

【27】

氏 名	みやもと まさあき 宮 本 学
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第858号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (小児科学)
学位論文題目	Lung sound analysis in infants with risk factors for asthma development (喘息発症ハイリスク乳幼児における肺音の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 仁 保 誠 治 (副査) 教授 春 名 眞 一 教授 小 橋 元

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

小児気管支喘息発症の危険因子には気道感染症、アトピー体質、アレルギーの家族歴、家庭内喫煙が知られている。喘息の最も重要な症状である反復性喘鳴は、小児においては気道感染症に伴ってよくみられる徴候であり、乳幼児期に喘息の診断を行うことは難しい。これには、乳幼児期に実施可能な客観的な肺機能評価法が存在しないことも関与している。

【目 的】

我々は、非侵襲的な肺機能検査である肺音解析によって乳幼児の気道状態を客観的に評価可能であることを示すため、多施設共同前向き観察研究を実施した。これにより、肺音解析によって導出したパラメータと喘息発症の危険因子の関係について評価した。

【対象と方法】

本研究は、東海大学医学部附属病院倫理委員会ならびに獨協医科大学病院倫理委員会の承認を得て行った。また、研究参加者の保護者に十分な説明を行い、書面での同意を得て実施した。

対象は、研究参加医療機関で乳幼児健診を受診した月齢24か月以下の健常乳幼児。除外基準は呼吸器、心臓、その他の臓器に関わる基礎疾患を有する児、受診当日に発熱または呼吸器症状を有する児とした。

初回受診時に保護者の同意を得て、医師による聴診と肺音の録音を行った。その後、参加者が3歳になった際に、米国胸部疾患学会が作成した質問票を基に作成した呼吸器症状質問票を郵送し、回答

を依頼した。

肺音の録音は、静かなブース内でハンドヘルドマイクによって10回以上の呼吸を記録し行った。マイクは右上前胸部、鎖骨正中線に沿った第2肋間に設置した。録音した肺音のうち、吸気相の音をサウンドスペクトロメーターLSA-2008（株式会社ケンツメディコ、日本、埼玉県）で分析した。

分析後の肺音は、高速フーリエ変換により分析し、スペクトログラムを得た。Y軸にはdBmの値を、X軸にはHzの値をプロットしグラフを得た。各被験者のスペクトルを評価するため、背景雑音の強さに基づいてY軸のゼロ点（0 dBの周波数）を目視で設定し補正した。肺音パラメータは、既報を基にスペクトラムカーブの各インデックス計算し求めた。 A_3/A_T 、 B_4/A_T は呼吸音スペクトルにおける全体に対する高音部分の比率を表す数値であり、 RPF_{75} 、 RPF_{50} は呼吸音スペクトルにおける高音部分の角度を表す数値である。パラメータの値は、気管支の拡張に伴い増加し、気管支の収縮に伴い減少する。

上記の方法で得た肺音パラメータは、年齢の中央値に基づいて2つの年齢群（低月齢群：生後3～12か月と高月齢群：13～24か月）に分け、層別解析を行った。統計解析は、各パラメータにおいてはWilcoxonの符号付き順位検定を用いて比較し $P < 0.05$ を有意とした。3群以上の比較にはBonferroniの多重比較検定を使用し、 $P < 0.025$ を有意とした。また、独立性の評価には、フィッシャーの正確検定を使用し $P < 0.05$ を有意とした。

【結 果】

初診時、443名の乳幼児がリクルートされ、そのうち398人(89.8%)が肺音解析に成功した。リクルートされた乳幼児のうち268名（67.3%）を3歳までフォローアップし、この268名を分析対象とした。

分析対象268名のうち、低月齢群には175名(65.3%)、高月齢群には93名(32.7%)が割り当てられた。それぞれの群において、肺音録音の前7日間以内に呼吸器感染症に罹患した児（ARI児）と罹患していない児（非ARI児）で比較した。それぞれの群において患者背景に差を認めなかった。

低月齢群においては、ARI児で、喘息既往のある幼児の B_4/A_T は、喘息や喘息性気管支炎の既往のない幼児に比べ有意に低かった（ $P=0.046$ ）。アトピー性皮膚炎の既往のある児の A_3/A_T と B_4/A_T は、既往がない児と比較し有意に低かった（それぞれ $P=0.026$ 、 $P=0.007$ ）。ARI児においてアトピー素因を持つ児の A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} の値は、アトピー素因のない児と比較し、有意に低かった（それぞれ $P=0.020$ 、 $P=0.018$ 、 $P=0.020$ ）。

高月齢群においては、ARI児で、喘鳴の既往がある乳児の A_3/A_T 、 B_4/A_T が喘鳴の既往がない児に比べ、有意に高かった（それぞれ $P = 0.009$ 、 $P = 0.006$ ）。

非ARI児においては、肺音パラメータにそれぞれの質問の回答による差を認めなかった。

【考 察】

本研究により、喘息発症の危険因子が肺音解析の結果と関連していることが示された。ARI児では、喘息もしくは喘息性気管支炎の既往、アトピー性皮膚炎の既往、アトピー素因を有する児の肺音パラメータの一部の値が、これらの危険因子を持たない児と比べ有意に低かった。これは、肺音スペクトルのうち高音域が増加していること、つまり気管支が収縮している状態であることを示唆し、喘

息発症ハイリスク児は、上気道感染症によって気管支収縮を生じやすい可能性がある。気管支収縮は、喘息の病態の一部であり、肺音解析での高音域の増加は、乳幼児においても喘息の病態が生じやすい集団がいることを示すかもしれない。

年長児においてはこれと異なり、ARI児において喘鳴歴のある年長児は、非ARI児と比較し肺音スペクトルの中音域が増加する可能性が示唆された。

これらの結果から、ARIやアトピー素因に関連する肺音変化は高音域もしくは中音域の2種類あることが考えられた。これらの変化の原因としては、純粋な気管支収縮（高音域の増加）と気道炎症による気管支壁もしくは気管支壁周囲の浮腫の影響が考えられるが、本研究での証明はできなかった。これらの変化は聴診器により聞き取ることは不可能であり、肺音の解析によってのみ判定が可能なデータであった。

【結 論】

肺音解析は、低侵襲に乳幼児の気道変化を客観的に検出可能である可能性が示された。また、今回の結果は気道における喘息に関連する変化が乳児期早期にすでに存在することを示唆している。今後、更に大規模の前向き追跡研究が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

乳幼児期に喘息の診断を行うことは難しい。これには、乳幼児期に実施可能な客観的な肺機能評価法が存在しないことが関連している。申請論文では、低侵襲的な肺機能検査である肺音解析によって乳幼児の気道状態を客観的に評価可能であることを示すため、多施設共同前向き観察研究を行った結果を報告している。乳幼児健診を受診した月齢24か月以下の健常乳幼児443名を対象として、バックグラウンド調査、肺音の録音と解析を実施、268名を3歳までフォローアップしている。肺音の解析には、既報の肺音パラメータ（the ratio of the third and fourth area to the total area under the curve (A_3/A_T , B_4/A_T), the ratio of power and frequency at 50% and 75% of the highest frequency (RPF_{50} , RPF_{75}))を使用し、上気道感染後の乳幼児acute respiratory infection (ARI) 群と、感染がない乳幼児(非ARI群)のそれぞれの肺音を、喘息発症リスク因子の有無で比較検討している。

結果として、1) 1歳未満のARI群で、喘息既往のある幼児の B_4/A_T は、喘息や喘息性気管支炎の既往のない幼児に比べ有意に低いこと、2) アトピー性皮膚炎の既往のある児の A_3/A_T と B_4/A_T は、既往がない児と比較し有意に低いこと、3) ARI児においてアトピー素因を持つ児の A_3/A_T 、 B_4/A_T 、 RPF_{75} の値は、アトピー素因のない児と比較し、有意に低かったことを報告している。

この結果から1) 喘息発症の危険因子が肺音解析の結果と関連していること、2) 喘息発症ハイリスク児は、上気道感染症によって肺音の高音成分が増加する、つまり気管支収縮を生じやすい可能性があることを結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、聴診器では呼吸性雑音を認めない健常児を対象として肺音の評価を行い、特に上気

道感染後の児における喘息発症リスク因子を有する児と有しない児の肺音パラメータを比較検討した。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

低侵襲的に実施可能な肺音解析によって、将来の喘息リスク因子判定の一助になり得るパラメータの変化を報告している。特に、上気道感染後における肺音の比較検討はこれまでに実施されておらず、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の被験者を、確立された肺音解析方法と統計解析を用いて、リスク因子別に比較検討を行っている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、気道の狭窄による高音領域の増加という結果は、既知の知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、将来の喘息発症リスク因子の一つとして肺音解析が用いられる可能性を示している。気道感染後の児に限り、リスク因子の有無による肺音の有意差を認めたという点が、普遍的に用いることはまだできない点は本研究の限界となるが、今後の研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、既報の肺音パラメータ算出の理論を学び実践した上で、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Health Science Reports

(4 : e379, 2021)