

1-② 健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関する調査研究 【健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関する調査研究】

代表研究者：望月 博之

【第8期環境保健調査研究課題の概要・目的】

近年、世界諸国において、小児の喘息発症の増加や低年齢化がみられているが、小児の喘息発症の原因には、遺伝としての側面だけでなく、環境因子や感染症などの後天的な機序の影響もあると考えられている。一方、この数年の間にも、喘息の治療技術は明らかに進歩しており、また、喘息の発症予防及び軽減化を目的に早期介入も実施されている。しかしながら、喘息発症に対する予防法・治療法の評価を明確に行いえた疫学的検討は数少ない。

この原因のひとつとして、喘息の発症時期である乳幼児に対しての簡便、かつ、再現性に優れた客観的な評価法が皆無であることが考えられる。我が国でもこれまでに、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きたが、小児の喘息診断のための評価法としてコンセンサスはなく、さらには、乳幼児の喘息、喘鳴性疾患の診断や重症度判定においても、活用されることはなかった。

このため、平成 21 年度から開始された本研究では、乳児喘息が疑われる反復性喘鳴の乳幼児や慢性咳嗽の小児に対して、呼吸器疾患の主要な症状である喘鳴と咳嗽を客観的に評価する方法を考案・確立することを計画した。すなわち、乳幼児を含む小児において、(1)喘鳴の程度・性状の客観的な評価と、(2)咳嗽の程度・性状の客観的な評価を、簡便、かつ、非侵襲的にデータ化する方法の確立させ、広く活用されるために実用化することを目的とした。

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)
- 王 康雅 (東海大学医学部専門診療系小児科学准教授)
- 平井康太 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 田端秀之 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 土生川千珠 (南和歌山医療センター小児科部長)

2、平成 23 年度の研究目的

(1)小児の肺音解析に関する研究

本研究の一昨年、昨年における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、吸気時最高周波数(HF1)が高値となること、(2)β₂刺激薬の吸入前後のHF1の測定により、喘息、非喘息の鑑別が可能と思われることが確認された。

平成 23 年度には、さらにこれらの検討を推し進め、

- ・Study 1：β₂刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の検討
 - ・Study 2：β₂刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と肺機能検査
 - ・Study 3：β₂刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と気道過敏性
 - ・Study 4：他疾患におけるβ₂刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の相違の検討
 - ・Study 5：呼吸音最高周波数解析の手法の改正に関する検討
- を計画した。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

平成 21、22 年度の検討から、我々の作成した咳嗽モニターはマイクروفフォンと加速計を用いて、咳嗽音と呼吸運動という咳嗽に関連し同時に出現する異なる事象を収集し、それらを統合することで高い精度での評価が可能であることが証明された。新しいシステムでは、小児の終夜での検討が可能で、誰にも安全に、簡便に取り扱えることも確認されている。

平成 23 年度では、このような我々の咳嗽モニター・システムを個別の症例で使用する場合や疫学的調査として多施設・大規模に使用する場合を想定して、さらなる検討を計画した。すなわち、

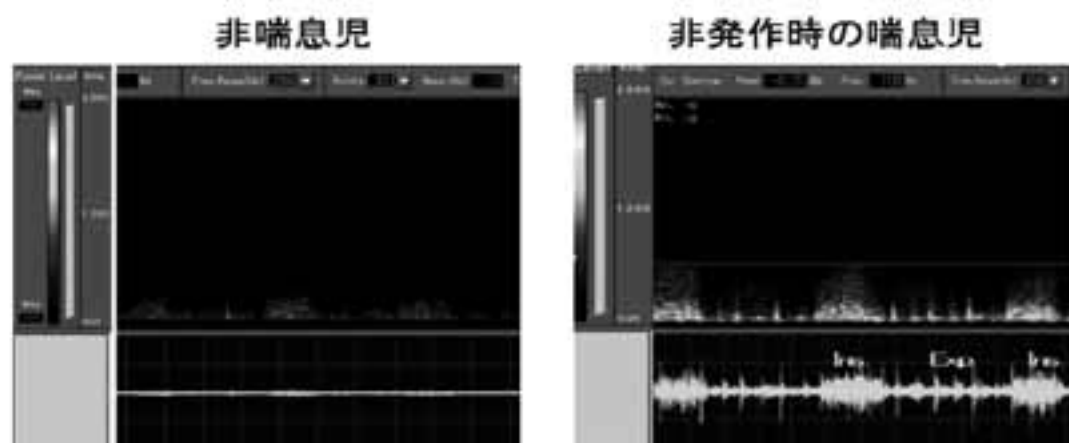
- ・ Study 1: 咳嗽モニターの信頼性の検証
 - ・ Study 2: 小児における咳嗽の測定の実際
 - ・ Study 3: 小児における咳嗽の特殊性の検討
- である。

3、平成 23 年度の研究対象及び方法

(1) 小児の肺音解析に関する研究

Study 1 では、これまでと同様の方法で、乳幼児における β_2 刺激薬の吸入前後による呼吸音最高周波数の変化を検討し、その変化を比較した。方法はこれまでと同様で、防音・遮音に優れた病院の一室において、対象患児の右鎖骨中央下部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。測定時期はそれぞれの対象が感染症状など認めない症状安定期に行っている。

肺音解析には LSA-2000 (Kenz Medico 社) を使用し、 β_2 刺激薬吸入前後で肺音解析を行った。非発作時の喘息児の肺音と非喘息児の肺音を次に示す。

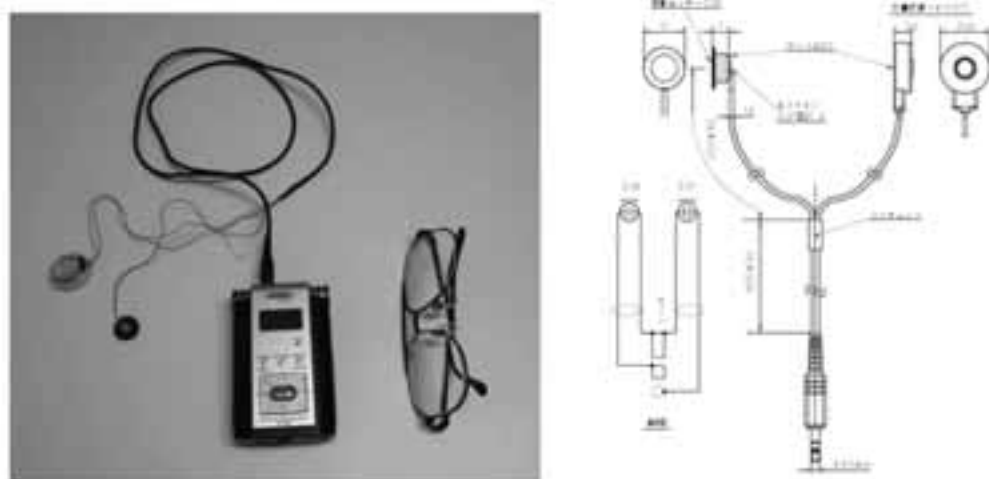


Study 2 では小児の非喘息群、喘鳴群、喘息群を対象とし、スパイロメトリーによる肺機能検査や IOS (Impulse Oscillometry) の結果と呼吸音最高周波数の変化との関連を検討した。Study 3 では β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化と気道過敏性のパラメーターとの関連を検討した。Study 4 として、重症心身障害児における喘息の診断に向けて、 β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の相違の検討を検討した。Study 5 として、今後、多施設で行うべく呼吸音最高周波数解析の手法を簡素化するため、専用の肺音解析ソフトの作成を開始した。

なお、喘鳴・咳群は、咳嗽が頻回、長期にみられるも喘鳴はこれまでに2回以下で、医師から喘息の診断を受けていない群である。年齢、身長、体重において、3群に有意差はみられなかった。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

Study 1 の咳嗽モニター（下図）の信頼性の検証を、小児を対象にして行った。



本年度は自家作成の咳嗽モニター・システム、オーディオ・ビデオを用いたビデオ法、音声による解析を同時に行い、算定された咳嗽回数の信頼性につき比較、検討した。Study 2 では、咳嗽モニターを入院中の小児に使用し、実際の咳嗽回数の測定を行った。Study 3 では、小児における咳嗽の特殊性について、咳嗽の単位や連続性の原因・病態について検討を加えた。

4、平成23年度の研究成果

(1) 小児の肺音解析に関する研究

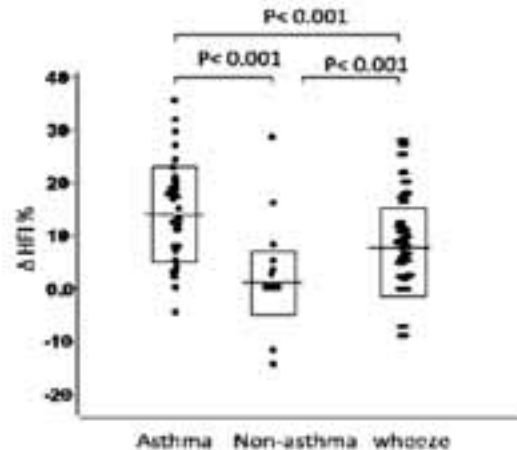
Study 1: β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の検討

・ β_2 刺激薬吸入前の吸気音最高周波数 (pre-HFI)

喘息群、喘鳴・咳群とも、非喘息群より高い値を示した（各々 $p < 0.001$, $p < 0.001$ ）。喘息群と喘鳴・咳群の間には有意な差はなかった。 β_2 刺激薬吸入後の HFI (post-HFI) は、 β_2 刺激薬吸入前の HFI (pre-HFI) に比較し、3群ともに低値であったが、喘息群、喘鳴・咳群とも、非喘息群より高い値を示した（各々 $p < 0.001$, $p < 0.001$ ）。喘息群と喘鳴・咳群の間にも有意な差はなかった。

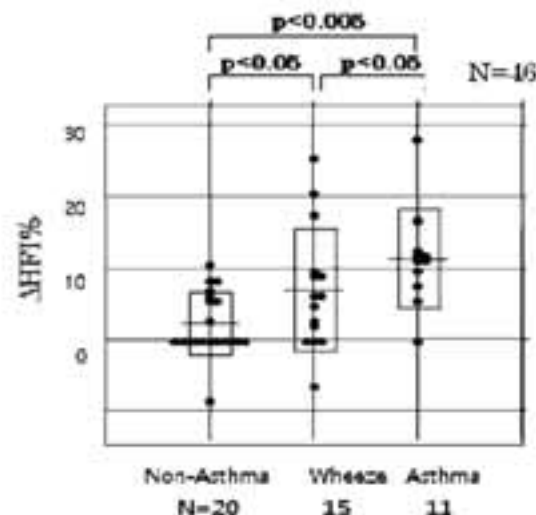
・ β_2 刺激薬吸入前後の HFI の変化率 (Δ HFI%)

喘息群では非喘息群に比して有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。喘鳴・咳群でも同様に非喘息群に比して有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。さらに、喘息群と喘鳴・咳群の比較では、喘息群が有意に高値を示した（下図）。



・ ΔHFI%と喘鳴・咳群の予後の検討

一昨年度からの継続で、喘鳴・咳群の症例 46 名が、その後、どのような経過をたどったのか、ΔHFI%を元に検討を行った。この結果、明らかに、ΔHFI%が高い症例では、喘息になりやすいことがわかった（下図）。これは喘鳴・咳群の予後を考える上で重要である。



・ 肺音解析における手技の信頼性の確認

これまでの研究の測定値に、系統誤差が混入しているかどうかの検討である。この検討のための統計学的手法の1つである intra-observer, inter-observer による評価を考え、HFI の測定手技を(1)同一検査者により同一患者を2回行うこと、(2)異なる検査者により同一患者を1回ずつ行うこととした (n=24)。この結果、SDD, RC, CC 共に有意な結果が得られた。さらに、Bland-Altman 分析により、2つの測定値の差を y 軸、2つの測定値の平均値を x 軸にプロットしたが、ほぼ 2SD 区間に収まり偏りもなく、有意な結果が得られた。

◆ Sutudy 1 の結果のまとめと考察

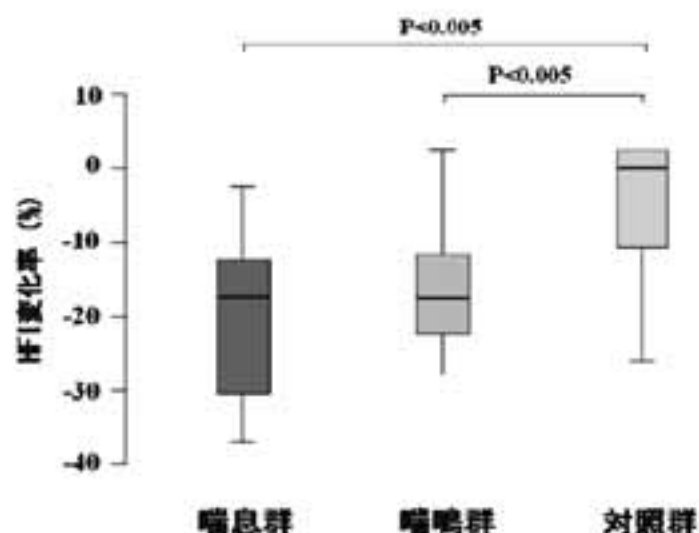
HFI、並びに ΔHFI%は小児の呼吸機能検査として有意なパラメーターであることが確認された。肺音解析の評価法自体の信頼性も高いものと思われた。HFI、並びに ΔHFI%は β₂ 刺激薬の効果を反映するものと考えられ、気道狭窄に対する簡便かつ非侵襲的な評価法であることが示唆された。

Study 2 ; β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と肺機能検査

当科を受診した1歳～13歳までの21名(非喘息群6名、喘鳴群8名、喘息群7名、平均年齢7.8歳、 $m : f = 12 : 9$)を対象とした。対象者の肺機能検査の結果では、対照群、喘鳴群に比較し、喘息群ではMMF、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ が有意に低値であった。対象者のIOS(Impulse Oscillometry)による肺機能検査の結果では、対照群に比較し、喘息群ではR20、R5、R5-R20が有意に高値であった。喘鳴群でも対照群に比較し、R5、X5は有意に高値であった。

β_2 刺激薬吸入前後のFEV₁の変化では、対照群、喘鳴群、喘息群ともに、FEV₁における β_2 刺激薬吸入前後での有意な変化はみられなかった。 β_2 刺激薬吸入前後の $\dot{V}_{50}$ の変化は、対照群、喘鳴群ともに β_2 刺激薬吸入前後での有意な変化はみられなかったが、喘息群では吸入後に上昇がみられた。この結果から、 β_2 刺激薬吸入により末梢気道に有意な改善がみられることが示唆された。

β_2 刺激薬吸入前後のHFIの変化(Δ HFI%)では、対照群ではHFIにおける有意な変化はみられなかったが、喘鳴群、喘息群では吸入後に有意な低下がみられた。 Δ HFI%は、喘鳴群、喘息群ともに対照群より大きな変化(低下傾向)を示した。 β_2 刺激薬吸入による Δ HFI%は、喘鳴群と喘息群の間では、有意な差はみられなかった(下図)。



◆ Study 2 の結果のまとめと考察

- (1) 喘息群では β_2 刺激薬吸入後にFEV₁、 $\dot{V}_{50}$ および IOS 法で測定した中枢・末梢気道の呼吸抵抗に改善を認めた。
- (2) 喘鳴群、喘息群では β_2 刺激薬吸入によりHFIの有意な低下が認められた。
- (3) β_2 刺激薬吸入前後のHFIの%変化は、対照群と比較し喘鳴群、喘息群で有意に大きかった。
- (4) HFI とその他パラメーターに有意な相関は認めなかった(データは示さず)。

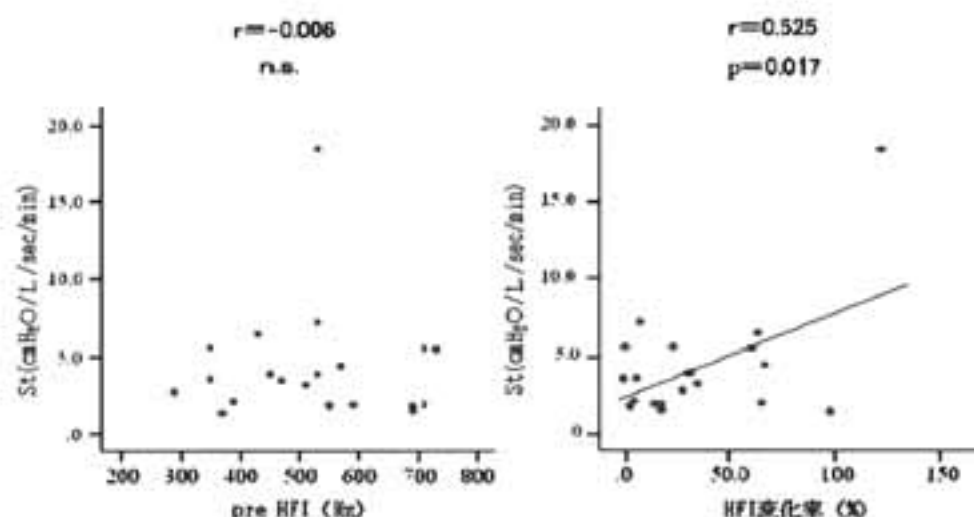
HFI および末梢気道閉塞の各パラメーターは β_2 刺激薬吸入により有意に改善したことから、HFI は β_2 刺激薬の効果を反映するものと考えられ、気道狭窄に対する簡便かつ非侵襲的な評価法となる可能性が示唆された。

Study 3 ; β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と気道過敏性

当科を受診した6歳～11歳までの喘息児15名(軽症持続型7名、中等症持続型8名、平均年齢8.1歳、m:f=8:7)を対象とし、アストグラフ®(CHEST社)を用いたメサコリンによる気道過敏性の測定を行った。メサコリン吸入前、後、 β_2 刺激薬吸入後でのHFIの変化を下に示した。メサコリン吸入により、呼吸抵抗(Rrs)は上昇し、その後の β_2 刺激薬吸入によりRrsは低下するが、HFIの動きは、Rrsの上昇により有意に上昇し、Rrsの低下により有意に低下することが示された。

アストグラフ法によるメサコリン吸入試験のパラメーターである初期呼吸抵抗(Rrs, cont)と、検査前のHFI値(pre-HFI)とHFIの変化率(%)を検討した。いずれも、Rrs, contとの相関性はみられなかった。アストグラフ法によるメサコリン吸入試験のパラメーターである気道感受性(Dmin)と、pre-HFIとHFIの変化率を検討したが、いずれもDminとの相関性はみられなかった。

アストグラフ法によるメサコリン吸入試験のパラメーターである気道反応性(St)と、pre-HFIとHFIの変化率を示した(下図)。pre-HFIではStとの相関性はみられなかったが、HFIの変化率ではStとの有意な相関性がみられた。



◆ Study 3 の結果のまとめと考察

- (1)メサコリン吸入前と比較し、吸入後に吸気音最高周波数(HFI)の有意な低下を認めた($p < 0.05$)。
- (2)HFIは吸入前値、変化率ともに初期抵抗(Rrs, cont)や気道感受性(Dmin)と相関を認めなかった。
- (3)HFI変化率と気道反応性(St: cmH₂O/L/sec/min)との間に有意な相関($p=0.017$)を認めた。

HFIはメサコリン吸入により有意な増加を認め、その変化率はアストグラフによる気道反応性(St)と相関を示した。HFIの変化はメサコリンによる気管支収縮、 β_2 刺激薬による気管支拡張を反映するものと考えられ、気道反応性に対する簡便かつ非侵襲的な評価法となる可能性が示唆された。

Study 4 ; 他疾患における β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の相違の検討

他の疾患におけるHFIの検討として、重症心身障害者の喘息の診断につき検討した。対象は入

院中で吸入治療を継続している重症心身障害者 10 名(14 歳～57 歳、平均 33.6 歳)である。10 名の対照者に日にちを変えて複数回の検討を加えたが、ほとんどの結果は、喘息児の HFI の mean+2SD(既報より)の 800Hz 以下であった。また、各個人において、HFI は大きな変動はみられなかった。

この研究の測定値に系統誤差が混入しているかどうかの検討を行った。重症心身症患者に対し、HFI の測定手技を(1)同一検査者により同一患者を 2 回行う、(2)異なる検査者により同一患者を 1 回ずつ行う、こととした。同一検査者による結果、異なる検査者による結果ともに、有意な相関がみられた。

◆ Study 4 の結果のまとめと考察

- (1) 重症心身症患者に対しても、現行の HFI の測定手技により、安定した結果が得られる。
- (2) β_2 刺激薬吸入前後の HFI の変化を観察することは、重症心身障害者の気道過敏性を評価する上で有用である可能性が示された。
- (3) 正確な HFI 値を得るためには、呼吸器症状が安定している状態で、前処置を確実にを行い、繰り返し測定することが重要である。

Study 5 ; 呼吸音最高周波数解析の手法の改正に関する検討

肺音の解析にあたり、最高周波数の算定は重要な意義があるが、普遍的な検討を行うためにも、肺音解析用のソフトを作成する必要があると、本年はいくつかの試みを行った。しかしながら、完成に至らなかった主たる理由に、以下の問題が挙げられる。

- (1) 肺音のデータ収集において、肺音のパワー(dB)や周波数(Hz)のリミット
- (2) ノイズの処理法
- (3) 呼吸の流速(Flow)との関連性

(1)は、現在は-25dB で線を引き、目視にて最高周波数を算出している。この”線引き”を客観性の高いものとするためのエビデンスがまだない。閾値の dB を下げれば最高周波数は上昇するが、バックグラウンドのノイズも顕在化する。(2)のノイズの問題は深刻であり、現状のマイク、集音法に頼ると呼吸音に心音が重なるため、正確性を損なう。(3)の呼吸の流速(Flow)との関連については、通常、 β_2 刺激薬を吸入した後は気道狭窄が改善し、それに伴い、Flow も上昇するが、Flow の上昇は肺音のパワー(dB)や周波数(Hz)を上昇させる。最高周波数においても影響を受けるため、その対応を考えなくてはならない。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

Study 1: 小児における咳嗽モニターの信頼性の検討

・咳嗽モニターによる咳嗽の評価法

これまで同様に、マイクロフォンと加速度計とレコーダーにより、咳嗽モニターを組み立てることとした。感度と再現性の組み合わせから、マイクロフォンと加速度計はPrimo社製、レコーダーはRoland社製を用いることとした。マイクロフォンは患児の首に、加速度計は中央上腹部に固定した。

・解析ソフトのアルゴリズムについて

これまでに行った検討で、我々の咳嗽の解析ソフトは小児の咳嗽の測定においても、有効であ

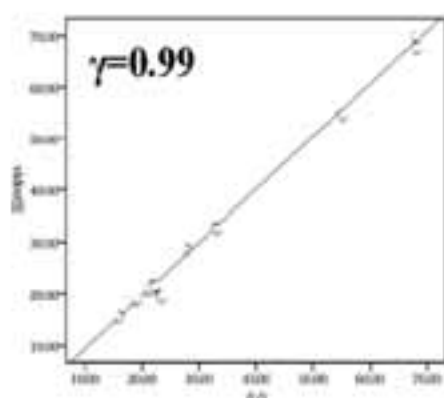
ることが示された。基本的に、咳嗽と非咳嗽を判別するものであるが、現在用いているバージョンでは、通常の咳嗽と、咳嗽以外の音声である(1)話し声、(2)泣き声、(3)衣擦れ、(4)いびきの区別が可能である。

さらにこれまでの検討から、マイクrophonと加速度計の積から求める感度は150 unitとすることで、実測の咳嗽回数と咳嗽モニターの測定数に、ほぼ100%の整合性がみられることがわかっている。解析ソフトのアルゴリズムを示す。この解析ソフトによれば、三相性咳嗽音であっても二相性咳嗽音であっても、最初の explosive phase の a の信号のみを拾い、カウントを行う。

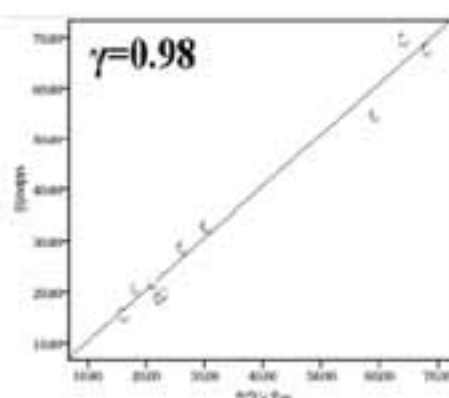
・測定の実際

対象の喘息児、5名に夜間8時間、咳嗽モニターを装着し、自家作成のシステム、ビデオ法、グラフ上の音声による解析を行い咳嗽回数につき比較、検討した。各症例で1時間2クール（寝入りの1時間と早朝の1時間）をカウントした。これらの結果から、ビデオ法とグラフ上の音声による解析法、自家作成のシステムとビデオ法との比較を行った。いずれも、咳嗽回数の相関性は強く認められたが、ビデオ法との相関性から、自家作成のシステムの信頼性が確認された。

ビデオ法と音声法による解析法の比較



自家作成のシステムとビデオ法との比較



さらに我々は、Bland-Altman 分析により、2つの測定法の差を検討した。いずれも、ほぼ2SD区間に収まり、ドットの偏りもなく、有意な結果が得られた。

咳嗽回数の測定法であるビデオ法、音声法、咳嗽モニター法の3者間では、測定結果に有意な差は認められなかった。gold standardであるビデオ法と咳嗽モニター法での相関係数は0.98と高く、咳嗽モニター法の精度が確認できた。我々の手法によれば、高い精度で小児の夜間の咳嗽を計測できることが確認された。

Study 2: 小児における咳嗽の測定の実際

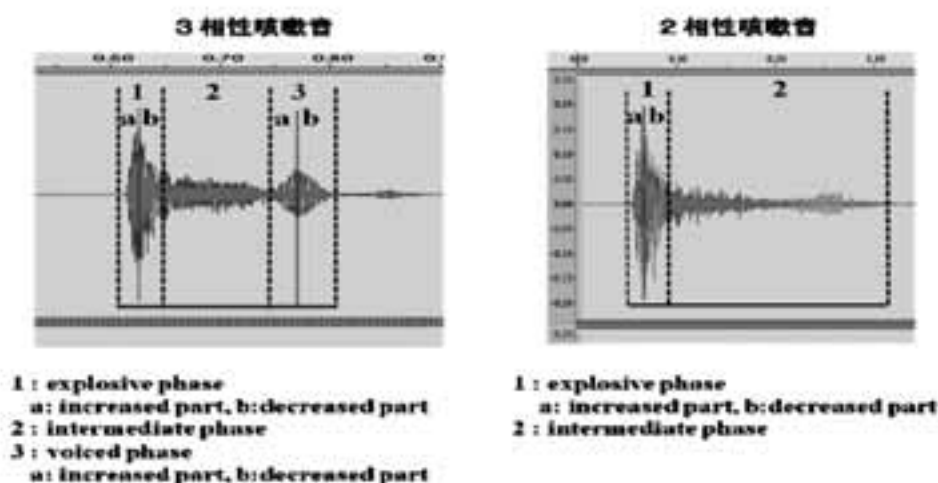
喘息の中発作にて入院中の小児9名の咳嗽回数のヒストグラムを作成した。咳嗽は8時間の観察中、寝入り、深夜、早朝に多くみられた。

Study 3: 小児における咳嗽の特殊性の検討

本年度は、小児の咳嗽の特徴と年齢、疾患についての相違についての検討を進めた。成人の任意の咳嗽 (Voluntary Cough) と小児の呼吸器疾患による咳嗽の種類 (three-phase cough sound

と two-phase cough sound) の検討を咳嗽の単位の面から行った。

3 相性咳嗽音と 2 相性咳嗽音



全体の咳嗽回数に対する three-phase cough sound の比率(%)の相違が比較・検討された。小児の喘息患者では、成人に比較し、明らかに three-phase cough sound の比率(%)が高いことがわかった ($P<0.01$)。さらに興味深いことに、アレルギー疾患が認められる成人は喘息の小児に比較して有意差はみられなかったものの、低値を示し、コントロールの成人群に比しては、有意に高値を示した ($P<0.01$)。

このような三相性咳嗽音がどのようにしてできるのか興味深いため、現在、検討中である。

5、第8期環境保健調査研究の総括

(1) 第8期環境保健調査研究における各年度の目標(計画)

【平成21年度】

(1) 小児の肺音解析に関する研究

これまで、喘息発症に対する予防法・治療法の評価を明確に行えた疫学的検討は数少ない。この原因として、喘息の発症時期である乳幼児に対しての簡便、かつ、再現性に優れた客観的な評価法がないことが考えられる。

小児の喘息において、肺音の解析が心音の解析のごとくにできない理由として、胸郭が空洞で呼吸音に反射があることだけでなく、喘息発作時の喘鳴は雑音として極めて雑多な要素から成り立ち、解析自体が困難であったことが挙げられる。一方、喘息の発症予防及び軽減化を目的に早期介入が実施されているが、効果判定が明確に行えた疫学的検討は数少なく、乳幼児に対する簡便かつ再現性のある客観的評価方法も見当たらない。

本研究では乳幼児を対象に、喘息を疑わせる乳幼児期の喘鳴性疾患の患児に対して、喘息の主要な症状である喘鳴について注目し、これらの客観的な評価法を考案することを計画した。すなわち、乳幼児において、非発作時の肺音解析による客観的な評価法の確立を目的とした。本年度は肺音解析により、喘息と診断される前の状態や喘息の初期で軽症である乳幼児の気道の評価、さらには乳幼児の治療効果の判定を行うことを念頭に置き、(1)乳幼児の疾患別に呼吸音最高周波数の相違がみられること、(2)疾患により、 $\beta 2$ 刺激薬の吸入前後の呼吸音最

高周波数の変化が異なること、(3)年齢による呼吸音最高周波数の正常値の算出を考えた。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

咳嗽は喘息児によく認められる呼吸器症状であり、喘息発作の観察には重要である。しかしながら、これまでの検討では、保護者に終夜の咳嗽の発現頻度を、咳嗽出現の程度として、簡単な分類により聞くことが多かった。これまでにを行った我々の調査では、小児の咳嗽が多い時刻は、寝入り、明け方、起きたと、夜間～睡眠中に多くみられ、保護者の観察が不正確な刻限でもあった。このため、喘息の初期や軽症の発作を想定した咳嗽の客観的な解析が必要となっている。我々はこれまで、咳嗽の定量化のため、小児に適した終夜の自動咳嗽解析装置の開発を検討してきた。これまで、このような装置による咳嗽の定量的評価は前例がなく、独創的ではあるが、発症予防を主眼とする健康診査事業に最適と考えられる。

本年度は、喘息と診断される前の状態や喘息の初期で軽症である乳幼児の気道の評価、さらには乳幼児の治療効果の判定を行うことを念頭に置き、小児用の咳嗽カウンターの開発を心がけた。すなわち、(1)実測の咳嗽回数と咳嗽カウンターの測定数に90%以上の整合性があること、(2)小児でも簡便、かつ、安全に測定できること、を目的とした。

【平成22年度】

(1) 小児の肺音解析に関する研究

我々は昨年度の研究で、乳幼児の喘鳴を成立機序から考え、無発作時、または、ごく軽度の発作を想定した肺音の解析法を検討してきたが、これまでの技術を踏襲し、本年度は吸気音を中心とした肺音解析をさらに多数の年少の症例に行い、喘息と診断される前の状態や喘息の初期で軽症である乳幼児の気道の評価、さらには治療や指導の効果判定を行うことを考えた。

本年度も、primary endpointとして(1)乳幼児の各疾患における呼吸音最高周波数の相違、secondary endpointとして、(2)各疾患による β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の相違、(3)年齢別の呼吸音最高周波数の正常値の算出、を計画した。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

昨年度は小児の咳嗽の定量化のため、小児に適した終夜の自動咳嗽解析装置の開発を検討した。これまで、小児に特化した専用の装置による咳嗽の定量的評価の報告は皆無であり、本研究は独創的ではあるが、発症予防、調査研究を旨とする健康診査事業には最適と考えられた。

本年度は、喘息と診断される前の状態や喘息の初期で軽症である乳幼児の気道の評価、さらには乳幼児の治療、指導の効果判定を行うことを念頭に置き、小児用の咳嗽カウンターの開発を試みた。すなわち、primary endpointは(1)実測の咳嗽回数とカウンター測定数に90%以上の整合性がある専用の咳嗽カウンターの作成、secondary endpointとして(1)簡便に、安全に測定できることの確認、(2)咳嗽カウンターによる小児呼吸器疾患の咳嗽の評価を考えた。

【平成23年度】

(1) 小児の肺音解析に関する研究

近年行われている β_2 刺激薬の吸入前後の肺機能の改善の評価は、気道可逆性として一定の評価を受けている。問題点として、肺機能検査が行えない乳幼児には施行できないことは勿論、これまで小児において、気道過敏性と気道可逆性の関連性が明確にされていなかったことがある。

β_2 刺激薬の吸入により、肺機能検査が改善すれば有意とみなされるわけであるが、気道過敏性のどのパラメーターと関連するのかが不明であった。この点の解明を、スパイロメトリー等の肺機能検査が施行できない小児を対象として、本年の検討課題とした。

そこで、以下のごとくの検討を計画した。

- ・ Study 1: β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の検討
- ・ Study 2: β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と肺機能検査
- ・ Study 3: β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と気道過敏性
- ・ Study 4: 他疾患における β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の相違の検討
- ・ Study 5: 呼吸音最高周波数解析の手法の改正に関する検討

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

平成 21、22 年度の検討から、我々の作成した咳嗽モニターはマイクروفフォンと加速計を用いて、咳嗽音と呼吸運動という咳嗽に関連し同時に出現する異なる事象を収集し、それらを合わせて高い精度で評価が可能であることが証明された。新しいシステムでは、小児の終夜での検討が可能で、誰にも安全に、簡便に取り扱えることも確認されている。

平成 23 年度では、このような我々の咳嗽モニター・システムを個別の症例で使用する場合や疫学的調査として多施設・大規模に使用する場合を想定して、以下のごとくの検討を計画した。

- ・ Study 1: 咳嗽モニターの信頼性の検証
- ・ Study 2: 小児における咳嗽の測定の実際
- ・ Study 3: 小児における咳嗽の特殊性の検討

(2) 第 8 期環境保健調査研究における各年度の研究成果

【平成 21 年度】

(1) 小児の肺音解析に関する研究

11 ヶ月から 6 歳 11 ヶ月までの小児 66 名（平均 3.9 歳 $\pm$ 0.7 歳）、気管支喘息児 26 名、喘鳴児 15 名、喘息及び喘鳴既往のない健常児 25 名を対象とした。

それぞれの群の患児はさらに、感染症状など認めない症状安定期と、咳嗽などの呼吸器症状はあるものの、注意深い聴診でも呼吸性副雑音を認めない悪化期に分類した。肺音解析には LSA-2000[®] (Kenz Medico 社) を使用し、 β_2 刺激薬吸入前後で呼吸音解析を行った。これまでと同様に、防音・遮音に優れた病院の一室において、対象患児の右鎖骨下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。肺音解析は、主に吸気音最高周波数について行った。

さらに、最高周波数の変化を比較するために、吸入前後の吸気音最高周波数変化率（吸入前吸気音最高周波数－吸入後吸気音最高周波数）/吸入前吸気音最高周波数 $\times$ 100 (%) を算出し、数値を比較した。この結果、吸気音最高周波数は、安定期に比して悪化期に有意に上昇した ($p < 0.001$)。

また、それぞれのグループでの β_2 刺激薬吸入前後の比較では、吸入後に有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。喘息群と喘鳴群では有意差を認めなかったが、喘息群と健常群、喘鳴群と健常群では有意差が認められた ($p < 0.001$)。喘息群と喘鳴群で有意差を認めた ($p < 0.001$)。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

研究対象は1～16歳の小児とした。本年は、喘鳴性疾患のみられる児と age-matched な健康児における咳嗽頻度、性状の評価を、自家作成の咳カウンターを用いた客観的な方法により行い、その再現性、安全性を評価することを計画した。予定症例数は50症例（喘息児25名、健康児25名）である。咳嗽の頻度、性状の評価による喘息の重症度の把握や呼気中一酸化窒素の測定による気道炎症との関連についての検討を行う。

しかしながら、小児専用の機器として初期設定が重要であり、このために成人ボランティアに機器を装着し、設定を変えつつ咳の回数を測定することから開始した。すなわち、(1)機器のパーツの選定、(2)マイクロフォンと加速度計を設置する部位、(3)解析ソフトの選択、(4)測定における手技一般、についての検討を、これに先行して行った。この結果、機器のパーツの選定では、マイクロフォンと加速度計とレコーダーにより、咳嗽モニターを君立てることとした。感度と再現性の組み合わせから、マイクロフォンと加速度計はPrimo社製、レコーダーはRoland社製の製品を用いることとした。マイクロフォンは頭部側面中央、加速度計は剣状突起と臍の midpoint に設置することとした。解析ソフトの選択では、マイクロフォンと加速度計の感度が変わるバージョンを選択した（各信号の詳細な設定の数値は省略）。感度を200 unit にすると実測の咳嗽回数と咳嗽カウンターの測定数に、98%以上の整合性がみられることがわかった。

【平成22年度】

(1) 小児の肺音解析に関する研究

・乳幼児の各疾患における呼吸音最高周波数の相違

本年は、年少児を対象を絞り、さらに β_2 刺激薬の前後による呼吸音最高周波数の変化を個人の気道過敏性(気道反応性)と考え、これを中心に検討を推し進めることを計画した。すなわち、6ヶ月から5歳0ヶ月までの小児151名（平均3.4歳）、喘息児53名、喘鳴・咳児49名、喘息及び喘鳴既往のない健康児49名を対象とした。方法は昨年度と同様である。

β_2 刺激薬吸入前の吸気音最高周波数(pre-HFI)では、喘息群、喘鳴・咳群とも、非喘息群より高い値を示した（各々 $p<0.001$, $p<0.001$ ）。喘息群と喘鳴・咳群の間には、有意な差はみられなかった。 β_2 刺激薬吸入前の呼気音最高周波数(pre-HFE)は、pre-HFIに比較し、全体に低値であったが、喘息群、喘鳴・咳群とも、非喘息群より高い値を示した（各々 $p<0.001$, $p<0.001$ ）。喘息群と喘鳴・咳群の間にも、有意な差はみられなかった。

・疾患別による β_2 刺激薬吸入前の最高周波数の変化

疾患はこれまでのように、喘息群(Asthma)、非喘息群(Non-asthma)、喘鳴・咳群(Wheeze)の3群に分類した。喘鳴・咳群は、喘鳴はこれまでに2回以下で、咳嗽が頻回、長期にみられるも、医師から喘息の診断を受けていない群である。 β_2 刺激薬吸入前の吸気音最高周波数(pre-HFI)では、喘息群、喘鳴・咳群とも、非喘息群より高い値を示した（各々 $p<0.001$, $p<0.001$ ）。

喘息群と喘鳴・咳群の間には、有意な差はみられなかった。 β_2 刺激薬吸入前の呼気音最高周波数(pre-HFE)は、pre-HFIに比較し、全体に低値であったが、喘息群、喘鳴・咳群とも、非喘息群より高い値を示した（各々 $p<0.001$, $p<0.001$ ）。喘息群と喘鳴・咳群の間にも、有意な差はみられなかった。

・疾患別による β_2 刺激薬吸入後の最高周波数の変化

β_2 刺激薬吸入後の吸気音最高周波数(post-HFI)でも、喘息群、喘鳴・咳群とも、非喘息群より高い値を示した(各々 $p<0.001$, $p<0.001$)。喘息群と喘鳴・咳群の間には、吸入前同様、有意な差はみられなかった。 β_2 刺激薬吸入後の呼気音最高周波数(post-HFE)は、pre-HFI に比較し、全体に低値であり、3群間で有意な差はみられなかった。

・疾患別による β_2 刺激薬吸入前後の吸気音最高周波数(HFI)の変化の比較

β_2 刺激薬吸入前後の吸気音最高周波数(HFI)の変化は、喘息群では有意な低下がみられた($p<0.001$)。喘鳴・咳群でも、同様に有意な低下がみられた($p<0.05$)。非喘息群では、このような差はみられなかった。

・疾患別による β_2 刺激薬吸入前後の吸気音最高周波数変化率(Δ HFI%)の比較

吸入前後の肺音最高周波数変化率(Δ HFI%)は、喘息群では喘鳴・咳群、非喘息と比較し、明らかな低下がみられた(各々、 $p<0.001$, $p<0.001$)。喘鳴・咳群は非喘息群と比較し、明らかな低下がみられた($p<0.001$)。 β_2 刺激薬吸入前後のHFIの変化は、喘息群において著しかった。

・乳幼児における吸気音最高周波数の cut-off 値の算定

ROC 曲線から cut-off 値を求めた。cut-off 値を 4.2%に求めると、specificity 93%, sensitivity 78%と、良好な結果であった。今後、この値を参考に、検討を重ねる予定である。

・年齢別の吸気音最高周波数の検討

昨年度からの継続で、年齢による吸気音最高周波数に相違があるかにつき検討した。現時点では、有意差はみられないものの、加齢に伴いHFIが低下する傾向がみられた。これは体重、身長においても同様の傾向であった。

・疾患別の吸気音最高周波数の検討 (2)

東海大学付属病院の外来受診中、入院中の小児においても、疾患別による β_2 刺激薬吸入前後の吸気音最高周波数変化率(Δ HFI%)の比較を検討した。吸入前後の肺音最高周波数変化率(Δ HFI%)は、喘息群と喘鳴群は非喘息と比較し、明らかに大きな変化がみられ(各々、 $p<0.003$, $p<0.005$)、 β_2 刺激薬吸入前後のHFIの変化は、喘息群において著しかった。喘鳴群と喘息群の間では有意な相違はみられなかった。興味深いのは最重症持続型の3名(述べ4回の測定)において、 Δ HFI%は非喘息群と同等であった点で、これには気道のリモデリングの存在が考えられた。全体に症例が少ないため、今後、症例数を増やして検討を続けたいと考える。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

Study 1 ; 対象は成人ボランティアで、非喫煙者とした。初期設定のための基本的なセッティングのために、自発的な咳嗽を回数のみ設定し、任意に行ってもらったこととした。自家作成の咳嗽モニターを装着し、設定を変えつつ咳嗽の回数を測定することから開始した。すなわち、(1)機器のパーツの選定、(2)マイクフォンと加速度計を設置する部位、(3)解析ソフトの選択、(4)測定における手技一般についての検討を先行して行った。

Study 2；対象は1～16歳の小児とした。本年度は、喘鳴性疾患のみられる児と age-matched な健常児における咳嗽頻度、性状の評価を、咳嗽モニターを用いた客観的な方法により行い、その整合性、再現性、安全性を評価することを計画した。

咳嗽の頻度、性状の評価による喘息の重症度の把握や IOS 法による中枢、末梢気道の呼吸抵抗測定、呼気中一酸化窒素の測定による気道炎症との関連についての検討も合わせて行うこととしたが、小児専用の機器としての初期設定が重要であり、このための綿密な調整とその評価が必要となる。この結果、以下の結果が得られた。

・解析ソフトの選択（成人ボランティアでの検討）

マイクروفोनと加速度計の感度が変わるバージョンを選択した（各信号の詳細な設定の数値は省略）。昨秋に、感度を上げるため、昨年度のセットからより鋭敏な新しいセットに変更している。感度を 150 unit にすると実測の咳嗽回数と咳嗽カウンターの測定数に、ほぼ 100% の整合性がみられることがわかった。この機種で完成と考えた。この機種により、通常の咳嗽と、咳嗽以外の音声である (1) 話し声、(2) 泣き声、(3) 衣擦れ、(4) いびきの区別が可能となった。

さらにこの機種により、(1) 咳嗽の単位は大きく分けて 2 種類あり、従来の三相性咳嗽音 (three-phase cough sound)、二相性咳嗽音 (two-phase cough sound) のパターンがあること、(2) 咳嗽の連続性は大きく分けて 2 種類あり、一段咳 (One-step cough) と二段咳 (Two-step cough) があることがわかった。これは、成人の任意の咳嗽と小児の呼吸器疾患による咳嗽の種類 (three-phase cough sound と two-phase cough sound) の中で、全体の咳嗽回数に対する three-phase cough sound の比率 (%) の相違が確認された ($p < 0.001$)。

・新機種の小児の咳嗽に対する精度について

成人同様の方法で小児の呼吸器疾患患者に用い、その精度を確認している。このとき、最も信用のおける方法として、ビデオで睡眠中の患者を撮影し、録画されたビデオを検者がカウントするビデオ法と、従来の音声のみにて判定する音声法を並行して行う評価を開始した。

【平成 23 年度】

(1) 小児の肺音解析に関する研究

Study 1； β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の検討

本年度はさらに、 β_2 刺激薬の前後による呼吸音最高周波数の変化を 11 ヶ月から 6 歳 11 ヶ月までの小児 214 名（平均 3.7 歳）、喘息児 78 名、喘鳴・咳嗽児 77 名、喘息及び喘鳴既往のない健常児 59 名を対象として検討した。方法はこれまでと同様である。

β_2 刺激薬吸入前後の HFI の変化は、喘息群では非喘息群に比して有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。喘鳴・咳群でも同様に非喘息群に比して有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。喘息群と喘鳴・咳群の比較では、喘息群が有意に高値を示した。

さらに一昨年度からの継続で、喘鳴・咳群の症例 46 名が、その後、どのような経過をたどったのか、 Δ HFI% を元に検討を行った。この結果、明らかに、 Δ HFI% が高い症例では、喘息になりやすいことがわかった。

これまでの研究の測定値に、系統誤差が混入しているかどうかの検討のため、統計学的手法の 1 つである intra-observer, inter-observer による評価を考え、HFI の測定手技を (1) 同一検査者

により同一患者を2回行うこと、(2)異なる検査者により同一患者を1回ずつ行うこととした(n=24)。この結果、SDD、RC、CC共に有意な結果が得られた。さらに、Bland-Altman分析により、2つの測定値の差をy軸、2つの測定値の平均値をx軸にプロットした散布図、Bland-Altman plotを作成した。ほぼ、2SD区間に収まり、ドットの偏りもなく、有意な結果が得られた。

HFI、並びに Δ HFI%は β_2 刺激薬の効果を反映するものと考えられ、気道狭窄に対する簡便かつ非侵襲的な評価法であることが示唆された。

Study 2: β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と肺機能検査

当科を受診した1歳～13歳までの21名(非喘息群6名、喘息群8名、喘息群7名、平均年齢7.8歳、m:f=12:9)を対象とした。非発作時の β_2 刺激薬吸入前後におけるHFIの変化を肺音解析装置を用いて解析した。原則として5歳以上の児においては、スパイロメトリー、IOS(impulse oscillometry)法による肺機能検査を行った。

β_2 刺激薬吸入前後のFEV₁の変化を示した。対照群、喘息群、喘息群ともに、FEV₁における β_2 刺激薬吸入前後での有意な変化はみられなかった。 β_2 刺激薬吸入前後のV_T 50の変化では、対照群、喘息群ともに、 β_2 刺激薬吸入前後での有意な変化はみられなかったが、喘息群では吸入後に上昇がみられた。この結果から、 β_2 刺激薬吸入により末梢気道に有意な改善がみられることが示唆された。

β_2 刺激薬吸入前後で、対照群ではHFIにおける有意な変化はみられなかったが、喘息群、喘息群では有意な低下がみられた。 β_2 刺激薬吸入による Δ HFIは、喘息群、喘息群ともに対照群より0%以下に向けての大きな変化(低下傾向)を示した。 β_2 刺激薬吸入による Δ HFIは、喘息群と喘息群の間では、有意な差はみられなかったが、喘息群で、やや大きな変化がみられた。

HFIおよび末梢気道閉塞の各パラメーターは β_2 刺激薬吸入により有意に改善したことから、HFIは β_2 刺激薬の効果を反映するものと考えられ、気道狭窄に対する簡便かつ非侵襲的な評価法となる可能性が示唆された。

Study 3: β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数変化と気道過敏性

当科を受診した6歳～11歳までの喘息児15名(軽症持続型7名、中等症持続型8名、平均年齢8.1歳、m:f=8:7)を対象とし、アストグラフ®(CHEST社)を用いたメサコリンによる気道過敏性の測定を行った。

メサコリン吸入により、呼吸抵抗(Rrs)は上昇し、その後の β_2 刺激薬吸入によりRrsは低下するが、HFIの動きは、Rrsの上昇により有意に上昇し、Rrsの低下により有意に低下することが示された。アストグラフ法のパラメーターである初期呼吸抵抗(Rrs, cont)や気道感受性(Dmin)と、検査前のHFI値(pre-HFI)とHFIの変化率(%)の間に相関性はみられなかった。一方、気道反応性(St)とHFIの変化率の間には有意な相関がみられた。

HFIはメサコリン吸入により有意な増加を認め、その変化率はアストグラフ®による気道反応性(St)と相関を示した。HFIの変化はメサコリンによる気管支収縮、 β_2 刺激薬による気管支拡張を反映するものと考えられ、気道反応性に対する簡便かつ非侵襲的な評価法となる可能性が示唆された。

Study 4 ; 他疾患における β_2 刺激薬の吸入前後の呼吸音最高周波数の変化の相違の検討

対象は入院中で吸入治療を持続している重症心身障害者 10 名 (14 歳～57 歳、平均 33.6 歳) で、既往歴や家族歴、血清学的検査結果から、喘息群 (n=2) と非喘息群 (n=6)、喘息の疑いのある疑喘息群 (n=2) に分類した。方法はこれまでと同様で、 β_2 刺激薬吸入前後の呼吸音を肺音解析機 LSA-2000 (Kenz Medico 社) で測定後、解析を行った。

10 名の対照者に日にちを変えて複数回の検討を加えた。ほとんどの結果は、喘息児の HFI の mean+2SD (既報より) の 800Hz 以下であった。また、各個人において、HFI は大きな変動はみられなかった。

Study 5 ; 呼吸音最高周波数解析の手法の改正に関する検討

これまでの我々の検討から、肺音解析により得られる HFI は、乳幼児を含む小児を対象とした肺機能検査のひとつとして、極めて重要であることが確認された。肺音の変化は気道収縮を鋭敏に反映し、これをもって気道可逆性の評価が可能であることも示されたが、問題点として、HFI 算定用の解析ソフトが完成していないことがある。

乳幼児の肺音解析が多施設で検討され、また、評価者の経験に左右されない安定した手技・評価法とするためには、一連のプロトコールとパソコンで活用される解析ソフトが必須であるため、本年度から検討を開始した。

(2) 咳嗽の客観的な評価法に関する検討

Study 1 ; 小児における咳嗽カウンターの信頼性の検討

・咳嗽モニターによる咳嗽の評価法

マイクروفオンと加速度計とレコーダーにより、咳嗽モニターを組み立てることとした。感度と再現性の組み合わせから、マイクروفオンと加速度計は Primo 社製、レコーダーは Roland 社製を用いることとした。マイクروفオンは患児の首に、加速度計は中央上腹部に固定した。

・解析ソフトの信頼性について

対象の喘息児、5 名に夜間 8 時間、咳嗽モニターを装着し、自家作成のシステム、ビデオ法、グラフ上の音声による解析を行い咳嗽の回数につき比較、検討した。各症例で 1 時間 2 クール (寝入りの 1 時間と早朝の 1 時間) をカウントした。いずれも、咳嗽回数の相関性は強く認められたが、ビデオ法との相関性から、自家作成のシステムの信頼性が確認された。さらに、Bland-Altman 分析により、2 つの測定法の差を検討した。いずれも、ほぼ 2SD 区間に収まり、ドットの偏りもなく、有意義な結果が得られた。

我々の手法によれば、高い精度で小児の夜間の咳嗽を計測できることが確認された。

Study 2 ; 小児における咳嗽の測定の実態

喘息の中発作にて入院中の小児 9 名の咳嗽回数のヒストグラムを作成した。咳嗽は 8 時間の観察中、寝入り、深夜、早朝に多くみられるも、各個人によって出現時間に若干の相違がみられた。

Study 3 ; 小児における咳嗽の特殊性の検討

本年度は、小児の咳嗽の特徴と年齢、疾患についての相違についての検討を進めた。成人の任

意の咳嗽 (Voluntary Cough) と小児の呼吸器疾患による咳嗽の種類の検討として、全体の咳嗽回数に対する 3 相性咳嗽音の比率 (%) の相違が比較・検討された。小児の喘息患者では、成人に比較し、明らかに 3 相性咳嗽音の比率 (%) が高いことがわかった ($P<0.01$)。

さらに興味深いことに、アレルギー疾患が認められる成人は喘息の小児に比較して有意差はみられなかったものの、低値を示し、コントロールの成人群に比しては、有意に高値を示した ($P<0.01$)。

今後、実際の胸郭の動きと、Flow、咳嗽音の 3 者の同時測定により、三相性咳嗽音の成因を考えたい。

6、期待される活用の方向性

この度の肺音解析に関する研究も、咳嗽の客観的な評価法に関する検討も、当初、計画したレベル以上の結果が得られたと思われる。肺音解析は、乳幼児の喘鳴、咳嗽の簡便、かつ、客観的な評価法として、気道狭窄の存在だけでなく、喘息の診断のための気道過敏性 (気道可逆性) の評価が可能である。咳嗽についても、我々の方法によれば小児の終夜の咳嗽の評価が簡便、かつ、正確に行うことができることが証明された。

いずれのアプローチも、個別の症例で使用する場合や疫学的に多施設で大規模に使用する場合において、信頼のおける結果が得られると思われる。乳児喘息の診断、予後・予測、咳嗽や慢性咳嗽の診断、重症度評価のほか、喘息の早期介入法の評価などの調査・研究を極めて正確に行うことができるとと思われる (下記)。

これらの我々の検討によって、健康診査事業の調査の方法が著しく改善すると考えられるため、社会的な影響力は極めて大きい。双方とも独創的な研究で課題も多く残されているが、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た。

しかしながら、これまで喘鳴と咳嗽という、呼吸器疾患の中では最もポピュラーな症状であっても、客観的な評価が困難であった症状に対しての小児科領域での初めての試みであるため、検討が進むにつれて足元が崩れる印象は繰り返し感じられるところであった。むしろ、肺音解析による乳幼児喘息の診断の検討においても、咳嗽モニターを用いての小児の喘息や喘鳴性疾患における咳嗽の評価の検討においても、新しく検討すべき課題が増加したのは事実であり、解決せねばならない課題につき、早急に対応することを考えている。

(1) 小児の肺音解析装置を用いた検討について

- ・多施設で肺音解析による小児の喘鳴性疾患の評価を行う必要があるため、進行中の簡便な解析ソフトを完成させる。
- ・前方視的に多施設・大規模に肺音解析による検討を行う。すなわち、喘息と診断されていない乳幼児を肺音解析により、喘息群、喘鳴・咳群、非喘息群に分け、経過を観察する。
- ・小児の全年齢での肺音解析のパラメーターの正常値を算定する。
- ・思春期の小児での気道可逆性の検討を計画する。
- ・重症心身障害児や老人での検討を進める。

(2) 咳嗽モニターによる小児の客観的な咳嗽の評価について

- ・実用化に向けて、更なるハード、ソフトの開発を行う。

- ・小児の喘息や慢性咳嗽、呼吸器疾患において、咳嗽の性状、回数の評価を行う。
- ・時刻、年齢、性別、治療内容などによる相違も検討する。
- ・小児の咳嗽の客観的な資料を盛り込んだ我が国の小児の咳嗽診断・治療マニュアルを作成する。
- ・成人、老人でも、小児同様の評価を行う。
- ・前方視的に多施設・大規模に長期間の咳嗽出現の疫学的検討を行う。

【学会発表・論文】

・報告

- (1) 土生川千珠、村上佳津美、小児呼吸器疾患の新技術 呼吸音解析の実際、日本小児呼吸器疾患学会雑誌、2009；20：70.
- (2) 土生川千珠、村上佳津美、長坂行雄、呼吸音解析による喘息コントロールの評価、アレルギー2011；60：1428.
- (3) 土生川千珠、肺音の現状と応用 小児の肺音解析と臨床(気管支喘息を中心に)、日本小児アレルギー学会誌 2011；25：459.
- (4) 土生川千珠、村上佳津美、長坂行雄、呼吸音解析による喘息コントロールの評価、アレルギー2011；60：1428.
- (5) 土生川千珠、肺音の現状と応用 小児の肺音解析と臨床(気管支喘息を中心に)、日本小児アレルギー学会誌 2011；25：459.
- (6) 長坂行雄、保田昇平、下田照文、他、肺音の現状と応用 肺音研究 臨床での活用、日本小児アレルギー学会誌 2011；25：457.
- (7) 平井康太、田端秀之、萩原里実、他、小児の気管支喘息におけるメサコリン吸入負荷時の肺音と末梢気道の変化(第3報) 日本小児アレルギー学会誌、2010；24：613.
- (8) 平井康太、田端秀之、鶴丸靖子、他、小児における咳嗽の客観的なモニタリングの試み(第3報)、アレルギー、2011；60：1429.
- (9) 平井康太、田端秀之、平山まり子、他、小児における咳嗽の客観的なモニタリングの試み(第1報)、アレルギー 2011；60：495.
- (10) 平井康太、田端秀之、鶴丸靖子、他、小児における咳嗽の客観的なモニタリングの試み(第3報)、日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2011；22：151.
- (11) 平井康太、田端秀之、平山まり子、他、気管支喘息 小児における咳嗽の客観的なモニタリングの試み(第5報)、日本小児アレルギー学会誌 2011；25：486.
- (12) 平井康太、望月博之、小児咳嗽診断・治療のストラテジー 咳嗽の客観的なモニタリングの試み、日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2011；22：67.
- (13) 望月博之、喘鳴の新しいみかた、考え方、アレルギー、2010；59：276.
- (14) 望月博之、呼吸機能検査と喘鳴診療の新展開、日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌、2010；8：66.
- (15) 望月博之、子どもの咳嗽 小児の咳嗽の呼吸生理とその分類、日本小児アレルギー学会誌 2011；25：473.
- (16) 田端秀之、平山まり子、鶴丸靖子、他、成人喘息 小児の呼吸器疾患における β_2 刺激薬吸入前後の肺音解析(第4報)、アレルギー2011；60：444.
- (17) 田端秀之、平井康太、鶴丸靖子、他、小児気管支喘息 小児呼吸器疾患における β_2 刺激薬吸入前後の肺音解析(第6報)、アレルギー2011；60：1331.
- (18) 田端秀之、平井康太、鶴丸靖子、他、気管支喘息 喘息児における β_2 刺激薬吸入前後の肺音解析(第6報)、日本小児アレルギー学会誌 2011；25：484.
- (19) 田端秀之、平井康太、平山まり子、他、気管支喘息児における吸気音最高周波数(HFI)の変化と気道過敏性の関連、日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2011；22：147.
- (20) 平山まり子、平井康太、鶴丸靖子、他、気管支喘息 重症心身障害者における β_2 刺激薬

吸入前後の肺音解析、日本小児アレルギー学会誌 2011; 25:485.

・論文

- (1) 土生川千珠、喘息の病態評価 呼吸音解析による喘息の病態評価、日本小児呼吸器疾患学会雑誌、2009; 20, 43-47.
- (2) 土生川千珠、新たな診断方法 呼吸音解析、小児科診療、2009; 72, 1283-1288.
- (3) 望月博之、小児の気道疾患と評価法(解説/特集)、小児科診療、2010; 73, 1647-1652.
- (4) 土生川千珠、肺音解析、小児科診療、2010; 73, 1768-1772.
- (5) 平井康太、望月博之、小児気管支喘息に気道リモデリングはあるか、小児内科 2011; 43: 1906-1909.
- (6) 田端秀之、望月博之、小児喘息における早期介入の試み、アレルギーの臨床 2011; 31: 955-960.