

図15 アレルギー疾患発症における Hygiene hypothesis と Th1系・Th2系のアンバランスのまとめ (近藤)

者らは構造生物学と遺伝子ないしは分子生態医学を念頭において研究と臨床を進めている。今後はこのような視点から、独創的かつ画期的なオーダーメイド治療予防法が開発され、活用される日も遠くないであろう。

最後に共同研究者の皆さんに深謝いたします。

V 文 献

- 1) Kondo, N., Agata, H., Orii, T. Studies of food allergy-lymphocyte blastogenesis to ovalbumin or bovine serum albumin for detection of allergens in hen's egg and cow's milk allergy-. Acta Paediatr Jpn. 29(5), 667-671. 1987.
- 2) 近藤直実, 縣 裕篤, 折居忠夫: 非即時型食物アレルギーにおける細胞性免疫反応の関与. 小児科臨床 40, 1423-1425. 1987.
- 3) Kondo N, Agata H, Fukutomi O, Motoyoshi F, Orii T. Lymphocyte responses to food antigens in patients with atopic dermatitis who are sensitive to food. J Allergy Clin Immunol 86, 253-260, 1990.
- 4) Kondo N, Fukutomi O, Agata H, Motoyoshi F, Shinoda S, Kobayashi Y, Kuwabara N, Kameyama T, Orii T. The role of T lymphocytes in patients with food-sensitive atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 91, 658-668. 1993
- 5) Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, Kasahara K, Kondo N. : Mutations of the IL-12 receptor β_2 chain gene in some atopic subjects. Biochem Biophys Res Commun: 266, 551-555 1999.
- 6) Kondo, N., Matsui, E., Kaneko, H., Fukao, T., Teramoto, T., Inoue, R., Watanabe, M., Aoki, M., Kasahara, K., Morimoto, N. Review : Atopy and mutations of IL-12 receptor β_2 chain gene. Clin Exp Allergy 31, 1189-1193, 2001.
- 7) Watanabe, M., Kaneko, H., Shikano, H., Aoki, M., Sakaguchi, H., Matsui, E., Inoue, R., Kato, Z., Kasahara, K., Fukutomi, O., Kondo, T., Kondo, N. Predominant expression of 950delCAG of IL-18R alpha chain cDNA is associated with reduced IFN-gamma production and high serum IgE levels in atopic Japanese children. J Allergy Clin Immunol 109, 669-675, 2002.

- 8) Kato, Z., Jee, J., Shikano, H., Mishima, M., Ohki, I., Ohnishi, H., Li, A., Hashimoto, K., Matsukuma, E., Omoya, K., Yamamoto, Y., Yoneda, T., Hara, T., Kondo, N., Shirakawa, M: Structure of interleukin-18 and the binding mode. *Nature Struct Biol* 10:966-971, 2003.
- 9) Kondo, N., Matsui, E., Kaneko, H., Aoki, M., Kato, Z., Fukao, T., Kasahara, K., Morimoto, N. RNA editing of interleukin-12 receptor β_2 , 2451 C-to-U (Ala 604 Val) conversion, associated with atopy. *Clin Exp Allergy* (in press) (2004)
- 10) Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1: 1292-1295, 1989.
- 11) Hershey GKK, Friedrich MF, Esswein LA, et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 337: 1720-1725, 1997.
- 12) Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao XQ, et al. I150Val variant of IL4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genetics* 19: 119-120, 1998.
- 13) Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, et al. : Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genetics* 7 : 125-130, 1994.

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002をどう読むか

第3章 小児気管支喘息の危険因子とその予防

近藤直実

岐阜大学医学部小児病態学

はじめに

ダニ、ほこりを吸って気管支喘息発作を起こす患児が、ダニ、ほこりを完全又はそれに近く除去出来れば、喘息発作は全くとは言わないまでも相当に起こらなくてすむ。卵を食べたときにのみ喘息発作を起こす患児に、卵を完全に除去した食餌療法をすれば、喘息発作は起こさずにすむ。このような環境要因を無視して抗喘息薬を種々用いても満足する成果があがらないことは、日常診療でよく経験することである。このようなことから、喘息発作の予防・治療には、抗喘息薬の使用以前に喘息を起こす危険因子を個々の患者ごとに明らかにして、それに対する対策をたてること、文字通り極めて重要であることを改めて強調したい。

本稿ではこのような視点から「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002をどう読むか 一第3章 小児気管支喘息の危険因子とその予防一」について概説する。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002 における主な改正点

従来のガイドラインにくらべて、本ガイドラインの「第3章 小児気管支喘息の危険因子とその予防」における主要な改正点は、(1) 最新の文献も含めて相当数の文献によりEBMに基づいて記載されている点。(2) さらに危険因子が生体側と環境側から網羅的に捉えられている点。(3) 胎生期や出生前後、新生児期の因子についても述べられている点。(4) 主要な環境アレルゲン、因子であるダニ、カビなどに対する駆除法が詳細に述べられ、極めて実施しやすくなった点である。以下これらの点を含めて概説する。

小児気管支喘息の発症機序と予防・治療対策 —オーダーメイド治療・予防の重要性—

図1に気管支喘息などアレルギー疾患の成立機序を示す。このうちどこかが断ち切られれば成立しないことになる。個々の患者さんに対して、それぞれにどこ

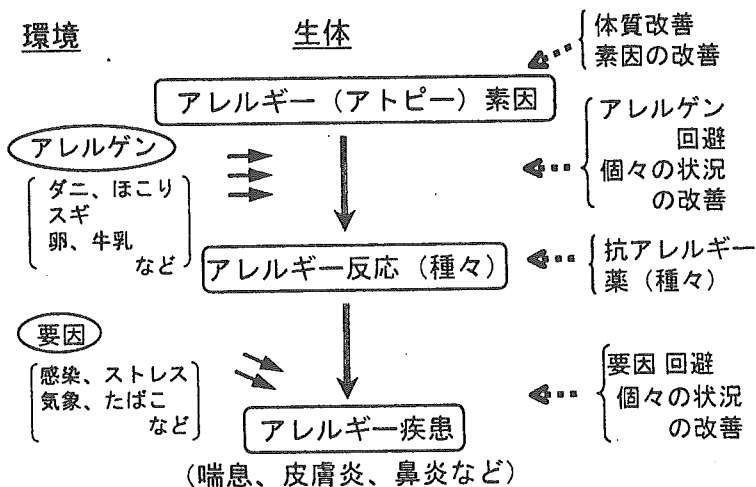


図1 アレルギー疾患の成立

の経路を断ち切るかを考えることがオーダーメイド治療・予防のスタートになる。アレルギー素因がなければその後の反応は進まない。素因があっても反応が進むにしても、種々のアレルゲンや誘因のうち個々の患者さんに特徴的なアレルゲンや誘因を明らかにして、それに対する対策をとることが最も重要で、かつそれがオーダーメイド治療・予防になる。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002

—第3章 小児気管支喘息の危険因子とその予防—より

(1) 小児気管支喘息の危険因子と1次予防と2次予防 —オーダーメイドの予防の重要性—

気管支喘息は遺伝的因子と環境因子が絡み合って発症する。これらの因子や病態は個々の患者で多様である。喘息の予防は、一次予防と二次予防に分けられる。前者は喘息の発症そのものを防ぐことであり、これは喘息発症を予知し、そして予防する。後者は喘息の増悪を防止することである。いずれの場合も共通して言えることは、喘息の発症・増悪に関わる危険因子(表1)を

表1 小児気管支喘息の危険因子

I 気管支喘息の発症・増悪に関わる危険因子

1. 生体因子

- ①アレルギーの素因と遺伝子
- ②気道過敏性
- ③性差

2. 環境因子

—発症および症状増悪に関わる因子—

- ①アレルゲン
- ②ウイルスなどによる呼吸器感染
- ③屋外大気汚染
- ④室内空気汚染
- ⑤受動喫煙
- ⑥食品および食品添加物
- ⑦寄生虫感染
- ⑧運動と過換気
- ⑨気象
- ⑩薬物
- ⑪激しい感情表現とストレス
- ⑫その他

II 出生前期・新生児期・乳児期の因子

明らかにし、それらに対する対策を講ずることが中心となる。特に個々の患者の要因や病態は様々であることから、個々の患者での危険因子を明らかにし、それに対する個々の対応が重要である。すなわち共通に行う予防に加えてオーダーメイドの予防が必要である。

(2) 小児気管支喘息の発症・増悪に関わる危険因子とその予防

1) 生体因子と予防

①アレルギーの素因と遺伝子

近年の研究の進歩により、アレルギーの素因はアレルギーの遺伝子により規定されていると考えられている。両親に喘息が存在するときの発病リスクは3~5倍程度高くなる。

遺伝子は多彩であり、小児の喘息は一般には多因子遺伝と考えられているが、単一遺伝子もあり得る。さらに最近の成績からは遺伝子そのもの以外に遺伝子の発現の異常によっても規定されていることが示唆されている。

その遺伝子あるいは遺伝子の発現について現在までに多くの報告がある。遺伝子については、第11番染色体のFcεRIβ鎖遺伝子^{2,3)}、第5番染色体、IL-4プロモーター領域、IL-4受容体α鎖遺伝子⁴⁾さらに、IL-13遺伝子、ロイコトリエンC4(LTC4)合成酵素遺伝子、βアドレナリン受容体遺伝子などの多型の報告がある。さらに、IgE産生の抑制系のレセプターであるIL-12受容体β2鎖遺伝子、IL-18受容体α鎖遺伝子の変異についても報告されている⁵⁾。これらの遺伝子多型あるいは変異を検出(スクリーニング)することで将来は予知が可能になる。

②気道過敏性

気道過敏性については、素因が主体なのか、獲得性が主体なのか議論があるところであるが現在のところ両方が存在すると一般的には考えられている。

2) 環境因子と予防

—発症および症状増悪に関わる因子と予防^{1,6,7)}—

①アレルゲンと予防

喘息発症の原因因子として、吸入アレルゲンのうち、室内アレルゲンとしては室内塵ダニ、ネコ、イヌ、ハムスター、モルモットなどの動物由来のアレルゲン、ペニシリウム、アスペルギルスなどの真菌類が重要である。屋外アレルゲンとしては花粉(スギ、ヒノキ、カモカヤ、ブタクサ、ヨモギなど)、真菌類、野外昆

(文献1より)

虫類（ユスリカなど）、ゴキブリがある。食物アレルゲンとしては卵、牛乳、小麦、大豆、米、ソバ、魚介類、果物など種々のものがある。

喘息と環境中の曝露ダニアレルゲン量との関係については、室内塵のDer p 1量が $2\mu\text{g/g dust}$ 以上で感作され、 $10\mu\text{g/g dust}$ 以上で喘息が発症するとの報告がある。

②ウイルスなどによる呼吸器感染と予防

RSウイルス、ライノウイルス、インフルエンザウイルスなどウイルス性呼吸器感染症が発症および症状増悪因子として働く。これらのウイルス感染回避が重要な予防になる。また、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラジミア、百日咳などが因子として働く。

③屋外大気汚染と予防

④室内空気汚染と予防

現代の建築技術の進展により気密性が高まり、暖房器具や建材から発生する二酸化窒素などの窒素酸化物、ホルムアルデヒドなどの室内汚染物質が無視できないものとなっている。暖房器具や調理器具が発生源と考えられる二酸化窒素は、 0.6ppm の濃度で気道過敏性を、また抗原（house dust mite）に対する喘息患者の気道の反応性を亢進させることが報告されている。

⑤受動喫煙と予防

⑥食品および食品添加物と予防

⑦寄生虫感染と予防

血中IgE抗体の増加を来す寄生虫感染が喘息の発症にどのように影響するかは、現在のところ明らかでない。

⑧運動と過換気と予防

運動は、短時間の喘息発作を引き起こす発症および症状増悪因子の一つである。運動誘発喘息（EIA）はすべての喘息患者に起こる可能性がある。気道よりも冷たく乾燥した空気を過剰に吸入することにより、冷却・再加温や水分喪失のために気道粘膜の変化、気道粘膜下の液体の浸透圧変化により、気管支収縮が生じる。また過換気も運動と同様に増悪因子となる。β₂刺激薬吸入によりEIAが最も有効に予防できる。その他に、クロモグリク酸ナトリウム（DSCG）を吸入したり、ロイコトリエン受容体拮抗薬を内服することにより、EIAをある程度抑制できる。

従って予防としては、鼻呼吸、マスク着用を心がけ、運動前にはβ₂刺激薬の吸入あるいはDSCGを吸入し、身体トレーニングや運動の継続的訓練などを組み合わせることがEIAの予防になる。

⑨気象と予防

⑩薬物と予防

アスピリンや他の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は成人喘息ではかなりの頻度で喘息発作を誘発するが、小児ではいわゆるアスピリン喘息は極めて稀である。

⑪激しい感情表現とストレスと予防

(3) 胎児期・新生児期・乳児期の因子の特性と予防

ここでは項目のみにとどめておく。

1) 胎内因子

①胎内環境因子

②アレルギー疾患発症の予知

③アレルギー疾患発症の予防

1. 妊娠中の母親の生活環境

2. 妊娠中の母親の食生活

3. 妊娠後期から授乳期の母親の食生活

4. 食物の初回摂取による乳児の過敏反応と胎内感作

5. アレルギー疾患発症予防のための妊娠中の母親の対策と展望

2) 新生児期・乳児期の因子と予防

ここではこの項は項目のみにとどめたが、今後更なるEBMが期待される。

(4) 薬剤による予防とearly intervention

全くアレルギー症状のない児への予防投薬は現時点では考えられない。今後遺伝子診断などにより、予知能力が向上すれば検討の余地が充分ある。現時点では、例えばアトピー性皮膚炎発症児に喘息の発症を予防するなどの段階で考慮される。経口抗アレルギー薬について幾つかの報告があるが、現時点では確定したコンセンサスは得られていない。一方、early interventionとして、喘息発症の早期に薬剤投与によりその後の進行を抑えるという考えはかなり進められている。DSCG、ケトチフェン、さらには吸入ステロイドなどで報告があり、良好な結果が多い。結論を出すには、今後更なる長期的なfollow up検討が必要であろうが、これは予防というよりは、早期の治療開始（早期介入、early intervention）、という意味で重要である。

(5) 室内環境における危険因子への対策

具体的な対策を表2に示した。ガイドライン2002にはさらに表3のような参考資料がつけられており、日常診療に役立つ。また室内化学汚染物質とその対策やシックハウス症候群や化学物質過敏症についても言及されており、役立つ内容になっている。

表2 環境整備のポイント

寝具	防ダニ布団の使用、高密度繊維布団カバーの使用およびこまめな洗濯、日光干し、加熱・乾燥、殺菌ランプによる処理。掃除機を用いた集塵。
じゅうたん	使用しないことが望ましい。フローリングに張り替える。 ホットカーペットもできる限り使用しない。
ソファ	布製のものは使用しない(革製か合成皮革のものを使用する)。
ぬいぐるみ	処分することが望ましいが、情操面から必要な場合には洗濯のできるものを少数にとどめる。
家具	数を減らす。扉をつける。埃が溜まらないように家具の上に隙間を空けない。掃除のしやすさを考え、家具の上に物を置かない。 移動できるようにして、家具の裏を掃除しやすくする。
カーテン	ブラインドに替える。洗濯しやすい素材のものにする。
ベット	イヌ、ネコ、ハムスターなど毛の生えたベットは飼わない。
掃除機	フィルター付きで集塵袋も二重になったものが望ましい。
鉢植え	室内に置かない。
洗濯物	室内に干さない。
暖房器具	石油やガスなど化学物質の発生する器具は室外換気型が望ましい。
建材	揮発性有機化合物を含有するものは避ける。
タバコ	受動喫煙を避ける(家族が室内で喫煙をしない)。

(文献1より)

おわりに

小児気管支喘息の危険因子とその予防について述べた。今後は環境因子が直接的に生体のどの分子や遺伝子の発現に影響を及ぼすのかという evidence の蓄積が望まれる。著者らはそのような視点(遺伝子生態医学 genetic ecological medicine と名付ける: 著者による)

からの研究をすすめている。ガイドラインについても今後そのような分析をもとにしたオーダーメイド治療を考慮した予防の検討が望まれる。さらに Hygiene hypothesis との関連も今後 EBM が検討されるであろう。各 EBM の文献については本文献 1 を参照されたい。

表3

<参考資料>

- ※ダニ、カビの至適発育条件: チリダニの場合は室温25℃前後、相対湿度75%前後である。一方、アレルゲンとなる大部分のカビの発育至適条件は温度25~35℃、相対湿度に関しては70~90%と考えてよい^{100,101)}。
- ※ダニアレルゲン量の感作あるいは発症の閾値: Platts-Millsらにより提唱された感作閾値は、*Der p 1*量が2 μg/g dust、発症閾値は*Der p 1*量が10 μg/g dust が国際的にも評価されている⁹¹⁾。
- ※ダニ除去法: わが国では佐々木や西宮市衛生局で実施された下記のような試みがある¹⁰²⁾。寝室、居間に関しては、最低2週間に1回、1m²あたり20秒間市販掃除機(吸い込み仕事率210W/時以上、紙パック式吸塵機)で集塵し、寝具についてはこれを表裏同様な集塵をすることにより、1m²あたり100匹以下に生チリダニを減少させ、これを維持することができる。

※ダニ洗浄法：ダニやネコのアレルゲンは水に可溶性であり、衣類などの洗濯は明らかにアレルゲン除去に有効である。水温は54℃以上がよいとの指摘もあるが、どの温度でも効果が認められている¹⁰³⁾。

※具体的な掃除メニュー

- ①寝具類は1～2週に1回1m²につき20秒以上の時間をかけて両面を掃除し、晴れた日には天日干し後に掃除機をかける。
- ②寝室は可能な限り毎日掃除機をかける。カーペットの部屋は3日に1回掃除する。
- ③収納していた毛布類は、使用前に天日干しにし、掃除機をかける。
- ④布団シーツ・カバー類は、少なくとも1週間に1回は洗濯をする。
- ⑤衣類や布団用の乾燥機は、殺ダニ効果があるので利用する。
- ⑥換気に努める。
- ⑦梅雨明けに大掃除をする。

以上のメニューで家屋塵1g中のチリダニ数を100匹以下にすると喘息発作の軽減効果があるばかりか、アトピー性皮膚炎患者のダニによる感作を予防できる可能性がある。

(本参考資料内の文献番号は文献1のままを示す)

(文献1より)

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002. 古庄巻史, 西間三馨 監, 東京, 協和企画, 2002.
- 2) Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1: 1292-1295, 1989.
- 3) Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, et al.: Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genetics* 7: 125-130, 1994.
- 4) Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao XQ, et al. I150Val variant of IL4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genetics* 19:119-120, 1998.
- 5) Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, Kasahara K, Kondo N. Mutations of the IL-12 receptor β 2 chain gene in some atopic subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 266: 551-555, 1999.
- 6) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2000：監修 古庄巻史, 西間三馨, 作成 日本小児アレルギー学会, 協和企画 (2000年4月)
- 7) EBMに基づいた喘息治療ガイドライン：宮本昭正監修, 厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班, 協和企画, 2001.

Innate immunity と気管支喘息

下条直樹¹⁾ 井上祐三朗¹⁾ 富板美奈子¹⁾ 藤井克則¹⁾
 菱木はるか¹⁾ 石和田稔彦¹⁾ 青柳正彦²⁾ 西牟田敏之²⁾
 河野陽一¹⁾

千葉大学大学院医学研究院小児病態学¹⁾, 国立療養所下志津病院小児科²⁾

key words : $\gamma\delta$ T細胞, 抗原提示細胞, Toll like receptor, CD14, 遺伝子多型

はじめに

Respiratory syncytial virus (RSV) 細気管支炎罹患はその後の気管支喘息の発症と吸入アレルギーへの感作における危険因子であることが報告されている(表1)¹⁾. その機序はいまだに明らかではないが, 特定の素因を有する乳児においてはRSV細気管支炎後に適応(獲得)免疫系である $\alpha\beta$ T細胞においてTh2タイプの応答が誘導されることが一つの可能性として指摘されている²⁾. 一方最近の免疫学の進展から, この適応免疫系の $\alpha\beta$ T細胞のサイトカイン産生パターンの決定には感染因子に遭遇したときの自然免疫応答がきわめて重要な役割を担っていることが分子レベルで明らかにされてきた. これらの自然免疫系に属する細胞群として, NK細胞, $\gamma\delta$ T細胞, 樹状細胞に代表される抗原提示細胞などが含まれる(図1). 感染に際してこれらの細胞が産生するサイトカインは, 適応免疫系の $\alpha\beta$ T細胞の分化に重要な環境を形成することにより $\alpha\beta$ T細胞がTh1タイプ, Th2タイプのどちらの機能を主に発揮するかを決定する.

感染因子に対して1st line defenderとして機能する免疫担当細胞のひとつである $\gamma\delta$ T細胞のRSV細気管

支炎感染時のサイトカイン産生を検討すると, Rotaウイルス感染あるいは非感染の対照群に比較してインターロイキン4(IL-4)産生の亢進, ガンマインターフェロン(IFN- γ)産生の著明な抑制が認められる(図2)³⁾. この $\gamma\delta$ T細胞のサイトカイン産生パターンは $\alpha\beta$ T細胞が大部分を占めるCD3陽性細胞サイトカイン産生パターンの解析では認められない(図3). 興味深いことに細気管支炎後の反復生喘鳴の有無を発症時の $\gamma\delta$ T細胞のサイトカイン産生能と比較してみるとIL-4産生の亢進ではなく, IFN- γ の産生抑制との間に強い相関が認められた(図4). この結果はRSV感染時の自然免疫系機能的差異が細気管支炎後の喘鳴発症に重要であることを明確に示している. 現在, 特定の患者における $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生の抑制の機序について解析を進めている.

感染因子が生体に入ると, 感染因子への生体防衛反応を速やかに行うために樹状細胞に代表される抗原提示細胞は感染因子分子上の抗原決定基を $\alpha\beta$ T細胞に提示して, 感染因子特異的免疫応答を稼働させる. 抗原提示細胞による $\alpha\beta$ T細胞の活性化の際に存在するサイトカインの種類, 量などの免疫環境が $\alpha\beta$ T細胞の機能を決定する. 近年自然免疫において病原体の認識分子として注目を集めているToll like receptor (TLR)

表1 RSV細気管支炎と喘息発症

リスクファクター	Odds Ratio	
	喘息	喘鳴
RSV細気管支炎罹患歴	12.7	5.3
アトピー家族歴	-	3.0

吸入アレルギーに対するIgE抗体陽性化	RSV感染群	対照群	P値
	32%	14%	0.02

(文献1より改変)

(図5) のいくつかは抗原提示細胞上に発現されている。最近、グラム陰性桿菌のLPSに対するレセプターであるTLR4がRSVのFタンパクに対するレセプターでもあることが実験動物モデルを用いて明らかにされた⁴⁾。TLR4を発現していないマウスはRSV感染が重症化することからTLR4はRSVに対する重要な自然免疫分子であることがわかる。IL-12などのTh1誘導サイト

カイン産生の異常がRSV細気管支炎の発症に関与するとの報告があるが⁵⁾、その理由の一つとしてTLR4発現あるいは機能の低下が考えられる(図6)。そこで、海外で報告されているLPSによるTLR4からの応答性を決定しているTLR4の遺伝子多型⁶⁾について日本人を対象として検討した。その結果、海外で報告されているTLR4の259および359の多型が日本人では存在し

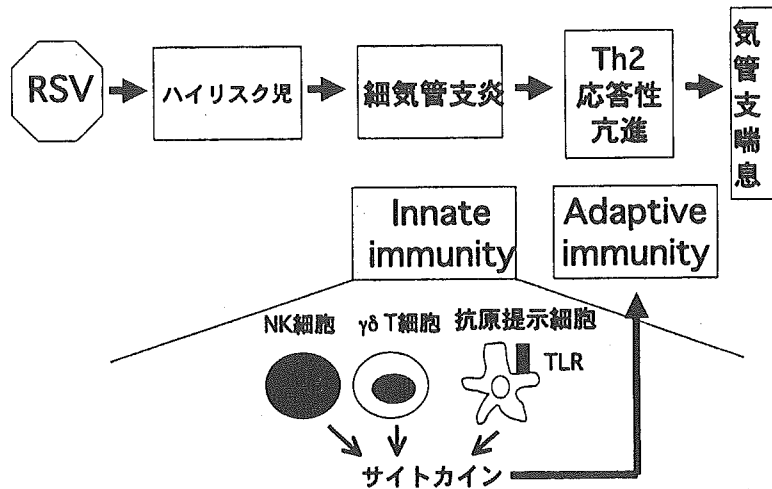


図1 RSVに対するadaptive immunityに与えるinnate immunityの影響

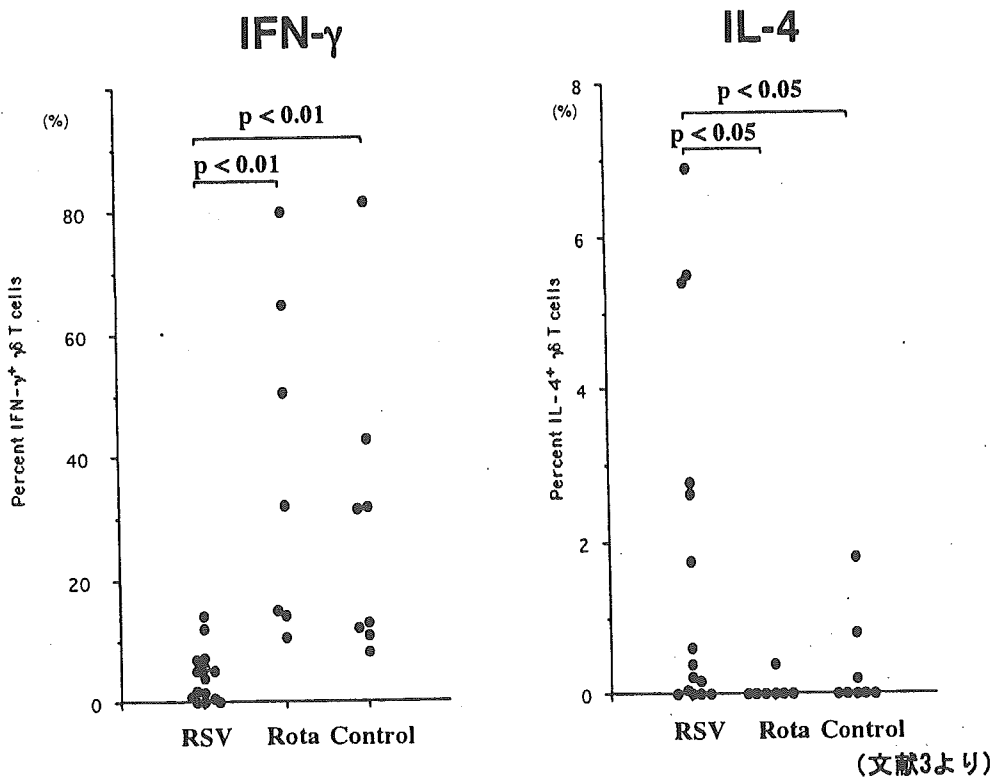


図2 RSV細気管支炎における末梢血γδT細胞の非特異的的刺激による細胞内Th1/2サイトカイン産生

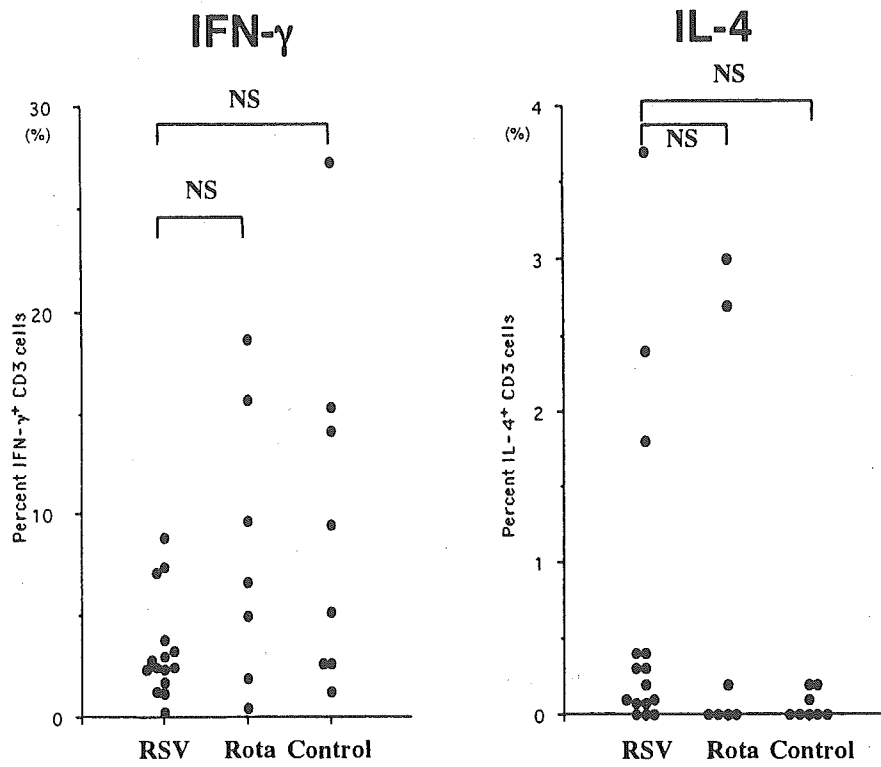


図3 RSV細気管支炎における末梢血CD3+T細胞の非特異的刺激による細胞内Th1/2サイトカイン産生

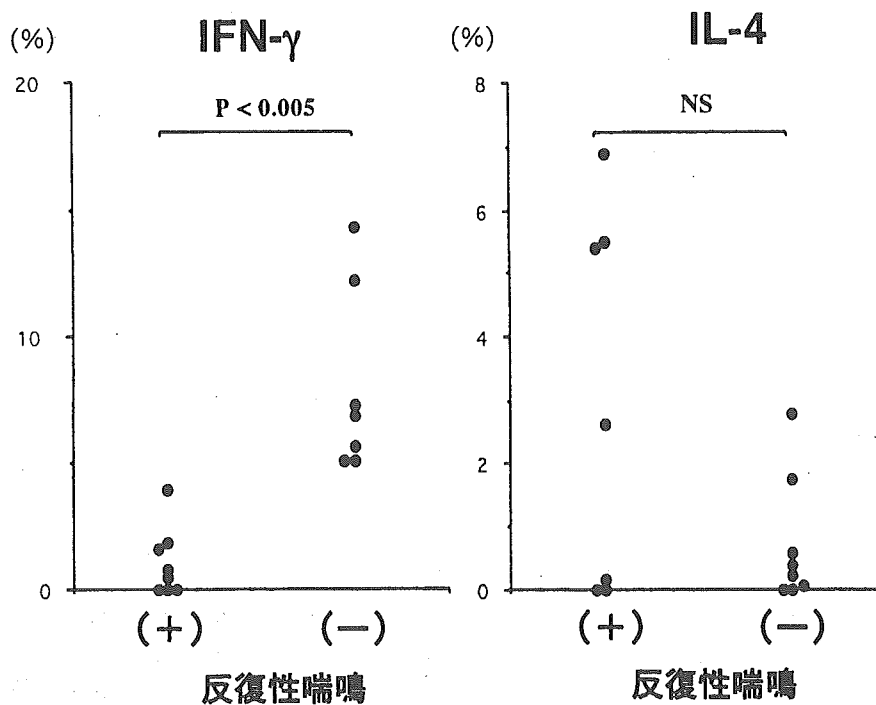


図4 細気管支炎発症時のTh1/2サイトカイン産生γδT細胞数とその後の反復性喘鳴の関連

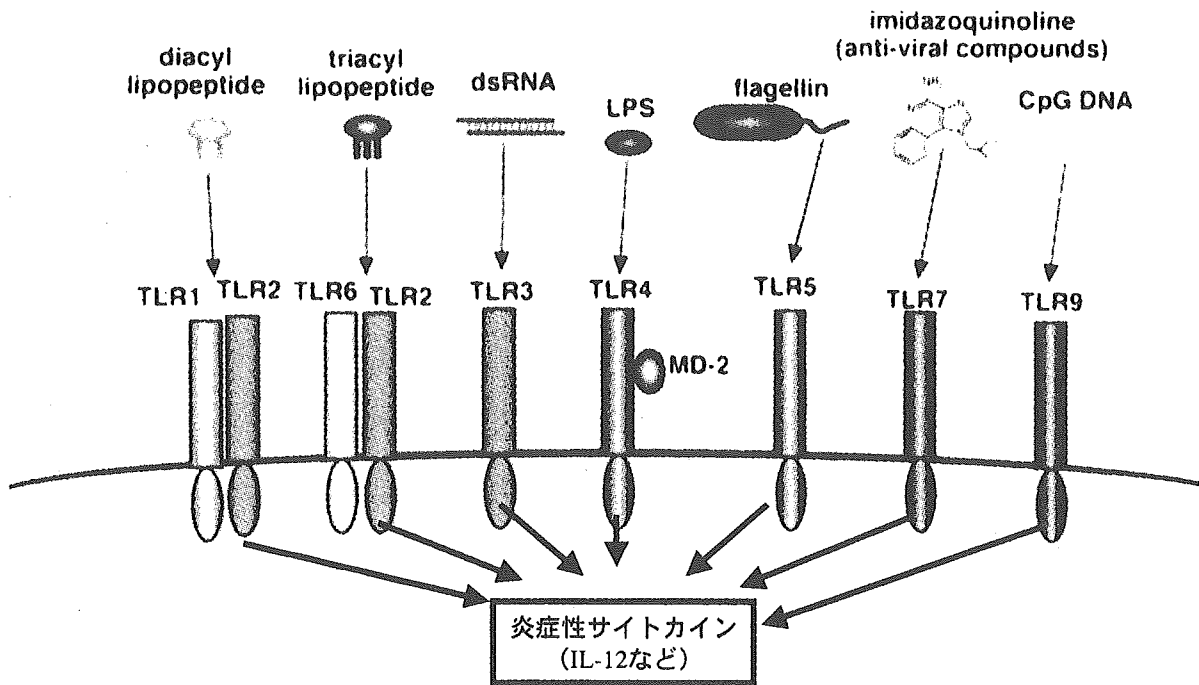


図5 Th1/2バランスを決定する機構：自然免疫 Toll like receptors

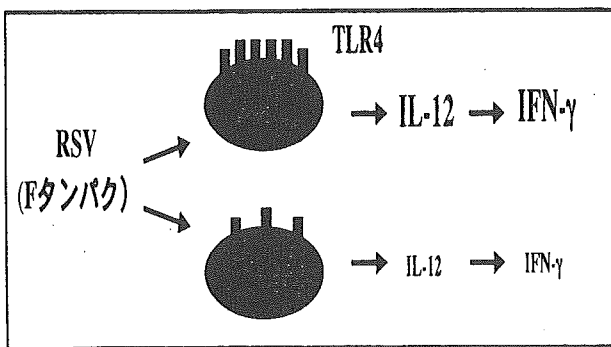


図6 RSVへの応答性とTLR4の発現量

表2 TLR4多型の解析結果

TLR4多型	機能	多型の有無	
		海外	日本人
359	低下	あり	なし
259	低下	あり	なし

ないことが明らかとなった(表2, 文献7). LPSがTLR4に結合して細胞内にシグナルが伝えられるには, MD2やCD14などの分子が必要であることが明らかとなっている(図7). そこで, 我々はCD14の多型に注目した. CD14の機能に影響を与える多型としては-159位のC/Tの多型が報告されている⁸⁾. Tアレルは, CD14の転写活性が増し, sCD14の上昇, IgEの低下に関連する可能性が示唆されている. CD14の-159位の多型は日本人でも報告されており⁹⁾, 我々は, 成人のCD14陽性細胞をRSVで刺激したときの培養上清中のサイトカイン量をCCとTT間で比較した. その結果, TTでは

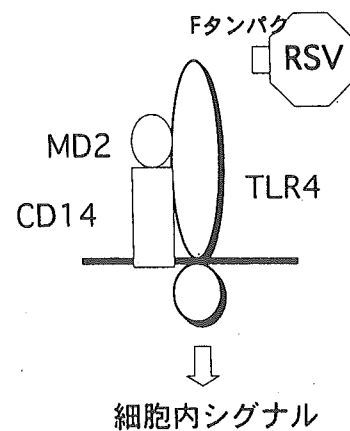


図7 TLR4のシグナル伝達

IL-12 産生が CC に比べては低値である可能性が示唆された (図8)。現在, 症例数をまして検討している。もしも, この結果が確認されれば, CD14 多型が RSV 感染時の Th1 誘導サイトカイン産生の調節に重要な役割を担っている可能性がある。

以上をまとめると RSV 細気管支炎時に, 自然免疫系に属する $\gamma\delta$ T 細胞の機能や CD14/TLR4 を介するシグナル伝達の差異が RSV に対する免疫応答ならびに感染後の喘鳴の再発等に関与する可能性があり, その機序を解明することは RSV 感染症と喘息の関連を明らかにする上で重要なアプローチであると考えられる (図9)。

培養上清中のサイトカイン産生量

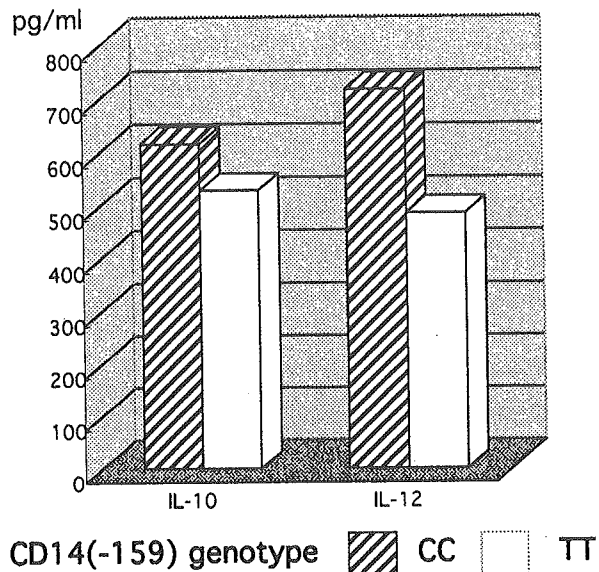


図8 RSV 刺激による成人 CD14 陽性単球からのサイトカイン産生

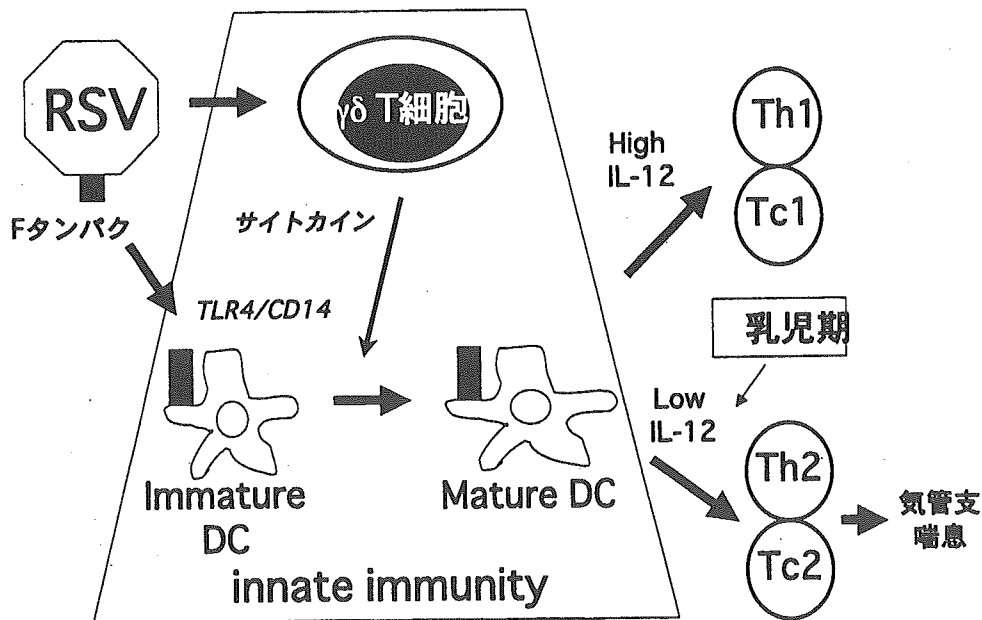


図9 RSV への innate immunity の応答性と気管支喘息 (仮設)

文 献

- 1) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1501-7.
- 2) Weinberger M. Clinical patterns and natural history of asthma. *J Pediatr.* 2003; 142(Suppl): S15-9.
- 3) Aoyagi M, Shimojo N, Sekine K, Nishimuta T, Kohno Y. Respiratory syncytial virus infection suppresses IFN-gamma production of gammadelta T cells. *Clin Exp Immunol.* 2003; 131: 312-7.
- 4) Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA, Walsh EE, Freeman MW, Golenbock DT, Anderson LJ, Finberg RW. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol.* 2000; 1: 398-401.
- 5) Blanco-Quiros A, Gonzalez H, Arranz E, Lapena S. Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28: 175-80.
- 6) Schmitt C, Humeny A, Becker CM, Brune K, Pahl A. Polymorphisms of TLR4: rapid genotyping and reduced response to lipopolysaccharide of TLR4 mutant alleles. *Clin Chem.* 2002; 48: 1661-7.
- 7) Okayama N, Fujimura K, Suehiro Y, Hamanaka Y, Fujiwara M, Matsubara T, Maekawa T, Hazama S, Oka M, Nohara H, Kayano K, Okita K, Hinoda Y. Simple genotype analysis of the Asp299Gly polymorphism of the Toll-like receptor-4 gene that is associated with lipopolysaccharide hyporesponsiveness. *J Clin Lab Anal.* 2002; 16: 56-8.
- 8) Woo JG, Assa'ad A, Heizer AB, Bernstein JA, Hershey GK. The -159 C-->T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 438-44.
- 9) Shimada K, Watanabe Y, Mokuno H, Iwama Y, Daida H, Yamaguchi H. Common polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene is associated with acute myocardial infarction in Japanese men. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 682-4.

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002をどう読むか

第2章 小児気管支喘息の疫学

小田嶋 博
南福岡病院小児科

はじめに

ガイドラインをどう読むかのシリーズの今回は、「小児気管支喘息の疫学」である。ここでは、ガイドラインのポイントを述べ、ガイドラインでは記載できなかったいくつかの点を補足したい。

疫学調査はその疾患の実態をとらえ、地域差や年齢差、発症の実態、影響因子などを検討することによってその疾患の原因、背景因子、治療、予防、及び管理方法を検討する上で有用である。特に小児の調査では、成人と異なり、対象集団を一定の条件のもとに集めることができ、その結果、疫学調査の目的を達成しやすいという利点がある。つまり、一定の、偏りのない集団というのは、われわれの周りには存在しないのである。日本にいるということ自体が偏りであるわけであるが、成人では職業や、通勤などですでにセレクション・バイアスが掛かっている。小児でも多少はある。私立学校に行っているもの、不登校のものなどは疫学調査で外れてしまう。それでも、成人よりは遥かに、一定の集団である。

われわれはこのような疫学の特徴を踏まえながら疫学調査結果を考察し、臨床に役立てて行く必要がある。

1. 疫学調査の手法

疫学調査を考えたときにその手法は極めて重要である。用いる問診票またその診断の基準によって有症率は異なってくる。さらに記載する人が母親か父親かによっても有症率が異なる。日本では従来ATS-DLDの問診票すなわち米国胸部疾患学会方式による問診票が使われてきた。これはかなり確実に喘息を診断しうるが逆に軽症な喘息を拾い切れないという欠点もある。最近諸外国を中心に行われている国際小児気管支喘息アレルギー調査 (ISAAC) の調査方法では気管支喘息 (以下、喘息と略す) 以外の呼吸器疾患、喘鳴群も含

む可能性がある。これはATSの問診票の約2.5倍の有症率となる。いずれの問診票も確実というものはない。医師が診断すればよいのであろうが、それでも確実とはいえない。時代ごとにあるいは地域ごとに有症率を比較する場合には同一の方法のものを比較することが大切である。われわれが喘息の有症率を検討する場合にはこのことを念頭に置いておくべきである。

2. 用語

喘鳴、喘息、喘息様気管支炎などの言葉が診断名として登場するが、喘鳴は呼吸困難を伴わないもの、喘息は呼吸困難を伴うもの、ぜんそく性気管支炎は本来、保険病名であるが、医師からこのようにいわれているものは意外と多い。喘鳴があり喘息ではなく呼吸困難がない気管支炎の状態と考えるのであろうが、ぜんそく性気管支炎または喘息様気管支炎という診断名は使用すべきでないという意見もある。筆者もその考え方に賛成である。また現症を現在症状を有する者、既往は喘息がかってあったもので現在は無いものと考えてよい。有症率という言葉は現在症状があるものの率と考える。累積罹患率という言葉は現症と既往を含めたものとして使われる。

3. 現在分かっていること

現在共通して認められている疫学調査の結果は以下のようなものである。喘息はこの約40年間で急速に増加している (図1)。男子は女子よりも多く、1.5～1.7倍である。そして思春期になると男女差はなくなる。都市部より郊外が多いがその差は小さくなってきている。発症年齢はこの10数年で低年齢化している。小学校1年生から6年生かけての有症率の低下は最近みられなくなりむしろ6年生にかけて増加するようになっている。国際的にも喘息の増加は認められている。また、家族歴にアレルギー疾患を持つ者に喘息に有症率

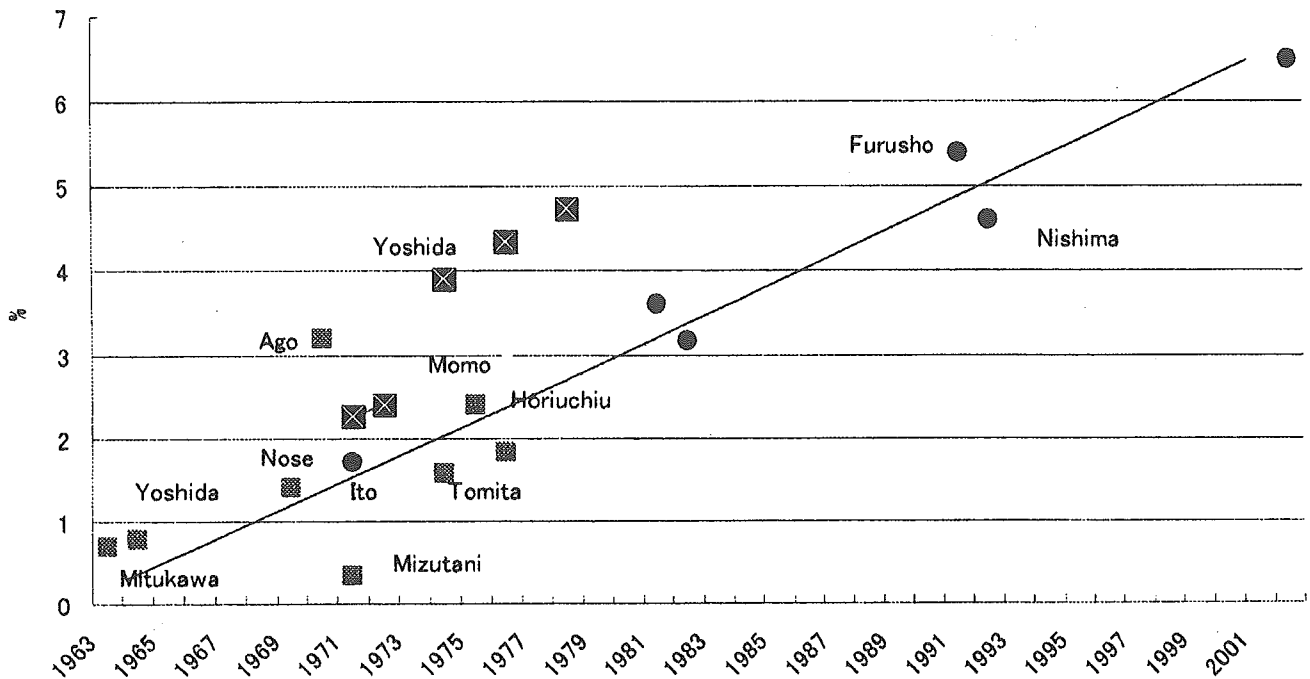


図1. 主な疫学調査結果

が高いが、家族歴に喘息を持つ者は更に喘息の有症率が高い。喘息ではないアレルギー疾患の合併率も高いなどである。

4. 疫学調査の注意点

疫学調査で見られることは、現象の一断面である。背景因子との関連を結論付けることは簡単ではない。タバコが喘息に悪いことは確実とされている。しかし、喘息患者が喫煙すると咳き込んでタバコが吸えないとする。従って、調査をすると、喘息の患者では喫煙者が少なく、喘息がない患者では喫煙者が多いと言う結果になることもある。このときに、喫煙者は喘息が少ないという結果がでるが、これは、喫煙すると喘息にならないという結論にはならない。疫学調査の結果と結論を混同しないように、臨床的な意味づけを行うこと、また、基礎的な検討も加えて考察することが必要である。しかし、また、結果の意義付けも時代の流れとともに、考えて行かなければならない。環境条件も、また生活習慣も、時代とともに変化するのである。意味づけはあくまで意味づけであり、調査結果

は、その時点の患者の実際の状況であることに間違いはないからである。タバコを吸うと喘息にならない可能性もあるかもしれない。結論を急がず、結果をありのままに受け止めて、個々の症例を特徴と考えに入れて、臨床に役立てていかねばならない。

また、発症の因子と、いったん発症した患者の悪化因子は異なることもある。この点にも注意して考察する必要がある。

5. まとめ

喘息の疫学調査の結果をみるにあたっては喘息の有症率の一般的な傾向に注意しながら、また、新しく報告されているいろいろな喘息の誘因また発症因子を確認していくことが必要である。

文 献

小田嶋 博：気管支喘息の疫学，小児内科，35：589-595，2003。

Bronchial Sensitivity and Bronchial Reactivity in Children With Cough Variant Asthma*

Hiroyuki Mochizuki, MD; Hirokazu Arakawa, MD; Kenichi Tokuyama, MD; and Akihiro Morikawa, MD

Background: Cough variant asthma (CVA) is diagnosed in some children with chronic cough who do not have wheezing. However, the precise mechanism of CVA in children is unclear.

Objective: To evaluate the physiologic differences in the airways of children with classic asthma and CVA, the methacholine dose-response curves of respiratory resistance (Rrs) were studied.

Patients and methods: CVA was diagnosed in 31 children with chronic cough (age range, 5 to 14 years; 19 boys and 12 girls; mean age, 8.5 years) on the basis of methacholine inhalation challenge using an oscillation method. For comparison, the study included 86 age-matched children with classic asthma (age range, 5 to 15 years; 42 boys and 44 girls; mean age, 9.5 years), 25 age-matched children with cough (age range, 5 to 15 years; 17 boys and 8 girls; mean age, 8.8 years), and 23 age-matched control subjects (8 boys and 15 girls; mean age, 9.2 years). Consecutive doses of methacholine were doubled until a 200% increase in Rrs from baseline was reached. The cumulative dose of methacholine at the inflection point of Rrs was considered to represent the bronchial sensitivity to inhaled methacholine (minimum dose of methacholine [Dmin]). The slope of the methacholine dose-response curve (SRrs), which was considered to represent bronchial reactivity, was measured from the increasing Rrs curve.

Results: The values of Dmin in classic asthma patients and in CVA patients were significantly lower than those for cough patients and control subjects. There was no significant difference in the values of Dmin between the classic asthma and CVA patients. The value of SRrs in CVA patients was significantly lower than that in classic asthma patients, cough patients, and control subjects ($p < 0.05$, $p < 0.01$, and $p < 0.01$, respectively). There was no significant difference in the value of SRrs between classic asthma patients, cough patients, and control subjects.

Conclusions: These data show that bronchial reactivity in the children with CVA was significantly lower than that in the children with classic asthma, and this specificity has an effect on prolonged cough without wheezing in children with CVA. (CHEST 2005; 128:2427-2434)

Key words: allergy; pediatrics, allergy; pediatrics, pulmonary

Abbreviations: BHR = bronchial hyperresponsiveness; CVA = cough variant asthma; Dmin = minimum dose of methacholine; Rrs = respiratory resistance; SRrs = slope of the methacholine dose-response curve

Cough is a common symptom in children with respiratory tract infections and bronchial asthma. Persistent dry cough lasting > 8 weeks, termed *chronic cough*, has varied etiologies.^{1,2} The presence of chronic cough without causative factors and bronchial hyperresponsiveness is termed *cough variant asthma (CVA)*.^{3,4}

*From the Department of Pediatrics and Developmental Medicine, Gunma University, Graduate School of Medicine, Gunma, Japan.

Manuscript received February 16, 2005; revision accepted April 26, 2005.

Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Correspondence to: Hiroyuki Mochizuki, MD, Department of Pediatrics and Developmental Medicine, Gunma University, Graduate School of Medicine, Showa-Machi 3-39-15, Maebashi, Japan

Previously, the hyperresponsiveness of cough receptors has been evaluated using chemical irritant inhalation challenges,^{5,6} and the relationship between the hyperresponsiveness of cough receptors and chronic cough has been reported.⁷ Although little has been written regarding the mechanisms of chronic cough, studies^{8,9} suggest that recurrent cough without wheeze differs in some respects from asthma. However, the precise mechanism of CVA in infants and children is still unclear.

The association between asthma and bronchial hyperresponsiveness (BHR) has been demonstrated,¹⁰ and some reports^{11,12} have suggested that the degree of BHR, especially bronchial sensitivity, shows a correlation with the severity of the asthmatic symptoms. Previously, a technique to evaluate BHR using continuous-monitoring respiratory resistance

(Rrs), which can be used over a wide age range in children¹³ and allows examination of both bronchial sensitivity and bronchial reactivity,¹⁴ was described.^{15,16} We have also reported that the degree of bronchial sensitivity shows a correlation with the severity of the asthmatic symptoms,¹⁴ whereas the degree of bronchial reactivity indicated by the slope of methacholine dose-response curve (SRrs) does not reflect the severity of asthma, and the SRrs in children with nonatopic asthma is markedly higher than that in children with atopic asthma.¹⁷

It is very interesting that patients with CVA demonstrate BHR or bronchoconstriction without wheezing. In this report, to evaluate the physiologic differences in airways of CVA, we performed a methacholine inhalation challenge using the oscillation technique in children with CVA and children classic asthma, and compared the results of bronchial sensitivity and bronchial reactivity among them.

MATERIALS AND METHODS

Study Subjects

We began measuring childhood bronchial sensitivity and bronchial reactivity in 1982, and have performed methacholine inhalation challenge using the same oscillation technique. The subjects of this study were children who visited Gunma University Hospital from 1982 to 2004 with asthma, bronchiolitis, pneumonia, sinusitis, and other respiratory and nonrespiratory diseases.

Diagnosis of CVA and Classic Asthma

The clinical diagnosis of chronic cough was based on previous reports, a characteristic history of persistent dry cough lasting > 8 weeks with neither dyspnea nor perceptible wheezing, with no identifiable cause of the cough after chest radiography and clinical assessment, and in the absence of chronic sinusitis, bronchiectasis, whooping cough, immunodeficiency, cardiac or neonatal pulmonary problems,^{18,19} infantile chronic respiratory infections, and obvious gastroesophageal reflux.²⁰ Furthermore, in this report, CVA was diagnosed in chronic cough patients who demonstrate BHR²¹ and showed an apparent improvement of

cough with β_2 -agonist therapy.²² Conventionally, obvious BHR is judged as being the minimum dose of methacholine (Dmin) causing bronchoconstriction of < 7.0 U, that is, the threshold point of methacholine concentration is < 3.13 mg/mL.²³ We believe that postviral cough and eosinophilic bronchitis do not react to β_2 -agonist, and do not show obvious BHR.

Clinical diagnosis of classic asthma was based on a characteristic history of recurrent attacks of dyspnea with perceptible wheezing, and without acute or chronic bronchitis, pulmonary emphysema, or cardiovascular diseases.^{10,24} Clinical diagnosis of atopy was based on a positive reaction to common environmental allergens administered to the skin, and to radioallergosorbent tests, that is, development of a wheal \geq 5 mm in width in a skin-prick test and > 0.70 Phadebas radioallergosorbent units in the radioallergosorbent tests.¹⁷ In this report, all of the asthmatics were of the atopic type.

Criteria of Cough Group and Control Subjects

The cough group was selected from the age-matched children who had cough induced by airway infections for > 4 weeks, and did not show wheezing or dyspnea and had no remarkable improvement with β_2 -stimulant treatment. Their cough disappeared as a result of the treatment of the relevant causative disease, or by observation without medication.

Furthermore, we added the data of 23 children as age-matched control subjects who were free of chronic respiratory and atopic diseases and in whom classic asthma did not develop in > 3 years of follow-up observation (Table 1). This study includes previously published data of disease control subjects.¹³ No child in the age-matched control group was receiving medication.

Inclusion Criteria

All subjects were free of upper respiratory tract infections for > 4 weeks prior to the start of study, and none had received inhaled or oral steroid therapy or any medication for at least 12 h prior to the testing. We asked CVA patients aged > 16 years for information concerning the development of their asthma. Informed parental consent was obtained before the study.

Methacholine Inhalation Challenge

Methacholine inhalation challenges were performed according to the procedure described by Takishima et al.¹⁵ An Astograph aerosol generator (TCK 6100H; Chest Company; Tokyo, Japan) delivered increasing doses of methacholine from 12 serially arranged nebulizers. The nebulizers were activated by a constant

Table 1—Profiles of Each Group*

Groups	Patients, No.	Age, yr	Male/Female Gender, No.	Baseline Rrs, cm H ₂ O/L/s	Comments
Classic asthma	86	9.5 ± 1.6	42/44	7.1 ± 0.6	
CVA	31	8.5 ± 0.4	19/12	7.4 ± 0.4	
Cough	25	8.8 ± 0.5	17/8	7.2 ± 0.4	Postviral cough (n = 14), pneumonia (n = 4), rhinitis (n = 3), sinusitis (n = 3), bronchitis (n = 1)
Control	23	9.2 ± 0.6	8/15	6.2 ± 0.5	Small ventricular septal defect (n = 5), post-Kawasaki disease (n = 5), functional murmur (n = 3), Basedow disease (n = 2), closed patent ductus arteriosus (n = 1), nephritis (n = 1), healthy control (n = 6)

*Data are presented as mean ± SEM.

airflow of 5 L/min generated by an air compressor. The airflow was switched from one nebulizer to the next at predetermined intervals. Each nebulizer delivered approximately 0.15 mL of solution per minute of increasing concentrations of methacholine and bronchodilator.

Bronchial responsiveness was displayed in the form of a continuous record of Rrs, measured by the oscillation technique. A constant-amplitude pressure generator was connected to a mouthpiece that produced a constant-amplitude sinusoidal pressure wave of 2 cm H₂O of 7 Hz at the mouth. Recordings showing excessive fluctuations, caused especially by coughing, were excluded after two independent examiners agreed that such records were not suitable for use in the evaluation of BHR.

Methacholine (Daiichi Kagaku Yakuhin; Tokyo, Japan), prepared on the day of the test, was serially diluted twofold with saline solution (10 dose steps starting from a concentration of 25 mg/mL down to approximately 49 µg/mL). The first nebulizer contained 2 mL of saline solution, the second nebulizer contained 2 mL of the highest dilution of methacholine, and the third to eleventh nebulizers contained increasing concentrations of methacholine. Each concentration of the methacholine solution was inhaled for 1 min. The twelfth nebulizer contained salbutamol hemisulfate (1.7 mg/mL in saline solution) and was inhaled for 2 min.

Subjects were examined during quiet breathing in a sitting position with a nose clip attached and two air-filled balloons pressing against both cheeks; doses of inhaled methacholine were doubled every minute. When Rrs reached double the baseline value, methacholine administration was stopped and salbutamol solution was administered. The total amount of nebulized salbutamol was approximately 0.5 mg. Rrs was continuously measured until it reached a stable state.

We calculated the following parameters in the Rrs dose-response curve (Fig 1): (1) the linear SRrs increase, which indicates the speed of bronchoconstriction to methacholine, representing bronchial reactivity; and (2) the Dmin causing bronchoconstriction, that is, the cumulative dose of methacholine at the inflection point of the Rrs tracing, representing bronchial sensitivity.^{16,17} One Dmin unit was considered to be equal to 1 min of inhaling an aerosolized methacholine solution of 1.0 mg/mL during tidal breathing. An increase in Rrs at 5.5 min from the start of methacholine inhalation meant that the subjects had

inhaled the cumulative dose of methacholine from the first solution to the fifth solution (total, 1.514 U) and 30 s of inhalation from the sixth solution (0.782 U), a total inhalation of 2.296 U.

Data Analysis

A parametric analysis of variance was made to determine the significant variance between groups. Data are expressed as means ± SEM; p values < 0.05 were considered to be significant.

RESULTS

The participants in this study were 31 children with CVA aged 5 to 14 years (19 boys and 12 girls; mean age, 8.5 years), 86 age-matched children with classic asthma aged 5 to 15 years (42 boys and 44 girls; mean age, 9.5 years), 25 age-matched children with cough aged from 5 to 15 years (17 boys and 8 girls; mean age, 8.8 years), and 23 age-matched control subjects (8 boys and 15 girls; mean age 9.2 years) [Table 1]. All participants underwent the methacholine inhalation challenge safely. There was no difference in baseline Rrs values among the four groups (analysis of variance, p = 0.224; Table 1).

The values of Dmin in the CVA group (2.48 ± 0.4 U) and in the classic asthma group (1.95 ± 0.2 U) were significantly lower than in the cough group (9.83 ± 2.1 U) and the control subjects (6.60 ± 1.2 U). There was no statistical difference between Dmin in the CVA group and the classic asthma group (Fig 2).

SRrs in the CVA group (1.59 ± 0.2 cm H₂O/L/s/min) was lower than in the classic asthma group (2.03 ± 0.2 cm H₂O/L/s/min), the cough group (2.20 ± 0.3 cm H₂O/L/s/min), and the control sub-

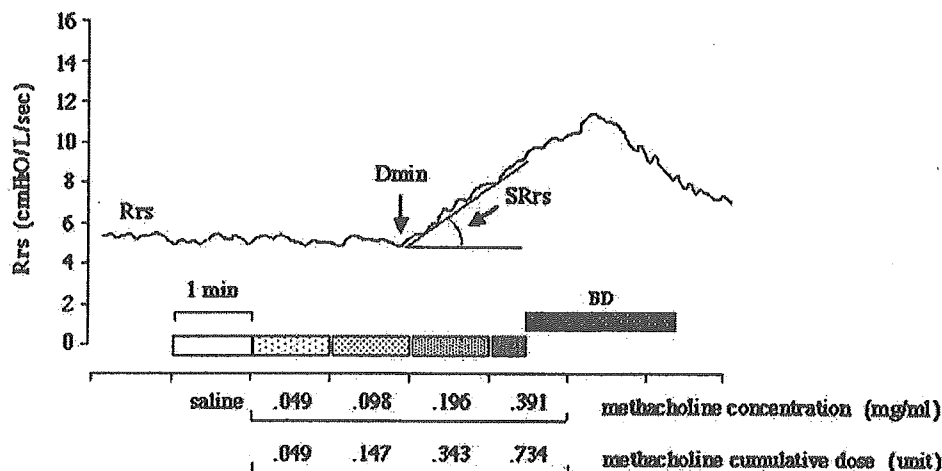


FIGURE 1. The dose-response curve of Rrs in methacholine inhalation challenge using the oscillation method. Rrs increased with inhalation of incremental amounts of methacholine. When Rrs reached approximately twice the baseline value, administration of methacholine was stopped and a β_2 -agonist was administered. Two parameters, Dmin and SRrs, were calculated. BD = bronchodilator inhalation.

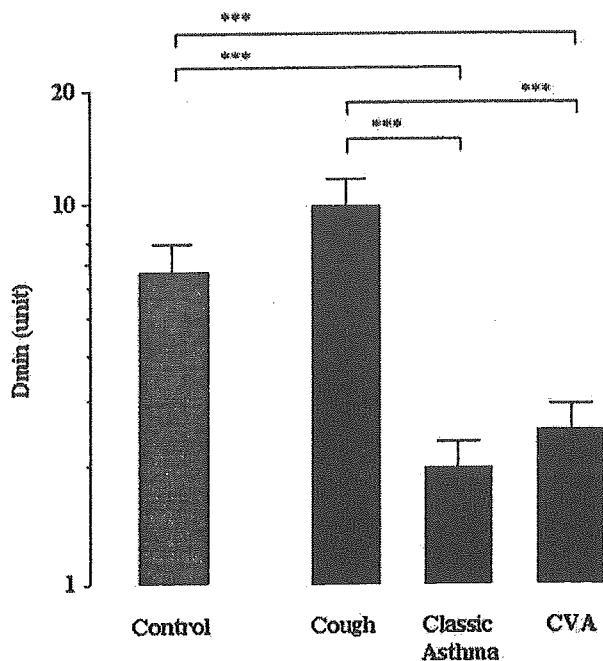


FIGURE 2. Comparison of Dmin among four groups: CVA, classic asthma, cough, and control. *** $p < 0.01$.

jects (2.47 ± 0.3 cm $H_2O/L/s/min$). There was no statistical difference in SRrs among the classic asthma group, the cough group, and the control subjects (Fig 3).

In girls, SRrs in the CVA group (1.35 ± 0.3 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 12$) was lower than in both the

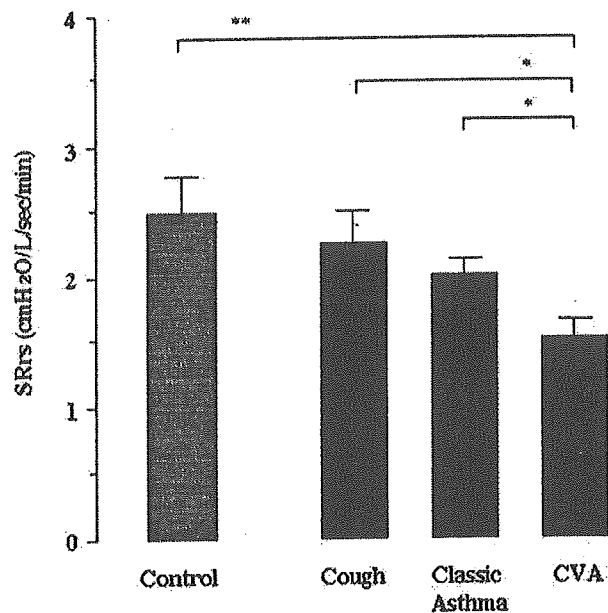


FIGURE 3. Comparison of SRrs among four groups: CVA, classic asthma, cough, and control. * $p < 0.05$, ** $p < 0.02$.

classic asthma group (2.09 ± 0.2 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 44$) and the control subjects (2.63 ± 0.4 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 15$, $p < 0.02$ and $p < 0.01$, respectively) [Fig 4]. There was no difference in the value of SRrs in the cough group (2.20 ± 0.6 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 8$) and the CVA group. There was no difference in SRrs among boys in the CVA group (1.75 ± 0.2 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 19$), the classic asthma group (1.96 ± 0.2 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 42$), the cough group (2.31 ± 0.4 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 17$), and the control subjects (2.18 ± 0.4 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 8$), but the same tendency was seen. There was no significant difference in SRrs between boys and girls in the CVA group, the classic asthma group, and the control subjects. Also, there was no difference in the value of SRrs among the CVA group (2.10 ± 0.3 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 10$), the classic asthma group (2.57 ± 0.3 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 21$), the cough group (3.20 ± 0.7 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 3$), and the control subjects (2.58 ± 0.5 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 5$) in younger children (aged < 6 years). In the older children, however, SRrs in the CVA group (1.35 ± 0.2 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 21$) was lower than in both the classic asthma group (1.85 ± 0.1 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 65$) and cough group (2.08 ± 0.3 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 22$), and the control subjects (2.44 ± 0.3 cm $H_2O/L/s/min$, $n = 18$, $p < 0.02$ and $p < 0.01$, respectively) [Fig 5]. There was no significant difference in SRrs between the younger children and the older children in the CVA group, the classic asthma group, and the control subjects.

DISCUSSION

CVA is one of the causes of chronic cough and is associated with several different etiologic factors; it is not so common in children.²¹ Reports indicate that an increase in BHR has a pathogenetic role in the development of wheezing during the course of CVA.²⁵ Considering previous results, BHR-related persistent cough with latent bronchoconstriction and without wheezing may be present in children with CVA, which then develops into classic asthma as a natural course of events. Other reports have proposed differences in the mechanisms between the hypersensitivity of cough receptors and BHR or the independence of these two states.

The Tuscon prospective longitudinal study²⁶ suggested that recurrent cough without wheezing differs in important respects from classic asthma. Clifford and coworkers²⁷ similarly found that the risk factors for wheezing were not risk factors for cough after controlling for wheezing. In children with chronic cough who do not demonstrate BHR, cough-recep-

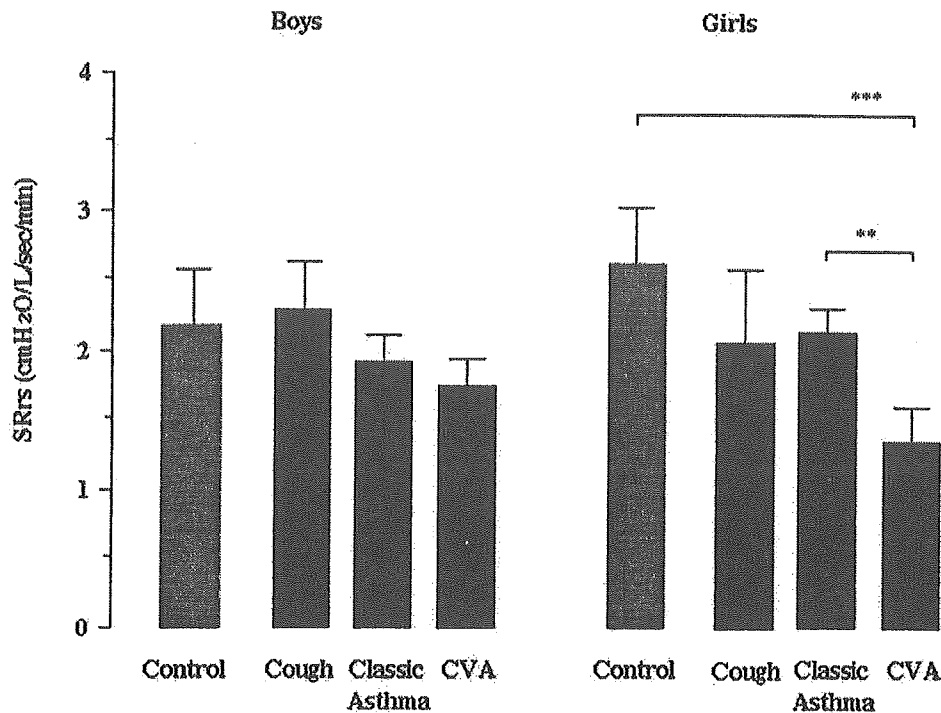


FIGURE 4. Comparison of SRrs between girls and boys in the four groups. ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$.

tor sensitivity is heightened during the coughing phase and declines during the cough-free phase.¹⁸ Also, in adults with or without asthma, no correlation has been found between cough-receptor sensitivity and BHR.^{28,29} These results suggest that the mechanism of BHR, bronchial sensitivity, is essentially different from that of hypersensitivity of cough receptors.

We examined two BHR parameters, bronchial sensitivity (Dmin) and bronchial reactivity (SRrs), which were measured by continuously monitoring Rrs.¹⁶ In this study, we found that bronchial reactivity significantly decreases in children with CVA compared with the control subjects and children with classic asthma. That is, the children with CVA demonstrate slower bronchoconstriction against nonspecific airway stimuli than the children with classic asthma, whereas both the children with CVA and the children with classic asthma demonstrate a significant increase in bronchial sensitivity: the so-called BHR. Koh and coworkers³⁰ suggested that it is the level of maximal airway response, rather than the degree of bronchial sensitivity, that is an important risk factor for the future development of classic asthma in patients with CVA. This is compatible with our results, namely, that CVA with lower bronchial reactivity does not become classic asthma. Their results suggest that the outstanding feature of CVA is the lower SRrs.

Concerning a major puzzle in the clinical feature of CVA—the absence of wheezing—our results indicate one possible mechanism that airways in CVA children are not easily constricted and are limited in their extent of constriction and deformation, resulting in persist cough without wheezing because of the small degree of bronchoconstriction. It has been suggested that there is an individual variation in the level of airway obstruction that produces wheezing,³¹ and that production of wheezing may need more severely constricted airways in patients with CVA. Previously, to characterize the pathophysiologic abnormalities in CVA, a bronchial provocation test with methacholine was performed and the severity of airway obstruction at the first sign of wheezing was measured.³² It was demonstrated that patients with CVA have a higher wheezing threshold than those with classic asthma, and that this is not due to greater BHR. This report is also compatible with our results.

Considering the reason why CVA patients do not show rapid bronchoconstriction, Niimi et al¹⁶ suggested that airway remodeling does not protect against bronchial sensitivity but against bronchial reactivity. Thus, we speculate that there is airway remodeling or mechanisms that introduce the rigidity of airway walls in CVA patients. Previous reports^{21,25} have demonstrated the high frequency of asthma development in CVA, which suggests the presence of a common mechanism between CVA