

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー研究事業）

分担研究報告書

気管支喘息の発症や喘息症状の増悪に及ぼす

ウイルス感染の影響と治療の効果に関する研究

分担研究者： 岡部 信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター長

研究協力者： 多屋馨子、進藤奈邦子、山下和予、斎藤剛仁

（国立感染症研究所 感染症情報センター）

研究要旨 2000/2001 シーズンのインフルエンザの流行規模は過去 10 年間と比較すると、流行の小さかった 1993/1994 シーズンに次ぐ比較的小さな流行であった。流行の立ち上がりが遅く、過去 5 シーズンの流行のピークは第 3～5 週であったが、このシーズンは第 5 週になって初めて流行期に入った。第 11 週にピークを迎えたが、第 18 週には流行はほぼ終息した。累積患者報告数を年齢階級別に見てみると、5～9 歳の年齢階級で最も多く、20 歳未満の若年齢者で全体の約 3/4 を占め、70 歳以上は全体の約 1%に過ぎなかった。患者から分離、検出されたウイルス報告数を見ると、1999/2000 シーズンの 76%と流行規模は小さかった。2000/2001 シーズンは A/(H1N1)型 38%、A/(H3N2)型 16%、B 型 46%で、3 種類のウイルスの混合流行であった。また、夏季に入っても少数ではあるが B 型ウイルスが分離され続けた。シーズン前の国民のワクチン株に対する抗体保有状況に関しては、A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) および A/パナマ/2007/99 (H3N2) に対する抗体陽性率は 0～20 歳で高く、それ以上の年齢では中程度であった。一方、B/山梨/166/98 に対しては、10～20 歳で中程度であり、それ以外の年齢層では低かった。また、ワクチン株である B/山梨とは別系統に入る B/山東/7/97 に対しては、全年齢層で極めて低い抗体保有率であった。これらの疫学調査は今後も継続していく必要があるが、インフルエンザ流行状況、分離ウイルスの種類等によって気管支喘息の発症にどのような影響を与えるかは今後の検討課題である。これらの疫学調査成績と気管支喘息発症調査成績を相互に検討することによって、ウイルス感染症と気管支喘息発症の関係に関して明らかになるものと考えられる。今後はインフルエンザのみならず発症に関与すると考えられる疾病についても調査研究が必要である。

A. 研究目的 気管支喘息発症におけるウイルス感染症の影響に関して、国内で得られた複数の疫学データを解析し、研究に資することを目的とした。今年度はウイ

ルス感染症としてインフルエンザを対象疾患とし、2000/2001 シーズンの流行状況について解析した。

B. 研究方法 感染症発生動向調査（国内インフルエンザ定点：小児科定点約 3,000、内科定点約 2,000 から、週単位で報告）病原微生物検出情報（各都道府県市の地方衛生研究所からインフルエンザウイルスの分離報告）、感染症流行予測調査（21 調査府県合計 5357 名の健常者を対象として、2000 年 7～9 月（予防接種実施前）に採血し、A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)、A/モスクワ/13/98 (H1N1)、A/パナマ/2007/99 (H3N2)、B/山東/7/97、B/山梨/166/98 株に対する赤血球凝集抑制(HI)抗体価を測定。）（倫理面への配慮）現在実施している疫学調査はいずれも倫理面への配慮を元に行われているもので、検体採取の場合はインフォームドコンセントがなされており、既に配慮がなされている。

C. 研究結果 2000/2001 シーズンのインフルエンザ流行は立ち上がりが遅く、過去 5 シーズンの流行のピークは第 3～5 週であったが、今シーズンは第 5 週になって初めて流行開始の指標と考えられる全国平均の定点あたり報告数 1 を越え、流行期に入った。第 7～8 週には定点あたり報告数が倍増し、第 11 週にピークを迎えたが、その後は報告数が速やかに減少し、第 18 週には流行はほぼ終息した。流行の規模としては、過去 10 年間と比較すると、流行の小さかった 1993/1994 シーズンに次ぐ比較的小さ

な流行であった。地域別定点あたり報告数の経時変化によると、近畿、四国地方でまず流行が始まり、ついで、九州、東北地方などで患者報告数の増加がみられていた。厚生労働省はインフルエンザ様疾患による学級閉鎖情報を週単位で収集・公表しているが、2000/2001 シーズンのインフルエンザ様疾患による欠席者の累積報告数は 3 月末で 6.3 万人程度で、昨年同期の約 1/4 であった。2000/2001 シーズンの累積患者報告数を年齢階級別に見てみると、5～9 歳の年齢階級で最も多く、20 歳未満の若年齢者で全体の約 3/4 を占め、70 歳以上は全体の約 1%に過ぎなかった。患者から分離、検出されたウイルス報告数を見ると、1999/2000 シーズンの 76%と流行規模は小さかった。1999/2000 シーズンは A(H1N1)と A(H3N2)の混合流行であったが、2000/2001 シーズンは A/(H1N1)型 38%、A/(H3N2)型 16%、B 型 46%で、3 種類のウイルスの混合流行であった。ここ数年間は B 型の流行が一年おきに見られる傾向があり、2000/2001 シーズンもこのルールに当てはまった。また、夏季に入っても少数ではあるが B 型ウイルスが分離され続けたことが特徴であった。感染症流行予測調査によるシーズン前の国民のワクチン株に対する抗体保有状況に関しては、A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) および A/パナマ/2007/99 (H3N2) に対す

る 1:40 以上（感染防御の指標）の抗体陽性率は 0~20 歳で高く、それ以上の年齢では中程度であった。一方、B/山梨/166/98 に対しては、10~20 歳で中程度であり、それ以外の年齢層では低かった。また、ワクチン株である B/山梨とは別系統に入る B/山東/7/97 に対しては、全年齢層で極めて低い抗体保有率であった。

D. 考察 気管支喘息発症との関係については今回の調査のみでは明らかではないが、これらの疫学調査成績と気管支喘息発症調査成績を相互に検討することによって、ウイルス感染症と気管支喘息発症の関係に関して明らかになるものと考ええる。今後はインフルエンザのみならず発症に関与すると考えられる疾病に関する調査研究が必要である。

E. 結論 2000/2001 シーズンの流行規模は例年に比し小さかったものの、流行の立ち上がりが遅い、夏期にもウイルスが分離される等の特徴が認められた。健常者における抗体保有率の調査は、ほぼ流行状況を予測しえていたといえる。これらの疫学調査は今後も継続していく必要があるが、インフルエンザ流行状況、分離ウイルスの種類等によって気管支喘息の発症にどのような影響を与えるかは今後の検討課題である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. インターネットによるインフルエンザ患者発生の毎日報告システム：斎藤 剛、藤井紀男、桑崎俊昭、中谷比呂縦、重近範行、中村 修、進藤奈邦子、岡部信彦；日本医事新報 2001, 4041:11-16

2. インフルエンザ迅速抗原検出検査及びインターネットを用いた「ML インフルエンザ前線データベース」の試み：砂川富正、大山卓昭、岡部信彦、西藤成雄；IASR 2001, 22(12):315-316

3. インフルエンザ-ウイルスの変化と患者発生動向調査-：岡部信彦；プライマリ・ケア 2001, 24(3):225-226

4. 感染症発生動向調査について -感染症法と感染症サーベイランス-：岡部信彦；厚生
の指標 2001, 48(6):1-7

2. 学会発表

1. インフルエンザ 2000/2001 シーズンの流行と超過死亡：進藤奈邦子、岡部信彦。大日康史、井伊雅子 第 5 回日本ワクチン学会（熊本） 2001 年 10 月

2. 2000/2001 シーズンのインフルエンザ流行状況（速報）：進藤奈邦子、新井智、小坂健、木村幹男、松永泰子、岡部信彦

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

ウイルス感染等による喘息を含めた呼吸器疾患の増悪に関する研究

分担研究者	田島 剛	博慈会記念総合病院 副院長
研究協力者	近藤 康夫	博慈会記念病院小児科
	中山 栄一	博慈会記念病院小児科
	井内 史恵	博慈会記念病院小児科

研究要旨

乳幼児期の下気道感染の既往と喘息様疾患の有症率を調べた。2歳未満での下気道感染の既往のあるものはないものに比べ喘息様症状を示すものが多く、その割合は84.8%と高率であった。乳幼児期の下気道感染は喘息性疾患の発症誘引となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

喘息患者のQOL向上のため、喘息発作の増悪因子を明らかにすることを最終目的とする。喘息発作の増悪因子は、気候や住宅などの環境因子、細菌、クラミジアそしてウイルスなどの感染性因子、精神的な因子など多岐にわたる。その中で感染性の因子、特にウイルスについては未だ不明の点も多い。そこで我々は気道感染を引き起こすウイルスに着目し、真に増悪因子としての役割があるのか、増悪因子となるウイルスの種類は何か、それぞれの果たす役割の大きさは如何なるものかについて明らかにすることは意味のあることと考える。

B. 方法

平成13年10月から平成14年2月までの5ヵ月間に、アレルギー外来を含む博慈会記念総合病院小児科外来を受診した小児を対象として、保護者の同意を得た上でアンケート用紙による下気道感染症の既往と喘息性疾患の有無についての調査を行った。年齢、性別、2歳までの気管支炎・肺炎の既往、入院の有無、病原ウイルス・細菌、気管支喘息(あるいは喘息性気管支炎)の有無、初発年齢、喘息での入院歴、入院回数、現在の治療状況について調べた。

C. 研究結果

アンケートが回収できた287例のうち記載漏れのない271例を対象に検討した。調査した時点での年齢は1歳0ヶ月から17歳9

ヶ月、平均年齢は7歳2ヶ月±3歳4ヶ月であった。2歳未満での下気道炎の既往は66例、既往のないものは205例であった。男女比はそれぞれ41:25、111:94と男児が多かった。喘息様症状は下気道炎の既往のある66例中56例(84.8%)に、既往なし205例中122例(59.5%)に認められた。また、気管支喘息・喘息様気管支炎(既往を含む)があるもの178例のうち、下気道炎の既往のあるものは56例(31.5%)であったが、喘息のない93例中肺炎の既往があるものはわずか10例(10.8%)であった。喘鳴の初発年齢をみると、下気道炎のあるものの1歳7ヶ月±1歳5ヶ月に対し、下気道炎の既往のないものは3歳4ヶ月±1歳11ヶ月と下気道感染のないものが有意に高かった。喘息での入院率(57.1%:50.0%)、入院回数(3.15±2.37:2.62±2.09)でみても、下気道炎の既往があるものはないものに比し高い傾向がみられた。

現在の治療状況(87.5%:89.3%)、定期受診の割合(75.0%:80.3%)に差はみられなかった。

下気道炎の病因はサイトメガロウイルス1例、ブドウ球菌1例、インフルエンザ菌1例、マイコプラズマ1例の4例のみが記載されていた。

D. 考察

一般の保護者にとって気管支喘息の定義は曖昧で、喘息様気管支炎と言われている場合も多いと考えられるため、今回の調査では両

者を含む設問としたところ、有病率は65.7%と高くなった。これはアレルギー外来受診者を含んだことと、気管支喘息の増悪期である秋季から初冬を含む調査期間が関係していると考えられる。

気管支喘息の初発は3歳までに約70%と考えられるため、下気道感染の既往についての調査は2歳までのとした。喘息様症状を有する児のうち、下気道感染の既往があるものはないものに比べ有意に高く、発症年齢も低かった。入院率、入院回数についても下気道感染の既往のあるものに高い傾向がみられた。今回の結果は下気道感染が気管支喘息の発症要因のひとつとして重要と考えられていることを支持するものであったが、病因ウイルス等については明らかに出来ず、一般の保護者を対象としたアンケートの限界を示した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担 研究報告書

気管支喘息の発症や喘息症状の増悪に及ぼすウイルス感染の影響と治療の効果に関する研究

分担研究者 永井 博弼 岐阜薬科大学薬理学教室 教授

研究要旨 本研究では、抗ウイルス薬のマウス抗原誘発気道炎症ならびに気道過敏性に及ぼす影響を検討した。その結果、アシクロビルは本モデルにおける喘息様症状には影響を及ぼさなかったが、抗炎症作用を併せ持つ IFN-β は、抗原反復吸入によって生ずる気道過敏性ならびに気道内好酸球増多を抑制し、さらに気道局所における IL-5 産生を抑制した。以上の成績から、抗ウイルス作用を有する IFN-β が特に抗炎症作用を介し喘息症状を改善する可能性が示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息は、呼気性呼吸困難、気道内好酸球を中心とする気道炎症ならびに気道反応性亢進、すなわち気道過敏性を特徴とする慢性閉塞性呼吸器疾患である。本疾患の発症機序に関しては、これまでの多くの基礎および臨床研究により、主としてヘルパーT細胞のうち、特に IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 などのいわゆる Th2 サイトカインを産生する Th2 細胞、肥満細胞、好酸球ならびに気道上皮が種々の機能分子を介し病態形成に関与することが明らかにされているが、近年、環境因子としてウイルス感染が気管支喘息の発症およびその進展において注目されている。

従来より、小児気管支喘息における respiratory syncytial virus (RSV) やパラインフルエンザ、成人喘息におけるライノウィルスやインフルエンザウィルスなどの感染による喘息症状の増悪が多数報告されているが、その機序に関しての詳細は不明である。一方、治療薬ではこれらのウイルス感染による増悪に奏効すると考えられる薬物は抗ウイルス薬であるが、喘息様病態形成に及ぼす影響はほとんど検討されていない。

そこで本研究では、上述の抗ウイルス薬としてアシクロビルおよび抗ウイルス活性に加え抗炎症作用も併せ持つ IFN-β に着目し、気管支喘息病態形成に及ぼす両薬物の影響をマウス抗原誘発気道過敏性モデルを用いて検討した。

B. 研究方法

実験は、当教室のマウス気道過敏性モデルのプロトコールに従って行った。すなわち、雄性 BALB/c マウスを、抗原として卵白アルブミン(OA)および水酸化アルミニウムゲルを用いて2回免疫し、その後、抗原を3回反復吸入し反応を惹起した。最終抗原暴露24時間後、アセチルコリンによる気道収縮反応を測定し、その直後に気管支肺胞洗淨(BAL)を行った。遠心後、BAL液中の炎症性細胞数は Diff-Quick 染色液により染色後、各分画ご

とにカウントし、上清中のサイトカイン量は ELISA により定量した。また、血清中の免疫グロブリン量は ELISA により定量した。また、一部の実験では、組織学的検討を行った。なお、アシクロビルは初回抗原暴露前日から10日間1日2回経口投与し、murine recombinant IFN-β は同じく10日間腹腔内投与した。

C. 研究結果

OA 吸入群では生理食塩水吸入群に比し、BAL液中ならびに組織中好酸球を主体とした炎症性細胞数の増加、血清中抗原特異的 IgE 値の上昇、BAL液中 Th2 サイトカインである IL-4 ならびに IL-5 産生量の増加およびアセチルコリンに対する気道反応性亢進、すなわち気道過敏性が認められた。これに対し、アシクロビルは高原反復吸入による気道過敏性(Fig. 1)、好酸球増多、サイトカイン産生および IgE 産生に対し、影響を及ぼさなかった。一方、IFN-β は、抗原反復吸入による気道過敏性を用量依存的に有意に抑制し(Fig. 2)、BAL液中の好酸球数の増加および IL-5 産生量の増加を有意に抑制した。一方、血清中抗原特異的 IgE 値および総 IgE 値の上昇には影響を及ぼさなかった。

D. 考察

以上の成績は、抗ウイルス作用を有する IFN-β が、特に抗炎症作用を介し喘息症状を改善する可能性を示したものである。本研究では、実際にウイルス感染を人為的に誘発していないマウスを用いた検討であるが、IFN-β の本研究における結果より、ウイルス感染を伴う喘息患者の治療においてもその有用性が推察された。今後、実際にインフルエンザウィルスなどの感染による喘息様症状への影響を検討する予定である。

E. 結論

抗ウイルス作用を有する IFN-β は、特に抗炎症作用を介し喘息症状を改善する可能性を示した。

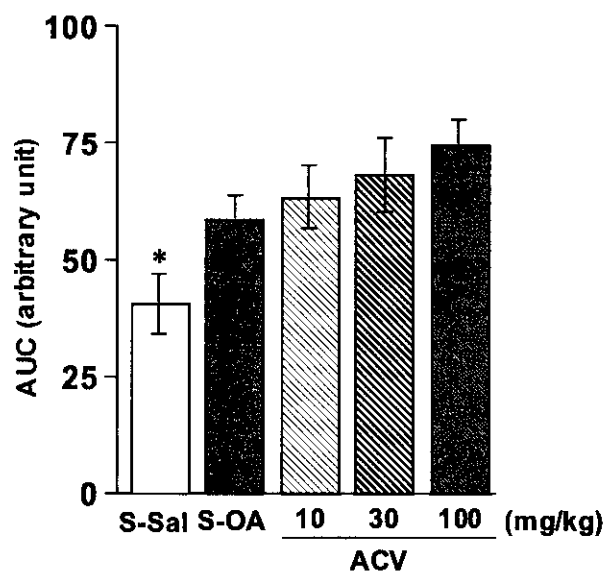


Fig. 1 Effect of acyclovir (ACV) on antigen-induced airway hyperresponsiveness to acetylcholine (Ach) after repeated antigen challenge in sensitized BALB/c mice. Results were represented as the means or means \pm S.E.M. of 6 or 7 animals. AUC, area under the curve (range; 31.25-2000 μ g/kg); S, sensitized; Sal, saline-inhaled; OA, ovalbumin-inhaled *:p<0.05 (vs S-OA, Student's t-test)

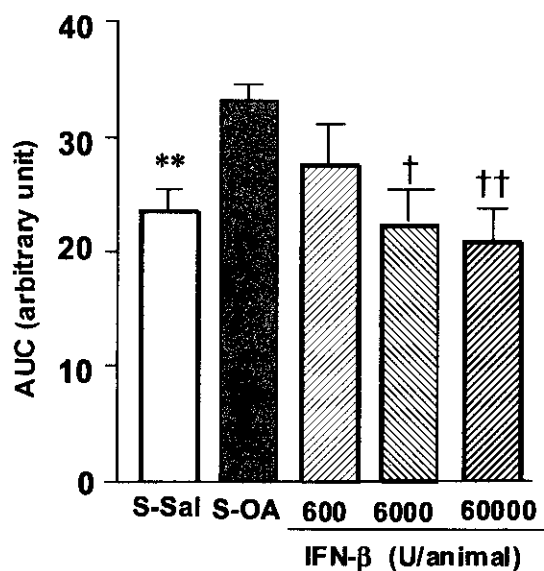


Fig. 2 Effect of IFN- β on antigen-induced airway hyperresponsiveness to acetylcholine (Ach) after repeated antigen challenge in sensitized BALB/c mice. Results were represented as the means or means \pm S.E.M. of 5 or 6 animals. AUC, area under the curve (range; 31.25-2000 μ g/kg); S, sensitized; Sal, saline-inhaled; OA, ovalbumin-inhaled **: p<0.01 (vs S-OA, Student's t-test), †, ††:p<0.05, 0.01 (vs S-OA, Dunnett's multiple range test)

厚生科学研究費補助金（感覚器障害および免疫・アレルギー研究事業）
分担研究報告書

成人喘息におけるウイルス感染による喘息症状増悪と呼吸機能の相関
および吸入ステロイドの影響に関する研究

分担研究者 工藤宏一郎 国立国際医療センター副院長
研究協力者 小林信之、吉澤篤人、放生雅章（同呼吸器科）

研究要旨

気道ウイルス感染は小児、成人を問わず喘息症状の主要な増悪因子として認識され、また、気道炎症の持続、気道過敏性の亢進などの機序により喘息難治化への関与が考えられている。難治化の機序としては、さらに呼吸機能障害の持続、とくに細気道（small airway）の閉塞が指摘され、ウイルス感染の関与も考えられるが十分には検討されていない。ウイルス感染による喘鳴、呼吸困難、咳などの喘息症状は主観的な評価として捉えられ、客観性のある呼吸機能とは必ずしも相関しない可能性がある。さらに、呼吸機能の簡便な指標として用いられるピークフローは主に中枢気道の開存状態を反映しており、ウイルス感染による末梢気道の変化についても検討する必要がある。また、喘息治療の基本薬剤として吸入ステロイドの使用が普及してきているが、とくに高用量の吸入ステロイドの気道感染に及ぼす影響については明らかにされていない点も多い。今回の研究では、成人喘息患者のウイルス感染時における small airway を含む呼吸機能の変化と感染症状および喘息症状の相関、さらに感染後の呼吸機能の変化について検討する。また、喘息発作により入院した患者を対象に呼吸機能検査を施行し、入院後はピークフローだけでなくスパイログラムの経時的变化を観察し、喘息症状と中枢および末梢気道の閉塞状態との相関について評価する。さらに、ウイルス感染の頻度、重症度、遷延性、さらに呼吸機能の経時的变化に及ぼす吸入ステロイドの影響についても評価する。

外来通院中の喘息患者で最近（2週間以内）、ウイルス感染すなわち感冒に罹患したものを対象に呼吸機能検査を施行した。感冒罹患群では対象群に比較して PEF、FEV1、FEV1%、%V50、%V25 が有意に低下していたが、%V50、%V25 の低下がより顕著であり、中枢気道だけでなく末梢気道の閉塞の存続が示唆された。感冒による喘息発作で入院した喘息患者を対象に、喘息症状と呼吸機能の相関について検討したところ、ある例では症状、PEF、FEV1 の改善に伴い V50、V25 も改善し、症状と中枢気道および末梢気道の比較的よい相関がみられた。しかし、別の例では喘息症状と PEF、FEV1 の改善に比較して、V50、V25、そして V50/V25 の改善の程度は僅かであり、症状が軽快しても末梢気道の閉塞は回復が遅れることを示唆している。そのほか喘息症状と中枢および末梢気道閉塞との相関がみられない例も存在し、その理由としては喘息罹患期間との関連性が推察される。すなわち、喘息発症早期の患者ではウイルス感染により喘息発作が誘発されても、治療により中枢気道、末梢気道ともに元の状態まで回復するが、喘息罹患年数が長くなると中枢気道よりも末梢気道の閉塞が持続する可能性がある。これは気道のリモデリングが末梢気道にも生じているためなのかもしれない。

本年度の研究では、ウイルス感染による喘息発作では症状と呼吸機能の相関がみられない例も存在することが示され、とくにピークフローでは測定できない末梢気道の閉塞が持続する傾向にあると考えられる。その傾向は喘息罹患が長期にわたる例でより顕著であると考えられ、次年度は症例を増やして検討する。吸入ステロイドの影響に関しては次年度の課題となるが、これまでの印象では FP の使用は気道ウイルス感染に悪影響を与えないと予想される。

A. 研究目的

気道ウイルス感染は小児、成人を問わず喘息症状の主要な増悪因子として認識され、また、気道炎症の持続、気道過敏性の亢進などの機序により喘息難治化への関与が考えられている。難治化の機序としては、さらに呼吸機能障害の持続、とくに末梢気道 (small airway) の閉塞が指摘されているが十分には検討されていない。喘鳴、呼吸困難、咳などの喘息症状は主観的なものである。呼吸機能が低下しているにもかかわらず「自覚症状はない」と感じている患者もあり、これはおそらく長年の症状に対する「慣れ」により、「症状あり」と感じる閾値が低下していることによると推察される。喘息のコントロールの状態はピークフロー値により患者自身が客観的に評価することが可能となり、ピークフロー測定の実用性は言うまでもない。しかし、ピークフローは主に中枢気道の開存状態を反映しており、末梢気道の状態はピークフローでは把握できない。末梢気道の閉塞状態に関してはスパイロメーターを用いたフローボリューム曲線により判定される。

ウイルス感染による喘息症状の誘発、その重症度に関しては、ウイルスの種類、感染の程度、感染の部位のほか、患者の全身状態や使用薬剤などが影響すると考えられる。喘息治療の基本薬剤として吸入ステロイドの使用が普及してきているが、とくに高用量の吸入ステロイドの気道感染に及ぼす影響については明らかにされていない点も多い。今回の研究では、成人喘息患者のウイルス感染時における末梢気道を含む呼吸機能の変化と感染症状および喘息症状の相関、さらに感染後の呼吸機能の変化について検討する。また、ウイルス感染の頻度、重症度、遷延性、さらに呼吸機能の経時的変化に及ぼす吸入ステロイドの影響についても評価する。

B. 方法

当科外来に通院中の喘息患者を対象に、基礎データとして、末梢気道の状態を反映する V50、V25 を含む呼吸機能検査、ピークフロー、気道過敏性、使用薬剤、吸入ステロイドの用量などの情報を整理する。ウイルス感染時、すなわち感冒に罹患したと思われる時に来院してもらい、ウイルス感染の診断、感染の程度、喘息発

作の有無とその程度を評価し、血液検査、喀痰検査、呼吸機能検査 (スパイロメトリー) を施行する。可能ならウイルス同定の検査をする。その後、一定の間隔で来院してもらい感染症状、喘息症状、ピークフローの推移のほかに、スパイロメトリーによる末梢気道を含む呼吸機能の推移を検討する。また、喘息発作により入院した患者を対象に、発作誘因としてのウイルス感染の関与について評価する。入院時に呼吸機能検査を施行し、入院後はピークフローだけでなくスパイログラムの経時的変化を観察し、喘息症状と中枢および末梢気道の閉塞状態との相関について評価する。さらに、吸入ステロイド使用の有無により、喘息発作の重症度、ウイルス感染の重症度、細菌感染の有無、発作および感染症の回復過程に差があるかどうか、すなわち吸入ステロイドの安全性についても検討する。吸入ステロイドの種類と用量の違いによる影響についても検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、日常の保険診療の中で行われるものである。感染を契機に誘発された喘息患者においては、ウイルスやマイコプラズマの血清抗体の測定、喀痰細菌培養、スパイロメトリーは通常行う検査である。ウイルスの PCR などによる検出に関しては現在検討中であるが、患者に経済的な負担のかからない方法を考慮中である。経時的に肺機能を測定し、自覚症状との解離の有無を見出すことは、患者自身にとって非常に有益な情報になると考えられる。

C. 結果

新たに診断された成人気管支喘息患者を対象として、その発症に関わる因子を検討した結果、感冒を契機にはじめて喘息症状が出現したものが約 6 割に達していた。このことは、気道ウイルス感染が喘息の増悪だけでなく、成人喘息の発症にも関与していることを示唆している。当科外来に通院中の喘息患者を登録し、そのプロフィールにつき検討したところ、ステロイド依存性の重症喘息は約 5 % であり予想より少なかった。これは最近のフルチカゾン (FP) の使用による影響が大きいと考えられた。一方、吸入ステロイドを使用していない患者の登録数は少ないが、定期的な受診をせず吸入ステロイドを使用していない患者も相当

数存在すると思われ、吸入ステロイドのウイルス感染への影響に関する研究は可能と考えられた。

外来通院中の喘息患者で最近(2週間以内)、感冒(上気道炎)に罹患したものを対象に呼吸機能検査(FVC, FEV1, PEF, V50, V25など)を施行した。感冒罹患群ではPEF、FEV1、FEV1%、%V50、%V25が有意に低下していたが、%V50、%V25の低下がより顕著であった。すなわち、感冒の罹患により中枢気道だけでなく末梢気道の閉塞の存続が示唆された。次に、感冒による喘息発作で入院した喘息患者を対象に、入院治療後の症状、ピークフロー、呼吸機能(FEV1、V50、V25など)を経時的に評価し、症状と呼吸機能の相関について検討した。症例T.Y.では、症状、PEF、FEV1の改善に伴いV50、V25も改善した。すなわち、この例は症状と中枢気道および末梢気道の比較的よい相関がみられた喘息発症早期の症例である。症例W.M.では、喘息症状とPEF、FEV1の改善は比較的相関していたが、V50、V25、そしてV50/V25の改善の程度は僅かであった。この症例は喘息罹患年数が長く、症状が軽快しても、末梢気道の閉塞は回復が遅れることを示唆している。あるいは、末梢気道閉塞は以前から存在していたのかもしれない。そのほかの症例では喘息症状と中枢気道閉塞、末梢気道閉塞との相関がみられない例も存在し、その理由としては喘息罹病期間との関連性が推察される。すなわち、喘息発症早期の患者ではウイルス感染により喘息発作が誘発されても、治療により中枢気道、末梢気道ともに元の状態まで回復するが、喘息罹患年数が長くなると中枢気道よりも末梢気道の閉塞が持続する可能性がある。これは気道のリモデリングが末梢気道にも生じていることによると考えられる。

D. 考察

喘息発作の回復過程を、自覚症状、呼吸機能の点から観察すると、治療によって自覚症状がなくなる、すなわち症状点数がゼロとなる時期でも呼吸機能は十分に回復していないことが多い。すなわち、喘息症状と呼吸機能の相関がみられないことが注目される。中枢気道の開存状態を反映するピークフロー値と自覚症状は比較的相関すると予想されるが、末梢気道につ

いては相関が弱いことが示唆された。まだ症例数が少ないため確定はできないが、今後、症例を増やして検討する予定である。

吸入ステロイドの呼吸器感染症への影響については、現在のところ感染症を誘発する、あるいは感染を重症化させるという報告はない。我々は吸入ステロイド(BDP)の細菌感染に及ぼす影響について、細菌性肺炎で入院した喘息患者を対象に検討した。その結果、BDP使用による肺炎の重症化、遷延化は認められず、細菌感染に関するBDPの安全性が示唆された。しかし、吸入ステロイド使用中に肺結核を発症した例などの報告が散見されるようになり、まだ明確になっていない点もある。現在、当科外来における喘息患者の基礎データ登録が進んでいるが、最近ではFP使用の頻度が増加している。FPは全身性の副作用は少ないが局所性の副作用発現に問題があるとされ、上気道・下気道の感染増悪や喘息発作による呼吸機能の悪化も懸念されるが、この研究によりその点が明らかにされると思われる。

E. 結論

本年度における研究では、ウイルス感染による喘息発作では、症状と肺機能の相関がみられない例も存在することが示唆された。とくにピークフローでは測定できない末梢気道の閉塞が持続する傾向にあると考えられる。そして、その傾向は喘息罹患が長期にわたる例でより顕著であると考えられ、次年度は症例を増やして検討する。吸入ステロイドの影響に関しては次年度の課題となるが、これまでの印象ではFPの使用は気道ウイルス感染に悪影響を与えないと予想される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

成人喘息におけるウイルス感染の日常生活障害（経済的負担も含めて） 及び予後に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 佐野靖之 同愛記念病院アレルギー・呼吸器科部長
研究協力者 鈴木直仁 同愛記念病院アレルギー・呼吸器科医長

研究要旨

気管支喘息患者の多くは感冒罹患と喘息症状が関連することを実感しているおり、また、重症患者ほど感冒によって喘息が悪化すると感じ、かつ自分が感冒に罹患しやすいと感じている実態が明らかになった。

発作入院経験のある患者の約40%が、感冒罹患を契機とした入院を経験しており、感冒の適切な予防と治療によって、喘息のコントロールが良好になり、発作入院が減少する可能性が示された。

A. 研究目的

気管支喘息の増悪を予防し、医療コストを軽減する目的のために、喘息の増悪因子を明らかにすることが必要である。慢性閉塞性肺疾患（COPD）においては、ウイルス感染（感冒）が極めて重要な増悪因子であり、呼吸機能を低下させ、入院や死亡率の増加をもたらすことが知られている。気管支喘息においてもウイルス感染が発症誘因、増悪因子として重要であることが指摘されているが、成人気管支喘息患者においてウイルス感染が、日常生活、医療費、呼吸機能の長期的予後に及ぼす影響について検討した報告はない。今回、我々は臨床調査によってこの点を明らかにしたいと計画した。本研究によって、ウイルス感染の予防（一次・二次を含む）が喘息患者の身体的・経済的負担の軽減に果たす有用性が明らかになると期待される。

B. 研究方法

成人気管支喘息患者におけるウイルス感染の頻度、それによる症状の増悪や入院の増加を当科通院中の喘息患者（年間延べ約4万2千人）を対象に調査する。さらに、ウイルス感染予防のための行動や、予防接種（特にインフルエンザ）がもたらすコスト・ベネフィットについて検討する。また、インフルエンザ流行期に発作を生じた患者に対しては迅速キットを用いて、インフルエンザ・ウイルスの有無をチェックする。

2001年度は外来受診者を対象にアンケート調査を行い、喘息患者がウイルス感染（感冒）によってどのように影響を受けていると感じているかを調査した。

（倫理面への配慮）

研究は実診療行為の中で行われるが、患者のプライバシーに関わる情報（患者の収入など）は解析対象としない。

C. 結果

当科外来感冒通院中の気管支喘息患者（男154名、女156名、平均年齢50.2±15.0才）から回答が得られた。喘息症状と感冒罹患について、全体の31%が「おおいに関係がある」、43%が「関係がある」と感じており、あまり関連性を感じていない割合は20%に過ぎなかった。男女や年齢による大きな差異は見られなかった。感冒罹患によって生じる喘息症状は、「何となく息苦しくなる」52%、「ゼーゼーする」38%、「咳がひどくなる」41%、「痰がからんで切れにくくなる」43%、「痰が非常に増える」37%などが多く、「本格的な呼吸困難発作」は25%であった。また、53%が「自分は風邪をひきやすい、こじらせやすい」と感じており、過去1年間に「風邪をひかなかった」と答えた割合が11%であるのに対し、12%は「毎月のように風邪をひいた」と答えた。全体の34%が喘息発作による入院を経験していたが、そのうち36%が感冒罹患が誘因となった喘息発作による入院を経験していた。また、2001年はインフルエンザの流行規模が小さいシーズンであったが、本シーズンは「喘息が過去のシーズンに較べて良かった」と答えた患者が50%を超えていた。

D. 考察

感冒罹患が喘息症状を増悪させることを多くの患者が実感している。感冒罹患は入院を要する喘息発作の重大なトリガーになっていると考えられる。リモデリングの進行した喘息患者では気道のクリアランスが低下し、気道の感染防御能が低下して感冒に罹患しやすい状態に陥っている可能性が考えられる。また、インフルエンザの流行は喘息症状に影響を及ぼしている可能性がある。

E. 結論

気管支喘息患者の多くは感冒罹患と喘息症状が関連することを実感しているおり、また、重症患

者ほど感冒によって喘息が悪化すると感じ、かつ自分が感冒に罹患しやすいと感じている実態が明らかになった。ウイルス感染(感冒)を予防することで、喘息発作や入院を減少させることができる可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

第14回日本アレルギー学会春季臨床大会

2002年3月23日(千葉)

アレルギー 51(2・3): 325, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定を含めて無し。

小児気管支喘息とウイルス感染の臨床的検討

分担研究者 小田島安平
研究協力者 斉藤多賀子

昭和大学医学部小児科
昭和大学医学部小児科

研究要旨

RS ウイルス (**Respiratory Syncytial Virus**) (以下 **RSV**)は乳児に重篤な呼吸障害をもたらす原因ウイルスとして知られており、また **RSV** に感染した児は気管支喘息の発症頻度が高まることが知られている。このため、**RS** ウイルスが気管支喘息の発症時に関与しているかを検討した。また、**RSV** には季節性があるといわれているが、実際にどの程度の流行性季節性についても検討した。その他に **RSV** による反復感染を来した児に影響に関する検討も行った。その結果 **RSV** 感染が冬季に限定されるものではないことが理解され、通年的に気管支喘息の発症や増悪の原因となりうることが判明した。

A. 研究目的

本年の研究の主題は気管支喘息の増悪に関しウイルス気道感染がどのようにまたどの程度関わっているかを明示することにある。なかでも **RS** ウイルス (**Respiratory Syncytial Virus**) (以下 **RSV**)は乳児に重篤な呼吸障害をもたらす原因ウイルスとして知られており、また **RSV** による細気管支炎に罹患した児は、後に反復性の喘鳴を来しやすく気管支喘息の発症頻度が高まることが指摘されている。このため、**RS** ウイルスが気管支喘息の発症時また増悪時に関与しているかを検索する目的で検討を行った。また、**RSV** には季節性があるといわれているが、実際にどの程度の流行性があるかについても検討した。その他に **RSV** による反復感染を来した児と年長児におよぼす影響に関する検討も行った。

B. 方法

喘鳴を主訴に入院した児でカタル症状がある児を対象とし、頻回に入院している児やアレルギーの暴露がはっきりしている児は対象から除外した。これら対象となる児の入院時に鼻咽頭腔より分泌物を吸引し、**RSV** 抗原を検索し、その他の臨床データとの対比を行った。

C. 研究結果

喘鳴を伴った呼吸障害で入院した 454 例に鼻汁中 **RS** 抗原を検索し、166 例(36.5%)が陽性となり、それらの中で 19 例(11.4%)に **RSV** の反復感染を認めた。初回 **RSV** 感染診断前より 3 回以上の呼吸困難を伴った呼気性喘鳴のエピソードがあり、既に喘息と診断されている症例(喘息群)は 19 例中 13 例、初回 **RSV** 感染診断時が

初めての呼気性喘鳴であった症例(初回喘息群)は 19 例中 6 例であった。喘息群全例が 2 回目の **RSV** 感染診断後に重症化し、初回喘息群は初回 **RSV** 感染診断後に半年の経過で全例気管支喘息を発症した。初回 **RSV** 感染診断時に著明な低酸素血症($SpO_2 < 90$)を呈した例は 19 例中 6 例、2 回目の **RSV** 感染診断時は 4 例で、2 回目の **RSV** 感染診断時に必ずしも軽症化しなかった。**IgE** 産生に関しては、喘息群では **RSV** 反復感染後に吸入抗原、食物抗原が陽性化したのは 13 例中 2 例であり、初回喘息群では 6 例中 1 例で食物抗原のみが陽性化した。以上より **RSV** 反復感染例では、**RSV** は気管支喘息の発症や重症化に影響を与えると推察されるが、**IgE** の産生には影響を与えにくいと思われた。年長児に関する検討では、喘鳴を伴った呼吸障害で入院した 5 歳以上の年長児 91 例中、31 例に **RSV** 抗原を検索し 9 例が陽性を示した。**RSV** 感染前より喘息と診断していた喘息群は 6 例、初回喘息群は 3 例であった。喘息群は **RSV** 感染後に重症度悪化例が 2 例、治療点数上昇例が 2 例であった。初回喘息群は 3 例中 2 例がその後の経過で気管支喘息を発症した。**RSV** は乳幼児のみならず年長児においても、気管支喘息発症の誘発因子および増悪因子になりうると思われた。また、1999 年より 2000 年までの月別の **RSV** 感染の頻度を見ると、7 月 8 月に減少し、冬季に増加するが、完全に夏期になくなるのではないことがわかる。**RSV** 感染が冬季に限定されるものではないことが理解され、通年的に気管支喘息の発症や増悪の原因となりうることが判明した。

D. 考案

RSV が気管支喘息の発症や増悪に関して臨床的に検討した。その結果RSVは発症のみならず増悪の因子として重要な因子であることが判明した。

E. 結論

RSV が気管支喘息の临床上重要な位置を占めることが明白となった。今後、RSVのワクチン接種が大きな枠割りを果たすことが期待できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

おわりに

今回気管支喘息患者のウイルス感染による影響について検討する機会を得た。その結果、ウイルス感染が臨床症状に非常に悪い影響を与え、かつ小児では喘息発生にウイルス感染が引き金になっていることがかなりあることがはっきりしてきた。こういった推測（多くの人が「なんとなく」感じていたこと）を、数字で示すことによって明らかにした今年度の成果は非常に大きいといえる。

しかも、ウイルス感染がどのようなメカニズムで喘息患者に悪い影響を与えるのかの根拠をはっきりすることができたことは非常に有意義な結果であり、多くの人に科学的根拠に基づいた説明がなされ、理解しやすくなった。このことは、今後の治療上の重要なポイントとなり、治療方法、予防方法に影響を与えると言える。

特にウイルス感染直後に気管支に好酸球浸潤が著しいことは、ウイルス感染時にステロイドの使用を積極的に行うことも重要であり、この情報は従来の考え方と非常に異なっていた。感染の急性期はステロイドは余り使用しなかったが、今回の研究結果はこの考え方が異なる対応を示唆する結果であった。実際に発熱を伴う急性期の喘息発作の治療は治療が難しい症例もある。その理由の一つが使用薬剤の選択に迷うことである。特にウイルス感染により高熱の時、ステロイドの使用は経験豊富な医師でも躊躇することが多いことから、今後は如何に使用するかの研究を行うかという研究テーマを与えてくれた。

また、成人と小児で同じように対応してよいのかであるが、ステロイドは小児の場合発育にも影響を与えるので、注意して使用する必要がある、成人とは区別して検討すべきで必要があると考える。

また、ウイルス感染と喘息発生の問題で、小児は反復感染が重要なきっかけになっているが、この反復感作を如何に防ぐかの注意は重要と言える。さらに、初回の感染による喘鳴をどのように防ぐかということにもっと関心を持つべきことかもしれぬが、小児の喘息発生予防は、ウイルス対策でかなり達成できると言える。では、どのようにウイルス感染を予防するかであるが、やはりワクチン接種が重要との結果であった。このことは一見当然と考える人が多いかもしれぬが、インフルエンザワクチンに関してはつい数年前までは多くの学者が異なる意見を持っていた。この件に関しては筆者は多くの研究者と異なり、自分達の研究結

果から、インフルエンザワクチンは効果ありと判断し、多くの会社がインフルエンザワクチンの製造を中止しても、研究所とタイアップして毎年重症アレルギー児に接種してきた。今回の研究ではインフルエンザワクチンが孵化鶏卵を使って作ることを考えることから、卵アレルギー児に接種し検討した結果、卵アレルギーが臨床的にも強く、検査で卵白の RAST 値が 6 の人の 0.8% に局所反応がみられた。このことから、卵アレルギーが極めて強い人では専門医の指導が必要と考えるが、軽い人はアメリカアレルギー学会でもそうであるように積極的に摂取を受けるべきと言える。また、今回は今後のウイルス感染に対する対応に新しい試みも必要なことが解った。

最後に平成 13 年度の研究報告書が分担研究者・研究協力者のご協力によりここにまとめることができたことに対して、関係者の皆様に厚く御礼申し上げる次第である。

平成 14 年 3 月

昭和大学医学部小児科 飯倉 洋治