

No Association between Serum Vitamin D Status and the Prevalence of Allergic Diseases in Japanese Children

Yasunori Ito^a Yuichi Adachi^a Koichi Yoshida^b Akira Akasawa^b

^aDepartment of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama, and ^bDivision of Allergy, Tokyo Metropolitan Children's Hospital, Tokyo, Japan

Dear Sir,

There has been accumulating evidence indicating that an adequate concentration of vitamin D is protective against allergic diseases in children [1, 2]. However, most of these findings have been reported from North America and European countries, and there are only a few studies from other regions of the world, including Asia. The article by Bener et al. [3] demonstrated that vitamin D deficiency was the major predictor of asthma in Qatari children. The authors measured serum vitamin D levels in 483 children with asthma and 483 healthy nonasthmatic children and showed that asthmatic children had significantly lower vitamin D levels compared with nonasthmatic children, supporting the hypothesis that there is a strong association between vitamin D deficiency and asthma risk. Although their study was the first epidemiological study on this association in the Middle East, there have been a few studies evaluating this association in East Asia. Recently we conducted a population-based study in Japanese children and found that there was no relationship between serum vitamin D and the prevalence of allergic diseases.

We performed a cross-sectional study in 4th grade elementary students (9–10 years old) in Toyama, Japan, from June through July 2011. To recruit approximately one third of the same-age children in the city, 14 schools were randomly selected out of 65 schools. All of the eligible children (n = 1,193) in these selected schools were asked to participate in this study. The survey used a Japanese version of the ISAAC questionnaire, which was distributed through teachers of the participating schools and completed by the parents. The questionnaire included questions regarding backgrounds, such as gender, parental history of asthma, parental smoking, and early entrance to kindergarten (<1 year old). Blood samples were collected, body size (height and weight) was measured by nurses at the school, and the serum 25 OH vitamin D₃ concentration was quantified using a radioimmunoassay. Vitamin D deficiency was defined as a serum level <20 ng/ml, and insufficiency was defined as a serum level of 20–29 ng/ml [2]. This study protocol was approved by the institutional review board (IRB) of the University of Toyama, and the parents and children gave their written in-

formed consent to be enrolled into the study.

Of the 1,193 children enrolled, 23 parents declined to participate. After omitting 7 children from whom a sufficient blood volume could not be obtained and 48 children whose questionnaire was not adequately completed, 1,115 children were analyzed. Among these children, the prevalence of current asthma, rhinoconjunctivitis, eczema, and any of these diseases was 10.2, 19.4, 14.7, and 36.4%, respectively (table 1). More than 60% of the children had insufficient or deficient vitamin D levels, and the prevalence of normal vitamin D levels was significantly lower in girls compared to boys, suggesting that boys might play outside more often than girls do. Multivariate analysis showed that there was no association between serum vitamin D status and the prevalence of allergic diseases, even after adjusting for confounding factors, such as gender, obesity (BMI ≥95th percentile), parental history of asthma, parental smoking, pet owning, and early entrance to kindergarten (<1 year old) (table 2).

There is extensive evidence showing that vitamin D has potent immunomodulatory effects.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
1018–2438/13/1602–0218\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/iaa

Correspondence to: Dr. Yuichi Adachi
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toyama
2630 Sugitani
Toyama 930-0194 (Japan)
Tel. +81 76 434 7313, E-Mail yadachi@med.u-toyama.ac.jp

Table 1. Baseline characteristics of the study participants

	Total (n = 1,115)	Boys (n = 564)	Girls (n = 551)	p value ^a
Current allergic diseases				
Asthma, n (%)	114 (10.2)	55 (9.8)	59 (10.7)	0.334
Rhinoconjunctivitis, n (%)	216 (19.4)	111 (19.7)	105 (19.1)	0.426
Eczema, n (%)	164 (14.7)	81 (14.4)	83 (15.1)	0.403
Any diseases, n (%)	406 (36.4)	210 (37.2)	196 (35.6)	0.303
Obesity				
BMI ≥95th percentile, n (%)	98 (8.8)	48 (8.5)	50 (9.1)	0.752
Serum vitamin D, ng/ml				
Deficiency (<20)	109 (9.8)	47 (8.3)	62 (11.3)	<0.001
Insufficiency (20–29)	563 (50.5)	255 (45.2)	308 (59.0)	
Sufficiency (≥30)	443 (37.7)	262 (46.5)	181 (32.8)	

^a χ^2 analysis for evaluating gender differences.

Table 2. Association between vitamin D status and the prevalence of allergy diseases

25 OH vitamin D ₃ ng/ml	Current asthma			Current rhinoconjunctivitis			Current eczema			Any allergy diseases		
	n (%)	adjust- ed OR*	95% CI	n (%)	adjust- ed OR*	95% CI	n (%)	adjust- ed OR*	95% CI	n (%)	adjust- ed OR*	95% CI
<20 (n = 109)	10 (9.2)	1.06	0.51–2.21	21 (19.3)	0.85	0.48–1.50	16 (14.8)	0.84	0.46–1.55	35 (32.1)	0.73	0.46–1.18
≥20 to <30 (n = 563)	63 (11.2)	1.22	0.80–1.88	101 (17.9)	0.80	0.58–1.12	78 (13.9)	0.83	0.58–1.20	202 (35.9)	0.93	0.71–1.22
≥30 (n = 443)	41 (9.3)	1		94 (21.2)	1		70 (15.8)	1		169 (38.1)	1	

OR = Odds ratio; CI = confidence interval. ORs were determined for each 25 OH vitamin D₃ category with respect to the reference group (≥30 ng/ml).

* Adjusted for gender, obesity (dichotomous, BMI ≥95th percentile), parental history of asthma, parental smoking, pet owning, and early kindergarten (dichotomous, before age 1 year).

latory properties, and its deficiency is associated with many chronic illnesses, including cancer and autoimmune, infectious, cardiovascular, and allergic diseases [4]. Many epidemiological studies, including the study of Bener et al. [3], support this association. However, we could not find an association between vitamin D insufficiency and allergic diseases, even after adjusting for several confounding factors. Although this study was performed during the summer season in Toyama, located at 36° N, vitamin D insufficiency was found in more than 60% of the children, with similar rates reported in the USA and Europe [5]. Consistent with our results, Deverux et al. [6] showed that there was no difference in serum vitamin D levels between adult asthma patients and age- and gender-matched control subjects in the

UK. Hollams et al. [7] showed that there was no significant cross-sectional association between serum vitamin D levels and current asthma in 6- or 14-year-old children in the UK. Our results cannot exclude a role of vitamin D earlier in life. A prospective study showed that higher maternal vitamin D intake during pregnancy decreased the risks for asthma and allergic rhinitis in offspring at the age of 5 years, although maternal serum levels of vitamin D were not measured [8]. Another cohort study revealed that low vitamin D levels at 6 years of age were associated with asthma at 14 years of age in boys [7]. Apart from serum vitamin D levels, vitamin D receptor gene polymorphisms might be associated with allergic diseases [9]. Further studies will be needed to provide a clear answer to the hypothesis that vitamin D

could have a role in preventing the development and reducing the morbidity of allergic diseases.

Acknowledgments

We thank Dr. Kumiko Kanatani from the Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, for consultation regarding statistical analysis. This study was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare to the Japanese Asthma Survey Group.

References

- 1 Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguin F, Aujla SJ, Celedon JC: Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:124–132.
- 2 Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E: Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67:10–17.
- 3 Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q: Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:168–175.
- 4 Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
- 5 Lips P: Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:297–300.
- 6 Devereux G, Wilson A, Avenell A, McNeill G, Fraser WD: A case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy* 2010;65:666–667.
- 7 Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, Zhang G, Sly PD, Holt PG: Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J* 2011;38:1320–1327.
- 8 Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM: Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875–882.
- 9 Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, Weiss ST: Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1057–1065.

特集Ⅱ

鼻炎合併喘息

鼻炎合併小児喘息の治療*

足立 雄一**

Key Words : allergic rhinitis, childhood asthma, leukotriene receptor antagonist, nasal corticosteroid

はじめに

アレルギー性鼻炎と気管支喘息の間には密接な関係があることが以前から知られており、両者の病態には共通する部分が多い¹⁾²⁾。わが国における成人喘息を対象とした全国調査では、喘息の60%以上が鼻炎を合併し、鼻炎合併例の方が非合併例に比べて有意に喘息のコントロール状態がよくないことが示されている³⁾。本稿では、成人に比べて情報が乏しい小児における両者の関係について、さらに鼻炎合併の小児喘息の治療について概説する。

小児喘息における鼻炎合併

われわれが、世界的な疫学研究でしばしば用いられるISAAC (international study of asthma and allergies in childhood) 質問票を用いて、喘息の小学生(6~7歳)、中学生(13~14歳)、高校生(16~17歳)、それぞれ4~5万人を対象として行った全国調査では、鼻炎を有する子どもの約10~20%が喘息を合併するのに対して、喘息を有する子どもでは約70~80%が鼻炎を合併し(図1)、居住地域、性別、肥満などの交絡因子を考慮しても、いずれの年齢群においても鼻炎を有してい

ると鼻炎のない子どもに比べて約3倍の確率で喘息症状を認めていた(表1)⁴⁾。さらに、鼻炎を合併する喘息児では、鼻炎の重症度を鼻炎症状による日常生活への影響で評価すると、いずれの年齢群においても鼻炎が重症であるほど重症喘息である比率が高く(図2)、鼻炎が喘息の重症化や発症に関与していると考えられる。喘息の重症化については、喘息児における喘息に関連した生活の質(QOL)を鼻炎の有無で比較したところ、鼻炎合併の喘息児では非合併例に比べて有意にQOLが低値であったとの報告がある⁵⁾。また、鼻汁中の好酸球数と喘息のコントロール状態が相関することも示されている⁶⁾。

一方、喘息が先か鼻炎が先かとの問題に関しては、ドイツでの出生コホート研究において、5歳までに発症したアレルギー性鼻炎患児では、5~13歳までの間で喘鳴を認める危険率は鼻炎なし群に比べて約4倍高く、その関係は感作抗原の種類、感作の程度、生後2歳までのアトピー性皮膚炎の有無とは関係がなかったとの報告がある⁷⁾。また、デンマークにおける出生コホート研究では、アレルギー性鼻炎ばかりでなく、非アレルギー性鼻炎においても喘息と関係があることも示されている⁸⁾。近年、血液検査や皮膚テストではアレルギーの存在は証明できないが、鼻局所でのみ特異的IgE抗体産生が認められ、アレルゲンによる鼻粘膜誘発によってアレルギー反応を認める、いわゆる局所的なアレルギー性

* Management of children with asthma and comorbid rhinitis.

** Yuichi ADACHI, M.D., Ph.D.: 富山大学医学部小児科教室[〒930-0194 富山県富山市杉谷2630]; Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama 930-0194, JAPAN

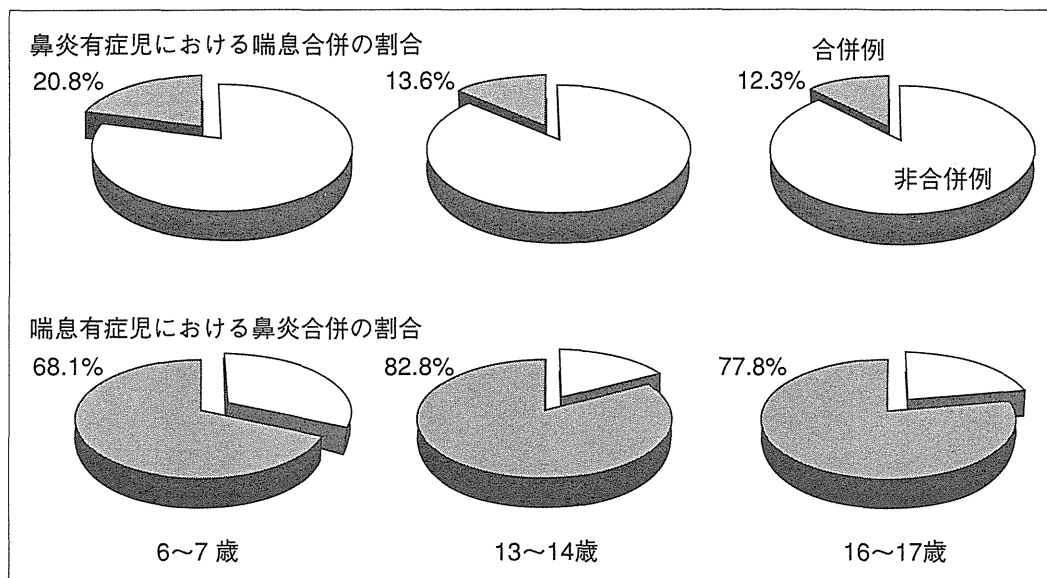


図1 小児における鼻炎と喘息の合併率(文献⁴⁾より引用)

鼻炎(local allergic rhinitis)の存在が指摘されており⁹⁾, 今後鼻炎をアレルギー性と非アレルギー性に分類する際には, このような観点からのアプローチも必要であろう.

鼻炎合併喘息の治療

鼻炎合併の喘息では, ロイコトリエン受容体(LTRA)拮抗薬や点鼻ステロイド薬(NCS)などによる治療を併用することで喘息のコントロール状態の改善が期待される.

1. ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)

Priceらは, ブデソニド800 µg/日による治療によって改善の得られなかった成人喘息患者を2群に分け, 1群にはブデソニドの投与量は変えずにLTRAを追加し, もう1群にはブデソニドの投与量を2倍の1,600 µg/日に増量して12週間治療したところ, 全体としては2つの治療法間に有効性の差は認められなかったが, その後鼻炎合併例だけを対象に再解析した結果, LTRA追加群ではブデソニド増量群に比べて有意に朝のピークフロー値が改善していたことが明らかになった¹⁰⁾. 小児においては, Robertsonらが感冒などの呼吸器感染症で喘息症状が誘発されやすい喘息児を対象に, 呼吸器感染症状が開始したらすぐにLTRAあるいはプラセボを7~20日間服薬することによって, LTRA群ではプラセボ群に比べて喘息発作のために予定外の医療機関受診が有

表1 鼻炎と喘息の関係

年齢	鼻炎	喘息 (%)	補正オッズ比*	95%信頼区間
6~7歳	鼻炎(-)	7.7	1	
	鼻炎(+)	20.8	3.10	2.92~3.30
13~14歳	鼻炎(-)	4.0	1	
	鼻炎(+)	13.5	3.76	3.45~4.10
16~17歳	鼻炎(-)	3.8	1	
	鼻炎(+)	12.4	3.59	3.33~3.88

* 居住地域, 性別, 肥満の有無で補正.
(文献⁴⁾より引用改変)

意に少なかったことを示している¹¹⁾. そのなかで著者らは, 特にどのような児において効果があったのかについてサブ解析した結果, 年齢が小さい子ども(5歳以下)やアレルギー性鼻炎の既往がある子どもでも有意差が認められたことを明らかにしている. これらの結果を参考に, 欧米の小児科医が作成した小児喘息用のガイドラインであるPRACTALLにおいては, 鼻炎を合併している喘息の場合にはLTRAが初期治療薬の一つとして推奨されている¹²⁾.

2. 点鼻ステロイド薬(NCS)

自験例を提示する(図3). 体重60 kgの14歳男児. 鼻炎合併の喘息として, 当初フルチカゾン(FP 200 µg/日)吸入とロラタジン内服で治療を開始した. しかし, 症状ならびに呼吸機能が改

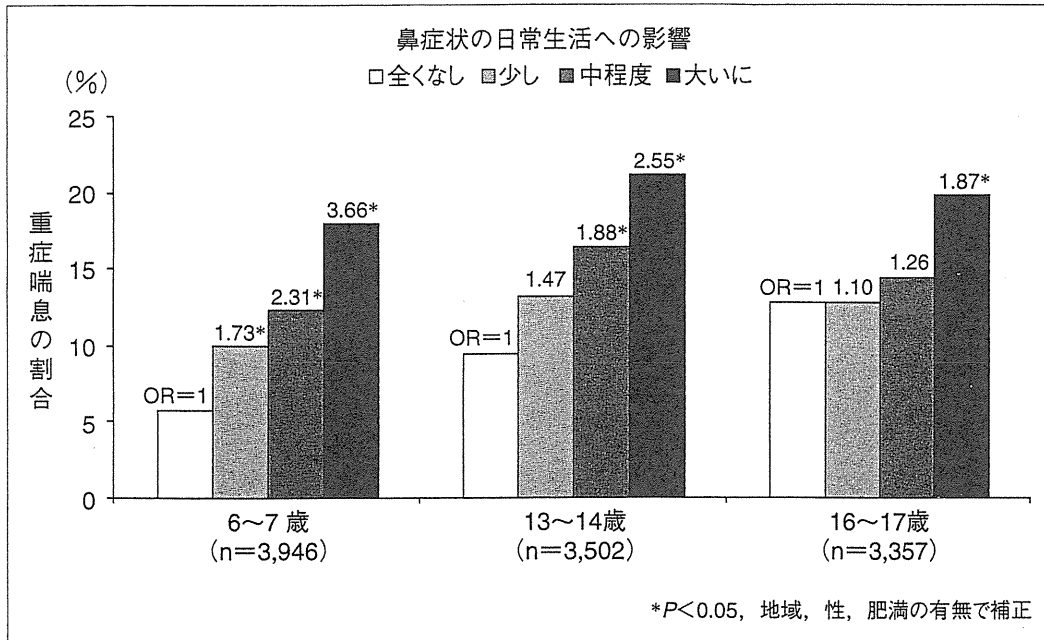


図2 鼻炎を合併した喘息児における鼻炎の重症度と重症喘息の関係

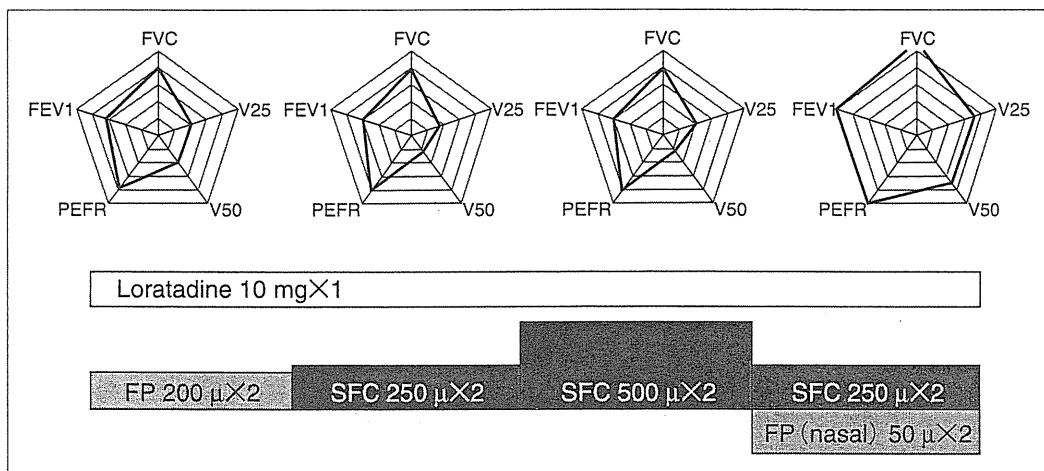


図3 鼻炎合併の重症喘息児における点鼻ステロイド薬の効果(14歳男子)

善しなかったためにサルメテロールとの合剤に変更し、さらに高用量のフルチカゾンとの合剤を使用した。喘息症状ならびに呼吸機能は改善しなかった。その間もずっと鼻汁や鼻閉など鼻症状が強かったこともあり、合剤を減量するとともにNCSを追加したところ、喘息や鼻症状が改善し、それに伴って呼吸機能も顕著に改善した例を経験し、鼻炎合併喘息における鼻炎治療の重要性を再認識した。同様に、前述のde Grootら検討では、NCSの使用の有無を考慮して統計学的に処理すると、鼻炎による喘息関連QOLへの影響は認められなくなることより、NCS使用が喘息のコントロール状態の改善に寄与してい

るのではないかと考案している⁵⁾。またKerstenらは、鼻炎合併の喘息児を対象としてプラセボを用いた二重盲検法によって、NCSを平均3週間投与すると、その後に行った運動負荷試験による1秒量の低下率が、プラセボ投与群に比べて有意に小さかったことを報告している¹³⁾。

このようにNCSの使用によって喘息のコントロール状態は改善するが、小児科医としては喘息に対する吸入ステロイド薬と鼻炎に対するNCSを併用することでステロイドによる全身への副作用が増加することが懸念される。NCSの単独使用ではあるが、モメタゾンフランカルボン酸エステルあるいはプラセボを1年間点鼻し続けた

表2 点鼻ステロイド薬の全身性生物学的利用能

点鼻ステロイド薬 (NCS)	Systemic bioavailability
Flunisolide	49%
Triamcinolone acetonide	46%
Beclomethasone dipropionate	44%
Budesonide	34%
Fluticasone propionate	<1%
Fluticasone furoate	0.5%
Mometasone furoate	<0.1%
Ciclesonide	<0.1%

(文献¹⁵⁾より引用改変)

結果、両群間で身長伸び率や血中コルチゾール値の反応性に有意差はなかったとの報告がある¹⁴⁾。また、NCSが点鼻によって体内に取り込まれる率をbioavailabilityで評価すると、ベクロメサゾンやブデソニドなど古いタイプのNCSでは40~50%と高率であるのに対し、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステルでは1%以下であり(表2)¹⁵⁾、フルチカゾンを肺内に吸入する場合のbioavailabilityが16%であることを考えると、新しいタイプのNCSを使用すれば、たとえステロイド吸入にNCSを併用しても、ステロイドの全身への影響が増加することはないと思われる¹⁶⁾。事実、12歳以上の鼻炎合併喘息患者を対象とした検討結果ではあるが、フルチカゾン単独あるいはサルメテロールとの合剤の吸入にNCSを12~24週間併用した後の血中コルチゾール値の反応性は、NCSを併用しなかった群と同等であったとの報告もある¹⁷⁾。

おわりに

小児においても鼻炎の合併は喘息のコントロール状態に影響しており、喘息の長期管理において鼻炎への介入も重要である。しかし、小児ではしばしばアレルギー性鼻炎に鼻副鼻腔炎が合併しているときがあり、その際には上記以外の治療を考慮する必要がある¹⁸⁾。また、特に小さい子どもでは鼻所見の評価が困難であるために治療効果の判定が容易ではなく、今後鼻炎のコントロール状態を簡便に評価できる質問票の開発が望まれる。そして、点鼻が好きでない、あるいは点鼻の手技が十分でない子どもも少なくな

い。しかし、まず大事なことは、小児においても喘息を管理する際には常に鼻の症状にも注意を払うことである。

文 献

- 1) Togias A. Rhinitis and asthma : evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 1171.
- 2) Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway : connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012 ; 26 : 187.
- 3) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011 ; 66 : 1287.
- 4) Higuchi O, Adachi Y, Itazawa T, et al. Rhinitis has an association with asthma in school children. *Am J Rhinol Allergy* 2013 ; 27 : e22.
- 5) de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* 2012 ; 67 : 582.
- 6) Piacentini GL, Peroni DG, Bonafiglia E, et al. Childhood asthma control test (C-ACT) and nasal eosinophil inflammation in asthmatic children. *Allergy* 2010 ; 65 : 796.
- 7) Rochat MK, Illi S, Ege MJ, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : 1170.
- 8) Chawes BL, Bonnelykke K, Kreiner-Moller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : 657.
- 9) Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis : concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 129 : 1460.
- 10) Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis : analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006 ; 61 : 737.
- 11) Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children : a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care*

- Med 2007 ; 175 : 323.
- 12) Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood : a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008 ; 63 : 5.
- 13) Kersten ET, van Leeuwen JC, Brand PL, et al. Effect of an intranasal corticosteroid on exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2012 ; 47 : 27.
- 14) Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000 ; 105 : e22.
- 15) Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012 ; 22 : 1.
- 16) Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids : clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008 ; 63 : 1292.
- 17) Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, et al. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy Asthma Proc* 2004 ; 25 : 115.
- 18) 足立雄一. 鼻副鼻腔炎の合併. 小林節雄, 宮本昭正, 中島重徳・編. THE 25th ROKKO CONFERENCE. 喘息の病態と治療からみた世代的(年齢的)特徴. 東京 : ライフサイエンス ; 2006. p. 51.

* * *

II. 臨床 2. 肥満と喘息

2) 小児の肥満と喘息

Adachi Yuichi

足立 雄一

富山大学大学院医学薬学研究部小児科学講座教授

Summary

過去 30 年間、先進国を中心として肥満と喘息の有症率が増加しており、両者の関連が指摘されている。成人では肥満の中年女性で非アトピー型の喘息はステロイドの効果が乏しいとの特徴から、喘息のフェノタイプの1つとして対応することが提唱されている。一方、小児では、肥満が喘息に影響するばかりでなく、喘息発症にも関与している可能性が示されているが、未だ十分な知見は得られておらず、今後の研究の進展が期待される。

Key Words

肥満/喘息/アディポネクチン/レプチン

はじめに

小児の肥満は世界的に増加傾向にあり、我が国においても過去 30 年間で 2～4 倍に増加し、現在では小児の 7～12% が肥満とされる¹⁾。小児期の肥満は、成人期以降の生活習慣病やメタボリックシンドロームにつながるリスクが高く、予防医学の観点から関心を集めている。一方、喘息も世界的に増加傾向にあり、我が国でも過去 20 年間で喘息の有症率が 2.1 倍増加している²⁾。このように肥満と喘息は共に増加傾向にあるため、両者の間に共通するメカニズムがあるのではないかと推察され、成人では肥満の中年女性で非アトピー型の喘息はステロイドの効果が乏しいとの特徴から、1つのフェノタイプとして対応すること

が提唱されている³⁾。本稿では、成人に比して十分なデータが得られていない小児における肥満と喘息の関係について概説する。

I. 疫学データ

1. 喘息と肥満の合併

我々は、疫学調査で国際的にしばしば用いられる ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children) 質問票を用いてそれぞれの年齢群で約 3～5 万人を対象とした全国調査を行い、幼児 (4～5 歳)、小学生 (6～7 歳)、中学生 (13～14 歳)、高校生 (16～17 歳) のいずれにおいても、肥満である児における喘息期間有症率 (過去 12 カ月間) は肥満でない児に比して有意に高値であることを報告している (図 1)^{4), 5)}。成

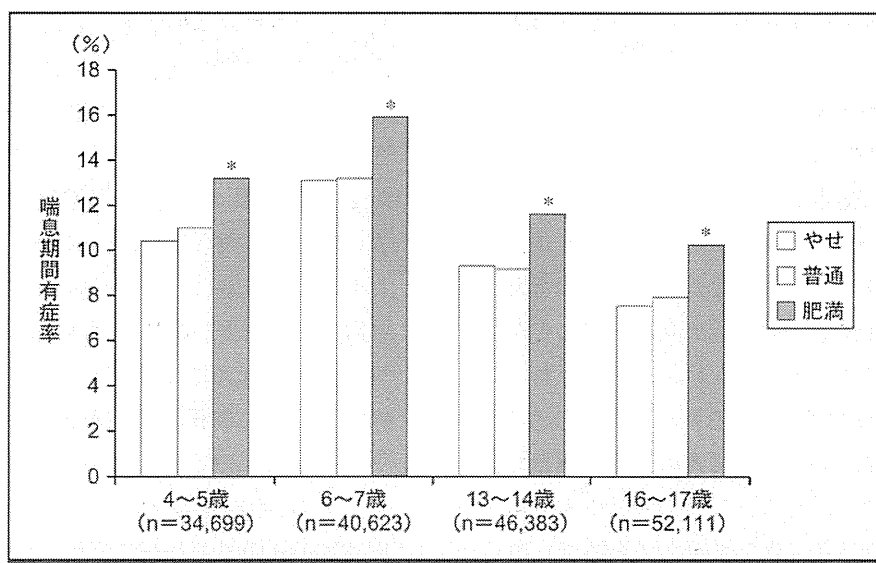


図1 我が国における肥満と喘息の関係

全国調査では、いずれの年齢群においても、肥満である者の喘息有症率は肥満でない者に比して有意に高率であった (* $p < 0.001$)。

(文献4, 5より一部改変)

人喘息では前述したように肥満と喘息の関係に性差があることが示されているが⁶⁾、本調査では男女差は認められず、ニュージーランドでの横断的検討(平均11.7歳)でも同様の結果が示されている⁶⁾。一方、米国でのコホート研究では、6歳から11歳の間に肥満になった女兒では肥満にならなかった児に比して13歳の時点で喘息になっている率は高かったが、男児ではそのような傾向は認められなかった⁷⁾。また、2~3歳の時点で肥満であった男児では14歳までに喘息になる率は有意に高値であったが、女兒ではそのような傾向はなかったとの報告がある⁸⁾。このように、小児においては、肥満と喘息の関係における性差については結論が出ていない。

2. 肥満による喘息への影響

肥満は喘息の重症度やコントロール状態にも影響する。7~10歳の学童を対象とした横断的研究において肥満の喘息児では、喘息に関連した生活の質(QOL)が有意に低く⁹⁾、5~17歳の喘息児のカルテ記録を解析した結果では、肥満であると β 刺激薬の使用量ならびに経口ステロイド薬を必要とするような発作のリスクが肥満でない児に比して有意に高かった¹⁰⁾。また、肥満の喘息児は、肥満でない喘息児に比して、一秒率(FEV₁/FVC)ならびに残気率(RV/TLC)が有意に低値で¹¹⁾、気道過敏性も亢進し¹²⁾、さらに吸入ステロイド薬による治療効果(肺機能への影響)が乏しく¹³⁾、一度発作を起こすと重症化しやすい^{14), 15)}など、肥満

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children)

QOL (生活の質)

FEV₁/FVC (一秒率)

RV/TLC (残気率)

であることが喘息の悪化要因となっているとの報告が多い。

一方、肥満は喘息に影響しないとの報告もある。6～15歳の喘息児を3カ月間フォローした調査では、肥満であることは経口ステロイド薬を必要とする程度の発作の有無や無症状日数とは有意な関係を認めなかった¹⁶⁾。また、肥満児が訴える息切れや呼吸困難などの喘息症状は必ずしも喘息の病態から生じたものではないことも示されている。12～19歳の肥満のある喘息患者、肥満のない喘息患者、肥満のない健常者の3群に対して運動負荷試験を行ったところ、最大酸素摂取量は肥満のある者は健常者に比して低値であるが、喘息の有無によって有意差は認められず、1秒量の運動前後での変化率も3群とも同等であったことより、肥満のある喘息患者の運動時の息切れは肥満そのものによる可能性が示されている¹⁷⁾。さらに、6～17歳の喘息児において、喘息のコントロール状態には肥満児と肥満でない児の間で有意差はないが、呼吸困難や夜間の覚醒を訴える頻度が肥満児で有意に高かったことより、肥満を合併した喘息ではこのような症状が過大評価されている可能性がある¹⁸⁾。肥満の子どもでは喘息症状ばかりでなく、客観的な指標に基づく管理が必要であろう。

3. 体重の変化と喘息との関係

肥満と喘息は、どちらが先に起こるのであろうか。運動誘発喘息などのために喘息児は身体を動かすことを好まず、そのために肥満になっていくというパターン以外に、最近の前方視的な研究では肥満が喘息発症に先行する可能性が示されている。欧州での出生コホート研究では、6～7歳の時点でBMI (Body Mass Index)が高いことが、そ

れまでの体格に関係なく、8歳時点での気道過敏性亢進¹²⁾や喘息発症¹⁹⁾のリスクになることが示されている。一方、欧州の8つの出生コホート研究のデータをまとめて解析した結果によると、2歳までにBMIの増加率が顕著であった児では6歳の時点での喘息発症のリスクが高かったとの報告もある²⁰⁾。さらに、生後3カ月までの急激な体重増加が、出生時の体重に関係なく、4歳までの喘息症状を認めるリスク²¹⁾や5歳の時点での肺機能低下²²⁾に関係していることも示されている。

一方、胎内環境も影響しているとの報告もある。母親の妊娠前のBMIが高いことや妊娠中の体重増加が著明であったことが、それぞれ独立してその子どもが7歳の時点で喘息であることと有意に関連し、その関連は子どものBMIとは独立していることが、デンマークでの母親とその子どものコホート研究で示されている²³⁾。

II. 肥満による喘息の発症ならびに増悪のメカニズム (表1)

今まで述べてきたように、多くの疫学調査から小児においても肥満と喘息の間には関連があると思われ、そのメカニズムについては以下のようなことが推定されている。

1. 物理的な呼吸機能低下

肥満であることは、前述したように呼吸機能低下につながる^{11), 12)}。肥満して脂肪組織量が増加することによって、呼吸器系のコンプライアンス低下、肺容量の減少、さらに末梢気道径の狭小化が起こりえるとされている²⁴⁾。なお、肥満の呼吸機能に及ぼすについては、他稿〔特集II-2-1〕を参照されたい。

BMI (Body Mass Index)

表1 肥満が喘息に影響するメカニズム

- ・呼吸機能への影響
 - －機能的残気量や1回換気量の減少
 - －低肺気量における呼吸
 - －運動時の気道径変化の減少
 - －末梢気道狭窄の増加
 - －深吸気による気管支拡張効果の減少
- ・肥満による全身性炎症の影響
 - －産生増加
 - ・炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6)
 - ・ケモカイン (エオタキシンなど)
 - ・CRP
 - －酸化ストレスの増加
 - －レプチン上昇 / アディポネクチン減少
- ・喘息に関連した合併症の影響
 - －胃食道逆流
 - －夜間睡眠時無呼吸症候群
 - －糖尿病, 高脂血症, 高血圧
 - －うつ
- ・その他の因子
 - －遺伝要因 / 胎内発育環境
 - －食事内容
 - －環境要因 / ライフスタイル

肥満が喘息に影響するメカニズムとして、呼吸機能への影響、肥満による全身性炎症の影響、肥満に関連した合併症の影響などが考えられている。

(文献3より一部改変)

2. 炎症

脂肪組織内のマクロファージや脂肪細胞から産生されるメディエーターによって、全身性の慢性炎症が惹起され、それが気道炎症に関与することが示されている³⁾。レプチン (leptin) は炎症性サイトカインの産生を誘導し、肥満でその血中濃度が高い。一方、アディポネクチン (adiponectin) は抗炎症作用を有し、肥満でその血中濃度は低値となる。喘息との関係に関しては、6～10歳の小児において、運動による1秒量の最大低下率がレプチンと正の、アディポネクチンと負の相関関係を認めたとの報告がある²⁵⁾。その他、CRP (C-reactive protein) やIL (interleukin)-6, TNF- α (tumor necrosis factor- α) などのサイトカインが肥満と喘息との関係に関与していることが成人では報告されているが、小児においては十分なエビデンスはない²⁶⁾。

一方、胎内環境の指標の1つである臍帯血のア

ディポカインと出生後の肥満や喘息との関係について、興味深いデータがある。肥満の母親の臍帯血中のレプチンとアディポネクチン濃度は肥満でない母親よりも共に高値であり²⁷⁾、臍帯血中のアディポネクチン濃度は出生後3年間の体重増加率²⁸⁾ならびに3歳の時点での中心性肥満と正の相関関係を認めている²⁹⁾。さらに、臍帯血中のアディポネクチン濃度が高い子どもでは、2歳までに喘息を発症する危険が有意に高いことが示されている³⁰⁾。これらの研究では臍帯血中レプチン濃度との関係も検討されているが、有意な結果は得られていない。前述したように、年長児や成人ではアディポネクチンはその抗炎症作用によって喘息への影響においてはネガティブに作用することが示されているが、臍帯血では逆の結果になっている。このことに関しては、臍帯血のアディポカイン濃度は一般成人よりも高値であり、これは胎児期における肥満組織の急増を反映するものであ

CRP (C-reactive protein)
TNF- α (tumor necrosis factor- α)

IL (interleukin)
FeNO (呼気一酸化窒素)

り、年長児や成人とはその分泌様式が異なるためと考えられている²⁸⁾。ただ、肥満の妊婦への介入によって体重増加を抑制しても臍帯血中のアディポカイン濃度には影響しなかったとの報告もあり²⁷⁾、妊娠中の管理については今後の課題である。

3. Th1 優位か、Th2 優位か

成人喘息では肥満と関連するフェノタイプは非アトピー型であるが³⁾、小児においては一定した見解は得られていない。末梢血をダニ抗原で刺激した際の Th1/Th2 細胞比は、肥満の喘息児の方が肥満でない喘息児に比して有意に高値であり、Th1/Th2 比は血中のレプチン濃度と正の相関を示すとの報告がある¹¹⁾。また、Th1/Th2 比に有意差なく¹⁸⁾、好酸球性炎症のマーカーである呼気一酸化窒素 (FeNO) と BMI との間にも有意な関係は認めないとの報告もある³¹⁾。一方、アトピーとの関係ありとの報告も多数あり^{19), 32), 33)}、小児における肥満と喘息との関係には、成人とは異なる機序が関与している可能性があり、今後の検討が待たれる。

4. 減量による効果

肥満が喘息に本当に関与しているかを明らかにするためには、肥満の喘息患者が減量することで喘息の状態は改善することを証明することが一番である。実際に減量した時の効果については、増本らは 7～13 歳の肥満のある喘息児に対して食事療法と運動量を約 2 カ月間行った結果、全例で体重減少を認め、BMI ならびに体脂肪率の低下と肺機能 (%FVC ならびに %FEV₁) の改善度に有意な相関を認めたと報告している³⁴⁾。また、Jensen らが 8～17 歳の肥満のある喘息児を食事療法群と経過観察群の 2 群に無作為に分けて 10 週間の食事療法の効果を検討したところ、食事療法群でのみ BMI が有意に低下し、肺機能 (予備呼気量)、

喘息コントロール状態、QOL の有意な改善が認められた³⁵⁾。さらに、BMI の改善率は CRP ならびに FeNO の改善率と有意に相関しており、体重減少によって単に物理的に呼吸機能が改善するばかりでなく、全身性ならびに気道の炎症が改善したことによって喘息の状態が良くなっていることを示唆していると思われる。

おわりに

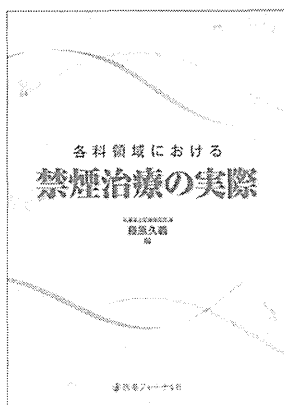
肥満と喘息との間には一見なんの関係もないように思われるが、さまざまな疫学研究によってその関係が明らかとなり、さらに最近では遺伝子の関与も示唆されている³⁶⁾。しかし、本稿で示したように、小児における肥満と喘息の関係にはまだまだ未知の部分が多く、小児においては成人のように肥満を伴う喘息を 1 つのフェノタイプとして扱うことは困難であろう。さらに、肥満が喘息の発症に関与しているのであれば、今後発症予防の観点から、母体ならびに出生後の栄養管理も重要と思われる。

文 献

- 1) 大関武彦：小児肥満の現状と今後の展望。最新医学 68：82-89, 2013.
- 2) Nishima S, Chisaka H, Fujiwara T et al: Surveys on the prevalence of pediatric bronchial asthma in Japan: a comparison between the 1982, 1992, and 2002 surveys conducted in the same region using the same methodology. Allergol Int 58: 37-53, 2009.
- 3) Boulet LP: Asthma and obesity. Clin Exp Allergy 43: 8-21, 2013.
- 4) Okabe Y, Itazawa T, Adachi Y et al: Association of overweight with asthma symptoms in Japanese school children. Pediatr Int 53: 192-198, 2011.
- 5) Okabe Y, Itazawa T, Adachi Y et al: Association between obesity and asthma in Japanese preschool children. Pediatr Allergy Immunol 23: 550-555, 2012.

- 6) Wickens K, Barry D, Friezema A et al : Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax* **60** : 7-12, 2005.
- 7) Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ et al : Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* **163** : 1344-1349, 2001.
- 8) Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM et al : Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma : findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY) . *Int J Obes* **30** : 6-13, 2006.
- 9) van Gent R, van der Ent CK, Rovers MM et al : Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **119** : 591-596, 2007.
- 10) Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY et al : The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* **128** : 964-969, 2011.
- 11) Rastogi D, Canfield SM, Andrade A et al : Obesity-associated asthma in children : a distinct entity. *Chest* **141** : 895-905, 2012.
- 12) Scholtens S, Wijga AH, Seidell JC et al : Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age. *J Allergy Clin Immunol* **123** : 1312-1318, 2009.
- 13) Forno E, Lescher R, Strunk R et al : Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* **127** : 741-749, 2011.
- 14) Carroll C, Bhandari A, Zucker AR et al : Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med* **7** : 527-531, 2006.
- 15) Carroll CL, Stoltz P, Raykov N et al : Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* **120** : 734-740, 2007.
- 16) Mahut B, Beydon N, Delclaux C : Overweight is not a comorbidity factor during childhood asthma:the GrowthOb study. *Eur Respir J* **39** : 1120-1126, 2012.
- 17) Shim YM, Burnette A, Lucas S et al : Physical deconditioning as a cause of breathlessness among obese adolescents with a diagnosis of asthma. *Plos One* **8** : e61022, 2013.
- 18) Sah PK, Teague WG, Demuth KA et al : Poor Asthma Control in Obese Children May Be Overestimated Because of Enhanced Perception of Dyspnea. *J Allergy Clin Immunol In Practice* **1** : 39-45, 2013.
- 19) Magnusson JO, Kull I, Mai XM et al : Early childhood overweight and asthma and allergic sensitization at 8 years of age. *Pediatrics* **129** : 70-76, 2012.
- 20) Rzehak P, Wijga AH, Keil T et al : Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood : results from 8 European Birth Cohorts--a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol* **131** : 1528-1536, 2013.
- 21) Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, Raat H et al : Fetal and infant growth and asthma symptoms in pre-school children : the Generation R Study. *Am J Respir Crit Care Med* **185** : 7317, 2012.
- 22) van der Gugten AC, Koopman M, Evelein AM et al : Rapid early weight gain is associated with wheeze and reduced lung function in childhood. *Eur Respir J* **39** : 403-410, 2012.
- 23) Harpoe MC, Basit S, Bager P et al : Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring : a study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* **131** : 1033-1040, 2013.
- 24) Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER : Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **174** : 112-119, 2006.
- 25) Baek HS, Kim YD, Shin JH et al : Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* **107** : 14-21, 2011.
- 26) Jensen ME, Collins CE, Gibson PG et al : The obesity phenotype in children with asthma. *Paediatr Respir Rev* **12** : 152-159, 2011.
- 27) Brynhildsen J, Sydsjo G, Blomberg M et al : Leptin and adiponectin in cord blood from children of normal weight, overweight and obese mothers. *Acta Paediatrica* **102** : 620-624, 2013.
- 28) Nakano Y, Itabashi K, Nagahara K : Cord serum adiponectin is positively related to postnatal body mass index gain. *Pediatr Int* **54** : 76-80, 2012.
- 29) Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ et al : Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age : a prospective cohort study. *Pediatrics* **123** : 682-689, 2009.
- 30) Rothenbacher D, Weyermann M, Fantuzzi G et al : Adipokines in cord blood and risk of wheezing disorders within

- the first two years of life. Clin Exp Allergy 37 : 1143-1149, 2007.
- 31) Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR et al : Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. J Allergy Clin Immunol 125 : 584-592, 2010.
- 32) Visness CM, London SJ, Daniels JL et al : Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents : result from the National Health and Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol 123 : 1163-1169, 2009.
- 33) Yoo S, Kim HB, Lee SY et al : Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. Int Arch Allergy Immunol 154 : 42-48, 2011.
- 34) 増本夏子, 小田嶋博, 嶋田清隆ほか : 喘息児における肥満改善に伴う呼吸機能への影響. アレルギー 60 : 983-992, 2011.
- 35) Jensen ME, Gibson PG, Collins CE et al : Diet-induced weight loss in obese children with asthma : a randomized controlled trial. Clin Exp Allergy 43 : 775-784, 2013.
- 36) Melen E, Granell R, Kogevinas M et al : Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. Clin Exp Allergy 43 : 463-474, 2013.



各科領域における 禁煙治療の実際

兵庫県立尼崎病院院長 藤原 久義 編

A 5 判 184頁 定価 3,360円 (本体 3,200円 + 税 5 %) 送料実費
ISBN978-4-7532-2432-6 C-3047

おもな内容

総論

- 1 喫煙は病気, 喫煙者は患者
—ニコチン依存症から全身病へ—
- 2 世界の禁煙 (喫煙規制対策) の流れとわが国の現状比較
- 3 タバコ依存の脳内メカニズム

各論 I 禁煙治療の基本

- 1 禁煙治療への導入と非薬物治療
- 2 禁煙治療薬
- 3 禁煙治療を保険診療で始めるには

各論 II 各科領域の禁煙治療の実際

- 1 循環器科領域
- 2 呼吸器科領域
- 3 消化器科領域における禁煙指導の現状について
- 4 精神科領域
- 5 皮膚科領域
- 6 歯科・口腔外科領域
- 7 麻酔科 (周術期) 領域
- 8 産科婦人科領域
- 9 小児科領域
- 10 耳鼻咽喉科における禁煙指導の実際
- 11 泌尿器科における禁煙治療の実際



株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7290(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

<http://www.iyaku-j.com/>

書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

4. 乳幼児喘息と Virus-induced wheeze

富山大学医学部小児科
足立 雄一



抄 録

乳幼児は気道感染によってしばしば喘鳴や呼吸困難を呈するが、その一部は成長に伴って軽快していく。近年このような児をvirus-induced wheezeと称し、典型的な喘息と区別して記載することが多くなったが、その実態は十分には明らかになっていない。本稿では、乳幼児喘息とvirus-induced wheezeの関係について概説する。

キーワード：乳幼児喘息, virus-induced wheeze, フェノタイプ

はじめに

乳幼児は気道感染によってしばしば喘鳴や呼吸困難を呈し、このような症状を繰り返す場合には喘息なのか単なる気道感染による呼吸器症状なのかの鑑別に悩む場合が少なくない。日常診療ではこのような児を喘息性気管支炎として対症療法のみで経過をみることもあるが、その一部には後に典型的な喘息に移行する例も存在することから、我が国の小児喘息ガイドライン (JPGL) では、特に2歳未満の児において3回以上のエピソードがあれば広義の喘息と判断して、その重症度によって長期管理することが薦められている。一方、乳幼児期に気道感染を契機に喘鳴や呼吸困難を繰り返しても、その後成長につれて軽快するグループも存在し、このような例を最近欧米ではvirus-induced wheezeと総称する傾向がある。本稿では乳幼児喘息とvirus-induced wheezeの関係について概説する。

virus-induced wheezeと multiple-trigger wheeze

米国アリゾナ州でのコホート研究によると、約1/3の児が6歳までに少なくとも1度は喘鳴をきたし、その経過からtransient early wheeze (3歳までに軽快)、persistent wheeze (3歳前から喘鳴があり6歳時にも喘鳴あり)、late onset wheeze (3歳以

降に喘鳴あり)の3つのタイプに分類できるとしている¹⁾。その後欧米でより大規模なコホート研究が行われ、上記の3つのタイプ以外にintermediate-onset wheezeやprolonged early wheezeというタイプが存在することが示されている²⁾。しかし、このような分類は喘息の自然歴や病因を考える上では有用であるが、一人の患児がどのタイプに分類されるのかは経過をフォローしたうえでないと判断できないため、日常診療では役立たない。そこで、欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society) は、喘鳴を呈する乳児をepisodic wheezeとmultiple-triggered wheezeの2つのフェノタイプに分けて、前者には β 刺激薬の発作時使用のみ、一方後者には吸入ステロイド (inhaled corticosteroid, ICS) による長期管理で対応することを提唱している³⁾。具体的には、episodic wheezeは感冒など気道感染症に罹患した時のみ喘鳴や呼吸困難などの呼吸器症状を呈するが、気道感染症のない時期には全く無症状である群を指し、その原因の多くがウイルス感染症であることから、別名virus-induced wheezeとも呼ばれている。一方、multiple-triggered wheezeは気道感染症に罹患していない時期においてもアレルゲンへの曝露 (ホコリを吸い込むなど) によって喘息症状が出現したり、気道過敏性が亢進しているサイン (激しく動いたり泣いたりすると喘息症状を呈するなど) を呈する児を指している。

virus-induced wheezeへの対応

ウイルス感染によって喘息症状を呈する児におけ

Yuichi Adachi (富山大学医学部小児科)
〒930-0194 富山県富山市杉谷2630番地

る通常の治療への反応性は、典型的な喘息児とは異なる可能性が示されている。Rueterらは喘息発作で入院した小児に対して行われた β 刺激薬吸入の回数を検討し、ウイルス感染に伴う喘息発作ではウイルス感染を伴わない発作に比べて有意に吸入の頻度が高かったと報告し、ウイルス感染による喘息には β 刺激薬の効果が乏しい可能性を示している⁴⁾。また、Panickarらはウイルス感染による小～中発作で救急外来を受診した乳幼児687名に対してプレドニゾロンあるいはプラセボを内服させて経過を観察した結果、軽快するまでの時間やその間の β 刺激薬吸入の使用回数には有意差がなく、virus-induced wheezeにはステロイドの全身投与はあまり効果がないとしている⁵⁾。一方、Robertsonらは、以前から上気道炎によって発作が誘発された経験のある間欠型の喘息児に対してロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)あるいはプラセボを感冒症状出現時に1～3週間服薬してもらうと、LTRA服用群でプラセボ群に比して有意に喘息発作の重症化(救急受診や予定外受診)を減らすことができたと報告している⁶⁾。

一方、長期管理に関しては、本来の定義からするとvirus-induced wheezeは間欠型に分類されるので長期管理の適応にはならないが、感冒の度に頻回に喘息症状を呈する児や一度発症すると軽快するのに時間を要する児、さらには発作頻度は少ないが一度発症すると大発作に至るような例に対しては、ICSによる長期管理が行われる場合がある。また、Bisgaardらは間欠型(本邦JPGLの基準では軽症持続型)の2～5歳時にLTRAあるいはプラセボを1年間継続投与し、LTRA群ではプラセボ群に比して喘息発作の頻度が有意に減少したこと、そしてその減少は特に感染症の多い秋～春にかけて顕著であったと報告している⁷⁾。JPGLではvirus-induced wheezeに対する特別な対応法を示していないが、喘息を繰り返す児ではまず器質的疾患を鑑別し、その上で症状の程度に合わせて治療を微調整をしていくのが実際的であろう(図1)⁸⁾。

virus-induced wheezeは喘息と異なるのか?

このように治療への反応性が異なるとすれば、virus-induced wheezeは典型的な喘息とは独立した疾患単位なのかという疑問が出てくる。Konstantinouらは、過去にウイルス感染によって軽度の喘息症状の既往(いわゆるvirus-induced wheeze)のある4～6歳の児を対象に、喘息が出現後定期的に呼気一酸化窒素濃度(FeNO)、肺機能(FEV₀₅)、 β 刺激薬吸入への反応性を測定し、発症後48時間以内にFeNOが有意

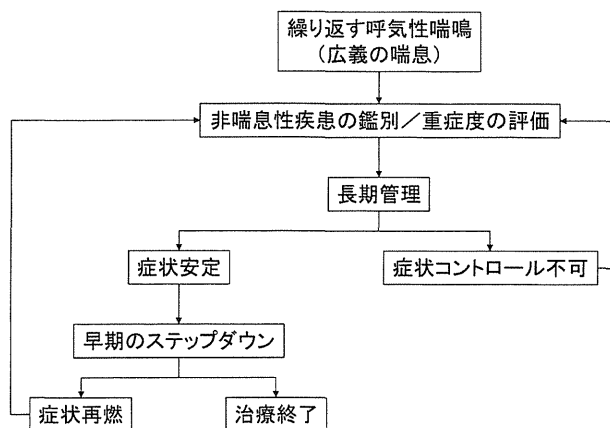


図1 喘息のある乳児へのアプローチ(文献8より)

に上昇し、肺機能が有意に低下していること、さらにこれらの変化は発症後10日以内に基礎値に戻ることであり、virus-induced wheezeでも典型的な喘息と同様な病態(気道炎症と気道狭窄)を呈することを明らかにした⁹⁾。さらに、幼児期にepisodic wheeze(virus-induced wheezeと同義)と分類された児でも重症(専門医に紹介されるほど症状が強い、あるいは治療への反応が悪いと定義されている)な児では、その半数以上は学童期に典型的な喘息になっているとの報告もあり¹⁰⁾、virus-induced wheezeが独立した疾患単位であるとの確証は得られておらず、一部にはこのような分類に反対する意見も出されている¹¹⁾。このような事実から、virus-induced wheezeとmultiple-triggered wheezeは全く異なるフェノタイプではなく、乳幼児の喘息という大きなスペクトラムの中の両端と考えた方がよいのではないだろうか(図2)。

一方、以前より喘息を繰り返す幼児がその後典型的な喘息に移行するかを予測する方法として、欧米ではしばしばAsthma Predictive Indexが用いられ(表1)、その中では本人や家族のアトピー素因が重要とされている¹²⁾。Jacksonらは、285名の児を生後から6歳までのフォローし、アレルゲン感作とウイルス感染による喘息発現との時間的な関係を検討している¹³⁾。彼らは、一般的なアレルゲン(ダニやペットの毛など)に対する感作の有無を血液検査で毎年チェックするとともに、喘息出現時には鼻洗浄液を用いてウイルス感染の有無ならびにウイルスの種類を同定した。その結果、アレルゲンに感作された後にライノウイルスに罹患すると喘息を呈すること、またそのような関係はRSウイルスでは認められなかったこと、さらにウイルス感染による喘息出現後にアレルゲン感作が成立したことはなかったと報告している。一方、乳幼児期早期のウイルス感染によって、その後アレルギー体質を獲得し、

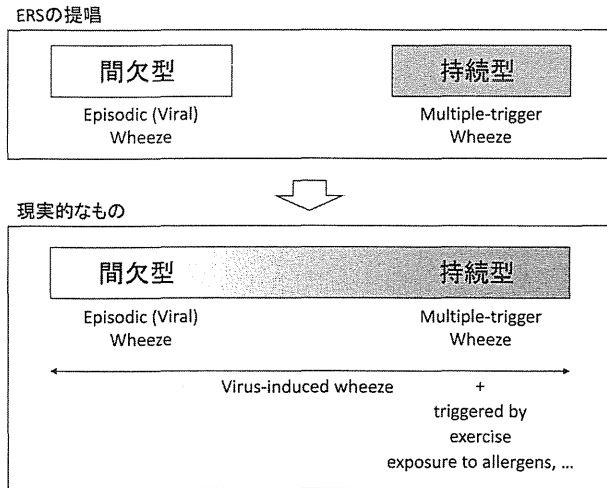


図2 喘鳴を呈する乳幼児

典型的な喘息に移行するとの報告もあり、さらなる検討が必要である。

まとめ

上述したように、ウイルス感染によって喘鳴を来すかどうかは重要な視点であるが、最近Bisgaardらが「“To wheeze or not to wheeze” : That is not the question」という興味深いタイトルの論文を発表している。彼らは411名の子どもを出生時から7歳までフォローし、3歳までの喘鳴の有無はその後の典型的な喘息への以降と関連性がなく、むしろ「悩ましい呼吸器症状 (troublesome lung symptoms)」の存在の方がその後の喘息発症と有意な関連を認めたと報告している¹⁴⁾。具体的な症状としては、睡眠障害をきたす、あるいは日中の日常生活を妨げるほどの咳嗽や息切れと記載されており、今後は喘鳴ばかりでなく、このような視点からも子どもたちを診ていく必要があるのかもしれない。

文献

- 1) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 332 : 133-138 ; 1995
- 2) Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts : ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 127 : 1505-1512 ; 2011.
- 3) Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children : an evidence-based approach. *Eur Respir J* 32 : 1096-1110 ; 2008.

表1 Modified Asthma Predictive Index

Major criteria	Minor criteria
親に喘息の既往あり アトピー性皮膚炎(医師による診断) 1つ以上の吸入抗原に感作されている	食物に感作されている* 感冒と関係ない喘鳴エピソードあり 末梢血好酸球数:4%以上

*ミルク、卵、ピーナッツ

4回以上の喘鳴エピソード(うち最低1回は医師が確認)
+
Major criteriaが1つ以上 or Minor criteriaが2つ以上

(文献12を一部改変)

- 4) Rueter K, Bizzintino J, Martin AC, et al. Symptomatic viral infection is associated with impaired response to treatment in children with acute asthma. *J Pediatr* 160 : 82-87 ; 2012
- 5) Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 360 : 329-338 ; 2009
- 6) Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children : a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 175 : 323-329 ; 2007
- 7) Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 315-322 ; 2005
- 8) 足立雄一. 乳児喘息の実態, 診断, 治療. *日本小児アレルギー学会誌* 20 : 27-32 ; 2006
- 9) Konstantinou GN, Xepapadaki P, Manousakis E, et al. Assessment of airflow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children. *J Allergy Clin Immunol* (in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.033>)
- 10) Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children : High risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr* 171 : 947-954 ; 2012
- 11) Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children : a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 12 : 160-164 ; 2011
- 12) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 114 : 1282-1287 ; 2004
- 13) Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 185 : 281-285 ; 2012
- 14) Skytt N, Bonnelykke K, Bisgaard H. “To wheeze or not to wheeze” : That is not the question. *J Allergy Clin Immunol* 130 : 403-407 ; 2012

2. 気管支喘息(小児)のバイオマーカー

富山大学医学部小児科

足立 雄一

Key words: biomarker — childhood asthma — nitric oxide

はじめに

バイオマーカーは、特定の疾患における基本病態の存在ならびにその変化を表す生物学的な指標と定義され、さらに臨床的に有用なバイオマーカーとしては、測定が簡便、侵襲が少ない、再現性があるなどの条件を満たす必要がある¹⁾(表1)。喘息におけるバイオマーカーとしては、呼気一酸化窒素濃度(FeNO)に関して最も多くのエビデンスが示されている。本稿では、FeNOを中心に小児喘息におけるバイオマーカーの現状と今後について概説する。

呼気一酸化窒素

喘息の基本病態のひとつである気流制限は各種肺機能検査によって測定可能であり、もうひとつの基本病態である気道炎症は気道組織、気管支肺胞洗浄液、誘発喀痰における好酸球などの炎症細胞や炎症性サイトカインの存在などによって確認できる。しかし、小児において気管支生検や気管支肺胞洗浄は侵襲性が高く、喀痰の誘発は容易ではない。一方、1991年に呼気中に内因性の一酸化窒素が存在することが明らかとなり²⁾、その後気道の好酸球性炎症とFeNOの関係について数々の報告がなされ、現在最も有用なバイオマーカーのひとつと考えられている^{3,4)}。

1) 喘息の診断

Saitoらは、日本の10~12歳の一般児童を対象として、繰り返す喘鳴と各種検査(FeNO, 肺機能, 非特異的IgE値, ダニなどの一般的なアレルゲンに対する特異IgE抗体価)の関係を検討し、FeNOは非特異的IgE値, ダニ特異的IgE値, 肺機能(%FEV₁)と正の相関を示し、さらに多変量解析でFeNOが喘鳴を繰り返す児の最も良い指標になると報告している⁵⁾。しかし、日本と同様にダニが主要アレルゲンであるニュージーランドにおいて一般の6歳児のFeNOとダニ特異的IgE抗体価ならびに喘鳴の既往の関係を検討した結果では、喘鳴の有無にかかわらずアトピー体質であることがFeNO高値につながり、さらにダニ特異的IgE値とFeNOとの間に正の相関を認めたため、FeNO高値だけで喘息とは診断できないとしている⁶⁾。台湾でも5~18歳を対象とした同様の検討

表1 小児喘息におけるバイオマーカーの条件

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・非侵襲的あるいは低侵襲的である ・測定が簡便である ・再現性がある ・正常値が既にある ・基本病態と関連している ・治療によって変化する |
|--|

BIOMARKERS IN CHILDHOOD ASTHMA

Yuichi Adachi

Department of Pediatrics, University of Toyama

足立雄一：富山大学医学部小児科〔〒930-0194 富山市杉谷 2630〕

E-mail: yadachi@med.u-toyama.ac.jp

表2 小児における FeNO を指標とした長期管理のランダム化試験

著者	対象	FeNO カットオフ値	治療期間/ 調整タイミング	治療期間中の ICS 使用量	その他の結果
Pijnenburg ら ¹³⁾	6-18 歳 アトピー型	30ppb	12 カ月 3 カ月毎に調整	FeNO 群 = 対照群	症状スコア FeNO 群 = 対照群 気道過敏性 FeNO 群 > 対照群 FEV ₁ FeNO 群 > 対照群
Fritsch ら ¹⁴⁾	6-18 歳 アトピー型	20ppb	6 カ月間 6 週毎に調整	FeNO 群 > 対照群	症状増悪 FeNO 群 = 対照群 FEV ₁ FeNO 群 = 対照群 MEF ₅₀ FeNO 群 > 対照群
Szeffler ら ¹⁵⁾	12-20 歳	明記なし	46 週間 8 週毎に調整	FeNO 群 > 対照群	症状スコア FeNO 群 = 対照群 喘息発作 FeNO 群 = 対照群 FEV ₁ FeNO 群 = 対照群
De Jongste ら ¹⁶⁾	6-18 歳 アトピー型	6-10 歳： 20ppb 11 歳以上： 25ppb	30 週間 3 週毎に調整 FeNO 毎日測定	FeNO 群 = 対照群	症状スコア FeNO 群 = 対照群 喘息発作 FeNO 群 = 対照群 FEV ₁ FeNO 群 = 対照群

FeNO 群：FeNO を加味した長期管理，対照群：症状や肺機能に基づく長期管理。

がなされ、喘息がなくてもアレルギー体質や鼻炎だけでも FeNO は高値になることが示されている⁷⁾。

一方、喘息の診断が難しいとされる乳幼児において、FeNO が将来典型的な喘息に移行するかどうかを予想するバイオマーカーになり得るかについても研究されている。Caudri らは3~4歳の頃に喘息様症状（喘鳴、息切れ、夜間咳嗽）を一度以上認めた児をその後4年間フォローし、4歳の時点でFeNOが高値であること、あるいは6種類の空中アレルゲンのうち少なくとも1種類以上に対する特異的IgE抗体が陽性であることが、それぞれ独立して8歳の時点で喘息であることの予測因子になることを報告している⁸⁾。さらに低年齢の2歳未満児においても、喘鳴を繰り返す児ではFeNOが測定後6カ月間での喘息発症の予測因子となることが報告されている⁹⁾。

このようにFeNOが喘息の診断や予測についてのバイオマーカーになり得るとの報告が多いが、実際の臨床での利用においては、まず測定した児がアレルギー体質を持っているのか、鼻炎などの他のアレルギー疾患を合併しているかどうかを考慮する必要がある。また、FeNOは年齢や身長が増すと高値となる一方で、受動喫煙や肥満によって低値をとり⁷⁾、さらに人種¹⁰⁾によっても影

響を受けるため、臨床応用におけるカットオフ値の設定にはこれら様々な因子を考慮に入れる必要がある。

2) 喘息における治療反応性

世界のガイドラインが喘息の長期管理薬として吸入ステロイド薬 (ICS) とロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) を推奨している。Szeffler らは、6~17歳の軽症~中等症持続型喘息児にICS (フルチカゾン 200 μ g/日) とLTRA (モンテルカスト) を8週間ずつ投与し、ICSのみが効果的 (1秒量が7.5%以上改善)であった児は、そうでない児に比して治療開始前のFeNO、血中IgE値、末梢血好酸球数が高く、メサコリンに対する気道過敏性閾値が低値であったと報告している¹¹⁾。また、Knuffman らは、平均年齢9.6歳の軽症~中等症持続型喘息児を対象としたPAT study から、ICS (フルチカゾン 200 μ g/日) あるいはLTRA (モンテルカスト) で48週間治療した群を抽出して比較検討した結果、喘息無症状日数の改善度を治療効果の目安とした場合、治療開始前のFeNOが25ppb以上であった児においてLTRAよりもICSの方が有効であったと報告している¹²⁾。このように、FeNOは長期管理薬を選択する際のバイオマーカーとしても有用である。