

【研究内容 1】

-1-1 乳幼児気管支ぜん息の特徴と保健指導に関する研究

1. 研究従事者

森川昭廣（群馬大学小児科）、鈴木庄亮（群馬大学公衆衛生）

勝呂 宏（横浜市アレルギーセンター）、池部敏市（横浜市アレルギーセンター）

宇理須厚雄（藤田保健衛生大学小児科）、徳山研一（群馬大学小児科）

望月博之（群馬大学小児科）、荒川浩一（群馬大学小児科）

2. 平成 12 年度の研究目的

近年、日本を含む世界各国において、気管支喘息、特に小児の患者の増加が報告されている。

また、その発症は年々低年齢化する傾向にあるといわれているが、喘息の発症要因のひとつに、アレルギーに関連するとして生活環境におけるアレルゲン量の増加やアレルゲンに対する生体の反応性の亢進が考えられている。アレルゲンによって引き起こされる一連のアレルギー反応は、小児と成人では免疫反応の相違が推測され、特に乳幼児における気道のアレルギー性炎症と炎症を回避する機構は、特異的なものと思われる。しかしながら、いずれの発症要因においても、気管支喘息を発症させる詳細な機序は不明のままである。増加させる因子を明らかにし、それに対応する施策を講じることにより、小児の気管支喘息の発症を阻止し、さらに悪化防止と QOL の回復への道筋を作らなければならないと考える。以上のことから、乳幼児および小児の気管支喘息についての最新の知見をもとに、小児の気管支喘息における病態の特異性を把握した保健指導方法を考察することを目的とした。

3. 平成 12 年度の研究の対象及び方法

- (1) 乳幼児における気道炎症の特性：気管支喘息の病態の特徴である気道粘膜の炎症については、乳幼児と成人では化学伝達物質に対する異なった反応を示す可能性があり、その相違を幼若モルモットと成熟モルモットを用いて検討する。
- (2) 気管支喘息児における受容体の異常：アレルギー疾患患者では、種々の細胞での受容体の異常が報告されているため、アレルギー疾患の小児を対象として、発症、悪化因子としての IL-13 受容体の異常を探る。
- (3) ダニ抗原の減量に対する試み：じゅうたんを使用している小学校でのダニ抗原量は湿度の高い教室で増加しているため、除湿機を設置することでダニ抗原量の推移を調査する。
- (4) 乳幼児気管支喘息の発症増加の確認：気管支喘息の頻度調査として、現在、一般的に用いられている ATS-DLD 方式の信頼性を、乳幼児健康診断受診者を対象として検討する。
- (5) 乳幼児の喘息発作時の β 刺激薬吸入の効果判定に関する研究：乳幼児の気管支喘息患者を対象に、喘息発作時に β 刺激薬の吸入を行い、その反応性の相違につき客観的な判定を行う。
- (6) 乳幼児の気道過敏性の測定に関する研究：乳幼児においてメサコリン吸入試験を胸郭腹部圧迫法や、経皮的動脈血酸素分圧、動脈血酸素飽和度測定法を同時に行い、各方法を比較、または統合し、より正確、簡便かつ安全な気道過敏性の測定法を検討する。

以上の研究を行い、小児の気管支喘息の発作を誘導する病態を明らかにすることにより、この年齢に適した保健指導方法を考える。

4．平成 12 年度の成果

- (1) アレルギーに関連する炎症性メディエーターの作用における年齢的な相違について、即時型気道反応で重要なヒスタミンの作用を幼若モルモット(生後 2 週間未満)と成熟モルモット(生殖可能月齢)を用いて検討した。幼若モルモットでは、抗ヒスタミン薬によりヒスタミンの反応は完全に抑制されたが、成熟モルモットでは抗ヒスタミン薬による作用は部分的な抑制にとどまった。このことから、炎症性メディエーターの作用における年齢による相違が推定された。
- (2) IL-4 および IL-13 受容体の下流にある細胞内シグナル伝達物質である STAT6 (signal transducers and activators of transduction 6) において、新しい遺伝子多型性が認められたが、この新規多型は、エクソン 1 の GT 繰り返し配列部位に認め、GT 繰り返し数の相違により、13-16 の 4 種類のアレルが認められた。13/15 アレルのヘテロ接合体は、アレルギー疾患群においてコントロール群と比較し有意に多くみられた。しかしながら患者血清中の IgE レベルとの相関性は認められず、さらに IL-4 受容体遺伝子多型との関連はみられなかった。
- (3) じゅうたんを使用している小学校で、過去の調査結果からダニ抗原の多い教室をふたつ選び、そのひとつに除湿機を設置した。その結果、除湿機を設置した教室では湿度は有意に低下した。さらに、各教室でダニの抗原量 (Der1) を 4 月と 7 月に測定し、前年度の結果と比較したところ、除湿機を設置した教室では 4 月では差がみられなかったが、7 月にはダニ抗原量の増加を抑えることができた。
- (4) ATS-DLD 日本語版・改訂版の信頼性を ISAAC Video Questionnaire 日本語版・改訂版と比較することにより、検討した。健康診断受診者全員に ATS-DLD 日本語版・改訂版による疾患の定義に用いる質問用紙調査法を用いたが、ATS-DLD の 1 から 6 までの全項目に「はい」と答えたものは 3 名、いずれかに「はい」と答えたものは 11 名であった。その 11 名がビデオによる質問調査票に回答したが、ATS-DLD 方式での疾患定義の質問項目をすべて満たし、気管支喘息と診断されたものは 3 名で、ATS-DLD 方式で「はい」の数の多いものはビデオでも「はい」の数が多かった。
- (5) 6 才未満の 23 名の気管支喘息の小児に対して、 β 刺激薬の吸入治療前後での臨床症状 (咳嗽、喘鳴、啼泣、嘔吐、チアノーゼ、陥没呼吸、鼻翼呼吸、晋便呻吟、発汗、呼吸数) を 3 段階に分けて比較したが、 β 刺激薬の吸入治療後に改善のみられた主症状は喘鳴、陥没呼吸、咳嗽であった。さらに、 β 刺激薬吸入治療前後で、呼吸数や SpO_2 の変化が認められた。特に SpO_2 の変化は、吸入直後から上昇し、20 分後も維持されたため、 β 刺激薬の吸入による効果判定の客観的指標として組み入れることの有用性が推測された。
- (6) 乳幼児で気管支喘息と診断された小児に対し、メサコリン吸入による気道過敏性の測定を、呼吸抵抗 (Rrs) を連続して測定し、その上昇点を吸入試験の閾値とするアストグラフ法を用いて行った。この時、平行して、経皮的動脈血酸素分圧 ($tcPO_2$) と動脈血酸素飽和度 (SPO_2) の測定も行った。検査中、臨床症状として、喘鳴や呼吸困難に注目し、各々のファクターの関連性を検討した。呼吸抵抗 (Rrs)、経皮的動脈血酸素分圧 ($tcPO_2$)、動脈血酸素飽和度 (SPO_2) の三者には、各々、有意な相関性があることがわかったが、喘鳴や呼吸困難などの臨床症状は、気道過敏性の指標には成りえないことがわかった。

5．考察

基礎的な検討からは、アレルギーに関連する炎症性メディエーターの作用における年齢による相違が推定され、細胞内シグナル伝達物質である STAT6 において、アレルギー疾患群では新しい遺伝子多型性が認められた。これらのことから、小児と成人での喘息の相違における機序、またアトピー素因とアレルギーの発現との関連が細胞内シグナル伝達系のレベルで存在する可能性が推測された。

臨床的な検討では、除湿機を用いた環境調整により、ダニ抗原量の増加を抑えることができること、気管支喘息の小児の β 刺激薬の吸入治療前後での SpO_2 の変化は、 β 刺激薬の吸入による効果判定の客観

的指標として有用性であること、乳幼児において、経皮的動脈血酸素分圧 (tcPO₂)や動脈血酸素飽和度 (SPO₂) は、気道過敏性の指標に有用であることがわかった。さらに、乳幼児の喘息の有症率の検討にあたり、ATS-DLD 方式とビデオでの一致率が高いことがわかった。

これらの結果をもとに、小児の気管支喘息の発作を誘導する病態、治療薬の効果判定、環境調整の方法を明らかにし、この年齢に適した保健指導方法を考える予定である。

6．今後の課題

近年、世界的にも小児の喘息の有症率は増加する傾向にあること、また乳児期から幼児期にかけて、気管支喘息の頻度が倍加することがわかっている。これには環境因子の変化などの外的要因と患児自体の生理学的変化などの内的要因の影響が考えられている。一方、乳幼児期の喘息の特徴として、急激な悪化がみられること、抗喘息薬の効果が少ないこと、気道分泌が多いことなどが報告されているが、これらの機序やその対策についても、未だ十分に明らかになっていないのが現状である。本研究ではこれらの特徴を示す病態が解明し、より効果的な治療法開発の研究を行い、この年齢に適した保健指導方法を考えることを目的としているため、今後とも、小児の喘息の有症率の疫学調査、喘息と環境因子の影響、薬剤の効果と素因や感作状況との関連、小児と成人の発症機序の相違、アトピーの遺伝子的解析などの各課題を、症例数を増やして検討する予定である。

7．社会的貢献

増加する傾向にある乳幼児の気管支喘息の特徴を示す病態を検討し、より効果的な治療法開発の研究を行うことは、患児とその保護者の QOL を考える上で重要である。さらに、これらの研究を基盤にした、この年齢に適した保健指導方法を考えることは、喘息の悪化、遷延化を防止に役立ち、社会的な貢献度は極めて高いものと思われた。

【研究内容 2】

-1-2 気管支ぜん息悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究

1．研究従事者

- | | |
|---------------------|-------------------|
| ○ 足立 満 (昭和大学第一内科) | 井上洋西 (岩手医科大学第三内科) |
| 田賀哲也 (熊本大学発生医学センター) | 大嶋勇成 (福井医科大学小児科) |
| 井上寿茂 (住友病院小児科) | 加藤政彦 (群馬大学小児科) |
| 森川昭廣 (群馬大学小児科) | |

2．平成 12 年度の研究目的

気管支喘息患者は小児および成人共にその罹患数は近年増加している。小児において小児慢性疾患中でも上位を占め患者数が極めて多い疾患であり、年々その発症は低年齢化している。成人においても同様であり環境要因との関連を示唆する報告が認められる。環境要因としての感染は極めて重要と考えられ本年度研究班においては感染因子としてウイルス、マイコプラズマ、クラミジアなどを取り上げこれらにつき臨床的検討さらには基礎的検討を行い気管支喘息悪化要因としての感染に対する考察を加える。

3．平成 12 年度の研究の対象及び方法

本研究を遂行するにあたり 7 つの研究項目を設け以下の如く実施した。

1) 乳幼児気管支喘息における感染時の保健指導に関する研究

乳幼児期の気管支喘息の発症や気管支喘息の悪化と感染の影響について検討するにあたり、まず集団を特定し発症率を調査すること、また対象となる小児を限定し保護者同意の上で検討を進めていくことを計画し、群馬大学近隣の群馬県 H 村の平成 13 年度就学予定の全小児に、ATS-DLD 方式をもとにしたアンケートを行うこととした。対象は 94 名(年令 5~6 歳)であった。乳幼児における気道感染と喘息の発症ウイルス感染症後の気道過敏性の獲得について、メサコリン吸入試験を用いた気道過敏性の測定を行った。対象は、乳幼児期に RS ウイルス罹患した 2 歳未満の小児 19 名(男 4 名、女 15 名、平均年令 8 カ月)で、RS ウイルス感染後、1 カ月から 6 カ月の間にメサコリン吸入試験を施行した。メサコリン吸入試験は経皮酸素モニターを用いた吸入誘発試験にて行った。コントロールとして、これまで我々が同様の方法にて測定した呼吸器疾患のみられない同年令の小児 17 名(男 8 名、女 9 名、平均年令 8 カ月)の結果を用いた。

2) RS ウイルスによる細気管支炎や喘息におけるサイトカインの役割

細気管支炎に罹患した乳児はその後ぜん息を反復し、ぜん息と診断されることが多く、ぜん息発症にかかわる因子としても重要であることが示唆されている。そのため、RS ウイルスの気道炎症の特徴を知ることは、乳幼児のぜん息発症および発作誘導の機序の解明にとって重要と考えられる。

今回、我々は RS ウイルスの細気管支炎の気道では、ぜん息と同様に好酸球の活性化ならびに Th2 優位の炎症の存在の有無について検討を行った。

3) 喘息悪化要因としての炎症サイトカインの役割

ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトが分化するものと細胞である神経幹細胞を多く含むことが示唆されている胎生 14 日目のマウス終脳の神経上皮細胞を用いた。この神経上皮細胞をポリオルニチンとファイブロンectinであらかじめコートしたディッシュ上に播き、神経幹細胞増殖能を有することが知られている basic fibroblast growth factor (bFGF) 存在下で 4 日間単層培養したのち、剥がしてして小さなチェンバーに分割されたプレートに播き直して 2 日間さらに種々のサイトカインを添加して培養した。なお bFGF を除去すると自発的な分化が始まるため本研究の実験は特に断らない限り bFGF の存在下でサイトカインを添加した。その 2 日間の培養後、各細胞系譜特異的な抗体を用いて蛍光免疫染色することで分化の程度を評価した。

4) 乳幼児気管支喘息とマイコプラズマ感染症に関する研究

大阪府立羽曳野病院アレルギー小児科に通院中の気管支喘息児のうち、平成 12 年 1 月~12 月に急性増悪のため入院治療を要した患者、または同科にて長期入院療法中急性増悪を認めた患者 107 名を対象とした。原則として急性期、ならびに症状寛解期に採血し、肺炎マイコプラズマあるいは肺炎クラミジアに対する血清抗体価を測定することにより、感染の有無を評価した。

5) RS ウイルスの好酸球スーパーオキシサイト産制に及ぼす影響

健康人末梢血より、magnetic cell separation system にて、好酸球を分離した。好酸球は健康成人より末梢血 50ml 摂取し、Histopaque に重層し単核球を除去後、CD16(FcγR₁)-beads を incubate した顆粒球を Magnetic cell separation system(MACS)を用い、negative selection 法にて分離した。

RS ウイルスは HEp-2 細胞に感染、増殖させ、これを凍結融解し、その後、ショ糖密度勾配法にウイルス分画を採取した。分離した好酸球(2.5×10^5 /sample)は、2.5%human serum albumin(HSA)でコートしたチューブ上で RSV または PAF を加えて刺激し、好酸球からの O₂ 産生を測定した。O₂ 産生は、ウミホタル・ルシフェリン誘導体依存性の化学発光法を用いた(Aloka BLR-102)。

6) 乳幼児喘息の発作と感染についての研究

気道感染により産生されるケモカインに焦点を絞り、ケモカインが樹状細胞分化過程と機能にどのように関与しているかを解析し、アレルゲンに対する Th2 細胞優位の免疫応答に及ぼす影響を検討する。

7) 喘息悪化時におけるウイルスの関与とケモカインの関与

(1) 気管支喘息患者の気道感染急性期に、咽頭うがい液を採取し guanidine thiocyanate を用い RNA を抽出した。得られた RNA より reverse transcriptase を用いて cDNA を合成、ウイルス特異的 primer を添加し PCR 法 (denature 94 1min, annealing 55 45sec, polymerization 72 45sec) を実施し 2 % アガロースにて電気泳動を行いウイルスを同定した。

(2) 気道上皮細胞 (NCI-H292) を confluent な状態に培養し influenza A (H3N2) 1×10^6 PFU 接着、時間経過をおって接着分子 (ICAM-1) の発現を flow cytometry を用いて観察した。さらに培養上清中の IL-6, IL-8, RANTES を測定した。さらに本実験系にステロイド薬を添加しその抑制効果を観察した。

4. 平成 12 年度の成果

1) 乳幼児気管支喘息における感染時の保健指導に関する研究

乳幼児期の気管支喘息と感染の影響

アンケートの結果の評価として、問 1 から問 4 までの喘鳴の既往を含めた乳幼児の喘息が疑われ小児が 13 名 (15.5%) で、その頻度はこれまでに群馬県や全国で行われた結果 (およそ 4%) を上回るものであった。この 13 名の保護者には、詳細な病歴の聴取や経過観察を行うことの同意を得た。喘息悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究を進めることとした。

乳幼児における気道感染と喘息の発症

乳幼児期に RS ウイルスに罹患した小児 19 名のメサコリン吸入試験の閾値 (D_{min-PO_2}) は、平均 5.7 ± 9.2 unit で、これはコントロールの小児 17 名の閾値は、平均 27.0 ± 20.7 unit であった ($P = 0.01$)。この結果から、RS ウイルスに罹患した小児では、罹患していない小児に比較し、有意な気道過敏性の亢進が認められることがわかった。

2) RS ウイルスによる細気管支炎や喘息におけるサイトカインの役割

気管支炎、ぜん息、上気道炎の鼻咽頭液中の ECP 濃度

細気管支炎 26 例、ぜん息 5 例、上気道炎 8 例について比較したところ、細気管支炎では、ぜん息に比較して有意に低い ($p < 0.05$)、上気道炎に比較して有意に高い ECP 濃度を示した ($p < 0.05$)。このことは、細気管支炎の気道では好酸球が活性化されていることを示唆した。

細気管支炎の鼻咽頭液を血清の ECP

細気管支炎で鼻咽頭液採取時に採血のできた 20 例について、鼻咽頭液中 (希釈測定しているため補正值を用いた) と血清中の ECP の値を比較すると、鼻咽頭液中の方が有意に高い値を示した ($p < 0.01$)。このことは、細気管支炎での好酸球活性化は血清中ではなく気道局所で生じていることを示唆している。

細気管支炎の重症度と鼻咽頭液中のサイトカイン濃度

測定したサイトカイン (RANTES、IFN- γ 、IL-4、IL-5) および ECP 濃度と、重症度の指標である SpO_2 の相関を検討したところ、IL-8 と SpO_2 の間には有意の負の相関を認めた ($n=19$ 、 $R=0.51$ 、 $P=0.025$)。このことは IL-8 が上気道の炎症の強さを示す指標となることを示し、このとき上気道の炎症の強さは下気道の障害の強さを示す指標ともなりうるため、鼻咽頭液を用いて下気道の炎症を評価できることが示唆された。

細気管支炎の鼻咽頭液中の Th1、Th2 サイトカイン濃度

細気管支炎 20 例の鼻咽頭液で、Th1 サイトカインとして IFN- γ を Th2 サイトカインとして IL-4 を測定しその比で Th1 と Th2 のバランスを評価することを試みたが、IL-4 は 2 検体を除いて検出限界以下で、他の Th2 サイトカインである IL-5、IL-13 も検出限界以下であった。一方、IFN- γ は測定した全例で検出可能で、比較的高値を示した。また、同時に測定した IL-8 は高値を示し、RANTES は半数で検出が可能であった。従って、IFN- γ と IL-4 の比については検討できなかったが、これらのことから、少なくとも初期の RS ウイルス感染では、細気管支炎の気道では Th1 優位のサイトカイン

産生が行われていることが示唆された。

3) 喘息悪化要因としての炎症サイトカインの役割

本研究においては、胎生 14 日目のマウス神経上皮細胞を 4 日間 bFGF で増殖させた初代培養細胞を中枢神経系前駆細胞を含む細胞集団として用いた。この細胞集団をその後 2 日間 BMP2 存在下で培養すると、BMP2 非存在下の培養に比べて MAP2 陽性のニューロンの数が減少した。

これは BMP2 がニューロンに対し特異的に細胞死に至らしめたのではないことが示唆された。さらに、アストロサイト特異的マーカー S100 β に対する抗体を用いて解析を行ったところ、神経上皮細胞の初代培養系に BMP2 を添加して 2 日間培養すると非添加群に比べ、MAP2 陽性ニューロンの数が減少し、S100 β 陽性アストロサイトが増加した。また、BMP2 刺激を継続して 2 日間施さなくても最初の 4 時間刺激を加えるだけでその後 2 日間の培養中に出現する細胞をみるとニューロンの数が減少し代わりにアストロサイトが増加していたことから、不可逆的なニューロン分化抑制とアストロサイト分化誘導が生じていることがわかった。

4) 乳幼児気管支喘息とマイコプラズマ感染症に関する研究

(1) 肺炎マイコプラズマ抗体価に関する検討

抗体陽性者の割合は年齢増加とともに上昇するが、0 歳児や 1 歳児であってもすでに陽性を示す例が半数を占め、乳幼児期早期からマイコプラズマ感染が成立していることがわかる。急性感染と判定されたものは 10 名いたが、年齢は 0 歳児から年長児まで均一に分布していた。

(2) 肺炎クラミジア抗体価に関する検討

抗体陽性者の割合は加齢に伴い上昇するが、肺炎マイコプラズマに比し、陽性になる年齢がやや高く、陽性になる頻度も低いようである。急性感染と判定されたものは 7 名みられたが、感染は主に 4 ~ 5 歳くらいから増加することが推察された。しかし 1 例は生後 10 ヶ月であり、乳児期から感染が認められることが明らかとなった。

肺炎クラミジア感染がぜん息症状の悪化に関係したと思われる乳児例の存在を確認した。また、肺炎クラミジア急性感染に対するマクロライド系抗生剤投与の効果についての検討では、投与例においては経過が比較的安定していた。

5) RS ウイルスの好酸球スーパーオキシサイト産生に及ぼす影響

RS ウイルスは単独では、好酸球からの O₂ 産生はきたさなかった。そこで、次に RS ウイルスが、PAF 誘導性の O₂ 産生に対して増強効果があるか否かについて検討した。すでに我々は PAF 投与により HSA に接着した好酸球は、一過性のピークに続いて、より大きな遷延する相からなる 2 相性の O₂ 産生を示した。今回、O₂ 産生のほとんどの部分を占める第 2 相の area under the curve(曲線下面積)を指標として、RS ウイルス添加による効果を検討した。その結果、RS ウイルス (100PFU/ml) は、PAF 誘導性の O₂ 産生に対して増強効果があることが明かとなった。なお、この反応は細胞を浮遊すること、または β_2 インテグリンに対する CD18 抗体 (10 μ g/ml) で前処理することにより、ともに抑制された。以上より、RS ウイルスは、PAF による好酸球活性化を増強することが明かとなった。また、RS ウイルス好酸球活性化の増強作用には、 α M β 2 (CD11b/CD18) を介した細胞接着が重要な役割を果たしていることが明かとなった。

6) 乳幼児喘息の発作と感染についての研究

GM-CSF と IL-4 により単球から樹状細胞へと分化が進むと CD14 の発現が消失し、CD1a を発現するようになる。MCP-1 または MIP-1a の存在下で誘導された樹状細胞の CD1a、CD83、CD86、CD56、MHC class II の発現量は、ケモカイン非存在下で誘導された樹状細胞と同過程であった。

MCP-1、存在下で誘導された樹状細胞は非存在下で誘導された樹状細胞に比べ、IL-12(p70)の産生能が低下していた。MIP-1a または Eotaxin 存在下で誘導された樹状細胞では IL-12(p70)産生には有意の変化は認められなかった。樹状細胞の分化過程で添加された MCP-1 は T 細胞増殖そのものには影

響を与えなかったが、樹状細胞と T 細胞の混合培養の培養上清中の IFN-g を測定すると MCP-1 存在下で誘導された樹状細胞により活性化された T 細胞は、MCP-1 非存在下で誘導された樹状細胞で活性化された T 細胞より IFN-g の産生が低下していた。

7) 喘息悪化時におけるウイルスの関与とケモカインの関与

influenzaA(H1N2)、A(H3N2)、B、respiratory syncytial virus(RSV)、rhinovirus につき検出を試みた。その結果 RT-PCR 法を用いて急性上気道感染症状を有する気管支喘息患者で有意に rhinovirus の検出が確認され感冒などの急性上気道感染が喘息の悪化要因として重要であることが確認された。

influenzaA(H3N2)接種により時間経過とともに気道上皮細胞 (NCI-H292) において膨化ならびに細胞変性が観察された。influenzaA(H3N2)接種による接着分子 (ICAM-1) 発現は接種後 6、24、48、72 時間と増加が見られ接種 72 時間後においては有意 ($P < 0.05$) にその発現が増強した。上清中のサイトカインについての検討では IL-6、IL-8、RANTES 濃度は influenzaA(H3N2)接種後 24、48、72 時間と増加が見られ接種 72 時間後においては有意 ($P < 0.05$) にその産生増加が認められた。IL-6、IL-8、RANTES の message については RT-PCR 法を用いて検討した結果 mRNA レベルでの発現が確認された。また dexamethasone の添加により上記のサイトカイン産生は抑制された。さらに influenzaA(H3N2)接種後 ICAM-1 の発現は増強されることが観察されこの発現に対しても dexamethasone の抑制作用が確認された。

平成 12 年度においては以上の研究成果を得た。

5. 考察

平成 12 年度における本研究成果より小児領域においては従来の報告に比し喘鳴の既往を含めた乳幼児喘息の頻度の高いことが判明し、さらにウイルス(RS ウイルス)感染児において気道過敏性の亢進が認められた。さらに RS ウイルス感染は 2 歳以下の喘息の発症要因として重要でありその機序として IL-8、IFN- γ 、RANTES などのサイトカインや好酸球の関与が示唆された。また胎生期マウス神経上皮細胞へのサイトカイン (LIF、BMP2) はその分化過程に影響を及ぼすことが判明した。小児におけるマイコプラズマ抗体価は 0 歳児において約 50% が陽性であり今回の検討では喘息発症との因果関係を証明することは出来なかったがクラミジア感染は個々の症例においてその関与を示唆する所見がみられた。RS ウイルス感染の喘息増悪機序に関する好酸球による in vitro 実験では PAF と RS ウイルスの同時添加によりスーパーオキシドの産生増強が観察されウイルス感染による喘息増悪の一因と考えられた。感染による免疫系への影響を考える上で重要な因子として抗原提示細胞があるが末梢血単核球を用いた実験系ではその分化の過程で CD14 の発現消失 CD1a 発現誘導が観察されさらにサイトカイン産生能については MCP-1 存在下で誘導された樹状細胞においては IL-12 の産生能低下が観察された。喘息急性増悪時の喘息患者咽頭うがい液より rhinovirus ウイルスが検出されたことは増悪因子としてウイルス感染が極めて重要であることが示唆された。呼吸器感染を惹起する代表的ウイルスとしては influenza、parainfluenza、RSV、rhinovirus などがあげられるが、今後はさらに喘息の発症、増悪にこれらのウイルスがどのように影響を与えているかをその詳細について検討することが必要と考えられる。

7. 社会的貢献

感染は喘息発病の寄与因子(contributing Factor)ならびに増悪に関与する因子 (trigger) として重要であることは明確な事実である。本研究結果からも従前の報告と比し喘息発症に関与する重要度の高さが明らかとなった。ゆえに気管支喘息の病態にどのように感染が影響を及ぼすかを検討することは極めて重要でありその治療法を考える上でもその詳細なメカニズムの解明が必要と考えられる。喘息の急性増悪発作による救急受診、入院さらに重症発作による死亡は患者自身のみならずそ

の家族、社会への影響は大きくこれらの予防方法の考案やその減少は患者の QOL の改善につながり社会的要求性は高い。よって今後もさらにこれらの観点に立脚し検討を重ねて行く必要がある。さらにこれら感染因子に対する感染時の対策を検討しこれを普及することは喘息悪化の防止に寄与するものと考えられる。これらを踏まえ保健指導案を作成することは極めて高い社会的貢献に寄与するものと考えられる。

【まとめ】

小児における気管支喘息の発症は年々、増加傾向にあるが、アレルギーや呼吸器感染が小児の喘鳴を誘発するとの報告がみられるものの、どのような機序で発症するのか、不明な点が多く残されている。

このため、乳幼児及び小児の気管支喘息の発症、増悪因子を明らかにすることは、近年、増加傾向にある喘息の発症を防止するうえで極めて重要である。本研究では、乳幼児、小児の気管支喘息について、臨床的研究と基礎的研究の両側面から、アレルギー関連の諸因子、感染症関連の諸因子について、乳幼児期における喘息発症への影響を明らかにし、これらの結果を踏まえた保健指導案を作成することを目的とした。

平成 12 年度の乳幼児気管支喘息の特徴と保健指導に関する研究では、アレルギーに関連する炎症性メディエーターの作用における年齢による相違、細胞内シグナル伝達物質のアレルギー疾患群での遺伝子多型性が認められ、小児と成人での喘息の相違における機序が推測された。さらに、臨床的検討では、小児の気管支喘息の発作を誘導する病態、治療薬の効果判定、環境調整の方法につき、検討が進められている。

また、気管支喘息の悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究では、乳幼児及び小児の気管支喘息について、乳幼児を中心とした小児での RS ウイルス、ライノウイルスなどのウイルス感染やクラミジア感染が、各種サイトカイン産生や好酸球に影響を与え、気管支喘息の発症や発作の誘導に関与することが臨床的研究、および基礎的研究から推測された。

平成 12 年度における本研究では、乳幼児期の気管支喘息発症、悪化における気道アレルギーや呼吸器感染症の関連について多数の研究成果が得られたが、来年度以降も本研究を継続し、各分野での研究を進展させることにより、小児の気管支喘息に対する的確な保健指導案を作成する予定である。