

(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立 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

【第 11 期環境保健調査研究の概要・目的】

小児喘息の発症予防を期待し、これまでにいくつもの吸入ステロイド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いままにある。しかしながら、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喘息の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く、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た。この点、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。

近年、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（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）。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。近年、COPD 発症の危険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、低年齢からの客観的評価法による教育・指導は、生涯を通じての喘息管理の重要性を理解させる上でも有意義と思われる。

1 研究従事者（○印は研究者代表）

- 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）
- 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）
- 村山 義史 （東海大学医学部専門診療系小児科学助教）
- 小田嶋 博 （福岡病院特別診療役）
- 本村知華子 （福岡病院小児科医長）

2 平成 30 年度の研究目的

これまで我々は、我々の考案した肺音解析を多施設で行い、乳幼児に対して、(1)気道の狭窄の評価、(2)可逆的な気道収縮の存在、を確認する作業を進めてきた。すなわち、

- (1)気道狭窄の評価として、乳幼児に肺音解析を施行し、各パラメータの年齢別の標準値を求める。
- (2)喘息に移行した児と正常児の初回に収集した肺音を比較し、ハイリスク群の基準を考案する。
- (3)可逆的な気道収縮の存在の確認として、正常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もハイリスク群の基準を検討することを計画した。検査手技については、これまでの解析ソフト、マニュアルを充実させ、特別な技術がなくとも、施行可能となるように計らうこととした。

平成 30 年度においては具体的に、

- (1)我々の肺音解析法による多施設、前方視的大規模調査の終了・まとめを行う。具体的には、現在進行中の前方視的検討(対象：3 歳前後の 392 名)に新規参加者を増やし、検討を完了させる。
- (2)我々の肺音解析法による気管支拡張薬の効果判定法(気道可逆性試験)を完成させ、その応用として、長期の経過観察により喘息を発症した児と、喘息を発症しなかった児での肺音変化の相違について解析する。具体的には、 β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析を行った 69 名にさらに人数を増やし、気管支拡張後の各肺音パラメータの変化と喘息発症の関連について解析を行う。
- (3)さらにこれらの結果をもとに、フォローアップ指導法の内容についての議論も行うことを計画した。

3 平成 30 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総括(3 歳時まで)

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。

a) 1 次調査

市町村、並びに病院での乳児健診(4 カ月～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、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う。参加時の肺音のパラメータのデータと、初回から 2 歳、3 歳時でのアンケート結果を照らし合わせ、喘息の危険因子の検討を行う。さらに、1 次調査の結果から喘鳴群、喘息群を除き、2 歳未満の健康な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。

b) 2 次調査

喘息と診断されていない乳幼児に対し、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音測定とアレルギーに関連する血液検査を行い、3 歳になった時点でアンケート調査を行う。 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音のパラメータの変化と 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確定することを進める。

(2) 我々の肺音解析法を用いた乳幼児喘鳴性疾患の基礎研究

a) 解析ソフトの改訂

現行の評価法を改善し、精度を亢進させ信頼性・再現性を向上させることと全自動が望まれるため、現状のソフトを改訂し、新しい解析ソフトを作成する必要がある。

b)他の呼吸器疾患の検討

喘息以外の乳幼児の喘鳴性疾患、呼吸器疾患の診断、病態解明に肺音解析がどのように活用できるかを確認し、さらに、喘息との差別化を図るにはどのような技術が必要であるかを検討する。これには、1 カ月以下の新生児についての測定を可能にする必要があるため、これらの技術について検討する。

4 平成 30 年度の研究成果

(1)研究論文・報告

a)多施設における前方視的大規模調査の横断的検討

参加時のデータの解析についての原著論文が英文誌に掲載された (Shioya H, *Allergol Int*, 2019)。初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータ、さらに喘息の危険因子との関連を検討したが (392 例、t-test、表 1)、まず、肺音の検査時、1 週間以内に急性気道疾患 (風邪) を罹患していた対象では、 F_{99} が有意な差をもって亢進することがわかったため、「急性気道疾患なし」の対象に限って検討した。

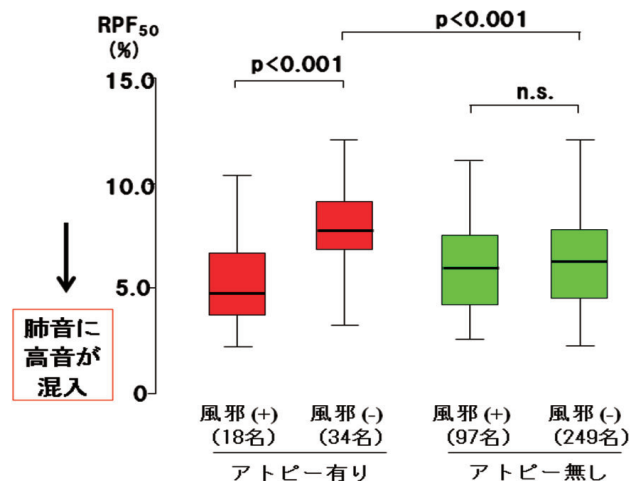
表 1、初回のアンケート結果と肺音解析のパラメータとの関連 (風邪の罹患なしの 278 例)

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履歴のある児では気道狭窄の存在が推測される結果であった。

この検討の次のステップとして、「急性気道疾患あり」の群を中心に解析した原著論文を、現在、英文誌に投稿中である (Ishizu H, et al. submitted) (図 1)。

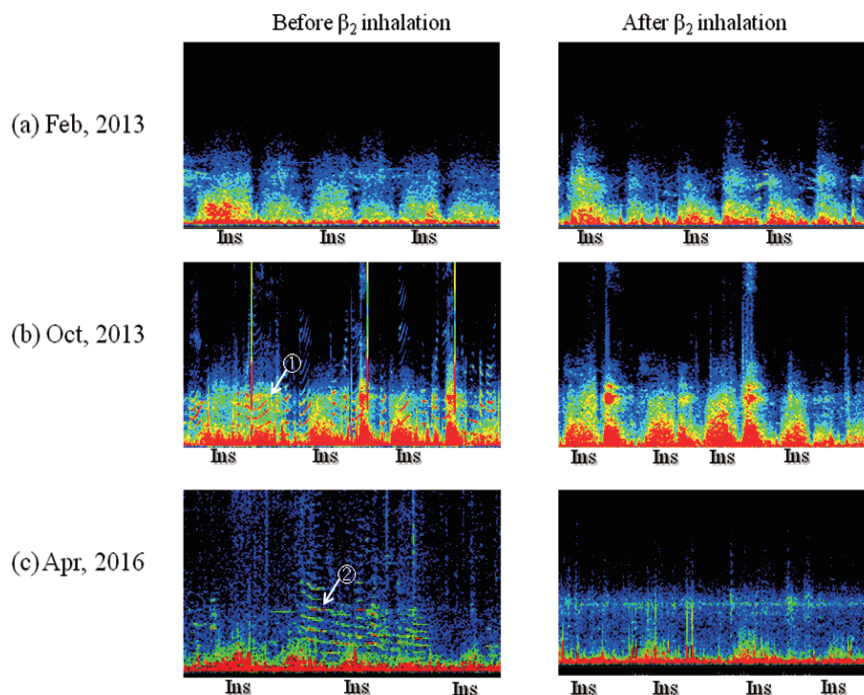
図 1、急性気道疾患の肺音パラメータへの影響



b) 肺音スペクトログラムによる小児の咳喘息の研究

同時進行の小児呼吸器疾患の肺音解析の基礎的研究から、肺音スペクトログラムによる咳喘息の原著論文が英文誌に掲載された (Enseki M, *Allergol Int*, 2019)。この技術を応用して、肺音スペクトログラムによる正常の乳幼児での喘鳴の頻度の研究を現在、投稿中である (Murayama Y, et al. submitted) (図 2)。

図 2



(2)大規模調査の2歳時、3歳時のアンケートの解析

a)2歳時のアンケート結果と初回の肺音解析結果 (2019, 01, 17 現在)

獨協医科大学を除く3施設で2歳時のアンケート調査を計画した。登録対象数（肺音解析も行うことのできた症例）は314名で、これらの対象に対し、2016年度より2歳になった誕生月におけるアンケート調査を開始したが、2019年1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。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したが、転居による解答不能例が64例（東海大学の全参加者：196例）みられた。214名の解析の結果を以下に示す(表2)（Q1は現在の風邪の有無を聞いているため省略してある）。

表2、2歳時のアンケートのまとめ (n=214)

Q2, これまでゼイゼイしたことはあったか	1, あり、15 (7.0%)	2, なし、199 (93.0%)		
Q3, かぜによるゼイゼイがあるか	1, あり、54 (25.2%)	2, なし、160 (74.8%)		
Q4, ゼイゼイした回数は	1, 0回、154 (72.0%)	2, 1-2回、34 (15.9%)	3, 3-6回、24 (11.2%)	4, 7回以上、2 (0.9%)
Q5, ゼイゼイと息が苦しい発作はあったか	1, あり、7 (3.3%)	2, なし、207 (96.7%)		
Q6, それは何回あったか	1, 0回、207 (96.7%)	2, 1-2回、7 (3.3%)	3, 3-6回、0 (0%)	4, 7回以上、0 (0%)
Q7, 医師に喘息、喘息様気管支炎といわれたか	1, あり、28 (13.1%)	2, なし、186 (86.9%)		
Q8, RS ウイルス感染はあったか	1, あり、35 (16.4%)	2, なし、179 (83.6%)		
Q9, 喘息や気管支炎で入院したか	1, あり、15 (7.0%)	2, なし、199 (93.0%)		
Q10, アレルギーはあるか	1, あり、38 (17.8%)	2, なし、176 (82.2%)		
Q11, アトピー性皮膚炎はあるか	1, あり、26 (12.1%)	2, なし、188 (87.9%)		
Q12, アレルギーの家族歴 (2 親等以内)	1, あり、48 (22.4%)	2, なし、166 (77.6%)		
Q13, 喫煙者はいるか	1, あり、66 (30.8%)	2, なし、148 (69.2%)		
Q14, ペットはいるか	1, あり、32 (15.0%)	2, なし、182 (85.0%)		
Q15, 交通量の多い道路はあるか	1, あり、56 (26.2%)	2, なし、158 (73.8%)		

初回時（2 歳未満）と比較し、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で重複しているものは 1 名のみであった。

東海大学のみデータにおける結果として、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、F₉₉ が有意に高値であったが (p=0.007)、全体の結果の解析を進めていく予定である。

b) 3 歳時のアンケート結果と初回の肺音解析結果（2019, 01, 17 現在）

全対象に対して、2017 年度より 3 歳時のアンケートを行っている。現在進行中であるが、東海大学での回収率は全体の 52.0% (103 名 / 198 名)であった。今回は伊勢原市役所の協力が得られず、封書により、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 (21.7%)、その他の理由での回答なしが 44 例 (22.2%)みられた(表 3, 4) (Q1 は現在の風邪の有無を聞いているため省略してある)。

表 3、3 歳時のアンケートのまとめ（東海大学小児科，2019, 01, 17 現在）

(対象 198 名：回答 103 名)

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、16 (15.5%)
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 (4.8%)
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 4、3 歳時のアンケートのまとめ（東海大学小児科，2019，01，17 現在）

	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) β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析のパラメータの変化とその後の乳幼児喘息の発症との関連についての解析（東海大学小児科，2019，01，17 現在）

β_2 刺激薬吸入前後の肺音解析を行った対象のデータを回収し、現在、全体の解析を行っている。表 5、図 3 に、東海大学小児科でフォロー中の対象者における A₃/A_T、B₄/A_T、RPF₇₅、RPF₅₀ 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 A₃/A_T と RPF₅₀ において有意な増加がみられた。

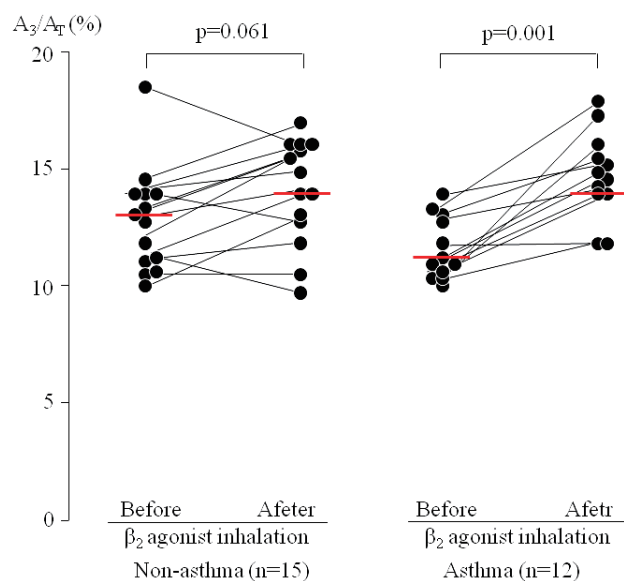
表 5、各肺音パラメータの β_2 刺激薬吸入後の変化値

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 3、 A_3/A_T の β_2 吸入前後の変化（東海大学小児科）



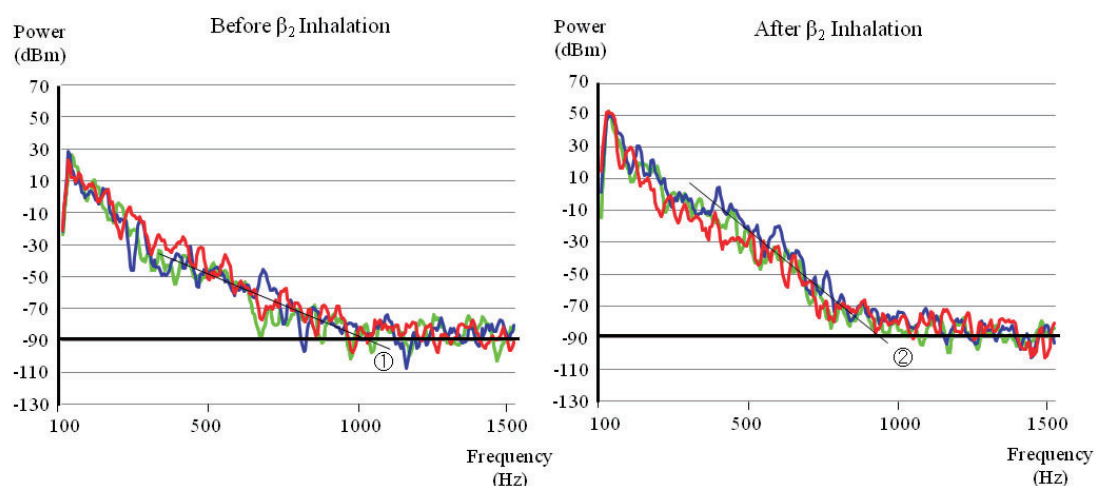
東海大学の症例 (n=27) では、経過中、喘息と診断された症例 (n=12) は非喘息の症例 (n=15) と比較し、 A_3/A_T の、 RPF_{50} において有意な変化が認められた（図 3）。参加施設全体での β_2 刺激薬に対する反応については、中間報告であるが、 RPF_{50} のみ、喘鳴群で有意な上昇がみられている。今回、3 歳以降の臨床症状をアンケートしているため、より正確な解析ができると期待される。今後、対象の乳幼児の最終的な診断を基に、データから ROC 曲線を求め、喘息と非喘息の診断を行うべく、検討を進めていく予定である。

(4) その他の検討

a) 気道可逆性に関する検討

我々の肺音解析法を用いれば、低年齢児でも施行可能な β_2 刺激薬吸入による気道可逆性試験が可能であることを報告した (Nukaga M, et al. 2018 年) (図 4)。

図 4、 β_2 刺激薬吸入による肺音スペクトラムの変化



b) 喘息児における肺音スペクトラムの高音領域の検討

肺音解析における高音領域は、 β_2 刺激薬吸入により減少することを報告した。(Kondo Y, et al. 2018 年) (表 6)。

表 6、肺音解析における高音領域と肺機能検査との関連

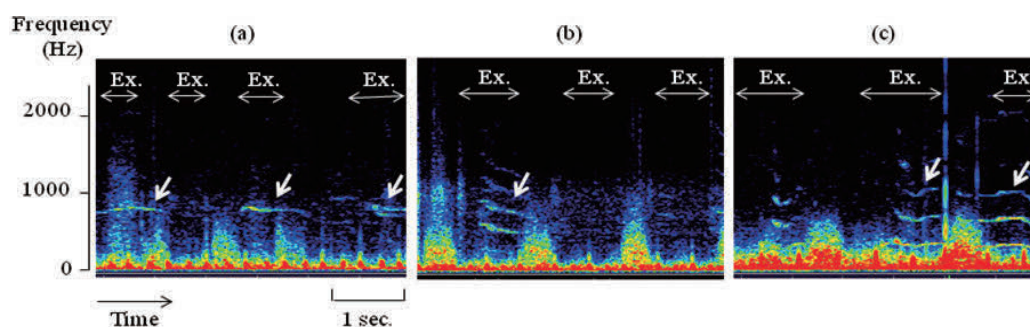
		Δ FVC	Δ FEV ₁	Δ FEF ₂₅₋₇₅	Δ V ₅₀	Δ V ₂₅	Δ R20	Δ R5	Δ R5-R20	Δ X5
		(%pred)	(%pred)	(%pred)	(%pred)	(%pred)	[kPa/(L/s)]	[kPa/(L/s)]	[kPa/(L/s)]	[kPa/(L/s)]
Δ F ₉₉	CC	0.059	-0.230	0.016	0.044	0.043	-0.029	-0.131	-0.042	0.020
	P	0.681	0.085	0.909	0.759	0.765	0.836	0.350	0.765	0.886
Δ A ₃ /A _T	CC	-0.138	-0.292	-0.167	-0.196	-0.093	0.203	0.022	-0.119	0.194
	P	0.335	0.028	0.242	0.168	0.514	0.146	0.878	0.401	0.163
Δ B ₄ /A _T	CC	-0.183	-0.080	-0.024	-0.034	-0.012	0.107	0.073	0.066	0.108
	P	0.200	0.556	0.866	0.815	0.933	0.445	0.603	0.644	0.443
Δ RPF ₇₅	CC	-0.161	-0.291	-0.180	-0.198	-0.159	0.103	-0.038	-0.187	0.167
	P	0.261	0.028	0.207	0.164	0.265	0.463	0.786	0.184	0.231
Δ RPF ₅₀	CC	-0.179	-0.008	-0.101	-0.089	-0.105	0.044	0.042	0.65	-0.114
	P	0.210	0.956	0.482	0.535	0.462	0.756	0.766	0.646	0.415
Δ A ₁₀₀₀	CC	0.286	-0.421	-0.032	0.036	-0.068	0.067	-0.001	-0.042	-0.083
	P	0.044	0.001	0.823	0.805	0.639	0.639	0.993	0.768	0.557
Δ A ₁₀₀₀ /A _T	CC	0.154	-0.283	0.145	0.170	0.072	0.104	0.017	-0.027	-0.091
	P	0.292	0.036	0.321	0.244	0.623	0.469	0.907	0.855	0.525

(n=57, CC; correlation coefficient)

c) 乳幼児における微かな喘鳴/非可聴音の喘鳴様雑音(WLNs)の検討：

398 例の乳児健診に参加した乳幼児の喘鳴の出現について、発症率や感染症との関連について検討した。この結果、健常の乳幼児では喘鳴はほとんど認められないが(1.1%)、急性気道感染後、喘鳴が発症しやすく(8.7%)、これは喘鳴が繰り返される児で多いことがわかった(図5、表7)。

図5、乳幼児における微かな喘鳴と非可聴性喘鳴様雑音(WLNs)の検討



矢印(↓)：WLNsを示す。

表7、乳幼児における微かな喘鳴と非可聴性喘鳴様雑音(WLNs)の検討

	Total (n=398)		WLNs (n=13)	
	Health	ARI	Health	ARI
Number of Subject	283	115	3	10
Age (Months)	7 (3, 24)*	9 (4, 20)	7 (5, 7)	7 (7, 20)
Sex (Male/Female)	147 / 136	61 / 54	2 / 1	5 / 5
Height (cm)	68.0 (58.5, 94.0)	71.7 (63.2, 85.5)	65.8 (65.0, 66.0)	69.1 (65.8, 79.2)
Weight (kg)	8.0 (5.7, 14.1)	8.8 (6.5, 15.5)	7.5 (7.0, 7.8)	9.0 (7.5, 10.7)

*; Median (range)

5 第11期環境保健調査研究の総括

(1) 第11期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【平成29年度】

a) 研究結果の報告・論文作成

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。

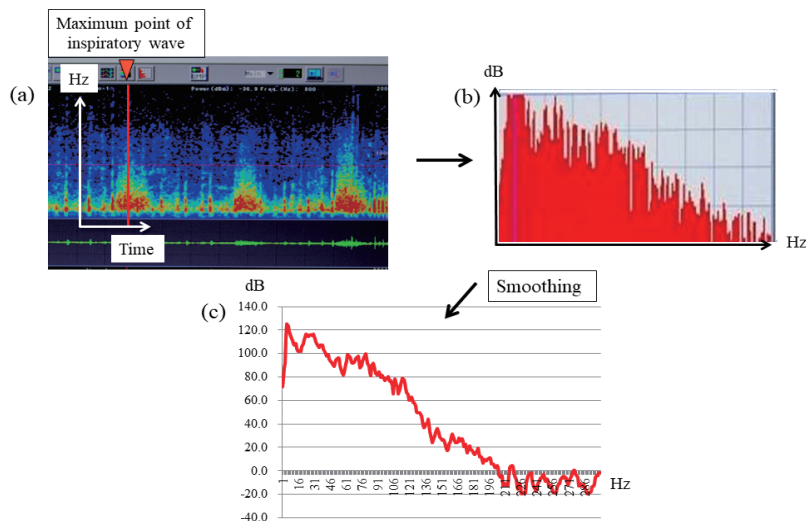
b) 肺音解析法のブラッシュアップ

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、RSウイルスなどによる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。

一方、乳幼児の肺音測定法のさらなる改善を心掛けた。基本的には、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）。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6）。

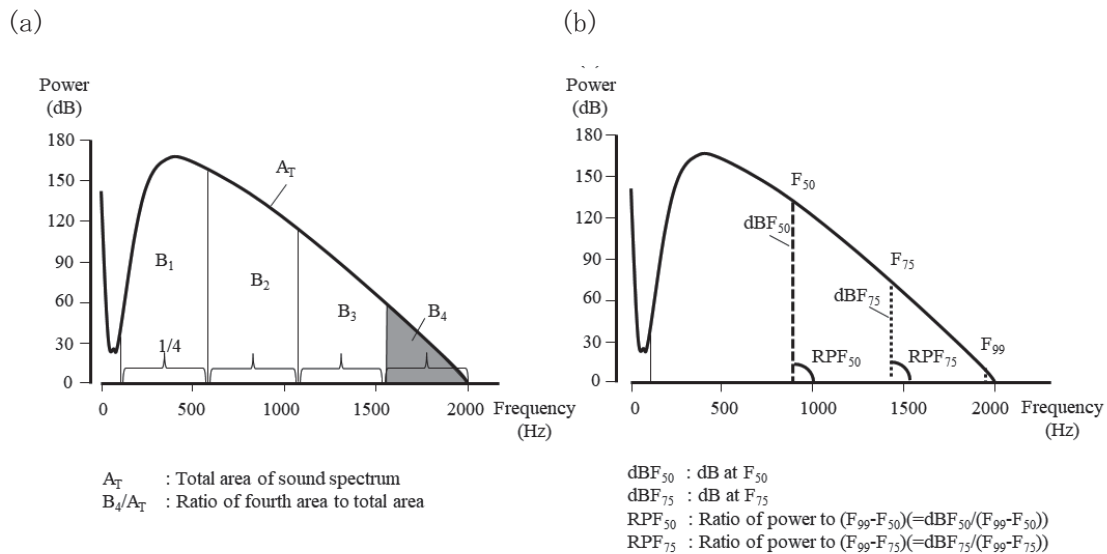
図6、小児の肺音の測定法



c) 肺音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、従来から用いられている F_{99} , F_{75} , F_{50} , Q_{75} , Q_{50} , Q_{25} , HFI の各パラメータの中で、信頼性の高い F_{99} , F_{50} 、さらに Slope (600Hz から 1200 Hz までの傾斜度) を採用した。 F_{99} , F_{50} は [パワー, mV^2] を単位とすることに統一した。一方、これまでの我々の検討をもとにして新しく作られた A_2/A_3 , A_3/A_T , B_3/B_4 , B_4/B_T , RPF_{75} , RPF_{50} については、 A_3/A_T , 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、以下に示す（図7a, b）。

図 7a, b、 B_4/A_T , RPF_{75} , RPF_{50} について



d) 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 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。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、喘息の危険因子を検討する。

・ 2 次調査

既に β_2 刺激薬の吸入前後の肺音測定とアレルギーに関連する血液検査を行った対象に、3 歳の誕生月にアンケートを行い、肺音のパラメータとアンケート結果による喘息、非喘息を分類し、喘息発症と肺音パラメータの変化率との関連を検討する。

e) 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。

【平成 30 年度】

肺音解析法を用いた肺音解析を多施設で行い、乳幼児における気道狭窄の評価、可逆的な気道収縮の確認についての検討を進める。平成 30 年度においては、

(1) 我々の肺音解析法による多施設、前方視的大規模調査の終了・まとめを行う。具体的には、現在進行中の前方視的検討(対象：3 歳前後の 392 名)に新規参加者を増やし、3 歳時の検討を行う。

(2)我々の肺音解析法による気管支拡張薬の効果判定法(気道可逆性試験)の確立、並びにその応用として、経過観察により喘息を発症した児と、喘息を発症しなかった児の各肺音パラメータの変化率の相違について解析する。

(3)これらの結果をもとに、小児における喘息発症の危険因子の確定や小児喘息の診断基準、これに基づく喘息発症予防の指導法について、具体的な議論を行うことを計画した。

(2) 第 11 期環境保健調査研究における各年度の研究成果

【平成 29 年度】

(1) 研究論文・報告

a) 報告

1) 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.

b) 論文

1) 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.

2) 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.

3) 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間後のポイント、小児看護、2017; 11: 7-10.

4) 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.

(2) 多施設、前方視的大規模調査の結果

a) 1 次調査

初年度、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、2016 年度より 2 歳時のアンケートを開始し、本年度で終了とした。アンケート結果を回収し、解析を行っているが、最終的な回収率は 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。

一方、2017 年度より 3 歳時でのアンケート調査を開始している。現在進行中であるが、本年度にて終了・回収し、現在解析中である。

b) 2 次調査

東海大学医学部附属病院には現在までに 32 名が受診し、アンケートに回答後、アレルギーに関する血液検査、並びに β_2 刺激薬吸入前後の肺音測定を行った。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_1 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。

現在、全データの解析が進行中である。今後、対象の児の最終的な診断を基に ROC 曲線を作成し、喘息と非喘息の診断に活用する予定である。

【平成 30 年度】

(1) 研究論文・報告

a) 多施設における前方視的大規模調査の横断的検討

参加時のデータの解析についての研究論文が英文誌に掲載された (Shioya H, *Allergol Int*, 2019)。すなわち、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上で (392 例)、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、「急性気道疾患なし」の対象に限って検討した。

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。

この検討の次のステップとして、「急性気道疾患あり」の群を中心にして解析した英論文を、現在、投稿中である (Ishizu H, et al. Submitted)。

b) 肺音スペクトログラムによる小児の咳喘息の研究

同時進行の小児呼吸器疾患の肺音解析から、肺音スペクトログラムによる咳喘息の原著論文が英文誌に掲載された (Enseki M, *Allergol Int*, 2019)。この技術を応用して、肺音スペクトログラムによる正常の乳幼児での喘鳴の頻度の研究を投稿中である (Murayama Y, et al. Submitted)。

(2) 大規模調査の 2 歳時、3 歳時のアンケートの解析

a) 2 歳時のアンケート結果と初回の肺音解析結果 (2019, 01, 17 現在)

獨協医科大学を除く 3 施設で行い、2 歳時のアンケートの登録対象数 (肺音解析も行うことのできた症例) 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、2019 年 1 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。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、転居による回答不能例が 64 例 (東海大学全症例:196 例) みられた。全体の解析は現在、進行中である。

b) 3 歳時のアンケート結果と初回の肺音解析結果 (2019, 01, 17 現在)

対象に対して、2017 年度より 3 歳時のアンケートを行っている。現在、進行中であるが、東海大学での回収率は全体の 52.0% (103 名 / 198 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、転居による回答不能例が 43 例 (21.7%)、その他の理由での回答なしが 44 例 (22.2%)みられた (表 4, 5)。

(3) β_2 刺激薬吸入前後での肺音解析のパラメータの変化とその後の乳幼児喘息の発症との関連についての解析

現在、回収した全データの解析を進めている。(2019, 01, 17 現在)

(4) その他の検討

a) 気道可逆性に関する検討

我々の肺音解析法を用いれば、低年齢児でも施行可能な β_2 刺激薬吸入による気道可逆性試験が可能であることを報告した (Nukaga M, et al. 2018 年)。

b) 喘息児における肺音スペクトラムの高音領域の検討

肺音解析における高音領域は、 β_2 刺激薬吸入により減少することを報告した。(Kondo Y, et al. 2018 年)。

c) 乳幼児における微かな喘鳴/非可聴音の喘鳴様雑音(WLNs)の検討

398 例の乳児健診に参加した乳幼児の喘鳴の出現について、発症率や感染症との関連について検討した (Murayama Y, et al. 2018 年)。

6 期待される活用の方向性

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いるが (Global Initiative for Asthma (GINA) 2016)、小児喘息の発症はほとんどが3歳以下であるため、小児喘息の診断・治療・管理のため、3歳以下の乳幼児喘息の診断法・診断基準の確立が急がれている。これまでに、喘息の危険因子や予後予測因子の疫学的検討は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施行できないことである。可逆的な気道狭窄の存在を示すこと、さらには喘息の本態である気道過敏性を示すことができれば、正確な診断は困難と考えられる。

現在、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) を改良・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ている。対象の参加時と2歳時、3歳時においての調査を進めているが、喘息移行群と非移行群の差別化が早期から可能になれば、乳幼児喘息の危険因子の選定・順位付けが確実なものとなる。

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スクリーニングが可能である。加えて、 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、喘息の診断基準は、さらに信頼のおけるものになるはずである。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、特別な技術を必要としないため、自家作成のソフトウェアを用いれば、一般医でも外来や乳児健診で短時間に安全に施行できることは大きなメリットと思われる。近年、COPD 発症の危険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)、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。

これまでも、乳幼児の喘鳴、喘息の発症予測の新しいバイオマーカーについて、自然免疫やウイルス感染に関連した報告 (Sugai K, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015、他) や遺伝子解析に関する報告がなされてきた。さらに、既にルーチン検査となっている FeNO 測定や forced oscillation technique の研究結果も臨床的意義が大きい。そこで、我々の呼吸生理学的方法にこれらのバイオマーカーのデータを加えれば、さらに精度の高い小児喘息の診断基準を作成することも可能と思われた。

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2次予防、3次予防が可能である。さらに、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、その効果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。

しかしながら、 $\beta 2$ 刺激薬吸入前後の肺音パラメータの変化率と喘息発症の関連、さらに年齢別の標準値の算出が行われていないことから、乳児健診における小児喘息のスクリーニング法が確立できていない。現在、進行中であるが、乳幼児の喘鳴性疾患の鑑別法や喘息の診断基準についても、同様である。この原因のひとつに、これまでの検討項目を含め、積極的な検討を押し進めて行く上で、避けられない問題や新たな課題が出現したことが大きい。これらの問題をクリアすることは、より優れた診断法・スクリーニング法の確立に大きな前進になるため、改めて、これまでの目標とその達成を考えれば、以下のごとくとなる。

- (1) 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、喘息発症の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データによる気道可逆性の比較検討から、喘息発症のハイリスク群の基準を作成する。
- (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、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の検討を行う。
- (4) 肺音のパラメータを用いた気道過敏性試験を確立させる。
- (5) より簡便に扱える肺音解析の専用ソフトを作成する。
- (6) 新生児、重症心身障害者、高齢者を対象とした肺音解析による肺機能検査法、気道過敏性試験を考案する。

大きな問題が山積された状態であるが、少しずつ前進していることは間違いのないため、今後ともこれらの検討を続ける予定である。

【学会発表・論文： 平成 30 年度】

(a) 学会発表

- (1) 煙石真弓、田端秀之、平井康太、額賀真理子、加藤政彦、山口公一、望月博之、小児の咳喘息患者における $\beta 2$ 刺激薬吸入前後の肺音変化、第 67 回日本アレルギー学会学術大会、2018 年 6 月、千葉。
- (2) 望月博之、乳幼児喘鳴性疾患の ABC、第 121 回日本小児科学会学術大会、2018 年 4 月、福岡。
- (3) 田端秀之、望月博之、小児における上気道に関連した呼吸性雑音の解析、第 13 回日本小児耳鼻咽喉科学会学術大会、2018 年 7 月、横浜。
- (4) 只木弘美、田端秀之、望月博之、肺音解析にて気道過敏性の推移を評価した乳幼児喘息の 2 例、第 55 回日本小児アレルギー学会学術総会、2018 年 10 月、岡山。
- (5) 塩谷裕美、只木弘美、山崎扶佐江、宮本 学、吉原重美、煙石真弓、田端秀之、平井康太、古屋博行、加藤政彦、望月博之、肺音解析を用いた喘息発症リスクを有する乳幼児の気道評価、第 55 回日本小児アレルギー学会学術総会、2018 年 10 月、岡山。

(6) 望月博之、小児喘息未来への展望、小児喘息と COPD、第 55 回日本小児アレルギー学会学術総会、2018 年 10 月、岡山。

(7) Hiroyuki Mochizuki. RSV infection and recurrent wheezing in children. The Scientific Committee of the 23rd Congress of APSR 2018, 29 Nov-2 Dec, 2018, Taipei.

(b)論文作成

(1) Tabata H, Enseki M, Nukaga M, Hirai K, Matsuda S, Furuya H, Kato M, Mochizuki H. 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, Tabata H, Hirai K, Matsuda S, Mochizuki H. A lung sound analysis in a child thought to have cough variant asthma: A case report. *Allergol Int*. 2018; 67: 150-152.

(3) 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. 2018; 122: 767-773.

(4) Nukaga M, Tabata H, Enseki M, Hirai K, Furuya H, Kato M, Mochizuki H. Changes in the breath sound spectrum with bronchodilation in children with asthma. *Respir Investig*. 2018; 56: 392-398.

(5) Kondo Y, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Kato M, Mochizuki H. Clinical application of high-pitched breath sound in children with asthma. *Tokai J Exp Clin Med*. 2018; 43: 74-80.

(6) Enseki M, Nukaga M, Tadaki H, et al. A breath sound analysis in children with cough variant asthma. *Allergol Int*. 2019; 68: 33-38.

(7) Shioya H, Tadaki H, Yamazaki F, Miyamoto M, Yoshihara S, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Furuya H, Kato M, Ito S, Mochizuki H. Characteristics of breath sound in infants with risk factors for asthma development. *Allergol Int*. 2019; 68: 90-95.

(8) Ishizu H, Shioya H, Tadaki H, Yamazaki F, Miyamoto M, Enseki M, Tabata H, Furuya H, Kato M, Ito S, Yoshihara S, Mochizuki H. Characteristics of breath sounds during acute respiratory infection in infants with risk factors related to asthma development. (Submitted)

(9) Murayama Y, Shioya H, Tadaki H, Miyamoto M, Yoshihara S, Tabata H, Furuya H, Uchiyama A, Mochizuki H. The objective evaluation of faint wheezing and inaudible wheezing-like noises in infants. (Submitted)

【次ページに 2, 3 歳時の調査に用いたアンケートを示す】

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____カ月

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に何回ありましたか。 （ _____ 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