

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（20 調査府県合計 4,848 名の健常者を対象として、2003 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/パナマ/2007/99 (H3N2)、B/山東/7/97、B/Shanghai 44/2003 に対する赤血球凝集抑制 (HI) 抗体価を測定。）から得られた疫学情報を解析した。

（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

患者発生状況：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（シーズン全体の累積）は 259.5 で、1994/95 シーズン（288.3）、1992/93 シーズン（276.1）に次ぎ 3 番目に多かった。2002 年第 50 週に全国レベルで定点当たり 1.0 人を超えた後、急激に増加し、2003 年第 4 週をピークに減少し、第 15 週には定点当たり 1.0 以下になった。都道府県別にみると、九州で早く、東北・北海道で遅れて患者報告が増加した。青森、秋田では第 17 週、鳥取では第 18 週まで定点当たり 1.0 以上の報告が続いた。年齢群別では、3～5 歳をピークに 0～9 歳の患者が約 6 割を占めた。

インフルエンザによる関連死亡：2000/01、2001/02 シーズンは、インフルエンザによる超過死亡は少なかったが、2002/03 シーズン

には約 11,000 人の超過死亡があったと推計された。

ウイルス分離状況：2002/03 シーズンに、全国の地方衛生研究所から報告されたインフルエンザウイルス分離例は、AH3 型 4,850 例、B 型 2,451 例であり、AH1 型は 1 例のみであった（2003 年 10 月 17 日時点）。AH3 型、B 型ともに 2002 年第 46 週に初めて分離され、AH3 型は 2002 年 12 月初めから増加して 2003 年第 4 週がピーク、B 型は遅れて 1 月半ばから増加して 2003 年第 6 週がピークとなり、B 型は 5 月まで分離が続いた。年齢分布をみると、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のに対し、B 型は 2001/02 シーズンに比べ年齢層が低い方にシフトし、5～9 歳の分離が 45% を占めた。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。

ウイルス抗原解析：2002/03 シーズンに分離された AH3 型の 42% は A/Panama/2007/99（同シーズンワクチン株）類似株であったが、HI 価で 4 倍以上抗原変異したウイルスが 58% に増加した。B 型は 1989/90 シーズン以降、山形系統のウイルスが主流であったが、2001/02 シーズン後半にはビクトリア系統が主流となり、2002/03 シーズン中には分離された B 型の大部分が同系統に属する B/Shandong（山東）/7/97（同シーズンワクチン株）類似株であった。

高齢者のインフルエンザワクチン接種率：
主として 65 歳以上に対する接種率は 2001/02 シーズン 27%、2002/03 シーズン 35%であった(厚生労働省医薬食品局血液対策課調査)。

新型インフルエンザ：2003 年 2 月、香港において、福建省から戻り肺炎を発症した親子よりトリ型インフルエンザウイルス A/H5N1 型が分離された(父親は死亡)。また、オランダでは 2003 年 2 月末より養鶏場で病原性の高いトリ型インフルエンザウイルス A/H7N7 型が流行した。4 月に死亡した獣医から A/H7N7 型遺伝子が検出された。鶏の殺処分に関わった職員 82 名でも A/H7N7 型感染が確認され、家庭内での人から人への感染も確認された。2003 年末に韓国で H5N1 による鶏の大量死が発生し、2004 年初めからは、東南アジアを中心に、H5N1 の家禽類を中心とした流行が認められた。日本においても、山口、京都で鶏の H5N1 集団感染、大分ではチャボの感染発症が認められた。

2003/04 シーズン前の抗体保有状況速報：
感染症流行予測調査によると、2003 年 7 月に採血された健常人の HI 抗体価 40 以上の抗体保有率は、A/H1N1 型(A/New Caledonia/20/99)：5-19 歳では 48-55%であったが、0-4 歳、20 代、30 代、40 代、60 歳以上群ではそれぞれ 20、24、20、19、20%、50 代群では 10%と低い。A/H3N2 型(A/Panama/2007/99)：10-14 歳群の抗体保有率は 80%で最も高く、その後 50 代まで年代とともに抗体保有率は減少していた。5-19 歳群の抗体保有率は 66-80%であった

が、0-4 歳群は 27%、20 代、30 代群はそれぞれ 40、38%、40 代、50 代群はそれぞれ 33、31%と低い。一方、60 歳以上群では 47%の人が抗体を保有していた。B 型ビクトリア系統株(B/Shandong/7/97)：最も抗体保有率が高かった 20 代群でも 23%であり、次いで 30 代、60 歳以上群のそれぞれ 20、14%、10 代群で 9-11%、5-9 歳群で 7%、0-4 歳、40 代、50 代群ではそれぞれ 3、8、3%であった。B 型山形系統株(B/Shanghai/44/2003)：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、山形系統の変異株である。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 0-4、5-9、10-14、15-19、40 代、50 代群ではそれぞれ 3、18、30、34、9、4%とワクチン株である B/Shandong/7/97 と同等かあるいは高いものの、20 代、30 代、60 歳以上群ではそれぞれ 17、14、5%と B/Shandong/7/97 より低かった。

D. 考察

気管支喘息発症との関係に関し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、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。

E. 結論

2002/2003 シーズンの流行規模は過去 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。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、A/H3N2 型共に、5-19 歳では比較的高い保有率であったが、その他の年齢では低かった。B 型は、全年齢層で低かった。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。また、その他のウイルスに関しても（特に RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス等）、検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 重松美加、岡部信彦：重症急性呼

吸器症候群 (SARS) とインフルエンザ . 臨床と微生物 . 31(1), 59-64, 2004

2. 森伸生、岡部信彦：最近のインフルエンザの流行状況 (日本, 世界). 小児内科. 35(10), 1641-1645, 2003
3. 岡部信彦：インフルエンザウイルスの基礎的研究の進歩 新型インフルエンザ出現の可能性とその予防対策 . 日本臨床. 61(11), 1904-1908, 2003
4. 岡部信彦：小児インフルエンザワクチン第 2 回接種の可否. クリニシアン. 50(8), 780-782, 2003
5. 岡部信彦：インフルエンザはどのようにして起こるのか？ ウイルス・病態生理から考える. エキスパートナース. 19(12), 104-106, 2003
6. 岡部信彦：感染症 定期予防接種. 内科. 91(6), 1239, 2003

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3報—

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、中山栄一、井内史恵、舟木尚美、飯塚雄俊、
百村芽衣、伊東裕之（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2002年10月～2003年9月までに気管支喘息で入院した小児の感染性因子を昨年に引き続き詳細に検討した。この結果1年間で184回の入院エピソードを経験し131回の気管支喘息入院について感染性因子の検討を行うことができた。感染性因子の有意な抗体上昇は61回（46.6%）入院エピソードで認められた。RSウイルス22例（22/131：16.8%）、肺炎マイコプラズマ15例（15/131：11.5%）、アデノウイルス10例（10/131：7.6%）、パラインフルエンザ1型5例（5/131：3.8%）、パラインフルエンザ2型4例（4/131：3.1%）、パラインフルエンザ3型5例（5/131：3.8%）の感染が認められ、RSウイルスの重要性が示された。しかし、今回の検討でもアデノウイルス、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を認めない症例も半数以上あった。この理由としては、気候など感染症以外の要因が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（ライノウイルスやメタニューモウイルスなど）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した。

B. 方法

2002年10月～2003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184回のエピソードを対象とした。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

検討期間中に喘息の入院は184回のエピソードであった。そのうちペアで抗体検査を行うことができたのは131回（71.28%）であった。有意な抗体上昇はRSウイルス22例（22/131：16.8%）、肺炎マイコプラズマ15例（15/131：11.5%）、アデノウイルス10例

（10/131：7.6%）、パラインフルエンザ1型5例（5/131：3.8%）、パラインフルエンザ2型4例（4/131：3.1%）、パラインフルエンザ3型5例（5/131：3.8%）の感染が認められた（図-1）。インフルエンザの関与が示された症例はなかった。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105例中抗体陽性者は16例（16/105：15.2%）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年間の傾向と多少違いが認められた。例年同様に、9月から12月にピークを認めたが、例年になく7月の入院が多かった。他の月に比較してパラインフルエンザ1型の感染が多く認められ誘引となっている可能性を示唆した。全体を通してみるとRSウイルスの関与を認める症例が昨年と同様に最も多く22例に認められ、重要な誘引と考えられた。また、感染も8～10月の3ヶ月間を除くすべての月で証明され、昨年同様かなり長期間に亘って流行が続いていることが示された。乳児

のRSウイルス感染は重症化することがよく知られているが、年長児にもしばしば再感染をすることが今回の検討でも明らかにされた。年齢分布は7ヶ月から9歳に亘った(図-2)。RSウイルスはその感染により気道の過敏性を増強することが報告されており原因としても重要である。続いてはマイコプラズマ感染の関与が多かった。マイコプラズマはたまたま流行の大きかった年とそうでない年でもかなりのバラつきがあることが想像される。昨年から今年にかけてマイコプラズマ肺炎が多く認められたことから、抗体上昇を認めただけの症例が多かったのか、喘息発作を悪化させる誘引として働いたのかは今回の検討だけでは明らかにできない。しかし、この患者群の年齢分布を見ると、5ヶ月や10ヶ月などの乳児を含む若年層が多く、いわゆるマイコプラズマ肺炎の年齢分布とは明らかに異なっており興味深い(図-3)。昨年はマイコプラズマ抗体が上昇した症例を認めていなかったため流行による年較差はかなり大きいと考えられる。続いてアデノウイルス、パラインフルエンザウイルスの抗体上昇を認めた症例が多かった。これらも昨年より多くなっているが、ペア血清を採取することのできた症例が増加したことによる効果があると考えられた。しかし、今回の検討でもアデノウイルス、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を認めない症例も半数以上あった。理由としては、気候など感染症以外の要因が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(ライノウイルスやメタニューモウイルスなど)の関与が考えられる。成人では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、小児の頻度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が散見されており、今回の検討では昨年とは異なり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がかなり多く、関連性を十分疑わせるものであった。

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。また、流行年では肺炎マイコプラズマも重要と考えられた。感染性因子の有意な抗体上昇はペアで抗体を検索できた131回の入院エピソードの中で61回(46.6%)認められた。全入院エピソード184回に対しても約3分の一を占め、喘息発作の誘引、増悪因子としてウイルス感染は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, 舟木尚美. 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—:平成14年度 厚生科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業研究報告書 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, 伊東宏明, 百村芽衣, 舟木尚美, 飯塚雄俊, 平井史恵, 鈴木悦子, 小林玲子, 生方公子, 近藤康夫, 柳川幸重. 溶連菌咽頭炎における各種経口抗菌薬の追跡検討およびEM耐性について.:第52回日本感染症学会東日本地方会総会,(横浜)2003年10月
4. 田島 剛, 中山栄一, 伊東宏明, 近藤康夫, 平井史恵, 百村芽衣, 舟木尚美, 飯塚雄俊, 生方公子, 近藤康夫, 柳川幸重. 小児市中肺炎の原因についての前向き研究—2001年から2002年,東京都東北部の入院患者において—.:第52回日本感染症学会東日本地方会総会,(横浜)2003年10月

H. 知的財産権の出願 登録状況

なし

図-1 喘息入院患者におけるウイルス抗体の検査成績(2003年)

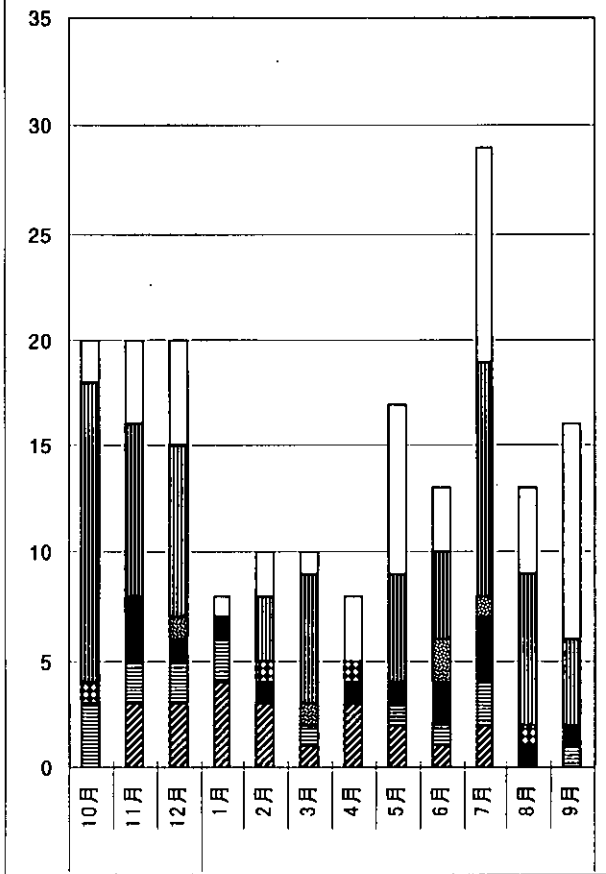


図-2 RSウイルス抗体上昇を認めた喘息入院患者の年齢分布 2002年10月～2003年9月

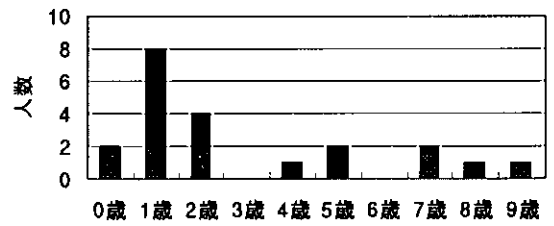
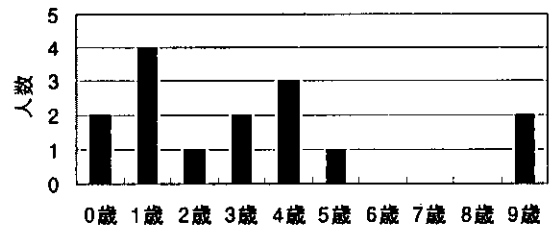


図-3 マイコプラズマ抗体上昇を認めた喘息入院患者の年齢分布 2003年10月～2003年9月



- ペア血清なし
- ▨ ペア血清あり
- ▤ パラインフルエンザ3
- ▥ パラインフルエンザ2
- パラインフルエンザ1
- アデノウイルス
- ▨ マイコプラズマ
- ▧ RSウイルス

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

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—

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、マウスを用いてダニ抗原誘発喘息モデルの作成とウイルス感染模倣実験として **double-strand RNA** である **Poly I:Poly C** の気道内投与による影響を検討した。すなわち、ダニ抗原あるいは **Poly I:Poly C** をハロタン吸入麻酔したマウスの気道内に反復投与し、その後、気管支肺胞洗浄および組織標本作製により評価した。その結果、ダニ抗原の投与により、その投与濃度および投与回数依存的に気道内好酸球増多が認められた。一方、**Poly I:Poly C** 投与では、投与濃度に依存して、投与6時間後では好中球の、投与24時間後ではリンパ球の気道内浸潤がそれぞれ観察された。今後、**Poly I:Poly C** の気道内投与によるダニ抗原誘発気道内好酸球増多に及ぼす影響を検討することにより、ウイルス感染によるアレルギー性気道炎症への影響を明らかにすることができると思われる。

研究協力者

稲垣直樹（岐阜薬科大学薬理学教室・助教授）

田中宏幸（岐阜薬科大学薬理学教室・助手）

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、その機序についての詳細は不明である。

昨年度は、インフルエンザウイルスによるマウス急性喘息モデルへの影響を検討したが、既

に確立されたアレルギー性気道炎症に対し、インフルエンザウイルスはほとんど影響を及ぼさなかった。そこで本研究では、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。

B. 方法

ダニ抗原誘発気道内好酸球増多モデルは、ダニ抗原を直接マウス気道内に投与することにより誘発した。すなわち、マウスをハロタンにより吸入麻酔し、気道カニューレを用いて種々の濃度のダニ抗原を気道内投与した。最終抗原投与48時間後、気管支肺胞洗浄(BAL)を行い、BAL液中の細胞分画をカウントした。また、種々の濃度の **Poly I:Poly C** も同様の手法で気道内投与し、BAL液中の細胞分画をカウントした。

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

生理食塩水投与群に比しダニ抗原投与群では、ダニ抗原の投与回数ならびに投与用量に依存して、BAL液中好酸球比率ならびに好酸球数の増

加が観察された。一方、総白血球数に関しては、投与回数あるいは投与用量との関連は認められなかった。

一方、対照のPBS投与群に比し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- α 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- α ならびにIFN- β 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り、3日後以降にはほとんど観察されなかった。一方、リンパ球数は投与24時間後にピークとなり、その後漸減するものの、少なくとも1週間後まで有意な増加が観察された。

D. 考察

本研究では、まず、ダニ抗原の気道内反復投与による影響を検討した。その結果、従来のマウス喘息モデルとは異なり、アジュバント無しでも、その投与量ならびに投与回数に依存して気道内好酸球増多が観察された。従って、本モデルはダニ抗原によるアレルギー性気道炎症モデルとして有用であると思われる。また、アジュバントを用いなくても好酸球性炎症が発症することから、感作段階で作用する可能性のある環境因子の影響を検討する上でも有用であると思われる。

一方、double-strand RNAであるPoly I:Poly Cの気道内投与では、投与量に依存して、ウイルス感染と類似した好中球・リンパ球浸潤、type I IFN発現上昇ならびにTNF- α 産生亢進が観察された。従って、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。現時点では、ウイルス感染の程度あるいは時期など、検討しなければなら

ない課題が多いが、本研究で得られた知見をもとに、今後、より臨床に近い観点から検討が可能になるものと思われる。

E. 結論

ダニ抗原の気道内反復投与により、投与量ならびに投与回数に依存した気道内好酸球増多が観察された。また、double-strand RNAであるPoly I:Poly Cの気道内投与により、投与量に依存した好中球・リンパ球浸潤、type I IFN発現上昇ならびにTNF- α 産生亢進が観察された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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

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（同呼吸器科）

研究要旨

気管支喘息の基本病態である気道炎症は、中枢気道だけでなく末梢気道にも存在することが指摘され、気道リモデリングや難治化への関与が注目されている。成人気管支喘息の増悪因子として最も頻繁にみられるウイルス感染は、直接的あるいは喘息を誘発することにより、中枢気道だけでなく末梢気道にも障害を及ぼすことが考えられる。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、呼吸機能の推移を検討したところ、中枢気道開存の指標であるピークフローが80%以上に回復しても、末梢気道の指標である $\%V_{25}$ 低値あるいは $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 高値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していることを示している。非発作時の喘息通院患者と健常者のフローボリュームカーブを比較すると、喘息患者ではより程度の強い末梢気道閉塞を認めた。さらに、外来通院中の喘息患者でウイルス感染前後の呼吸機能を比較してみたが、ウイルス感染により中枢・末梢ともに閉塞の程度が増強したという結果は得られなかった。これは、ウイルス感染により喘息発作が誘発されなかった、あるいは増悪の程度が軽度であったためと考えられる。なお、鼻腔拭い液からのウイルスは20例中7例に検出され、そのうちインフルエンザウイルスAが最も多かった。成人気管支喘息患者では末梢気道の機能障害を認めることが多く、ウイルス感染による喘息増悪がその一因として関与していると考えられた。

A. 研究目的

気管支喘息の基本病態である気道炎症は、中枢気道だけでなく末梢気道にも存在することが指摘され、注目されている。末梢気道の持続的炎症は末梢気道のリモデリングを招来し、呼吸機能上の末梢気道障害をもたらすと考えられる。そして、このことは喘息難治化に寄与する因子の1つとなりうると考えられる。成人気管支喘息の増悪因子として最も頻繁にみられるウイルス感染は、直接的あるいは喘息を誘発することにより、中枢気道だけでなく末梢気道にも障害を及ぼす可能性がある。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喘息患者を対象に、呼吸機能の推移を観察し、とくに末梢気道障害を残す因子について検討した。さらに、通院中の喘息患者を対象にウイルス感染時にウイルスの検出を試み、ウイルス感染の末梢気道を含む呼吸機能に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

当センター呼吸器科にウイルス感染による

喘息発作のために入院した喘息患者を対象に、入院後2-3日ごとにスパイロメーターによる呼吸機能検査を行い、各指標（FVC、FEV1、FEV1%、 $\%FEV1$ など）の推移を観察した。末梢気道閉塞の指標としては $\%V_{50}$ 、 $\%V_{25}$ 、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 、 $\%MMF$ を、中枢気道閉塞の指標としては $\%PEF$ を用い、末梢気道障害の程度およびそれをきたしやすい因子について検討した。次に、外来通院中の喘息患者の中で気道ウイルス感染と診断された患者を対象として、鼻腔拭い液からPCR法によりウイルス検出を試みた（千葉県衛生研究所 一戸貞人先生）。そして、ウイルス感染による末梢気道障害の有無、程度について検討した。さらに、外来の喘息患者を対象にスパイロメーターによる呼吸機能検査を施行し、末梢気道障害に焦点をあてて重症度別の比較および健常者との比較を行った。

（倫理面への配慮）

ウイルス感染による喘息発作で入院した患者、あるいはウイルス感染をきたした外来通院

喘息患者を対象にスパイロメトリーを繰り返して施行したが、通常の治療を行っており倫理上の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

ウイルス感染が誘因となり喘息発作にて入院した患者のうち 11 例の喘息患者について、経時的な末梢気道障害の評価を行った。発作時（入院 2-4 日後）および回復時の呼吸機能を比較すると、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 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 高値が残る、すなわち末梢気道障害の残存は 8 例の患者でみられ、とくに高齢者、高齢発症者でその傾向がみられた。一方、発作改善後に末梢気道閉塞が残存しなかったのは 3 例であり、いずれも年齢 40 歳以下、発症年齢が 35 歳以下で、臨床病期はステップ 1 の軽症間欠型であった。以上のことから、ウイルス感染によって誘発された、入院を要するような喘息発作の回復過程では、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が示唆された。

鼻腔拭い液からのウイルス検出は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。

健常者および喘息通院患者（非発作時）のフローボリュームカーブの各指標について比較検討したところ、ステップ 2、3 の喘息患者では健常者と比べて %PEF は有意差がないものの、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} は有意に低値、 $\%PEF/\dot{V}_{25}$ は有意に高値であった。すなわち、喘息患者では中枢気道の状態に対する末梢気道閉塞の程度が強いことが示された。

D. 考察

ウイルス感染を契機に喘息が増悪し、入院を要するような重症発作例では、中枢だけでなく末梢気道の閉塞もみられ、しかも末梢気道閉塞の残存することが示された。ただし、若年発症

の軽症間欠型では、末梢気道障害を残さずに正常の呼吸機能に回復しやすいと考えられる。これに対して、ウイルス感染がおこっても喘息発作が誘発されないか、あるいはその程度が軽い場合は、1 回の感染で顕著な末梢気道障害をきたすというデータは得られなかった。さらに、ウイルス感染のない状態でスパイロメトリーを行うと、喘息患者では健常者と比べて、末梢気道閉塞の程度が強いことが示された。以上のことから、ウイルス感染によって誘発される喘息発作が重症の例では末梢気道障害をきたしやすいと考えられる。そして、ウイルス感染や他の因子により喘息の増悪を繰り返しているうちに、末梢気道障害を認めるようになるのではないかと推察される。さらに、加齢や喫煙などの因子も加わり末梢気道の機能障害が存続すると考えられる。

今回のウイルス検出に関しては、主に冬季のインフルエンザ流行期に行った研究である。ライノウイルスの検出頻度が低かったのはそのためと考えられ、今後は 1 年を通じた検討が必要と思われる。また、ウイルスの種類により中枢および末梢気道、さらに気道リモデリングに及ぼす影響の違いもあると思われ、この点についても更に検討する必要がある。

E. 結論

成人喘息患者では呼吸機能検査で末梢気道障害を認めることが多い。これは、ウイルス感染やそのほかの因子により喘息の増悪を繰り返している結果ではないかと思われる。ウイルス感染による軽度の喘息増悪では呼吸機能障害を残さないが、重症発作ではとくに末梢気道障害が残存すると考えられる。

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

小林信之：喘息難治化の要因と病態。イブニングシンポジウム 難治性喘息の理解と対策。第 53 回日本アレルギー学会総会。2003 年 10 月、岐阜

II. 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）が約1/4を占め、下気道感染症も含めると気道感染症全体が過半数を占めていた。増悪は2月、1月の順に多く、高齢者では下気道感染症（恐らく細菌感染）の頻度が高かった。
2. インフルエンザ流行シーズンにインフルエンザ様症状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、インフルエンザ・ウイルスが他の感冒ウイルスに較べて特に気管支喘息を悪化させやすいという傾向は認められなかった。

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、入院期間・治療内容、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 2001年から2002年にかけて当科に入院した喘息患者222名の発作増悪原因を検討したところ。ウイルス感染に起因すると考えられる上気道症状を主体としたいわゆる普通感冒が最も多く、23.0%を占めており、これに下気道症状を合併した症例（風邪症候群）を含めると42.8%に達した。さらに胸部X線上の異常陰影を伴う肺炎を加えると、喘息増悪の半数以上（54.1%）に気道感染症が関与していることが示された。

② 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±0.7℃)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±0.8℃)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。

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1/4を占め、気道感染症全体では半数を越えている。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。若年喘息患者においては、特に喘息増悪予防を目的としてインフルエンザ予防接種を推進する必然性は乏しく、一般的な感冒の予防(うがい、手洗いなど)を励行すれば十分であるのかもしれない。

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)

第53回日本アレルギー学会総会

2003年10月24日(岐阜)

第16回日本アレルギー学会春季臨床大会(予定)

2004年5月12-14日(前橋)

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定を含めて無し。

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
分担研究報告書

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

分担研究者 一戸貞人 千葉県衛生研究所感染症疫学研究室・室長

研究要旨：

RSウイルス（RSV）感染による喘鳴における気道でのリンパ球の役割を明らかにするため、喘鳴をきたした乳幼児について鼻咽頭吸引液中と末梢血中のリンパ球亜分類の違い、および、これらリンパ球亜分類と月齢、RSV検出の有無、重症度との関連について検討を行った。対象とした乳幼児は22例で、男児は12例、月齢は2-22ヶ月、RSV陽性（RSVテストパック）は13例、重症（SpO₂95%未満）は8例であった。その結果、（1）鼻咽頭吸引液および末梢血の両方において、RSV検出の有無による差異は認められなかった。（2）鼻咽頭吸引液では末梢血に比べて、リンパ球中のCD4陽性率は有意に低く、CD4およびCD8陽性細胞中のCD45RO陽性率は有意に高かった。（3）末梢血では、12ヶ月未満群でのリンパ球中のCD4陽性率、CD4陽性細胞中のCD45RA陽性率が有意に高かった。（4）鼻咽頭吸引液では、重症群でのリンパ球中のCD4陽性率、CD8陽性率が有意に高かった。従って、喘鳴を起こしている乳幼児の気道に recruit するリンパ球のほとんどはメモリーTリンパ球でこれが気道炎症の主体をなしていることが確認された。このことは成人や動物モデルでは示されていることであるが、乳幼児では検討されておらず意義があるものと思われた。また、重症度群では中等症群に比べてCD4及びCD8のTリンパ球の割合が増加しており、重症化にはメモリーTリンパ球が関与することも示唆された。

研究協力者：

青柳正彦（国立療養所下志津病小児科）、一戸奈穂子（東京都江戸川保健所）、西牟田敏之（国立療養所下志津病院院長）、岡部信彦（国立感染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（東京慈恵会医科大学講師）

A 研究目的

RSV感染は乳幼児に容易に喘鳴をきたし、これは、乳幼児では成人に比べて、気道径が細く、その上免疫能が未熟であるためウイルスが容易に下気道に侵入しやすいことが原因の一つと考えられる。しかし、他の気道ウイルスと比較してもRSVは喘鳴の主要な原因であること、また、RSVによる喘鳴は後の喘息発症と関連性が高いことからRSVの抗原性とこれに対する免疫反応についても注目され、培養細胞あるいは動物モデルでの検討がなされてきたが人における検討は少ない。最近、末梢血中リンパ球のIFN- γ の産生が低下していることが乳児でのRSV感染の重症度に関連することが報告され、Th1能低下が喘鳴出現に関与することが示唆されている。一方、末梢血と炎症を起こしている組

織に recruit しているリンパ球はその亜分類が異なることが指摘されている。このため、RSVと喘鳴の関連を解明するためには、炎症が生じている気道におけるリンパ球の亜分類の検討が重要と考えられる。しかし、RSVに感染した乳幼児の気道におけるリンパ球の亜分類の検討は極めて少ない。この理由として乳幼児では下気道からの検体採取が困難なことが上げられる。そこで、上気道と下気道の構造と機能は類似しており、アレルギー性鼻炎と喘息では共通の炎症メカニズムを持つことに注目し、下気道炎症の評価に上気道から採取できる鼻咽頭吸引液をこの目的に用いることを考えた。

本研究ではRSウイルス感染によって気道に recruit しているリンパ球の特性を明らかにするため、喘鳴をきたした乳幼児について鼻咽頭吸引液中と末梢血中のリンパ球亜分類比較し、また、これらリンパ球亜分類と月齢、RSV検出の有無、重症度との関連について検討を行った。

B 研究方法

国立療養所下志津病院小児科に喘鳴（細気管支炎、

喘息発作)を主訴に入院した2歳以下の患児を、同意を得た上で対象した。これら患児の鼻咽頭吸引21検体と末梢血21検体についてフローサイトメーターを用いてリンパ球抗原(CD4, 8, 20, 45RA, 45RO)陽性細胞について検討した。

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、また、研究の結果は個人が特定できない形で公表される。

C 研究結果

対象とした乳幼児は22例で、男児は12例、月齢は2-22ヶ月、RSV陽性(RSVテストパック)は13例、重症(SpO₂95%未満)は8例であった。

(1) 鼻咽頭吸引液および末梢血の両方において、RSV検出の有無による差異は認められなかった。

(2) 鼻咽頭吸引液では末梢血に比べて、リンパ球中のCD4陽性率は有意に低く、CD4およびCD8陽性細胞中のCD45RO陽性率は有意に高かった(図1)。

(3) 末梢血では、12ヶ月未満群でのリンパ球中のCD4陽性率、CD4陽性細胞中のCD45RA陽性率が有意に高かった。

(4) 鼻咽頭吸引液では、重症群でのリンパ球中のCD4陽性率、CD8陽性率が有意に高かった(図2)。

図1 末梢血と鼻咽頭液におけるCD45RO細胞陽性率

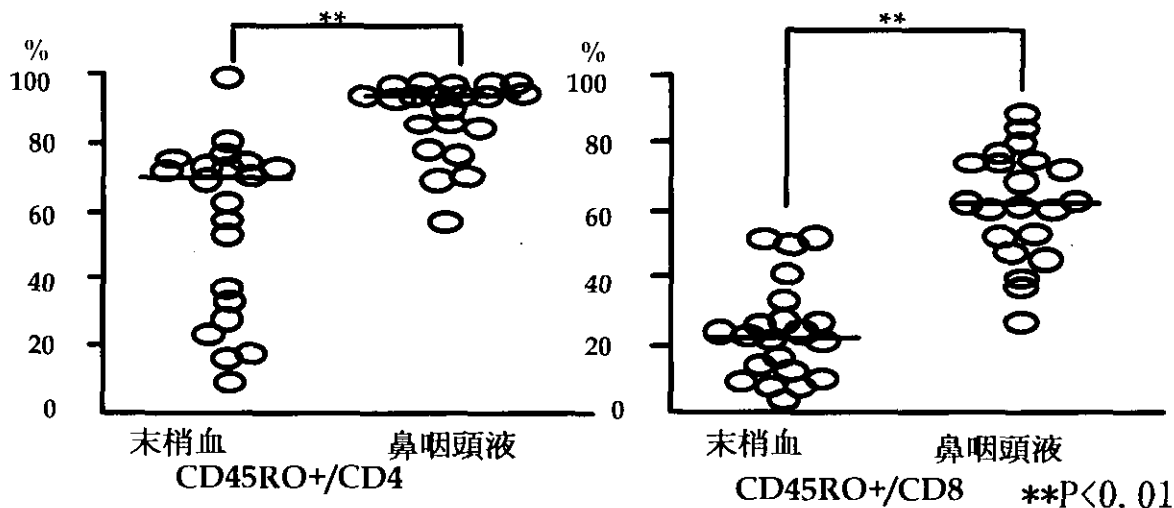
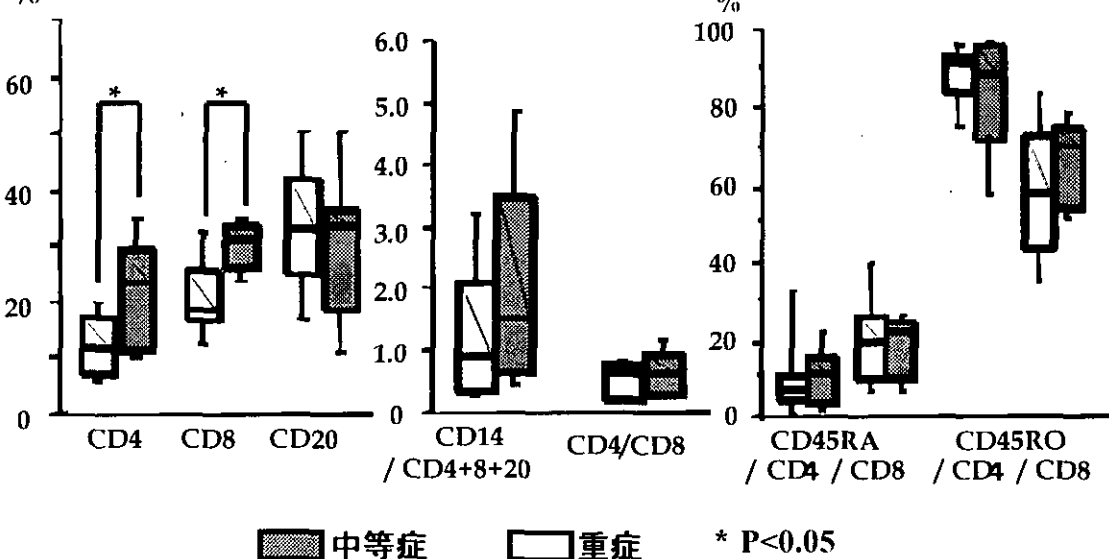


図2 鼻咽頭吸引液中のリンパ球亜分類と重症度の関連



D 結論

今回の検討によって、喘鳴を起こしている乳幼児の気道では、末梢血と異なりメモリーTリンパ球が優位であることが確認された。また、重症児では気道のTリンパ球の率が高いことが示された。

E 考察

末梢血との比較により、喘鳴を起こしている乳幼児の気道に集積するリンパ球のほとんどはメモリーTリンパ球でこれが気道炎症に関連していることが確認された。このことは成人や動物では示されていることであるが、乳幼児ではほとんど検討されておらず意義があるものと思われた。また、重症度群では中等症以下の群に比べてTリンパ球の割合が増加しており、重症化にはメモリーTリンパ球が関与することが示唆された。これらのことを確かにするために、RSウイルス以外の気道ウイルスの検出、鼻咽頭吸引液中のサイトカイン量の測定についても、今後検討予定である。

F 研究の寄与

乳幼児の喘鳴にRSV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、重症度の軽減対策において、例えばステロイドのような炎症を抑制する薬物の使用の是非について、理論的根拠を示す情報の一つとなると考えられる。

G 研究発表

論文発表

なし

学会発表

第35回日本小児感染症学会（平成15年11月、富山市）

「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の検討」一戸貞人、一戸奈穂子、研究協力者：青柳正彦、西牟田敏之、小林仁、井上洋西

「喘息幼児の喘鳴時におけるRSウイルス、ライノウイルス検出頻度—4歳三つ子、1年間の検討—」一戸貞人、一戸奈穂子

H 知的財産権の出願・登録状況

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

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

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）

研究協力者 佐藤 弘 荒木和子 岡部信彦（国立感染症研究所・感染症情報センター）

研究要旨

2001年にオランダで呼吸器感染ウイルスの1つとして、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）が新たに発見された。気管支喘息の発症刺激としてウイルスによる気道感染が考えられていることから、hMPVと気管支喘息発作あるいは喘息症状の増悪との関連を検討した。2003年12月から2004年3月にかけて、気管支喘息の発作あるいは喘息症状の増悪を主訴として受診した患者、および喘鳴、呼吸困難など呼吸器症状を示した患者から採取された咽頭ぬぐい液あるいは鼻腔ぬぐい（吸引）液を検体として、ウイルス分離およびRT-PCR法による遺伝子検出を行った。その結果、分離培養、RT-PCR法のいずれにおいてもhMPVは検出されなかった。hMPV感染症は小児に好発することから、小児においては臨床的、疫学的な詳細が明らかにされつつあるが、成人においては未だ不明な点が多い。

A. 研究目的

気管支喘息は、気管支の慢性炎症に様々な刺激が加わることにより発作的に発症するが、その刺激としてウイルスによる気道感染が考えられている。呼吸器感染症の起因ウイルスの1つであるヒトメタニューモウイルス（hMPV, human metapneumovirus）は、2001年にオランダの急性呼吸器症状を呈した小児から分離された新しいウイルスであり、最近の調査により、我が国においてもhMPVの感染が呼吸器症状を呈した患者で確認されている。しかし、hMPV感染症の臨床的な実態については、未だ明らかとされていない点が多い。そこで、気管支喘息発作あるいは喘息症状の増悪を示した患者からhMPVを検出し、これらの病態にhMPVの感染が関連しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

2003年12月から2004年3月にかけて、気管支喘息の発作あるいは喘息症状の増悪を主訴として受診した患者、および喘鳴、呼吸困難、肺炎、

気管支炎（喘息性を含む）、細気管支炎のいずれかを主訴として受診した患者を対象とし、対象患者から採取された咽頭ぬぐい液あるいは鼻腔ぬぐい（吸引）液を検体とした。なお、検体については、各患者から書面による同意を得た上で調査に使用した。これらの検体からRNAを抽出し、hMPVのF蛋白遺伝子領域の一部（450bp）、およびN蛋白遺伝子領域の一部（377bp）を増幅するプライマーペアを用いてRT-PCR法による遺伝子検出を行った。F蛋白遺伝子領域については、増幅が認められなかった場合、さらにNested-PCRを行い、hMPV遺伝子（357bp）の検出を試みた。また、他の呼吸器感染症の起因病原体との鑑別のため、RSウイルス、インフルエンザウイルスA・B型、パラインフルエンザウイルス1・2・3型についても遺伝子の検出を試みた。同時に、検体をLLC-MK2細胞に接種し、hMPVの分離を試みた。

C. 研究結果

6名の患者から検体が採取され、そのうち5名

については検体および症状等の情報が得られた。検体は2003年12月に1検体、2004年2月に4検体採取され、内訳は咽頭ぬぐい液2検体、鼻腔ぬぐい液3検体であった。5名全て外来の患者であり、4名は喘息症状の増悪を主訴として受診した患者であった。その他に喘鳴(4名)、発熱(3名)、呼吸困難(1名)などの症状が認められた。

分離については、検体を接種後、1週間目に盲継代を行い、3代まで継代培養を行ったが、CPEが出現した細胞は認められなかった。また、各継代における培養上清を用いてRT-PCR法を行ったが、特異的遺伝子は検出されなかった。

検体から抽出したRNAを用いてRT-PCR法を行った結果、hMPV遺伝子は全ての検体で検出されなかったが、2検体からインフルエンザウイルスA型の遺伝子が検出された。このうち1名は喘息症状の増悪、発熱(最高体温38.3℃、38.0℃以上の有熱期間3日)、喘鳴を呈した患者であり、もう1名の患者では喘鳴を認めたが、発熱(最高体温36.9℃)は認められなかった。

D. 考察

hMPV感染症は幼小児に好発し、発見当初は主に急性呼吸器症状を呈した小児からhMPVが検出されていたが、その後、小児だけでなく成人、特に高齢者においても感染が認められている。また、臨床症状は軽い鼻風邪程度から細気管支炎や肺炎などであり、RSウイルス感染症と類似していることが報告されている。これらのことから、RSウイルスと同様に呼吸器感染を起こすhMPVの感染による気管支喘息発作あるいは喘息症状の増悪との関連を検討したが、本調査において気管支喘息の増悪、および発熱、喘鳴などの症状を示した患者の咽頭ぬぐい液あるいは鼻腔ぬぐい液からhMPVは検出されなかった。

hMPV感染症の好発時期は、海外での報告によると、通年で発生が見られるが、冬から春にかけての時期に発生が多い。この時期はインフルエンザやRSウイルス感染症などの流行時期でもある。本調査においても2月に採取された2検体からイ

ンフルエンザが検出されており、hMPV感染症と他の呼吸器感染症との臨床鑑別は必要である。また最近の報告において、小児におけるhMPV感染症の臨床的、疫学的な詳細が明らかにされてきているが、成人におけるhMPV感染症の詳細な報告は未だない。以上のことから、今回、hMPV感染症と気管支喘息発作あるいは喘息症状の増悪との関連を明らかにすることはできなかったが、hMPV感染症についてさらなる知見を得るためにも、成人におけるhMPV感染症の詳細を明らかにすることは、今後の課題である。

E. 結論

気管支喘息の増悪、および発熱、喘鳴などの症状を示した患者から採取された検体について、RT-PCR法による遺伝子検出、ウイルスの分離培養を行ったが、いずれもhMPVは検出されなかった。hMPV感染症は小児に好発する疾病であるが、成人においても感染は認められていることから、小児だけでなく成人におけるhMPV感染症の臨床的、疫学的な詳細を明らかにすることが必要であると思われる。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 椿 俊和（千葉県こども病院アレルギー科医長）

研究協力者 山出晶子、館野規子、星岡 明（千葉県こども病院アレルギー科）
一戸貞人（千葉県衛生研究所疫学調査研究室長）

研究要旨

今回我々は、小児、特に乳幼児における気管支喘息急性増悪時の気道ウイルス検出頻度を検討し、気道ウイルス感染の気管支喘息発作への寄与度を検討した。千葉県こども病院アレルギー科に通院している気管支喘息患児で、本研究の内容を説明し、同意を得られた 39 名（男 23 名、女 16 名、平均年齢 3.5 ± 2.7 歳(Mean \pm S.D.)), 0~11 歳)、のべ 152 検体を対象とした。発作があることと、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 ($p=0.045$)。発熱があることと、鼻咽腔ぬぐい液中の RS ウイルス PCR 陽性であることの間には相関が認められた ($p=0.032$)。鼻汁があることと、鼻咽腔ぬぐい液中のライノウイルス PCR 陽性であることの間には相関が認められた ($p=0.025$)。気管支喘息発作の増悪因子の一つとしてウイルス感染（今回の検討では RS ウイルス・ライノウイルス感染に限る）は大変重要であると考えられた。

A. 研究目的

気管支喘息の急性増悪（発作）には気道ウイルス感染が関与することは経験的に知られている。1990 年代以降 PCR 法によって気道ウイルスの検出感度が改善し、喘息発作時に気道ウイルスが高率に検出されることが報告されてきている。しかしながら、わが国では、乳幼児の喘鳴時には RS ウイルスの検出率が高いという報告が散見されるが、気管支喘息発作時における複数の気道ウイルス感染の検出頻度について検討した研究はなく、その実態は不明である。そこで、小児、特に乳幼児における気管支喘息急性増悪時の気道ウイルス検出頻度を検討し、気道ウイルス感染の気管支喘息発作への寄与度を検討した。

B. 方法

1) 対象：千葉県こども病院アレルギー科に通院している気管支喘息患児で、本研究の内容を説明し、同意を得られた 39 名（男 23 名、女 16 名、平均年齢 3.5 ± 2.7 歳(Mean \pm S.D.)), 0~11 歳) を対象とした。これらの対象者には、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。

2) 検体の採取：検体は、滅菌スピッツに入れた

滅菌生理食塩水 1 mL に浸した綿棒で、鼻咽腔をまんべんなく拭い、再び綿棒を生理食塩水中に浸して絞り、測定まで 70°C に保存した。保存検体から RT-PCR 法で目的とするウイルス（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、パラインフルエンザウイルス 1、2、3、インフルエンザウイルス A(H1N3)B、コロナウイルス、アデノウイルス、肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ）を検出した。

3) 検討項目：検出ウイルスについて発作との関連について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、当院倫理委員会において承認された方法に基づき、研究の内容・個人情報の保護についての説明を十分に行ったあと、同意を得て臨床情報や検体の入手を行った。また、同意が得られない場合でも診療上には何ら不利益を被らないこともあわせて説明した。これらは、日常診療範囲内の内容と考えられ、得られた情報・検体は研究の目的外には用いることはなく、研究終了後は破棄され、結果は個人が特定できない形で公表されることとした。

C. 研究結果

2003 年 5 月から検体を採取し始め、2003 年 12 月までに 39 名の患児でのべ 152 検体を採取し終えた。この検体から、RT-PCR 法で 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(図1)。

これらを、発作の有無・発熱(37.5℃以上とした)の有無・鼻汁の有無・咳嗽の有無・白血球増多(8000/μl以上とした)の有無・CRP(0.1mg/dl以上とした)上昇の有無・痰中病原細菌の有無との関連から統計学的に検討した。検定は、 χ^2 乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意と解釈した。

1)発作があることと、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($p=0.045$)。

2)発熱があることと、鼻咽腔ぬぐい液中のRSウイルスPCR陽性であることの間には相関が認められた($p=0.032$)。

3)鼻汁があることと、鼻咽腔ぬぐい液中のライノウイルスPCR陽性であることの間には相関が認められた($p=0.025$)。

4)その他の項目には、統計学的には有意な相関は得られなかった。

気管支喘息発作の増悪因子の一つとしてウイルス感染(今回の検討ではRSウイルス・ライノウイルス感染に限る)は大変重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

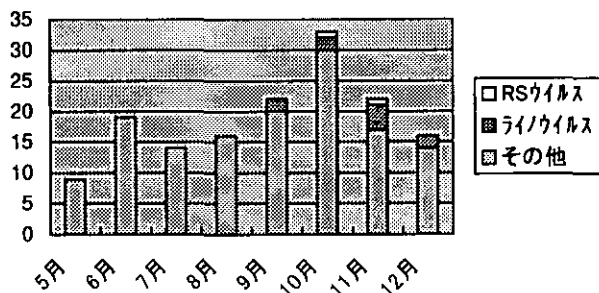
なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



D. 考察

以上の結果から、気管支喘息発作があることと、鼻咽腔ぬぐい液中のウイルスPCRが陽性であることには相関があることが判明した。しかしながら、ウイルスPCRの陽性率が、これまでの報告よりも少ないことが何に起因するのか、今後の検討課題である。また、現在2004年1月から3月までの検体についても同様の検討をしており、それらの結果をふまえて再度検討を行う予定である。

E. 結論

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

夏期における喘鳴児のRSウイルス感染に関する研究

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 昭和大学小児科助手

研究要旨

RSウイルス（以下RSV）は主に冬季における幼小児の細気管支炎の原因ウイルスとして有名である。特にRSV感染はその後に気道過敏性の亢進や気管支喘息発症につながる可能性を指摘されている。我々は年長児のRSV感染後に高率に喘息が発症することおよび、RSV反復感染後も高率に喘息発症に結びつくことを報告してきた。今回は冬季以外のRSV感染について検索し、その臨床像についても研究し、その後の喘息発症について検討した。平成11年10月から平成13年5月に昭和大学小児科に喘鳴、呼吸困難を主訴に来院した児を対象とした。このうち4月から9月までと、更に6月か8月に絞ってその臨床像についておってみた。夏期にRSVに感染した症例も3例中1例が喘息として経過観察されており、RSVが流行期以外の季節でも喘息発症に結びつくことが証明された。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のワクチン接種また、RSV特異ガンマグロブリン（パリピズマブ、商品名シナジス）気管支喘息発症予防に大きな役割を果たすことが期待できると考えられた。

A. 研究目的

RSウイルス（以下RSV）は主に冬季における幼小児の細気管支炎の原因ウイルスとして有名であるが、特にRSVは感染後に気管支喘息の発症につながる可能性を指摘されている。我々は年長児のRSV感染後高率に喘息が発症すること、および、RSVの反復感染後も高率に喘息発症に結びつくことを報告してきた。今回は冬季以外のRSウイルス感染について検索し、その臨床像についても研究した。特にRSVによる感染は感染後に喘息発症につながる可能性を指摘されている。我々は年長児のRSV感染後高率に喘息が発症することおよび、RSVの反復感染後も高率に喘息発症に結びつくことを報告してきた。今回は非流行期（夏期）のRSV感染の臨床像と気管支喘息の発症との関連を調べた。

B. 研究方法

平成11年10月から平成13年5月に昭和大学小児科に喘鳴、呼吸困難を主訴に来院した児を対象とした。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

いる児やアレルゲン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。このうち今回は夏期（非流行期）として4月から9月までとし、更に6月から8月に絞ってその臨床像についておってみた。RSウイルスはダイナボット社製のRSVテストパックを使用した。

C. 研究結果

4月から9月まで対象者は62人で、RSウイルス陽性者は11人（17%）であった。陽性者と陰性者の比較は以下のとおりである。

<表1>のうち6月から8月では13人中の症例中、RSV陽性者は3人であった。この3人については以下に症例を示す。

TT、2ヶ月女児、初回喘鳴およびレントゲン上肺炎像を認め入院した。吸引痰培養にて有意な菌は検出されずRSウイルス肺炎と診断された。酸素濃度の低下を認め、酸素投与を必要とした。IgEは8.2 IU/mlであった。