

20020817

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

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

平成14年度研究報告書

平成 15年 3月

主任研究者 小田島 安平

目 次

I. 総括研究報告

- 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
小田島 安平 (昭和大学医学部小児科)……………3

II. 分担研究報告

1. 成人喘息の発症および増悪に及ぼすウイルス感染の影響に関する研究
秋山 一男 (国立相模原病院臨床研究センター)…………… 7
2. 気管支喘息の増悪因子としてのウイルス感染
足立 満 (昭和大学医学部第一内科)……………10
3. 小児の喘息(発作)におけるrhinovirus(RV)感染の関与
勝沼 俊雄 (東京慈恵会医科大学小児科)……………13
4. ウイルス感染と気道過敏性に関する研究
海老澤 元宏 (国立相模原病院臨床研究センター)……………14
5. ウイルス疾患の月別流行の経年的推移
岡部 信彦 (国立感染症研究所感染症情報センター)……………17
6. 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—第2報—
田島 剛 (博慈会記念総合病院小児科)……………20
7. 気管支喘息モデルにおけるウイルス感染の影響についての基礎的研究
永井 博弌 (岐阜薬科大学薬理学教室)……………22
8. 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
工藤 宏一郎 (国立国際医療センター)……………24

9. 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
佐野 靖之 (同愛記念病院アレルギー・呼吸器科)……………26
10. 年長児の気管支喘息発症におけるRSVの果たす役割に関する検討
小田島 安平 (昭和大学医学部小児科)……………28
11. 乳幼児の気管支喘息急性増悪における、気道ウイルス感染の頻度とその寄与度に関する研究
一戸 貞人 (千葉県衛生研究所疫学調査研究室)……………30
12. 小児におけるウイルス感染症と喘息および臨床症状に関する研究
多屋 馨子 (国立感染症研究所感染情報センター)……………32
13. 12ヶ月未満で初回喘鳴を来した児の予後の検討
椿 俊和 (千葉県こども病院アレルギー科)……………36

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

主任研究者 飯倉 洋治（昭和大学医学部小児科教授）
主任代行 小田島安平（昭和大学医学部小児科助教授）

研究要旨

近年、ウイルス感染や細菌感染とアレルギー疾患との関連を示唆する研究は多い。しかし、具体的には相反する結果のこともあり、結論は出ていない。このため、ウイルス感染がどのようにしてアレルギー疾患に関与するのかの研究を基礎面と臨床面の両面から追及することは、重要な課題となっている。今回の研究では小児、成人の臨床面の検討と基礎面の検討を行った。小児の研究は RSV とライノウイルスに関し 6 施設で気管支喘息との関与に関し行った。成人に関して臨床面から 3 施設でウイルス感染と気管支喘息の臨床面からの検討を行い、基礎的研究に関しては培養上皮細胞を用いて C-Cchemokine である eotaxin、RANTES が如何に誘導されてくるのかの研究と、マウスの喘息モデルを作成し、インフルエンザウイルスを暴露し、気道の過敏性、気道内好酸球の変化を検討した。多屋らは、インフルエンザウイルスについての流行予測と疫学についての調査を行った。その結果小児の喘息発作の誘因に RS ウイルスが比較的重症発作を惹起し、年齢が高い喘息児にも発作誘因の原因となるのが判った。更に RS ウイルス感染よりもライノウイルス感染が高率に気管支喘息を悪化させることが判明し、また、ウイルス感染後の細菌感染が気道の過敏性を遷延化させていることが考えられる。基礎面での問題点はインフルエンザの喘息悪化に Eotaxin が重要なポイントで症状の悪化に関与していることが判明し、ウイルス感染が気管支喘息の発症や発作の誘因に重要な役割を演じていることが明らかになった。今後、気管支喘息の予防、重症化予防関し、ウイルス感染対策により重点を置くことが望まれる。

分担研究者

秋山 一男（国立相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長）
足立 満（昭和大学医学部第一内科教授）
勝沼 俊雄（東京慈恵会医科大学小児科講師）
海老澤元宏（国立相模原病院臨床研究センター病態総合研究部長）
岡部 信彦（国立感染症研究所感染症情報センター長）
田島 剛（博慈会記念総合病院副院長）
永井 博弐（岐阜薬科大学薬理学教室教授）
工藤宏一郎（国立国際医療センター副院長）
佐野 靖之（同愛記念病院アレルギー・呼吸器科部長）
小田島安平（昭和大学医学部小児科助教授）
椿 俊和（千葉県こども病院アレルギー科医長）
多屋 馨子（国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長）
一戸 貞人（千葉県衛生研究所疫学調査研究室長）

イルス感染が発作の原因として最多であるとの報告も見られるようになってきた。このため、気管支喘息とウイルス感染の問題がさらに要になってきた。例えば、結核に感ずると Th1 タイプの細胞免疫が誘導され、アレルギーになりにくいという考えは広く知られたことである。また、hygiene・hypothesis の考えのように、乳幼児期の生活環境が近年変わり、兄弟内のウイルス感染が少いと、ウイルス感染によりアレルギーが起こってくる率も高くなるという考えがでてきた。また、ウイルス感染による気管支喘息の悪化も極めて重要である。実際にウイルス感染がどのようにしてアレルギー疾患に関与するのかを基礎面と臨床面の両面から研究することは、アレルギー疾患のコントロールの上で重要な課題である。

B.研究方法

①小児に関して:小児の研究は今回 6 施設で行った。研究方法もそれぞれ異なり、各施設での特徴を出して研究を進めた。勝沼は 1ヶ月間に入院した喘息発作患者の鼻汁中の RS ウイルス抗原測定を行い、発作との関係を比較した。海老澤らは喘息発作シーズン中の RS ウイルスの迅速診断、ライノウイルスを PCR により検討を行い、発作との関係を調査した。田島らは喘息患者 170 人と肺炎、気管支肺炎患者 263 人を対象に、可能な症例でアデノウイルス、パラインフルエンザ 1,2、3、

A. 研究目的

アレルギー疾患の分野では近年、感染がアレルギー疾患を予防する、ないし、発生頻度を減少させるとされている。一方アレルギー反応としてはアレルゲンの暴露が症状を誘発する最も多い原因と考えられてきたが、近年、気管支喘息ではウ

RS ウイルス、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアに対する抗体検査を行い、一部 PCR による検索を行った。

小田島らは喘鳴を主訴に入院したカタル症状のある児を対象とし、その中から頻回入院している児やアレルゲンの暴露がはっきりしている児を対象からはずして、対象を絞った4歳以上の入院患児42名の鼻咽頭咽腔より分泌物を吸引し、RSV 抗原を検索し解析を行った。椿らは1989年から1998年の10年間に初回の喘鳴、呼吸困難を主訴に入院した入院時12ヶ月未満の乳児167名(入院時月例平均4.5+2.6ヶ月)のうち、連絡が取れなかった117人にアンケートを送付し、回答のあった71名を対象とし、今までに気管支喘息と診断を受けたか否かにより2群にわけ、喘息発作時症状、検査結果、児の身体的社会的背景その後の臨床経過に関してアンケート調査を行った。

一戸らはRSウイルス、ライノウイルス、また抗体値の検討から示唆される肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマのPCRプライマーを作成し、鼻腔拭い液をマイナス80度で冷凍保存しRT-PCR方で検出した。また、三つ子の喘息児を一月ごとに定期受診時に、及び発作で来院時に鼻腔拭い液を一年間通してRSウイルス、ライノウイルスの検出を行なった。

②成人に関して:秋山らは、成人喘息366人を対象とし、アトピー、非アトピーと区別し、外来初診のウイルス抗体価を測定し、ウイルスとの関係を調査した。工藤らは、過去3年間の喘息患者を対象に発作の誘因及び患者の病型、喘息罹患期間、吸入ステロイド使用、喫煙、呼吸器合併症、血清学的検査等を行った。佐野らは、入院を要する気管支喘息発作の成人のうちウイルス感染の関与する患者への率を検討した。

③基礎的研究に関して:足立らは培養上皮細胞を用いてC-Chemokineであるeotaxin、RANTESが如何に誘導されてくるのかの研究を行い、インフルエンザで喘息が悪化するメカニズムの研究を行った。永井らはマウスの喘息モデルを作成し、インフルエンザウイルスを暴露し、気道の過敏性、気道内好酸球の変化を検討した。多屋らはヒト脳炎ウイルス、インフルエンザウイルスについての流行予測と疫学についての調査を行った。

C.結果

勝沼らの結果では、喘息で入院した患者19人中からライノウイルス陽性であった喘息児は4人で、RSVを検出した者はいなかった。ライノウイルス感染者は4人中3人が中等症持続型の喘息児で軽症児ではなかった。海老沢らの発作時調べたウイルスペア血清で、6例が陽性であり、RT-PCR法によるライノウイルスの検討では71人中57人(80%)が陽性であった。喘息治療に関し

ても、かなり重症な治療を要し、イソプロテノール持続吸入療法(18.3%)、静脈からのステロイド投与(39.4%)で、ウイルス感染後の喘息発作がひどいことがはっきりした。田島らは71名のペア血清をRSウイルスに関して検索し、21.1%にパラインフルエンザ8.5%、インフルエンザ1.4%に認めている。小田島らはRSVを検索した335例、そのうち4歳以上の症例42人、さらにRSV抗原陽性14例の臨床特長を検討した結果、RSVの初回感染が14例中5例、RSV感染者はあらかじめアレルギー素因を持っている者が多い(ダニ得意IgE抗体陽性者12人中11人。また余り高熱を伴わない者が多い。さらに今回はっきりしたことは、ウイルス感染後細菌感染を伴うことが追いつき(12/14例)ことがはっきりしてきた。椿らは初回喘鳴・呼吸困難を主訴としたうちの71人を喘息進展群(43人)、喘息非進展群(28人)に分けRSVの検討を行ったが両群では有意な違いがなかった。一戸らは気道症状で来院した児の鼻腔拭い液からのウイルス検出を試みると、いろいろなウイルスが検出されたという結果、または、三つ子の喘息患者の一年間のRSウイルス、ライノウイルス頻回検査で、ライノウイルスは有症状時の検出頻度が非常に高いことがはっきりしたという興味ある結果であった。また、RSウイルスとライノウイルスが同時に検出されていることが3回あった。

成人の結果でも興味あるデータは秋山らの報告で、366人の成人喘息のうちウイルス感染を契機に喘息が発症したと考えられる例は、非アトピー喘息が有意に($p<0.01$)多かった。そして、この非アトピータイプの喘息患者がウイルス感染が契機になった時期は1月と4月、その次は9月から12月であったのに対して、アトピータイプは季節に関係なかった。工藤らは117人の気道感染により喘息発作が誘発され率は87%であり、そのうち喀痰培養を行った81名中3割に細菌感染ありと判断。その群に抗生剤を投与するが、投与期間が長いことから、細菌感染が気道の過敏性に影響を与えることも検討する必要がある結果であった。佐野らは入院を要する気管支喘息発作とウイルス感染と関連を検討し、喘息患者の急性上気道炎が関与するものが20%、下気道炎を含めると42%に関与が認められた。

基礎面からの結果では、足立らは気道上皮細胞へ種々の刺激を加えることによりサイトカイン、ケモカインなどの生理活性物質の産生放出やICAM-1などの接着分子の発現が観察されることが判明した。このためin vitroにおける気道上皮細胞培養系を確立し、これに対し炎症性サイトカイン刺激やウイルス感染モデルであるdsRNA刺激を行い新たな生理活性物質の産生などにつき検討を加える。特にEotaxinの発現、調節を正常人上皮細胞に刺激を与え、中でもIL-4に影響を与

える作用まで検討した。気道上皮細胞を培養し dsRNA 刺激を実施し、上清中のサイトカインの IL-8, RANTES 濃度は dsRNA 刺激後 24、48、時間と増加が見られ有意 ($P < 0.05$) にその産生増加が認められた。IL-8, RANTES の mRNA レベルでの発現が確認された。RANTES の promoter 領域を用いた発現実験において NF- κ B、IRF の関与が確認された。永井らはマウスの喘息モデルにインフルエンザウイルスを点鼻投与し、アセチルコリンで気道の過敏性を測定した結果、BAL 中のサイトカインに影響は無かった。しかし、この結論にはいくつかの条件が必要なので決定的ではない。多屋らの研究は、インフルエンザウイルスの抗体保有状況については、毎年ワクチン株とそれ以外の流行株について、全国 21 の道府県で調べ、また、岡部らは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、研究班員に提供した。

D. 考察

小児喘息に RSV の感染は発作を重症化する報告が多いが、特に国立相模原病院の喘息入院患者の内、86%がウイルス感染が関与していたことが示され、小児の気管支喘息の背景に、RS ウイルスと、ライノウイルスの感染が大きな役割を演じていることが明らかになった。同様の研究を勝沼らも行い、また、同時に RSV やライノウイルスの感染が起こっている例があり、他の施設からも報告された。一年中を通してのウイルス検索では、色々なウイルスが喘息発作に関与していることもはっきりした。更に、小田島らは RS ウイルスは年長児の喘息発作の誘因としても重要であり、喘息発症にも関与することが判った。しかし、椿らの研究で1歳未満で細気管支炎で入院した低年齢児では RS ウイルスが喘息発症に有意に関係するか疑問が残った。

成人気管支喘息に関しても、秋山らの報告では喘息発作ですぐ受診しウイルス検索が十分されている例が小児より少なく、非アトピータイプの喘息患者とウイルス感染の関連が示唆された。また、工藤らの報告で、ウイルス感染後発作が遷延する例もあり、ウイルス感染後の細菌感染が関与してくることが示唆された。佐野らは入院を要する気管支喘息発作の誘因として、急性上気道炎が 20%以上を占め、さらに、下気道症状合併例も含めると 42%に達していた。類似した気道感染徴候を呈した気管支喘息患者のうち、インフルエンザ・ウイルス抗原陽性例と陰性例で喘息発作の増悪頻度に有意な差はなかった。

基礎面からは、気道上皮細胞にインフルエンザを曝露して細胞内変化と、eotaxin、RANTES 等の遊離ケモカインはアレルギー炎症の病態形成に非常に重要な物質であることが判明した。喘息

モデルマウスをインフルエンザで感作して特に変化がない結果であったが、この点については感染時期に問題であった可能性がある。インフルエンザ曝露で局所の IgE 値の上昇が見られる報告があることからしても、感染時期を変え今後検討の必要がある。日本脳炎ワクチン未接種群に日本脳炎ウイルス中和抗体が検出されたことは重大な事実で、インフルエンザウイルスも中枢神経症状を呈するウイルスであり、今後の対策が重要と言える。

E. 結論

小児の喘息発作の誘因に RS ウイルスが比較的重症発作を惹起し、年齢が高い喘息児にも発作誘因の原因となることが判った。更に興味あることは RS ウイルス感染よりもライノウイルス感染が高頻度で気管支喘息発作を誘発することが判明し、ウイルス感染後の細菌感染も気道の過敏性を遷延化させていることが考えられた。基礎面での問題点はインフルエンザの喘息悪化に RANTES などのサイトカイン、ケモカインの産生が関与していることが判明した。すなわち感冒罹患により生体内でサイトカイン、ケモカインの産生増加が誘導され気道におけるアレルギー性炎症の増悪へと結びつくことが想定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

齊藤多賀子、小田島安平、今井孝成、三浦克志、北林耐、飯倉洋治。年長児における RS ウイルス感染症。第 39 回日本小児アレルギー学会、11 月 1 日～2 日。岩手県民会館（盛岡）会長赤坂徹。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

成人喘息の発症および増悪に及ぼすウイルス感染の影響に関する研究

分担研究者：秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター）

研究協力者：釣木澤尚実、谷口正実（国立相模原病院臨床研究センター）

鈴木俊介：（横浜市立大学医学部第一内科）

研究要旨

ウイルスの急性気道感染症が気管支喘息発症の契機となることはよく知られているが、その疫学的研究は小児、乳幼児期におけるものが多く、成人喘息についての evidence はほとんど存在しない。しかし、臨床的には喘息発症に際し、ウイルス感染の関与があることを日常的によく経験する。本研究では、成人喘息の発症に際してウイルス感染が関与したか否かについて問診およびカルテから retrospective に解析を行った。またアスピリン喘息を含めた重症喘息にはウイルスの持続感染が疑われることから、気管支粘膜を生検し、持続感染するウイルス群の DNA の検出を試みた。さらに感染を契機に発症したと考えられる喘息とそれ以外の原因と考えられる喘息に対しアセチルコリン気道過敏性、また治療に対する反応性についても検討した。結果、成人喘息においては非アトピー型の 62% が喘息発症に際し、ウイルス感染の関連が考えられ、アトピー型の 33% と比較して有意に高値であった。しかし、血清中のウイルス抗体価、気管支粘膜のウイルス DNA などの検討では原因となるウイルスの同定は不可能であった。また成人発症アトピー型喘息で感染契機に発症した群は治療に対する反応性が良好であり、アトピー型、非アトピー型両型ともに感染契機の喘息がより高齢発症であった。今回の検討ではウイルス感染を契機に発症する非アトピー型喘息が多い、という疫学的成績は得られたものの原因となるウイルス同定にはまだ研究の余地を残している。しかしながら、感染契機に発症した成人喘息の発症年齢は高く、治療に対して良好な反応性を示すことなどが示された。

A. 研究目的

急性気道感染症が気管支喘息の発作誘発や、喘息発症の契機となることは臨床的によく経験される。急性気道感染症の多くはウイルスによるものであり、それは喘息の最も重要な環境要因の一つである。特に乳児期にウイルスによる細気管支炎に罹患した乳児がその 4-14 年後に気道過敏性を獲得し、喘息を発症するとの報告は多い。Gurwitz らは細気管支炎に罹患した乳児 48 人について 9-10 年後にメサコリン吸入による気道過敏性を検討したところ、27 人 (57%) に気道過敏性を認めたと報告し、Eisen らは、乳児細気管支炎に罹患した乳児の 25% が 4-14 年間に喘息を発症したと報告している。乳児期の細気管支炎の原因ウイルスとしては 60% 以上が Respiratory syncytial virus (RS virus) であるといわれているが、学童期～成人ではライノウイルス、インフルエンザウイルス感染が気管支喘息の発作の誘因であると言う報告もある。しかし、

ウイルス感染が気管支喘息におけるアレルギー感作をどのように修飾し影響しているのか、詳細なメカニズムについては知られていない。昨年度の本研究で我々はマウスの喘息モデルにおいてインフルエンザ A ウイルスを経鼻接種後、経気道的に低濃度 (0.05%) OA を用いて吸入感作を行い、吸入チャレンジを反復して行うことにより、抗原暴露後に気道過敏性の亢進、血清中 OA-特異的 IgE 抗体の増加、肺組織、BALF 中に好酸球浸潤を来すマウスの吸入感作モデルを作成し、感作が成立するメカニズムとしてウイルス感染時および抗原曝露時において気道上皮に出現した樹状細胞の存在について明らかにした。

一方、成人喘息においてはその 60-80% が成人後に発症し、その約半数はアレルゲンが明らかでない非アトピー型喘息であり、その多くはウイルスによる上気道、下気道感染を契機に発症することから発症にウイルス感染が関与している可能性がある。しかし成

人発症喘息の発症に際してのウイルス感染の寄与に関する疫学的研究はほとんど存在しない。またすでに我々は成人発症喘息の代表的病型であるアスピリン喘息において抗ウイルス薬のアシクロヴィルが奏功することを見いだしている。そこで本研究ではいままで発症機序が不明であった成人発症、非アトピー型喘息の病態、機序を解明する目的で（１）特にアトピー型喘息と比較して臨床経過および初診時の血清から発症誘因を明らかにする。（２）気道粘膜におけるウイルス持続感染を検証する。（３）ウイルス感染を契機に発症したと考えられる成人喘息の気道過敏性の特異性を明らかとする。以上の３点を中心に検討した。

B. 研究方法

- （１） 外来通院中の成人発症喘息 390名（アトピー型、221名、非アトピー型、169名）を対象としアトピー型、非アトピー型に分類し発症誘因、発症時のウイルス感染の有無を問診により retrospective に調査した。
- （２） 外来初診時の血清中の上気道、下気道感染をきたすウイルスの抗体価を測定した。
- （３） 成人発症喘息および難治性喘息の下気道粘膜に持続感染しやすいと考えられるウイルス（ヘルペスウイルス群 7種（HSV1, 2, VZV, EB, CMV, HHV6, 7）およびアデノウイルス、クラミジア、マイコプラズマについて、気管支鏡下において生検した気管支粘膜組織より DNA を抽出し PCR 法にてウイルスの検出を試みた。
- （４） 成人発症喘息の非アトピー型喘息において、特にウイルス感染を契機に発症したと考えられる症例について標準法によるアセチルコリン気道過敏性の経緯についてそれ以外の原因（不明を含む）非アトピー型喘息とアトピー

型喘息の臨床経過と比較した。

C. 研究結果

- （１） 390名の成人発症喘息患者のうち問診上ウイルス感染を契機に発症したと考えられる症例は非アトピー型喘息 vs アトピー型喘息（62.0% vs 33.0%, $p<0.01$ ）と非アトピー型喘息の方が多かった。非アトピー型でウイルス感染を契機に発症したと考えられる症例の発症時期は1月、4月が最も多く、続いて9月から12月までの秋から冬までの時期が多かった。一方、アトピー型では季節性に偏りは認められなかった。喘息発症の原（誘）因については非アトピー型ではウイルス感染以外は不明と答えているのが多い（34%）のに対し、アトピー型では感染以外の原（誘）因としては、HD（ホコリ）（19%）、季節（8%）、pet（3%）、運動（3%）、出産（3%）などをあげている症例が多かった。
- （２） 外来初診時に血清中のウイルス抗体価、具体的にはインフルエンザ A、B、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、エコーウイルス、RS ウイルス抗体価を測定した。ウイルス感染時期から外来初診までは平均約4.5ヶ月であった為か初診時の血清中ウイルス抗体は臨床的に陽性と考えられる抗体価を呈した症例は認められなかった。またパラインフルエンザウイルスは一般成人では抗体陽性率が高く、喘息発症の有無とは直接の因果関係を証明できなかった。
- （３） 40症例の成人発症喘息患者について気管支粘膜生検を施行した。生検組織から抽出した DNA から PCR 法により、アデノウイルス 10.

0%、HHV6 30.0%、HHV7 60.0%、CMV 10.0%、EB 52.5%、マイコプラズマ 2.5%、VZV 2.5%を検出した。クラミジア、HSVを検出した症例は認められなかった。さらにアトピー型、非アトピー型別にウイルスの検出率の差を検討したが病型別のウイルス検出率には有意差は認めなかった。

- (4) アセチルコリン気道過敏性に関する検討では、病型別初診時 AchPC20 はアトピー型が非アトピー型と比較して気道過敏性は亢進していたが病型別かつ発症時のウイルス感染のある、なし別における検討では有意差を認めなかった。また治療後のアセチルコリン気道過敏性改善率の検討では発症時に感染が関与すると考えられるアトピー型喘息において最も高かった。さらに発症年齢の検討では、アトピー型、非アトピー型のどちらにおいても発症に際してウイルス感染の関与があると思われる症例の方がより高齢発症であった。

D. 考察

非アトピー型成人発症喘息においては発症誘因としてウイルスによる上気道または下気道感染の関与が臨床経過から考えられる。しかし、気道感染から喘息症状が持続し外来受診までの期間は4-5ヶ月ありその時点での血清中のウイルス抗体価からのウイルスの同定は不可能であった。また、非アトピー型喘息のウイルス感染時期は1月、4月が多い傾向が認められ、この時期に流行するいくつかのウイルス、例えばインフルエンザ、ライノウイルス、コロナウイルスなどが推定されるが、これらの成人のかぜ症候群ウイルスについてはインフルエンザウイルスを除きサーベイランスも行われておらずウイルスの分離同定も難しいため、喘

息発症の契機との直接の因果関係の証明についてはさらなる調査が必要であると考えられる。また気道粘膜生検からのウイルスDNAの存在についてはHHV6、7、EBなどが検出されたがこれらのウイルスは唾液からの混入の可能性もあり、今回の検討からでは原因ウイルスと考えるにはまだ疑問の余地がある。気道過敏性からの検討では非アトピー型がアトピー型と比較して初診時のアセチルコリン気道過敏性が軽度であること、ウイルス感染の有無の違いはアセチルコリン気道過敏性では区別できないことが判明した。しかし、同じアトピー型でもウイルス感染が発症に関与していると考えられる症例の方が治療によるアセチルコリン気道過敏性の改善率は高かった。このことからウイルス感染を契機に発症した成人喘息は発症誘因不明の非アトピー型喘息やアトピー素因の強い(IgE抗体高値、気道過敏性高度亢進)症例よりも治療に対する反応性は良好であり、中には長期的な治療を必要としない症例も存在する。このことは成人においても小児にあるようなwheezing infant症例が存在する可能性を示唆している。

E. 結論

成人発症、非アトピー型喘息においては臨床経過からウイルス感染を契機に発症する症例が多いと考えられるがその原因ウイルスの同定およびメカニズムに関してはさらなる研究を必要とする。

F. 研究発表

なし

気管支喘息の増悪因子としてのウイルス感染

分担研究者：足立 満（昭和大学医学部第一内科教授）

研究協力者：國分二三男 松倉聡 久賀秀樹 川口未央（昭和大学医学部第一内科）

研究要旨

喘息症状の悪化に及ぼすウイルス感染の影響を検討する目的で気道上皮培養 *in vitro* 実験モデルを作成した。dsRNA による刺激によりケモカイン産生を確認した。この結果は、感冒罹患時における喘息悪化機序の一部を説明するものと考えられる。今後はこのような観点より喘息増悪回避ならびにその治療法を検討する予定である。

A. 目的

ウイルス感染による喘息増悪の機序を解明する目的で気道組織構成細胞の一つである気道上皮に着目し研究を実施する。気道内腔表面に存在する気道上皮は外界とのバリアー機能やその線毛運動などによる異物排除機能が研究の対象とされてきたが、近年気道上皮細胞へ種々の刺激を加えることによりサイトカイン、ケモカインなどの生理活性物質の産生放出や ICAM-1 などの接着分子の発現が観察されることが判明した。このことは気道上皮細胞が気道炎症形成にあたり積極的に何らかの役割を演じていることを想定させる。今回我々は *in vitro* における気道上皮細胞培養系を確立し、これに対し炎症性サイトカイン刺激やウイルス感染モデルである dsRNA 刺激を行い新たな生理活性物質の産生などにつき検討を加える。*in vitro* 気道上皮細胞培養系における検討は、近年注目されつつある分野であり現在までに気道上皮は IL-6, 8, GM-CSF, RANTES などの生理活性物質を産生し気道炎症特にアレルギー性炎症の形成に関与することが明らかとなっ

ている。これらの結果より抗体産生の亢進や好中球、好酸球などの炎症細胞浸潤や活性化が誘導され炎症が増悪することが推定され本実験系を用いた気道炎症機序解明は極めて有用な方法でありかつ有意義な結果が得られることが期待される。

B. 方法と結果

気道上皮細胞を confluent な状態に培養し dsRNA 刺激を実施し、時間経過をおいて IL-6, IL-8, RANTES を測定した。上清中のサイトカインについての検討では IL-8, RANTES 濃度は dsRNA 刺激後 2, 4, 4, 8、時間と増加が見られ有意 ($P < 0.05$) にその産生増加が認められた。IL-8, RANTES の message については RT-PCR 法を用いて検討した結果 mRNA レベルでの発現が確認された。RANTES の promoter 領域を用いた発現実験において NF- κ B、IRF の関与が確認された。現在 TLR-3 との関係につき検討を加えている。

C. 考察

気道上皮細胞を用いた実験系において dsRNA 刺激より RANTES などのサイトカ

イン、ケモカインの産生が確認された。この結果はウイルス感染による喘息増悪機序の一部を説明し得るものと考えられる。すなわち感冒罹患により生体内でサイトカイン、ケモカインの産生増加が誘導され気道におけるアレルギー性炎症の増悪へと結びつくことが想定される。

D. 結論

今回我々は培養気道上皮細胞ウイルスの感染実験モデルとして dsRNA 刺激を行ったが、今後さらに primary cell culture を用い健常者ならびに喘息患者の気道上皮細胞につき同様の実験を試みたい。今回の研究結果より展望した今後の方向性につき述べる。

1) dsRNA 刺激による培養気道上皮細胞のケモカイン産生、接着分子 (ICAM-1) 発現機序を解明する。2) 培養気道上皮細胞に dsRNA 刺激を行い新たな生理活性物質 (サイトカイン、ケモカインを含む) の産生ならびに接着分子 (ICAM-1) の発現を測定する。以上の研究結果より気道上皮細胞の気道炎症形成への関与ならびに病態への影響について考察する。

2) 気道上皮細胞の炎症形成への関与のさらなる詳細を検討するためケモカイン (Eotaxin など) や ICAM-1 の発現機構の解析を核内蛋白質との関連で検討する。現在までに Eotaxin の promoter 活性は TNF- α 刺激にて 2.5 倍、IL-4 刺激にて 1.5 倍さらにそのコンビネーションにて 3.6 倍誘導されることが判明しており、この結果は NF- κ B や STAT6 などの核内転写因子による作用と関連することが示唆されている。これらの関係につき発現ベクタ

ーを用いて実証しさらに変異ベクターにより核内転写因子とその DNA 結合部位を明らかとする。

近年のアレルギー疾患罹患率増加は著しく気管支喘息患者数も増加を辿っている。感染は喘息のみならず全ての疾患においてその病態を修飾し大きな影響を及ぼす。当科における喘息の発症および増悪因子に関するアンケート調査では感冒 (ウイルス性上気道炎) は発症時の誘因として 43.4% (第一位)、増悪因子として 64% (第一位) を占めその重要性は明らかである。しかしながら現時点ではウイルス感染に対し根治療法がないことも事実である。ゆえに気管支喘息病態に対するウイルス感染の影響を検討することは極めて重要でありその治療法を考える上でもその詳細な解明が必要と考えられる。今後もさらにこれらの観点より検討を重ねて行く必要がある。

参考文献

- 1) Matsukura S., Kokubu F., Noda H., Tokunaga H., Adachi M.; Expression of IL-6, IL-8 and regulated on activation, normal Tcell, expressed and secreted (RANTES) on human bronchial epithelial cells, NCH-H292, induced by Influenza virus A. J Allergy Clin Immunol 98:1080-1087 1996
- 2) Matsukura S., Kokubu F., Noda H., Watanabe H., Fukuchi K., Gomi K., Adachi M.; Expression of ICAM-1 on human bronchial epithelial cells

- after Influenza virus infection. *Allergy Int* 45:97-103 1996
- 3) Adachi M., Matsukura S., Tokunaga H., Kokubu F.; Expression of cytokines on human bronchial epithelial cells induced by Influenza virus A. *Int Arch Allergy Immunol* 113:307-311 1997
- 4) Kokubu F., Matsukura S., Kuga H., Kawaguchi M., Tomita T., Noda H., Tokunaga H., Imai T., Adachi M. Cytokine production by bronchial epithelial cells after influenza virus A infection The Proceedings of the 5th West Pasific Allergy Symposium pp227-236 1997
- 5) Matsukura S., Kokubu F., Adachi M. et al; Expression of RANTES by normal airway epithelial cells after Influenza virus A infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18:602-609 1998
- 6) 川口未央 國分二三男 足立満 他; IL-17 による培養気道上皮細胞の ICAM-1 の発現に対する影響 アレルギー48; 1184-1187 1999
- 7) Kawaguchi M., Kokubu F., Adachi M. et al; Influenza Virus A stimulates expression of eotaxin by bronchial epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 122; 44-49 2000
- インネットワークとウイルス感染 (シンポジウム) アレルギー 2002 51: 182
- 2) 松倉聡 國分二三男 足立満 他: ウイルス感染とケモカイン innate immunity との接点 (シンポジウム) アレルギー 2002 51: 828
- 3) 松倉聡 國分二三男 足立満 他: ケモカイン産生統御 発現調節 (シンポジウム) アレルギー 2002 51: 821

E. 学会発表

研究発表

- 1) 國分二三男 松倉聡 足立満: ケモカ

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効果に関する研究

小児の喘息（発作）における rhinovirus (RV) 感染の関与
 分担研究者 東京慈恵会医科大学小児科 勝沼 俊雄

研究要旨 今年度は、実際の喘息発作におけるライノウイルス (RV)、RS ウィルス (RSV) の関与につき検討した。当科に喘息発作で来院した児を対象より鼻汁を採取しウイルス同定を行った。その結果、幅広い年齢層における喘息発作に RV の関与が示唆された。年長児のみならず乳幼児喘息においても RSV 以上に病態に関与している可能性がある。

A. 研究目的：入院加療を要する喘息発作に関して行なった平成 13 年度の研究から、年少（1 歳以下）の児においては RS ウィルス (RSV) の関与が重要（特に冬季）であるが、年長児では rhinovirus (RV) 感染の重要性が示唆された。今年度の研究では、重症度や季節による変動を考慮し、実際の喘息（発作）における同ウイルスの関与につき検討する。

B. 研究方法：2002 年 10 月 16 日より、東京慈恵会医科大学小児科に喘息発作で来院した児を対象に、問診後、綿棒にて鼻汁を採取し RV の同定を RT-PCR 法にて行なった。可能な限り、他側の鼻腔からも RS ウィルス抗原測定用の鼻汁採取を行なった（RSV 抗原の検出には Becton-Dickinson 社製、Directigen RSV キットを用いた）。

なお本 RV 同定方法では、鼻かぜ症状を呈する成人ボランティアを対象として施行した前実験において、6 人中 4 人において陽性所見を示していた。

C. 結果：2002 年 11 月 20 日現在までの対象者は 19 人であった（平均 6.2 歳（2 歳未満 5、2 歳以上 6 歳未満 4、6 歳以上 10）、男 11、女 8）。咳漱のみが 2 人、小発作 5 人、中発作 5 人、大発作 7 人であった。その内 4 人において RV 陽性と考えられた（表中 5, 6, 15, 19）。

		年齢 (歳)		重症度	発作重症度	RV	RSV
1	KY	2	M	軽症持続	大	-	-
2	SN	1	M	軽症間欠	大	-	-
3	MT	4	M	軽症持続	大	-	-
4	ON	3	M	軽症間欠	大	-	-
5	LF	3	M	中等症持続	中	+	-
6	HS	22	M	中等症持続	咳のみ	+	ND
7	IR	1	F	初発	小	-	-
8	SY	11	F	6 年ぶり	大	-	ND
9	MY	4	F	軽症間欠	中	-	ND
10	HC	19	F	中等症持続	中	-	ND
11	SJ	0.5	M	軽症間欠	小	-	-
12	WK	7	F	軽症間欠	小	-	-
13	HA	12	F	軽症間欠	咳のみ	-	ND
14	MS	0.11	M	軽症間欠	小	-	-
15	NY	1	M	軽症間欠	大	+	-
16	OS	1	F	軽症間欠	中	-	-
17	KH	15	M	軽症間欠	小	-	-
18	SN	1	M	軽症間欠	大	-	-
19	SY	11	F	中等症持続	中	+	-

D. 考察：①10 月から 11 月にかけての調査では喘息発作（もしくは喘鳴）19 人中 4 人で RV 陽性と考えられた。②RV 陽性患者は、1 歳から 22 歳まで広い年齢層に渡っていた。③点滴治療・入院治療を要する中等症～重症発作も含まれていた。④経時的に経過を追えた患者での検討より RV の慢性感染は考えにくい。少なくとも 1 年間継続して研究を施行し、多角的検討を加えたい。

E. 結論：乳幼児をも含めた幅広い年齢層における喘息発作に RV の関与がある。乳幼児喘息においても RSV 以上に病態に関与している可能性がある。



5 6

15 19

ウイルス感染と気道過敏性に関する研究

分担研究者 海老澤 元宏 国立相模原病院臨床研究センター病態総合研究部長
研究協力者 杉崎 千鶴子 国立相模原病院臨床研究センター病態総合研究部
宿谷 明紀 国立相模原病院小児科
田知本 寛 国立相模原病院小児科
池松かおり 国立相模原病院小児科
杉原 桂 国立相模原病院小児科
杉井 京子 国立相模原病院小児科

研究要旨

平成 14 年 10 月 7 日から 11 月 12 日まで喘息の中発作で当院小児科に入院となった 71 名（男：50 名、女：21 名、平均年齢 3.9 ± 0.3 才）の患者を対象として、RS ウイルスに関しては迅速診断キット並びにペア血清によるウイルス抗体価、Rhino ウイルスに関しては鼻粘膜擦過スメア検体による RT-PCR 法により検討を加えた。病型はアトピー型が 83.1% (59/71) で、平均 IgE 値は 1207IU/ml であった。今回 RT-PCR 法を用いた検討で小児喘息発作患者の Rhino ウイルスの陽性率は 80% (57/71) にも上っていた。RS ウイルスと Rhino ウイルスの混合感染は 6 例中 2 例に認められ、両者を併せると発作入院患者の 86% (61/71) にウイルス感染が関与していた。昨年度の当科のデータで小児気管支喘息の発作入院患者は 9 月から 11 月の 3 ヶ月間に年間入院数の 44% 程度を示しておりそれらの大多数に Rhino ウイルス、一部に RS ウイルス感染の感染が重要な誘因となっていることが明らかになった。Rhino ウイルスは感冒の原因として知られているが、小児期の低年齢相における喘息発作の誘発因子としての重要性が明らかになった。

A. 研究目的

昨年度は秋の小児喘息の発作シーズンにどのウイルスが増悪因子として関与しているかを当科に喘息発作で入院した患者の咽頭ぬぐい液からウイルスの分離同定を行い、ウイルス分離例は 8% と少なかったが、小児気管支喘息の秋の発作シーズンに最も多く検出されたウイルスは RS ウイルス、ついで Rhino ウイルスであることが明らかになった。今年度は検討を RS ウイルス・Rhino ウイルスに絞り検出感度を高め、昨年と同様に小児喘息発作のピークシーズンにおける喘息中発作以上の入院患者を対象として喘息発作の誘因・悪化要因としてのウイルス感染を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

B. 研究方法

平成 14 年 10 月 7 日から 11 月 12 日まで喘息の中発作で当院小児科に入院となった 71 名（男：50 名、女：21 名、平均年齢 3.9 ± 0.3 才）の患者を対象として、RS ウイルスに関しては迅速診断キット並びにペア血清によるウイルス抗

体価、Rhino ウイルスに関しては鼻粘膜擦過スメア検体による RT-PCR 法により検討を加えた。また患者背景に関して外来・入院病歴より病型分類・検査データ・治療経過に関して調査した。RS ウイルスの迅速診断はベクトンディッキンソンの迅速診断キットにより鼻粘膜擦過スメア検体により入院時に行った。RT-PCR 法によるライノウイルスの検出は AGPC 法に基づいて入院時の鼻粘膜擦過スメア検体より RNA を抽出し、逆転写後 Rhino ウイルス特異的プライマーにて 40 サイクル増幅した後電気泳動にて PCR 産物の確認を行った。

C. 研究結果

対象患者数： 71 名（男児：50 名・女児：21 名）
年齢： 3.9 ± 0.3 才 （0.6-12.3 才）
病型分類： アトピー型 59 名（83.1%）
非アトピー型 12 名（16.9%）
IgE： 1207 ± 320 IU/ml （5~17600 IU/ml）

表 1 対象患者背景

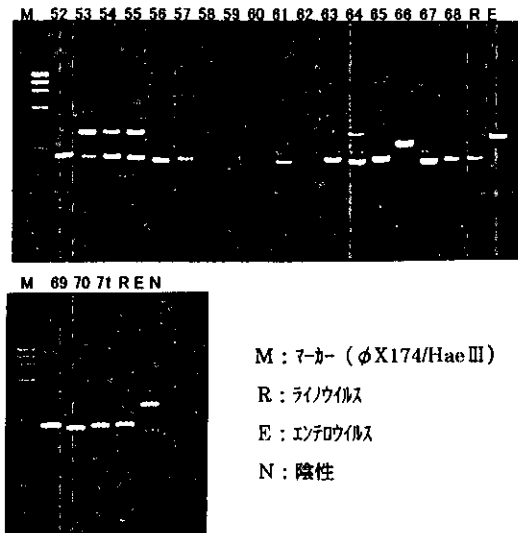
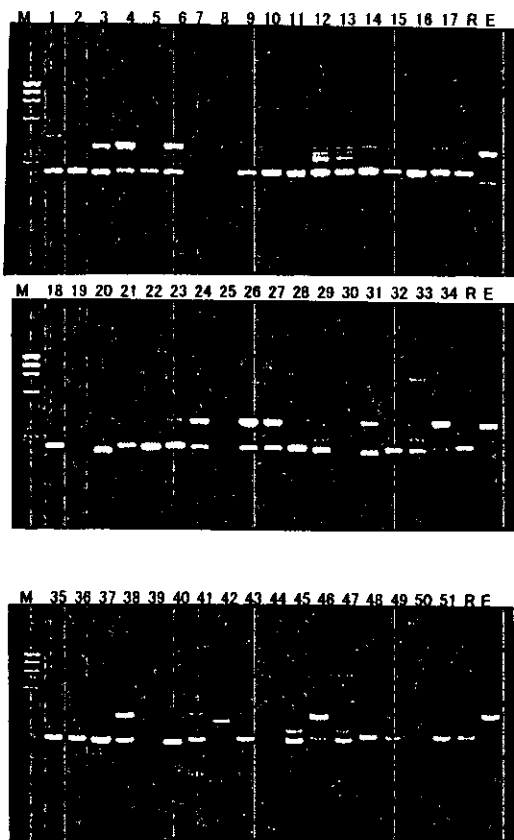
病型分類では 71 例中アトピー型は 59 例と 83.1% に上り、入院時に 37.5°C 以上の発熱を認

めた患者は 15 名 (21.1%) であった。入院時の白血球数は $12,000 \pm 490/\text{mm}^3$ (4270~21,130) で CRP は 1.08 ± 0.15 (0~5.5) mg/dl であった。喘息の治療内容はネオフィリンおよびベネトリンの吸入は 71 例全例に行っており、静注ステロイドは 28 例 (39.4%)、イソプロテレンール持続吸入療法は 13 例 (18.3%) に行われ、平均喘鳴消失日数は 3.0 ± 0.2 日であった。

有熱者 (37.5°C以上) :	15名	(21.1%)
CRP陽性者 (CRP \geq 0.5mg/dl) :	39名	(55.7%)
平均CRP値 :	1.08 ± 0.15 mg/dl	(0.00~5.50 mg/dl)
平均白血球数 :	$12000 \pm 490 /\text{mm}^3$	(4270~21130)
治療 : β_2 刺激薬吸入療法	71例	(100%)
ネオフィリン持続点滴療法	71例	(100%)
速効性ステロイド投与	28例	(39.4%)
イソプロテレンール持続吸入療法	13例	(18.3%)
治療後喘息消失平均日数 :	3.0 ± 0.2 日	(0~9日)

表2 喘息発作入院時データ

RS 迅速診断により陽性と診断されたのは 71 例中 1 例であったが、ペア血清では 6 名が陽性と診断された。図 1 に示すように RT-PCR 法による Rhino ウイルスの検討では 71 名中 57 名 (80%) が陽性であった。今回の Rhino ウイルスの RT-PCR 法によるウイルスの検出感度は $10^1 \sim 10^3$ 個である。



M : マーカー (ϕ X174/HaeIII)
R : ライノウイルス
E : エンテロウイルス
N : 陰性

図1 ライノウイルス RT-PCR (電気泳動)

D. 考察

昨年度のウイルス培養同定による検討では 50 例の中で RS ウイルス 4 例、Rhino ウイルス 3 例という結果であったが、今回 RT-PCR 法を用いた検討で小児喘息発作患者の Rhino ウイルスの陽性率は 80%にも上っていた。図 2 にまとめたように RS ウイルスと Rhino ウイルスの混合感染は 6 例中 2 例に認められ、両者を併せると発作入院患者の 86%(にウイルス感染が関与していた。昨年度の当科のデータで小児気管支喘息の発作入院患者は 9 月から 11 月の 3 ヶ月間に年間入院数の 44%程度を示しておりそれらの大多数に Rhino ウイルス、一部に RS ウイルス感染の感染が重要な誘因となっていることが明らかになった。

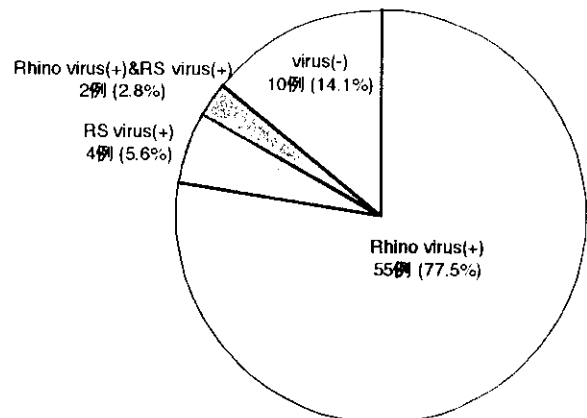


図2 : 喘息発作患者におけるウイルス感染合併状況

E. 結論

小児気管支喘息の発作入院患者は近年低年齢者が多く 9 月から 11 月の 3 ヶ月間に年間入院数の 40%以上を示すが、その 80%以上に Rhino ウ

ウイルスが関与していることが明らかになった。感冒のウイルスとして Rhino ウイルスは一般的だが小児気管支喘息児に特異的に喘息発作につながるメカニズムの解明が急務である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Hiroshi Tachimoto, Matsuo Kikuchi, Sherry A. Hudson, Carol A. Bickel, Robert G. Hamilton, Bruce S. Bochner : Eotaxin-2 Alters Eosinophil Integrin Function via Mitogen-Activated Protein Kinases, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002 ; 26 : 645-649
2. Hiroshi Tachimoto, Motohiro Ebisawa, Bruce S. Bochner : Cross-Talk between Integrins and Chemokines That Influences Eosinophil Adhesion and Migration, *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 ; 128 (suppl 1) : 18-20
3. Toshiharu Nakajima , Naoki Inagaki , Hiroyuki Tanaka, Akane Tanaka, Mamoru Yoshikawa , Mayumi Tamari , Koichi Hasegawa , Kenji Matsumoto , Hiroshi Tachimoto , Motohiro Ebisawa , Gozoh Tsujimoto, Hiroshi Matsuda, Hiroichi Nagai, Hirohisa Saito : Marked increase in CC chemokine gene expression in both human and mouse mast cell transcriptomes following Fcε receptor I cross-linking: an interspecies comparison., *Blood.* 2002 ; 100 (12) : 3861-3868
4. 海老澤元宏, 小松真紀, 池松かおり, 田知本寛, 宮崎恵理子, 秋山一男 : 特集 1 アレルギー性疾患の寛解 気管支喘息 c.小児, *アレルギー・免疫.* 2002 ; 9(5) : 28-31
5. 小松真紀, 池松かおり, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 乳幼児期に気管支喘息重積発作を経験した児の予後に関する検討, *アレルギー*, 日本アレルギー学会, 2002 ; 51(7) : 571-576

2. 学会発表

1. Motohiro Ebisawa , Hiroshi Tachimoto ,

Minoru Tashiro, Eriko Miyazaki, Kazuo Akiyama, Yoji Iikura : Differences in natural course of airway hyperresponsiveness (AHR) between females and males during adolescence, *American academy of allergy, asthma and immunology 58th annual meeting.* New York. 2002.3

2. 田知本寛, 小松真紀, 池松かおり, 海老澤元宏 : ブランルカスト水和物とクロモグリク酸ナトリウムの運動誘発性喘息への効果, 第 14 回日本アレルギー大会春期臨床大会, 千葉市, 2002.3
3. 小松真紀, 池松かおり, 田知本寛, 海老澤元宏 : 小児アレルギー疾患の悪化要因としての副鼻腔炎, 第 14 回日本アレルギー大会春期臨床大会, 千葉市, 2002.3
4. 井口光正, 勝又元, 熱田純, 藤澤隆夫, 田知本寛, 海老澤元宏 : 成育治療からみた喘息データベースの作成, 第 14 回日本アレルギー大会春期臨床大会, 千葉市, 2002.3
5. 海老澤元宏, 田知本寛, 小松真紀, 池松かおり, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 飯倉洋治 : 秋の小児気管支喘息発作シーズンに関与するウイルスの検討, 第 52 回日本アレルギー学会総会, 横浜市, 2002.11
6. 田知本寛, 杉崎千鶴子, 谷口正実, 秋山一男, 井口光正, 海老澤元宏 : 小児気管支喘息患者の成人移行のリスクファクター, 第 52 回日本アレルギー学会総会, 横浜市, 2002.11

7.

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究補助金 (免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業)
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効果に関する研究
ウイルス疾患の月別流行の経年的推移
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・センター長

研究要旨 分担者の研究は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、研究班員に提供することによって本研究の進展に資することを目的としている。今年度は先年度に引き続き、ウイルス感染症として小児慢性呼吸器疾患に対してインパクトの強いインフルエンザを対象疾患とし、2001/2002 シーズンの流行状況について解析した。また本研究班員に対して、診療・研究に迅速に役立てるため、昨シーズン (2001/2002) よりインフルエンザ流行状況に関する最新情報を分担研究者・岡部より電子メールにて提供することとした。ML 作成により、研究班内でのインフルエンザ流行状況の把握は容易に、また速やかになった。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、本研究班の他グループ調査と照らし合わせて行く必要がある。

なお本研究報告には含まれていないが、2002/2003 の流行季節においても、同様の研究および作業を行い本研究班に属する研究者に対してにその情報を迅速に提供した。

研究協力者：谷口清州：国立感染症研究所感染症情報センター第一室室長、
山下和予：国立感染症研究所感染症情報センター第二室主任研究官、
多屋馨子：国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長、
一戸貞人：千葉県衛生研究所感染症情報室室長

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 などによる資料を利用した。班員への情報提供は、メーリングリスト (ML) を作成し行った。提供する情報内容は、原則として感染症情報センターが公表する成績とし、公表前に情報提供をすることは行わないとした。その他のインフルエンザに関する情報について、適宜必要と思われるものについて情報提供を行った。

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。今年度は先年度に引き続き、ウイルス感染症として小児慢性呼吸器疾患に対してインパクトの強いインフルエンザを対象疾患とし、2001/2002 シーズンの流行状況について解析した。また本研究班員に対して、診療・研究に迅速に役立てるため、昨シーズン (2001/2002) よりインフルエンザ流行状況に関する最新情報を分担研究者・岡部より電子メールにて提供することとした。

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：

(倫理面への配慮)

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1) 患者発生状況 2001/2002 シーズンのインフルエンザ流行は、2002 年第 2 週 (1 月 7-13 日) に定点当たり 1.0 を越え (週毎に報告されるインフルエンザ患者数を分子、報告定点数を分母として算出した、

1 定点あたりの患者数)、その後急激に増加した。そして第8週(2月18-24日)に定点当たり19.5をピークとして、減少に転じ、第15週(4月8-14日)には定点当たり1.0を切り、流行としてはほぼ終息した。ピークの定点当たり報告数としては、1993/94シーズン、昨2000/01シーズンに続き、過去10年間では3番目に小さい流行であり、第1週から14週までの累積報告数は、633,483例であった。

全国の小中学校におけるインフルエンザ様疾患集団発生時の患者および欠席児童生徒数について、文部省によって集計される調査がある。それによれば平成13年10月28日から14年4月6日までのインフルエンザによるとした累積欠席者数は163,820人、累積患者数は339,424人で、昨シーズンの3倍弱となっていた。

2) ウイルス分離状況 分離ウイルスは、A/ソ連(H1N1)とA/香港(H3N2)がほぼ同時に立ち上がり、その後Bが若干遅れて立ち上がるというパターンをとり、A型がほぼ消失した後も、B型が残る地域がみられた。全体で見ればA/H1N1が優位で、次いでA/H3N2、さらに少ない割合でB型と3種類のインフルエンザウイルスが混合して流行したことになる。分離ウイルスの抗原性は、A/ソ連(H1N1)とA/香港(H3N2)については、2000-2001年シーズン用のワクチン株との類似株がほとんどであった。すなわちA/ソ連(H1N1)はA/ニューカレドニアに一致し、A/香港(H3N2)はA/パナマに一致した。一方B型はワクチン株が山形系統であるヨハネスブルグであったのに対し、分離されたウイルスはVictoria系統のものが多かった。

なお2001/2002シーズンには、イギリス、イスラエル、エジプトなどで新しいサブタイプのA/H1N2型ウイルスが分離されたとの報告があるが、我が国においても横浜市で2株分離されたことが明らかとなっている。

3) 血清抗体保有状況 近年3年間の抗体保有率を比較すると、A型に関しては昨年度と大きな変化はなく、高齢層になるに従って抗体保有率は著しく低下する。一方B型はYamagata, Victoria両系統株ともに保有率の低さが立っている。

D. 考察

2001-02シーズンのインフルエンザは、1993/94シーズン、2000/01シーズンに続き、過去10年間では3番目に小さい流行であった。分離ウイルスはA香港、Aソ連、B型の混合流行であり、B型については従来のYamanashi系統からVictoria系統に変異が見られていた。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、本研究班の他グループ調査と照らし合わせて行く必要がある。

ML作成により、研究班内でのインフルエンザ流行状況の把握は容易に、また速やかになった。

E. 結論

気管支喘息発症との関係に関しては今回の調査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他のウイルス感染症についても調査研究が必要である。この点は平成13年度に分担研究者・岡部グループ研究協力であった千葉県衛研一戸が分担研究者として岡部と共同研究を行うこととし、また同じく研究協力者出会った国立感染症研究所感染症情報センター多屋が独立した分担研究者となり、発展することになった。

200/2003シーズンの状況についても、研究班メンバーにはMLを用いて逐次報告したが、そのまとめについては現在作業中である。

F. 健康危険情報

直接の健康危険情報はないが、インフルエンザ発生状況について知ることによって、喘息等の発症対策、患者状況の把握、重症化の減少荷役立たせる情報の一つとなる。

G. 研究発表

- 1) 多屋馨子：インフルエンザワクチン接種率、病原微生物検出情報 23(12), 5-7, 2002
- 2) 多屋馨子：特集 冬から春の感染症マネージメント インフルエンザ：流行予測. 小児科臨床. 55(12), 2189-2199, 2002

- 3) 多屋馨子：インフルエンザウイルスのワクチンをめぐって最近の接種率の動向と供給体制. 内科 90(5):883-888, 2002
- 4) 監修 岡部信彦、多屋馨子：予防接種に関するQ&A集. 社団法人細菌製剤協会 1-81, 2002
- 5) 岡部信彦：日本の感染症サーベイランス 小児科学 第2版 P.689-693 監修・白木和夫、前川喜平 医学書院 2002. 6.
- 6) 岡部信彦：わが国における感染症サーベイランスシステム-感染症情報の収集と還元- 編・柳 雄介、植田浩司、高月 清、西村泰治 感染症研究の新戦略-阿蘇シンポジウム2001- 南山堂 2002. 7.
- 7) 岡部信彦：特集・内科100年のあゆみ(感染症) インフルエンザ 日本内科学雑誌 91(10):2845-2849, 2002
- 8) 岡部信彦：インフルエンザ脳炎・脳症 岡部信彦 病原微生物検出情報 23(12):310-311, 2002.
- 9) 岡部信彦：特集・最新のインフルエンザ診療 今冬の流行予測 内科 90(11):900-903, 2002
- 10) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, Okabe N, and the Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clinical Infectious Diseases 2002; 35, 512-517, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)
分担研究報告書

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—第2報—

分担研究者 田島 剛 博慈会記念総合病院 副院長
共同研究者 近藤 康夫、中山 栄一、井内 史恵、舟木 尚美 (博慈会記念総合病院小児科)

研究要旨

気管支喘息の発症、増悪にはウイルスをはじめとする感染性因子が重要な因子であると疑われているが、この点を明らかにするため気管支喘息及び肺炎 気管支炎で入院した小児の感染性因子の関与を詳細に検討した。この結果1年間で71名の気管支喘息入院患者について感染性因子の検討を行うことができた。有意な抗体上昇はRSウイルス15例(15/71:21.1%)、パラインフルエンザ3型6例(6/71:8.5%)、アデノウイルス5例(5/71:7.0%)、インフルエンザ1例(1/71:1.4%)で認められ、RSウイルスの重要性が示された。しかし、今回の検討では入院患者の最も多い9月、10月のピーク時に今回調べたアデノウイルス、パラインフルエンザ1, 2, 3, RSウイルス、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアなどの抗体上昇やPCRによる遺伝子を検出した症例は検査した25例中3例(3/25:12.0%)のみであり(アデノウイルス2例、パラインフルエンザ3型1例)、他の時期(24/46:52.2%)に比較して検出率が低かった。この理由としては、気候など感染症以外の要因がこの時期の喘息発症に関与しているか、もしくは今回測定している以外の感染性因子の関与が考えられるため引き続き検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

喘息患者のQOL向上のため、喘息発作の誘因や増悪因子を明らかにすることを目的とする。この誘因や増悪因子は多岐にわたることが知られているが、中でも重要な因子のひとつと考えられているウイルス感染症を中心とした感染性因子を臨床の患者中心に検討する。

B. 方法

平成13年10月から平成14年9月までの1年間に、博慈会記念総合病院小児科に入院した喘息患者170名と肺炎、気管支肺炎患者263名を対象とした。可能な症例でアデノウイルス、パラインフルエンザ1, 2, 3, RSウイルス、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアに対する抗体検査を行い、一部PCRによる検索も行った。

C. 結果

検討期間中に入院した喘息患者は170名であった。そのうちペアで抗体検査を行うことができたのは71名(41.8%)であった。有意な抗体上昇はRSウイルス15例(15/71:21.1%)、パラインフルエンザ3型6例(6/71:8.5%)、

アデノウイルス5例(5/71:7.0%)、インフルエンザ1例(1/71:1.4%)で認められた。検討期間中に入院した肺炎患者は263名であった。そのうちペアで抗体検査を行うことができたのは153名(58.2%)であった。有意な抗体上昇はRSウイルス26例(26/153:17.0%)、肺炎マイコプラズマ21例(21/153:13.7%)、パラインフルエンザ3型10例(10/153:6.5%)、アデノウイルス9例(9/153:5.9%)、パラインフルエンザ1型、インフルエンザ各々2例(2/153:1.3%)で認められた。肺炎クラミジアについては有意な抗体上昇は認められなかったが、抗体を測定した喘息患者87例中抗体陽性者は15例(15/87:17.2%)であり、抗体を測定した下気道炎患者106例中11例(11/106:10.4%)であった。

D. 考察

月別に見た喘息による入院患者数は、昨年度の本研究で調べた時間外受診した喘息患者の3年間の傾向と同様に、9月10月にピークを、また5月頃にもう一つの小さな山のある2峰性を示した。しかし9月10月のピーク時