

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15年度研究報告書

平成16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).....9

2. 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

足立 満 (昭和大学医学部第一内科)..... 12

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)..... 14

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)..... 16

5. 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

岡部 信彦 (国立感染症研究所感染症情報センター)..... 19

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3報-

田島 剛 (博慈会記念総合病院小児科)..... 23

7. ウイルス感染による気管支喘息発症に及ぼす影響-マウスモデルの確立と解析-

永井 博弐 (岐阜薬科大学薬理学教室)..... 26

8. 成人喘息におけるウイルス感染の呼吸機能に及ぼす影響

工藤宏一郎 (国立国際医療センター)..... 28

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).....	30
10. RSウイルス感染で喘鳴をきたした乳幼児の鼻咽頭吸引液中リンパ球亜分類に 関する研究	
一戸 貞人 (千葉県衛生研究所疫学調査研究室).....	32
11. ヒトメタニューモウイルスの感染と気管支喘息の発症や喘息症状の 増悪に及ぼす影響	
多屋 馨子 (国立感染症研究所感染情報センター).....	35
12. 小児における気管支喘息急性増悪時の気道ウイルス感染頻度の検討	
椿 俊和 (千葉県こども病院アレルギー科).....	37
13. 夏期における喘鳴児のRSウイルス感染に関する研究	
小田島安平 (昭和大学医学部小児科).....	39

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 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、近年の喘息治療ガイドライン等はウイルス感染に関する記載はない。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、ウイルス感染の模倣実験としてdouble-strand RNAであるPoly I:Poly Cを気道内に投与し、その影響を検討した。多屋らは、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）を6例の検体より検出を試みた。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、非流行期にも発作誘因の原因となることが判った。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た。成人の検討では、ライノウイルス、インフルエンザウイルスが気管支喘息の増悪時に高率に検出されたが、その臨床像に大きな違いがなかった。また、気管支生検で樹状細胞を検討しウイルス感染の関与が検討された。基礎面で成果として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、また、ダニ抗原を用いてマウスアレルギー性気道炎症モデルの作成を試み、Poly I:Poly Cを気道内に投与し、その影響を検討した。その結果BAL液中では、Poly I:Poly Cの用量に依存してTNF-a産生が観察された。また、肺組織におけるtype I IFNの発現を検討した結果、IFN-aならびにIFN-bともに用量依存的な発現亢進が観察された。その他にも、気道炎症にIL-17ネットワークの中のIL-17fの関与が考えられた。以上、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より明らかになった。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アレルギー疾患研究部長）岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センターセンター長）田島剛（博慈会記念総合病院副院長）永井博式（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）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室長）

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、ないしは、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ギーの曝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。

Hygiene hypothesis のなかで結核との関連は1つの大きな要素である。その後 Hygiene hypothesis では、家族が多い方が感染の機会が多くアレルギーが少ない、エンドトキシンが Th-1 系の免疫を刺激するため、同じ環境下でも農場で育った方がエンドトキシンに曝露される機会が多くアレルギーが少ない、ペット（猫）を飼った方がエンドトキシンに曝露される機会が多くアレルギーが少ないなどが発表されている。兄弟が多いとアレルギーの発症が少ない、しかし反対に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、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ギーの曝露がはっきりしている児を対象からはずして、対象を絞った入院患児335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。特にRSVの非流行期と考えられている4月から10月までのRSV抗原陽性患者の解析を行った。椿らは通院している気管支喘息患児で、39名（男23名、女16名、平均年齢 3.5 ± 2.7 歳(Mean \pm S.D.)), 0~11歳)を対象とし、通院中喘息日誌を記載してもらい、受診時に鼻咽腔ぬぐい液採取を行い、また、発作時には症状、所見の記入も行った。観察期間は、2003年5月から最低1回/月、発作時にはさらに追加して鼻咽腔ぬぐい液採取を行った。受診時に鼻汁採取を行いRT-PCR法でRSウイルス、ピコルナウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザ1,2,3、インフルエンザウイルスA,B,コロナウイルス、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアを検出した。一戸らは国立下志津病院で喘鳴を主訴に入院した2歳以下の患児の鼻咽頭吸引液でRSV抗原また、鼻咽頭吸引液と末梢血でリンパ球抗原について解析を行った。海老澤は小児気管支喘息の秋の発作シーズンにライノウイルスの関与に関し検討した。

②成人に関して：秋山らは、ウイルス感染後に気道粘膜下に樹状細胞が出現することに注目し、アトピー型、非アトピー型それぞれ気管支生検し樹状細胞について検討した。工藤らは、ウイルス感染により入院した気管支喘息患者を対象に呼吸機能検査を行った。また、外来通院中の気管支喘

息の鼻咽頭吸引液から PCR 法によりウイルス検出を行った。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とインフルエンザウイルス感染の気管支喘息発作への関与に関し検討した。多屋らは最近発見された小児期に感染し呼吸器症状を誘発することが判明しているヒトメタニューモウイルス (hMPV) が気管支喘息発作に関与するかについて検討した。

③基礎的研究に関して：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した。永井らは新たにダニ抗原を用いてマウスアレルギー性気道炎症モデルの作成を試み、ウイルス感染の模倣実験として double-strand RNA である Poly I:Poly C を気道内に投与し、その影響を検討した。

C. 研究結果

勝沼らの結果では、喘息で入院した患者 58 人を解析した。すると 0 歳から 2 歳では 20% の患者でライノウイルスが陽性となり、3~6 歳で 27%、7~15 歳で 44% が陽性となった。年齢が高いほど陽性率が高く、月別でも夏期冬季ともに認められた。

海老澤の発作時調べた RT-PCR 法によるライノウイルスの検討では 27 人中 14 人 (51.9%) が陽性であった。前年度同様の検討では 80% が陽性であったことも考え合わせるとライノウイルスが気管支喘息の発作に増悪に高率に関与していることが示唆された。田島らは 131 回の発作でのペアー血清を検討した。RS ウイルスは 22/131 例 (16.8%) 陽性、肺炎マイコプラズマ 15/131 例 (11.5%)、アデノウイルス 10/131 例 (11.5%)、パラインフルエンザ 1 型 5/131 (3.8%)、パラインフルエンザ 2 型 4/131 例 (3.1%)、パラインフルエンザ 3 型 5/131 (3.8%)、インフルエンザウイルス 0/131 例 (0%)、肺炎クラミジア 0/131 (0%) に認めている。小田島らは RSV を検索した 335 例、そのうち非流行期の 4 月から 10 月に RSV 抗原陽性で喘鳴を主訴に入院した例に対して、その後の経過を観察した。一戸らは気道症状

で来院した児の鼻腔拭い液からのリンパ球抗原の分析を行った。その結果、鼻咽頭吸引液では末梢血に比べ CD4 陽性抗原が有意に低く CD4、CD4 陽性中の CD45RA が有意に高かった。特に重症群で CD4、CD8 陽性率が高かった。このことは重症化にメモリー T リンパ球が関与していることが示唆された。多屋はヒトニューモウイルスが冬から春にかけて流行期で小児期に感染し呼吸器症状を誘発することを文献上明らかにした。

成人の結果では興味あるデータは秋山らの報告で、アトピー型 9 例、非アトピー型 9 例の気管支生検で樹状細胞の抗体である S-100、CD11c、CD83、CD123 について検討し、気管支喘息患者からは粘膜固有層、血管周囲、筋組織に形態的に樹状細胞が認められ、アトピー型、非アトピー型双方にあり両者に差がなかった。全身ステロイド治療後にも認められ、S-100 陽性細胞は非喘息患者と差がなかった。工藤らはウイルス感染により入院した軽症気管支喘息患者の呼吸機能を解析した。入院後末梢気道の回復が高齢者、高齢発症者で残存する傾向が認められ、鼻咽頭拭い液での検討では外来通院中の気管支喘息患者 20 例では 7 例にウイルスが検出され、ライノ 1 例、RS2 例、インフルエンザウイルス A 型 4 例 (うち 1 例は RS も陽性) であった。ウイルス感染の前後で呼吸機能検査を行うと軽度のピークフローの低下があったほか中枢、末梢の変化が増強したという結果ではなかった。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た。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。また、類似した気道感染兆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感染の有無で検討すると、インフルエンザウイルス抗原陽性、陰性で差がなく、インフルエンザウイルスの感染の有無は他のウイルスと差を認めなかった。

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した。この結果培養上皮細胞を用いて C-Cchemokine である RANTES が誘導され、TNF- α 、IL- β 、INF- γ によりその発現が誘導さ

れた。さらに気道上皮における IL-8、RANTES の発現はステロイドで抑制された。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 IL-17f の発現が確認された。このため気道炎症に IL-17f の関与が考えられた。永井らは PBS 投与群とウイルス感染モデルである Poly I:Poly C 投与群を比較した。投与 6 時間後において、用量依存的に総白血球数ならびに好中球数の有意な増加が観察された。また、24 時間後においては、総白血球数および好中球数のさらなる増加に加え、リンパ球数の有意な増加も観察された。この際 BAL 液中では、Poly I:Poly C の用量に依存して TNF-a 産生が観察されたが、6 時間に比し 24 時間後では低下が観察された。また、肺組織における type I IFN の発現を検討した結果、IFN-a ならびに IFN-b ともに用量依存的な発現亢進が観察されたが、いずれも 6 時間に比し 24 時間後では低下が観察された。次いで、Poly I:Poly C によって明らかに好中球あるいはリンパ球の増加が観察された用量を用いて経時的な検討を行った結果、好中球数は投与 6 時間以降にピークとなった。今後、上述のダニ抗原誘発アレルギー性気道炎症モデルと組み合わせることにより、ウイルス感染のアレルギー性気道炎症に及ぼす影響を詳細に検討することが可能と思われる。

D. 考察

気道感染と気管支喘息の関係について病原体の種類の違いによる違い、特にウイルス感染と細菌感染の違いについて、また、気管支喘息として発症した個体の増悪因子となり得るかどうかについてと発症前の個体の発症因子となり得るかについて分けて考える必要がある。

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、平成 14 年度 86%が、また、平成 15 年度で 48%がライノ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ははっきりした。田島らペアー血清で検討し RS ウイルスは 16.8%、肺炎マイコプラズマ 11.5%、

アデノウイルス 11.5%、パラインフルエンザ 1 型 3.8%、パラインフルエンザ 2 型 3.1%、パラインフルエンザ 3 型 3.8%、インフルエンザウイルス 0%、肺炎クラミジア 0%に認めている。更に、小田島らは RS ウイルスは非流行期の喘息発作の誘因としても重要であることが見いだした。椿らは 39 名の患児 (152 検体) から、RS ウイルスとライノウイルスにしばって検出を行った。その結果、ライノウイルスは、9 月・10 月・12 月に 2 例ずつ、11 月に 4 例検出された。また、RS ウイルスは 10 月・11 月に 1 例ずつ検出された。発作があることと、発熱があることと鼻咽腔ぬぐい液中のウイルス (RS ウイルスまたはライノウイルス) PCR 陽性であることの間には相関が認められた。

多屋らは最近発見された小児期に感染し呼吸器症を発現するヒトメタニューモウイルス (hMPV) を 6 例の検体より検出を試みたが全例、陰性で、2 例にインフルエンザウイルスが検出できた。hMPV の気管支喘息に及ぼす影響については今後の検討課題となった。

成人気管支喘息に関しても、秋山らはアトピー型 9 例、非アトピー型 9 例の気管支生検で樹状細胞の抗体である S-100、CD11c、CD83、CD123 について検討し、気管支喘息患者からは粘膜固有層、血管周囲、筋組織に形態的に樹状細胞が認められ、アトピー型、非アトピー型双方にあり両者に差がなかった。全身ステロイド治療後も認められ、S-100 陽性細胞は非喘息患者と差がなかったと報告した。また、工藤らの報告で、鼻腔拭い液からのウイルス検出を外来通院中の喘息患者 20 名で行い、そのうち 7 例 (35%) でウイルスが検出された。内訳は、ライノ 1 例、RS 2 例、インフルエンザ A 4 例 (うち 1 例は RS も検出)、B 2 例 (うち 1 例は RS も検出) であった。ウイルス感染の前後で呼吸機能検査を行った 6 例については、そのうち 3 例で軽度のピークフローの低下を認めた。しかし、回復後の呼吸機能を検討すると、ウイルス感染の結果として中枢、末梢ともに気道閉塞の程度が増強したという傾向はみられなかったと報告している。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%に達していたと報告し、一昨年からの 2 シーズン (2002 年 12 月～2003 年 3 月、2003 年 12 月～2004 年 3 月) において、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 86 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46名(A:37名 B:3名 A+B:6名、平均体温 $38.7\pm 0.7^{\circ}\text{C}$)のうち、18名(39.1%)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40名(平均体温 $38.3\pm 0.8^{\circ}\text{C}$)では喘息症状の増悪は21名(52.5%)に見られ、入院を要する重篤発作は1名であった。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と報告している。

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。気道炎症にIL-17ネットワークの中のIL-17fの関与が考えられた。喘息マウスに対して、対照のPBS投与群に比しウイルス感染モデルでPoly I:Poly C投与群では、投与6時間後において、用量依存的に総白血球数ならびに好中球数の有意な増加が観察された。また、24時間後においては、総白血球数および好中球数のさらなる増加に加え、リンパ球数の有意な増加も観察された。この際BAL液中では、Poly I:Poly Cの用量に依存してTNF-a産生が観察された。

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

斉藤多賀子、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、センター長）

研究協力者：釣木澤尚実、粒来崇博、西山晃好、豊田信明、森田園子、谷口正実、
大友 守、三富弘之（国立相模原病院臨床研究センター）

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し、昨年度の本研究では疫学調査から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たが、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。また一昨年度の本研究でマウスの喘息モデルにおいてウイルス感染が経気道感作を増強し、ウイルス感染初期には気道粘膜に樹状細胞が出現し、その際に抗原感作を行うと感作が成立し、また抗原曝露後に気管支粘膜に樹状細胞が再度出現することを確認している。本年度の本研究では成人喘息患者を対象としてステロイド治療後の症状安定期に気管支粘膜生検を施行し、気管支粘膜内に存在する樹状細胞を免疫組織化学および電顕病理で確認し、さらにアトピー型、非アトピー型喘息における樹状細胞の成熟度の差について検討した。結果、成人喘息患者の気管支粘膜組織では電顕組織において、粘膜固有層、筋組織、血管周囲に形態学的に典型的である突起を有する樹状細胞が認められた。これは免疫組織染色において S-100 抗体陽性細胞と同位置に存在した。喘息患者では粘膜固有層、筋組織、血管周囲に S-100, CD11c, CD83, CD123 陽性細胞の発現が認められ、非喘息患者と比較して有意に増加していた。しかしアトピー型、非アトピー型の2群間では樹状細胞の発現頻度に有意差は認められなかった。

A. 研究目的

急性気道感染症が気管支喘息の症状増悪や喘息発症の契機となることは日常臨床においてよく経験される。急性気道感染症の多くはウイルスによるものである。これまでの本研究班における研究では H13 年度ではマウスの喘息モデルにおいて先行するウイルス感染が経気道感作を増強することを報告した。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。そこで H14 年度の本研究では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し、さらに気道粘膜におけるウイルス持続感染を検証したが、疫学調査から非アトピー型成人発症喘息では発症誘因としてウイルスによる経気道感染が示唆されるが、喘息発症後、初診時の血清中ウイルス抗体価、気管支粘膜に存在するウイルス DNA の検討からは発症に関係するウイルスを同定することは不可能であるという結果であった。

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。我々のこれまでのマウスによる検討ではウイルス感染初期には気道粘膜に樹状細胞が出現し、その際に抗原感作を行うと感作が成立し、また抗原曝露後に気管支粘膜に樹状細胞が再度出現することを確認している。また

すでに成人喘息の気管支粘膜生検より CD1a を染色し、非喘息患者と比較して有意に増加しているという報告がある(2001, Thorax)。しかし、アトピー、非アトピー喘息における樹状細胞の差違やその成熟度の違いについての報告は存在しない。今回の研究では成人喘息患者を対象としてステロイド治療後の症状安定期に気管支粘膜生検を施行し、気管支粘膜内に存在する樹状細胞を免疫組織化学および電顕病理で確認し、さらにアトピー型、非アトピー型喘息における樹状細胞の成熟度の差違について検討した。

B. 研究方法

- (1) 当院外来受診中の成人喘息患者18名(アトピー型9名、非アトピー型9名)を対象とした。非アトピー型喘息患者については喘息発症の際に感染が関与した症例(発熱、咽頭痛などの感染症症状を有したことを問診で確認)を対象とした。組織の対照群として非喘息患者(主に肺癌切除症例)の VATS 組織を用いた。
- (2) 入院後、十分に治療した後に同意が得られた患者を対象とし、気管支鏡検査を施行し主に中枢側の気管支粘膜を数カ所採取した。
- (3) 生検した気管支粘膜をホルマリン固定、グルタル固定および凍結保存を作製した。ホルマリン固定はパラフィン包埋薄切し、Hematoxylin-Eosin(HE)染色を行い、光学顕微鏡下で観察した。また S-100 抗体について免疫組織化学を行った。グルタル固定からは電顕組織を作成し、樹状細胞の存在を形態学的に確認した。凍結組織からは樹状細胞の抗体である CD11c、CD83、CD123 について同様に免疫組織化学を施行した。以上の組織か

ら一定面積における細胞数を測定し、アトピー型、非アトピー型喘息の2群で比較検討した。

- (4) データはすべて mean \pm SD(standard deviation) で表示した。有意差検定は群全体の比較は分散分析(ANOVA)を、平均値の比較 unpaired t test 及び paired t test で行い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

C. 研究結果

- (1) 非喘息患者における VATS による肺組織では気管支粘膜固有層、筋組織に S-100 陽性細胞がわずかに認められた。S-100 陽性細胞は軟骨細胞、神経細胞、腺細胞にも染色されることが確認された。
- (2) 成人喘息患者の気管支粘膜組織では電顕組織において、粘膜固有層、筋組織、血管周囲に形態学的に突起を有する樹状細胞が認められた。
- (3) パラフィン固定から S-100 抗体で染色された細胞は電顕組織と比較検討し、電顕組織の樹状細胞の存在位置とほぼ同位置であることを確認した。
- (4) 成人喘息患者の気管支粘膜においては粘膜固有層、筋組織、血管周囲に S-100, CD11c, CD83, CD123 陽性細胞の発現が認められた。S-100 陽性細胞は非喘息患者と比較して喘息患者では有意に増加していた ($P < 0.05$)。またアトピー型、非アトピー型の2群間では S-100, CD11c, CD83, CD123 陽性細胞の発現頻度に有意差は認められなかった。

D. 考察

成人喘息の発症にウイルス感染が関与することは昨年の本研究班の研究において、成人喘息患者の発症誘因としてウイルス感染が関与したと考えられる症例はアトピー型喘息 vs 非アトピー型喘息 (34.0% vs 60.8%, $p < 0.01$) と非アトピー型喘息に多いことが疫学的に示されている。しかし、感染後、喘息症状が明らかとなり受診した時点ですでに数ヶ月以上経過していることがウイルスの同定分離を困難としている。また昨年度の研究で気管支粘膜生検組織からは下気道感染あるいは持続感染ウイルスなどのウイルス DNA の検出では発症誘因となるウイルスの同定は不可能であった。このことから、成人発症喘息の誘因となるウイルスは一過性感染であるか、未知のウイルスであるかの可能性があるがそれらの同定にはさらなる研究を要すると考えられる。樹状細胞がウイルス感染時に出現し、MHC class I を介し CTL を誘導しウイルスを排除する免疫システムの中で抗原感作を増強することがマウスの実験からも明らかである。しかし、樹状細胞の存在を組織で証明することは難しいと考えられている。その理由として、ヒトでは樹状細胞と特定できる特異的な抗体がなく他の抗原提示細胞や活性化リンパ球など除外しなければならぬ細胞も多い。また成熟度のわずかな違いにより染色される程度が異なると予想されるためでもある。このようなことから本研究では樹状細胞の存在を証明するために免疫組織化学だけではなく、電顕組織においても同時に確認した。非アトピー型成人喘息の発症誘因としてウイルス感染が関与しており、アトピー型喘息と異なることが樹状細胞の成熟度に関係することが予測されたため mature DC として S-100, CD83, CD11c, immature な DC として CD123, CD11c を用いた。結果、喘息患者全般にお

いては非喘息患者と比較して樹状細胞が増加しているがアトピー型、非アトピー型喘息に有意な違いは得られなかった。その理由としてステロイド治療後に生検を施行したため、ステロイドの影響があること、また生検組織が気管支鏡によるため組織が小さく、各組織の樹状細胞が少ないことなどが考えられる。しかし、喘息患者の気道粘膜には非喘息患者よりも明らかに樹状細胞が多く出現していることから、樹状細胞は喘息患者の免疫誘導に関与している可能性があると考えられる。その成熟度の違いや作用、感作成立や発作時における意義についてはまだ研究の余地を残している。

E. 結論

治療後の成人喘息患者の気管支粘膜組織には非喘息患者と比較して、樹状細胞が多く存在する。樹状細胞の成熟度については明らかな差を認めなかった。ウイルス感染が樹状細胞を介してアレルギー感作を増強するメカニズムはまだ十分には解明されていない。今後のさらなる研究を必要とすると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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）
気管支喘息の発症や喘息症状の増悪におよ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 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、川口未央、家城光志、黒川真嗣
（昭和大学医学部第一内科）

研究要旨

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。しかしながら現時点ではウイルス感染に対し根治療法はない。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。

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とウイルス感染との関係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ている。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た。*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,RANTE,eotaxin, IP-10,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た。これらの結果より抗体産生の亢進や好中球、好酸球、リンパ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た。

A. 研究目的

成人喘息の急性増悪原因の70%以上が上気道感染であることが報告されているが、実際に増悪因子となるウイルスの同定に関する報告は少なくいまだ不明な点が多い。また、ウイルス感染により喘息がなぜ増悪するのか、喘息気道粘膜への好酸球やリンパ球等の炎症細胞浸潤はもっとも重要な病態であるが、この細胞浸潤/細胞の活性化がどのように感染と関連しているのかは不明である。これらの観点より、ウイルス感染時の詳細なメカニズムを検討する目的にて *in vitro* 実験系の確立を行いその機序の解明を目指す。

B. 方法

In vitro 実験系において気道上皮細胞におけるサイトカイン/ケモカイン、接着分子の発現/調節につき様々な角度から検討/報告を行ってきたが、これらの機序を分子生物学的視点から追求することは、喘息病態を理解する上で、また、その治療の進歩に不可欠であると考え。炎症性サ

イトカインを刺激物質として使用する実験系は内外の比較的多数の研究施設で行われているがさらに我々はウイルス感染実験モデルとして dsRNA を刺激物質として用いた実験を行った。また気道上皮細胞と IL-17f との関連に関する検討を行った。さらに *in vivo* OA 感作マウス実験系における IL-17f の関与を検討した。

C. 結果

気道上皮細胞は RANTES を発現し、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL1 β 、IFN- γ によりその発現は増強された。さらに、気道上皮における IL-8、RANTES の発現は、ステロイド (dexamethasone) にて抑制を受け、その臨床治療上の重要性が、*in vitro* の上皮細胞を焦点においた検討からも再確認された。さらに dsRNA を刺激として用いた実験において気道上皮細胞より IL-17f の発現が確認され気道炎症への IL-17f の関与が示唆された。*in vivo* OA 感作マウス実験系における IL-17f の関与を検討した結果、その関

与が認められた。

D. 考察

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 などの接着分子発現の増強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 (dsRNA) 刺激を行い RANTES、IL-17f など生理活性物質の産生や ICAM-1 などの接着分子発現増強が見られることを確認した。

E. 結論

喘息の増悪因子として、気道ウイルス感染、特にインフルエンザウイルスやライノウイルスが重要であり、気道上皮細胞を中心とした実験よりその増悪のメカニズムにつき研究/報告を行った。環境要因としての感染は極めて重要と考えられ本研究においては感染因子としてウイルスを取り上げこれらにつき基礎的検討を行い気管支喘息悪化要因としての感染に対する考察を加えた。本研究においては上記のような成果が得られたが気管支喘息悪化要因としての感染については依然として不明な点も多い。今後はこれらの研究を進展させその詳細な機序を明らかとし、これらが喘息の発症増悪に対しどのように関与するか検討を加えることが重要と考えられる。

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 小児の喘息増悪におけるライノウィルス (rhinovirus ; RV) の関与につき、1年を通して調査した。RV 陽性者の喘息重症度は、軽症から中等症まで幅広く分布していたが、初発も18%に認められた。月（季節）別の検討では、喘息発作好発シーズンである春・梅雨・秋に高頻度であった。年齢層別では、0～2歳で20%、3～5歳で27%、6歳以上の年長児では44%が陽性であった。小児気管支喘息の増悪におけるRV感染の関与は、各年齢層・重症度において少なくないことが示唆された。

A. 研究目的：平成14年10月より、東京慈恵会医科大学小児科アレルギー外来通院の喘息児を対象に、喘息発作（増悪）におけるライノウィルス (rhinovirus ; RV と略) 感染の関与につき、実態調査を施行してきた。平成14年度には、乳幼児をも含めた幅広い年齢層における喘息発作にRVの関与が示唆されることを報告した。平成15年度においては1年を通しての検討を行う。

B. 研究方法：2002年10月16日より2003年10月31日まで、東京慈恵会医科大学小児科アレルギー外来に喘息発作（増悪）で来院した児（58人、男女42/16、平均年齢6.3歳）を対象に、文書による同意取得後、綿棒にて鼻汁を採取しRVの同定をRT-PCR法にて行なった。他側の鼻腔からはRSウイルス抗原測定用の鼻汁採取を行なった。鼻汁はRNA保存液中で冷凍保存後、RNAを抽

出しRT-PCRを施行した。

C. 結果：RV陽性者の喘息重症度は、軽症間欠から中等症持続まで分布していたが、初発も18%に認められた（図1左）。採取時の発作重症度は過半数が軽症であったが、大発作例も見られた（図1右）。月（季節）別の検討では、喘息発作好発シーズンである春・梅雨・秋に高頻度であり、発作が少ない真冬と盛夏には検出されなかった（図2）。年齢層別の検討では、0～2歳で20%、3～5歳で27%、6歳以上の年長児では44%が陽性であった（図3）。

E. 結論：小児気管支喘息の増悪におけるRV感染の関与は、各年齢層・重症度において少なくないことが示唆された。

図1

全対象患者 喘息重症度

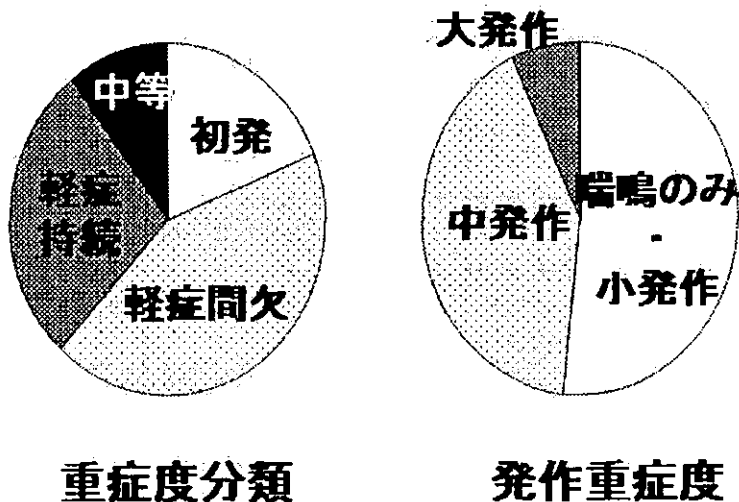


図2

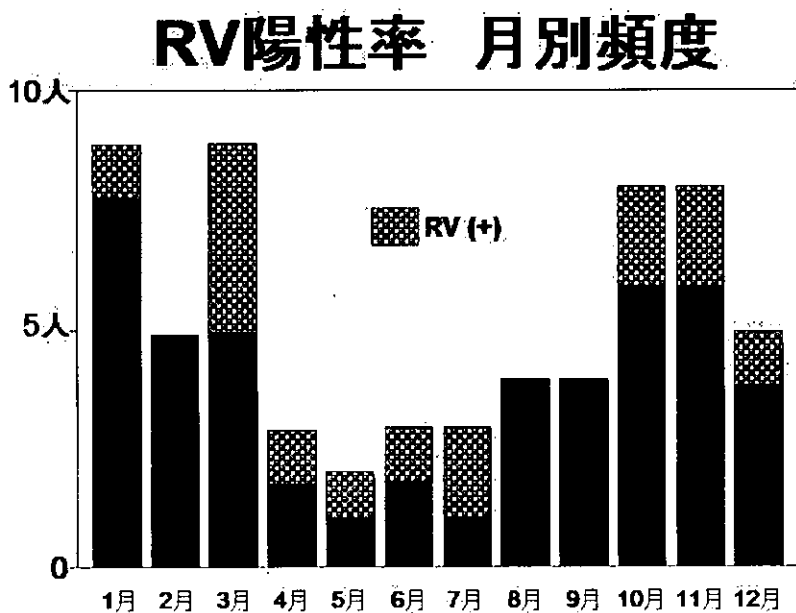
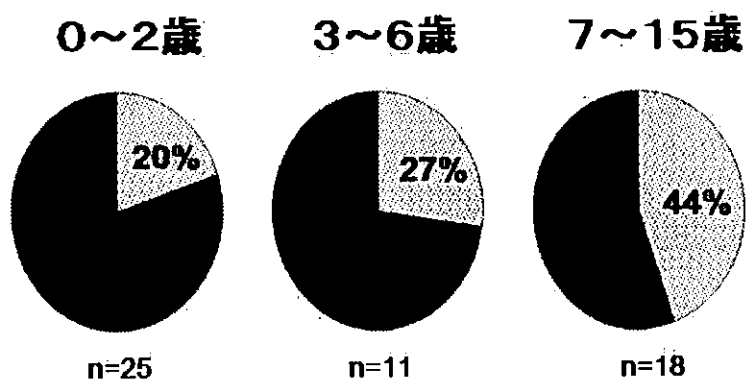


図3

喘息発作(喘鳴)患者 RV陽性率



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アレルギー性疾患研究部長
研究協力者 井口正道、杉原 桂、田知本寛、宿谷明紀、栗田富美子、鈴木誠
杉崎千鶴子、池田有希子

国立相模原病院小児科・臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

研究要旨

昨年度は秋の発作シーズンに入院した喘息児において Rhino ウイルスが RT-PCR 法にて 80% の患者から検出され、小児の喘息発作の増悪因子として関与していることを報告した。今年度は秋の発作入院患者の Rhino ウイルスの感染状況を再検討するとともに、対象コントロールとして同時期に上気道症状を主訴に外来受診した児の Rhino ウイルスの感染状況を比較検討した。平成 15 年 10 月 11 月まで喘息の中発作で当科に入院となった 37 名(男:19 名、女:18 名、平均年齢 5.4 ± 0.4 才)を対象として Rhino ウイルスの感染の有無を鼻粘膜擦過スミア検体による RT-PCR 法により検討を加えた。対象コントロールとして同時期に上気道感染症にて当科外来を受診した患児 27 名を対象として同様に Rhino ウイルスの感染状況に関して鼻粘膜擦過スミア検体による RT-PCR 法により検討を加えた。患者背景はアトピー型喘息が 90% 以上を占め CRP の陽性者は 48.6% で、RT-PCR 法による Rhino ウイルスの検討では 37 名中 18 名 (48.6%) が陽性であった。対象コントロール群では 27 名中 14 名 (51.9%) が陽性であった。10 月 11 月の同時期の両群間の比較において Rhino ウイルスの感染状況に差を認めない結果であった。平成 14 年 9 月 11 月の 3 ヶ月間の喘息入院患者数は 194 名であったのに対して、平成 15 年 9 月 11 月の 3 ヶ月での入院患者数は 93 名であった。つまり、今年度の秋の当科の小児気管支喘息発作の入院患者数は例年の半分以下という著しく少ない状況で、喘息発作入院患者からの昨年度の Rhino ウイルスの感染状況 (80%) に比べて今年度は低い状況 (48.6%) であったが、Rhino ウイルスの感染症の流行状況と喘息発作の増悪に関連性が示唆される結果であった。

A. 研究目的

昨年度は秋の小児喘息の発作シーズンに入院した喘息児において Rhino ウイルスが RT-PCR 法にて 80% の患者から検出され、小児の喘息発作の増悪因子として関与していることを報告した。今年度は同時期の発作入院患者を対象に Rhino ウイルスの感染状況を再検討するとともに対象コントロールとして同時期に上気道症状を主訴に外来受診した児を対象に Rhino ウイルスの感染状況を検討し、同じ時期の喘息発作患者の Rhino ウイルスの感染が高率に起きているのかを検証した。

B. 研究方法

平成 15 年 10 月から 11 月まで喘息の中発作で当院小児科に入院となった 37 名(男:19 名、女:18 名、平均年齢 5.4 ± 0.4 才)の患者を対象として Rhino ウイルスに関して鼻粘膜擦過スミア検体による RT-PCR 法により検討を加えた。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ミア検体より 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。また対象コントロールとして同時期に上気道感染症にて当科外来を受診した患児 27 名を対象として同様に Rhino ウイルスの感染状況に関して鼻粘膜擦過スミア検体による RT-PCR 法により検討を加えた。(倫理面への配慮)

今回の検討に参加していただいた患児の保護者より文書同意を得たうえで研究を進めた。

C. 研究結果

患者背景はアトピー型喘息が 90% 以上を占め CRP の陽性者は 48.6% であった。Rhino ウイルス RT-PCR 産物の電気泳動の結果を図 1 に示す。220bp のバンドが Rhino ウイルス陽性例である。喘息発作入院群の RT-PCR 法による Rhino ウイルスの検討では図 2 に示すように 37 名中 18 名 (48.6%) (No1-37) が陽性であった。対象コントロール群では 27 名中 14 名 (51.9%) (No42-71) が陽性であった。10 月 11 月の同時期の両群間の比較において Rhino ウイルスの

名 (48.6%) (No1-37)が陽性であった。対象コントロール群では 27 名中 14 名 (51.9%) (No42-71)が陽性であった。10 月～11 月の同時期の両群間の比較において Rhino ウイルスの感染状況に差を認めない結果であった。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。平成 14 年 9 月～11 月の 3 ヶ月間の喘息入院患者数は 194 名であったのに対して、平成 15 年 9 月～11 月の 3 ヶ月での入院患者数は 93 名であった。図 3 に平成 14 年と平成 15 年のライノウイルス感染率と入院患者数を示す。

ライノウイルス RT-PCR 電気泳動写真

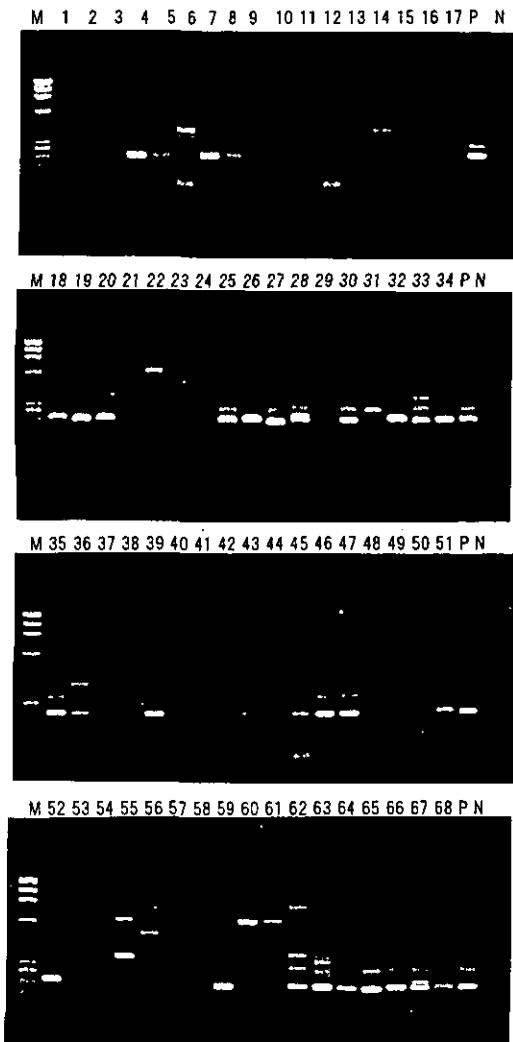


図 1 : Rhino ウイルス RT-PCR の結果

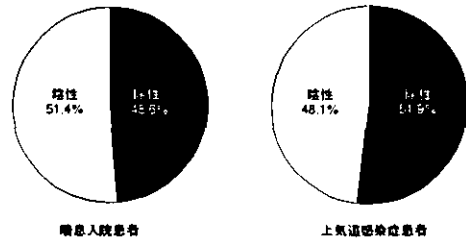


図 2 : 喘息入院患者と上気道感染症患者でのライノウイルス感染率の比較

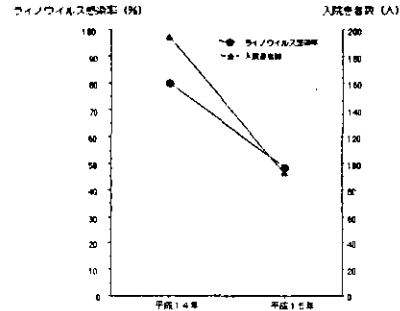


図 3 : 平成 14 年と平成 15 年の 9 月～11 月のライノウイルス感染率と喘息入院患者数の関係

D. 考察

今年度の秋の当科における小児気管支喘息発作の入院患者数 (93 名) は昨年度 (194 名) の半分以下という著しく少ない状況であった。喘息発作入院患者からの昨年度の Rhino ウイルスの感染状況 (80%) に比べて今年度は低い状況 (48.6%) であったが、Rhino ウイルスの感染症の流行状況と喘息発作の増悪つまり喘息入院患者数との関連性が示唆される結果であった。対象コントロールの上気道感染症群と比較して喘息入院群において Rhino ウイルスの感染症の率は高いわけではなく、また Rhino ウイルス感染自体がすべての患者に対して喘息発作を誘発しているわけではない。したがって、小児喘息患者において Rhino ウイルスの感染が発作の増悪につながるメカニズムの解明がこれからは重要であると思われた。

E. 結論

Rhino ウイルス感染症の流行状況と小児気管支喘息発作の増悪との関連性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 幼児期に喘息重積発作を経験した児の予後検討, 小児科, 2003; Vol.44, No.5:851-854
- 2) 海老澤元宏, 小松真紀, 池松かおり, 杉原桂, 杉井京子, 宿谷明紀, 田知本寛:小児気管支喘息における自然寛解の実態とその機序, アレルギー科, 2003; Vol.15, No.1:27-32
 - 3) 田知本寛, 海老澤元宏:特集 小児気管支喘息のリモデリングとアーリーインターベンション 4.【気道リモデリングの発症憎悪因子】アレルギーの臨床, 2003; Vol.23, No.308 32-36
 - 4) 海老澤元宏, 井口正道, 杉原桂, 宿谷明紀, 田知本寛:特集 系統別疾患のキャリアオーバー:アレルギー疾患, 治療, 2003: Vol.85, No.9 52-57
 - 5) 杉原桂, 海老澤元宏, 宿谷明紀, 井口正道, 鈴木誠:特集 かぜ症候群 かぜ症候群と喘息, 小児科診療, 2003: Vol.66, No.12 2215-2220

2.学会発表

- 1) 田知本寛, 海老澤元宏:乳児喘息とアレルギー, 第 20 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会(シンポジウム), 津市, 2003.6.5
- 2) 田知本寛, 海老澤元宏:小児気管支喘息治療の現状と展望:長時間作用性 β 2 刺激薬, 第 12 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(シンポジウム), 名古屋市, 2003.12.7
- 3) 杉原桂, 池松かおり, 杉井京子, 田知本寛, 宿谷明紀, 鈴木誠, 海老澤元宏:低年齢喘息児で SpO₂ は喘息発作強度の指標として適しているか?, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜市, 2003.5.12
- 4) 田知本寛, 宿谷明紀, 池松かおり, 杉原桂, 海老澤元宏:長時間作用性 β 刺激薬(LABA)導入例での臨床効果について, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜市, 2003.5.12
- 5) 海老澤元宏, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 杉原桂, 杉井京子, 宿谷明紀, 田知本寛:ライノウィルスと秋の小児気管支喘息発作の関連性, 第 53 回日本アレルギー学会総会, 岐阜市, 2003.10.25

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）

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
分担研究報告書

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、新井智、佐藤弘、谷口清州、重松美加、大日康史、
大山卓昭、砂川富正、木村幹男、山下和予、小坂健、多田有希、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 2002/2003 シーズンのインフルエンザの流行は、過去 10 シーズンと比べて、ピークの高さは 4 番目であったが、定点当たり患者数は 3 番目に多く、11,000 人の超過死亡があったと推計された。流行の時期は、2002 年第 50 週以降急激に増加し、2003 年第 4 週をピークとして第 15 週には減少した。年齢群別でみると、3-5 歳をピークに 0-9 歳が約 6 割を占めた。流行したウイルスの型は、前半 AH3 型、後半 B 型を主とする混合流行であった。AH3 型はワクチン株に対し HI 価で 4 倍以上抗原変異したウイルスが 6 割を占めた。分離された B 型の大部分が Victoria 系統に属する同シーズンワクチン類似株であった。AH3 型は 1 歳をピークに低年齢層から高齢者まで分離報告が多かったが、B 型は 5-9 歳からの分離が 45% を占め、6-8 歳では B 型の報告数が AH3 型の報告数を上回ったが、その他の年齢層では AH3 型の報告数の方が多く、成人で年齢が高いほど AH3 型の割合が大きかった。2003/2004 シーズン前のワクチン株に対する健常人の HI 抗体価 40 以上の抗体保有率は、A/H1N1 型は 5-19 歳では約 50% であるが、その他の年齢では低かった。A/H3N2 型も 5-19 歳は 60-80%、60 歳以上は約 45% と高かったが、その他の年齢では低かった。B 型は、全年齢層で低かった。香港では 2003 年 2 月に A/H5N1 型感染死亡例、オランダでは 4 月に A/H7N7 型感染死亡例が報告され、新型インフルエンザへの警戒が一層高まっていたところに、2003 年末からアジア地域を中心に、家禽類等の H5N1 の集団発生があり、日本においても、鶏、チャボにおける H5N1 感染発症が 3 府県で認められた。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が明らかになるものと考え、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、特に 2003 年から感染症発生動向調査により小児科定点から報告されることになった RS ウイルス感染症の動向についても、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。今年度もウイルス感染症としてインフルエンザを対象疾患とし、2002/2003

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