

時点では考慮する。

- ・10歳代の喘息患児への抗ウイルス薬投与はリレンザ<sup>®</sup>を優先し、リレンザが使用できない場合は、効果対リスク比を考慮して、タミフル<sup>®</sup>を、保護者の同意の下、投与することを現時点では勧奨する。
- ・抗ウイルス薬と行動異常などの因果関係は未だ不明であるが、投与にあたっては、投与開始後少なくとも48時間は異常行動などに注意し、一人にせず十分観察するよう保護者に注意を喚起する。

\*リレンザ<sup>®</sup>：

- ・乳糖（乳蛋白）を極少量含有している。
- ・吸入で、咳嗽や発作が誘発される場合はタミフル<sup>®</sup>を用いる。
- ・人工呼吸中に、溶解したリレンザ<sup>®</sup>をネブライザーで投与し、人工呼吸器に不具合が生じて停止して死亡したとの海外の報告がある。使用に当たっては、添付文書の用法を守ることを推奨する。

### 3. 二次性細菌性感染症、インフルエンザ肺炎、インフルエンザ脳症等重症例への対応

- ・二次性細菌合併症がみられることがあり、起炎菌として肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ菌などが多いとされ、重症例の治療に当たってはこれに配慮する。
- ・重症肺炎・ARDS、インフルエンザ脳症の治療は日本小児科学会ホームページ新型インフルエンザを参照されたい。

### 4. 解熱剤

- ・非ステロイド系鎮痛解熱剤過敏症患者には、解熱剤投与は禁忌である。
- ・用いる場合は、インフルエンザ脳症に配慮し、アセトアミノフェンを用い、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク（ボルタレンなど）、メフェナム酸（ポンタールなど）の投与を避ける。

### 5. 喘息発作への対応

- ・季節型インフルエンザと異なり、中発作～大発作を生じることがある。
- ・小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参考にすることを推奨する。
- ・ガイドラインに従ったステロイド薬静脈内投与を行って症状が悪化したとの報告はなく、有効との報告が多かった。
- ・isoproterenol 持続吸入療法が有効だったとの評価があった。

○本冊子はあくまでも手引きであり、実際の治療にあたっては各担当医師において、個々の患者の状態に応じ、対応して下さい。

○日本小児アレルギー学会では小児気管支喘息・アレルギーの観点から新型インフルエンザへの対応を進めるため、引き続き症例の登録をお願いしております。病態の解明と治療の改善を進めるため、より一層のご協力をお願い申し上げます。

○喘息患者・家族への新型インフルエンザ対応について、厚生労働省ホームページ

(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/09-18-01.pdf>)に掲載されている厚生労働科学研究成果 新型インフルエンザ対策(A/H1N1)「感染しない、感染してもひどくならないために、ぜんそくなど呼吸器疾患のある人へ」をご参照いただき、患者・家族への紹介、指導にお役立てください。

- 11月10日より厚生労働省ホームページに掲載されております新型インフルエンザに係るタミフル等に関するQ & A(タミフルを脱カプセルして処方した場合の診療報酬の扱いについて)([http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/info\\_medical.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/info_medical.html))が本学会ホームページからもダウンロード可能ですので、ご参照ください。

日本小児アレルギー学会

小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ

**資料：小児喘息の既往歴を有する新型インフルエンザ患児で医学的理由から入院を要した症例 第1次解析結果（概要版）**

1. 20医療機関から87人（男子56人、女子31人、平均年齢7.8歳（1～15歳に分布）6～12歳が60人(69%)）を占める。
2. 入院理由：呼吸器症状82人(94%)、神経症状4人(5%)、その他1人(1%)  
現病の経過中：痙攣あり3人(3%)、脳症あり6人(7%)
3. 発熱から呼吸障害出現までの時間：急速に出現する。  
(記載72人：発熱前2人(3%)、0時間18人(25%)、12時間以内54人(75%)、24時間以内65人(90%) )
4. 人工呼吸器使用；あり4人(5%)、なし80人(95%)
5. 喘息重症度は症状による重症度、治療を加味した重症度とも寛解、間欠型が多かった。  
症状による重症度：解析69人  
(寛解14人(20%)、間欠型40人(58%)、軽症持続型11人(16%)、中等症持続3人(4%)、重症持続型1人(1%) )  
治療を考慮した重要度：解析67人  
(寛解13人(19%)、間欠型35人(52%)、軽症持続型6人(9%)、中等症持続9人(13%)、重症持続型4人(6%) )
6. 胸部レ線像  
肺門部陰影、無気肺が多数を占める。  
  
急速な呼吸症状の悪化には、下気道での早期のウイルス増殖と気道閉塞が関与している可能性がある。
7. 抗ウイルス薬・抗生剤投与  
タミフル<sup>®</sup>：75人(86%)、リレンザ<sup>®</sup>8人(9%)、なし3人(3%)、記載なし1人(1%)  
抗生剤投与：あり62人(71%)、なし24人(28%)、記載なし1人(1%)
8. 喘息発作強度  
なし32人(37%)、小発作4人(5%)、中発作26人(30%)、大発作20人(23%)、  
無記載5人(6%)

9. 入院前投薬状況（単位：人）

	入院前（吸入） ステロイド使用	入院前 テオフィリン使用	入院前 抗LT薬使用	入院前 抗ヒスタミン薬使用
なし	72	80	69	69
あり	12	5	17	10
	1（内服）			
不明		1	1	2
無記載	2	1		6
計	87	87	87	87

10. 入院後の治療薬投与と評価

(1)ステロイド追加投与

ステロイド（追加投与）		有効性	
静注	56(64%)	著効	8(13%)
吸入	1(1%)	有効	48(77%)
パルス療法	5(6%)	判定不能	3(5%)
なし	18(21%)	無効	3(5%)
無記載	7(8%)		
	87(100%)		62(100%)

(2) Isoproterenol 持続吸入療法

使用なし	64	74%
著効	10	12%
有効	11	13%
判定不能		0%
無効	1	1%
	86	100%

11. 有熱期間

2～3日程度で解熱する症例が多い。

平均2.8日（2日以内：40人(53%)、3日以内60人(79%)）

12. 転帰

軽快79人(91%)、転院4人(5%)、無記載4人(5%)

## 謝辞

新型インフルエンザ対応にご多忙中にもかかわらず、新型インフルエンザ喘息患者入院例をご報告いただき、病態の解明にご協力いただいた医療機関に深甚の謝意を表します。

(第1次登録締め切り 2009年10月21日までに協力いただいた医療機関)

ハートライフ病院小児科  
和歌山生協病院小児科  
東京都医療保健公社荏原病院小児科  
東京慈恵会医科大学小児科  
尼崎医療生協病院小児科  
国立栃木病院小児科  
日大練馬光が丘病院小児科  
藤田保健衛生大学病院小児科  
大阪府済生会中津病院小児科  
大分大学附属病院小児科  
筑波メディカルセンター病院小児科  
日赤和歌山医療センター小児科  
国立病院機構 相模原病院小児科  
国立病院機構 下志津病院  
横浜医療センター小児科  
藤沢市民病院 小児科  
国立成育医療センター・アレルギー科  
土屋小児病院  
済生会 横浜市南部病院小児科  
東邦大学医療センター大森病院小児科

## I. 新型インフルエンザ下における小児気管支喘息の状況

わが国において、新型インフルエンザの流行が本年 5 月から始まり、発生数、入院例は 9 月中旬から著明に増加したが、49 週頃から減少に転じ、本年に入っても減少傾向が続いている。

厚生労働省の発表によれば、2009 年 7 月 21 日から 2010 年 3 月 2 日までの入院例 17,567 人中 0～14 歳が 73.6%を占め、5～9 歳が最も多く 40.0%、1～4 歳が 14.6%、10～14 歳が 14.4%、1 歳未満が 4.5%と小・中学生が多かった。

2010 年 3 月 2 日までに入院した 14 歳以下の 12,924 人中基礎疾患が報告されたのは 4,134 人で、喘息が大部分を占めると推測される慢性呼吸器疾患が 3,016 人と 73.0%を占め、小児では喘息が重症化の大きなリスク因子になっていることが明らかになっている。

喘息患児について、従来の季節型インフルエンザの罹患による発作の重症化や肺炎の悪化などはほとんど経験されていない。

日本小児アレルギー学会は、新型インフルエンザは従来型と病態が異なる可能性が高く、早急に対応する必要があると判断し、2009 年 8 月、小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ (WG) を編成し、小児気管支喘息の新型インフルエンザに対する診療の手引き暫定版 ver.1 を、2009 年 9 月 30 日に公表し、同時に、学会員に小児喘息の既往歴を有する新型インフルエンザ患児で医学的理由から入院を要した症例の緊急登録を求めた。第 1 次締め切りを 10 月 16 日として 87 例の報告を得て、第 1 次解析結果の概要を、2009 年 11 月 12 日 HP で報告し、同時にこれらを踏まえて「診療の手引き暫定版 ver.2.」を公表した。調査結果の詳細は第 46 回日本小児アレルギー学会 (2009 年 12 月 5 日) で緊急報告して、同学会誌 (23(5):697～704, 2009) に公表した。

さらに多数の小児喘息例の解析と、基礎疾患のない患児との比較を行うために第二次調査を行い、2009 年 12 月 25 日までに登録された 61 医療機関からの 826 例について解析し、2010 年 3 月、その解析結果を同学会誌 (掲載予定、24 巻 1 号、2010) に報告し、同時に診療の手引き暫定版を改訂し、ver.3 としてここに公表する。

多くの喘息患児は新型インフルエンザに罹患しても健常児と変わらぬ経過をたどるが、一部は重症化し、重症化リスクは健常児に比べ高い。

診療の手引きは暫定的であり、順次変更を加えるが、信頼すべき関連ウェブサイトなどからの最新情報にも注意して欲しい。

## II. 予防について

### 1. 一般的な予防策

通常のウイルス感染症の予防と同じく、手洗いとうがい推奨される。マスクは適宜使用する。

手洗いは、流水で手首からそれぞれの手指の付け根も含めて十分に洗う必要がある。

集団生活をしている場合は、一日の行動の流れに則して、一斉に手を洗うよう、その施設において指導するのがよい。

うがいは、水道水でかまわないが、年長児に対しては、改めて十分なうがいのやり方を示すのが良い。成人でのデータであるが、一日3回のうがい励行は、自己申告による「風邪」罹患回数を減少させたという。

#### 参考文献

- 1) Jefferson T, et al.: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. BMJ 2009; 339:b3675
- 2) 安原 亨、伊藤 清恵：うがいの有効性についてのアンケート調査に基づく検討 産業衛生学雑誌 38(5): 217-222, 1996
- 3) Advices on the use of masks in the community setting in influenza A(H1N1) outbreaks. WHO Interim Guidance 1 May 2009

## 2. 特異的予防策

ワクチンを接種する。インフルエンザA(H1/N1)2009ウイルスに対する国産のワクチンは、従来の季節性インフルエンザと同様の鶏卵を用いた培養後に高度に精製した不活化HAワクチンである。従って喘息児においても従来のワクチンと同様の配慮をすることで接種可能である。気管支喘息が、新型インフルエンザ感染症のハイリスク要因であることが判明した現状で、患児は重症度の軽重に拘らず優先的な接種対象者であり、より積極的に接種することを推奨する。

接種上の注意は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008第15章を参照されたい。

なお、平成21年10月23日付け、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務局発、社団法人日本医師会および、各都道府県・保健所設置市・特別区衛生主管部（局）宛「新型インフルエンザワクチン接種に係る副反応報告状況について」という文書によると、初期2万例コホート調査および受託医療機関における副反応症例の速報では32例の副反応が報告されている。接種全数が不明のため、発生率は不明であるがその32例の中でアナフィラキシー／アナフィラキシーショックが5例上がっている。さらにアレルギー反応が想定されるものは、じんましん9例、全身の発疹2例、呼吸困難・SpO<sub>2</sub>低下1例、顔面の瘙痒1例であった。当該文書中、留意事項が記載されていた。

さらに、平成22年2月8日までに集計された受託医療機関における副反応報告のうち、重篤例は22,066,750接種中379例（0.002%）であり、そのうちワクチン接種に関連ありとして報告されたものは149例（0.0007%）であった。アナフィラキシーショックとして集計されたものはこれまでに3例とされ、従来の季節型インフルエンザワクチンにおける年間発生数（2008年では6例）と差はなかった。従って、現時点においても上記厚生労働省文書にある下記の留意事項を適用すれば良いであろう。

#### 留意事項

- ①アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、適切な準備と対応をして接種にあたるよう注意をお願いいたします。
- ②アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、ワクチン接種後、少なくとも30分後までは、病院に待機させ、健康状態をご確認ください。

(附記：輸入ワクチン(アレパンリックス(H1N1)筋注(グラクソ・スミスクライン株式会社)および乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用(ノバルティスファーマ株式会社))については、経験がないため割愛する。添付文書を参照されたい。)

### 3. 薬物による予防

13歳以上の喘息患児の家庭内居住者が罹患した場合には、タミフル®(オセルタミビル)75mg/日の予防投与を7~10日間行うことが可能である。12歳以下の場合、保険適用はないが、インフォームドコンセントが得られれば、主治医の裁量により可能である。またリレンザ®(ザナミビル)についても使用可能と考えるが、夾雑物として乳蛋白の含有があり、添付文書上では、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌となっている。使用上の注意については添付文書を参照することが望ましい。

一方で、WHOは、これまでに26例のH275Y変異を示すオセルタミビル耐性株が報告されており、このうち12例は予防投与と関連し、5例は免疫抑制状態にある患者に対する長期投与と関連しているとし(Pandemic(H1N1)2009 - update 66、[http://www.who.int/csr/don/2009\\_09\\_18/en/print.html](http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/print.html))、一般的には予防的な抗ウイルス薬投与を推奨しないとしている(Antiviral use and the risk of drug resistance. WHO Pandemic(H1N1)2009 briefing note 12, 25 September 2009)

従って、予防投与に関しては、その適応について、患者背景におけるリスクの程度を十分に考慮する必要がある。

### Ⅲ. 喘息長期管理について

- ・喘息患児の一部は、新型インフルエンザ感染に際し、気管支(周囲)炎・肺炎の急速な増悪や無気肺などの合併症によって、健常児に比べ呼吸状態が急速に悪化したり、重症発作が生じることがあり、重症化やICU入室のリスクが高いことが明らかになった。
- ・喘息患児のが新型インフルエンザ感染した時の喘息の急性増悪あるいは重篤化を阻止するため、十分な長期管理が重要と考えられる。
- ・長期管理薬(コントローラー)の標準的な使用に関しては、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(JPGL)2008に示されている。昼夜を通した無症状、スポーツを含む日常生活レベルの確保、呼吸機能や気道過敏症状の安定化(運動や冷気の旧によっても症状が誘発されないレベル)を治療目標として、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、DSCGを中心に、長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬、テオフィリン徐放製剤、Th2サイトカイン阻害薬などを併用する。
- ・緊急第二次調査によれば、喘息重症度と発作強度の間に有意な関係は認められなかった。すなわち重症度に応じた強度の発作が誘発されるわけではなく、寛解状態や軽症であっても大発作が誘発される可能性があるといえる。従って現時点では、少なくともインフルエンザ流行期にはさらに注意深く吸入ステロイド薬などにより適正な長期管理を実施することを勧告する。
- ・長期管理の強化により、新型インフルエンザ感染による喘息の急性増悪や気管支炎・肺炎などによる呼吸器症状の急速な悪化を回避することが可能か否かについてはさら

に検討が必要である。

- ・ 新型インフルエンザ流行下における治療のステップダウンに関しては、情報のさらなる集積が得られるまでは、慎重に行うべきかもしれない。
- ・ 吸入ステロイド薬使用により新型インフルエンザ感染が重症化するのではないかとの懸念が一部にあったが、現時点においては否定して良く、急激な減量や中止は避けることを推奨する。
  - ・ 新型インフルエンザ流行期間中の長期管理方針は、さらに情報の集積が得られた時点で、変更が加えられる可能性がある。

#### IV. 新型インフルエンザ罹患喘息患児への医療機関での対応

小児喘息は喘息重症度にかかわらずインフルエンザ重症化のハイリスク群に属し、急速に悪化することがあることに配慮する。

##### 1. 医療機関受診上の注意点

- ・ 喘息患児は急速に呼吸障害が進行することがあるので、インフルエンザ様症状（発熱＋咽頭痛、気道症状など）を有する場合、あるいは喘息患児に発熱または呼吸困難が生じ且つ発症数日以内に濃厚に接触した周囲の者に新型インフルエンザ発症者を認めた場合、早期受診を薦める。
- ・ インフルエンザ様症状に加え以下の緊急を要する重症化の徴候またはインフルエンザ脳症の早期症状が認められた場合は直ちに医療機関に連絡の上、受診するように薦める。
  - ・ 呼吸器症状には発熱後 24 時間、中枢神経症状には発熱後 48 時間、特に注意を払うことを勧告する。
  - ・ 喘息発作による救急受診基準は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 を参考ににする。

##### 緊急を要する重症化の徴候

1. 頻呼吸や呼吸困難
2. 蒼白、チアノーゼ
3. 水分摂取不良（脱水症状）
4. 頻回の嘔吐
5. 意識あるいは意思疎通不良
6. 機嫌が悪く、抱っこされることを嫌がる
7. インフルエンザ様症状は治まったが、再び発熱し、咳が悪化  
(米国 CDC : 5/ 13/ 2009 3:30 PM , HP より)

##### インフルエンザ脳症の早期症状

1. 「呼びかけに答えない」など意識レベルの低下がみられる
2. 痙攣重積および痙攣後の意識障害が持続する
3. 意味不明の言動がみられる  
(日本小児科学会 2009/9/3, HP より)

##### 2. 抗ウイルス薬の積極的投与

- ・喘息患児は喘息重症度に関わりなくインフルエンザ重症化のハイリスク群に属し、稀に急速に進行することがあるので、抗ウイルス薬（タミフル<sup>®</sup>またはリレンザ<sup>®</sup>）を発症後なるべく早期に積極的に投与することを勧奨する。
  - ・インフルエンザ迅速反応の陽性率は、米国では新型インフルエンザで40～69%にとどまったとされ、発症初期や後期にも偽陰性になり勝ちで、陰性であっても臨床的に新型インフルエンザの発症が疑われる場合は投与することを勧奨する。迅速反応キットが入手困難な場合などもこれに準じる。
  - ・インフルエンザ発症後48時間以上経った喘息患児への抗ウイルス薬投与の開始について、インフルエンザ症状がある場合は、病状を勘案し、抗ウイルス薬投与を開始することを考慮する。
  - ・1歳未満の乳児へのタミフル<sup>®</sup>投与は、米国CDCでは効果対リスク比を考慮し緊急的使用権限で投与を許可している。喘息の乳児には、保護者の同意の下、投与することを現時点では考慮する。
  - ・10歳代の喘息患児への抗ウイルス薬投与はリレンザ<sup>®</sup>を優先し、リレンザが使用できない場合は効果対リスク比を考慮して、タミフル<sup>®</sup>を、保護者の同意の下、投与することを現時点では勧奨する。
    - ・抗ウイルス薬と行動異常などの因果関係は未だ不明であるが、投与にあたっては、投与開始後少なくとも48時間は異常行動などに注意し、一人にせず十分観察するよう保護者に注意を喚起する。
  - ＊リレンザ<sup>®</sup>：乳糖（乳蛋白）を極少量含有しているため、牛乳アレルギーでは使用を避ける。吸入で、咳嗽や発作が誘発される場合はタミフル<sup>®</sup>を用いる。人工呼吸中に、溶解したリレンザ<sup>®</sup>をネブライザーで投与し、人工呼吸器に不具合が生じて停止して死亡したとの海外の報告がある。使用に当たっては、添付文書の用法を守ることを推奨する。
  - ・新規抗インフルエンザ薬が開発されつつあるが、現在のところ、小児への投与は確立していない。
3. 二次性細菌性感染症、インフルエンザ肺炎、インフルエンザ脳症等重症例への対応
- ・二次性細菌合併症の合併がみられることがあり、起炎菌として肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌などが多いとされ、重症例の治療に当たっては細菌感染の合併に配慮するが、抗生剤投与は必ずしも必要ではなく、呼吸器症状で入院した症例の27%は抗生剤を投与せず治癒している。
  - ・重症肺炎・ARDS、インフルエンザ脳症の治療は日本小児科学会ホームページ新型インフルエンザも参照されたい。
- 新型インフルエンザで、喘息患児のARDS、インフルエンザ脳症の発症頻度はごく稀であった。
4. 解熱剤
- ・非ステロイド系鎮痛解熱剤過敏症患者には、解熱剤投与は禁忌である。
  - ・用いる場合は、インフルエンザ脳症に配慮し、アセトアミノフェンを用い、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク（ボルタレンなど）、メフェナム酸（ポンタールなど）

の投与を避ける。

#### 5. 鎮咳薬・去痰薬

- ・鎮咳薬は適正使用をはかって原則として使用せず、咳嗽と去痰薬投与により排痰を促し、無気肺の発症予防・早期の緩解を図ることを勧奨する。喀痰の粘稠化を避けるために抗ヒスタミン薬投与を避け、早期に去痰薬を投与することを推奨する。

#### 6. 喘息発作への対応

- ・季節型インフルエンザと異なり、中発作～大発作を生じることがある。
- ・小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参考にすることを推奨する。
- ・ガイドラインに従ったステロイド薬静脈内投与は、投与で症状が悪化したとの報告はなく、重症呼吸障害へのパルス療法とともに、著効・有効との評価が90%以上を占めていた。
- ・isoproterenol 持続吸入療法は、実施した症例では著効・有効が90%以上を占め、重症発作では試みるべき治療の一つとして推奨される。使用に当たっての注意事項は小児気管支喘息治療・管理ガイドラインに準じる。
- ・喘息患児は稀に新型インフルエンザに罹患して発熱する前から呼吸困難を生じることがあり、流行期には発熱がなくても呼吸困難の原因として新型インフルエンザを鑑別疾患の一つとして考慮する。

#### 7. その他

- ・基礎疾患のない患児においても、一部の症例は、喘息患児に類似して発症後24時間以内に急速に呼吸器障害が進行することが明らかになっており、発症後24時間は呼吸器症状を十分観察し、呼吸困難が生じるようであれば早期受診を勧めることを勧奨する。
- ・基礎疾患のない患児においても鎮咳薬投与の適正化を図り、排痰を促すことが望ましい。

**\*本冊子はあくまでも手引きであり、実際の治療にあたっては各担当医師において、個々の患者の状態に応じ、対応して下さい。**

\*本診療の手引きは、日本小児アレルギー学会WGによる第二次緊急調査結果「喘息患児の新型インフルエンザ入院例に関する緊急第二次調査報告：基礎疾患がない症例との比較—呼吸器症状を呈した症例を中心に」を基に作成された。診療の手引きの利用に当たっては、緊急第二次調査報告書も参照してください。

\*本診療の手引きの作製は、厚生労働省特別研究「喘息患児における新型インフルエンザ重症化の分析と阻止のための全国規模の緊急対策の確立：その3」の一部として行った。

\*ご多忙中にもかかわらず、症例を報告いただき、病態の解明と対応の確立に多大な貢献をいただいた日本小児アレルギー学会諸先生方に深甚の感謝と敬意を表します。

\*日本小児アレルギー学会では小児気管支喘息・アレルギーの観点から新型インフルエ

ンザへの対応を進めるため、引き続き症例の登録をお願いしています。病態の解明と治療の改善を進めるため、一層のご協力をお願い申し上げます。

\* 喘息患者・家族への新型インフルエンザ対応について、厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/09-18-01.pdf>に掲載されている厚生労働科学研究成果 新型インフルエンザ対策 (A/H1N1) 「感染しない、感染してもひどくならないために、ぜんそくなど呼吸器疾患のある人へ」をご参照いただき、患者・家族への紹介、指導にお役立てください。

日本小児アレルギー学会

小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ

平成21年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)

「小児の喘息患児における新型インフルエンザの重症化機序分析のための全国調査及び対応ガイドラインに関する研究」

(第二次登録で2009年12月25日までにご協力いただいた医療機関)

大分県済生会日田病院小児科

岐阜県総合医療センター小児科

呉共済病院小児科

群馬大学医学部附属病院小児科

公立藤岡総合病院小児科

国立成育医療センター総合診療部

国立栃木病院小児科・感染アレルギー科

国立病院機構下志津病院

国立病院機構福岡東医療センター小児科

国立病院機構福岡病院小児科

佐賀大学医学部小児科

順天堂静岡病院小児科

大同病院小児科

千葉県こども病院アレルギー科

千葉大学医学部附属病院小児科

天理よろづ相談所病院小児科

東京都保健医療公社荏原病院小児科

獨協医科大学病院小児科

日大練馬光が丘病院小児総合診療科

ハートライフ病院小児科

宮城県立こども病院総合診療科

愛知医科大学医学部小児科学講座

愛知医科大学病院小児科

伊勢崎市民病院小児科

横浜医療センター小児科  
岐阜大学医学部附属病院小児科  
桐生厚生総合病院小児科  
群馬県立小児医療センター  
群馬中央総合病院小児科  
高崎総合医療センター小児科  
国立成育医療センターアレルギー科  
国立栃木病院小児科  
国立病院機構下志津病院  
国立病院機構相模原病院小児科  
佐世保市立総合病院小児科  
佐波医師会病院小児科  
済生会横浜市南部病院小児科  
済生会前橋病院小児科  
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科  
前橋赤十字病院小児科  
倉敷市立児島市民病院 小児科  
大阪府済生会中津病院小児科  
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター  
大分大学附属病院小児科  
筑波メディカルセンター病院小児科  
都立府中病院小児科  
土屋小児病院  
東京慈恵会医科大学小児科  
東京臨海病院小児科  
東邦大学医療センター大森病院小児科  
藤沢市民病院 小児科  
藤田保健衛生大学病院小児科  
独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科  
尼崎医療生協病院小児科  
日赤和歌山医療センター小児科  
日大練馬光が丘病院小児科  
富岡総合病院小児科  
富山大学附属病院小児科  
名古屋第二赤十字病院小児科  
利根中央病院小児科  
和歌山生協病院小児科

(61 医療機関、順不同)

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科特別研究事業）

（総括・分担）研究報告書

小児の喘息患児における新型インフルエンザの重症化機序分析のための全国調査及び  
対応ガイドラインに関する研究

分担課題名：新型インフルエンザによる肺炎合併症例におけるサイトカインプロファイルの解析

研究代表者 近藤直実 研究協力者 金子英雄 松井永子  
岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学

研究要旨

新型インフルエンザの一部は、肺炎や脳症を伴い重症化することが知られている。特に、気管支喘息などの基礎疾患を有する患者が重症化する傾向にある。しかし、どのような病態により重症化するのかは、明らかでない。本研究では、新型インフルエンザに罹患し肺炎により入院となった症例と肺炎を呈さなかった症例のサイトカインプロファイルを比較解析した。その結果、急性期において肺炎症例では非肺炎症例と比較してTh1（IFN-gamma）、Th2（IL-4、IL-5、IL-13）の両者のサイトカインの上昇が認められた。今後、さらに検討を加えて、インフルエンザ重症化の病態を明らかにし、サイトカインを指標とした重症化予知のマーカーや早期治療法の確立につなげたい。

分担研究者

近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科  
小児病態学 教授  
松井猛彦 (財)東京都保健医療公社荏原病院  
小児科 部長  
岩田 力 東京家政大学家政学部児童学科  
小児医学研究室 教授  
勝沼俊雄 東京慈恵会医科大学小児科  
准教授 外来医長  
南部光彦 天理よろづ相談所病院小児科 部長  
中川 聡 国立成育医療センター手術集中  
治療部、小児集中治療医学  
集中治療科 医長

研究協力者

岡田 賢司 国立病院機構福岡病院  
統括診療 部長  
(アドバイザー)  
(研究協力者・日本小児アレルギー学会理事関連)  
赤坂 徹 赤坂こどもクリニック 院長  
三浦 克志 宮城県立こども病院総合診療科  
部長  
荒川 浩一 群馬大学大学院医学系  
研究科小児科学分野 教授  
海老澤元宏 国立病院機構 相模原病院  
臨床研究センター 部長  
栗原 和幸 神奈川県立こども医療センター  
アレルギー科 部長  
河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院  
小児病態学 教授  
千葉大学医学部附属病院長  
斎藤 博久 国立成育医療センター研究所  
免疫アレルギー研究部 部長

吉原 重美 獨協医科大学小児科 准教授  
宇理須厚雄 藤田保健衛生大学坂文種  
報徳會病院小児科 教授  
伊藤 節子 同志社女子大学生生活科学部  
栄養科学科 教授  
井上 壽茂 住友病院小児科 診療局長  
末廣 豊 大阪府済生会中津病院小児科  
免疫・アレルギーセンター部長  
有田 昌彦 ありた小児科・アレルギー科  
クリニック 院長  
古川 漸 実践女子大学大学院 食生活科学  
教授  
小田嶋 博 国立病院機構 福岡病院 副院長  
濱崎 雄平 佐賀大学医学部小児科 教授  
西間 三馨 (特任理事) 国立病院機構  
福岡病院 名誉院長  
森川 昭廣 (監事) 社会福祉法人希望の家  
附属北関東アレルギー研究所  
所長  
西牟田敏之 (監事) 国立病院機構  
下志津病院 名誉院長  
藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院  
臨床研究部 部長  
長尾みづほ 国立病院機構三重病院  
臨床研究部 レジデント  
金子 英雄 岐阜大学大学院医学系研究科  
地域医療医学センター 教授  
(オブザーバー)  
松井 永子 岐阜大学医学部附属病院  
小児科 講師 (オブザーバー)

## A. 研究目的

新型インフルエンザの一部は、肺炎や脳症を伴い重症化することが知られている。特に、気管支喘息などの基礎疾患を有する患者が重症化する傾向にある。しかし、どのような病態により重症化するのかは、明らかでない。その病態を明らかにすることで、早期介入、早期治療法の確立も可能になると考えられる。本研究では、肺炎により入院となったインフルエンザ症例と肺炎を呈さなかった症例のサイトカインプロファイルを解析し、その病態を考察した。

## B. 研究方法

対象とした肺炎群は、2009年に鼻腔ぬぐい液で、インフルエンザA型と診断され、呼吸器症状を呈し、胸部レントゲン上肺炎像を示し、入院となった22症例とした。非肺炎群は、インフルエンザA型に罹患し、肺炎以外の原因で入院となった18症例とした。さらに、急性期と回復期の採血の採血が可能であった肺炎3症例と非肺炎3症例を比較した。血清のサイトカインはBio-Plex(Bio-Rad)を用いて、24種類のサイトカインを測定した。

### (倫理面への配慮)

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の規定に基づいての審査委員会の議を経て行われる。また倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

## C. 研究結果

表1に今回、比較検討したサイトカインと、免疫における主な機能について示した。

表2に、急性期の血清サイトカインの結果を示す。

IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13, eotaxin, IFN- $\gamma$ , IP-10, VEGF が急性期において、肺炎群では非肺炎群に比較し、有意に増加していた。IL-2, IL-15, BFGF は、感度以下の症例が多かったため、今回の検討からは除外した。

次に、急性期と回復期の解析ができた症例について、サイトカインの変動について肺炎群と非肺炎群で、二群間の比較を行った(表3)。その結果、IL-1ra と IP-10 の変動パターンが、肺炎群と非肺炎群で異なっていた。

表1 本研究で比較検討したサイトカインと免疫における主な機能 (文献1を改変)

サイトカイン	免疫における主な機能
IL-1b	単球、T細胞、B細胞の活性化。
IL-1ra	IL-1の内因性のアンタゴニスト。
IL-4	Th1の抑制、B細胞活性化。
IL-5	好酸球の増殖、分化。
IL-6	T細胞、B細胞増殖、分化。
IL-7	幹細胞分化。Th1, Th2サイトカイン産生の調節。
IL-8	好中球、T細胞の遊走。血管新生。
IL-9	Th2の刺激。
IL-10	単球のサイトカイン産生抑制。
IL-12(p70)	NK細胞の活性化。Th1細胞への分化。
IL-13	B細胞増殖。Th1の抑制
IL-17	上皮、血管内皮、繊維芽細胞からのサイトカイン産生誘導
Eotaxin	好酸球の遊走。
G-CSF	好中球の増殖、分化。
GM-CSF	単球、樹状細胞増殖、分化。
IFN-g	抗ウイルス作用。単球活性化。Th2の増殖抑制。
IP-10	T細胞活性化、遊走。Th1の分化誘導。
MCP-1	細胞遊走。Th2への分化誘導。
MIP-1a	単球、T細胞遊走。抗ウイルス作用。
MIP-1b	単球、T細胞遊走。
PDGF-BB	種々の細胞の増殖。
RANTES	単球、T細胞遊走。
TNF-a	血管内皮の活性化。単球のサイトカイン発現。
VEGF	新生血管の形成誘導。

表2 非肺炎群と肺炎群における急性期の血清サイトカイン (mean±SD pg/ml)

	非肺炎	肺炎	p
IL-1b	1.56±0.92	4.39±6.26	0.0665
IL-1ra	608.6±383.31	866.43±656.50	0.1494
IL-4	2.07±0.84	3.13±1.21	0.003**
IL-5	2.86±1.59	23.66±43.59	0.048*
IL-6	46.38±52.46	98.25±97.16	0.0492*
IL-7	20.99±6.67	29.27±7.76	0.001*
IL-8	41.17±48.36	31.95±28.39	0.4545
IL-9	17.42±10.23	34.16±25.64	0.0132*
IL-10	20.73±29.52	22.06±17.57	0.8601
IL-12(p70)	20.21±10.73	27.71±15.55	0.0805
IL-13	8.16±3.70	14.38±7.23	0.0021**
IL-17	15.77±10.91	14.99±7.25	0.6474
Eotaxin	59.14±30.47	118.85±87.62	0.0171*
G-CSF	25.46±20.66	34.66±28.43	0.2586
GM-CSF	54.86±34.73	63.74±60.70	0.6476
IFN-g	89.98±48.73	147.56±68.12	0.0046**
IP-10	5297.11±2179.54	10210.57±7585.11	0.048*
MCP-1	150.94±131.28	158.71±86.46	0.8233
MIP-1a	8.58±9.32	8.45±6.28	0.9614
MIP-1b	155.55±53.13	191.39±71.37	0.0855
PDGF-BB	9661.02±2280.72	23124.46±27952.9	0.166
RANTES	5861.62±1744.66	5843.52±1401.66	0.9764
TNF-a	25.32±16.25	35.29±21.66	0.1245
VEGF	133.23±64.49	216.75±120.49	0.0119*

\*p<0.05 \*\*p<0.01

表3 急性期と回復期における血清サイトカインの変動 (mean±SD pg/ml)

	非肺炎(急性期)	非肺炎(回復期)	p
IL-1b	4.18±2.13	2.74±0.26	0.1904
IL-1ra	1184.74±570.69	3104.76±109.31	0.05*
IL-4	4.13±0.29	5.36±0.81	0.8267
IL-5	8.39±5.39	14.83±1.90	0.7608
IL-6	137.09±194.34	141.04±38.85	0.4333
IL-7	25.92±5.44	20.47±10.74	0.4767
IL-8	43.49±27.59	38.10±14.13	0.7785
IL-9	21.17±5.77	14.77±3.39	0.1732
IL-10	32.22±14.32	14.51±15.92	0.2253
IL-12(p70)	34.33±22.11	33.60±15.85	0.9652
IL-13	14.52±13.83	12.14±7.19	0.8048
IL-17	13.72±2.91	8.25±3.88	0.1229
Eotaxin	58.31±21.71	82.24±24.70	0.2761
G-CSF	89.63±131.23	72.35±102.92	0.8663
GM-CSF	71.52±44.19	25.98±18.77	0.1758
IFN-g	116.18±74.25	101.45±71.03	0.8162
IP-10	8956.97±8746.89	2662.54±1339.85	0.2854
MCP-1	125.50±83.44	147.37±11.68	0.6763
MIP-1a	4.21±0.94	3.88±0.38	0.6866
MIP-1b	105.41±14.42	124.88±26.35	0.3246
PDGF-BB	56170.23±7604.43	57768.76±40368.36	0.9495

RANTE S	8694.34±314.8	7486.25±1050.93	-
TNF-a	17.56±9.89	19.45±13.70	0.8561
VEGF	269.61±155.75	215.85±88.35	0.6306
	肺炎(急性期)	肺炎(回復期)	p
IL-1b	1.22±0.47	1.66±0.95	0.5149
IL-1ra	1307.6±1422.715	100.31±13.52	0.2156
IL-4	2.50±0.62	2.11±0.45	0.4291
IL-5	44.61±49.50	3.02±0.99	0.2193
IL-6	69.11±38.22	8.41±4.23	0.0522
IL-7	22.85±5.21	31.16±16.10	0.4432
IL-8	20.20±5.56	24.38±13.58	0.6477
IL-9	17.35±6.47	16.02±8.85	0.8432
IL-10	35.93±25.91	5.22±2.14	0.1103
IL-12(p 70)	47.79±23.44	53.8±23.51	0.7698
IL-13	12.24±1.64	17.47±8.01	0.3307
IL-17	10.94±9.03	12.30±1.44	0.8091
Eotaxin	153.14±137.47	63.12±35.08	0.3335
G-CSF	27.69±15.28	9.01±3.17	0.1068
GM-CS F	28.77±23.07	30.62±15.60	0.9194
IFN-g	84.66±31.84	62.64±13.21	0.3308
IP-10	18922.17± 9505.62	1092.62±779.58	0.0317*
MCP-1	145.05±85.02	93.61±76.52	0.4796
MIP-1a	2.58±1.52	3.15±2.54	0.7997
MIP-1b	214.23±40.49	162.44±57.68	0.7952

PDGF- BB	40725.25± 4111.38	33450.23± 22846.95	0.6161
RANTE S	7092.88±736.70	13144.34±15075.8	0.6278
TNF-a	24.52±10.99	23.04±9.30	0.8677
VEGF	348.50±181.77	387.71±102.60	0.7612

\*p≤0.05

#### D. 考 察

新型インフルエンザに罹患した場合、肺炎に至る症例とそうでない症例について宿主の免疫応答の関与について、サイトカインプロファイルの点から検討した。

急性期において肺炎になった症例では、肺炎を示さなかった症例に比較して IFN- gamma などの Th1 サイトカインと IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインがともに、上昇していた。Bermejo-Martin らは重篤な症例では Th1 と Th17 の分化に関与する IL-8, IL-9, IL-17, IL-6 の上昇が認められた報告している<sup>2)</sup>。また、調節性のサイトカインである IL-10 が上昇するとの報告もある<sup>3)</sup>。対象とする症例、検体採取の時期などにより、血清中のサイトカインの値は影響されると考えられる。我々の解析でも、肺炎症例では IFN- gamma などの Th1 サイトカインと共に、IL-6, IL-9 などの上昇が認められた。さらに、IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインも上昇していることから、肺炎の発症に関しては Th2 系サイトカインの関与が重要である可能性が示唆された。

#### E. 結 論

新型インフルエンザに罹患し肺炎により入院となった症例と肺炎を呈さなかった症例のサイトカインプロファイルを比較解析した。その結果、急性期において肺炎症例では非肺炎症例と比較して Th1 (IFN- gamma), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) の両者のサイトカインの上昇が認められた。

#### 引用文献

- 1) Cow SW, Craig ME, Jones CA, Hall B, Catteau J, Lloyd AR, Rawlinson WD. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early midtrimester women without evidence of infection.

Cytokine 44 : 78 - 84 (2008).

- 2) Bermejo - Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, Martín - Loeches I, Varillas D, Gallegos MC, Serón C, Micheloud D, Gomez JM, Tenorio - Abreu A, Ramos MJ, Molina ML, Huidobro S, Sanchez E, Gordón M, Fernández V, Del Castillo A, Marcos MA, Villanueva B, López CJ, Rodríguez - Domínguez M, Galan JC, Cantón R, Lietor A, Rojo S, Eiros JM, Hinojosa C, Gonzalez I, Orner N, Banner D, Leon A, Cuesta P, Rowe T, Kelvin DJ. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. Crit Care. 13 : R201 (2009).
- 3) To KK, Hung IF, Li IW, Lee KL, Koo CK, Yan WW, Liu R, Ho KY, Chu KH, Watt CL, Luk WK, Lai KY, Chow FL, Mok T, Buckley T, Chan JF, Wong SS, Zheng B, Chen H, Lau CC, Tse H, Cheng VC, Chan KH, Yuen KY. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. Clin Infect Dis. 50 : 850 - 9 (2010).

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

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
 （総括・分担）研究報告書  
 小児の喘息患児における新型インフルエンザの重症化機序分析のための全国調査及び  
 対応ガイドラインに関する研究

分担課題名：新型インフルエンザ肺炎合併症例における遺伝子多型の解析

研究代表者 近藤直実      研究協力者 松井永子 金子英雄  
 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学

**研究要旨**

新型インフルエンザの一部は、肺炎や脳症を伴い重症化することが知られている。特に、気管支喘息などの基礎疾患を有する患者が重症化する傾向にある。しかし、どのような病態により重症化するのかは、明らかでない。本研究では、肺炎により入院となったインフルエンザ症例と肺炎を呈さなかった症例の遺伝子多型を解析した。その結果、GSMDL遺伝子、ADRB2遺伝子、LTC4S遺伝子、CPT2遺伝子の多型がインフルエンザ肺炎と関連することが示唆された。今後、さらに症例を増やして解析し、インフルエンザ重症化機序を明らかにする予定である。

**分担研究者**

近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科  
小児病態学 教授  
 松井猛彦 (財)東京都保健医療公社荏原病院  
小児科 部長  
 岩田 力 東京家政大学家政学部児童学科  
小児医学研究室 教授  
 勝沼俊雄 東京慈恵会医科大学小児科  
准教授 外来医長  
 南部光彦 天理よろづ相談所病院小児科  
部長  
 中川 聡 国立成育医療センター手術集中  
治療部、小児集中治療医学  
集中治療科 医長

齋藤 博久 国立成育医療センター研究所  
免疫アレルギー研究部 部長  
 吉原 重美 獨協医科大学小児科 准教授  
 宇理須厚雄 藤田保健衛生大学坂文種  
報徳會病院小児科 教授  
 伊藤 節子 同志社女子大学生生活科学部  
物栄養科学科 教授  
 井上 壽茂 住友病院小児科 診療局長  
 末廣 豊 大阪府済生会中津病院小児科、  
免疫・アレルギーセンター部長  
 有田 昌彦 ありた小児科・アレルギー科  
クリニック 院長  
 古川 漸 実践女子大学大学院  
食生活科学 教授  
 小田嶋 博 国立病院機構 福岡病院 副院長  
 濱崎 雄平 佐賀大学医学部小児科 教授  
 西間 三馨 (特任理事) 国立病院機構  
福岡病院 名誉院長  
 森川 昭廣 (監事) 社会福祉法人  
希望の家附属北関東アレルギー  
研究所 所長  
 西牟田敏之 (監事) 国立病院機構  
下志津病院 名誉院長  
 藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院  
臨床研究部 部長  
 長尾みづほ 国立病院機構三重病院  
臨床研究部 レジデント  
 金子 英雄 岐阜大学大学院医学系研究科  
地域医療医学センター 教授  
(オブザーバー)  
 松井 永子 岐阜大学医学部附属病院  
小児科 講師 (オブザーバー)

**研究協力者**

岡田 賢司 国立病院機構福岡病院  
統括診療 部長  
(アドバイザー)  
 (研究協力者・日本小児アレルギー学会理事関連)  
 赤坂 徹 赤坂こどもクリニック 院長  
 三浦 克志 宮城県立こども病院総合  
診療科 部長  
 荒川 浩一 群馬大学大学院医学系  
研究科小児科学分野 教授  
 海老澤元宏 国立病院機構 相模原病院  
床研究センター 部長  
 栗原 和幸 神奈川県立こども医療  
センターアレルギー科 部長  
 河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院  
小児病態学 教授、  
千葉大学医学部附属病院長

## A. 研究目的

新型インフルエンザの一部は、肺炎や脳症を伴い重症化することが知られている。特に、気管支喘息などの基礎疾患を有する患者が重症化する傾向にある。しかし、どのような病態により重症化するのかは、明らかでない。その病態を明らかにすることで、早期介入、早期治療法の確立も可能になると考えられる。本研究では、新型インフルエンザに罹患し肺炎により入院となった症例と、肺炎を呈さなかった症例の遺伝子多型を解析し、その病態を考察した。

## B. 研究方法

対象とした肺炎群は、2009年に鼻腔ぬぐい液で、インフルエンザA型と診断され、呼吸器症状を呈し、胸部レントゲン上肺炎像を示し、入院となった6症例とした。非肺炎群は、インフルエンザA型に罹患し、肺炎以外の原因で入院となった9症例とした。さらに、健常小児を対照群（43例）とした。検索した遺伝子多型は表1に示す。末梢血から、DNAを抽出し、ダイレクトシーケンス法またはインベーターアッセイ法にて遺伝子多型を同定した。遺伝子多型を検索した遺伝子を表1に示す。

表1 解析した遺伝子

	遺伝子	多型
気道上皮に関連	ADAM33	R668Q
	MYLK	C89872G
	GSDML	G9955A
	ADRB2	R16G
サイトカイン産生に関連	TGF-β <sub>1</sub>	C-507T
	IL-12B	C3757T
	IL-18	C-133G
	IL-13	R110Q
	IFN-γ	L467P
	IL-4 R	V50I
自然免疫系に関連	LTC4S	A-444C
	CD14	C-159T
	TLR1	T-2192C
	TLR6	T-2078A
	TLR10	A2323G
熱安定性に関連	CPT-2	F352C T to G
	Factor H	V368I G to A E936D

## C. 研究結果

気道上皮に関連する遺伝子多型では、肺炎群と

対象群の比較で ADRB2 遺伝子多型が (図 1 A), 肺炎群、非肺炎群、対象群の比較で GSDML 遺伝子多型 (図 1 B) が有意に肺炎と関連を示した。

図1A 気道上皮に関連する遺伝子多型

	肺炎 非肺炎			肺炎 対照		
ADAM33	GG	4	3	GG	4	20
	GA	2	5	GA	2	16
	AA	0	0	AA	0	2
						p=0.2801
MYLK	GG	2	3	GG	2	9
	GC	2	1	GC	2	21
	CC	2	3	CC	2	3
						p=0.2035
GSDML	TT	4	1	TT	4	25
	TC	2	6	TC	2	9
	CC	0	0	CC	0	6
						p=0.5570
ADRB2	GG	3	1	GG	3	7
	GA	0	1	GA	0	28
	AA	2	1	AA	2	9
						p=0.0164

図1B 気道上皮に関連する遺伝子多型

	肺炎	非肺炎	対照	
ADAM33	GG	4	3	20
	GA	2	5	16
	AA	0	0	2
				p=0.7145
MYLK	GG	2	3	9
	GC	2	1	21
	CC	2	3	3
				p=0.0767
GSDML	TT	4	1	25
	TC	2	6	9
	CC	0	0	6
				p=0.0178
ADRB2	GG	3	1	7
	GA	0	1	28
	AA	2	1	9
				p=0.0667

サイトカイン産生に関連する遺伝子多型では、肺炎群と対象群の比較で LTC4S 遺伝子多型 (図 2 B), 肺炎群、非肺炎群、対象群の比較で LTC4S 遺伝子多型 (図 2 C) が有意に肺炎と関連を示した。

図2A サイトカイン産生に関連する遺伝子多型

	肺炎	非肺炎	肺炎	非肺炎
TGF-β <sub>1</sub> (C-507T)	CC	0	AA	6
	TC	2	AG	0
	TT	3	GG	0
		(p=0.4362)		(p=0.3688)
IL-12B(C3757T)	CC	1	AA	3
	CT	5	AG	3
	TT	0	GG	0
		(p=0.1312)		(p=0.2636)
IL-18(C-133G)	CC	6	AA	2
	CG	0	AC	3
	GG	0	CC	1
		(p=0.0565)		(p=0.1722)
IL-13(R110Q)	GG	4		6
	GA	1		3
	AA	1		0
		(p=0.3916)		