

東海大学大学院 令和元年度博士論文

喘息児の気管支拡張による
肺音スペクトラムの変化の検討

額賀真理子

- ・この学位申請論文は、Respiratory Investigation に掲載された主要公刊論文を基に作成された。
- ・Respiratory Investigation に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ[電子書庫システム]で公開することの承諾を得ている。

1. 総括 (Summary)

小児の気管支喘息（喘息）は、その80%が3歳までに発症すると報告されている。しかしながら、乳幼児期の喘息の診断法が未だ確立されていないため、この時期の小児喘息の発症・悪化を、未然に防ぐことができないままにある。喘息の確定診断には、喘息の本態である気道過敏性を評価することが必須であることから、我々は、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として、肺音解析に注目し、独自の解析法の確立を進めてきた。今回、これまでの研究成果を活用し、低年齢児における気道過敏性の評価法のひとつとして、気管支拡張薬（ β_2 刺激薬）の吸

入前後での肺音の改善率を基に、気道可逆性を評価する方法を考案した。通常の肺機能検査が行える年齢でアトピー型喘息と診断されている小児を対象とし、我々の考案した新しい肺音パラメータが β_2 刺激薬吸入による気管支の拡張により有意な変化を示すか否か、さらにスパイログラムや強制オシレーション法(Forced oscillation technique;FOT)などの他の肺機能検査と一致した変化を示すかなどについて検討を行った。

結果として、 β_2 刺激薬吸入後、我々の考案した肺音スペクトラム指数の A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{50} および RPF_{75} は、有意に亢進した。また、 β_2 刺激薬の吸入前後で、スパイログラムの ΔFEV_1 と $\Delta A_3/A_T$ 、 $\Delta B_4/A_T$ との間に、さらに、FOT法の $\Delta R5-R20$ と ΔRPF_{50} との間に正の相関を認めた。以上より、肺音スペクトラム指数は、小児の気管支拡張の検出に十分な感受性を持ち、年少児の気道可逆性の評価に有用である可能性が示唆された。

今後とも検討を続けることにより、我々の方法を基に

した小児喘息の診断基準やハイリスク児のスクリーニング法が確立できれば、早期介入が可能となり、小児喘息の二次予防、三次予防、さらには一次予防の指導・教育についても大きな意義を持つと思われる。

2. 研究の背景 (Background and Introduction)

小児喘息の発症の問題

小児喘息の発症に関する研究は行き詰ったままである。ごく最近の光明として、乳幼児における喘息発症の研究の視点が IgE 依存性喘息から離れ、反復性喘鳴としての括りから、改めて考え直そうという動きがあることである。古典的なアトピー因子を軸に小児喘息の発症が考えられてきたことへの反動とも思われるが、これには近年の喘息を巡るいくつかの動きが関連すると思われる。特に、喘息の気道炎症における自然免疫系の関与の研究と、喘息のフェノタイプ分類とも連動するウイルス感染による喘息発症の研究が注目される。

気道上皮細胞に関連する IL-33 や TSLP (thymic

stromal lymphoprotein) と ILC2 (type2 innate lymphoid cells) の関連、さらには自然免疫を組み入れた気道炎症の一連の流れが解明されてきたこと⁽¹⁾、これに加えて、強力な抗炎症作用のあるステロイド吸入薬のごく早期からの投与によっても喘息発症を阻止できない反面、抗 RSV (Respiratory syncytial virus) 抗体であるパリビズマブが確実に半数の反復性喘鳴を阻止することができたことにも関連する⁽²⁾。一方、従来のペットやダニに関する環境調整に関する調査では、これらのアレルゲンは喘息発症に影響を与えないという報告が相次いでいる。IgE 依存性喘息においても非依存性喘息においても、その発症には、アトピーより感染症の関与が強いとの前提から開始される研究は、積年の疑問を氷解する大きな一歩と思われる。

アレルギーマーチに示されるごとく、生下時から思春期に至る間に、いくつかのアレルギー疾患の発症、合併がみられるため⁽³⁾、喘息の発症因子が、喘息の悪化因子やその他のアレルギー疾患の発症因子と混

同されてきたことも事実である。喘息の発症機序の解明にあたって大規模なゲノム解析、さらには後天的要素の強いエピジェネティックな因子の解析も行われてきたが、やはり IgE 依存性喘息に関わる諸因子の解明が主であった。そこで今、最も求められていることは、乳幼児の喘息の信頼のおける診断法や喘息の本態である気道過敏性が評価できる技術であり、すなわち、乳幼児に用いることのできる肺機能検査法であると考えられる。

小児喘息の診断の問題

これまでの報告からも、小児喘息が確立する年齢は、80%が3歳前と報告されているが、小児の喘息の発症を未然に防ぐことができない原因として、乳幼児では、未だ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ている。世界的に活用されている喘息のガイドラインである Global Initiative for Asthma (GINA) 2017 においても、“5歳以下の小児の診断は困難 (difficult) である”と明記されている⁽¹⁾。また、

臨床上、診断基準に準じる基準（Index）としてよく用いられている modified Asthma Predictive Index（mAPI）においては、アトピー素因に関する項目が多く、呼吸機能に関する項目はない上に、2歳以下の乳幼児には適用がないと示されている⁽⁴⁾。そこで、喘息の発症時期にある乳幼児に対して、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、強く求められている。

この基準を満たす客観的な検査法として、我々は、以前より肺音解析に注目してきた。残念ながら、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、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、活用されることはなかった。しかしながら、我々は平成21年から平成25年までの環境再生保全機構委託研究により、5-16歳の小児での再現性の高い肺音の解析法を確立をすることができた⁽⁵⁾。さらに、4歳未満の小児にお

いても、同様の方法にて再現性の高い肺音解析が可能であることが証明できた⁽⁶⁾。

我々が小児の肺音解析を可能にできたことは、独自の肺音解析法に負うものである。これまでの肺音解析の手法を離れ、肺音スペクトラムの“相似性”に注目したところに特徴がある。安定した手法のマニュアルと解析ソフトを作成し、特異的なパラメータの臨床応用を進めることとした。その第一として、メサコリンによる気道過敏性試験における明らかな気道狭窄をもとに、肺音スペクトラムの変化の有無や程度の評価を行うこととした。この結果として、気道収縮が生じると、肺音スペクトラムから算出されたパラメータは鋭敏に反応し、その多くは有意に減少することを示している⁽⁵⁾。

研究目的

このようなこれまでの研究成果を活用し、新たに乳幼児の喘息のためのスクリーニングの基準を定めることができれば、喘息のハイリスク群を早期に分類す

ることが可能となるため、小児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 (Randomized Controlled Trial 等) が可能となれば、小児喘息の一次予防にも貢献できると考えられ、その社会的な影響は計り知れない。そのために、次のステップとして、喘息の最も重要、かつ、普遍的な病態である気道過敏性の測定法の確立を考えた。

メサコリンやヒスタミンなどの気道収縮物質の吸入により、人工的に気道狭窄を起こすことで気道過敏性を測定することは、これまでの喘息の診断の歴史からも、鋭敏で信頼のおける方法として確立している^(7, 8)。しかしながら、乳児の気道過敏性を測定するにあたり、安全性が最も優先されるため、メサコリンやヒスタミンなどの気道収縮物質の吸入による標準法は敬遠されている。

一方、気道過敏性の評価法のひとつとして、気道可逆性の評価も活用されている。気道可逆性は、年長児や成人では、気管支拡張薬（主に β_2 刺激薬）の吸入前後での肺機能検査（パラメータとして FEV₁ など）

の改善率をもってその程度を評価するものである

(^{3, 9})。前者と異なり、ある程度の気道収縮が存在する対象に有効であるため、コントロールの良好な喘息患者の評価等では精度が劣ることは避けられないものの、気管支拡張薬を使用するため安全であり、低年齢児の評価には有利と思われた。

このため、今回は、乳幼児の気道可逆性検査を実用化する上の第1のステップとして、まず、通常の肺機能検査が行える年齢の小児を対象に、 β_2 刺激薬吸入前後で、我々の考案した肺音スペクトラムに基づくパラメータが、ゴールドスタンダードである肺機能検査、さらには4歳までの低年齢児に用いられるFOT法のひとつであるインパルス・オシロメトリー法 (Impulse Oscillation System; IOS) のパラメータ(¹⁰)も同時に測定し、これらと互する程、十分な鋭敏性、信頼性がみられるかについて、検討を行うことを計画した。

この検討で十分な結果が得られれば、今後、喘息発症前の喘息発症のリスク因子を持つ乳幼児に対し、 β_2 刺激薬の吸入前後の肺音の変化から、固有の気道可

逆性の評価を行うことが可能になる。さらに、この客観的な結果に従来の問診やこれまでの喘息の評価基準を加えれば、新しく鑑別診断のための精度の高い評価法が作成できると思われる。

3. 考察と展望 (Discussion)

肺機能検査としての肺音分析の有用性が、実証されている。これまでに、ヒスタミンやメサコリン吸入負荷中に肺音のパラメータが変化することや、喘息患者の肺音パラメータ値の変化率と気道狭窄の程度の間強い相関性が存在することが報告されている^(14, 15)。我々は、これらの研究を基に、喘息児の非侵襲的で信頼性の高いバイオマーカーとして、肺音解析の可能性を検討してきた⁽¹⁶⁾。

肺音解析は、呼吸の流速 (L/sec) や、内外の雑音により著しく影響されるため、小児の気道収縮の評価法として、これらを排除する手法による新しい肺音解析法を確立し、その臨床的な有効性を実証してきた。我々の方法により得られる A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{50} およ

び RPF_{75} の肺音スペクトラム指数は、流速の影響は極めて少ないため、この技術を用いて、 β_2 刺激薬吸入前後の肺音スペクトラム指数の変化を評価した。

A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{50} および RPF_{75} の値が β_2 刺激薬の吸入後に有意に増加したことは興味深い。気管支の拡張が引き起こされた場合、肺音における主な変化は、肺音スペクトラムの高周波数領域に生じることが示唆されている^(5,6)。我々は、吸気時の肺音の高周波数領域が β_2 刺激薬吸入後に気管支拡張が誘発されることにより減少し、中間部が比較的大きくなると仮定した。 A_3/A_T および B_4/A_T の値は、肺音スペクトラムの全領域 (A_T) に対する高周波数領域 (A_3 および B_4) の比率である。したがって、 β_2 刺激薬吸入後の高周波数領域の減少、および中、高周波数領域の増加は、肺音スペクトラム指数の増加をもたらす可能性がある。メサコリン負荷による気道収縮によって、 A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{50} および RPF_{75} 値が減少したという我々の以前の結果^(5,6)は今回の結果に合致し、肺音スペクトラム指数の変化は気道収縮に依存することがわかつ

た。

一方、従来のパラメータである F_{99} および F_{50} 値は、 β_2 刺激薬吸入後に有意な減少がみられなかった。すべての被検者は計測中に安静呼吸を行っていたため、気道狭窄が改善され、狭窄部位の乱気流の消失により高周波数領域は減少するものの、気管支拡張により誘発された、より大きな呼吸により、肺音の総量およびそのパワーが増加し、高周波数領域も増加したことが原因と推測された。

肺機能検査と肺音解析は異なる呼吸生理を評価しているはずであるため、本研究ではそれらを比較・検討した。 ΔRPF_{50} 値は $\Delta R5-R20$ 値と正の相関を示したが ($p=0.015$)、IOS の指標である $R5-R20$ は末梢気道抵抗を反映すると考えられているため⁽¹⁷⁾、興味深い。一方、 $\Delta A_3/A_T$ 、 $\Delta B_4/A_T$ および ΔRPF_{75} は、 ΔFEV_1 の変化と負の相関がある傾向を示した。そこで我々は、肺音スペクトラム指標のどのパラメータが FEV_1 と最も強く相関しているかを示すため、 $\Delta A_3/A_T$ 、および ΔRPF_{75} 、 $\Delta B_4/A_T$ および ΔRPF_{75} の組み合わせで、

ΔFEV_1 を従属変数として用いた多重線形回帰分析を行った。結果として、 ΔRPF_{75} の影響を除いた後、 $\Delta A_3/A_T$ と ΔFEV_1 との間、および $\Delta B_4/A_T$ と ΔFEV_1 の間には正の相関が見られた。 $\Delta A_3/A_T$ と ΔRPF_{75} 、 $\Delta B_4/A_T$ と ΔRPF_{75} の間に相関がみられたことが、単変量解析の結果が逆の結果になったと考えられた。

ΔFEV_1 と ΔRPF_{75} との間の負の相関の原因を決定するため、今後も検討を進める予定である。一方、 $\Delta A_3/A_T$ 、および $\Delta B_4/A_T$ の指数は、気道狭窄の有用なバイオマーカーと考えられる。 β_2 刺激薬の吸入が、主に気管支拡張を誘発する気道部位を特定するためには、更なる検査が期待される。

一方、今回の検討では、 β_2 刺激薬吸入前後の FEV_1 の変化は有意であるも、わずかであった。これは本研究の限界であるが、近年、小児の喘息治療・管理のガイドラインが世界的に使用されており^(1,3)、吸入ステロイド薬を含む長期管理は、本邦でもプライマリケアのレベルから活用されていることに起因すると考えられる。現在の小児喘息患者は適切な治療により良好

な状態にコントロールされており、喘息児の肺機能検査において、明らかな異常を発見する児はほとんどみられないのが現状である⁽¹⁸⁾。初診の患者で、 β_2 刺激薬吸入後に肺機能に大きな改善が見られた症例であれば、肺音スペクトラム指数の変化は、 $\Delta R5-R20$ 以外のデータでも関連していた可能性がある。

本研究の主旨は、喘息児において、新しい肺音のパラメータが β_2 刺激薬吸入により有意な変化を示すことができるか、という点である。スパイログラムによる肺機能検査は肺機能評価のゴールドスタンダードであるが、測定に最大吸気、呼気を要求されるため、年少児では測定不可である。我々の肺音解析は安全であり、安静呼吸中に行うことができる。今回の研究結果から、肺音スペクトラム指数が、気管支の拡張を検出するのに十分な感受性を持ち、年少児の気道可逆性を評価することが可能であることを示唆している。この研究結果に基づき、今後、我々は正常児の β_2 刺激薬吸入による肺音の変化も計測し、カットオフ値を求めることを計画している。

4. 結論 (Conclusion)

喘息の発症時期にある乳幼児に対して、肺音解析による、簡便、かつ、再現性に優れた客観的な評価法は望むべきものである。今回の我々の肺音解析法は肺音スペクトラムの“相似性”を核として検討を加えた。メサコリンなどの気道収縮物質の吸入前後や β_2 刺激薬の吸入前後の肺音の変化から、個人の気道の評価が可能であることが期待される。これに従来の問診や呼吸評価法を加え、効果判定を行えば、種々の早期介入法の是非について、極めて明確な評価を行うことができる。

我々の研究により、乳幼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進歩すると考えられる。すなわち、本検討のエンドポイントである乳幼児喘息の診断、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。乳幼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。さらには、成人を含む喘息の発症予防、重症化阻止を主眼とする健康診査事業にも適していると考えられる。今回の検討は、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。