

(1) 気管支ぜん息の発症、増悪予防に関する調査研究

①乳幼児期のぜん息ハイリスク群へのフォローアップ指導のあり方 気管支ぜん息の発症、増悪予防に関する調査研究

研究代表者：望 月 博 之

【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、未だ乳幼児の喘息を診断する評価法の確立はできておらず、また、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皆無であることが考えられる。この点、我々は以前より肺音解析に注目しているが、これまでに喘息の急性増悪時の客観的な評価として、呼吸音、特に呼気の喘鳴についての肺音解析が進められてはいるものの、小児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。しかしながら、我々の平成 21 年度から平成 25 年までの環境再生保全機構委託研究により、ようやく小児（4-15 歳）の再現性の高い肺音解析法が確立されたところである。

今回、乳児喘息を発症する可能性のある乳幼児を含め、乳児健診参加者を対象に、肺音解析による喘息発症のリスクファクターの評価法を考案・確立することを計画した。すなわち、(1)乳児健診参加の乳幼児に対して、気道狭窄に関連する喘鳴の程度・性状の客観的な評価法の確立と、(2)前方視的研究による小児喘息発症のリスクファクターの選出/乳児喘息の診断法の作成を目的とした。

今回、新しく肺音解析を基準とした乳児喘息のスクリーニング法を定めることができれば、喘息のハイリスク群を乳幼児期に差別化することが可能となるため、喘息の二次、三次予防に貢献できる。さらに、精度の高い大規模な介入試験(RCT 等)が可能となれば、喘息の一次予防にも貢献できる。

1 研究従事者

- 望月 博之 (東海大学医学部専門診療系小児科学教授)
- 吉原 重美 (獨協医科大学小児科准教授)
- 只木 弘美 (大和市立病院小児科医長)
- 塩谷 裕美 (横浜医療センター小児科医長)
- 平井 康太 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 田端 秀之 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 煙石 真弓 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 平山まり子 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)

2 平成 26 年度の研究目的

(1) 乳幼児の肺音測定のための手技・機器等に関する研究

本研究にかかわる我々のこれまでの独自の肺音解析の検討により、(1)小児において、喘息であ

れば呼吸音最高周波数、特に、吸気時の最高周波数(HFI)が高値となること、(2) β_2 刺激薬の吸入前後の HFI の測定により、喘息、非喘息の鑑別が可能性であることが確認された。

しかしながら、これまでの検討では、2つの大きな欠点が指摘された。即ち、

- (a) 肺音解析装置を用いた肺音の変化率の算出によって気道可逆性を評価する方法は、既に方法論としては確立したが、現状では肺音処理の特殊なテクニックが必要であり、一般医が、各施設で行うにあたっての普遍性に欠ける。
- (b) 全ての肺音解析に関係することであるが、現行の肺音に関するパラメータは呼吸の流速 (Flow, L/s) に強く影響を受けるため、流速や流量を限定しないと肺音解析のパラメータを比較できないという難題があり、肺音解析の歴史的にも解決していない問題となっている。

これらのことから、平成 24 年度から平成 25 年度には、安価な市販の肺音解析装置 (100 万円以下) による小児の肺音測定の方法の確立、肺音解析による流速 (Flow, L/s) に影響を受けないパラメータの作成、これに関する計算ソフトの作成、を計画し、完遂したところであった。

今回の計画に先立って、我々の開発した手法を、乳幼児 (特に 2 歳未満) の肺音解析が可能となるように改良・改善することが重要であり、このための検討を行った。

(2) 多施設、前方視的大規模調査の準備・開始

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

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

3 平成 26 年度の研究対象及び方法

(1) 乳幼児の肺音測定のための手技・機器等に関する研究

a) 測定法の確認

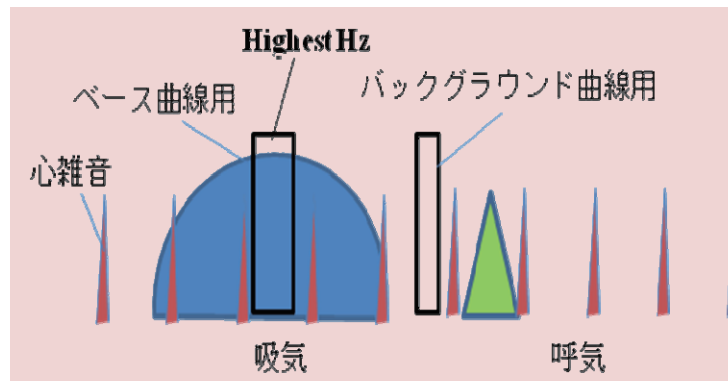
東海大学医学部附属病院の外来を受診され、今回の検討に理解が得られた 4 歳以下の低年齢児を対象に、従来の肺音測定法を用いて肺音測定を行った。

即ち、防音・遮音に優れた病院の一室において、児の右鎖骨中央下部第 2 肋間の皮膚にセンサーをあてがい、安静換気時の呼吸音をパソコンに収集した。肺音解析には LSA-2000 (Kenz Medico 社) を使用した。

まず、年長児 (4-15 歳) の手技、機器等で、従来の肺音スペクトラムが得られるかについて、検討した。これには、肺音採集位置、タイミングについて、複数の検者が検討した。スペクトラムのスムージング処理の方法や専用マイクの選定についても検討を行った。

サンプリングのタイミングは、従来のごとく、吸気時の肺音の最大周波数 (Hz) の周辺 (Highest Hz 領域) にて行うこととした (図 1)。

図 1

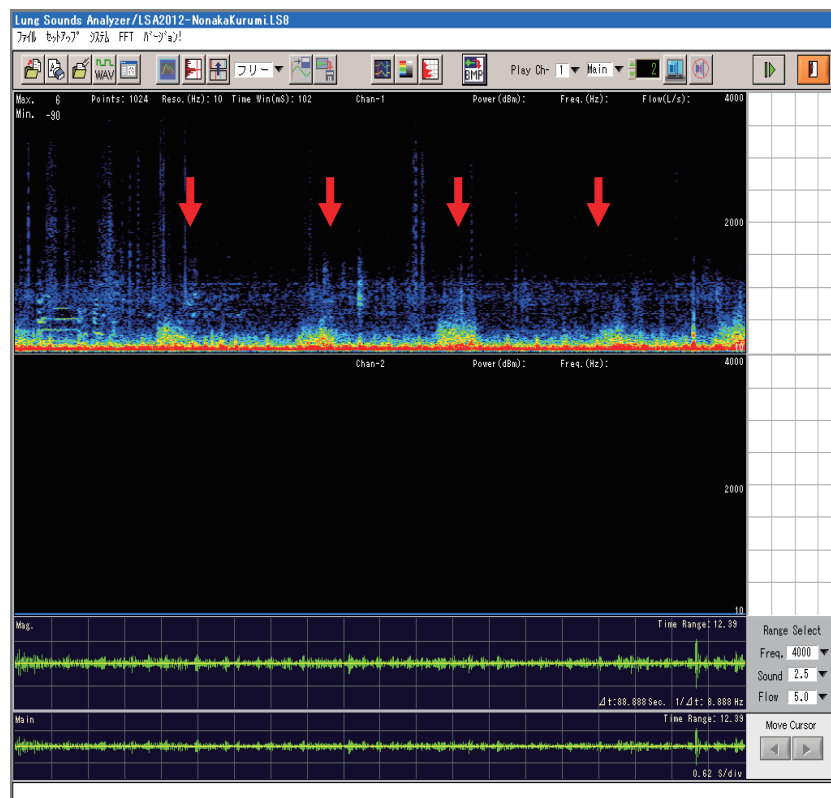


対象児は安静呼吸を強制できないため、泣かないように気を配り、正面、右鎖骨中央下部第 2 肋間を可能な限り選んで測定した。

b) 測定の問題点

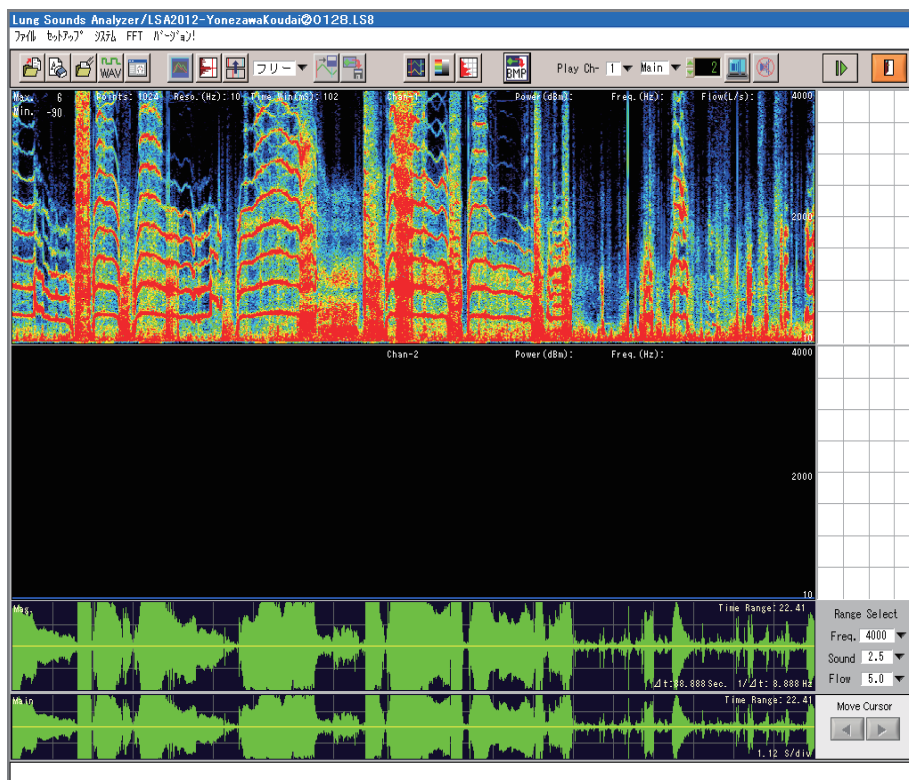
図 2 に 1 歳児の肺音座像を示す。安静にできていれば、年長児同様に、はっきりとした吸気の画像が得られた。

図 2、1 歳の児の肺音



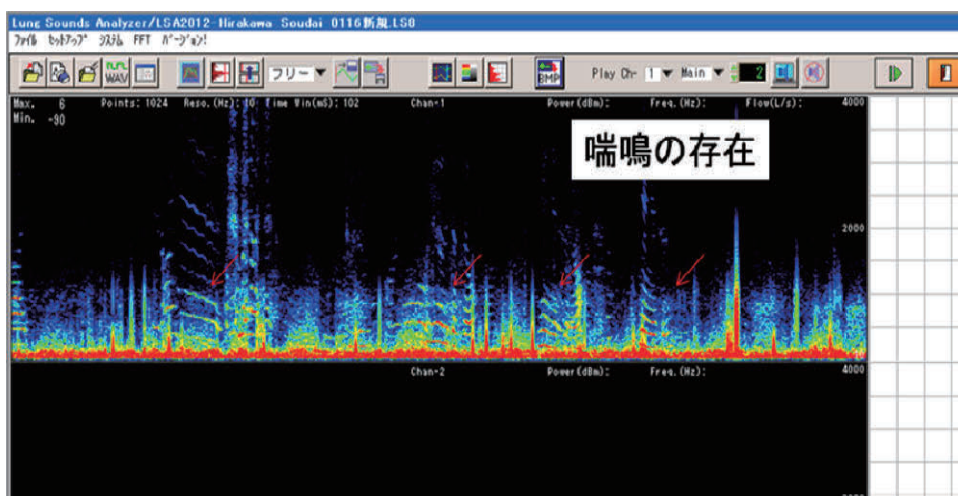
一方、検査時に安静にできなかったり、呼吸性の雑音が強かったため（受診者の多くは急性感染症と乳児健診の受診者であった）、解析は不可である対象もあったが（図3）、わずか5%以下であった。

図3、雑音（啼泣）の著しい症例（1歳児）



受診者の中には明らかな喘鳴がみられた症例（図4）もあり、肺音測定には影響がないものの、このような症例をどのように扱うか、どのように計測するか等を議論した。

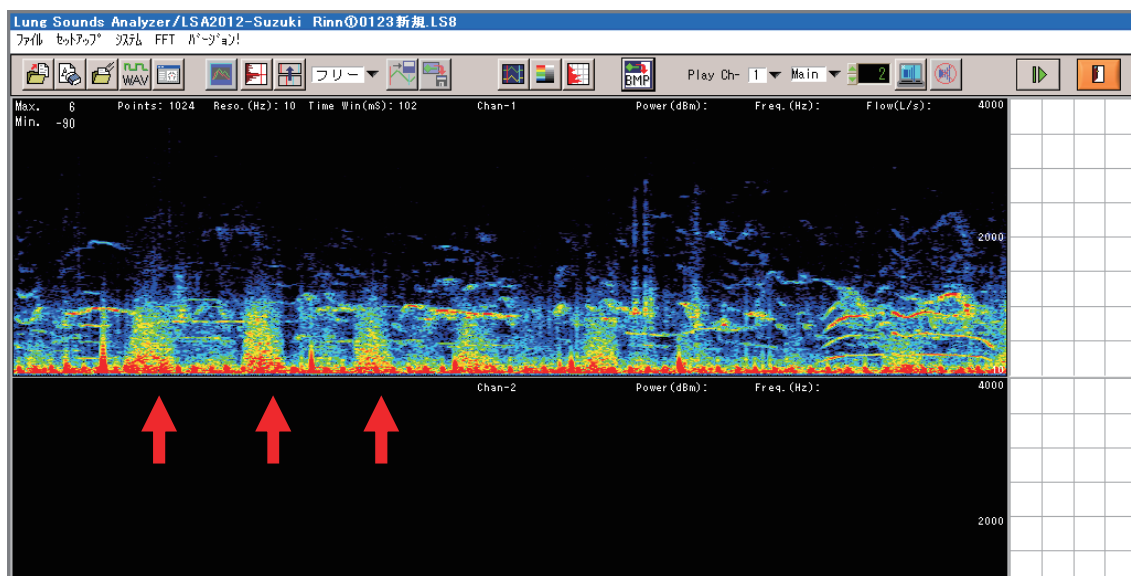
図4、喘鳴のみられた症例（1歳児、並行線様の部分が喘鳴）



c) 測定法の実際

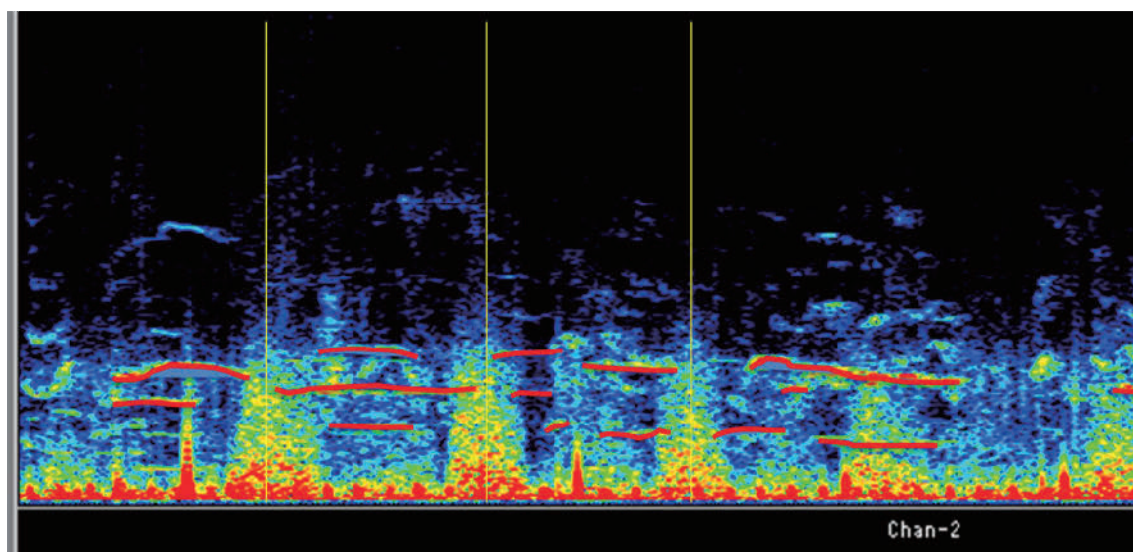
長めに肺音の測定を行うと泣きだす児もいるため、必要最低限のサンプリング数として、10呼吸、または 10 秒以上の測定が好ましいと思われた。得られた吸気時のサンプルから最も雑音の少ないものを 3 つ選び、測定することとした（図 5）。この選択は検者の視覚的な判断によるものとした。図 5 で示した例であれば、矢印で示した 3 つの波形が最もノイズがないようで、再現性の高い結果が得られると思われる。

図 5、サンプリングの方法



さらにまた、その 3 つの波形においても、雑音（赤線）に触れる部分もあるため、それを避けるように最大周波数付近でワンポイント（黄線）を選んで測定することとした（図 6）。

図 6、ワンポイントの選び方



これらのことを踏まえて、以下のごとくの手技を定め、確認し合った。

【肺音の収集】

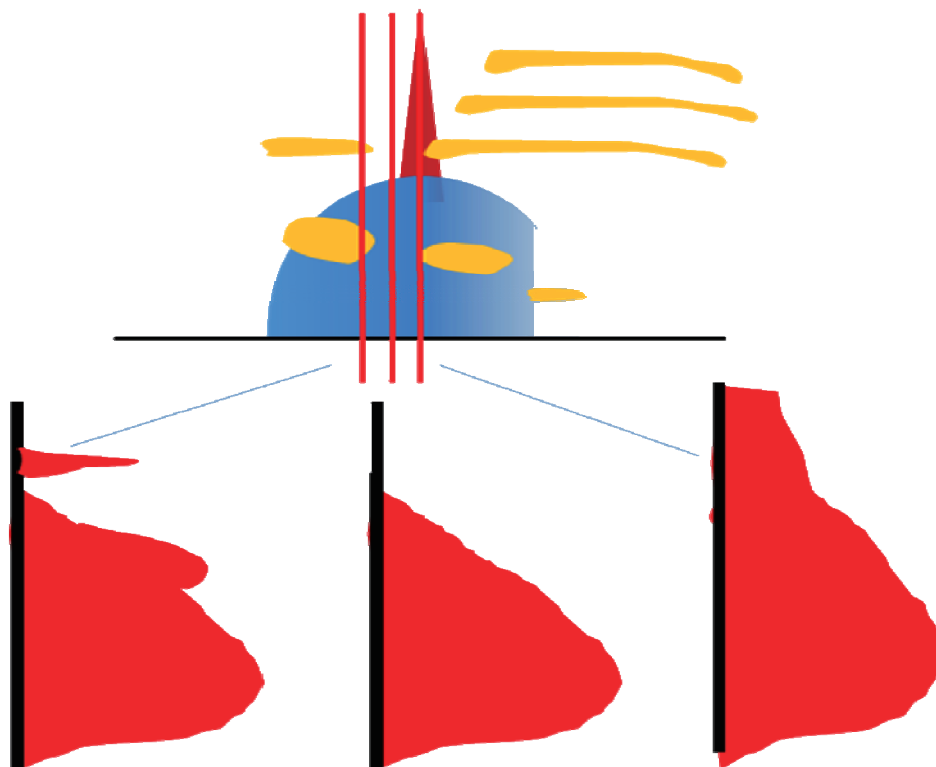
- (1) 静かな環境で立位、安静呼吸（泣いていない状態）でマイクを右前胸壁、鎖骨中線下第2肋間にあてます。
- (2) 通常、10呼吸以上、または10秒以上の収集を行います。
- (3) 取り終わったら画像で確認し、上手くとれるまで繰り返します。

【肺音データの解析】

- (1) 画像でノイズの影響のない3つの吸気音を選びます。
- (2) カーソルを動かして、ノイズがないことを確認しつつ、当該の吸気相における最大周波数(Hz)付近からサンプリングを行います。
- (3) プライバシー保護のラベルをつけて保存します。

今回の検討で、雑音・ノイズの種類には、縦線状、横線状、円形、等があることがわかった。各々、スペクトラムの基本形（中央の図）に積算されるため、避けるべく注意が必要である（図7）。特に、縦線状の雑音（茶色）は機械的な音が多いようであるが、基線（スペクトラムにおけるY軸0のライン）が引けなくなるため、極力、避けるべきである（右の図）。

図7、スペクトラムの基本形と雑音の影響



d) 測定の結果

以上の方法により、1 症例 3 個のスペクトラムから、波形を算出した。以下に、2 歳以下の 3 症例を示す（図 8a, 8b, 8c、X 軸；Hz, Y 軸；dB）。それぞれ、波形に特徴があり、特に中音域（700–1500 Hz）の瘤状の隆起（dB の上昇）に個性がみられる。

図 8a、症例 1

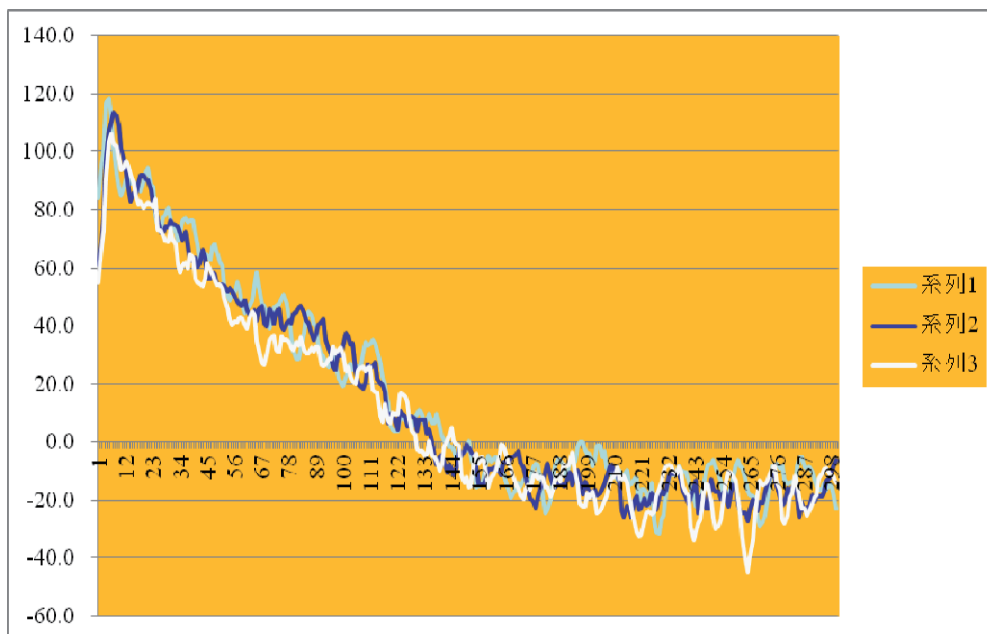


図 8b、症例 2

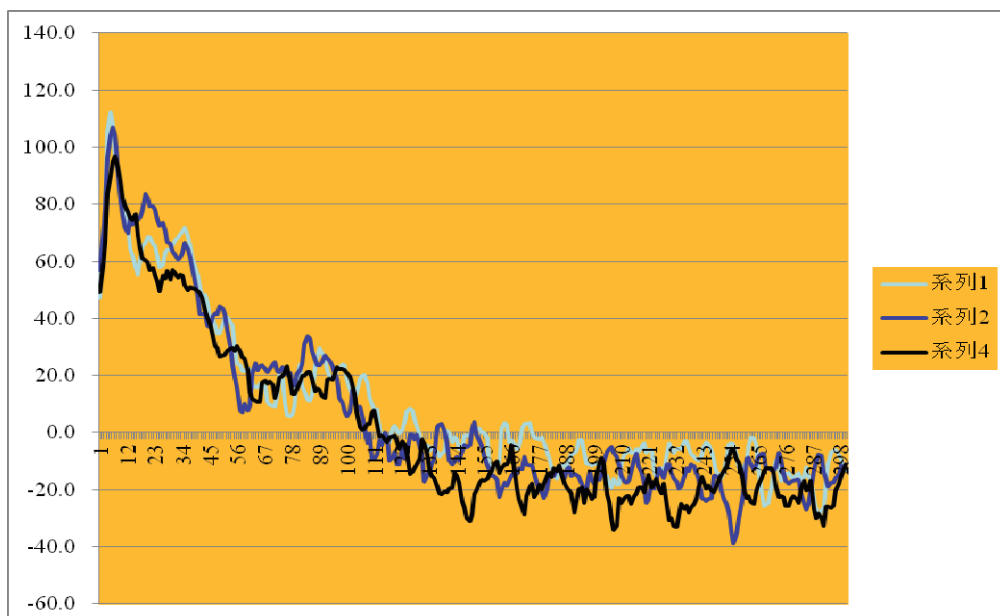
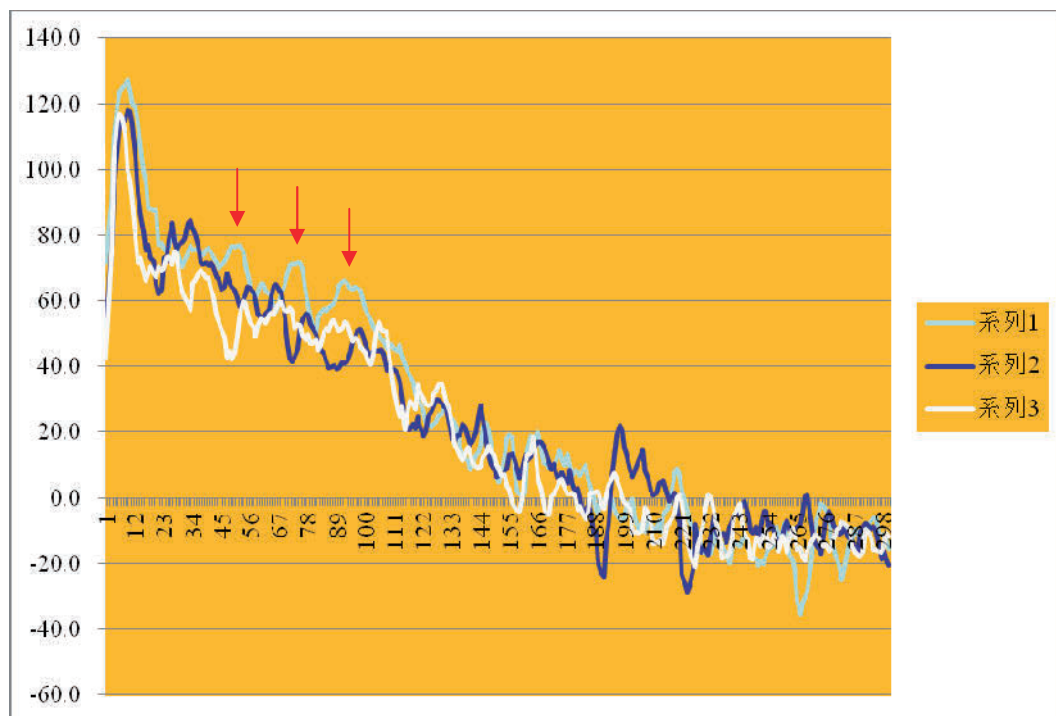
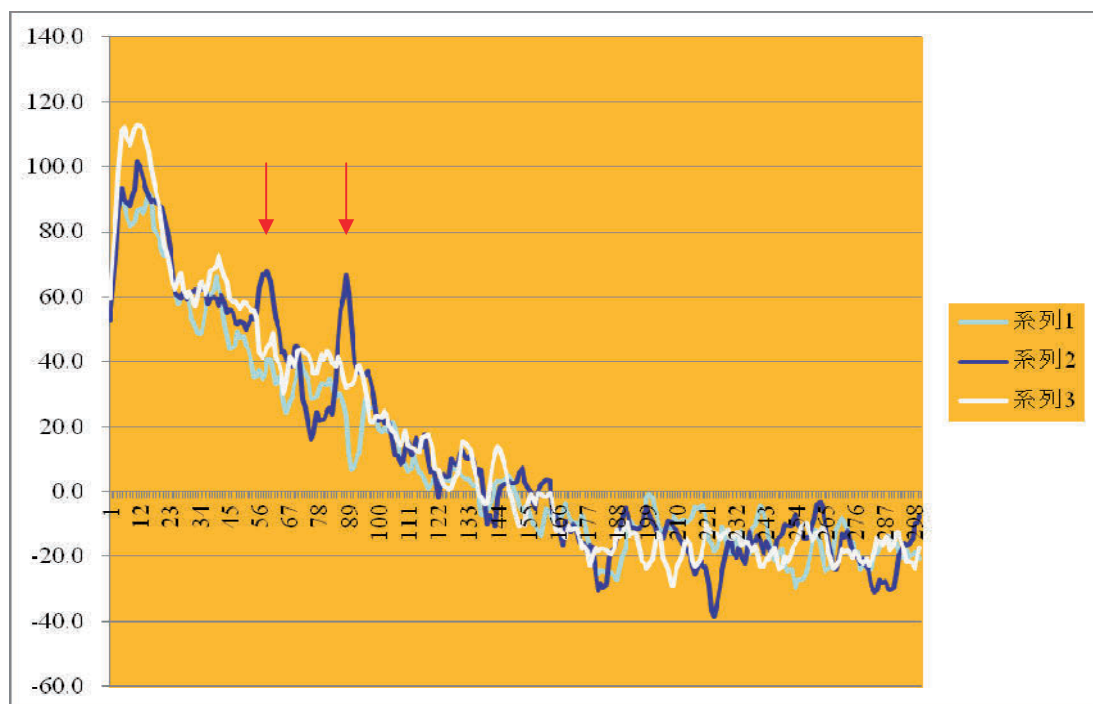


図 8c、症例 3



なお、図 8c の系列 1 でハンプ様の所見が 400-1000Hz でみられるが (↓)、なんらかの副雑音であった。さらに肺音解析に、喘鳴 (横線状) を加えてしまうと、スペクトラム上にはスパイク (↓) として現れ、パラメータの算出に影響を与えてしまうことがわかった (図 9)。

図 9、横線状の雑音が含まれるスペクトラム



4 平成 26 年度の研究成果

(1) 乳幼児の肺音測定のための手技・機器等に関する研究

a) パラメータの設定

これまでの検討から、肺音のスペクトラムに関連した多数のパラメータを検討した。小児の呼吸生理に関する临床上、有意義なパラメータとして、従来から用いられている F_{99} , F_{75} , F_{50} , HFI の各パラメータのほか、これまでの我々の検討をもとにして新しく作られた A_3/A_4 , A_3/A_T , B_3/B_4 , B_4/B_T , RPF_{75} , RPF_{50} につき、注目した。各パラメータについては、以下に解説する（図 10a, b, c, d）。

図 10a, b、 F_{99} , F_{75} , F_{50} , HFI, A_3/A_T について

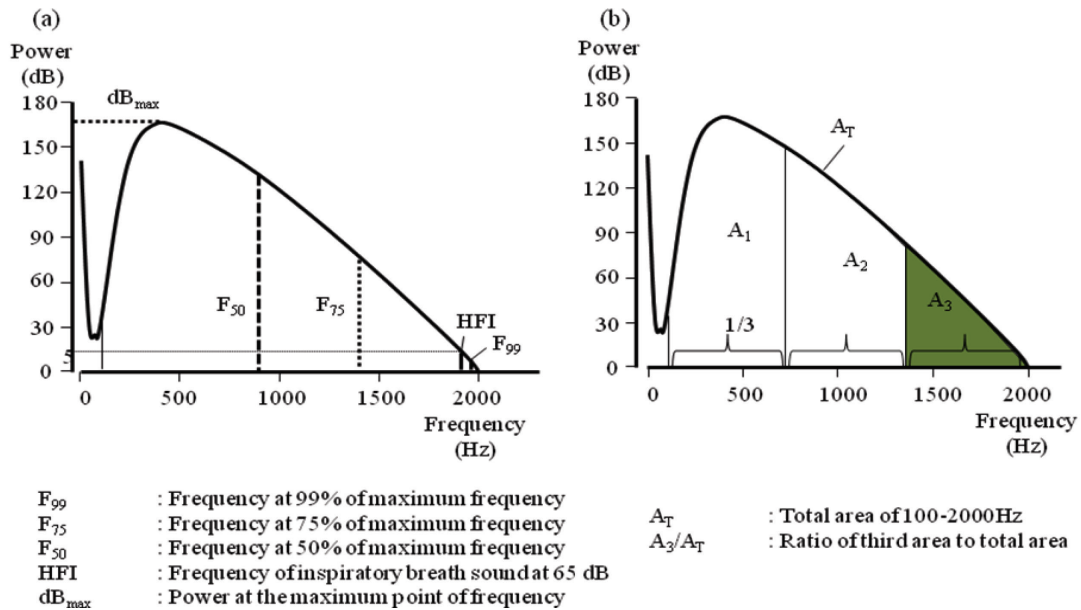
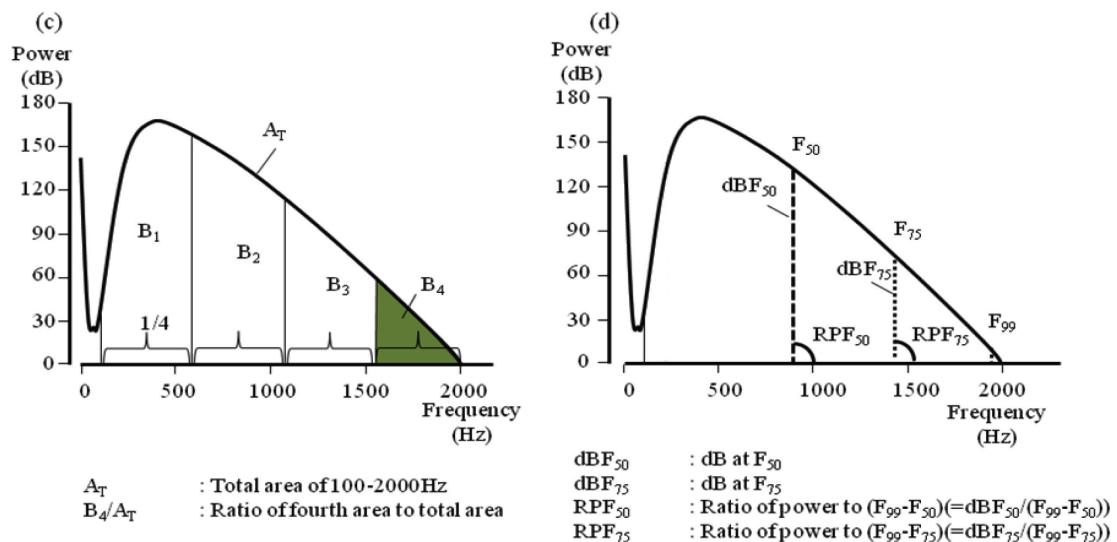


図 10c, d、 B_4/A_T , RPF_{75} , RPF_{50} について



これまでの検討では、従来から用いられているパラメータ、 F_{99} 、 F_{75} 、 F_{50} 、HFI は、流速 (Flow; L/s) に大きく影響を受けることが確認されている (図 11a, b)。

図 11a、 F_{99} 、 F_{75} 、 F_{50} と流速の関連

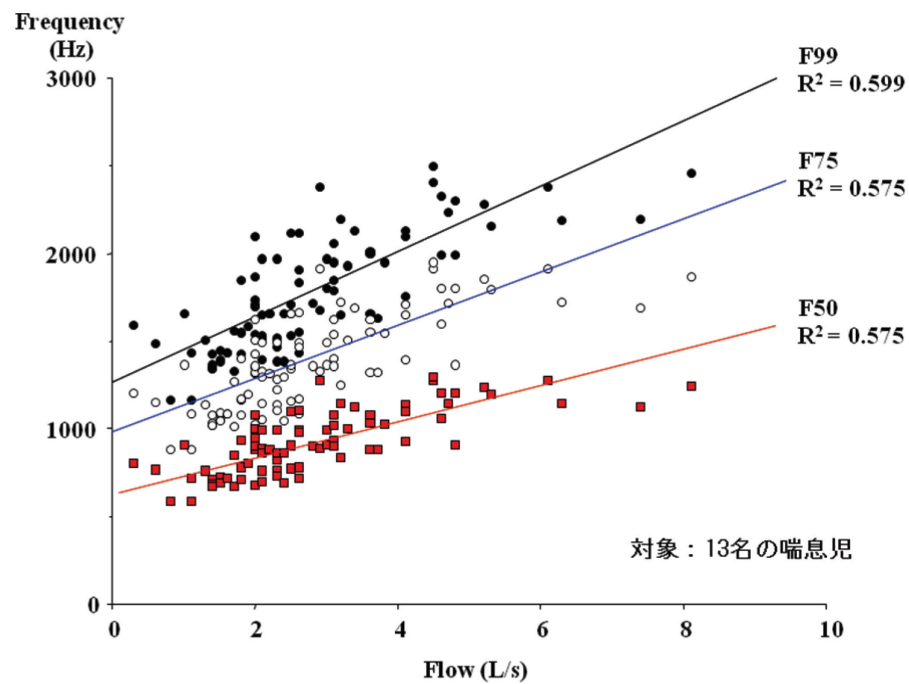
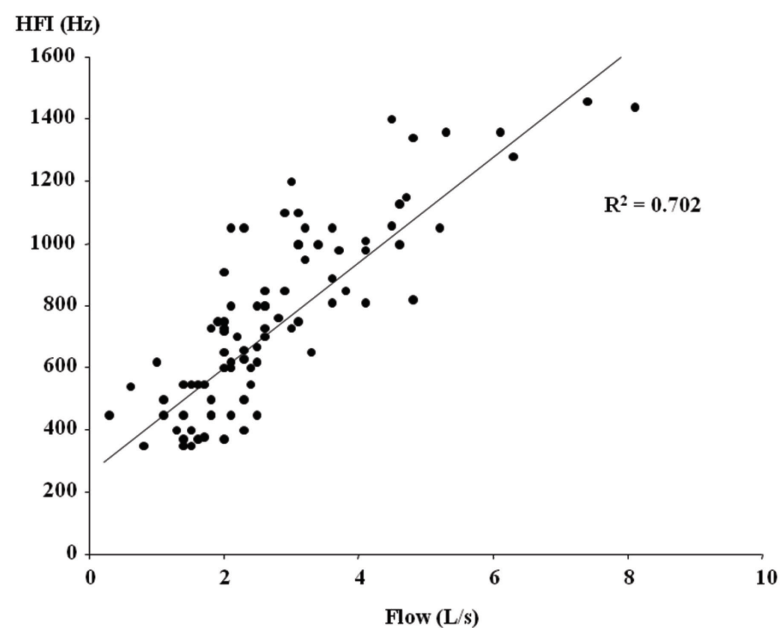
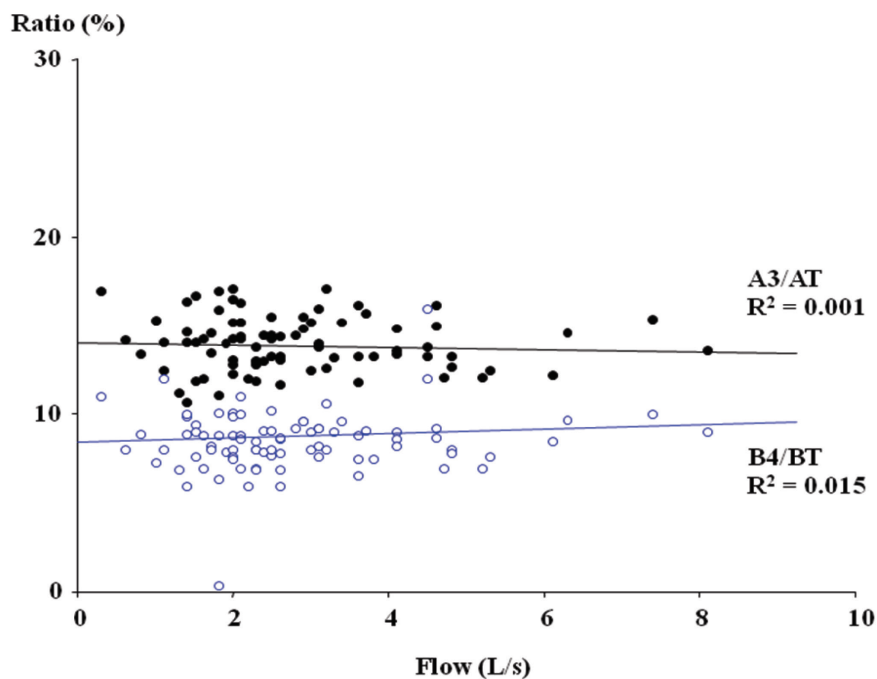


図 11b、HFI と流速の関連



一方、新しいパラメータ、A3/A4, A3/AT, B3/B4, B4/BT, RPF₇₅, RPF₅₀ は、流速や年齢に影響を受けないことが確認されている（図 12）。

図 12、A3/AT, B4/BT と流速の関連



b) 再現性の評価

今回の検討で、乳幼児の同一症例における肺音測定の実験性を評価した。1 回の収集で 10 呼吸以上のサンプルが得られるが、その中の 2 つを選出し、相関性を確認した (n=18)。F₉₉、並びに A2/A3 は有意な相関性を示した（図 13a, b）。

図 13a,

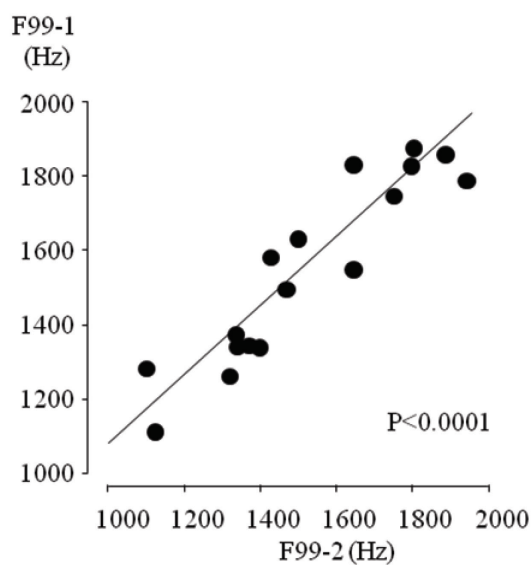
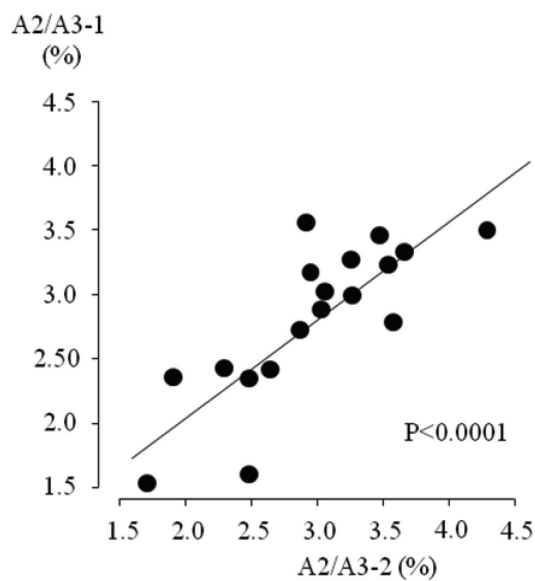


図 13b



同様に、B3/B4, RPF₇₅ も同様に有意な相関性がみられた (図 14a, b)。これらの結果から、同一症例における 1 回の検討の中では、再現性が高いことが証明された。

図 14a

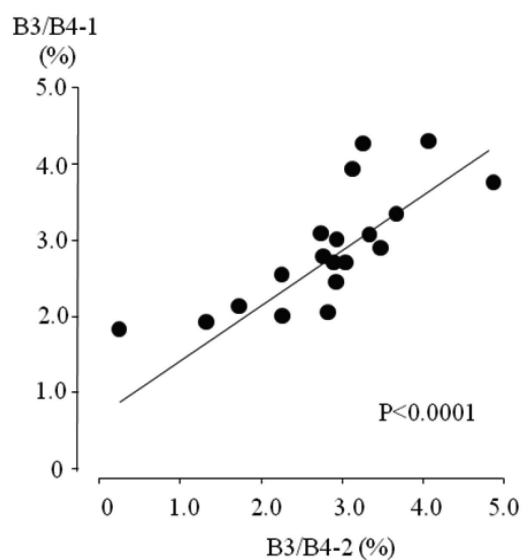
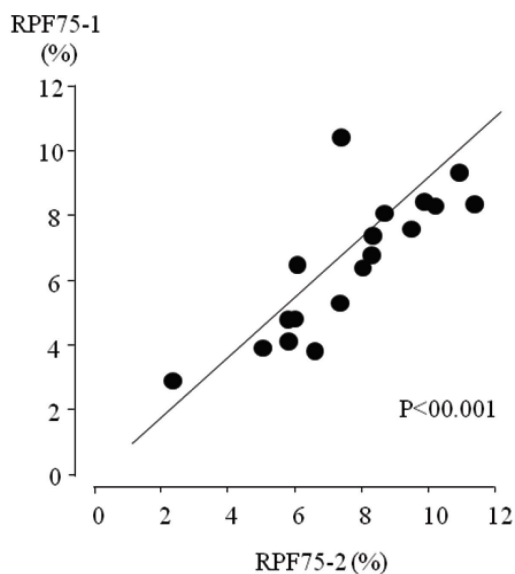


図 14b



さらに、同一症例における同一医師の 1 回目と 2 回目、また、異なる医師間での再現性を検討した (図 15a, b)。現在まだ症例数は少ないが、同一医師の 1 回目と 2 回目 (Intra-observer)、異なる医師間での再現性 (Inter-observer) による検討では各パラメータに有意な相関性がみられた。このため、手技として信頼のおける方法と考えられた。

図 15a

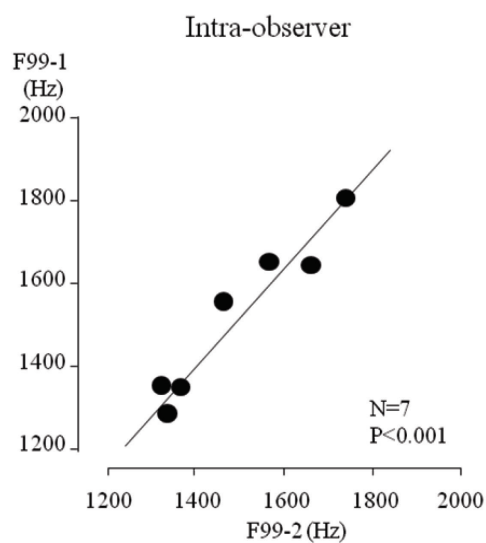
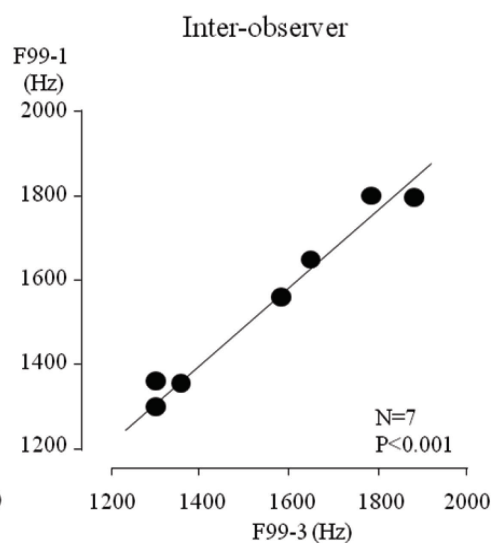


図 15b



(2) 多施設、前方視的大規模調査の準備・開始

今回の大規模調査は、以下の1次調査、2次調査の2段階で進めていく計画である。すなわち、
(1) 1次調査として 乳児健診（2歳未満）の500名を対象とした市町村、並びに病院での健診において、従来の喘息・アレルギーに関するアンケートと肺音測定を行う。検査された対象は（1歳）、2歳、3歳の誕生月に第1回目と同様のアンケートを行い、経過観察を行う。

(2) 2次調査として、150名を目安に病院での検査希望者を募る。希望者には関連の施設を受診してもらい、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音測定、さらに喘息・アレルギーに関連する血液検査を行う。検査された対象は、1次調査と同様に（1歳）、2歳、3歳の誕生月に第1回目と同様のアンケートを行う。

これらの検討から、

(1) 1次調査の結果から、2歳未満の小児の肺音の各パラメータの年齢別の標準値を算出する。これらのパラメータの結果と初回から3歳までのアンケート結果を照らし合わせ、喘息のリスクファクターを検討する。

(2) 2次調査の結果から、各対象における可逆的な気道収縮の存在とその程度を評価する。これらの結果とアンケート結果、血液検査結果に臨床経過を統合して、喘息のリスクファクターを検討する。

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

(1) 東海大学医学部附属病院小児科

IRB の承認を得て、伊勢原市と伊勢原医師会が主催する 7 カ月の健康相談の参加する乳児に調査研究ができるよう、協力を依頼した。11 月からの度重なる会議ののち、伊勢原市長からの承諾書を 2 月 3 日に得、2 月 6 日に医師会にも了解を得た。3 月から月 2 回の開催日には、大学病院から複数の小児科医が参加し、検討を進める予定である。

(2) 大和市立病院小児科

倫理委員会の承認を得て、病院の乳児健診に参加する乳幼児の保護者に調査研究の協力を求め、1 次調査、2 次調査を既に開始している。

(3) 国立横浜医療センター小児科

倫理委員会で 1 次調査の承認は得られたが、2 次調査の承認が得られなかったため、1 次調査のみの参加となった。肺音解析装置の取り扱いについての説明を受けたのち、病院の乳児健診に参加する乳幼児の保護者に調査研究の協力を求め、開始する予定である。

(4) 獨協医科大学小児科

倫理委員会で承認が得られ、肺音解析装置が届き次第、病院の乳児健診に参加する乳幼児の保護者に調査研究の協力を求め、開始する予定である。

5 考察

低年齢児の喘息の診断、特に2歳未満の乳児喘息の診断は不可能であった。これまでも、喘息のリスクファクターや予後予測因子の検討がなされているが、最も大きな問題は通常の肺機能検査がこの年齢の小児には施行できないことである。このため、小児の喘息はアレルギー炎症が主な原因と考えられていることから、アレルギーの家族歴、既往歴、アレルギーに関する血液検査が判断の中心になっている。しかしながら、喘息は呼吸器疾患であり、その特徴である可逆的な気道狭窄の証明、更には喘息の本態である気道過敏性の存在を示すことなく、正確な診断は難しいと考える。年少児に対して、肺機能検査としての気管支拡張薬を用いた気道可逆性の評価を行うことができれば、簡便な気道過敏性の検査法として活用できるため、その開発は急がれている。

これまでに我々は4歳以上の小児の肺音解析を研究し、安定した結果が得られるシステムを作成した。これを2歳未満の小児に応用して、大規模、前方視的検討が行うことが可能であれば、乳幼児の喘息の診断基準の作成、リスクファクターの選定に大きな一歩となる。さらに我々の方法は、安価な機器を用い、特別な技術は必要としないため、専用のソフトを用いれば、一般医でも外来で短時間に施行可能であることは大きな強みになると思われる。

本年度の乳幼児の肺音解析に関する検討結果から、年少児、特に2歳未満においても、気道狭窄の可逆性の簡便、かつ、客観的に評価することが可能であることがほぼ確認された。これにより、これまで不可能であった乳児喘息の診断、予後・予測、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思われる。次年度では多施設における大規模、前方視的検討をさらに進める予定である。

6 次年度に向けた課題

本年度の結果から、我々の小児における肺音解析の手法、専用ソフトが年少児、特に2歳未満の小児でも活用できることが確認された。このことは、今後の喘息、アレルギー疾患の発症阻止、悪化防止の検討に大いに役立つと思われる。肺音解析の優れた点は、第一に非侵襲的であることで、同一個人で繰り返し検討できる長所がある。さらに我々の手法は、短時間で安静換気時に測定可能であることで、これは年少児の検討に極めて有利である。

このような検討結果を踏まえ、次年度には予定通り、多施設における大規模、前方視的検討をさらに進めていく予定である。初回時からさらに2歳時、3歳時の状態、特に喘鳴、反復性喘鳴の出現についてのデータを回収し、家族歴や既往歴を含めたリスクファクターの検討を行っていく。乳児健診での検討から、正常の乳幼児の肺音の解析が可能であり、基準値を算出できれば、外来診療においても肺機能検査として活用できると思われる。病院に来院され、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音変化を観察した症例では、気道可逆性が検討できているため、大きなアドバンテージとなる。今年度は特に、我々の肺音解析の手法が施設間で誤差が生じないように確認することに力を入れたため、今後はスムーズな伸展が望めると思われる。

今回の検討で、2歳未満の小児に肺音解析による大規模、前方視的検討が行うことができれば、乳幼児の喘息の診断基準の作成、リスクファクターの選定に大きな一歩となる。さらに、我々の肺音解析は市販されている安価な機器（100万円以下）を用いて行うもので、特別な技術は必要としないことから、一般医でも外来で短時間に施行可能である。これまで不可能であった乳児喘息の診断、予後・予測、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いう進歩のために、予定通り、検討を遂行したい。さらに、現在使用しているソフトやパラメータについても、今後、低年齢の症例のデータが増えることから、小児全年齢を総括した上で、各年齢の特性に合わせた解析ができるようソフトやパラメータに改良を加える予定である。このソフトの完成をもって、1次医療での検討が可能になると思われる。

7 期待される成果及び活用の方向性

我々の乳幼児の肺音解析の手法はこれまでにない独創的な研究であり、喘息の発症予防、重症化阻止を主眼とする健康診査事業に最適と考えられる。今回の検討は、これまでの5年間の事業をさらに推し進めた検討であるが、さらに継続することにより、より広範な対象に信頼のおけるスクリーニング基準を確立させることは意義深いと思われる。

我々の研究により、乳児喘息に対して早期介入が可能となるだけでなく、低年齢児を含む対象の呼吸器疾患に関連する健康診査事業の調査研究の精度は著しく前進すると考えられる。すなわち、本検討のエンドポイントである喘息の診断、喘息のハイリスク児のスクリーニング基準確立が実現すれば、小児の喘息の二次予防、三次予防が可能であること、さらに、環境調整の技術評価などの大規模な介入試験においても、その効果についての明確な評価が可能であることから、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ため、社会的な影響は計り知れない。

【学会発表・論文】

・報告

- (1) 加藤 政彦, 山田 佳之, 望月 博之, 小児気管支喘息発作時におけるウイルス検索とサイトカイン/ケモカイン産生 年齢別の検討(会議録)、日本小児アレルギー学会誌、2014; 28(4), 658.
- (2) 田端 秀之, 平井 康太, 平山 まり子, 額賀 真理子, 煙石 真弓, 望月 博之、喘息児の中枢、末梢の気道可逆性と気道反応性の構成について(会議録)、日本小児呼吸器学会雑誌、2014; 25(Suppl), 157.
- (3) 望月 博之、小児のRSV感染による呼吸機能への長期的影響(会議録)、日本小児呼吸器学会雑誌、2014; 25(Suppl), 108.

・論文

- (1) 中江 聡子, 望月 博之、ウイルス感染と喘息の発症・増悪(総説)、小児科、2014; 55(12), 1877-1884.
- (2) 望月 博之、私の推奨する呼吸器診断法 肺音解析の可能性(解説)、呼吸、2014; 33(10), 1066-1068.
- (3) 望月 博之、手技編(検査)について、小児の肺機能検査・気道過敏性検査(解説)、日本小児アレルギー学会誌、2014; 28(3), 364-371.
- (4) 平山 まり子, 望月 博之、新しい診療技術 肺音スペクトラムのパラメーターを用いた小児の肺機能評価の試み(解説)、アレルギーの臨床、2014; 34(5), 467-471.