

東海大学大学院 令和2年度博士論文

肺音解析を用いた乳幼児における
気道可逆性の評価法の検討

煙石真弓

論文題目

肺音解析を用いた乳幼児における

気道可逆性の評価法の検討

学位申請者 煙石 真弓

キーワード：肺音解析、気道可逆性、乳幼児、
肺音スペクトラム、気管支喘息

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)

小児における気管支喘息（喘息）は、3歳までに約80%が発症すると報告されている。しかし、乳幼児期においては患児の協力が得られないことから、客観的な検査を施行することは困難である。そのため、乳幼児における喘息の診断法は未だ確立されておらず、小児喘息の発症と悪化を評価し予防することも困難である。

喘息の確定診断を行うにあたり、基本的な病態である気道過敏性を他覚的に評価することは必須である

ため、我々は非侵襲的で簡便、かつ再現性に優れた客観的な肺機能評価法として肺音を用いた検査法に注目し、解析法の確立を独自に進めてきた。最近になり、これまでの研究における成果をさらに発展させ、乳幼児における気道過敏性の評価法として、気管支拡張薬（ β_2 刺激薬）の吸入前後での肺音の変化率を基に、気道可逆性を評価する方法を考案した。今回、乳幼児を対象とし、新しい解析法による肺音パラメータ（肺音スペクトラム指数）が、 β_2 刺激薬吸入の前後で、より明確な変化を示すか否かの検討を行った。対象が乳幼児であるため、その他の客観的な肺機能検査法は施行困難であった。

結果として、 β_2 刺激薬吸入後では、我々の考案した肺音スペクトラム指数である A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{50} および RPF_{75} の値は有意な増加を示した。このことより、肺音スペクトラム指数は、乳幼児の気管支拡張の検出に十分な感受性を持ち、乳幼児の気道可逆性の評価に有用であると考えられた。

今後、この評価法を小児の全年齢層で応用することが出来れば、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早期スクリーニング法を確立することが可能である。これらの検討より、早期介入が可能となれば、小児喘息の予防、指導・教育についても、将来的に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

低年齢の小児の気道の状態を客観的に評価することは、長きにわたり困難と考えられてきた。しかしながら近年に至り、乳幼児における喘息発症の論点は、IgE抗体に依存するアトピー型喘息に限らず、対象を反復性喘鳴疾患のレベルまで拡大し探索しようとする動きが見られている。これまで、小児喘息の発症は古典的なアトピー因子を軸に考えられてきたことを考えると、喘息発症の病態を巡る新しい動きであると思われる。特に、喘息の気道炎症における自然免疫系の関与を解明しようとする研究と、ウイルス感染の喘息のフェノタイプ分類への影響についての研究が注目されている。

特記すべき研究として、気道上皮細胞に関連する Interleukin (IL) -33 や thymic stromal lymphoprotein (TSLP) と type2 innate lymphoid cells (ILC2)に関連する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、さらには、強力な抗炎症作用のあるステロイド吸入薬を比較的早期から投与したにも関わらず、喘息発症を阻止できない一方で、抗 respiratory syncytial virus (RSV) 抗体であるパリビズマブが半数の反復性喘鳴を阻止することができていることが挙げられる。一方で、従来のペットやダニなどの生活環境に関わる調査では、

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 依存性または非依存性喘息のどちらにおいても、喘息発症にはアトピー素因よりも乳幼児期のウイルス感染の関与が強いとの前提から開始される研究は、長年の問題を解決する糸口になる可能性がある。

アレルギーマーチで示されているように、生下時から思春期に至る間に、複数のアレルギー疾患の発症、合併が経時的にみられるため、喘息の発症因子が、喘息の増悪因子やその他のアレルギー疾患の発症因子と混同され、誤った解釈がな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は、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平行して行われてきたが、やはり IgE 抗体依存性喘息に関わる因子の解明が主となっている。このような小児の喘息発症の病態解明についての歴史の中で、今、最も求められていることは、乳幼児の喘息に関して信頼のおける診断法、とりわけ、喘息の本態である気道過敏性が評価できる技術確立することである。すなわちそれは、乳幼児に用いることが可能な肺機能検査法であると我々は考えている。

小児喘息の診断の問題

小児喘息の発症を予防・予測することは困難であるが、それは乳幼児において、喘息の診断法・診断基準が確立されていないことによると考えられる。喘息のガイドラインとして有名な Global Initiative for Asthma (GINA) 2017 では、“5 歳以下の小児の診断は困難 (difficult) である”と明記されており、乳幼児期発症の喘息の診断の困難さが伺える。また、臨床上、診断基準に準じる基準 (Index) として汎用されている modified Asthma Predictive Index (mAPI) においては、アトピー素因に関連する項目が多く、呼吸機能に関する直接的な項目はない上に、2 歳以下の乳幼児には適用がないと明記されている。

このような背景からも我々は、喘息の発症時期にある乳幼児に対して、非侵襲的で簡便かつ再現性に優れた客観的な肺機能評価法として、以前より肺音解析に注目し、臨床応用のための研究を重ねてきた。これまでに、喘息の急性増悪時の客観的な評価法として、呼吸音、特に呼気時の喘鳴音についての解析が進められていたが、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、低年齢児の喘息、喘鳴性疾患の重症度判定においても活用されることはなかった。一方、我々は、平成 21 年～平成 25 年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することに成功している。

我々が小児の肺音解析を可能にできたのは、独自の肺音解析法に基づくことによる。すなわち、これまでの肺音解析と手法を変え、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。さらに、手法の確立後に操作マニュアルと簡便な解析ソフトを作成し、臨床応用を進めている。その第一として、メサコリン吸入による気道過敏性試験において、明らかな気道狭窄が生じている状態で、肺音スペクトラム指数の変化の有無や程度の解析を行った。この結果、気道収縮が生じると、肺音スペクトラム指数は鋭敏に反応し、数値の多くは有意に減少することを証明した。

研究目的

現在までの研究成果を活用し、乳幼児の喘息のための評価法、スクリーニング基準を定めることは、喘息のハイリスク群を早期に抽出することを可能とし、小児喘息の予防に多大な貢献できると考えられる。今後さらに、精度の高い大規模な介入試験（randomized controlled trial 等）が可能となれば、小児喘息の予防にも貢献できるはずである。そこで我々の次の課題として、喘息において最も重要であり、かつ、普遍的な病態である気道過敏性の計測法の確立を考えた。

メサコリンなどの気道収縮を誘発する物質を吸入させて気道の易狭窄性を評価することにより気道過敏性を測定することは、鋭敏で信頼のおける方法とし

てすでに確立されており、この方法により喘息の診断や重症度判定が可能である。しかしながら、対象が乳幼児であることから安全性を最優先とすると、気道収縮を誘発する物質の吸入を行う検査法は好ましいとは言いがたい。

一方、気道過敏性の評価法のひとつとして、気道可逆性検査がある。この気道可逆性検査とは、気管支拡張薬（主に β_2 刺激薬）を吸入し、その前後での肺機能検査（パラメータとして FEV_1 など）の改善率をもって、吸入前の気道収縮の有無や程度を評価するものである。メサコリンを吸入する場合とは異なり、ある程度の気道収縮が存在している対象に有効とされ、コントロールが良好な喘息患者における評価では精度が劣ることも事実である。しかしながら、気管支拡張薬の使用は安全であるため、低年齢児の評価には適していると考えられている。

呼吸音は、気道の過敏性を鋭敏に示す指標の一つであることはよく知られており、何らかの気道の障害が存在する場合、聴診上は呼吸音の聴取ができなくとも、周波数の変化として検出することが可能である。我々は、乳幼児の気道可逆性検査を実用化するための第1段階として、乳幼児における気道過敏性の評価法として臨床応用が可能であるか、検討を行うこととした。すなわち、乳幼児を対象として β_2 刺激薬吸入の前後で肺音を収集し、得られた肺音スペクトラムを解析し

て、気道変化に対するこの手法の再現性、信頼性の評価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、喘息のリスク因子を有するも、未だ発症していない乳幼児に対する気道可逆性の評価が可能となる。さらに、この客観的な評価結果と、これまでの喘息のリスク因子の評価基準を加えれば、乳幼児喘息を診断するための精度の高い評価法や、喘息に移行する可能性の高い小児への指導法が新たに作成できると思われる。

3. 考察と展望 (Discussion)

近年、喘息の小児の肺機能検査として、検査への最低限の協力があれば可能である広域周波オッシレーション法 (FOT) の有用性が認められている。FOTは、肺の機能障害に鋭敏な反応を示すが、マウスピースをくわえて安静呼吸を続けるという最低限の協力が必要となるため、2歳未満の乳幼児や一部の年長児では、検査の遂行は困難である。

一方、肺音解析による肺機能評価は、気道収縮に鋭敏に反応するため、以前より注目されてきたが、臨床応用にまでは至らなかった。近年になり、解析法の進歩から、臨床応用できる可能性についての報告が相次いでいるため、これから期待される分野と考えられる。

これまで、喘息患児においては、気道狭窄の程度と肺音の周波数の増加の間には強い相関関係が存在す

ることが知られ、吸気時の高周波数の肺音は喘息の重症度と関連があることや、気管支収縮により周波数が亢進し、気管支拡張薬吸入により減少したことが報告されている。近年の肺音解析においては、喘鳴自体も解析の対象となっている。症状を伴わないコントロール良好な喘息患者において、気道には何らかの炎症性変化やリモデリングが存在することが知られているが、今後このような患児における肺音についても研究を進めることで、肺音解析が喘息児の日常管理の指標として活用できる可能性が考えられる。

しかしながら、現在までに汎用されてきたパラメータは、気流量による影響を受けることが報告されている。大きな呼吸に伴う気流量の増大は肺音スペクトラム曲線の高音領域と低音領域の双方の増大を引き起こす上に、呼吸音の周波数は、気道壁の弾性と気流量に依存するため、患者の年齢や体格は、肺音スペクトラム曲線に大きな影響を及ぼすことが考えられる。

我々の研究において、新しい肺音スペクトラム曲線から得られた指標である A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{50} は小児の気管支収縮の評価に対する有用性が実証され、さらに気流量、肺機能、年齢、体格による影響を受けることが少ないことも判明した。

しかし、年長児の結果と比較すると、信頼性は若干劣っているとの結果であり、恐らく年少児では、再現性を確認するための 3 回の肺音採取中に飽きてしま

い、検査に集中できなかったことも一因と考える。それでも我々の肺音解析は、わずか 30 秒間で乳幼児評価が可能であることから、乳幼児の検査として優れていると思われる。

年長児に関する肺音スペクトラム曲線について以前報告した結果と同様に、曲線の形や最大出力 (dB) と最大周波数 (Hz) の比は個人毎に異なることは乳幼児においても同様であった。肺音スペクトラム曲線の類似性は、乳児においても、肺音スペクトラム指数、すなわち、最大出力 (dB) と最大周波数 (Hz) の比に依存するパラメータによって明らかになると我々は考えている。肺音スペクトラム指数の感度は従来の肺音パラメータの感度とほぼ同様であり、気流量や肺機能、年齢、身長の影響はほとんどみられないことから、 A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} および RPF_{50} が乳幼児の肺機能検査として臨床応用が可能と思われた。

さらに我々は研究 3 において、肺音スペクトラム指数が β_2 刺激薬の吸入によってどのような影響を受けるか、また、気道狭窄の変化に対するそれぞれのパラメータの感度についても評価したが、 A_3/A_T および B_4/A_T 値は β_2 刺激薬吸入後に有意な増加が認められた。

A_3/A_T および B_4/A_T は、肺音スペクトラムの全領域 (A_T) に対する高周波領域 (A_3 および B_4) の比率であり、 B_4/A_T は、肺音スペクトラム曲線の中でもより高

音域の比率を表している。気管支の収縮が誘発されると、肺音スペクトラム曲線における高音域は増大し、最大音響パワー（dBmax）の大小にかかわらず、スペクトラムの三角形の右端が延長する。このため、メサコリン吸入後は三角形の右端の部分が延長し、 A_3/A_T および B_4/A_T 値は減少する。 RPF_{75} と RPF_{50} は、 F_{75} と F_{50} におけるパワーと周波数の比であり、肺音スペクトラムの右側の角度を示している。同じ理由によって、肺音スペクトラムの三角形の右端は気管支の収縮により誘発される高音領域によって平坦化し、 RPF_{75} 、 RPF_{50} 値は大幅に減少することとなる。 β_2 刺激薬の吸入後はその逆の展開が見込まれるが、三角形の右端の部分が縮小し、 A_3/A_T および B_4/A_T 値は増加することが証明されている。

今回の検討で、アレルギーの家族歴、特異的 IgE 抗体の陽性、喘鳴の既往歴のいずれか、または複数を有する乳幼児において、 β_2 刺激薬吸入後に A_3/A_T や B_4/A_T は明らかに増加していることが分かった。この結果は、喘息の発症リスクのある乳幼児において気道可逆性が認められることを示している。これらの乳幼児が全例、喘息を発症するわけではないものの、多くが近い将来、反復性の喘鳴を示す可能性があると考えられる。気管支収縮と小児における呼吸音の周波数分布の関係性はいまだに確立されていないが、我々は、この前向き研究を継続し、乳幼児期の肺音データと喘

息の発症の関係についての評価を進めていく予定である。

4. 結論 (Conclusion)

乳幼児に対する肺機能評価は現在十分に行われておらず、未だ、乳幼児喘息の診断基準も明確ではない。これには、対象年齢の低さにより、客観的検査の施行が困難であることが大きな問題となっている。我々の、肺音解析を用いた安全、簡便かつ再現性に優れた評価法は、今後、臨床への応用が期待される。気道の収縮または拡張を誘発する物質を吸入させ、その前後の肺音の変化を評価できれば、その結果を現在まで行われた問診や既存の検査法に加えることにより、極めて明確な調査・研究を行うことが可能になる。

今回の検討で、小児領域における肺音解析の臨床応用を、年長児のみならず、乳幼児にまで対象を拡大できたことは、今後の乳幼児喘息の分類や診断基準の作成に大きく貢献できると思われる。さらに、ハイリスク児の早期スクリーニング基準を確立できれば、小児喘息における二次予防、三次予防が可能となり、客観性のある評価を加えた調査・研究が進めば、一次予防に対しても重要な意味を持つと思われる。

乳幼児期の喘息の予防は、成人を含む喘息の発症予防、重症化阻止、さらには小児喘息が危険因子とされる COPD の発症予防を目的とする健康診査事業にも適

していると考えられるため、今後とも、検討を続ける
予定である。