

いる¹⁸⁾。その後、多くの報告があり、小児喘息の悪化因子と考えられている。

(1) 喘息発症や症状増悪因子として

受動喫煙は家庭内での浮遊粒子状物質の発生源となっている¹⁹⁾が、受動喫煙は喘息発症の原因ともなり、また、発作誘発因子ともなる。これと関連して、生後1年間の重症な下気道感染の危険性を上昇させる²⁰⁾。

また、片親よりも両親が喫煙するほうがリスクは増大し²¹⁾、特に母親の受動喫煙に暴露された小児においてリスクが増大する²²⁾。

親が喫煙するとその子供は20%喘息の危険率が増加し、喘鳴の危険率が40%増加する。母親の喫煙と疾患が強く関連するが、母親が喫煙しなくても父親が喫煙すればやはり危険率は増加する²³⁾。

症状の重症度に関しては、持続して喫煙に曝されていると、発作により外来や急患室を受診する回数が増加すると報告されている²⁴⁾。

(2) 肺機能、気道過敏性

直接の毒性作用として喘息患者における非特異的気道反応性を亢進する。喘息の家族歴があり、親が喫煙している場合には生後4.5週の時点ですでに気道の反応性が亢進していた²⁵⁾との報告がある。

親の喫煙がある場合には、乳児²⁵⁾では小児²⁶⁾よりも気道の過敏性を獲得しやすい。性差と気道の過敏性に関しては、女子の方が獲得しやすい²⁷⁾との報告や男子の方が獲得しやすい²⁸⁾との報告があり一定していない。

とくに、母親の喫煙は喘息小児の肺機能を低下させ、気道過敏性を亢進させる^{29,30)}

(3) 発症

両親の喫煙はアレルギーと喘息の発症に関連し、特に胎内や生後数ヶ月以内の受動喫煙はハイリスク因子である^{31,32)}。

環境省の全国の3歳児対象の調査を分析すると、二酸化窒素(NO_2) 30ppb以上、窒素化合物(NO_x) 50ppb以上の地域を除外すると、母親以外の喫煙率と男子の喘息有症率で相関係数0.6の有意な相関が認められた(図2)。また母親の喫煙率と喘息の有症率の間にも正の相関が得られたが、女子に関してはこのような関係はみられなかった。喫煙の影響は男子に比べて女子には現れにくい可能性が示唆された³³⁾。また、同調査では喘息有症率と受動喫煙に関しては、男女ともに母親の喫煙で喘息有症率が最も高率であった(表2)。また、オッズ比による検討では、2年以内の喘息有症率は受動喫煙の指標としての母親

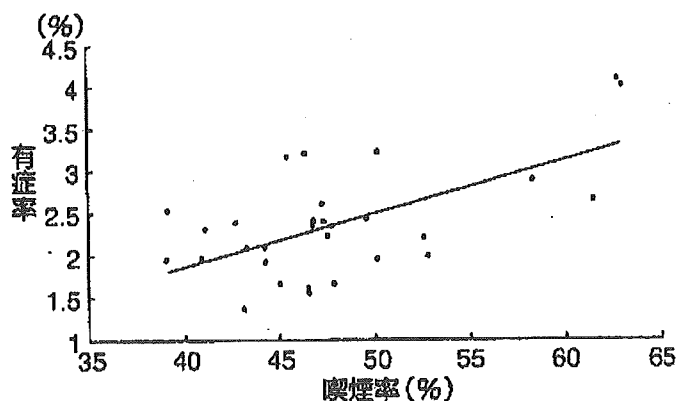


図2. 地域別、母親以外の喫煙者と喘息有症率
(男子、 NO_2 30ppb以上および NO_x 50ppb以上を除外)

表2. 3歳児における現状

		男児	女児
受動喫煙状況	母喫煙	4.89	3.62
	母なし・他喫煙	4.52	2.38
	喫煙なし	4.33	2.62

の家庭内喫煙「あり」は「なし」に対してオッズ比1.28 (95%信頼区間1.07~1.35)であった。

(4) 予 後

両親の喫煙はピークフローの日内変動によって検討された喘息症状の不安定さと関連する³⁴⁾。また、喘鳴の有無に拘らず長期的に肺機能を悪化させる^{35, 36)}。

3) 妊娠中の喫煙

妊娠中の喫煙は受動喫煙として分類されるとも考えられるが、ここでは、一応別に考えてみたい。もちろん、妊娠中に喫煙していた母親が出産後も喫煙していた場合には受動喫煙の影響と区別は困難である。

妊娠中の母親が喫煙していた場合には生後早期の換気機能が低下することが報告されている³⁶⁾。しかも、この関係はdose-dependentである¹³⁾。

妊娠中の母体の喫煙は胎児の肺の発達にも影響する^{13, 38)}。

われわれも生後早期の感染が後の喘息の有症率と関連することを報告している^{39, 40)}が、生後早期の入院や医師の治療など感染や疾病の発症と妊娠中の喫煙が関連することに関して多くの報告がある⁴¹⁾。またこのことが喘息の危険因子である⁴²⁾。

喫煙妊婦からの子供では、生後1年以内に喘鳴疾患の発症率が4倍も高い⁴³⁾など喘息の発症と関連する⁴⁴⁾。アレルギーという観点からは、妊婦の喫煙がアレルギー感作を誘発するというメタアナリシスによる明確な証拠はないとの報告⁴⁵⁾もある。しかし、喘鳴とともにアレルギーの感作が早期から認められるとの報告^{46, 47)}もある。

3. アレルギーの観点からの検討

1) 血清IgEに対する影響

これに関する多くの報告は、現喫煙者、喫煙経験者、非喫煙者の順に血清IgE値は高値を示すというものである^{48, 49)}が、関連がない⁵⁰⁾との報告もある。また、この影響は男子では女子よりも大きいとの報告が多い^{49, 51, 52)}。

2) その他の免疫学的な影響

これについては以下のような報告がある。

①気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中の細胞成分が喫煙者では異なる。喫煙者では肺胞内の好中球が軽度増加し、

肺胞マクロファージが5~7倍に増加する。

②肺胞マクロファージ数が増加するにも拘らず、その活性は傷害されている⁵³⁾。これはinterleukin (IL)-1, IL-6といったT細胞の分裂に重要なcytokinesのマクロファージからの分泌能力が欠損するためと考えられている^{54, 55)}。

③マクロファージの β_2 インテグリンの発現が低下⁵⁶⁾、肺胞腔のCD8+supressor T cellの増加⁵⁷⁾。

以上のような細胞性免疫反応の低下は免疫の関連する肺疾患、例えばサルコイドーシスなどが喫煙者ではないことと関連して興味深い⁵⁸⁾。

以上の内容を表1にまとめた。

4. 母親の影響

タバコの煙は主流煙と副流煙に分けられるが、タール、ニコチン、アンモニア、NOxなどの汚染因子は後者に多い。わが国における受動喫煙のうち約10%が母親の喫煙により、しかもこれは最近も減少していない。小児は自らの意思と関係なく、汚染因子を吸入することになるわけで、とくに接触時間の多い母親の影響は大きい。表3に母親の喫煙と喘息の関連についてまとめた。

妊娠中の母親の喫煙による胎盤を通しての胎児への影響については、cotinineなどのタバコの代謝物質の子宮内での胎児との接触により、生後1年以内に喘鳴に伴う下気道疾患に罹患し、肺機能が低下する重要な因子になると報告されている。

生後早期の母親の喫煙は喘息罹患率の上昇や肺機能の低下、気道過敏性の獲得、早期の気道感染の危険因子など、いずれも喘息の発症や悪化と結びつく。これらは親が喘鳴などの気道の脆弱性を有するか否かにかかわらず認められるが、低年齢児や男子のほうが影響を受けやすい。われわれの検討でも生後1年間の母親の喫煙は影響する(図3)。

血清IgE値についても、アトピー因子を有する男子においては受動喫煙により急速に上昇しやすいと報告され、気道障害のみならずアレルギー学的にも障害を受けることがわかっている。

また、季節的な影響も検討されており、夏季に比べて冬季には窓を閉め切ることや子供が室内にいる時間が長いことなどから、母親の1日の喫煙量は子供の肺機能に影響することが報告されている。

以上の点について表3にまとめた。

表3. 母親の喫煙と喘息の関係¹⁾

1. 妊娠中
(1) 流産などの異常分娩の危険 (2次に呼吸障害児の発生?)
(2) 低出生体重児の増加 (易感染→気道過敏性の獲得の可能性)
(3) アレルギーの易獲得性 (臍帯血IgE値の上昇)
(4) 生後早期の気道の脆弱性 (易感染性、低肺機能、過敏性)
2. 出産後
(1) 気道過敏性の獲得→喘鳴、喘息の有症率の増加
① 素因者(有家族歴者、アトピー性皮膚炎児)における 気道過敏性の獲得
② 非素因者における気道過敏性の獲得
③ 下気道疾患易罹患性
(2) アレルギーの獲得、誘導
① 免疫学的に(IgE上昇等)
② 局所の障害→抗原の易侵入性
③ 環境汚染→2次にダニの増加?
(3) 喘息患者に対する症状の誘発 (母親の喫煙量に依存)
① 気道過敏性の亢進
② 換気機能の低下
3. その他
(1) 経済的影響
(2) 子供が将来喫煙習慣を獲得しやすい
これらの影響は男子に大きい

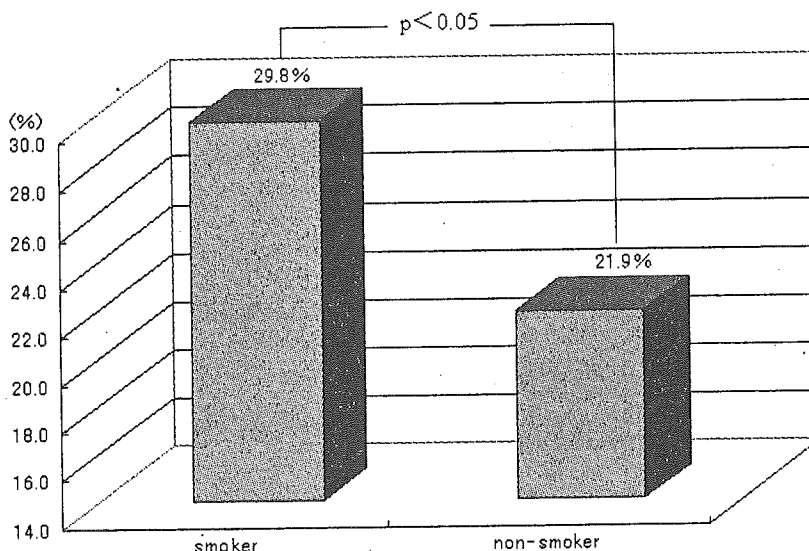


図3. 母親の喫煙 (子供が1歳まで) と喘息

5. 意識の問題

国立療養所南福岡病院小児科に喘息発作治療目的で入院した児62名とその家族112名に対して行った問診票による調査⁵⁹⁾では、65.6%の家庭で家族に喫煙者が存在した。タバコの煙で発作を起こすかという問いに対して親子とともに約半数のものが発作ないしは咳などの症状を誘発することを認めている(図4-A)。にもかかわらず、実際の喫煙時には何らかの配慮をしているかを尋ねると、親は85.4%が配慮していると考えているのに対して、子供は61%しか配慮されているとは思っておらず親子の認識には差が認められた(図4-B)。具体的な配慮内容を図5に示したが、親は「子供のいるときは吸わない」「発作を起こしそうときは吸わない」と思っているのに対して、子供は30%しかそうされていると思っていない。また、実際の喫煙時の子供の反応については図6に示したように子供の否定的、拒否的反応が2~3割の子供にみられる。しかし、「嫌な顔をする」という答えが子供では23.8%なのに対し、親は41.5%と差が認められる。また、小児は受動喫煙によって約半数のものが症状を誘発しているにもかかわらず、親の配慮は実際は約20~30%であり、子供は半ばあきらめている。また、親はあまりそのことに気づいていない。

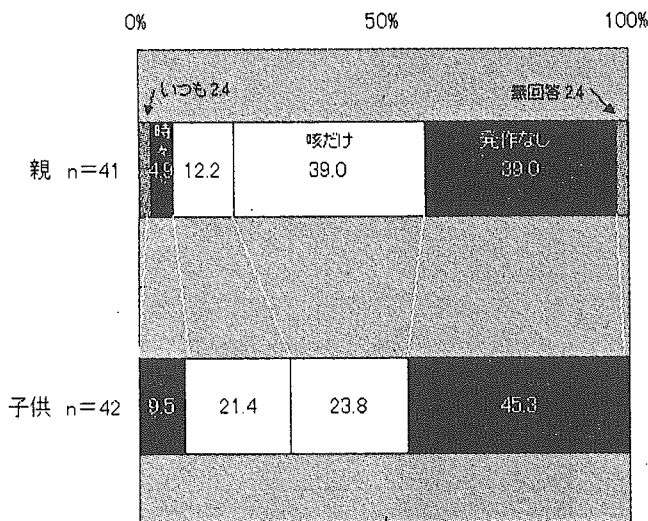
6. 喘息患者での禁煙指導のために

受動喫煙に関しては、両親への教育は、喘息児の診察に付随して行う方法では有効性が低く、独立のプログラムで行うことが必要である³⁵⁾。大学生の喫煙についての堀内らの報告では男女とも学年が上になると喫煙が増え、喘息発作との関係は明らかではないが、喘鳴などの気道症状に関連がみられている⁶⁰⁾。大学でもタバコに関する知識の普及が必要である。

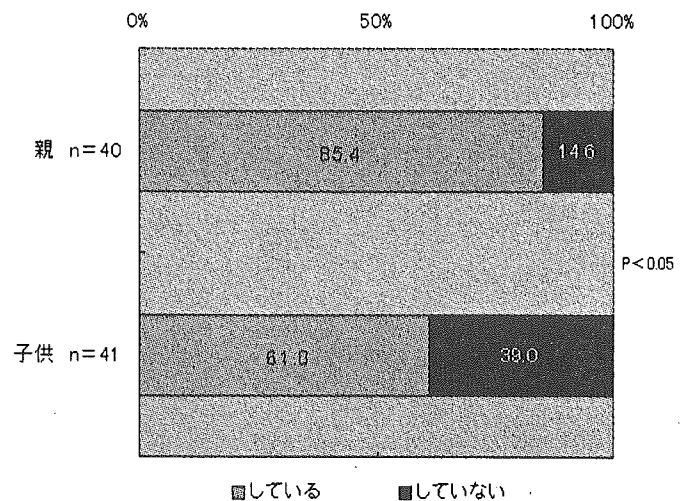
また、厚生労働省の報告では、喘息に対するタバコの影響は十分に認識されている(図7)。また、男女別の禁煙理由を図8に示した。従って、禁煙の指導は単に受動喫煙の知識の普及だけではなく、自らの健康の問題として捉えて行かなくてはならない。男女とも「家族の健康」や「他人の迷惑」などでやめた者は少なく、「健康に悪い」「自分の体調不良」など自分に関するものが理由という者が多い。日本では若年女性での喫煙率が減少しておらず、この状況下での母親の禁煙を考える時、示唆に富んだ図と考えられる。

7. まとめ

喘息をはじめとしたアレルギー疾患ではタバコの有害性はすでに明らかであるが、発症と増悪への影響における微妙な相違や、男子と女子の影響の差など興味ある点も残されている。臨床的観点からは実際の禁煙指導、さらにその有効性を考えると今後検討されるべき点が多い。



A : タバコの煙で発作を起こすか



B : 喫煙時の子供への配慮

図4. タバコの煙の発作への影響と親の子供への配慮についての親子の答えの相違

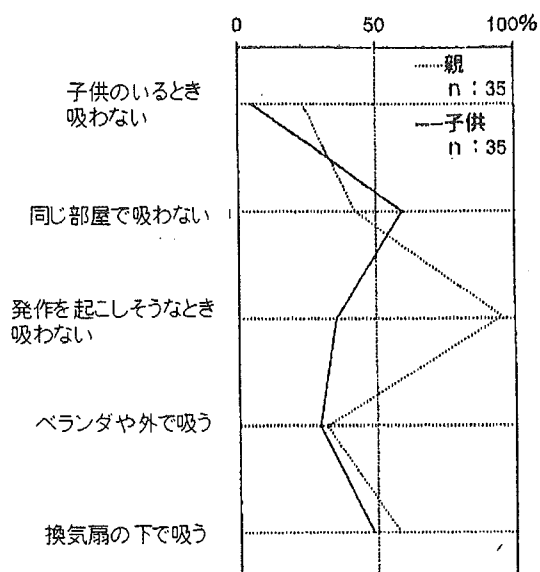


図5. どのような配慮をしているか

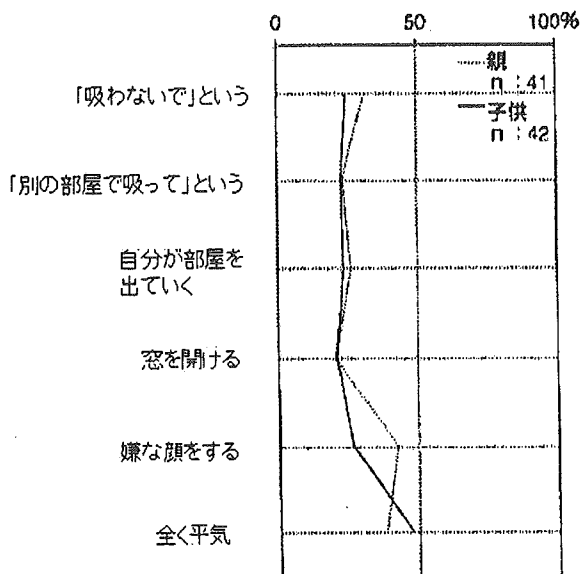


図6. 喫煙時の子供の反応

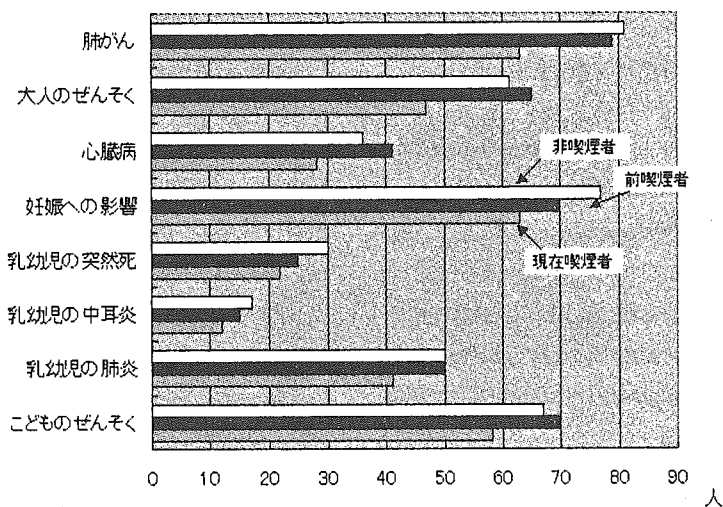


図7. 喫煙の健康被害についての認識

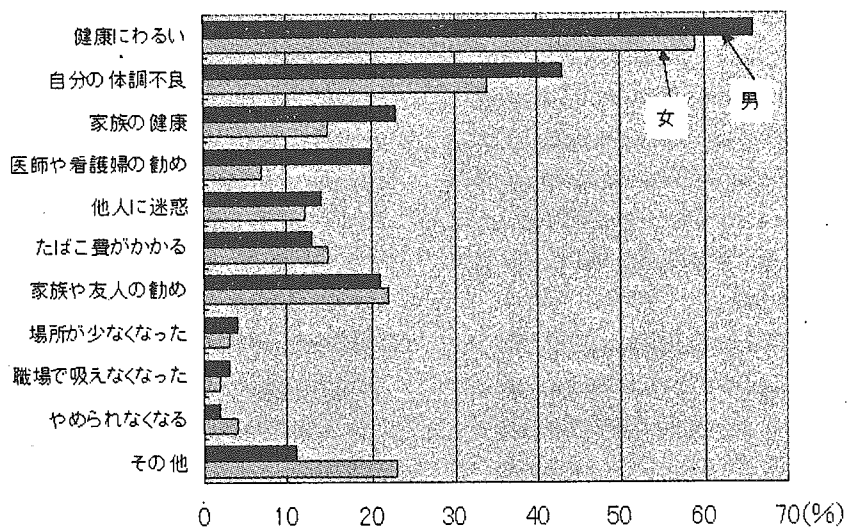


図8. 喫煙をやめた理由

文 献

- 1) 小田嶋 博: 喫煙と気管支喘息. 呼吸器科 6 : 567-575. 2004.
- 2) Chilmoczyk, B.A., Salmun, L.M., Megathlin, K.N. et al: Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *New England Journal of Medicine* 328, 1665-1669, 1993.
- 3) U.S.Department of Health and Human Services: A report of the Surgeon General: The health benefits of smoking cessation, Washington, D.C., 1990, U.S. Government Printing Office.
- 4) Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F : Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J* 15: 470-7, 2000.
- 5) Chen, Y.: Environmental tobacco smoke, low birth weight, and hospitalization for respiratory disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 150, 54-58. 1994.
- 6) Ulrik, C.S., Backer, V., Dirksen, A. et al. : Extrinsic and intrinsic asthma from childhood to adult age: a 10 years follow-up. *Respiratory Medicine* 89, 547-554, 1995.
- 7) Kauffmann F. Frette C, Annesi I, et al: Relationships of haptoglobin level to FEV1, wheezing, bronchial hyper-responsiveness and allergy, *Clin Exp Allergy* 21: 669-674, 1991.
- 8) Tashikin D.P., Altose, M.D., Connett J.E. et al. for the Lung Health Study Research Group : Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153, 1802-1811. 1996.
- 9) Lebowitz, M.D., Holbeg, C.J., Knudson, R.J. & Burrows, B.: Longitudinal study of pulmonary function development in childhood, adolescence and early adulthood. *American Review of Respiratory Disease* 136, 69-75, 1987.
- 10) Xu, X., Dockery, D.W., Ware, J.H., Speizer, F.E. & Ferris, B.G.: Effects of cigarette smoking or rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *American Review of Respiratory Disease* 146, 1345-1348, 1994.
- 11) O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST: The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, *Am Rev Respir Dis* 140: 225-252, 1989.
- 12) Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F : Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J* 15: 470-7, 2000.
- 13) Stick, S.M., Burton, P.R., Gurrin, L., Sly, P.D. & LeSouef, P.N.: Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 348, 1060-1064 , 1996.
- 14) Godden D, Ross S, Abdalla M, et al: Outcome of wheeze in childhood: symptoms and pulmonary function 25 years later, *Am J Respir Crit Care Med* 149:106-112, 1994.
- 15) Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P: Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1519-29, 1996.
- 16) Tager, I.B., Segal, M.R., Speizer, F.E. & Weiss, S.T.: The natural history of expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *American Review of Respiratory Disease* 138, 707-715, 1988.
- 17) Hanrahan, J.P., Tager, I.B., Segal, M.R. et al.: The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *American Review of Respiratory Disease* 145, 1129-1135, 1992.
- 18) Rosan FL, Levy A: Bronchial asthma due to allergy to tobacco smoke in an infant: a case report, *JAMA* 144:620-621, 1950.
- 19) Guerin MR, Jenkins RA, Tomkins BA: The chemistry of environmental tobacco smoke: composition and measurement, Chelsea, Mich.,

- 1992, Lewis Publishers.
- 20) U.S. Department of Health and Human Services: A report of the Surgeon General: The health consequences of involuntary smoking, Washington, D.C., 1986, U.S. Government Printing Office.
 - 21) 厚生省編. 喫煙と健康—喫煙と健康問題に関する報告書—第2版. 保健同人社 東京 1993; 26-46 (II-2).
 - 22) Arshad SH, Matthews S, Grant C, et al.: Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-1497 (I-B).
 - 23) Cook, D.G. & Strachan, D.P.: Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 52, 1081-1084, 1997.
 - 24) Evans, D., Levison, M., Feldman, C. et al.: The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *American Review of Respiratory and Critical Care Medicine* 156, 1773-1780, 1987.
 - 25) Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, et al: The influences of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy, *N Engl J Med* 324: 1168-1173, 1991.
 - 26) Yunginger, J.W., Reed, C.E., O'Connell, E.J. et al. : A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates. 1964-83. *American Review of Respiratory Disease* 146, 888-894, 1992.
 - 27) Forastiere, F., Agabiti, N., Corbo, G.M. et al. : Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149, 365-370, 1994.
 - 28) Murray, A.B. & Morrison, B.J. : Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics* 84, 451-459, 1989.
 - 29) Murray, A.B. & Morrison, B.J.: The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 77, 575-581, 1986.
 - 30) Murray, A.B. & Morrison, B.J.: Passive smoking and the seasonal defference of severity of asthma in children. *Chest* 4, 701-708, 1988.
 - 31) Martinez, F.D., Antognoni, G., Macri, F. et al.: Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year old children. *American Review of Respiratory Disease* 138, 518-523, 1998.
 - 32) Murray, A.B. & Morrison, B.J.: Effects of passive smoking on asthmatic children who have and who have not had atopic dermatitis. *Chest* 101, 16-18, 1992.
 - 33) 環境省環境保険部: 平成12年度大気汚染に係る環境保健サーベイランス調査報告.
 - 34) Meyer, G.G., Postma, D.S. & Heide, S. et al.: Exogenous stimuli and circadian peak expiratory flow variation in allergic asthmatic children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153, 237-242, 1996.
 - 35) Sherill, D., Martinez, F.D., Lebowitz, M.D. et al.: Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *American Review of Respiratory Disease* 145, 1136-1141, 1992.
 - 36) Xu, X & Li, B.: Exposure-response relationship between passive smoking and adult pulmonary function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151, 41-46, 1995.
 - 37) Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, et al: The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function, *Am Rev Respir Dis* 145: 1129-1135, 1992.
 - 38) Artinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *New Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
 - 39) 小田嶋 博: 感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業, アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び環境因子の調査に関する研究, 平成14年度研究報告書, p26-28.
 - 40) 森川みき, 渡邊美砂, 大柴晃洋, 野間 剛, 小田嶋 博: 1歳児のアレルギー疾患の発症に関する因子に関する検討, *日本小児アレルギー学会誌*, 17 (3) : 246-254, 2003.
 - 41) Anderson, L.J., Parker, R.A., Strikas, R.A. et al.: Day-care center attendance and hospitalization for

- lower respiratory tract illness. *Pediatrics* 82, 300-308, 1988.
- 42) Peat, J.K., Salome, C.M. & Woodcock, A.J.: Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *European Respiratory Journal* 5, 921-929, 1992.
- 43) Rosan FL, Levy A: Bronchial asthma due to allergy to tobacco smoke in an infant: a case report, *JAMA* 144: 620-621, 1950.
- 44) Tager, I.B., Hanrahan, J.P., Tosteson, T.D. et al.: Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *American Review of Respiratory Disease* 147, 811-817, 1993.
- 45) Stranchan DP, Cook DG. Health effects of Passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 53:117-23. 1998.
- 46) Bisgaard, H., Dalgaard, P. & Nybos, J.: Risk factors for wheezing during infancy. A study of 5953 infants. *Acta Paediatrica Scandinavica* 76, 719-726, 1987.
- 47) Rylander, E., Pershagen, G., Eriksson, M. & Nordvall, L.: Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *European Journal of Epidemiology* 9, 517-526, 1993.
- 48) Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, et al: Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors, *Clin Exp Allergy* 24: 530, 1994.
- 49) Jensen EJ, Pedersen B, Schmidt E, et al: Serum IgE in nonatopic smokers, nonsmokers, and recent exsmokers: relation to lung function, airway symptoms and atopic predisposition, *J Allergy Clin Immunol* 90: 224, 1992.
- 50) Kartsamita CB, Rosmayudi O, Demedts M, et al: Total serum IgE and eosinophil count in children with and without a history of asthma, wheezing, or atopy in an urban community in Indonesia. *J Allergy Clin Immunol* 94: 981, 1994.
- 51) Ownby DR, Ownby HE, Roi LD, et al: Prognostic significance of serum IgE levels in primary breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 2: 221, 1982.
- 52) Ownby DR, Ownby HE, Bailey J, et al: Presurgical serum immunoglobulin concentrations and the prognosis of operable breast cancer in women, *J Natl Cancer Inst* 75: 655, 1985.
- 53) Deshazo RD, Banks DE, Diem JE, et al: Bronchoalveolar lavage cell-lymphocyte interactions in normal nonsmokers and smokers, *Am Rev Respir Dis* 127: 545-548, 1983.
- 54) Brown GP, Iwamoto GK, Monick MM, et al: Bronchoalveolar lavage cell-lymphocyte interleukin I released by alveolar macrophages, *Am J Physiol* 256(Pt 1): C260-C264, 1989.
- 55) Soliman DM, Twigg HL: Cigarette smoking decreases bioactive interleukin-6 secretion by alveolar macrophages, *Am J Physiol* 263(Lung Cell Mol Physiol); L471-L478, 1992.
- 56) Hoogsteden HC, van Hal PTW, Wijkhuijs JM, et al: Expression of the CD11/CD18 cell surface adhesion glycoprotein family on alveolar macrophages in smokers and nonsmokers, *Chest* 100: 1567-1571, 1991.
- 57) Costabel U, Bross KJ, Reuter C, et al: Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes, *Chest* 90: 39-44, 1986.
- 58) Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al: Smoking and interstitial lung disease: the effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis, *Ann NY Acad Sci* 465: 643-656, 1986.
- 59) 小田嶋 博, 東川みどり, 伊藤博子, 佐伯輝子: 受動喫煙と小児喘息, *喘息* 9: 93-97, 1996.
- 60) 堀内康生, 上本未夏: 喘息既往歴に生むによる大学生の呼吸器症状および喘息発作の実態と喫煙習慣の影響について, *日小ア誌*, 17 (2): 195-203, 2003.

Ureaplasma と新生児感染

自治医科大学 小児科

本間 洋子

Key Words : *Ureaplasma urealyticum*, 慢性肺疾患 (CLD),
絨毛膜羊膜炎 (CAM), サイトカイン, エリスロマイシン

要 旨

ヒトに感染性のある *Mycoplasma* の一種である *Ureaplasma urealyticum* は、妊婦の下部生殖器培養で52%に陽性であったが、陽性例で早産を起こしやすいことはなく、特定の *Ureaplasma* サブタイプが多数を占めることもなかった。新生児保菌例は大部分が母体陽性例で、児保菌陰性例に比べて在胎週数が若く、破水時間が長く、白血球数が多かった。慢性肺疾患 (CLD) と新生児の *Ureaplasma* 保菌との関連については結論が出ていないが、CLD を厚生省研究班分類に従い感染先行型 (Ⅲ, Ⅲ'), 非感染型 (同Ⅰ, Ⅱ, Ⅴ) に分け検討した結果では、在胎週数が若いほど、出生時の白血球数が多いほど CLD を発症しやすく、非 CLD と非感染型 CLD では在胎週数のみに差があり、非 CLD と感染型 CLD では在胎週数, PROM, *Ureaplasma* 胎盤保菌が、感染型 CLD と非感染型 CLD の間では、*Ureaplasma* 胎盤保菌と白血球数が有意な因子として抽出された。臍帯血のサイトカインの検討では、非感染型に比べて感染型 CLD 児で炎症性サイトカインが増加、非 CLD と非感染型 CLD では差がなかった。CLD の病態を検討する場合、感染・非感染を分けて検討する必要があると考えられる。

はじめに

Ureaplasma urealyticum (Uu) は、広く動物界に存在し疾患の原因となる *Mycoplasma* の一種である。ヒトでは泌尿生殖器に常在する菌であり、泌尿器感染のみでなく、妊婦の下部生殖器培養で40～80%が陽性であることから、周産期の母体、新生児感染の原因として認識されるよう

になってきた。細菌学的に *Mycoplasma* は大きさが0.3～0.8 μm の多形性を示すグラム陰性菌で、光学顕微鏡では見えず細菌濾過器を通過するが、ウイルスとは異なり、無細胞培地で増殖し小さなコロニーを形成する。我々は、Uu 培養は10B 液体培地とA8 平板培地がセットになったピオメリュー社の *Mycoplasma*-Iyo を用いて行っている。近年ではPCR法が開発され、その検出率は従来の培養法とほぼ同じあるいはむしろ鋭敏であることが報告され、また、DNA の相同性から、*U.urealyticum* は *U.parvum* (serovar1, 3, 14, 6) と *U.urealyticum* (serotype1, 2, 3) とに分類さ

別刷請求先：〒329-0498

栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1

自治医科大学 小児科

本間 洋子

表1 母児ともにPCR陽性例28例(検出数29例)

	<i>U. parvum</i> (93%)				<i>U. urealyticum</i> (11%)	
	serovar				serotype	
	1	3	6	14	1	2
母児	8	11	7	0	1	2
%	28.6%	39.3%	25.0%		4%	7%

表2

(1) 母体保菌の新生児への影響 86例の単胎出生母体 母体臍培養、新生児咽頭・胃液培養 感染パラメーター(臍帯血IgM、WBC、CRP)
(2) 新生児の保菌と慢性肺疾患との関連 266例の新生児 母体臍培養、新生児咽頭・胃液培養 感染パラメーター(臍帯血IgM、WBC、CRP) 保菌とCLD

れるようになった¹⁾。表1は母児ともにPCR陽性例の subtype の頻度である。*U. parvum* が93%で serovar3が多かったが、特定の serovar が早産を起こしやすいということはなかった。

I. *Ureaplasma* と新生児

1985年にQuinnが初めて先天性肺炎で死亡した正期産児の剖検肺でUuを証明し、血清中の抗体価の上昇を確認²⁾して以来、肺炎、遷延性肺高血圧症や重症呼吸障害例でUuが分離されたという報告が散見されてきた。これらの報告ではむしろ出生直後から呼吸障害のある例にUuが分離され、その呼吸障害とUu保菌の関連を示唆するものであった。我々が行った新生児とUu保菌との関係を表2~5に示す^{3) 4)}。第一はNICUに入院した児でかつ妊娠中に母体のUu臍培養が行われた86例の検討である。母体の保菌の有無にかかわらず出生在胎週数に有意差は無い。つまり妊娠中のUu保菌は早産の予測因子とはならない。しかし、新生児のUu保菌は有意に母体保菌例に多い。つまり新生児が保菌するのは、ほとんどの場合、母体が保菌している場合に限られる(表3)。

表3 母体の保菌状況(母体86例)

母体の保菌	Up(+)	Up(-)	
n	45	41	
GA(W)	33.1±3.3	33.6±3.8	NS
BW(g)	1824±551	1840±601	NS
新生児Up(+)	19(42%)	4(9%)	p<0.001
WBC	14127±8075	13721±6725	NS
血中IgM	32.0±49.7	20.4±16.5	NS
破水時間(hrs)	35.4±72.4	14.0±43.6	NS

表4 陽性母体から出生した新生児の保菌状況(母体陽性45例)

新生児の保菌	Up(+)	Up(-)	
n	19	26	
GA(W)	31.4±2.9	34.3±3.0	p<0.05
BW(g)	1726±544	1895±556	NS
WBC	17521±10780	11646±3993	p<0.05
血中IgM	52.0±70.9	16.7±10.8	NS
破水時間(hrs)	72.5±100.1	8.6±16.9	p<0.05

表5 NICU入院児(266例)

新生児の保菌	Up(+)	Up(-)	
n	42	224	
GA(W)	32.2±3.9	34.4±3.2	p<0.01
BW(g)	1780±661	1933±599	NS
WBC	15769±9199	11949±5571	p<0.05
血中IgM	35.2±53.6	19.5±18.1	NS
破水時間(hrs)	54.2±83.0	7.9±34.4	p<0.01
CLD	5(12%)	4(2%)	p<0.001

陽性母体から出生した新生児の保菌状況を見ると、新生児保菌例では、出生在胎週数が有意に少なく、出生時の白血球数(WBC)が有意に多く、破水時間が長かった(表4)。つまり、母体が保菌していても、結果的に新生児が保菌しない場合は、早産になりにくいのである。飛躍した考え方をすれば、胎児に保菌すなわち感染をおこし、胎児側からのシグナルで早産になった可能性も考えられる。

NICU入院児266例の検討では、Uu陽性児は同様に出生在胎週数が有意に少なく、出生時のWBCが有意に多く、破水時間が長く、CLDの頻度が高かった(表5)。

II. *Ureaplasma* と慢性肺疾患 (CLD)

CLDは早産児に発症し、最近の研究からは早産は絨毛膜羊膜炎(CAM)がその原因であり、早産と母体のUu保菌との関連性が報告されている。

表6 Ureaplasma と CLD

year	著者	対象	培養部位	時期	結果	結論
1996	Garland	preterm	?	serial	BPDの29%がup(+), BPD(-)の4%がUp(+)	関係あり
1996	Iles	<31W	TA	毎週	Up陽性13/15(87%)がCLD、陰性11(41%)がCLD、最初の培養で37%が未発見	関係あり
1997	van Waarde	MV	TA	出生時	Up保菌はBPDと関連していたが、GA補正で関係なし	CLD関係ない
1997	DaSilva	<1501g	鼻咽頭、TA		28d,36w培養、PCR法いずれでもCLDと関連無し	CLD関係ない
1997	Cordero	<1250g	TA	serial	X-Pの変化との関連無し、	CLD関係ない
1997	Abel-Horn	<1500g	鼻咽頭、TA	at birth, 毎週	VLBWにおいてUp保菌は早産、CAM、RDS、CLDと関連、	関係あり
1997	Pacifico	<1501g	鼻咽頭、TA	生後24時間以内	up(+)=生後の呼吸障害、7日のBPDと関連	関係あり
1999	Hannaford	<28W	TA	1,4,28d	39/143(27%)陽性,GA,UP(+)=CLDに関連	関係あり
1998	Perzigian	<1500g	TA	12h以内、PSF前	28dCLDと関係(15/22vs.30/83)、36wでは関連無し	関係あり/なし
2000	Agarwal	<1500g	TA	24時間以内	RR=2.01	関係あり
2001	Ollikainen	<34W	TA,blood	12時間以内	Up陽性33%(145)、CLDと関連無し	CLD関係ない
2001	Heggie	<1500	下気道	出生直後24h	陽性66/175(38%)	CLD関係ない

1988年に Cassel が Uu 保菌と CLD の関連性を最初に報告し⁵⁾, 1995年に Wang が metaanalysis により, Uu 保菌児の CLD 発症の relative risk が 1.72 (95%信頼限界: CI 1.5-1.9) であることを報告した⁶⁾。しかしながら, それ以降も Uu 保菌と CLD 発症の関連性については結論が出ていない (表 6)。

本邦においては, CLD は呼吸窮迫症候群 (RDS) 先行型と胎内感染型に分類されているが, その原因菌に関しては不明のままである。そこで新生児・胎盤の Uu 保菌, 胎盤の CAM と CLD の関連性を検討した。対象は在胎 32 週未満の早産児 110 例で, 非 CLD 群, CLD 群を感染型 (厚生省分類の III, III'), 非感染型 (同 I, II, V) に分け検討した。検討項目は在胎週数, 出生体重, 24 時間以上の PROM の有無, 帝王切開, 胎盤・新生児の Uu 保菌・他の細菌保菌, 臍帯血 IgM 値である。Logistic 回帰分析で CAM 陽性群は PROM の odds ratio (OR) が 10.2 (95%CI 3.10-33.56), Uu の胎盤保菌 6.73 (1.89-23.91), 新生児

の細菌保菌 7.33 (1.22-44.13), IgM1.06 (1.01-1.11) であった。CLD と非 CLD 群およびその subtype との比較では, 在胎週数が若いほど, 出生時の白血球数が多ければ多いほど CLD を発症しやすく, 非 CLD と非感染型 CLD では在胎週数のみに差があり, 非 CLD と感染型 CLD では在胎週数, PROM, Uu 胎盤保菌が, また, CLD の subtype の間では, Uu 胎盤保菌と白血球数が有意な因子として抽出された (表 7)。つまり, CLD を感染型と非感染型に分類し検討してはじめて, Uu 保菌が CLD の関連する有意な因子として抽出されることとなる。Theilen らも 30 週未満の人工呼吸を行っている早産児において, 気道内吸引液の Uu 保菌と我々と同じような周産期因子, 呼吸器の条件, 胸部 X 線の変化の項目を検討して表 8 に示すような結果を得ている⁷⁾。我々が, CLD の III 型として極低出生体重児でよく遭遇する臨床像とほぼ一致する臨床像と言える。

では Uu は CLD の発症にどのように関与しているのだろうか? Uu が上行性に CAM を発症

表7

CLD vs. 非CLD		
	OR	95%CI
GA	0.43	0.30-0.61
WBC	1.06	1.01-1.11

非CLD vs. 非感染型CLD		
	OR	95%CI
GA	0.47	0.32-0.71

非CLD vs. 感染型CLD		
	OR	95%CI
GA	0.41	0.27-0.63
PROM	5.13	1.06-24.98
Uu胎盤保菌	5.78	1.38-24.11

感染型CLD vs. 非感染型CLD		
	OR	95%CI
Uu胎盤保菌	28.36	2.11-381.4
WBC	1.21	1.06-1.39

表8 気道内 Uu 保菌児の臨床像

Uu(+) vs. Uu(-)
周産期因子 GAが少なく、 PROMの頻度が高く CAMの頻度が高い
生後早期の経過 max WBCが多く max ANCが多い 最低MAPの日齢が低い
日齢10の慢性期の変化 MV中の児が多い FiO ₂ が高く MAPが高い

ANC;好中球数
 MAP;平均気道内圧
 MV;人工呼吸

し、それが胎児に波及し全身性の炎症性反応を引きおこしその全身性変化の一部として lung inflammation が既に胎内で起こっている可能性が一つ考えられる。これは Romero らにより胎児の IL-6 高値例が臍帯炎、CLD と関連しているという報告^{8) 9)} からも示唆される。また、剖検肺で CLD の変化のある症例にのみ in situ hybridization で Uu 陽性が証明されたという報告もあり¹⁰⁾、Uu が直接的に肺に作用して CLD の変化をきたす可能性も示唆される。

CLD の病態に関して、気道吸引液中の好中球・マクロファージの変化、炎症性 cytokine (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8), 抗炎症性 cytokine (IL-10, IL-4, IL-12), 接着因子, 線維化促進因子の変化について報告がなされている¹¹⁾。抗炎症性 cytokine を除いていずれも CLD 発症例では、時期は異なるものの増加していることが報告されている。また、それらの上昇に対して未熟性故に抗炎症性 cytokine の増加が不十分であることも示されており、ステロイド投与で炎症性 cytokine の上昇は抑制されるが、線維化の指標である TGF- β の増加は抑制されないとの報告も

ある¹²⁾。一方、Li らは in vitro の実験で Uu 刺激によりヒト macrophage が炎症性 cytokine を産生し、その増加は steroid, 抗炎症性 cytokine で抑制されることを証明^{13) ~ 15)} し、Kotecha は早産児の *Ureaplasma* 保菌早産児では気道吸引液中の IL-6 が高値であることを報告した¹⁶⁾。

我々は臍帯血の cytokine の検討において、CLD (-), 感染型 CLD, 非感染型 CLD に分けて検討した。在胎週数は CLD (-) 群と、各 CLD 群では有意に CLD 群の方が少なかった。Preliminary な結果ではあるが、臍帯血の cytokine はいずれの cytokine も 3 群間で有意差は見られなかったが、感染型と非感染型の CLD 群の間では、IL-6, IL-8, TNF- α が感染型 CLD で有意に高値であった (表 9)。出生直後の気道吸引液中の cytokine については症例数が少ないが、一定の傾向はなく、また、生後の経時的な気道吸引液の検討からは、生後の感染においても CRP と平行に炎症性サイトカインも上昇・低下を示した。気道吸引液中の cytokine が CLD 発症と深く関係しているとするれば、生後の感染もその大きな寄与因子であることを示唆する

表9 臍帯血中の cytokine

	n	GA(W)+	IL-6(pg/ml)*	IL-8(pg/ml)*	IL-1 β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)*
CLD(-)	24	29.1 ±1.8	7.5 (0-500)	0 (0-1000)	0 (0-83)	12 (0-27)
非感染型 CLD	10	26.7 ±1.6	10.5 (0-83)	10 (0-70)	0 0	7.5 (4-16)
感染型 CLD	8	27.1 ±2.0	36 (6-163)	72.5 (0-1000)	0 (0-7)	15 (5-33)

平均±SD

Median(範囲)

+; p<0.05 CLD(-) vs. 非感染型
*; p<0.05 非感染型 vs. 感染型

CLD(-) vs. 感染型

preliminary な結果であった。CLD の病態は複雑ではあるが、CLD を炎症の観点から検討する場合、感染と非感染例を分けて検討する必要があると思われる。

最後に、治療について簡単に述べる。Uu が早産に関係しており、CLD 発症に Uu の胎内感染の関連性が示唆されることから、母体の Uu 感染防止を目指して母体へのエリスロマイシン (EM) 投与の randomized control study の報告が散見される。しかし、Cochrane review では、Uu 陽性母体に EM を投与しても、低出生体重児の出生が減少しなかったことから、EM 投与は現在の所推奨されてはいない¹⁷⁾。同様に新生児に関しても、30 週未満の挿管児に EM を予防的に投与した場合でも、Uu 陽性例に投与した場合でも CLD 発症頻度、重症度を減少させる evidence はなく、現在のところ、予防的あるいは治療として routine に EM を投与することは推奨されていない¹⁸⁾。しかしながら、症例を選んで、つまり、母体 Uu 陽性で 27 週未満前期破水症例のように、新生児の短期および長期予後不良が予想されるハイリスク妊婦には、EM 投与を考慮しても良いように思われる。

講演の機会を与えていただきました聖マリアンナ医科大学小児科教授・堀内 勤先生、座長の静岡県立こども病院副院長・志村浩二先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, Gilbert GL. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 1175-1179.
- 2) Quinn PA, Gillan JE, Markestad T, St John MA, Daneman A, Lie KI, Li HC, Czegledy-Nagy E, Klein A. Intrauterine infection with *Ureaplasma urealyticum* as a cause of fatal neonatal pneumonia. Pediatr Infect Dis-J 1985 ; 4 : 538-543.
- 3) 諏訪清隆, 本間洋子, 五十嵐浩, 桃井真里子. 新生児における *Ureaplasma urealyticum* 感染. 第一報 母体保菌の新生児への影響. 新生児会誌 1997 ; 33 : 120-125.
- 4) 諏訪清隆, 本間洋子, 桃井真里子. 新生児における *Ureaplasma urealyticum* 感染. 第二報ウレアプラズマ保菌と慢性肺疾患との関連. 新生児会誌 1998 ; 34 : 595-599.
- 5) Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. Lancet 1988 ; 2 : 240-245.
- 6) Wang EEL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity : Results of a meta-analysis. J Pediatr 1995 ; 127 : 640-649.
- 7) Theilen U, Lyon AJ, Fitzgerald T, et al. Infection with *Ureaplasma urealyticum* is there a specific clinical and radiological course in the preterm infant?. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 ; 89 : F163-167.
- 8) Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response

- and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 773-779.
- 9) Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 1124-1129.
- 10) Benstein BD, Crouse DT, Shanklin DR, Ourth DD. *Ureaplasma* in lung. 2. Association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Exp Mol Pathol* 2003 ; 75 : 171-177.
- 11) Speer P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003 ; 8 : 29-36.
- 12) Jonsson B, Li YH, Noack G, Brauner A, Tullus K. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 1375-1380.
- 13) Li YH, Brauner A, Jonsson B, van der Ploeg I, Soder O, Holst M, Jensen JS, Lagercrantz H, Tullus K. *Ureaplasma urealyticum*-induced production of proinflammatory cytokines by macrophages. *Pediatr Res* 2000 ; 48 : 114-119.
- 14) Li YH, Yan ZQ, Jensen JS, Tullus K, Brauner A. Related Articles, Links Free Full Text Activation of nuclear factor kappaB and induction of inducible nitric oxide synthase by *Ureaplasma urealyticum* in macrophages. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 7087-7093.
- 15) Li YH, Brauner A, Jonsson B, Van der Ploeg I, Soder O, Holst M, Jensen JS, Lagercrantz H, Tullus K. Inhibition of macrophage proinflammatory cytokine expression by steroids and recombinant IL-10. *Biol Neonate* 2001 ; 80 : 124-132.
- 16) Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, Miralles R, Silverman M, Grant WD. Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res* 2004 ; 55 : 61-8. Epub 2003 Nov. 06.
- 17) Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Bell JC, Peat B, Gilbert GL. Antibiotics for *ureaplasma* in the vagina in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (1) : CD003767.
- 18) Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 ; (4) : CD003744.

特集

小児喘息の特徴と最新治療

乳幼児喘息と学童喘息の
病態, およびその差異*荒川 浩一**
森川 昭廣**

Key Words : airway inflammation, remodeling, reactive airway disease, early intervention, airway hyperresponsiveness

はじめに

日本小児アレルギー学会で発刊した「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2003」¹⁾にある喘息の定義では、「小児気管支喘息は、発作性に笛性喘鳴を伴う呼吸困難を繰り返す疾病であり、発生した呼吸困難は自然ないし治療により軽快、治癒する。その病理像は、気道の粘膜、筋層にわたる可逆性の狭窄性病変と、持続性の炎症とそれに基づく組織変化からなるものと考えられ

ている」²⁾(図1)と、気管支収縮や気道炎症ばかりでなく気道リモデリングの重要性まで踏み込んでいる。小児気管支喘息の病態生理、とくに気道炎症についての研究アプローチの障壁は高く、その病態生理は成人ほどには解明が進んでいない。しかし、少なくとも6歳以上の重症喘息児においては、成人と同じような病態生理が存在するようである。一方、乳幼児では、症状の変化が激しく、客観的な指標が得にくいいため病態生理は不明な点が多い。すなわち、ガイドラインの定義で述べられている病態生理が、乳児から学童、成人までの喘息において共通したものであるかは、信頼性の高い非侵襲的な試験法の進歩と開発が必要となる。本稿では、病態生理

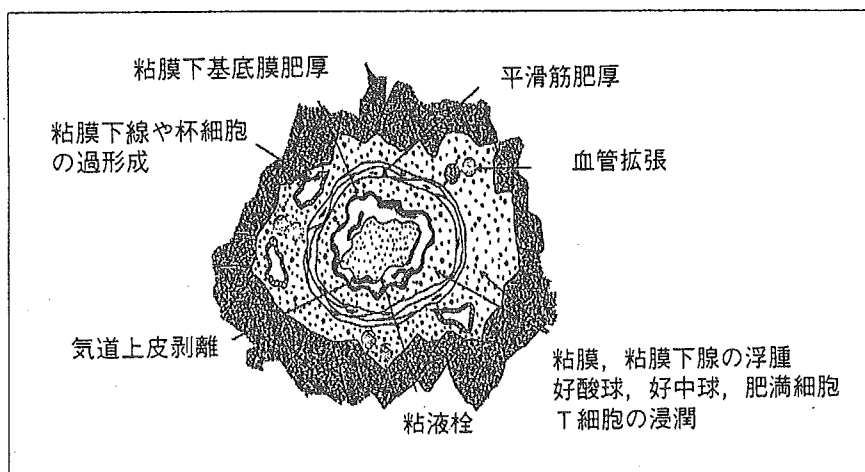


図1 気管支喘息患者の気道病理像(文献²⁾より引用)

* Pathophysiology of infantile and child asthma, and their differences.

** Hirokazu ARAKAWA, M.D. & Akihiro MORIKAWA, M.D.: 群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学〔〒371-8511 前橋市昭和町3-39-15〕; Department of Pediatrics and Developmental Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi 371-8511, JAPAN

を中心に乳幼児と学童喘息の病態における相違を概説する。

学童期の喘息における気道炎症

最近、小児気管支喘息においても、気道炎症の研究アプローチとして軟性気管支ファイバーを用いて、気管支肺胞洗浄液や気管支生検による検討がフランスや米国の一部の施設で行われている。Stevenson³⁾やJustら⁴⁾は、小児の“unusual asthma”あるいは“refractory asthma”群に気管支ファイバーを行い、回収された気管支肺胞洗浄液中の細胞構成に関して検討している。それによると、アトピー型気管支喘息においては、気管支肺胞洗浄液中の好酸球が有意に上昇し、持続型の喘息児においては好中球の増加も認められると報告し、成人の喘息と同様の所見がみられることを明らかにした。また、ウイルス性喘鳴児では、好酸球の浸潤はアトピー型喘息児と比較して有意に低いことを示した(図2)。

さらに、気管支生検では、de Blicら⁵⁾、ベクロメタゾン800 μ g/日以上と長時間作動性吸入 β 刺激薬による治療にもかかわらず1秒率が80%以下の気道閉塞が持続する、難治性小児喘息患者を対象にして、症状が持続している群と安定している群に分け、検討を行っている。その結果、気道上皮においても好酸球と好中球の浸潤を認め、とくに症状を有する群では、安定群と比較して有意に上昇していることを明らかにし

た(図3)。また、症状安定群では気管支肺胞洗浄液中のTh1サイトカイン(IFN- γ , IFN- γ /IL-4)の増加がみられ、気道炎症を制御している可能性を示唆する所見を示している。Peyneらは⁶⁾、6~16歳で、ブデソニド1,600 μ g/日以上と長時間作動性吸入 β 刺激薬による治療にもかかわらず3日/週以上の短時間作動性 β 刺激薬の頓用を必要とした“difficult asthma”群においては、成人と同じレベルの基底膜肥厚が存在することを明らかにした(図4)。この基底膜の肥厚は、年齢、症状の持続期間、肺機能、好酸球の浸潤の程度とは関連しなかったと報告している。これらの結果は、6歳でも気道リモデリングが生じていることを示しているが、成人喘息では罹病期間や気道炎症との関連が報告され、若干の相違が存在する可能性を示唆している。また、小児例では気道リモデリングにより構造的な変化が存在するにもかかわらず、肺機能の可逆性もみられるとの報告もみられる⁷⁾。Mahutらは⁸⁾、呼気中の一酸化窒素濃度が、気道炎症ばかりでなく気道リモデリングの指標である基底膜肥厚や気管支肺胞洗浄液中のTGF- β やマトロプロテアーゼ1(MMP1)とMMP9の比、さらに、呼吸機能における末梢気道の指標であるMEF₂₅₋₇₅と関連することを示した(図5)。このことは、非侵襲的な手法である呼気中の一酸化窒素レベルで気道病理像が推測できることを示し、小児領域では非常に興味をもたれる検査法であると思われる。

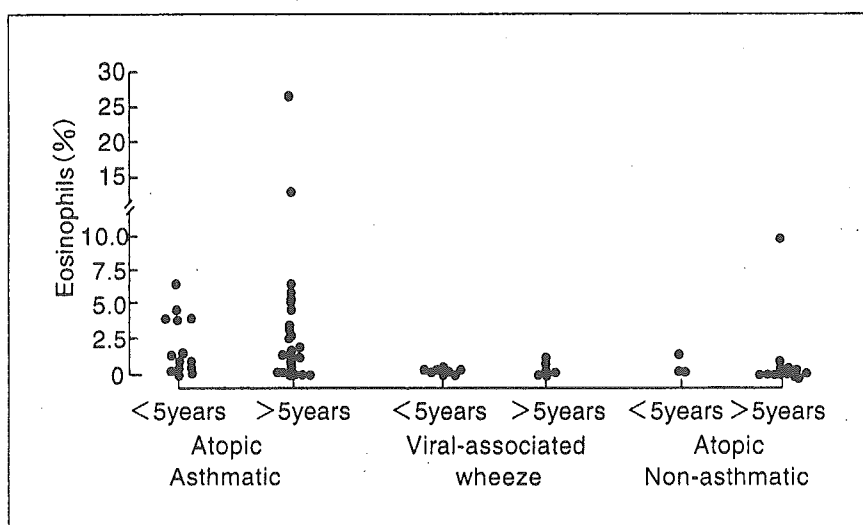


図2 気管支喘息児とウイルス性喘鳴児の肺胞洗浄液中の好酸球
(文献³⁾より引用改変)

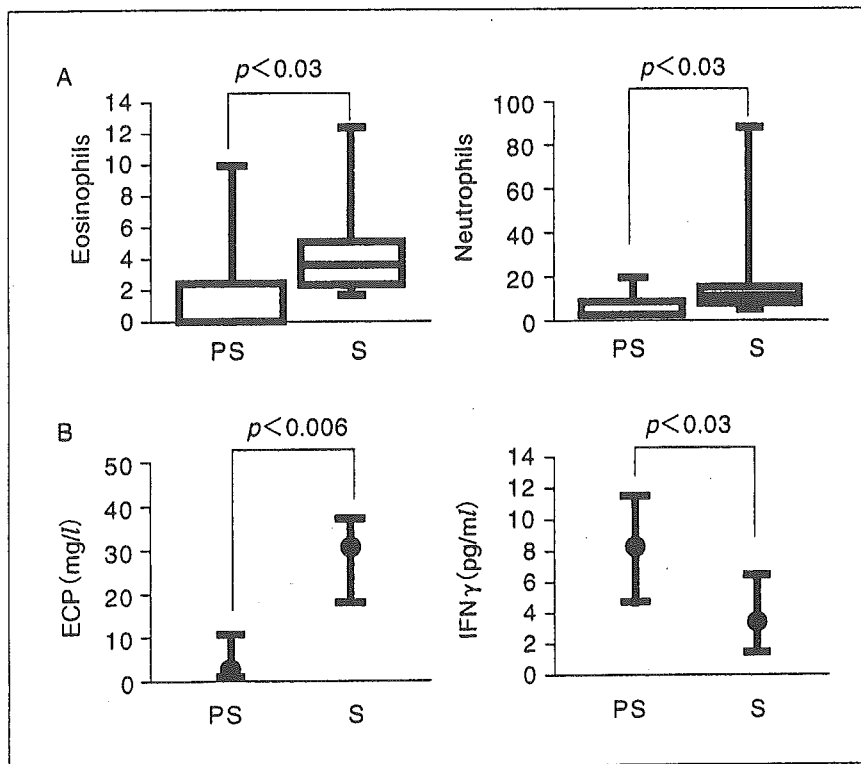


図3 難治性気管支喘息児の気管支生検所見
 症状を有する群(S)と症状安定群(PS)におけるA:気管支粘膜における好酸球と好中球数と, B:気管支肺胞洗浄液中のECPおよびinterferon-γ(IFN-γ)の比較.
 (文献⁵⁾より引用改変)

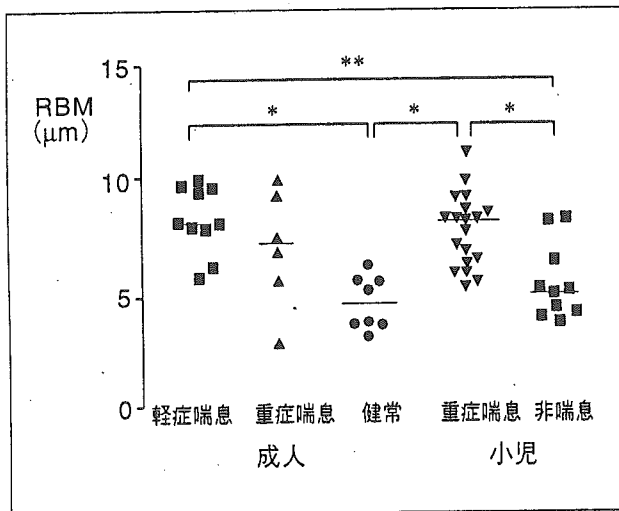


図4 成人と重症気管支喘息児の基底膜肥厚
 RBM:reticular basementmembrane. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$
 (文献⁶⁾より引用)

このように、少なくとも6歳以上の学童期における気管支喘息の病態生理は、成人のものと一致する部分が多く認められる。しかしながら、検討された症例は、倫理的な側面から難治性や

通常の経過ではない特別な症例のみが対象となっている。そのため、軽～中等症が大部分を占める一般的な喘息児で同様の病態生理が存在しているかは、今後の検討が必要である。

乳幼児期の喘息における気道炎症

「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002」¹⁾では、「乳児喘息」を2歳までの喘息と定義している。一方、海外では5歳未満を喘鳴児(wheezing childrenあるいはchildren with wheezing)として幅広く検討していることが多い。

喘鳴児において、気道炎症が存在するかを検討している報告は少数ながらみられる。Krawiecらは⁹⁾、6か月の間に2回以上あるいは2か月以上持続する喘鳴を呈した平均14.9か月の乳幼児20症例を対象に、気管支肺胞洗浄液中の細胞分画を、鼠径ヘルニアなどで全身麻酔を要した疾患コントロール群と比較検討を行っている。その結果、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数は3倍の増加がみられ、マクロファージ、リンパ球、好

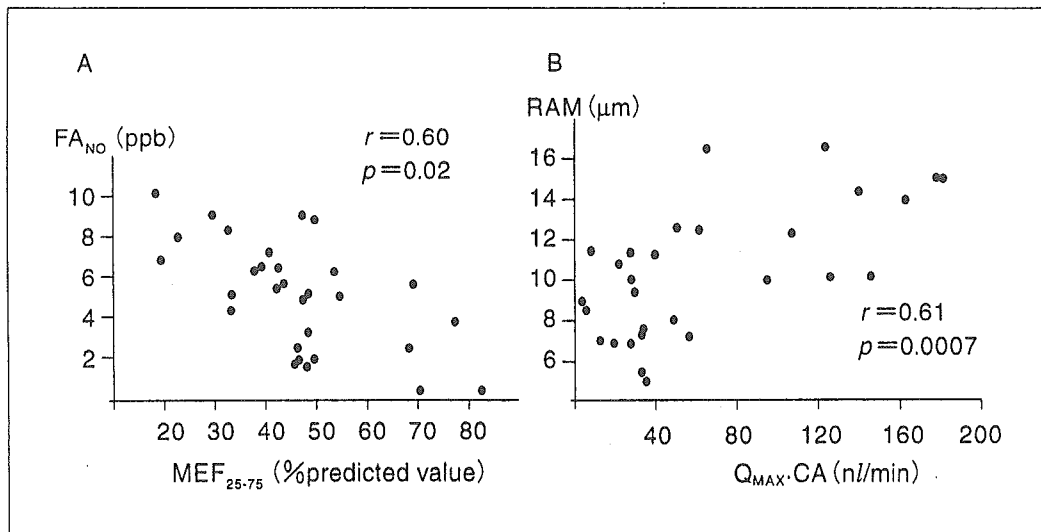


図5 A：呼気中のNOと肺機能(MEF₂₅₋₇₅)，B：呼気中のNOと基底膜肥厚の相関関係
 FA_{NO}：alveolar NO concentration, qMAX.CA：Maximal NO output from conducting airways.
 (文献⁸⁾より引用)

中球，好酸球などが非特異的に増加していることを示した(図6)．また，ロイコトリエンE4(LTE4)やLTB4などの炎症性メディエーター以外にも，PGE₂や15-HETEなど抑制性・抗炎症性メディエーターの上昇もみられたと報告している(図7)．また，Le Bourgeoisらは¹⁰⁾，4～32か月で，再発・持続性の重症な喘鳴であったり，吸入ステロイドに不応性の喘鳴を呈する乳幼児を対象として，気管支肺胞洗浄液中の細胞分画を非喘鳴性肺疾患の症例と比較検討した．その結果，総細胞数の上昇に加え，好中球の比率が有意に上昇していることを見出した．すなわち，Krawiecらの報告と同様に，好酸球の特異的な増加は認められなかったと報告している．

一方，これらの報告とは対称的に，松井らは，喘息死した乳児の剖検では，上皮細胞の杯細胞化，平滑筋の肥大や増殖，基底膜の肥厚は成人例と比較して弱い，好酸球浸潤は成人と同様であり，粘膜浮腫や粘液栓が主要な所見であったと報告している¹¹⁾．このように，重症難治性あるいは反復・持続性の喘鳴を呈する乳児の病態生理には，いくつかのサブタイプが存在する可能性があると考えられる．

乳児の喘鳴性疾患の臨床的多様性

Martinezらは，臨床的な自然経過から小児期の喘鳴性疾患を，一過性喘鳴群，非アトピー型喘

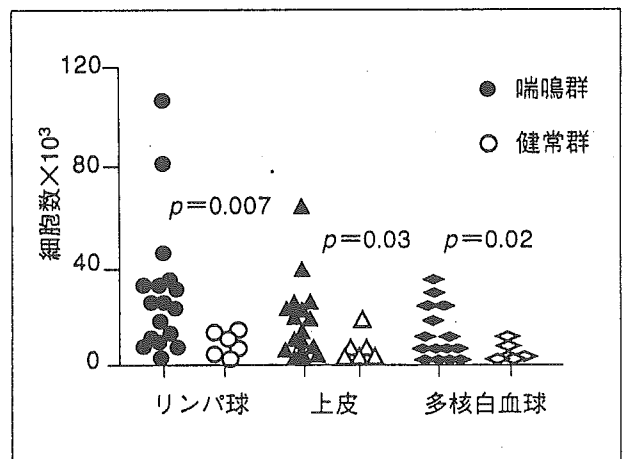


図6 乳児喘鳴群と健常群におけるBALFの細胞分画
 (文献⁹⁾より引用)

鳴群とIgE関連喘鳴群(アトピー型喘息)の3群に分類することを提唱している¹²⁾(図8)．一過性喘鳴群は，1歳までに発症する喘鳴群の80%を占めるが，3歳ごろには喘鳴を呈さなくなる群としている．この群では，喘息の家族歴やアレルギー感作とは関連せず，気道過敏性亢進というよりは，むしろ気道の形態的，機能的未熟性が想定されている．また，新生児慢性肺疾患(CLD)，兄弟から，あるいは保育園での集団生活による反復感染，母親の喫煙などが危険因子と考えられている．非アトピー型喘鳴群は，3歳以降も持続するが，小学校低学年ごろには改善する群である．この群では，RSウイルスを含めた下気道

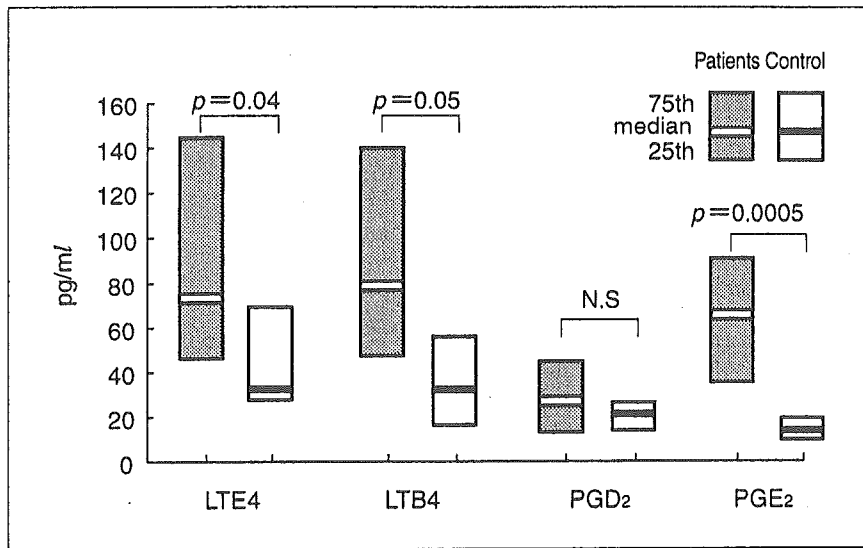


図7 乳児喘鳴群とdisease control群における各種mediator値の比較 (文献⁹⁾より引用)

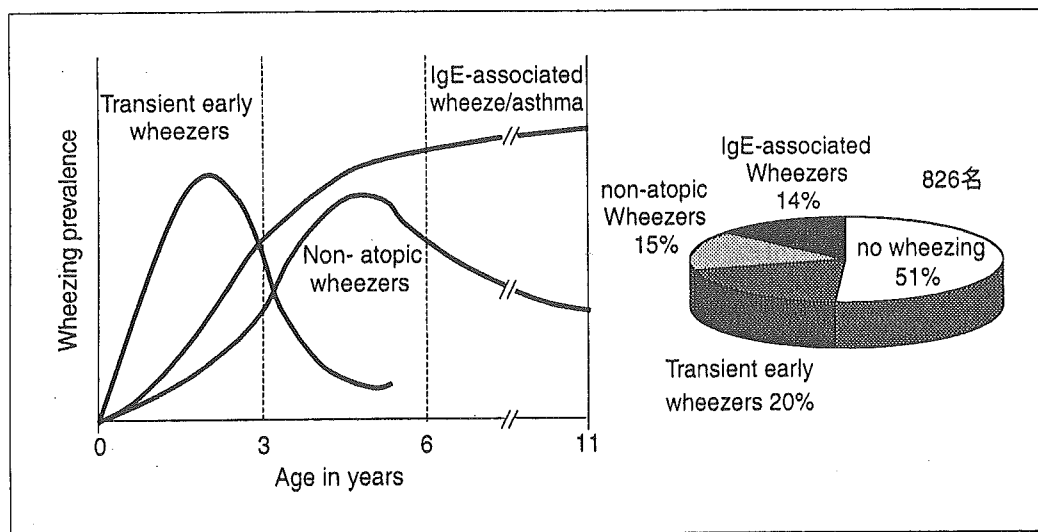


図8 Martinezらが提唱する小児喘鳴性疾患のサブタイプ(文献¹²⁾より引用)

炎が関与するといわれ、最近流行の言葉でいえば、reactive airway disease (RAD) という範疇に含まれるのかもしれない。IgE関連喘鳴群は、「喘息群」であり、とくに1歳以前の発症、血清総IgE値が高いこと、ダニに感作を受けていること、発作が1年を通してあることなどが難治化のサインと考えられている¹³⁾。ただし、この群も最終的にはアウトグロウしていく症例が、約半数程度はありと考えられる。

Martinezらの報告は、1980年に開始されたThe Tucson Children's Respiratory Study (TCRS)の研究成果である。ツーソン(Tucson)は、メキシコまで車で約1時間というアリゾナ州にあり、1年

の平均気温が約28度で、夏にはモンスーンがあるが基本的には砂漠気候の都市である。このような環境での研究成果であり、寒冷から温暖地まで広がり、多湿な日本における小児の喘鳴性疾患群に当てはまるかと疑問をはさむ意見も聞かれる。

しかしながら、臨床的に乳児期の喘鳴性疾患にサブタイプが存在することは、周知のものと思われる。われわれは、一般の市中病院で、2歳未満で喘鳴、咳嗽、呼吸困難で喘息あるいは喘息様気管支炎の診断で入院した72名の予後調査を行った。短期でもテオフィリン投与を必要としなくなった最終年齢を喘鳴治癒として検討を

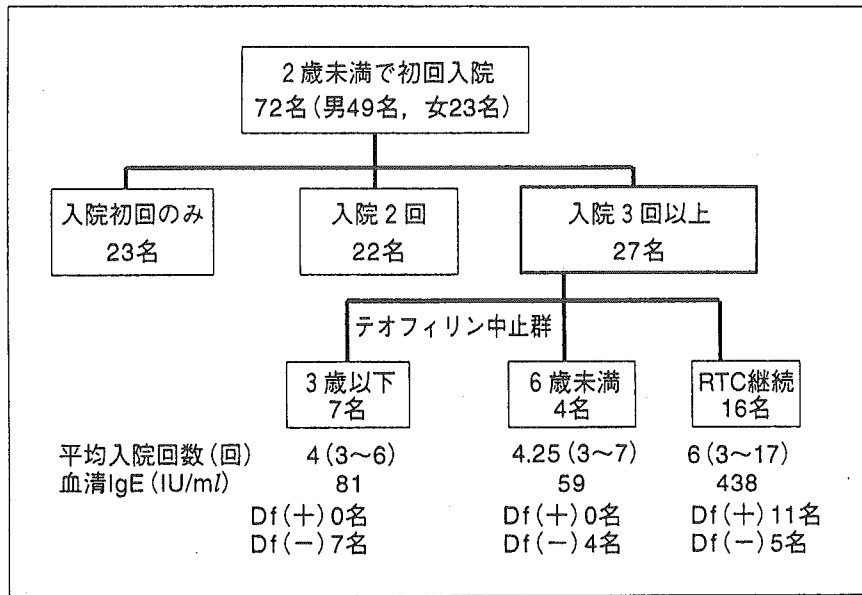


図9 2歳未満で喘鳴、咳嗽、呼吸困難で入院した児の予後調査
初回のみ入院した23名のうち20名、入院2回の22名のうち15名は3歳以下で投薬が中止可能であった。

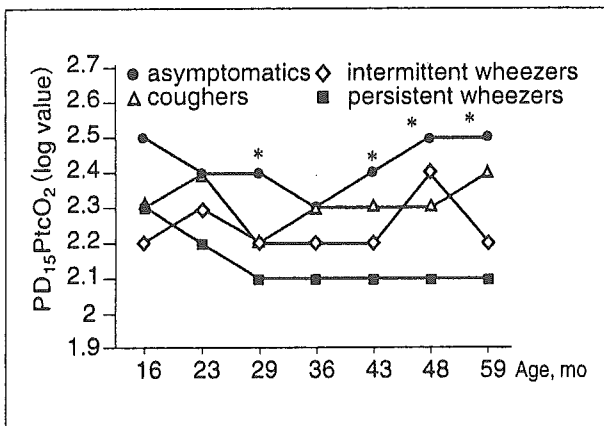


図10 乳児期の喘鳴の予後と気道過敏性
持続型の喘鳴群では、無症状の児と比較して有意に気道過敏性亢進が持続している。*p<0.05

行った結果、3歳以下で喘鳴が治癒したのは42名(58%)で、この中には3歳以下で入院加療が3回以上必要とした7症例も含まれている(図9)。一方、平均90か月になる現在までもRTC療法が継続されている症例は21名であり、このうちの14名は、2歳未満の初回入院時にダニ特異IgEが陽性であった。一方、3回以上入院加療をした症例でも、6歳ごろには治療を必要としなくなったものでは、ダニ特異IgEが陰性であった。すなわち、Martinezらも報告しているように、早期にダニに感作されているものは長期予後が不良であ

るといえるのかもしれない。

Delacourtらは¹⁴⁾、乳児期喘鳴群を対象に、気道過敏性を測定し、その後の臨床経過を検討した。その結果、喘鳴が持続する群では改善する群と比較して有意に気道過敏性が亢進していることを示した(図10)。このことは、先天的あるいは後天的にも気道過敏性が亢進しているような症例では、喘鳴が持続する可能性が示唆される。ただ、彼らの報告でも、どの程度の過敏性を有せば予後に影響するかのカットオフ値は決定されていない。

おわりに

乳幼児期の喘鳴性疾患には、臨床的あるいは病態生理においてもheterogeneityがあり、学童期の喘息と異なった病態生理をもつサブタイプや、同じ病態生理をもつサブタイプが存在すると思われる。たとえば、気管支肺胞洗浄液中の細胞分画が非特異的に上昇するのは一過性の喘鳴群で、好中球が増加するのが非アトピー型喘鳴群、好酸球優位なのがIgE関連喘鳴群のように分類することができれば、それぞれの群に合わせた治療法の確立、真の早期介入(early intervention)を必要とする喘鳴群が明らかになっていくと思われる。