

(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のスクリーニングとフォローアップ指導の確率 乳幼児期にぜん息のハイリスク群を鑑別するための肺音解析を用いた客観的 評価法の検討

研究代表者： 望 月 博 之

【研究課題の概要・目的】

これまでの吸入ステロイド薬を用いた大規模な検討でも、小児喘息の発症予防に対する有意な効果は認められず、依然として発症を未然に防ぐことができないままにある。この原因として、未だ、小児の喘息が確立する乳幼児期の喘息の診断法が確立されていないことが考えられる。

そこで、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強く求められてきた。この点、我々は以前より肺音解析に注目しており、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いる。しかしながら、小児や成人の喘息診断のための評価法としてコンセンサスはなく、さらには低年齢児の喘息、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。近年、我々は、喘息の主要な症状である喘鳴に注目し、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）での再現性の高い肺音解析法を確立させ（Tabata H, et al. *Respir Invest*, 2016）、さらに乳幼児（4 歳以下）での肺音解析法を考案した（Enseki M, et al. *Respir Invest*, 2018）。

我々の考案した肺音解析法を活用し、乳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ため、喘息の二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、喘息の一次予防に貢献できると考えられた。近年、COPD 発症のリスク因子として小児喘息が注目されているが(McGeachie MJ, et al. *N Engl J Med*, 2016)、この点からも、生涯を通じての喘息管理の重要性を教育する上で、低年齢からの客観的に評価できることは有意義である。

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助教)
- 煙石 真弓 (東海大学医学部専門診療系小児科学助教)
- 小田嶋 博 (福岡病院副院長)
- 本村知華子 (福岡病院小児科医長)

2 平成 29 年度の研究目的

a) 研究結果の報告

これまでの環境再生保全機構委託研究（平成 21 年～現在まで）の肺音解析に関する膨大なデータを、逐次、解析・総括し、医学論文としてこの分野の臨床の発展に貢献する。

b) 肺音解析法のブラッシュアップ

参加施設の外来患者、入院患者を対象に、小児における喘息患者と喘鳴性疾患の差別化を図るため、感染性の喘鳴疾患患者や気管支狭窄症などの先天性呼吸器疾患患者、NICU の入院歴のある早期産児など、乳幼児を含む小児の呼吸器疾患患者に広く理解を求め、肺音解析の技術的進歩のための検討を続ける。

さらに、肺音の経年的変化、年齢の影響の検討、さらに肺音解析のパラメータの基準値、標準値を求める必要から、健常児を対象とした調査研究を計画する。

c) 多施設、前方視的大規模調査の継続

前年度に引き続き、今回の大規模調査における 1 次調査、2 次調査をさらに進めていく。

(1) 1 次調査

市町村、並びに病院での乳児健診（3 歳未満）にて、既に、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った 392 名を対象として、2 歳、3 歳の誕生月になった時点で、臨床経過、環境変化についての 2 回目、3 回目のアンケートを行い、経過観察を行う。

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 2 歳、3 歳時におけるアンケート結果を照らし合わせ、喘息のリスク因子を検討する。

(2) 2 次調査

既に各参加施設において、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音測定を行った 69 名に喘息・アレルギーに関連する検査を行う。検査の対象となった児には、1 次調査の児と同様に、2 歳、3 歳の誕生月にアンケートを行う。

β_2 刺激薬の吸入前後の肺音のパラメータの変化と、2 歳、3 歳の誕生月におけるアンケートの結果を解析して、喘息のリスク因子を検討する。

d) 多施設、前方視的大規模調査の症例追加

前述の 1 次調査、2 次調査に、本年度においても新しい調査対象を募り、本検討をさらに進めていく。

3 平成 29 年度の研究対象及び方法

【研究対象】

a) 肺音解析法のブラッシュアップ

- (1) 肺音解析の技術向上については、現在用いているソフトウェアの精度・性能の向上を図る。
- (2) β_2 刺激薬の吸入前後の肺音の変化による気道可逆性の測定方法を、従来の肺機能検査結果と比較検討し、確立させる。
- (3) 肺音測定法において、これまで、喘鳴の直接的な評価は行うことができなかったため、喘息児における非可聴音としての喘鳴の評価法を考える。
- (4) 同様に、喘息のフェノタイプであり、喘鳴が認められない咳喘息患者において、非可聴音

としての喘鳴の評価法の検討を行う。

(5) 今回、肺音測定に対する年齢的な影響について、これまでの検討（2011 年～2015 年）における長期間、1 年ごとに観察が可能であった小児を対象に、後方視的な検討を行う。

(6) 喘息患者のみならず、反復する喘鳴疾患や先天性呼吸器疾患、早期産の児など、小児の呼吸器疾患患者に広く理解を求め、肺音解析の技術的進歩のための基礎的な検討を続ける。

なお、今回の研究は開始当初より、東海大学医学部の IRB において、「肺音解析を主とした乳幼児の喘息診断の研究」、第 17R-161 号（2017 年 10 月 12 日）として承認されている。

b) 多施設、前方視的大規模調査の継続

(1) 1 次調査

市町村、並びに病院での乳児健診（3 歳未満）にて、既に、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った 392 名を対象とする。2 歳時、3 歳時の月にアンケート（**最終頁**）を送付し、回収、解析する。

(2) 2 次調査

既に各参加施設において、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音測定を行った 69 名を対象とする。2 歳時、3 歳時の月にアンケート（**最終頁**）を送付し、回収、解析する。

c) 多施設、前方視的大規模調査の症例追加

前述の 1 次調査、2 次調査において、本年度から参加した新しい調査対象を加える。

【方法】

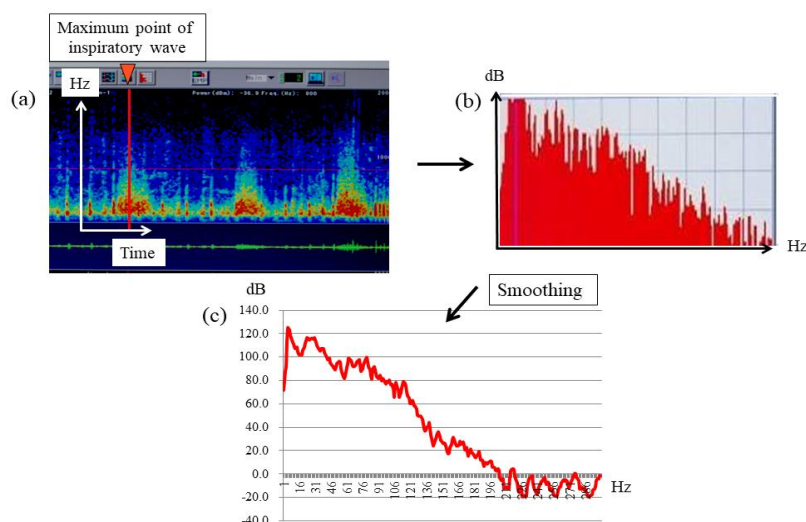
a) 乳幼児の肺音測定法

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。（Enseki M, et al, *Respir Invest*, 2017）。

(1) 肺音の収集・解析

これまでの基礎的検討から、肺音解析は、(a) 肺音収集、(b) 肺音スペクトル作成、(c) スムージング後に解析、の手順で進めた（図 1）。

図 1、肺音の測定法



(2) 肺音のスペクトラムのパラメータ解析

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臨床上、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} , Q_{75} , Q_{50} , Q_{25} , 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/AT , B_3/B_4 , B_4/BT , RPF_{75} , RPF_{50} につき、注目した。各パラメータについては、以下に示す (図 2a, b, c, d)。

図 2a, b, F_{99} , F_{75} , F_{50} , HFI, A_3/AT について

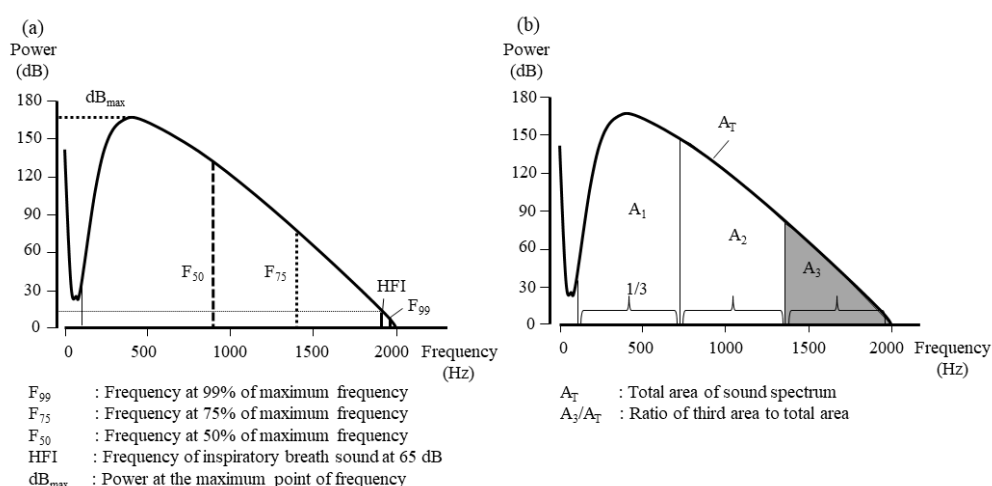
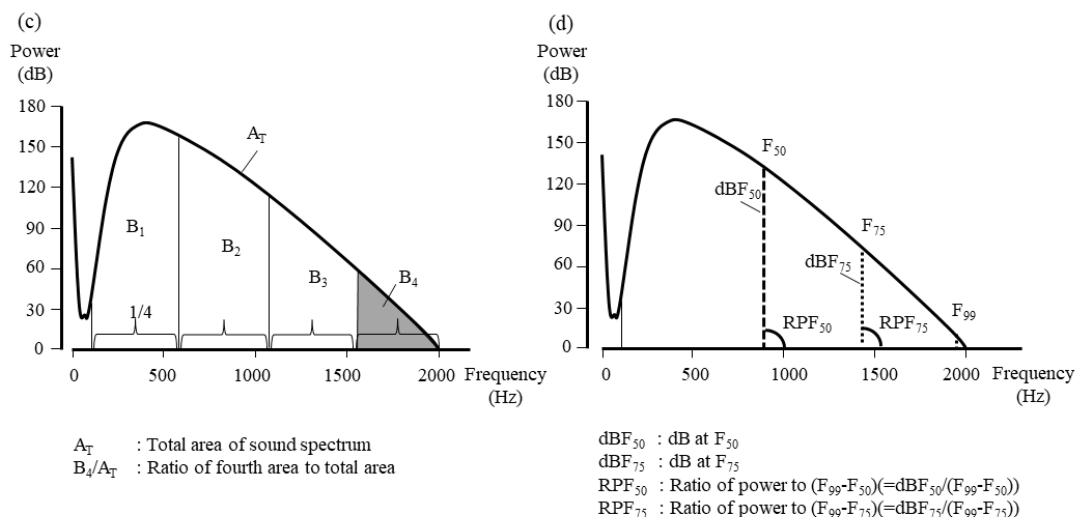


図 2c, d, B_4/AT , RPF_{75} , RPF_{50} について



b) 多施設、前方視的大規模調査の継続

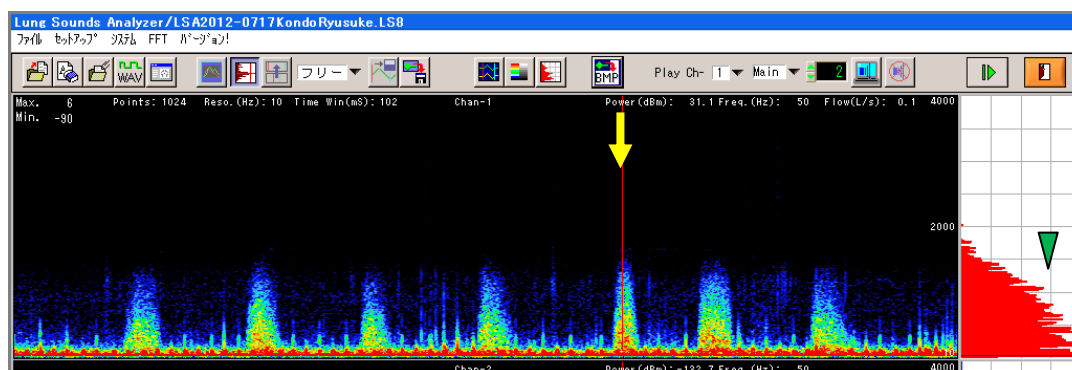
(1) 1次調査

・測定法の実際

防音・遮音に優れた個室において、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収集する。肺音解析にはLSA-2000（Kenz Medico 社）を使用する。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 3)。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、できうるかぎりの短時間で測定した。

図 3、7 カ月の児の肺音



受診者のほとんどが乳児健診の受診者であったが、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、解析が不可であった対象もあったが、わずか5%以下であった。

・肺音サンプリングの実際

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(表 1)。この選択は検者の視覚的な判断によるものとした。

表 1、肺音のサンプリング法

【肺音の収集】

- (1) 静かな環境で上半身の脱衣とし、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肋間に強めにあてる。
- (2) 通常、10呼吸以上、または10秒以上の収集を行う。
- (3) 測定が終わったら画像で確認し、上手くとれるまで繰り返す。

【肺音データの解析】

- (1) 画像でノイズの影響のない3つの吸気音を選ぶ。
- (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う。
- (3) プライバシー保護のラベルをつけて保存する。

(2) 2次調査

本研究を保護者に書面にて説明し、理解が得られたら、署名を頂き、検査を開始する。
研究方法は、昨年までに確立した乳幼児に対応した前述の手法を用いる。

表 2、 $\beta 2$ 刺激薬による気道可逆性の検査方法

- (1) 安静時、気管支拡張薬吸入前の測定を行う。
- (2) その後、小児気管支喘息の治療・管理ガイドライン（2012 日本小児アレルギー学会）に準じた気管支喘息の急性増悪時の治療同様、気管支拡張薬（メプチン吸入薬[®]）0.1ml を生理食塩水 2.0ml に溶解し、ネブライザーにて吸入させる。
- (3) 吸入後 15 分で、吸入後の測定を行う。
- (4) 呼吸状態を確認し、終了する。

4 平成 29 年度の研究成果

(a) 論文作成

- (1) Enseki M, Nukaga M, Tabata H, et al. A clinical method for detecting bronchial recversibility using a breath sound spectrum analysis in infants. *Respir Investig*, 2017; 55: 219-28.
- (2) Tabata H, Enseki M, Nukaga M, et al. Changes in the breath sound spectrum during methacholine inhalation in children with asthma. *Respirology*, 2018; 23: 168-75.
- (3) Imai E, Enseki M, Nukaga M, et al. A lung sound analysis in a child thought to have cough variant asthma: A case report. *Allergol Int*, 2018; 67: 150-2.
- (4) 坂間 隆、額賀真理子、兵頭裕美、他、小児喘息の急性増悪 3 例の肺音に関する検討、日本小児科学会雑誌 (accepted)
- (5) Shioya H, Tadaki H, Yamazaki F, et al. The evaluation of the airway condition by a breath sound analysis in infants (submitted)
- (6) Nukaga M, Tabata H, Enseki M, et al. Changes in breath sound spectrum with bronchodilator inhalation in children with asthma (submitted)
- (7) Kondo Y, Nukaga M, Enseki M, et al. An analysis of high-pitched breath sound in children with asthma (submitted)
- (8) Enseki M, Nukaga M, Tadaki H, et al. A breath sound analysis in children with cough variant asthma (submitted)
- (9) 近藤芳美、額賀真理子、煙石真弓、他、小児の気管支喘息患者における肺音の経年的変化に関する検討（投稿中）

(b) 多施設、前方視的大規模調査の結果

(1) 1次調査-1

4 施設における登録対象数（肺音解析も行うことのできた症例）は 392 名（男 193 名、女 199 名）であった。これらの対象に対し、平成 28 年度より 2 歳時のアンケートを開始し、2016 年 12 月に終了、最終的に回収率は 128 名 / 392 名（全体の 35.2 %）であった。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ているが、転居による解答不能例が 16 例（全 208 例）みられた。

表 3、2 歳時の全アンケートのまとめ

（対象 392 名：回答 138 名（回収率 35.2%）、男 72 名，女 66 名，年齢 2 歳）

Q1, かぜをひいているか			
1, なし、278 (70.9%)	2, 治った、38 (9.7%)	3, ひいている、76 (19.4%)	
Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか			
1, あり、58 (14.8%)	2, なし、334 (85.2%)		
Q3, かぜによるゼイゼイがあるか			
1, あり、101 (25.8%)	2, なし、291 (74.2%)		
Q4, ゼイゼイした回数は			
1, 0 回、276 (70.4%)	2, 1-2 回、73 (18.6%)	3, 3-6 回、53 (13.5%)	4, 7 回以上、20 (5.1%)
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか			
1, あり、12 (3.1%)	2, なし、380 (96.9%)		
Q6, それは何回あったか			
1, 0 回、376 (95.9%)	2, 1-2 回、8 (2.0%)	3, 3-6 回、3 (0.8%)	4, 7 回以上、2 (0.5%)
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか			
1, あり、19 (4.8%)	2, なし、373 (95.1%)		
Q8, RS ウイルス感染はあったか			
1, あり、25 (6.4%)	2, なし、367 (93.6%)		
Q9, 喘息や気管支炎で入院したか			
1, あり、18 (4.6%)	2, なし、374 (95.4%)		
Q10, アレルギーはあるか			
1, あり、29 (7.4%)	2, なし、363 (92.6%)		
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか			
1, あり、48 (12.2%)	2, なし、344 (87.8%)		
Q12, アレルギーの家族歴（2 親等以内）			
1, あり、297 (75.8%)	2, なし、95 (24.2%)		
Q13, 喫煙者はいるか			
1, あり、138 (35.2%)	2, なし、254 (64.8%)		
Q14, ペットはいるか			
1, あり、63 (16.1%)	2, なし、329 (83.9%)		
Q15, 交通量の多い道路はあるか			
1, あり、211 (53.8%)	2, なし、181 (46.2%)		

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、前者は健常と思われる時の

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は、各々、16 例と 18 例であるが、重複しているのは 1 名のみであった。

解析結果として、2 歳時のデータでは、唯一、RS ウイルスに感染した児の群では、感染していない群と比較して、 F_{99} が有意に高値であった ($p=0.007$)。

(2) 1 次調査-2

対象に対して東海大学小児科では、平成 29 年度より 3 歳時のアンケートを行い、2017 年 12 月に終了した。最終的な回収率は全体の 49.5 % (103 名 / 208 名)であった。今回は伊勢原市役所の協力が得られず、郵便により、再度、回答を促す作業を行ったが、転居による解答不能例が 43 例 (20.7%)、その他の理由での回答なしが 62 例 (29.8%)みられた(表 4, 5)。

表 4、3 歳時のアンケートのまとめ (東海大学小児科, 2018, 02, 05 まで)
(対象 208 名 : 回答 103 名、男 55 名、女 48 名)

Q1, かぜをひいているか			
1, なし、78 (75.7%)	2, 治った、10 (9.7%)	3, ひいている、19 (18.4%)	
Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか			
1, あり、7 (6.8%)	2, なし、96 (93.2%)		
Q3, かぜによるゼイゼイがあるか			
1, あり、25 (24.3%)	2, なし、78 (75.7%)		
Q4, ゼイゼイした回数は			
1, 0 回、76 (73.8%)	2, 1-2 回、11 (10.7%)	3, 3 回以上、17 (16.5%)	
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか			
1, あり、6 (5.8%)	2, なし、97 (94.2%)		
Q6, それは何回あったか			
1, 0 回、97 (94.2%)	2, 1 回、1 (1.0%)	3, 2 回以上、5 (4.9%)	
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか			
1, あり、15 (14.6%)	2, なし、88 (85.4%)		
Q8, RS ウイルス感染はあったか			
1, あり、15 (14.6%)	2, なし、88 (85.4%)		
Q9, 喘息や気管支炎で入院したか			
1, あり、8 (7.8%)	2, なし、95 (92.2%)		
Q10, アレルギーはあるか			
1, あり、22 (21.4%)	2, なし、81 (78.6%)		
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか			
1, あり、15 (14.6%)	2, なし、88 (85.4%)		
Q12, アレルギー性鼻炎はあるか			
1, あり、21 (20.4%)	2, なし、82 (79.6%)		
Q13, 喫煙者はいるか			
1, あり、32 (31.1%)	2, なし、71 (68.9%)		

Q14, ペットはいるか

1, あり、16 (15.5%) 2, なし、87 (84.5%)

表 5、3 歳時のアンケートのまとめ（東海大学小児科，2018, 02, 05 まで）

	F_{99}	A_3/A_T	B_4/A_T	RPF_{75}	RPF_{50}
Q2, Wheeze	.381	.392	.426	.884	.273
Q3, Cold	.734	.960	.879	.897	.382
Q4, Wheeze/mal	.126	.703	.822	.896	.942
Q5, Dyspnea	.674	.333	.597	.706	.344
Q6, Dyspnea/mal	—	—	—	—	—
Q7, Asthmatic	.536	.966	.707	.904	.745
Q8, RSV	.254	.719	.939	.220	.695
Q9, Admission	.234	.055	.087	.053	.336
Q10, Allergy	.484	.976	.667	.349	.358
Q11, AD	.750	.461	.929	.912	.762
Q12, Pollinosis	.458	.547	.307	.325	.242
Q13, Smoking	.435	.239	.450	.619	.837
Q14, Pet	.794	.013	.026	.201	.769

(n=79, Mann-Whitney test, p value)

(3) 1 次調査-3

初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連を検討した(392 例、t-test、表 6)。まず、検査時、1 週間以内に風邪をひいていた対象では、 F_{99} が有意な差をもって亢進するため、「風邪なし」の対象に限って検討した。

表 6、初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連(風邪の罹患なしの 278 例)

Q8, RS ウイルス感染はあったか。	(1, あり 2, なし)	F_{99}	p=0.039
Q9, 喘息や気管支炎で入院したか。	(1, あり 2, なし)	RPF_{75}	p=0.017
Q10, アレルギーはあるか。		F_{99}	p=0.019
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか。		B_4/A_T	p=0.018
Q14, ペットはいるか。		F_{99}	p=0.023

有意な差が認められたパラメータは F_{99} （症状があると大）と A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} （症状や入院があると小）で、いずれも潜在的な気道狭窄の存在が考えられた。興味深いことに、RS ウイルスに感染した児や気道疾患で入院したことのある児では、気道狭窄が示されている。

【2 次調査について】

現在までに（2018, 01, 31）、32 名が東海大学医学部付属病院を受診し、初回のアンケートに回

答後、血液検査、並びに β_2 刺激薬吸入前後の肺音測定を行っている。これまでの結果から乳幼児の一部では、 β_2 刺激薬吸入前後に肺音の変化がみられ、特に高音領域の減少、中音領域の増加がみられたが、これは、4-16 歳の小児の結果と同じであった。このような変化は、呼吸音のパラメータである A_3/A_T や RPF_{50} 値が、 β_2 刺激薬の吸入後、気道狭窄の改善により、増大するためと考えられている。

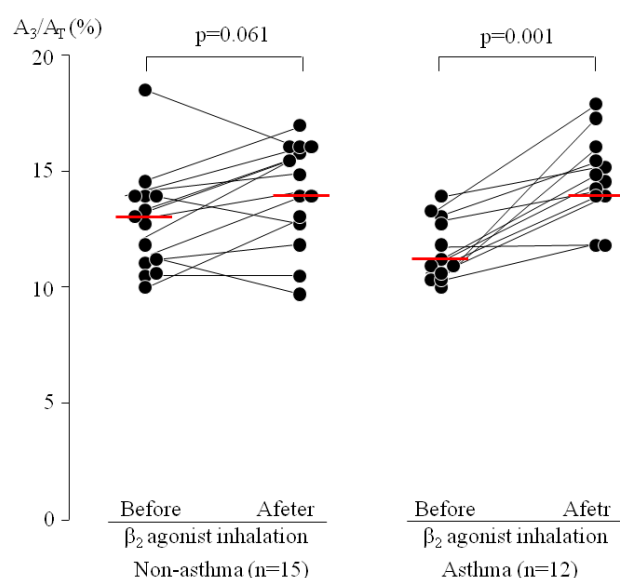
表 5、図 4 に、東海大学小児科でフォロー中の対象者の疾患別の A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} 、 RPF_{50} の β_2 吸入前後の変化について示した (n=27)。非喘鳴群の比較では、喘息群で A_3/A_T と RPF_{50} において有意な増加がみられた。

表 5、各肺音パラメータの β_2 刺激薬吸入後の変化値

	Non-asthma (n=15)	Asthma (n=12)	P value
$\triangle A_3/A_T$ (%)	0.96 (1.9)	2.58 (2.0)	0.040
$\triangle B_4/A_T$ (%)	1.16 (1.5)	2.07 (1.6)	0.146
$\triangle RPF_{75}$ (dBm/Hz)	1.12 (2.3)	2.63 (2.0)	0.084
$\triangle RPF_{50}$ (dBm/Hz)	0.30 (2.2)	1.85 (1.5)	0.044

(n=27, t-test, *, Mean(SD))

図 4、 A_3/A_T の β_2 吸入前後の変化 (東海大学小児科)



東海大学の症例 (n=27) では、経過中、喘息と診断された症例 (n=12) では、非喘息の症例 (n=15) と比較し、 A_3/A_T の、 RPF_{50} において有意な変化が認められた (図 4)。参加施設全体での β_2 刺激薬に対する反応については中間報告であるが、 RPF_{50} のみ、喘鳴群で有意な上昇がみられてい

る。今回、3 歳以降の臨床症状をアンケートしているため、より正確な解析ができると期待される。今後、対象の乳幼児の最終的な診断を基にして ROC 曲線を作成し、喘息と非喘息の診断を行うべく、検討を進めていく予定である。

5 考察

小児喘息の発症はほとんどが 3 歳未満であるが、5 歳以下の小児の喘息の診断は困難であることが知られており（Global Initiative for Asthma (GINA) 2016）、小児喘息の優れた診断・治療・管理のためには、2 歳未満の乳幼児喘息の診断法・診断基準の確立は喫緊の課題である。これまでに、喘息のリスク因子や予後予測因子の検討が繰り返してなされてきたが、最も大きなハードルは、通常の肺機能検査がこの年齢の小児には容易に施行できないことである。本来、喘息は呼吸器疾患であるため、その特徴である可逆的な気道狭窄の存在、さらには喘息の本態である気道過敏性の存在を示す必要があり、それなくしては正確な診断は困難のままである。

今回、我々は、4 歳以下の小児を対象とした肺音解析システム (Enseki M, et al, *Respir Investig*, 2018) を応用し、3 歳以下の小児を対象とした多施設参加の大規模・前方視的検討を行った。中間報告では、喘息移行群と非移行群の差別化を図るべく解析を進めているが、有意義な結果が得られれば、乳幼児の喘息のリスク因子の選定・順位付け、さらにそれらを基にした診断基準の作成に大きな一步となる。何より、我々の方法は、機器としては安価な市販の製品（100 万円以下）を用い、特別な技術は必要としないため、専用の計算ソフトを用いれば、一般医でも外来や乳児健診で短時間に安全に施行可能である。

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。本年度の検討は、これまでの 3 年間の事業をさらに推し進めた検討であるが、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、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、1 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。

6 次年度に向けた課題

今回の方法（機器、専用ソフト、手技）を用いた肺音解析を現行の施設で続行し、乳幼児喘息のリスク因子の解明により、乳幼児喘息のスクリーニング基準の確立を進める。さらに、乳児から年長児において、気道狭窄の評価、気道収縮の可逆性の評価の 2 点について、肺音解析の技術的向上を目指す。

このために、以下の検討を計画する。

- (1) 継続している、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、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解析を行い、気道可逆性の比較検討からハイリスク群の基準を検討する。
- (3) 小児の気道疾患全般、さらには健常児に対して、全年齢での肺音解析を施行し、喘鳴の客観的な評価法を確立、さらに呼吸音解析における各パラメータの年齢別の標準値や経年的呼吸音の変化等の検討を行う。

7 期待される成果及び活用の方向性

今後、乳児健診の会場にて、3歳以下の小児を対象として、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、乳幼児の喘息のリスクファクターの選定・順位付け、さらに診断基準の作成が堅実なものとなる。我々の方法は特別な技術を必要としないため、一般医でも外来や乳児健診で短時間に安全に施行可能であることは大きなメリットと思われる。さらにこれらの結果から得られたデータを基に年齢別の標準値を算定できれば、臨床応用として、乳児健診における小児喘息の一次スクリーニングが可能である。 β_2 刺激薬の吸入前後の変化の評価を加えれば、乳幼児の喘鳴性疾患の鑑別においても、さらに信頼のおけるものになるはずである。

近年、乳幼児の喘鳴、喘息の発症予測の新しいバイオマーカーの可能性について、自然免疫やウイルス感染に関連した優れた報告 (Sugai K, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015、他) や遺伝子解析に関する報告が相次いでいる。さらに、これまでのバイオマーカーである FeNO 値や Forced oscillation technique の結果も意義深いため、我々の呼吸生理学的方法にこれらの結果を加え、さらに精度の高い喘息予測基準を作成することも考えたい。

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、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。今回の検討をさらに継続することにより、長期的な視野から、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。我々の研究により、乳幼児における喘息のハイリスク群の選定が容易となれば、喘息に関連する健康診査事業の調査研究の精度が著しく進歩すると考えられる。近年、COPD 発症のリスク因子として小児喘息が注目されているが、生涯を通じての喘息管理の重要性を教育する上でも、乳幼児期の客観性のある評価は有意義である。

【学会発表・論文】

・報告

望月博之、小児喘息の理想的な対応について、日本小児難治性喘息・アレルギー疾患学会誌、2017；15：145.

・論文

(1) Tabata H, Enseki M, Nukaga M, et al. Changes in the breath sound spectrum during methacholine inhalation in children with asthma. *Respirology*, 2018；23：168-75.

(2) Imai E, Enseki M, Nukaga M, et al. A lung sound analysis in a child thought to have cough variant asthma: A case report. *Allergol Int*, 2018；67：150-2.

(3) Enseki M, Nukaga M, Tabata H, et al. A clinical method for detecting bronchial reversibility using a breath sound spectrum analysis in infants. *Respir Investig*, 2017；55：219-28.

(4) 田端秀之、望月博之、肺音解析の基本と新知見、日本小児呼吸器学会雑誌、2017；28：122-6.

(5) 煙石真弓、望月博之、解剖・生理学から見る小児呼吸器の特徴と問後のポイント、小児看護、2017；11：7-10.

(6) 煙石真弓、望月博之、上・下気道症状を有するかぜの診断と治療、咳型、JOHNS、2017；33：93-6.

(7) 坂間 隆、額賀真理子、兵頭裕美、他、小児喘息の急性増悪 3 例の肺音に関する検討、日本小児科学会雑誌 (accepted)

肺音の検査のアンケート（2歳・3歳用）

お子さまのお名前（^{ふりがな}_____）（記入日：2016年__月__日）

性別（1. 男 2. 女），生年月日（20__年__月__日），年齢__歳__力月

生まれたときの体重_____g 現在の身長_____cm 体重_____kg

質問1. お子さんは最近、かぜをひきましたか。

（ 1. この1週間はひいていない 2. （ ）日まえに治った 3. いま、ひいている）

質問2. お子さんが息をするときに、ゼーゼーとか、ヒューヒューという音がすることがありましたか。

（ 1. はい 2. いいえ ）

質問3. お子さんはかぜをひいたときに、ゼーゼーとか、ヒューヒューという音がしたことがありますか。

（ 1. はい 2. いいえ ）

質問4. お子さんの胸がゼーゼーしたのは今までに何回ありましたか。 （ 回）

質問5. お子さんがこれまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして急に息が苦しくなる発作を起こしたことが
ありますか。

（ 1. はい 2. いいえ ）

質問6. そのような発作はいままで何回ありましたか。 （ 回）

質問7. お子さんが医師にぜんそく、ぜんそく様気管支炎または小児ぜんそくといわれたことがありますか。

（ 1. はい 2. いいえ ）

質問8. お子さんはRSウイルスに感染したことがありますか。 （ 1. はい 2. いいえ ）

「はい」の方は、感染したのはいつですか。 （ 年 月）

質問9. お子さんはぜんそくや気管支炎、肺炎などで入院したことがありますか。（ 1. はい 2. いいえ ）

「はい」の方は、入院したのはいつですか。 （ 年 月）

質問10. お子さんにはアレルギーがありますか。 （ 1. はい 2. いいえ ）

「はい」の方で血液検査をしていたら、アレルギー陽性であったものをすべて選んでください。

（1. ダニ 2. ハウスダスト 3. スギ 4. ネコ 5. 卵白 6. ミルク 7. その他（ ））

質問11. お子さんは医師にアトピー性皮膚炎といわれたことがありますか。 （ 1. はい 2. いいえ ）

質問12. お子さんは医師に花粉症やアレルギー性鼻炎といわれたことがありますか。（1. はい2. いいえ）

質問13. ご家庭にたばこを吸う方がいますか。（1. はい（父、母、その他_____） 2. いいえ）

質問14. ご家庭にペットがいますか。（1. はい（ネコ、イヌ、その他_____） 2. いいえ）



ご協力、ありがとうございました。

返信用封筒に入れて、お送りください。 東海大学附属病院小児科