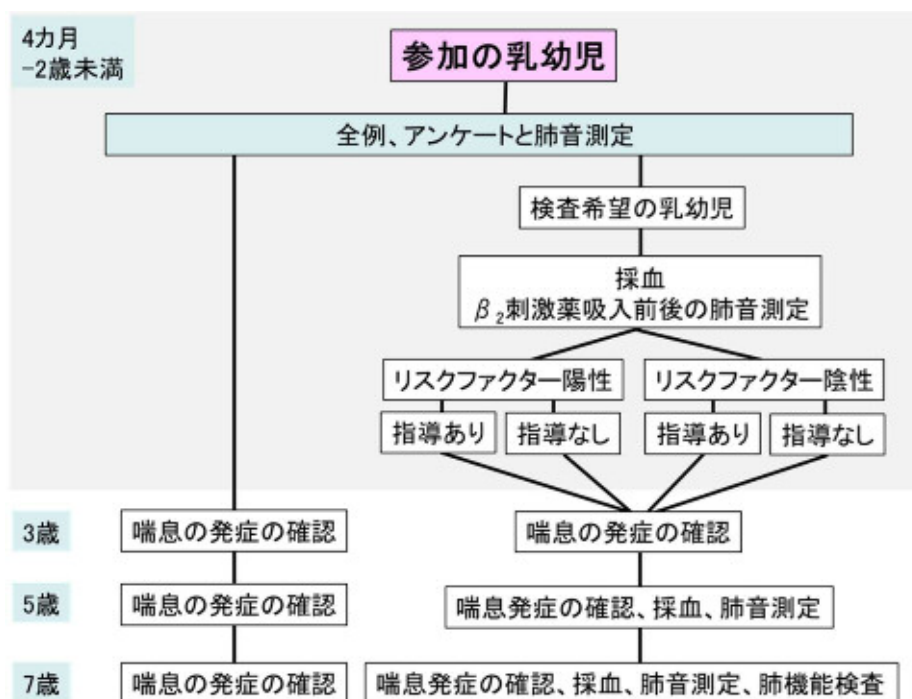
これに基づく研究計画書、資料等を作成し、東海大学医学部の IRB に提出、承諾が得られた。

しかしながら、令和 2 年度から各施設で検討が開始されたものの、ただ今のコロナ禍のため、開始前後より、乳児健診を主たるフィールドとする今回の我々の検討は大きな影響を受けることとなった。市町村での乳児健診が一時停止したことや、調査研究を厳密な感染対策下で行うことは、普段から交流のある行政にも敬遠され、市町村の許可が得られない、または、得るまでの手続きに時間が掛かったこと、さらに核心である病院での  $\beta_2$  刺激薬の吸入試験においては、病院の規約により通常の  $\beta_2$  刺激薬吸入が長く使用できなかったこと（代替えの方法として、本年春から、スプレーを用いた吸入により開始された）等の問題が生じた。

これらの負の影響は大きく、計画された運営は困難を強いられた。この予期せぬ事態は最後まで尾を引き、参加者少数という結果に至っている。



図 3、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



d) 研究結果

◆ 今回参加した児のアンケート結果

前回の調査と比較して、明らかな相違点は「ただ今の感染症」と「喘鳴の既往」の数値が低く（前回、28.9%と24.0%）、RSV感染の既往率が高いこと（前回4.9%）が挙げられる（表3）。なお、全例に肺音測定を施行している。

表 3、7カ月児における乳児健診でのアンケート結果

総数：223名、男女比：m：f = 125：98 年齢(Median)：7か月

回答数 (Yesの%)

Q1, ただ今の感染症： 44名 (19.7%)	Q2, 喘鳴の既往： 23名 (10.3%)
Q3, 風邪と喘鳴： 35名 (15.7%)	Q4, 喘鳴の回数： 0-5まで
Q5, 呼吸困難： 0名 (0%)	Q6, その回数： 0名 (0%)
Q7, 喘息の診断： 3名 (1.3%)	Q8, RSV感染： 24名 (10.8%)
Q9, 入院の既往： 3名 (1.3%)	Q10, アレルギー： 10名 (4.5%)
Q11, アトピー性皮膚炎： 12名 (5.4%)	Q12, 家族歴： 178名 (79.5%)
Q13, タバコ： 57名 (25.6%)	Q14, ペット： 42名 (18.8%)
Q15, 交通量多 107名 (48.0%)	Q16, コロナ感染： 0名 (0%)

今回参加した児の肺音解析結果

総数：181, 男女比 (m:f) = 103: 78、年齢 (月)：7(Median)であったが、44例 (18.8%)

が啼泣や雑音により解析不可であった。急性の気道感染症の有無により、肺音スペクトラムが変化することがわかっているため、その有無による 2 群に分けて解析を行った。表 4 に、1 週間以内に急性の気道感染症に罹患しなかった群の結果を示す (表 4)。

表 4、急性気道感染症の罹患なし群の解析

総数 : 149, 男女比 (m:f) = 85: 64, 年齢 (Median) : 7 か月

Wheezing (12:137)	+	-	P value
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	16.1	15.5	0.667
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	11.0	9.9	0.583
RPF <sub>75</sub>	6.7	7.2	0.756
RPF <sub>50</sub>	5.5	5.9	0.211
Wheezing with URI (14: 135)			
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	14.4	15.5	0.139
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	8.5	10.0	0.152
RPF <sub>75</sub>	6.4	7.3	0.093
RPF <sub>50</sub>	5.0	5.9	<b>0.019</b>
Total Wheezing (17:132)			
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	14.4	15.5	0.281
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	9.0	10.0	0.417
RPF <sub>75</sub>	6.6	7.3	0.276
RPF <sub>50</sub>	5.5	5.9	0.107
Allergy (8: 141)	+	-	P value
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	15.5	15.5	0.757
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	10.4	9.9	0.418
RPF <sub>75</sub>	6.8	7.4	0.872
RPF <sub>50</sub>	5.3	5.9	0.293
Atopic Dermatitis (8:141)			
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	16.4	15.4	0.399
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	11.3	9.9	0.133
RPF <sub>75</sub>	7.8	7.2	0.684
RPF <sub>50</sub>	6.3	5.9	0.770
Total Allergy (15:134)			
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	16.3	15.4	0.218
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	11.0	9.9	<b>0.048</b>
RPF <sub>75</sub>	7.2	7.3	0.627
RPF <sub>50</sub>	5.5	5.9	0.416

その他の項目である RSV 感染、入院、アレルギーの家族歴、喫煙、ペット、大気汚染の有無では、有意な差は認められなかった。

この群では、気道感染症により喘鳴の既往のある児では、肺音パラメータが小である (高音領域の亢進) ことがわかった。アトピー児 (Total allergy) では肺音パラメータが大である (中音領域の亢進) という傾向は、前回の 2014 年の検討結果と同様であった (Shioya H, et al. 2019)。但し、今回は前回と異なり、Koike らや Miyamoto らの報告による、より正確な手法としての 0 レベルの矯正を行っているため、パラメータの数値としての相違がみられている。

表 5 に、1 週間以内に急性気道感染症に罹患した群の結果を示す (表 5)。

表 5、急性気道感染症の罹患あり群の解析

総数：32，男女比 (m:f) = 18: 14，年齢 (Median)：8 か月

Wheezing (10:22)	+	-	P value
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	16.2	16.3	0.920
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	11.0	10.5	0.204
RPF <sub>75</sub>	7.9	8.9	0.345
RPF <sub>50</sub>	5.6	7.4	<b>0.014</b>
Wheezing with URI (20:12)			
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	16.7	15.4	0.158
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	11.2	9.8	<b>0.013</b>
RPF <sub>75</sub>	8.4	8.8	0.552
RPF <sub>50</sub>	6.5	7.4	0.076
Total Wheezing (20:12)			
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	16.7	15.4	0.158
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	11.2	9.8	<b>0.013</b>
RPF <sub>75</sub>	8.4	8.6	0.552
RPF <sub>50</sub>	6.4	7.4	0.076
RSV (16:16)			
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	17.0	15.4	<b>0.026</b>
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	11.3	10.0	<b>0.029</b>
RPF <sub>75</sub>	8.7	8.4	0.669
RPF <sub>50</sub>	6.7	7.0	0.669

その他の項目として、入院、アレルギーの家族歴、喫煙、ペット、大気汚染の有無では有意な差は認められなかった。症例数が少ないため、この群における評価は難しいものの、前回みられた気道感染罹患によるアトピー児での肺音パラメータが小となる傾向（高音領域の亢進）はみられなかった。一方、気道感染罹患で、喘鳴の既往のある児で肺音パラメータが小となる傾向（高音領域の亢進）は興味深いと思われる。

◆ 今回の参加対象における  $\beta_2$  刺激薬吸入前後の肺音解析結果

医師らによる個別の熱心な勧誘によっても、コロナ禍が影響し参加対象が少なかったため、当初の計画に沿った検討は難しいと思われた (表 6)。

表 6、 $\beta_2$  刺激薬吸入前後の肺音解析結果

総数：9，男女比 (m:f) = 5: 4，年齢 (Median)：7 か月

	$\beta_2$ 刺激薬	$\beta_2$ 刺激薬	p *
SUM	5850 (4786, 6269)	4820 (3664, 6554)	0.441
F <sub>99</sub>	1554 (1327, 1703)	1436 (990, 1584)	0.066
A <sub>3</sub> /A <sub>T</sub>	14.5 (14.0, 16.6)	16.2 (15.2, 17.1)	0.214
B <sub>4</sub> /A <sub>T</sub>	9.2 (8.8, 11.2)	10.8 (9.7, 11.4)	0.721
RPF <sub>75</sub>	5.5 (5.3, 6.3)	8.4 (6.3, 9.0)	<b>0.012</b>
RPF <sub>50</sub>	4.7 (4.4, 6.0)	7.8 (5.9, 8.6)	<b>0.033</b>

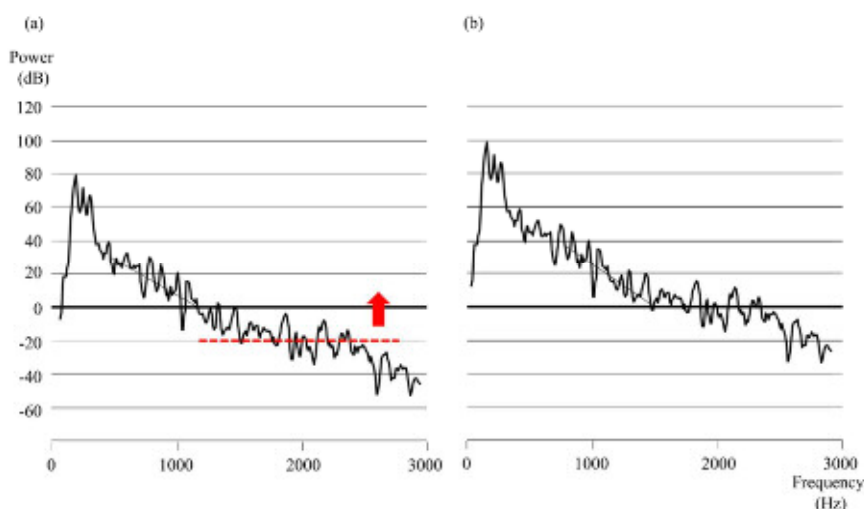
\*: Wilcoxon 符号付順位検定

外来受診された9名の患者の中で、肺音パラメータの有意な変化ありは5名、変化なしは4名、乱数表に基づいた「指導あり」は4名（3名が肺音変化あり）、「指導なし」は5名（2名が肺音変化あり）であった。 $\beta_2$ 刺激薬の吸入による改善の大小は示されたため、今後、 $\beta_2$ 刺激薬の吸入前後での肺音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、指導ありと指導なしでの比較検討を可能な限り行う予定である。

## (2) 肺音自動解析システムの作成

一昨年度より、全自動化のための新手法について、企業と連携して検討を進めている。これまでの主たる進展として、昨年より0レベルを調整する機能を備えたセミオートマチックの肺音解析のソフトウェアを完成させ、全施設で使用が可能になった点が挙げられる。この機能は全自動化に向けて、大きな進歩となると思われた（図4）。

図4, 0レベルを調整法



一方、問題になった点は、0レベルを調整することにより、従来の肺音スペクトラムの高音領域/全体の比率 ( $A_3/A_T$ ,  $B_4/A_T$ ) と高音領域の右端の角度 ( $RPF_{75}$ ,  $RPF_{50}$ ) の求め方に齟齬が生じることである。0レベルを調整すると高音領域/全体の比率は正確さを増すが、高音領域の角度は感受性が低下する傾向が推測された。現在のところ、双方の方法で算出しているが今後とも、改善を進める予定である。

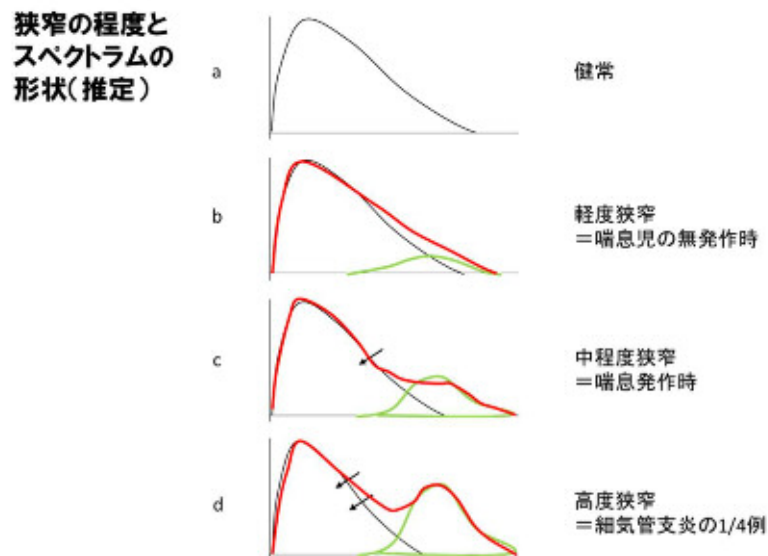
ただ今、検討されている点は、以下の如くである。

- (1) 最良のパターンを示す吸気のスペクトラムが、自動で選択される。
- (2) 普遍的な肺音スペクトラムのデータを基に「はずれ値」を計算し、データをはじく。
- (3) パラメータ上で凸凹を作る明らかなスパイク様雑音を平坦化しパラメータを計算する。などである。

さらに、2峰性のスペクトラムが問題となっている。スペクトラムが2峰性となる機序（推定）を以下に示す（図5）。気道狭窄がない症例、軽度の狭窄のある症例では、肺音スペクトラムは緩やかな右下がりの三角形を描くが、中程度～高度の狭窄がある場合は、高音領域に明らかなハンプを作る可能性が考えられる。そこで図5のcやdであれば、何らかの特別な介入を行う必要がある。健康時の安静呼吸であれば出現する確率は低い、啼

泣後や呼吸困難時の小児では、時に 2 峰性の形状が認められるため、意義のある検討と思われた。但し、2 峰性のスペクトラムは上気道の呼吸音（実際は呼気に多く、高音領域に幅広く存在する）でも出現することがあり、正しい測定の励行や不適格な結果であれば削除することも考慮すべきと思われた。

図 5、2 峰性のスペクトラムの出現（推定）



新しい全自動のソフトウェアは未完成であるが、次のステップとして、機械学習の介入も考慮している。全自動化の完成により、年齢別の標準値が作成できれば、プライマリー・ケアでの計測で喘息のハイリスク群の評価も可能となることが期待される。

### (3) その他の検討について

#### a) 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の検討では、1 週間以内に気道感染症に罹患した児において、アトピー体質群では非アトピー体質群と比較し、有意に肺音パラメータが低下していたこと（気道狭窄の可能性）を報告した（Ishizu H, et al, 2020）。

#### b) 喘息コントロール時の肺音パラメータの変化

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ったところ、肺音パラメータの変化はスパイログラム、FOT のパラメータの変化と関連することがわかり、肺音解析の鋭敏性が確認された（Imamura T, et al, 2020）。

#### c) 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確認され、これまでのような安静時呼吸（1.0 L/sec 前後）による評価では雑音が生じることも少なく、優れていることが確認された（香川貴宣、他、2020）。

#### d) 呼気時の呼吸性雑音の解析

小児の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たが、無声音の“fu”音に近い上気道由来の雑音と推測された(落合成紀、他、2020)。

#### e) 新生児の肺音解析に関する検討

1カ月健診に来院した乳児に対し、これまでの手法を改良した肺音測定を行い、再現性の検討と肺音スペクトラムの特異性の検討を行っている(現在、進行中)。

#### f) RSV 感染による急性細気管支炎の肺音パラメータの特異性の検討/喘息児との比較

RSV 感染による急性細気管支炎の乳幼児の肺音の特異性についての検討では、呼気音が極めて大であること、肺音パラメータの比較により、急性期に気道狭窄が存在すること、肺音スペクトログラム上、喘息児で見られるようなサイン波を描く wheezes や rhonchi は少数で、パルス列と考えられる波形が高頻度で認められることがわかった(現在、進行中)。

#### g) 健常児の肺音パラメータの年齢別標準値の作成

プライマリー・ケアで喘息ハイリスク群を評価するため、肺音パラメータの標準値を基に評価する方法を確立させ、標準値作成のための大規模な調査研究を計画する(今後の課題)。

### 5 第12期環境保健調査研究における各年度の目標(計画)

#### 【令和元年度】

##### (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

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する。この検討は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ている。

###### b) 初回の肺音データと3歳時のアンケート結果の解析

全対象に対し、2017年度から3歳時のアンケート調査を開始したため、そのデータの解析を行う。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。

##### (2) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析

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する。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から、喘息群で認められる明らかな変化(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の作成

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、その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。

#### (4) フォローアップ指導法の作成

(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ことを計画した。

### 【令和2年度】

#### (1) 多施設、前方視的大規模調査の解析

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、肺音解析のための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。

全対象に対して2017年度から行った検討の3歳時のアンケート結果の解析を行う。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、後述の新手法を用いて改めて解析し直し、結果の考察を行うこととした。

#### (2) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析

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、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する。さらに、喘息群、非喘息群におけるcut-off値を求め、喘息のハイリスク群の基準を作成する。

#### (3) 肺音自動解析システムの作成

改めて、0点の決定に係る因子の確認を行ったところ、0点の決定の前に、肺音スペクトラムにおける基線(0レベル)の決定が優先すべきことが推測された。この考えをもとに、セミオートマッチクの解析ソフトウェアを作成することを計画した。

#### (4) 喘息ハイリスク児の定義をもとにしたフォローアップ指導法の作成・検討開始

(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を作成する。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。

### 【令和3年度】(詳細は前述)

#### (1) 喘息ハイリスク児の定義をもとにしたフォローアップ指導法の検討続行

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軸にした新しいフォローアップ指導法の評価を進める。

#### (2) 肺音解析システム(全自動化)の作成

これまでのセミオートマッチクの肺音解析システムを改良し、オートマッチクのシステムを完成させ、その評価を行う。

### (3) 年齢別の標準値の作成

正常児と喘息児の肺音との相違を比較検討し、各年齢における肺音パラメータの標準値の作成を計画する。

## 6 第12期環境保健調査研究における各年度の研究成果

### 【令和元年度】

#### (1) 多施設、前方視的大規模調査の解析

##### a, b) 初回の肺音データと2歳時、3歳時のアンケート結果の解析

2歳時のアンケートにおいて、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%) 見られた。2歳時において、アレルギーの家族歴の有無との関連では、家族歴有の症例では初回の $A_3/A_T$ 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 $F_{99}$ 値が高値であることが示された。

3歳時のアンケートにおいて、東海大学の調査対象である伊勢原市の乳児健診の対象では、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。測定時に急性気道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 $RPF_{50}$ 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、感染症有の群では、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 $RPF_{50}$ 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。

#### (2) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析

アンケート結果と $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での変化率との関連から、 $RPF_{50}$ 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、有意な相関性が見られた。 $RPF_{50}$ の変化率のデータを基にROC曲線を求めたところ、 $AUC: 0.753 (\pm 0.069, p=0.021)$ 、Cut off point:  $RPF_{50}$  change ratio $>0.125$ 、感度: 0.929、特異度: 0.656であった。今後、参加人数を増やし、検討を続行する予定である。

#### (3) 肺音自動解析システム作成

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が、最終版 (Version VI) では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、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進めていく。

#### (4) 喘息ハイリスク児の定義をもとにしたフォローアップ指導法の作成

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、さらに、小児の喘息の診断基準を検討していく予定である。



## 【令和2年度】

### (1) 多施設、前方視的大規模調査の解析・総括

初回の肺音データと3歳時のアンケート結果の解析において、1歳以下の群では、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、1歳以上の群では、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。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歳以上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。

### (2) $\beta_2$ 刺激薬吸入前後での肺音解析

RPF<sub>50</sub> の変化率は「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」の群とその他の群で、有意な相違が認められた。RPF<sub>50</sub> の変化率のデータを基に ROC 曲線を求めたところ、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>  $\geq$  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、この基準の優位性が確認された。

### (3) 肺音自動解析システムの作成

自動解析のために、0 レベルの決定が優先されることであることが確認され、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した。

### (4) 喘息ハイリスク児の定義をもとにフォローアップ指導法の開始

これまでに報告されている喘息発症の危険因子と前述の我々の肺音研究の結果を重ねて、喘息ハイリスク群を、(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)  $\angle$ RPF<sub>50</sub> > 12.5%、と定義した。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。

## 【令和3年度】

今回の主たる検討の「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軸にした新しいフォローアップ指導法の評価」が実際に開始される前から、世界中で新型コロナウイルスの蔓延がみられ、乳児健診を主たるフィールドとする本検討は大きな影響を受けた。乳児健診が一時ストップし、市町村の許可修得も難航したこと、病院での  $\beta_2$  刺激薬の吸入治療は長く禁止になったこと、さらに緊急事態宣言の下では、乳幼児を持つ保護者に検査を行うこと自体が敬遠されたことは痛手であった。この結果、参加人数はわずかとなり、計画していた形式での評価は困難となった。

しかしながら、これに並行して行われたいくつかの検討から、(1) 乳幼児はアトピー体質であることで、健常児と呼吸生理上の相違がみられること、(2) 乳幼児では、急性気道感染症後に気道に変化が生じること、(3) 肺音解析により、乳幼児の  $\beta_2$  刺激薬吸入による気道可逆性の評価が可能であることが確認され、さらに、(4) 肺音解析の全自動化について前進した。

### (1) 喘息ハイリスク児の定義をもとにフォローアップ指導法の検討（詳細は前述）

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軸にした新しいフォローアップ指導法の評価を進めた。

なお、最新のデータからも、3歳までに反復性喘鳴を生じる児は生じない児と比較して、乳幼児期から肺音パラメータに差を認めていたこと、アトピー性皮膚炎を有する、もしくは総 IgE が上昇している児において、将来的に反復性喘鳴/喘息を発症する児は、乳児期から吸入 $\beta_2$ 刺激薬への反応性を有しており、肺音解析により IgE 関連喘鳴/喘息の発症が予測可能であることが示唆された。

### (2) 肺音解析システム(全自動化)の作成（詳細は前述）

これまでのセミオートマチックの肺音解析システムを改良し、オートマチックのシステムを完成させるべく、今後とも改善を進めていく。

### (3) 年齢別の標準値の作成（詳細は前述）

正常児と喘息児の肺音との相違を比較検討し、各年齢における肺音パラメータの標準値の作成を計画する。

## 7 考察（総括）

只今をもってしても、世界中でコロナ禍がいつまで続くのか予測できない状態にあるため、現状のまま、当初の計画を完遂することは困難と考えられた。しかしながら、体制を変えても、小児喘息のハイリスク群に効果的な早期介入を行い、喘息発症を予防することは重要であり、その検討は進めるべきと思われる。

今回の調査研究の問題点として、コロナ禍の影響により、(1)臨床の研究開始に1年以上の遅れができたこと、(2)参加数が少ないこと、(3)気道感染症に関して通常的环境ではなかったことが考えられる。まず、(1)の対策として、当該の乳幼児が3歳になった時点で、当初の計画通り、全例にアンケートを行い、データ解析を行うこととした。(2)については、今後の活動のプラスになるべく、当初の時系列で検討を進め、可能な範囲での評価を行うことを考えている。(3)の気道感染症の罹患の有無に関しては、通常的环境と異なる点を差別化し、小児喘息の発症機序について考察できるようなデータの解析を考えた。当該の乳幼児が3歳になった時点でアンケートを行い、2017年度と2021年度で差がみられれば、小児喘息の発症に乳幼児期の気道感染症の影響が推測され、さらに7か月児の肺音のパラメータとの関連の検討も可能となると考えられる。

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。今後、考えられる展望として、只今の研究を推し進め、小児喘息の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の有効性が確認できれば、小児喘息の二次予防、三次予防が可能と思われる。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に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。今後とも、新手法の保険適用申請を含め、検討を進めていく予定である。

## 8 期待される成果の活用の方向性

小児喘息のハイリスク群の決定にあたっては、これまで我々が行ってきたところの① $\beta_2$ 刺激薬吸入による気道可逆性の検査結果をもとにした評価法の他に、プライマリー・ケアでは②健常児の肺音パラメータをもとにした標準値からの評価法も求められている。①と②の手法が実用化できて初めて、乳幼児の肺音解析を客観的な呼吸生理の指標として活用できると考えられる。このことは、現行の肺音解析システムよりさらに実臨床的な、自動解析が簡便にできる肺音解析システムが普及しなければ研究は進展しないと推測されるため、今後とも、解析ソフトの開発には力を入れる予定である。

これまでの成果の活用にあたり、以下のごとく、考えている。すなわち、(1)2歳以下の児に対する早期介入法・フォローアップ指導法が効果的であることが評価されれば、その活用により、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ると考えられる。(2)より簡便に扱える全自動の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できれば、明確な小児喘息の診断が可能になる。さらに、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ことが可能である。(3)この肺音解析法を、新生児、重症心身障害児(者)、成人のCOPD/ACO等の慢性肺疾患、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週間以内に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できると思われる。

### 【謝 辞】

稿を終えるにあたり、これまでの長きにわたって本研究に協力して下さいました全ての皆様方に、深く感謝申し上げます。 東海大学医学部総合診療学系小児科 望月博之

### 【学会発表・論文】

#### 【学会発表】

- (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 $\beta_2$ 刺激薬吸入前後の肺音変化, 日本小児呼吸器学会雑誌, 2019; 30: 91.
- (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, 2019; 68: 515.
- (3) 宮本 学, 吉原 重美, 只木 弘美, 他. 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: 514.
- (4) 石津 博子, 只木 弘美, 塩谷 裕美, 他. 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: 514.
- (5) 今村 友彦, 煙石 真弓, 田端 秀之, 他. 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: 514.

(6) 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: 446.

(7) 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: 434.

(8) 望月博之, 小児の重症アレルギー疾患の病態解明と治療の進歩, シンポジウム 17, 第 70 回日本アレルギー学会学術大会, 2021, 10, 10, 横浜市.

(9) 今村友彦, 煙石真弓, 田端秀之, 他. メサコリン吸入試験による気管支収縮と肺音変化の検討, 第 54 回日本小児呼吸器学会学術大会, 2021, 10, 22, 福井市 (WEB 配信) .

(10) 加藤政彦, 検査でどこまで子どものアレルギーを診断できるか, 気管支喘息のバイオマーカー, シンポジウム 9, 第 58 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2021, 11, 13, 横浜市.

#### [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) 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: 44-47.

(7) 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: 195-201.

(8) Ishizu H, Shioya H, Tadaki H, et al. Lung Sound Analysis in Infants with Risk Factors for Asthma During Acute Respiratory Infection. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2020, <https://doi.org/10.1089 /ped.2019.1131>.

(9) 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: 24-30.

(10) 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: 184-191.

(11) 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, 日本小児呼吸器学会雑誌, 2020; 31: 103-111.

(12) Miyamoto M, Yoshihara S, Shioya H, et al. Lung sound analysis in infants with risk factors for asthma development. *Health Science Reports*, 2021; 4: e379, [doi.org/10.1002/hsr2.379](https://doi.org/10.1002/hsr2.379).