

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が上昇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い。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。今回調べられたウイルス感染症では RS ウイルスに対する抗体上昇を認めた患者が 15 例 (15/71:21.1%) と最も多かった。また認められた暦月も 11 月、12 月、1 月、2 月、3 月、4 月、6 月と多くの月に分布していた。これは昨年から今年にかけての一時的な傾向かもしれないが、検討を重ねる必要がある。ついでパラインフルエンザ 3 型およびアデノウイルスに対する抗体上昇を認めた症例が 7~8%あった。インフルエンザによって重症化する喘息の症例がいることはよく知られているが頻度としては多くないと考えられた。肺炎クラミジアは多くの研究者が喘息との関連を指摘している。今回の検討でも喘息の入院患者の肺炎クラミジア抗体保有率は下気道炎による入院患者の抗体保有率に比べて高かった。肺炎マイコプラズマについても喘息との関連を示唆する論文を散見するが、今回の検討では喘息発作で入院した患児で肺炎マイコプラズマの抗体上昇を認めた症例はなく、高い関連性はないと考えられた。

#### E. 結論

喘息発作の増悪因子の一つとして RS ウイルス感染症は大変重要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 田島 剛, 近藤康夫, 中山栄一, 井内史恵.  
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. :平成13年度 厚生科学研究費補助金 免疫アレルギー等研究事業報告書 第3分冊 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), 2002, 250 - 251

2. 中山栄一, 井内史恵, 近藤康夫, 田島 剛.  
乳幼児期, 幼児期早期の下気道感染の喘息様疾患発症に及ぼす影響:第49回日本小児保健学会, (神戸) 2002年10月
3. 中山栄一, 田島 剛, 近藤康夫, 井内史恵, 大成 滋, 齋藤洪太, 砂押克彦, 生方公子, 柳川幸重. 溶連菌咽頭炎における各種経口抗菌薬の検討. :第51回日本感染症学会東日本地方会総会, (仙台) 2002年10月

#### H. 知的財産権の出願 登録状況

なし

## 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

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、マウス気管支喘息モデルを用いて、インフルエンザウイルスによる喘息様病態への影響に関し基礎的検討を行った。また、インフルエンザウイルスの気道局所における感作成立への影響に関しても併せて検討した。その結果、全身的に Th2 反応が確立した段階では、その後の抗原曝露による喘息様症状の発現あるいはその増悪にインフルエンザウイルスの関与は少ないことが推察された。また、気道局所における感作成立に関しても、インフルエンザウイルスの関与は少ないことが推察された。以上の成績より、少なくとも本研究で検討した実験系においては、インフルエンザウイルスの喘息病態悪化因子としての関与は少ないように思われた。

### 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、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イルスやインフルエンザウイルスなどの感染による喘息の発症あるいは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。そこで本研究では、マウス気管支喘息モデルを用いて、インフルエンザウイルスによる喘息様病態への影響に関し基礎的検討を行った。

### B. 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。各抗原曝露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浄(BAL)を行った。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。インフルエンザウイルスは、初回抗原曝露前日に $8 \times 10^3$  PFU/mlあるいは $8 \times 10^4$  PFU/mlを点鼻投与した(25 $\mu$ l/head)。対照群には、PBSを点鼻した。

なお、本実験における実験動物の取り扱いならびに実験方法に関しては、本学バイオセーフティー委員会の承認を受け、その規約を遵守した。

### C. 結果

1回目の抗原曝露後では、アセチルコリンに対する気道過敏性および気道内好酸球増多はほとんど認められなかったが、2回目および3回目の抗原曝露後では、対照のsaline吸入群に比し、気道過敏性ならびに好酸球増多が観察された。また、血清中の抗原特異的IgE/IgG1値は、それぞれ2回の免疫により上昇が見られ、抗原反復曝露によりさらに上昇が認められた。一方、BAL液中Th2サイ

トカインである IL-13 は、saline 吸入群に比し、2 回目の抗原暴露後から有意な上昇が認められた。これに対し、Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$ 量は、saline 吸入群に比し、3 回目の抗原暴露後に有意な低下が認められた。

上述の反応に対し、インフルエンザウィルスの点鼻投与は、アセチルコリンに対する気道過敏性、気道炎症、血清中免疫グロブリン量ならびに BAL 液中 Th1/Th2 バランスのいずれに対しても顕著な影響を及ぼさなかった。

#### D. 考察

これまでの検討により、本モデルでは、抗原の反復暴露により気道炎症、BAL 液中 Th2 サイトカイン産生ならびに気道過敏性がその暴露回数に依存して亢進することを見出している。そこで、喘息様症状の発現が認められない初回抗原暴露前にインフルエンザウィルスをマウスに感染させ、症状発現の時間的経過およびその程度に及ぼす影響を検討した。その結果、症状のほとんど認められない初回抗原暴露後あるいは既に症状の認められる 3 回目の抗原暴露後のいずれにおいても、対照の PBS 点鼻群と有意な差は認められなかった。また、この際、対照の saline 吸入群へのインフルエンザウィルスの点鼻は、いずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。従って、あらかじめ全身的に Th2 反応が確立した段階では、その後の抗原暴露による喘息様症状の発現あるいはその増悪にインフルエンザウィルスの関与は少ないことが推察された。

一方、山本らは同様のインフルエンザウイ

ルスを、卵白アルブミンおよびアラムによる吸入感作前に点鼻すると、対照の PBS 点鼻群に比し抗原特異的 IgE 値の上昇ならびに症状の発現および増悪が認められることを報告している。このことは、局所感作の際、すなわち気道における抗原提示および Th2 反応の開始にインフルエンザウィルスが関与している可能性を示唆している。従って、本研究で得られた成績との解離は、恐らく局所感作の前にインフルエンザウィルス感染が先行するか否かによるものと思われる。

ウィルス感染による喘息様症状に及ぼす影響に関しては、上述のような発症に対し促進的関与するという報告以外に、ウィルス感染による喘息症状の急性増悪が知られている。この点に関しては、本研究におけるウィルス投与タイミングでは不明である。従って、今後、2 回目あるいは 3 回目の抗原暴露後にウィルスのみを点鼻投与し、急性増悪が認められるか否かを検討する必要があるものと思われる。

#### E. 結論

本研究では、全身感作および抗原頻回暴露によるマウス喘息モデルを用いて、インフルエンザウィルス感染の喘息様病態形成および症状発現への影響を検討した。その結果、全身的に Th2 反応が確立した段階では、その後の抗原暴露による喘息様症状の発現あるいはその増悪にインフルエンザウィルスの関与は少ないことが推察された。

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

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

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、飯倉元保、吉澤篤人、放生雅章（同呼吸器科）

研究要旨

ウイルス感染によって誘発される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。また、喘息における気道炎症は中枢だけでなく末梢気道にも存在することが指摘されている。今回の研究では、ウイルス感染を誘因とした喘息発作で入院した患者を対象に、喘息症状と呼吸機能の推移、相関について、とくにピークフローでは評価できない末梢気道の機能に焦点をあてて解析した。過去3年間に、気道感染による喘息発作のために入院した患者81名のうち、約3割の患者で喀痰培養で細菌が検出された。入院後、ピークフローがパーソナルベスト値まで回復するのに要した日数については、細菌感染ありと考えられる抗菌薬使用群では非使用群に比べて有意に長く、このことは細菌感染により喘息発作が遷延したことを示唆している。ウイルス感染が誘因となり喘息発作にて入院した細菌感染を合併していない患者のうち、末梢気道についての経時的評価ができたのは1年間で11例であった。全身性ステロイドの投与により症状および呼吸機能は改善したが、自覚症状の改善に比べて中枢、末梢ともに呼吸機能の改善は遅れることが多く、自覚症状と呼吸機能との乖離がみられた。また、ピークフローが80%以上に回復しても、 $\% \dot{V}_{25}$  低値あるいは  $\dot{V}_{50} / \dot{V}_{25}$  上昇の遷延することが多くの患者でみられた。このことは増悪した喘息の回復過程において、末梢気道閉塞が存続することを示唆している。一方、中枢と末梢気道閉塞に乖離のみられない例もあり、若年者、発症年齢が低い、軽症間欠型でそのような傾向がみられた。末梢気道閉塞の存続と末梢気道のリモデリングとの関連については今後の検討が必要である。

A. 研究目的

成人喘息の増悪因子として最も頻度の高いものは気道ウイルス感染である。ウイルス感染によって誘発される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。ピークフローは、呼吸機能の推移を客観的に知る簡便な方法として使用されているが、末梢気道の状態は反映していない。近年、喘息における末梢気道病変の存在と気道リモデリングにおけるその重要性が指摘されている。したがって、気道ウイルス感染が中枢気道だけでなく、末梢気道に及ぼす影響について検討することは意義のあることと思われる。一方、ウイルス感染とは対照的に、細菌感染と喘息増悪との関連性については否定的な意見が多い。しかし、ウイルス感染は細菌感染の引き金になることも多く、実際の臨床の場では、細菌感染の合併により喘息発作の遷延することも稀ならず経験する。今回の研

究では、喘息発作により入院した患者を対象に、まず発作の誘因について検討し、感染により惹起された場合はウイルス感染だけでなく細菌感染の喘息増悪における意義についても検討した。そして、感冒を誘因とした喘息発作で入院した患者を対象に、喘息症状と呼吸機能の推移、およびその相関について、とくに末梢気道の機能に焦点をあてて解析した。

B. 研究方法

当センター呼吸器科に喘息発作により入院した過去3年間の喘息患者を対象に、発作の誘因、喘息の病型、重症度、喘息罹病期間、吸入ステロイドの使用、喫煙歴、呼吸器合併症、さらに呼吸機能、喀痰培養、血清学的検査、入院後の治療と経過などについて検討した。そして、対象患者を細菌培養の陽性群と陰性群、あるいは抗菌薬の使用群と非使用群に分け、喘息発作の重症度や遷延性との関連性について検討した。ウイルス感染による喘息発作のために入院

した患者のなかで、もともと呼吸機能の低下していない、中枢気道閉塞のない患者を対象に選び、入院後の呼吸機能（FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%、%PEF、%V̇<sub>50</sub>、%V̇<sub>25</sub>、V̇<sub>50</sub>/V̇<sub>25</sub>）の推移を観察し、自覚症状との相関について検討した。また、中枢気道の開存状態を示す%PEFと末梢気道の開存状態を示す%V̇<sub>25</sub>を経時的に比較した。

（倫理面への配慮）

喘息発作で入院した患者を対象にスパイロメトリーを3~4回繰り返したが、通常の治療を行っており倫理上の問題はないと思われる。

### C. 研究結果

過去3年間に喘息発作により当科に入院した患者117名のうち、気道感染により発作が誘発されたと考えられたのは102名（87%）と高率であった。喀痰培養を施行した81名のうち約3割の患者で細菌が検出された。入院後、ピークフローがパーソナルベスト値まで回復するのに要した日数については、細菌感染ありと考えられる抗菌薬使用群では非使用群に比べて有意に長く、このことは細菌感染により喘息発作が遷延したことを示唆している。感冒が誘因となり喘息発作にて入院した患者のうち、末梢気道についての経時的評価ができたのは1年間で11例（男性9例、女性2例）であった。年齢は平均45歳（19~90歳）、喫煙歴では喫煙者6例、既喫煙者3例、非喫煙者2例であった。病期はステップ1が7例、ステップ2が3例、ステップ3が1例であった。これらの患者はいずれも細菌感染の合併は否定的であった。全身性ステロイドの投与により喘息症状は5.0±2.1日で消失した。これに対してピークフローの正常化するまでの日数は13.1±3.3日であり、両者に相関はみられず、自覚症状と呼吸機能との乖離がみられた。また、ピークフローが80%以上に回復しても、%V̇<sub>25</sub>低値あるいはV̇<sub>50</sub>/V̇<sub>25</sub>上昇の遷延することが多くの患者でみられた。退院時の呼吸機能検査では、平均のFEV<sub>1</sub>は予測標準値の99.2%、PEFは102.9%にまで回復したが、V̇<sub>25</sub>は予測標準値の70.5%までの回復にすぎなかった。このことは増悪した喘息の回復過程において、中枢部の気道閉塞に比べて末梢気道の閉塞の

回復は遅れる、あるいは末梢気道閉塞が存続することを示唆している。一方、中枢と末梢気道閉塞に乖離を認めず、正常値にまで回復した例もあり、若年者、発症年齢が低い、軽症間欠型でそのような傾向がみられた。

### D. 考察

ウイルス感染を契機に喘息が増悪する際には、中枢気道だけでなく末梢気道の閉塞もみられ、しかも回復時には末梢気道閉塞の遷延する例が多くみられた。この末梢気道閉塞は、ウイルス感染の以前より存在していた可能性もあり、長年の喘息罹患による末梢気道のリモデリングや喫煙、加齢などもその要因として検討すべきと思われる。そして、ウイルス感染と気道リモデリングの関連についても今後検討すべきであろう。また、ウイルス感染による喘息の増悪には細菌感染の関与も考慮する必要がある、そのような場合は喘息の遷延化の要因となると考えられる。

### E. 結論

喘息患者では、ウイルス感染によって惹起される喘息症状と呼吸機能の乖離がみられ、気道閉塞の程度を過小評価していることが示唆された。ウイルス感染による喘息発作の回復時には中枢気道閉塞が改善したにもかかわらず末梢気道閉塞の存続する例が多くみられた。この要因としては、ウイルス感染による喘息発作以外にも、末梢気道のリモデリング、喫煙、加齢なども考慮すべきと思われる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

小林信之、飯倉元保：肺炎を合併した気管支喘息。アレルギー科 13：329-335、2002

#### 2. 学会発表

飯倉元保、小林信之、吉澤篤人、放生雅章、工藤宏一郎：成人喘息発作における症状と呼吸機能の相関。第43回日本呼吸器学会総会。2003.3.13. 福岡

### 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

1. 入院を要する気管支喘息発作の誘因として、pure viral infectionと思われる急性上気道炎（普通感冒）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。肺炎も含めた気道感染症全体では57%に達しており、気道感染の予防が喘息発作入院の減少をもたらす可能性が考えられた。
2. 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見られず、喘息症状を悪化させる原因として、インフルエンザ・ウイルス感染は他の感冒ウイルス感染と特に違いが無いと考えられた。

### 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。

2002年度は①本年度、喘息で入院した患者を対象に、喘息発作がウイルス感染（感冒）によって誘発された頻度、②インフルエンザ流行期におけるインフルエンザ・ウイルス検出と喘息発作の頻度について検討した。

（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

①本年度、喘息で当科入院した患者107名の発作誘因を検討したところ、ウイルス感染が発作誘因と考えられる例は、急性上気道炎が23名（21.5%）、下気道症状合併例が22例（20.6%）で、計42%に達した。これに肺炎（胸部X線異常陰影を認める例）の16例（15.0%）を加えると、喘息発作入院の57.0%に気道感染が関与しているという結果が得られた。

②今シーズン（2002年12月～2003年3月）、イ

ンフルエンザを疑わせる急激な発熱と気道感染症状を訴えて当科外来を受診した気管支喘息患者のうち72名でインフルエンザ抗原をチェックした。インフルエンザ抗原陽性であった24名(A: 21名 B: 1名 A+B: 2名、平均体温  $38.4 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ )のうち、11名(45.8%)に喘息症状の増悪が認められ、うち1名は入院を要する重篤発作であった。一方、インフルエンザ抗原が陰性であった48名(平均体温  $38.3 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ )では喘息症状の増悪は23名(47.9%)に見られ、入院を要する重篤発作は1名であった。

#### D. 考察

① 入院を要する気管支喘息発作の誘因として、pure viral infectionと思われる急性上気道炎(普通感冒)が約20%を占め、気道感染症全体では57%に達していた。肺炎もウイルス感染がトリガーとなったり、ウイルス・細菌混合感染のケースもあることから、ウイルス感染は喘息症状を増悪させ、入院を要する発作の最も重要な誘因になっていると考えられる。

② 喘息症状を悪化させる原因として、インフルエンザ・ウイルス感染は他の感冒ウイルス感染と特に違いは無いと考えられる。

#### E. 結論

① ウイルス感染をはじめとする気道感染症は、入院を要する喘息発作の最大の誘因となってい

る。気道感染症の予防、或いは適切な初期治療により、気管支喘息発作による入院を大幅に減少できる可能性がある。

② 少人数での調査ではあるが、インフルエンザ罹患が喘息発作、特に重篤発作を誘発しやすいことを示唆するエビデンスは得られなかった。

#### 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15回日本アレルギー学会春季臨床大会  
2003年5月14日(横浜)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

予定を含めて無し。

## 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

分担研究者 小田島安平 昭和大学小児科助教授  
研究協力者 斉藤多賀子 町田市立市民病院小児科医員

### 研究要旨

RSウイルス (Respiratory Syncytial Virus) (以下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。しかし、RSVが年長児の気管支喘息発症にどの程度の役割を演じているか定かでない。このため、4歳以上の気管支喘息発作発症時にRSVがどの程度関与しているかを検索する目的で検討を行った。平成11年10月から平成13年5月に昭和大学病院小児科に喘鳴、呼吸困難を主訴に入院し、RSVを検索した児を対象とした。全例で335例あったが、そのうち4歳以上の症例が42例あり、そのうちRSV抗原陽性例が14例あった。今回はこの14例を対象とし臨床的検討を行った。その結果1)年長児においてもRSV感染によるが気管支喘息の発症となることがある(初回喘鳴5例/14例)。2)RSV感染による気管支喘息では、あらかじめアレルギー素因をもっている場合が多い(ダニ特異IgE陽性11例/12例)。3)発熱を伴わない場合が多い(発熱あり8例/発熱なし7例)。RSV感染が初回喘鳴発作であった5例を検討すると、平均年齢は5.02歳で、年長児RSV感染がまれでないことがはっきりした。また、3例中2例は発症時すでにダニ特異IgE陽性で、5例中経過のはっきりしている3例の中で2例はその後気管支喘息として継続治療されており、RSVが年長児の気管支喘息発症に大きな役割を演じている可能性が示唆された。

### A. 研究目的

本年の研究の主題は年長児の気管支喘息の発症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。しかし、RSVが年長児の気管支喘息発症にどの程度の役割を演じているか定かでない。このため、4歳以上の気管支喘息の発症時にRSVが関与しているかを検索する目的で以下の検討を行った。

### 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。RS抗原はベクトンディッキンソン社製迅速診断キットを使用した。実際には平成11年10月から平成13年5月に昭和大学病院小児科に喘鳴、呼吸困難を主訴に入院し、RSVを検索した児を対象とした。全例で335例あったが、そのうち4歳以上の症例が42例あり、そのうちRSV抗原陽性例が14例あった。今回はこの14例を対象とし、RSV陰性の28例。また、インフルエンザウイルス抗原陽性例は12例、同時に行った吸引痰培養で有意の細菌が検出された症例は28例である。これらの臨床的な比較検討を行った。

### C. 研究結果

年長児(4歳以上)のRSV感染に伴う気管支喘息発作または喘鳴を伴呼吸困難症例の症例が14例あった。その臨床的特徴を列記すると1)年長児のRSV感染に伴う気管支喘息発作も決して希ではない。2)RSV感染によるが気管支喘息の発症となることがある(初回喘鳴5例/14例)。3)RSV感染によ



る気管支喘息発作例では、あらかじめアレルギー素因をもっている場合が多い(ダニ特異 IgE 陽性 11 例/12 例)。4)発熱を伴わない場合が多い(37.5°C以上の発熱あり 8 例/発熱なし 7 例)。5)細菌感染を伴うことが多い(細菌感染合併あり 12 例/14 例)が、インフルエンザウイルス感染例は全例細菌感染合併であること(12 例/12 例)と比較するとその頻度は少ない。6)他の原因の発作に比べ特に重症ではない(酸素投与を必要としたもの 2 例/14 例)。となる。

このため、特に RSV 感染が初回喘鳴発作であった 14 例中の 5 例を検討すると、平均年齢は 5.02 歳で、年長児の RSV 感染による喘息発症が決してまれでないことがはっきりした。また、3 例中 2 例は発症時すでにダニ特異 IgE が陽性で、5 例中経過のはっきりしている 3 例中の中で 2 例はその後、気管支喘息として、継続治療されており、RSV が年長児の気管支喘息発症に大きな感染が役割を演じている可能性が示唆された。

#### D. 考案

RSV 感染が年少児だけでなく年長児でも気管支喘息の発症や発作の誘因として臨床重要位置を占めることが明白となった。今後、現在開発が止まっている RSV のワクチン、また、RSV 特異ガンマグロブリン(パリビズマブ、商品名シナジス)のよう

な薬剤で RSV の感染を予防すると気管支喘息の発症予防にもなりうることが示唆され、今後このような薬剤で気管支喘息の発症予防効果を検討する事が期待される。

#### E. 結論

RSV が年長児の気管支喘息の発症に関して臨床的に検討した。その結果 RSV は年長児の気管支喘息発症の因子として重要であることが判明した。

#### F. 健康棄権情報

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.知的財産権・登録状況

なし

# 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

分担研究者： 一戸真人 千葉県衛生研究所疫学調査研究室・室長

## 研究要旨：

乳幼児の喘息急性増悪（喘息発作）時における気道ウイルスの検出頻度とその年齢的、季節的特徴を検討することを研究の目的にした。このために、RT-PCR法を用いた臨床診断法を確立し、乳幼児の喘息発作時における気道ウイルスの検出を試みた。今年度は、文献と臨床検体での検討からライノウイルス、RSウイルス、肺炎クラミジアを標的とし、三つ子で4歳の喘息児を対象に1年間フォローし、受診時に採取した41検体について喘息発作の有無とこれらの気道ウイルス検出頻度について検討した。RSウイルスは冬に、ライノウイルスは春と秋に検出され、これらの検出頻度は発作時には82%で、気道症状があるが発作のない時の58%、症状のない時の27%と比べて高かった。また、同時期に3人から同じウイルスが検出され、3人の中でIgEの高いものが発作を呈する傾向を示した。これらよりライノウイルスとRSウイルスは幼児期においては反復して喘息発作の主要な誘因となることが示めされた。この結果をふまえ、次年度は、昭和大学付属病院小児科の時間外外来を喘鳴を主訴として受診した乳幼児からの気道ウイルスの検出と疫学的状況の解析を試みる予定である。

(表) 症状の有無と検出頻度

	RSウイルス	ライノウイルス	肺炎クラミジア	検出されず	合計
気道症状なし	1回(9%)	2回(18%)	0回(0%)	8回(73%)	11回
気道症状あり、 発作なし	1回(5%)	10回(53%)	0回(0%)	8回(42%)	19回
気道症状あり、 発作あり	5回(45%)	7回(64%)	0回(0%)	2回(18%)	11回

## 研究協力者：

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）、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）、浦島充佳（東京慈恵医科大学小児科学・講師）

## A 研究目的

成人に比べて小児では気道ウイルス感染が喘息発作の誘因としてより重要と考えられ、欧米では乳幼児期にはRSウイルスの、学童期にはライノウイルスの関与頻度が高いことが報告されている。しかしわが国では気道ウイルスと喘息発作の関連についての研究はほとんどなされていない。そこで、乳幼児における実態を明らかにするため、RT-PCR法による気道ウイルスの臨床的検出法を確立し、その検出頻度と喘鳴および喘息発作との関係、また、年齢季節的特徴、症状との関連を検討する。

## B 研究方法

気道ウイルスの臨床的診断法：

臨床的に乳幼児の気道感染症として頻度の高いライノ、コロナ、RS、インフルエンザ(A、B)、パラインフルエンザ(1、2、3)、アデノウイルスの気道ウイルスおよび肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマの8種類のPCRプライマーを準備し、スワブと生理食塩水を用いた簡便な方法で採取した臨床検体からのRT-PCR法を用いた検出方法を確立した。

対象、検体：

- 1) 文献および臨床検体の検討から乳幼児の喘鳴、喘息発作誘発で最も重要と考えられるライノウイルス、RSウイルス、肺炎クラミジアを標的にした。
- 2) 外来受診した患児を対象とし、研究についての説明を行い、同意を得た上で臨床情報を得て、鼻腔拭い液を採取し-80℃で検査まで保存した。
- 3) 喘息発作の有無については症状および聴診によ

る喘鳴の有無に基づき、気道ウイルスは確立したRT-PCR法で検出した。

4) 症状とこれらの気道ウイルスなどの検出状況との関連を検討した。

倫理面への配慮：

本研究では、研究の内容、個人情報の保護についての説明を行った後、同意を得て臨床情報、検体の入手を行った。これらは日常診療範囲の内容と考えられ、得られた情報、検体は研究の目的外には用いることなく、研究終了後は廃棄される。また、結果は個人が特定できない形で公表される。

### C 研究結果

岩手医大小児科および国立療養所盛岡病院を受診した患児で、鼻腔拭い液採取に同意を得られたものを対象として(1)、(2)の検討を行った。

(1) 気道症状(鼻汁、咳、喘鳴など)を主訴に一般外来を4月から8月に、受診した患児24例(2-22ヶ月、3-9月)の検討を行った。

RSウイルス4例、ライノウイルス2例(内1例はRSウイルス、ライノウイルス同時検出)、肺炎クラミジア0例、肺炎マイコプラズマ0例であった。この季節は気道ウイルスの感染頻度は低いとされるが、RSウイルス、ライノウイルス感染は散見され、更に乳幼児の喘鳴や喘息発作の誘因となることが示された。

(2) 気管支喘息で三つ子の4歳患児(徐放性テオフィリンで治療中)を、月1回の定期検診および発作による受診時に、鼻腔拭い液を1年間採取した41検体について検討した(表)。

年間を通じてRSウイルスとライノウイルスは検出され、RSウイルスは主に冬に、ライノウイルスは主に春と秋に検出された。これらのウイルスの検出は発作時には82%で、気道症状があるが発作のない時の58%、症状のない時の27%と比べて高かった。また、同時期に3人から同じウイルスが検出され、3人の中でIgEの高いものが発作を呈する傾向を示した。

症状とウイルス検出の関係では、ライノウイルスは喘鳴だけでなく気道症状の出現時の検出頻度が非常に高く、RSウイルスは検出頻度がライノウイルスに比べて低いものの発作時では同等であった。RSウイルスとライノウイルスが同時検出は3回あり、こ

れらはいずれも発作時であった。

### D 結論

RSウイルス、ライノウイルスは喘息発作時に高い頻度で検出され、この2つのウイルスは反復して乳幼児の発作誘因となっていることが示された。

特にライノウイルス春と秋に多く、小児の喘息発作の好発時期に一致していることから、我が国においても幼児以降の喘息発作の主要誘因となることが示唆された。

一方、肺炎クラミジアは1回も検出されず、幼児期の発作誘因としての可能性は少ないと考えられた。

### E 考察

乳幼児ではその免疫能が低く気道が細く分泌物が多いという生理的特徴から、気道ウイルス感染によって容易に喘鳴、喘息発作が生じると考えられる。しかし、我が国ではその実態についての研究はほとんどなされていない。今回の研究では限定された対象ではあるが、RSウイルスとライノウイルスが反復して喘息発作の原因となることを示した。

従って、これらのウイルスは乳幼児の喘息治療上、特に考慮すべき問題と考えられた。

この結果をふまえ、次年度は昭和大学付属病院小児科の時間外外来を喘鳴を主訴として受診した乳幼児からのRSウイルス、ライノウイルスおよび準備した他の気道ウイルスの検出を行い(研究協力者予定：昭和大学：渡辺、阿部、小田島)、これらの結果と疫学データ(研究協力者：感染症情報センター：岡部、多屋)との関連の解析(研究協力者：東京慈恵医科大学：浦島)を行う予定である。

### F 研究の寄与

乳幼児の喘息発作の誘因に気道ウイルスがどのように関与しているかについて知ることによって、喘息発作の予防、重症度の軽減戦略に役立つ情報の一つとなる。

### G 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 小児におけるウイルス感染症と喘息及び臨床症状に関する研究

分担研究者 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

**研究要旨** わが国の健常人における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、感染症流行予測調査により全国 21 の道府県で調べられている。その情報を基にワクチン接種の勧奨ならびに流行前の情報として HP 上に公開している。本年は B 型インフルエンザに対する抗体保有率が低く、流行が危惧されていた。A 型については、A ソ連型、A 香港型ともに比較的小児では高い保有率であったが、成人ならびに高齢者層では十分とは言えず、ワクチン接種を勧奨していた。今年 A 香港型を中心とする B 型との混合流行で、大阪では小児の急死例が報道されており、脳症を合併した小児例も全国数十人規模で報告されている。これらの流行の規模と気管支喘息の関連については本分担研究班のみでは解析は不可能であり、班全体の結果との検討が必要である。もう一つ本分担研究班の主な研究目的として、日本脳炎ウイルス、ヘルペス科ウイルス感染症の動態と小児の感染症との関連を検討している。日本脳炎ウイルス自然感染がわが国の小児においても推測されたことから、今後も日本脳炎ワクチンを積極的に接種することが必要である。また、推定患者数と報告患者数の間に大きな開きがあったことから、夏期-秋期における原因不明脳炎患者の原因として日本脳炎も考慮した検査が必要である。

**研究協力者：**新井 智<sup>1</sup>、高崎智彦<sup>2</sup>、松永泰子<sup>1</sup>、倉根一郎<sup>2</sup>、岡部信彦<sup>1</sup>、流行予測調査事業グループ<sup>3</sup>  
(1 国立感染症研究所感染症情報センター、2 ウイルス第一部、3 厚生労働省、宮城、東京、新潟、大阪、島根、香川、熊本、大分、沖縄、秋田、神奈川、高知、山形、福島、富山、静岡、山口、長野、鹿児島、佐賀、愛知、宮崎、山梨、愛媛、北海道、埼玉、千葉、京都都道府県及びその衛生研究所)

### A 研究目的

気管支喘息は小児のアレルギー性および呼吸器性疾患の中でも、重要な疾患の一つであり、近年その患者数の増加が報告されている。この疾患の発症メカニズムならびに増悪に関与する因子の研究の一環としてウイルス感染症、特にインフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、ヘルペス科ウイルスについて検討することを目的とした。特に日本脳炎ウイルスに関しては小児における日本脳炎ウイルス感染の実態を推定し、今後の日本脳炎ワクチンの必要性を検討することを目的とした。

### B 研究方法

日本脳炎ウイルスならびにインフルエンザウイルスに関しては 2000 年および 2002 年度感染症流行予測調査事業の

結果を元に他の疫学情報も併せて解析を行った。日本脳炎は 9 都府県 (宮城、東京、新潟、大阪、島根、香川、熊本、大分、沖縄)、インフルエンザは 21 道府県 (秋田、熊本、神奈川、高知、山形、福島、富山、静岡、山口、長野、鹿児島、佐賀、愛知、宮崎、山梨、愛媛、北海道、新潟、埼玉、千葉、京都) の都道府県衛生研究所で 7-9 月に採血が実施され、抗体価が測定された。日本脳炎に関してはそのうち、宮城県 (24 名)、東京都 (60 名)、新潟県 (16 名)、大阪府 (14 名)、島根県 (24 名)、香川県 (22 名)、熊本県 (20 名)、大分県 (14 名)、沖縄県 (20 名) に在住する 1~4 歳の健常児 214 名 (平均 2.5 歳) を対象とした。方法は 2000 年度流行予測調査実施要領に基づき、予防接種歴の調査と日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価を元に解析した。ヘルペス科ウイルスに関しては、ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) 以外のすべてのウイルスについて、DNA 検出 (PCR 法) ができるような体制作りを実施し、一部臨床検体からの検出を実施した。

(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

日本脳炎：1歳から4歳のうち、日本脳炎ワクチンを少なくとも1回接種していた割合は不明を除く27.2%(43/158)であり、標準的な接種年齢である3-4歳のワクチン接種率は47.4%(36/76)であった。1歳から4歳の日本脳炎ワクチン接種群の抗体保有率は88.3%(38/43)であった。同じく1歳から4歳までの調査対象者全員(ワクチン接種、未接種および不明を含む)の都府県別中和抗体保有率(中和抗体価10以上)は、宮城県58.3%(14/24：全例4歳)、東京都45%(27/60)、新潟県25%(4/16)、大阪府21.4%(3/14)、島根県25%(6/24)、香川県50%(11/22)、熊本県15%(3/20)、大分県57.1%(8/14)、沖縄県30%(6/20)であり、県毎の差が大きかった。このうちワクチン未接種群の抗体保有率は、自然感染による抗体獲得と推察されるが、宮城県0%(0/4)、東京都37.5%(15/40)、新潟県18.1%(2/11)、大阪府33.3%(4/12)、島根県5.9%(1/17)、香川県23.1%(3/13)、熊本県5.6%(1/18)であり、県毎の差が認められた。大分県と沖縄県では全員が予防接種歴不明であった。この結果を基にワクチン未接種群における中和抗体価別保有率を算出したところ、抗体価10以上は22.6%であった。ワクチン接種群別抗体保有率を算出したところ、図1の様な結果となり、ワクチン未接種群においても年齢が上昇するにつれて徐々に抗体保有率が上昇することが明らかになった。ワクチン未接種群における抗体保有率から、日本脳炎ウイルス推定感染率および患者数を算出したところ、感染症発生動向調査に基づく日本脳炎患者報告数(年間数名で小児患者は最近発生していない。)との間に大きな開きが認められた。

インフルエンザ：健常人の抗体保有率(HI抗体価40以上：感染防御に有効であると考えられている抗体価)は、以下の通りであった。A/New Caledonia/20/99(H1N1)：5-19歳では約40-50%であったが、0-4歳群、20歳代群では20%前後、30歳以上の年齢層ではすべての年齢層で10%前後と低かった。A/Panama/2007/99(H3N2)：5-9歳群の抗体保有率は70%弱で最も高く、その後50歳代まで年代と共に抗体保有率は減少していた。10歳代の抗体保有率は約55-65%であったが、0-4歳群は約25%、20-40歳代群は約20%、50歳代群は約10%と低い。60歳以上群では30%以上の人が抗体を保有していた。B/Shandong/7/97(Victoria系統株)：最も抗

体保有率が高かった20歳代群でも20%弱であり、15-19歳群と30歳代群で約10%、その他の年齢群では全て5%以下であり極めて低かった。0-4歳群、50歳代群ではほとんどの人が抗体を保有していなかった。B/Shenzhen/407/2001(山形系統株)：本株は、Victoria系統株である今年のワクチン株B/Shandong/7/97と異なり、山形系統株である。本株は前シーズンの主流株とは遺伝的に異なる系統に入る変異株であることから、調査対象株となった。この株に対するHI抗体保有率はワクチン株であるB/Shandong/7/97と同程度に低く、最も抗体保有率が高かった10歳代群でも20%、20歳代群で8%、その他の年齢群では、1-5%であり、B型の保有率が極めて低かった。A型についても十分とは言えなかった。

ヘルペス科ウイルス：現在検体を集めて検討中であるが、検体数が8検体と少ない。このうち、不明熱、不明発疹、原因不明の肝機能異常の患者計4名から、HHV-6が検出された。

## D 考察

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から、現在も日本脳炎ウイルスの自然感染が存在することが推察された。日本脳炎の診断には、ウイルス特異的IgM抗体の検出やIgG抗体の有意上昇の確認が必要である。ウイルス分離やウイルスRNAの確認も有効であるが、ウイルス血症の期間が非常に短いため患者からの日本脳炎ウイルスの分離、抗原あるいはRNA検出診断初期より日本脳炎を考慮したサンプリングを行わないと困難である。今後、夏期・秋期に発症した小児の原因不明脳炎患者に対しては日本脳炎も必ず鑑別診断に入れ、ウイルス特異的IgM抗体やウイルスRNAの検出、ウイルス分離を試みる必要がある。血清および髄液の凍結保存(-70℃)が望まれる。日本脳炎の予防には、予防接種がもっとも効果的な方法であることを考えると今後も接種率を高く維持していくことが重要と考える。また、日本脳炎ワクチンを接種している地域では、獲得した抗体が自然感染によるものかワクチン接種によるものかを鑑別する検査システムの構築が必要と考える。現在この点について検討を重ねている。インフルエンザに関しては、今年度の流行状況をリアルタイムに把握して、気管支喘息発症との関連についての検討が望まれる。また、この情報と気管支喘息患者の症状の増

悪状況の情報を結びつけることが望まれる。ヘルペスウイルスは今後検体数を増やして検討を進めていく予定であるため、現状では傾向はつかめていない。日本脳炎は勿論のこと、インフルエンザウイルス、ヘルペス科ウイルスも中枢神経症状を呈するウイルスであり、今後は中枢神経症状を伴った小児についてのウイルス学的検討を進めていきたいと考えている。

## E 結論

インフルエンザウイルスの抗体保有状況、流行状況を検討するのみでは気管支喘息との関連は不明であるため、気管支喘息患者から見たインフルエンザウイルスの分離状況などについても検討する必要がある。今シーズンはB型の流行前抗体保有率が低く、A型についても十分とは言えなかった。日本脳炎に関しては、ウイルスの自然感染がわが国の小児においても推測されたことから、今後も日本脳炎ワクチンを積極的に接種することが必要である。また、推定患者数と報告患者数の間に大きな開きがあったことから、夏期-秋期における原因不明脳炎患者の原因として日本脳炎も考慮した検査が必要である。ヘルペス科ウイルスに関しては更に検体数を増やして検討する必要がある。尚、本研究の一部は厚生労働省結核感染症課及び都道府県衛生部、地方衛生研究所との共同による。

## F 健康危険情報

インフルエンザ、日本脳炎、ヘルペス科ウイルス共に今後もウイルス学的なサーベイランスが必要である。

## G 研究発表

### 1. 論文発表

- 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

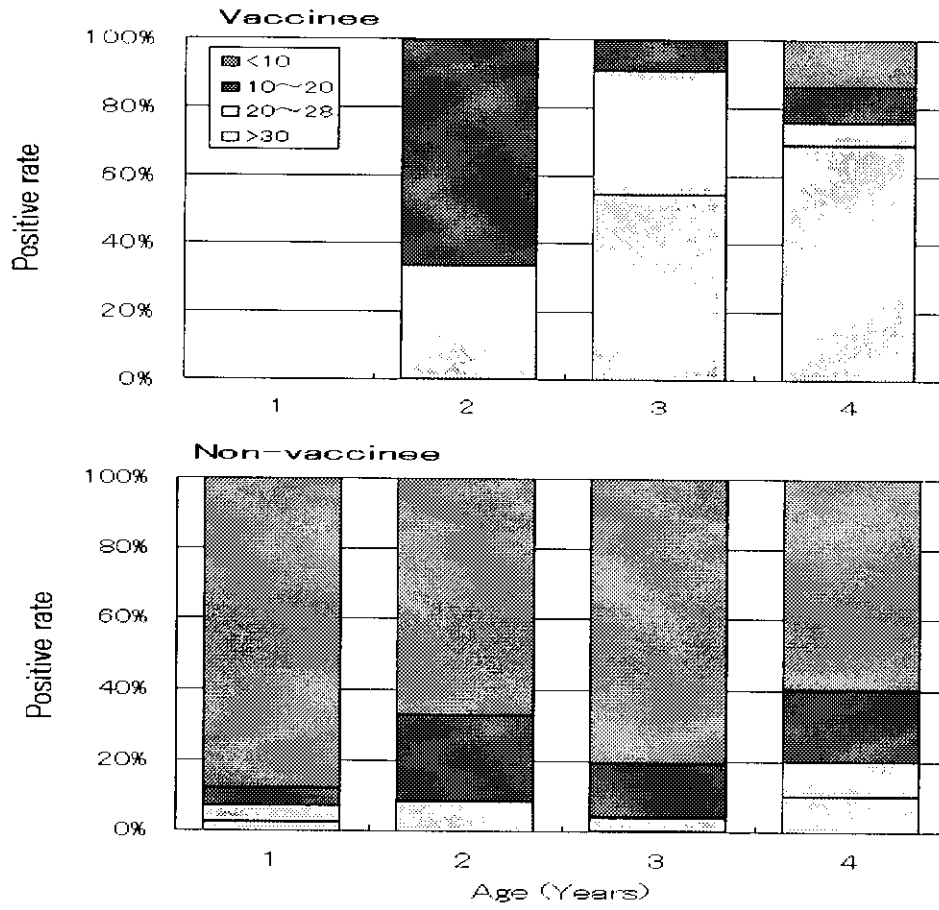
### 2. 学会発表

- 1) 新井 智、高崎智彦、多屋馨子、松永泰子、倉根一郎、岡部信彦、流行予測調査グループ. 2000年度感染症流行予測調査事業の結果を用いた、小児における予防接種歴別日本脳炎ウイルス中和抗体保有状況. 2002年 第6回ワクチン学会. 2002年11月.
- 2) 新井 智、高崎智彦、多屋馨子、松永泰子、倉根一郎、岡部信彦、流行予測調査グループ. 2000年度感染症流行予測調査事業の結果を用いた、小児における予防接種歴別日本脳炎ウイルス中和抗体保有状況. 2002年 第34回日本症に感染症学会. 2002年11月.

## H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

現時点ではなし

図1 予防接種歴別抗体保有状況



## 12ヶ月未満で初回喘鳴を来した児の予後の検討

分担研究者 榎 俊和（千葉県こども病院アレルギー科医長）

研究協力者 館野規子、足立玲、星岡明（千葉県こども病院アレルギー科）

### 研究要旨

今回我々は、12ヶ月未満で初回喘鳴をきたして当院において入院加療を行った乳児に対してその原因、症状、家族背景、3年以上の臨床経過をアンケート調査し、回答のあった71名（入院時月齢 平均 4.7 ± 2.7ヶ月）を対象として、喘息進展（+）群43名（入院時月齢 平均 4.5 ± 2.7ヶ月）、喘息進展（-）群28名（入院時月齢 平均 5.0 ± 2.8ヶ月）にわけて後方視的に検討した（アンケート回収率 60.7%）。①在胎週数・出生体重・入院時の月齢、②入院時の症状（呼吸数・心拍数・体温）、③入院時の検査値（白血球数・白血球分画・GOT・GPT・LDH・CRP）、④症状初発時の痰中好酸球、⑤アレルギーの家族歴の有無、⑥同胞・集団保育の有無、⑦症状初発時のRSV抗原陽性率、についてはいずれの項目も両群間で差を認めなかった。唯一、症状初発時のtotal IgEが高値である症例に喘息進展（+）群が有意に多かった。乳児期に初回の喘鳴・呼吸困難を呈した児が将来喘息を発症するか否かをその時点で予測することは困難であるが、その時点でtotal IgEの高値を認めた場合、将来喘息を発症する可能性が高いことが示唆された。

### A. 研究目的

喘鳴はさまざまな原因が考えられる。乳児においては種々の病原体の感染によって細気管支炎症状から喘鳴を呈することが多い。これに加えて、成長発達の途上であるが故の構造上・機能上の問題など感染症以外の器質的な原因も関与して喘鳴を呈する 경우가多く、喘鳴の原因を一元的に求めることは難しい。このような乳児が喘鳴を繰り返すのか否か、ひいては気管支喘息を発症するのか否かということが臨床の場でよく議論となる。

乳児が喘鳴を呈する感染性疾患のなかで、よく検討されているのはRSVによる細気管支炎である。RSVによる細気管支炎は、後に気管支喘息（喘息）の発症の可能性が高いとする疫学調査結果やRSVと喘息の関連について多くの研究もあり、小児科領域で大きな話題となっている。しかし、乳児期に喘鳴を呈する細気管支炎の原因は冒頭に述べたようにRSV感染のみではなく、種々の病原体が原因となりうる。“喘鳴を呈したことのある乳児”を全体としてみた場合、その予後については、将来の気管支喘息発症の可能性なども含め、一定の見解はない。

今回我々は、12ヶ月未満で初回喘鳴をきたして当院において入院加療を行った乳児に対してその原因、症状、家族背景、3年以上の臨床経過をア

ンケート調査することにより、喘息の発症を中心とした予後を後方視的に検討したので報告する。

### B. 研究方法

1989年から1998年の10年間に初回の喘鳴・呼吸困難を主訴に当院に入院した入院時月齢12ヶ月未満の乳児167名（入院時月齢 平均 4.5 ± 2.6ヶ月）のうち、住所が不明で連絡が出来なかった50名を除外した117名にアンケートを送付し、回答のあった71名（入院時月齢 平均 4.7 ± 2.7ヶ月）を対象として、今までに気管支喘息の診断を受けたか否かにより2群にわけて、発症時の症状・検査所見・児の身体的社会的背景・その後の臨床経過等に関して後方視的に検討した（アンケート回収率 60.7%）。

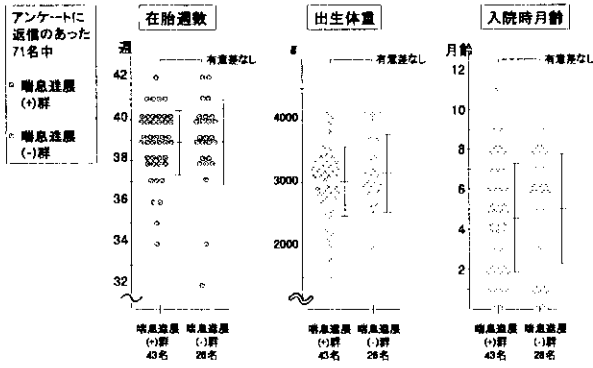
アンケートに当たっては、記名式ではあるが、回答はあくまで自由であり、そのために診療上に不利益を生じないことを十分に理解してもらった上で行った。

### C. 研究結果

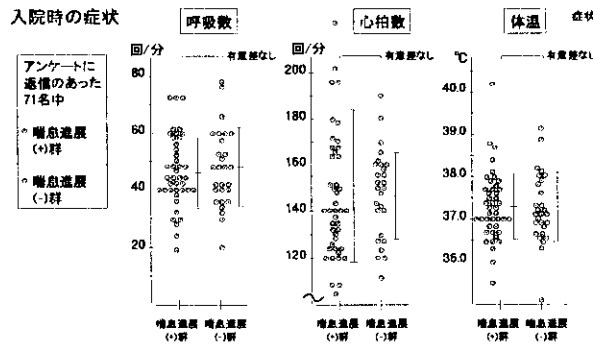
喘息進展（+）群43名（入院時月齢 平均 4.5 ± 2.7ヶ月）、喘息進展（-）群28名（入院時月齢 平均 5.0 ± 2.8ヶ月）にわけて検討を行った。両群間で男女比・年齢に有意差は認められなかつ



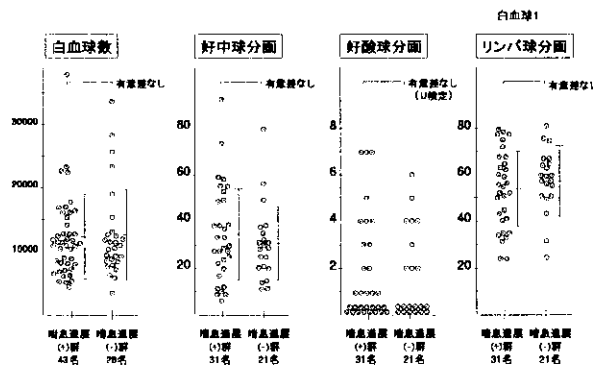
た ( $\chi^2$ 検定、t-検定)。



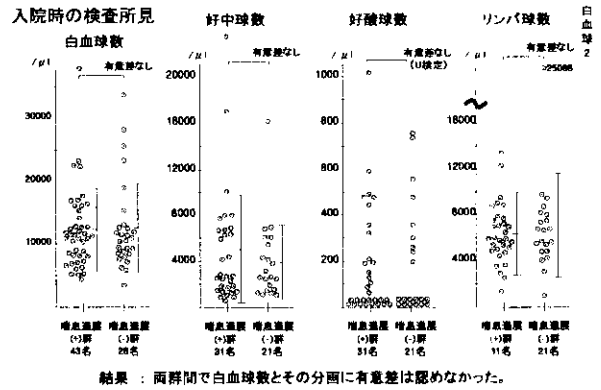
結果：両群間で在胎週数・出生体重・入院時月齢に有意差は認めなかった(t検定)



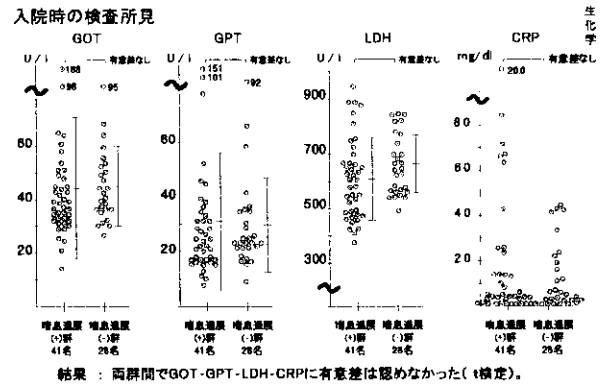
結果：両群間で入院時呼吸数・心拍数・体温に有意差は認めなかった(t検定)。



結果：両群間で白血球数とその分画に有意差は認めなかった。

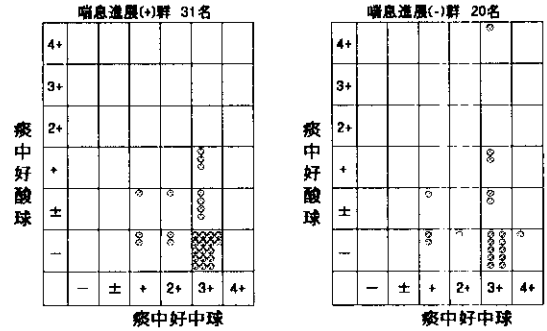


結果：両群間で白血球数とその分画に有意差は認めなかった。



結果：両群間でGOT・GPT・LDH・CRPに有意差は認めなかった(t検定)。

入院時の痰の細胞診



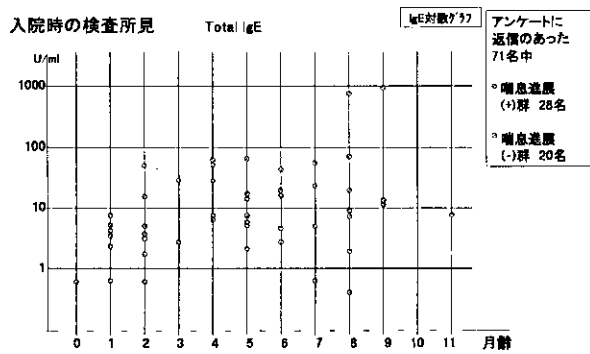
結果：両群間で入院時の痰の細胞診の結果に一定の傾向は認めなかった。

症状初発時のRSV抗原

	RSV抗原の検査を行った63名中	
	喘息進展(+) 40名	喘息進展(-) 23名
症状初発時に RSV抗原(+)	23名 (57.5%)	14名 (60.9%)
症状初発時に RSV抗原(-)	17名 (42.5%)	9名 (39.1%)

結果：両群間でRSV抗原の陽性率に有意差は認めなかった( $\chi^2$ 検定)。

初発症状時の以下の項目について検討したところ、①在胎週数・出生体重・入院時の月齢、②入院時の症状(呼吸数・心拍数・体温)、③入院時の検査値(白血球数・白血球分画・GOT・GPT・LDH・CRP)、④症状初発時の痰中好酸球、⑤アレルギーの家族歴の有無、⑥同胞・集団保育の有無、⑦症状初発時のRSV抗原陽性率、⑧入院した月、についてはいずれの項目も両群間で有意差は認められなかった。唯一、症状初発時のtotal IgEが高値である症例に喘息進展(+)群が有意に多かった。



結果：Total IgE 高値の症例が高率に喘息に進展していた。

#### 同胞の有無・集団保育の有無

	アンケートに返信のあった71名中	
	喘息進展(+)群 43名	喘息進展(-)群 28名
日常生活上 他児と接触あり*	29名 (67.4%)	22名 (78.6%)
日常生活上 他児と接触なし	14名 (32.6%)	6名 (21.4%)

\*：同居家族内に年長の同胞がいるか、または  
保育園等に於いて集団保育あり

結果：両群間で他児との接触の有無に有意差は認めなかった( $\chi^2$ 検定)。

#### D. 考察

1995年 Sigursらは、1歳未満のRSVによる細気管支炎で入院した乳児をコントロール群の乳児とともに3歳になるまで追跡したところ、RSV感染群では23%が喘息となり、コントロール群では1%と低く、またIgE抗体保有率は喘息群32%、コントロール群9%であったと報告している。しかし、12ヶ月未満で初回喘鳴をきたして入院した乳児を母集団とした我々の調査では、RSV抗原陽性者の57.5%が喘息に進展した一方で、RSV抗原陰性者の42.5%も喘息に進展しており、RSV感染と喘息進展には有意差を認めなかった。このことから、RSVのみならず乳児に喘鳴を引き起こす様々なウイルスが、喘息の発症に影響を与えることが強く示唆された。また、多量のIgE抗体を産生するという素因が、喘息発症の大きなリスクファクターであることも、今回の検討で再確認された。

#### E. 結論

乳児期に初回喘鳴をきたした167名のうち117名にアンケート調査を行い、回答のあった71名を対象として、喘息進展(+)群43名と喘息進展(-)群28名について後方視的検討をした結果、乳児期

に初回の喘鳴・呼吸困難を呈した児が将来喘息を発症するか否かをその時点で予測することは困難であるが、その時点でtotal IgEの高値を認めた場合、将来喘息を発症する可能性が高いことが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

###### ①第105回日本小児科学会学術集会

2002年4月19日(名古屋国際会議場)

日本小児科学会雑誌106;p217

###### ②第39回日本小児アレルギー学会

2002年11月1日(岩手県民会館)

日本小児アレルギー学会誌16;p399

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし