小児期気管支喘息患児における肺炎マイコプラズマ感染症

永山 洋子, 椿 俊和, 鳥羽 剛

(千葉県こども病院アレルギー科)

要旨: 乳児期から小児期にかけての喘息患児及び非喘息患児において肺炎マイコプラズマの臨床像を検討した。喘息患児においては一旦上昇した肺炎マイコプラズマの特異抗体 (passive agglutinin) は 0 レベルには下がらなかった。これは喘息患児における Mp の持続感染を疑わせた。3 歳以下では多くの喘息患児が喘鳴を生じたが、喘鳴の合併頻度は年長喘息患児では半分にとどまった。非喘息患児では喘鳴は主に乳児期に限られた。末梢血好酸球に関しては、乳幼児では急性期喘鳴はあったが、好酸球増加は観察されず、喘息患児と喘鳴のない非喘息の年長児に好酸球増加が観察された。好酸球増加は再感染で誘導されやすく、軽症化あるいは重症の方向へと修飾する可能性を示唆していた。Mp 感染における好酸球の二面的な役割はさらなる検討が必要である。

Mycoplasma pneumoniae infection among asthmatic children

Yoko Nagayama, Toshikazu Tsubaki, Tsuyoshi Toba

Department of allergy, Chiba children's Hospital

Summary: We analyzed the clinical spectrum of Mycoplasma pneumoniae (Mp) infections among asthmatic children and non-asthmatic children. Among asthmatic children, serum specific antibody for Mp passive agglutinin titer, lasted for a long time and did not drop to the zero level over years. Long term survival of Mp among them was speculated. Almost asthmatic infants and young children less than 4 years tended to show wheezing, whereas wheezing was accompanied just among half of older asthmatic children. Among non-asthmatic children, the incidence of wheezy episode was restricted mainly during infancy.

As regards eosinophils in peripheral blood, eosinophilia was not observed among non asthmatic infants and young children with wheeze at the acute phase of Mp infection, whereas eosinophilia was observed among not only asthmatic children but also older children without asthma. There may be possibilities that eosinophilia can be induced by reinfection and modify the disease in a protective way or a harmful way. Further work should be done to elucidate biphasic eosinophil roles during Mp infection.

はじめに

肺炎マイコプラズマ (Mp) に関する最近の新しい知見はこの病原因子はヒトの細胞内で長期間生存し¹⁾ かつ増殖することが明らかになったこと²⁾、又、サブスタンス P やそのレセプターであるニューロキニン 1 の発現を増強させて、神経原性炎症との関係が明らかになったことで

あろう³⁻⁵⁾。これらの事実は喘息患児における発作悪化因子としての Mp の役割を考えていく上で重要な知見である。私たちは 1983 年に喘息患児における Mp 感染の病態を検討し、症例による差異が大きいものの、患児の年齢と Mp 感染時の気道狭窄に関連性が存在することを示した⁶⁾。しかし、当時その意味づけを感染免疫の立場から検討することができなかった。私たち

は1982年に、Mp 感染が従来考えられていたより若年の乳幼児に存在し、肺炎の原因となることを示した⁷⁾。特に乳幼児の喘鳴とMp の関係を指摘し、年少児のMp 感染では多くが喘鳴を呈した。その後、培養を用いて年少児のMp 感染症を再検討したところ、1歳未満では5名のMp 培養陽性者の全例に、1歳では14名の陽性者のうち9名に喘鳴がみられた⁸⁾。乳幼児早期の多くのMp 感染は一般的な検査では診断できないため、Mp のヒト免疫系への感作がどのように進行しているのか知るのには難しい。血清診断可能な学童期にみられるMp 肺炎は高い血清抗体価を示すがこれらの症例では再感染の可能性が高く、Mp 感染のヒトへのかわりあいの一部を示しているにすぎない。Mp は飛沫感染により、ヒトの気道の絨毛上皮細胞に到達し、多くのMp は細胞内へは入らず、オルガネラに存在するP1 蛋白で気道上皮に密着し増殖する。感染初期には他の多くの病原因子と同様に、気道の白血球、マクロファージ、樹状細胞、補体等のinnate immunity (初期免疫) が感染制御に対処する。しかし実際の分子生物学の分野においては、先に始まるinnate immunity よりペプチド断片化されたウイルスや細菌の一部がT細胞に抗原提示されるadaptive immunity (記憶免疫) の解明が先に進んだ。MHC (major histocompatibility complex) クラス I, II 拘束性のCD4+, CD8+細胞がペプチド抗原を認知して攻撃するとしてT細胞免疫パラダイムの知識が先に確立した。又innate immunity とadaptive immunity の中間の性質をもつNKT (natural killer Thymus) 細胞は限られたTCR α 鎖を発現する細胞だが、CD (cluster of differentiation) 1 分子と共に提示された脂質抗原を認知する⁹⁾。従来の蛋白由来のペプチドとは異なり、糖脂質などの抗原は古典的MHC 分子以外の分子によってT細胞に抗原提示されることがわかった。非古典的MHC 分子であるクラスIbの一部であるMHC-E 分子もNK やNKT細胞の機能制御に関係し、インフルエンザや、Ebstein Barr (EB) ウイルスの感染免疫に関与している¹⁰⁾。ウイルスは感染細胞においてNK細胞の標的となるクラスI分子の発現低下を修飾させ、NK細胞の攻撃を回避するし

くみをもっているが、生体側もMHC-E 分子のさらなるチェック機構を用いて、ウイルス感染から体を守る。実際の感染症においては受け手の生体側も、記憶免疫以外に多重の認知と攻撃の監視システムをもち病原因子の増殖に対抗する。病原因子もそうした生体側の監視を克服すべく、巧みな生き残りの仕組みを構築して今日まで生存してきた。Mp も生体の監視の目をくぐりぬけて、長く生体内に存在し、かつゆっくりだが増殖もする²⁾。しかし、Mp の場合は感染初期の記憶免疫を必要としないinnate immunity 及びその後のT, B細胞の記憶を中心としたadaptive immunity 共にいまだ十分に解明されていない。アトピー患児ではinterferon- γ (IFN- γ) の産生低下が指摘されており、感染免疫の低下がある^{11,12)}。Kraft ら¹¹⁾は慢性の喘息患者においてMp の培養陰性、polymerase-chain reaction (PCR) のみ陽性の症例が多かったことから、喘息患者の抗原排除能の低下を指摘しているが、本邦でも伊東ら¹³⁾が小児の喘息患児においても同様の現象があることを報告している。今回は喘息患児におけるMp の病原性、及び喘息発作との関連性について検討した。

喘息患児におけるMp 感染症について

図1は1983年にアレルギー誌に発表した成績を図に示したもののだが、喘息患児におけるマイコプラズマ感染の病態を肺炎の有無別に検討したものである。肺炎のある群とない群に分けてそれぞれ年齢ごとにMp 感染急性期に明らかな気道狭窄の症状を伴っていたかどうかを検討した。詳しくは原著⁶⁾を読んでいただけるとうれしいが、再度簡単に説明すると、図1の横軸に年齢群、縦軸は感染急性期の発作の発現率を百分率でしめした。感染兆候陽性はCRP と白血球数の上昇で評価した。肺炎症例では、7歳以下では感染兆候陽性率が高く、また有熱率も高いが、喘息発作の合併頻度は年齢と関係がみられ、3歳以下では11人中10人に中発作以上の気道狭窄を伴ったが、4歳を過ぎると、約半数の症例が臨床的な発作の病態をとらずに経過した。8歳を過ぎると、肺炎が認められても、有

熱率や、感染兆候でみる限り臨床的には軽症化した。非肺炎症例では、感染兆候陽性率や、有熱率は低いが、中発作以上の発作は年長児を中心に起きていた。この群の2-3歳児では肺炎にならず、発作も伴わない軽症のマイコプラズマ感染症が存在した。

喘息患児における Mp 特異抗体の持続

千葉県こども病院は1988年に開院したが、当アレルギー科において開院当初から最近の10年間に継続的に Mp 抗体価を測定できた症例について検討した。図2はすでに喘息と診断された患児において市販の抗体測定キット（セロディアマイコ、富士レビオKK、東京）を用いてマイコプラズマ PA (passive agglutinin) 抗体価を測定し、それを年余にわたって症例ごとに追ったものである。図2は少なくとも1年以上にわたり、5回以上のPAを測定した喘息患児を示した。各サークルはひとりひとりの症例をしめすが、そのうちオープンサークルはフォローアップ期間中抗体価が1回も上昇しなかった者であり、全部で39人であった（フォローアップ期間0のところ）。これらの症例を追った期間を横軸に示してあるが、長期になると40倍以上の抗体価を一度も持たない症例は減少していき、5年をすぎると2人、6年間では3人、10年間ではひとりであった。クローズドサークルの症例は最初の抗体価が40倍以下から160倍であり、フォロー期間中、少なくとも一度40倍以上の抗体価をもち、しかも160倍以上の抗体価はしめさなかった症例であり全部で24人であった。これらの症例は長期にPA抗体価を低値で保有しており、年余にわたり抗原が存在し、その刺激が続いている可能性が考えられた。

図3にはPA抗体価がすくなくとも1度640倍に上昇し、臨床的にMp感染症と診断された5症例の抗体価の推移を示した。5人中4人は5年以上にわたってフォローされているが、年余にわたり、抗体価が上下し、一旦下がった抗体価が再度上昇するとした現象が観察された。この5症例においては抗体が640倍の時点ではいずれも肺炎を発症しており、マクロライド抗生剤を十分量投与されたが、一旦高値となった

抗体価がその後に陰性レベルまで減少することがなかった。

Mp 感染と好酸球

これも以前の症例で恐縮だが図4は胸部レントゲン写真にて、肺炎を認めるが胸水貯留像は認めず、かつMP抗体価の上昇のあった症例681人の末梢血の好酸球分画(%)を示したものである¹⁴⁾。図に示したように、年齢が上昇するにつれて、好酸球分画も上昇することがわかった。これらの症例は多くが非喘息患児であった。一方、こども病院での最近10年間のMp感染症を図5に示した。Mp感染症全症例125名のうち胸部レントゲン写真にて肺炎像を認める者は105名であった。これらの症例のうち現在喘息として当科で管理しているか、あるいは過去に喘息の既往をもつ患児は48人であり、非喘息患児67名と分けて図4に示した。1983年の結果と同様に喘息患児では、年少児は喘鳴を呈しやすいが、年長喘息患児では4歳を過ぎると、必ずしも喘鳴を伴わなかった。末梢血好酸球も喘鳴の有無とは関係しなかった。一方、非喘息患児においては喘息患児より年齢と好酸球の関連がはっきりしており、年少児では多くが喘鳴を伴ったが、好酸球増加はみられず、年長児では、好酸球が増加する傾向にあるが、喘鳴は呈さなかった。胸水例の好酸球は増加する傾向にあったが、これらの患児では喘鳴はなかった。

Mp に対するヒトの感染免疫

感染免疫のメカニズムは感染初期の記憶免疫を必要としない innate immunity と、その後の T, B 細胞の記憶を中心とした adaptive immunity に分けられることはすでに述べたが、さらにこの二つのシステムを結ぶ機構の解明も進んだ。補体は以前から知られている innate immunity の重要な因子であるが、B細胞受容体 (BCR) に構造的に会合している CD19, CD21 は補体の受容体であり、補体を介してはいつてくる情報はB細胞の記憶免疫とを結びつきB細胞の活性化の役割を担うが、補体 (C3, C5) 受容体そのものを介してB細胞の機能を調

図 1

図 2 Follow up of M. pneumoniae PA Titer Among Asthmatic Children With Low PA or Without PA Antibody

図3 Follow up of M. pneumoniae P. A. Titer Among Individuals

図4 Blood Eosinophils During M. pneumoniae Pneumonia

図5 Eosinophil Percent in Blood Among Children with *M. pneumoniae* Infection

節する可能性もでてきている。Mpは非特異的なB細胞のactivatorであることは以前から知られており¹⁵⁾、重症Mp肺炎時には極めて高い血清抗体値が観察される。細菌膜は糖脂質にとり、その膜抗原の認識機構の解明が遅れていた。lipopolysaccharide (LPS) や結核菌由来の糖脂質がマクロファージや網内系を活性化させることは判っていた。LPSがLPS-binding protein (LBP)、CD14に会合した後はCD14が細胞内分子を欠くことから、その先の系路が不明であったが、toll-like-receptor (TLR) の発見により、この受容体を介して細胞内にシグナルが伝わる事がわかった。TLRは最初Drosophila (ショウジョウバエ) 胚の背腹軸の形成に必要な遺伝子であったが外部からの真菌、細菌等の感染因子を制御する機能を有しており、この遺伝子産物がヒトのIL (interleukin)-1受容体と相同性が高く、ヒトの細菌抗原にたいする受容体の相同体であった。この系の発見によりグラム陽性菌も含めた細菌膜成分がLPS同様に強く生体のマクロファージを中心とした免疫細胞を活性化

させることが明らかになった。炎症の初期にTLRはIL-1 receptor-associated kinase (IRAK) の作用を介して、さらにIL-1、IL-18のシグナル伝達を増強させる。Mpの細胞膜も細菌膜に近く、TLRを介してのシグナル伝達の解明が進んでいる。マイコプラズマ由来の lipopeptide はマクロファージ活性化因子であるが、TLR-2、TLR-4、MyD88 (IL-1、IL-18のシグナル伝達系に必要なアダプター因子)のそれぞれの欠損マウスの研究から、マイコプラズマの場合はTLR-2、MyD-88がシグナル伝達系に重要であることが示された¹⁶⁾。活性化されたマクロファージは貪食能、抗原提示能をたかめ、各種サイトカイン、ケモカイン、NO等を産生して炎症の進展に関与する。マウスの *Mycoplasma pulmonis* 感染はヒトにおけるMp感染のモデルであるが、マウスにおいてリンパ球浸潤、杯細胞肥大、粘膜肥厚の慢性炎症、気道リモデリングをおこし神経原性炎症を悪化させることが知られていた。感染をうけたマウスは postcapillary venules において、カプサイシン

による血管透過性を著しく増加させた。感染マウスの気道は各種炎症性サイトカインの刺激により、血管新生がさかんになり、これらの新生血管はさらに神経原性炎症の感受性が高い³⁾。感染マウスにおいて病原体は持続的に存在するが、抗生剤やステロイド治療でサブスタンスPによる血管透過性の亢進への影響をみた成績⁴⁾によると、ステロイドは感染2週後の好中球の浸潤を減少させたがマイコプラズマを消失させることはできず、一方、抗生剤は好中球を減少させる効果についてはステロイドより少なかったが菌は消失させた。いずれの薬剤も、サブスタンスPによる血管透過性を改善させ、炎症を減少させることができた。昨年、Chuら⁵⁾は喘息気道ではサブスタンスPとその受容体であるニューロキニン1の発現が増強していることを示し、特にMp陽性喘息患者はMp陰性患者にくらべ、有意にニューロキニン1が多いと報告した。さらに、彼らは抗生剤治療により、サブスタンスPとその受容体の発現が減少したこと、また上皮層のサブスタンスPと粘液量が相関し、粘液量と肺機能が逆相関したことも報告している。Mpの持続感染による神経原性炎症が喘息発作の悪化に関与するメカニズムのひとつである可能性がある。

Mp 感染と好酸球

Mp 感染症では年長児を中心に感染急性期に好酸球が増加した。喘息患児では好酸球増加は予め予想されたが、非喘息患児でも年長児になると好酸球は増加した。以前に私たちは胸水の症例での好酸球増加の傾向が強いことを示した¹⁴⁾。好酸球増加は肝機能障害や、感染兆候強陽性を伴い、強い感染免疫の発動に伴って観察された現象であった。血管透過性の亢進により胸水の貯留にいたると思われるが、前述の神経原性炎症が関与しているものと思われる。こども病院において胸腔持続吸引療法を要する大量胸水を伴ったMp感染の11歳女児を経験したが、この患児においては血中、痰中共に好酸球増加は急性期3週以内にはみられなかった。Mp感染時の好酸球増加の機序、好酸球のMp感染とのかかわりあいはまだ明らかになってお

らず、好酸球が直接重症化に関与する可能性、あるいは逆に強い炎症刺激に反応して調節性に増加している可能性の両方の側面からとらえていく必要があるだろう。好酸球は寄生虫感染の感染免疫における効果細胞としての役割が良く知られている。細胞内には入らない大きな寄生体である寄生虫の侵入時には生体はB細胞を活性化して液性抗体の増加やIL-5等のサイトカイン依存性に好酸球をふやしてその殺傷能力を高め感染の制御にあたると考えられている。好酸球の分泌する顆粒蛋白は多岐に及び、major basic protein (MBP) は代表的な物質であるがその他に脂質 mediator であるロイコトリエン (LT)、血小板活性因子 (PAF)、matrix metaprotease 9 (MMP-9)、各種 growth factor を分泌する。病変部に遊走してきた好酸球には次の2種類がある。炎症部位では2種の好酸球がバランスを保っている。ひとつは活性化好酸球であり、活性化しているが脱顆粒はしていない。自ら GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) を出して寿命延長していて、サイトカインを分泌している。もうひとつは寄生虫に殺傷的に働くエフェクター細胞として機能する。この好酸球は脱顆粒して MBP, eosinophilic cationic protein (ECP), eosinophil driven neurotoxin (EDN) を分泌し、脱顆粒後はアポトーシスに向かう。このタイプの好酸球はホストの感染防御、腫瘍免疫を担う。好酸球の脱顆粒には接着していることが必要である。浮遊している好酸球は脱顆粒せず、脱顆粒には β 2インテグリンを介する接着が大切と考えられる。このような多機能な好酸球がMp感染の制御にも関与している可能性はあるが、まだそのエビデンスに乏しい。好酸球はTh2 (T helper 2) 細胞による疾患である喘息においては病態を悪化させるネガティブな役割が強調されてきた。事実、好酸球は喘息発作において気道を障害、狭窄させる因子を数多く保有している。感染症のときに好酸球が増加する機序として、NK-細胞¹⁷⁾や細胞障害性CD8+細胞 (CTL)^{18,19)}がIL-5を産生する事実が知られている。Respiratory Syncytial Virus (RSV) は喘息を発症させる可能性のあるウイルスとして、その pathogenicity の解析が各 RSV 抗原ごとに

進んだが、表面蛋白のひとつであるG蛋白は好酸球増加をおこし肺の炎症の悪化につながる事実が示された²⁰⁻²⁴⁾。G蛋白に対する specific cell はTh2ヘルパー機能をもつCD4+細胞であり、この細胞を移入されたマウスは重症化して、肺出血、bronchoalveolar lavage (BAL) 中の好中球、好酸球の増加をきたし shock lung の様相を呈する。すなわちG蛋白はIL-2産生能が低くTh2タイプのリンパ球を刺激する。しかしその後、Adamkoら²⁵⁾によりRSV感染時における好酸球の別の側面が示された。好酸球増加があるマウス個体では肺のウイルス量が少なかったことから、感染防御機能としての好酸球の役割が示唆された。Handzelら²⁶⁾はウイルス感染時の好酸球の抗原提示能について検討し、ライノウイルスが好酸球の表面上のICAM (intracellular adhesion molecule) を介して感染すると好酸球がT細胞に抗原提示し、その結果T細胞が活性化しinterferon- γ (IFN- γ) の産生が高まり、感染制御に寄与する系を報告している。細胞内増殖を続けるウイルス感染の制御のために細胞障害性CD8+T細胞は必須であるが、感染の進行に伴ってこの細胞自身がIL-5の産生や好酸球を増加させ、生体を気道過敏性へ導くことは細胞障害性CD8+T細胞のもつ免疫調整作用と考えることもできる。肺炎クラミジア感染も慢性感染が存在し喘息発作との関連の強い病原因子であるが²⁷⁾、ノックアウトマウス (KOマウス) の解析により、Th2型免疫が成立することが感染個体において長期の防御能の獲得に貢献することが明らかになった。CD8+ knock out (KO) マウスではCD8+、CD4+ダブルKOマウスより急性時の感染が重く、CD4+細胞の存在は急性期の病態を悪化させることがわかった。CD4+細胞は急性期には生体にとってマイナスの面があるが、炎症がおきることにより、記憶免疫として長く残るため、感染の後期にはCD4+細胞は防御的に働くと考えられた²⁸⁾。Th2型免疫が細胞障害性の強い、CD8+やTh1細胞の過度な働きを抑えるために存在することは、例えば、胃におけるH pylori菌が長期に存在できる理由のひとつに、腸管リンパ組織で活性化されるTh2型細胞が胃の粘膜のTh1型細胞による炎症をおさえる働きのある

ことが指摘されている²⁹⁾。また小児科では胎生期におけるTh2型免疫優位などがよく知られている^{30,31)}。いずれにしろTh2型もTh1型免疫もお互いに相手を調整する役割を担うと考えられている。

喘息患児におけるMp感染症の再考察

ここ数年の間に解明されてきた生体防御反応の立場から、喘息症例とMp感染の関係を再度検討してみた。以下に述べることは推測の域をでないが、喘息の発症機序や好酸球増加との因果関係の再検討につながるかもしれない。ヒトは乳児期早期から、Mpの侵襲をうけると思われるが、私たちの培養を用いた調査では下気道炎におけるMp陽性率は1歳未満5/252 (1.9%)、1歳14/193 (7.3%)、2歳21/157 (13.4%)、3歳29/165 (17.6%)であった⁸⁾。今回のこども病院での成績からもわかるように、乳幼児のMp感染はめずらしいものではない。最近の報告では、380人の乳児中耳液より16人 (4.2%) にPCR法によるMp抗原が陽性であり、このうちの225人の血清抗体検査では特異抗体の上昇は4人に限られ、中耳液と鼻咽頭ぬぐい液が同時に取れた7人中の1人にしか鼻咽頭のMp-PCR陽性はいなかったと報告された³²⁾。患児の年齢により病態に差がみられるのは、過去の感染、感作が影響しているものと思われる。Mpの場合はMp抗原にたいし、抗体をつくりやすく肺炎発症しやすいという遺伝子支配も存在するようである。免疫の低いと思われる乳幼児では肺炎が発症しやすいという印象はないのは、多くの症例が、Mpに対して、生体を傷つけることなく効率的に感染防御能を獲得できるものと思われ、症状の軽いMp感染は年少喘息患児にも存在している。病院で診断されるようなMp感染症はMpの侵襲にたいして強く生体が反応した結果であり、患児の防御免疫が低いか、非効率である場合は急性感染症となり、好中球、マクロファージ等によるinnate immunityがたちあがり、多くの炎症物質が増加し、乳幼児の未熟な気道は狭窄にむかう。この時期の喘鳴の発症機序には好中球中心の炎症と思われ、好中球、NK細胞、マクロ

ファージ等由来のエラストアーゼ, 活性酸素, LT, tumor necrotizing factor (TNF- α), IFN- γ などの炎症物質が気道を狭窄させると考えられる。肺炎では感染兆候, 有熱率が高く, TNF- α , IL-1, IL-6等の初期感染時の炎症物質が増加し, 生体は障害性の強い免疫をたちあげている。4歳を過ぎると多くが再感染, それも複数の再感染かもしれないが, 炎症のパターンや気道での侵襲部位が変化し, 肺炎症例でも気道狭窄につながりにくくなる。非喘息患児では気道は狭窄せず, 一方, 喘息患児において気道が狭窄する者としないうちにわかれるのはMp感染が起こす炎症の性状が症例ごとに異なると考えられる。気道狭窄は喘息患児に特有のものであり, 非喘息患児では炎症即気道狭窄にならない防御機構が存在しているのであろう。Schwarzeら³³⁾はマウスを用いて, 肺の好酸球増加は誘導し易いのに対し, 気道過敏性は獲得されにくい事実を示している。彼らはIL-5, IL-4, IFN- γ 欠損マウスにおいて, それぞれ, RSV感染とovalbumin (OVA)感作を行ったところ, IL-5欠損マウスにおいて, RSV感染とIL-5を共に投与すると, その後引き続き投与したOVAに対し, 肺好酸球増加と気道過敏性が獲得された。しかしIL-5のないKOマウスにRSVを先に感染させ, 後に外来性にIL-5とOVAを投与した場合にはマウスに肺好酸球増加は起きるものの, 気道過敏性の獲得には至らなかった。病原体のような増殖しうる外来性抗原に対して生体はその感染から逃れるため, 細胞障害性T細胞に代表されるように広範で強い免疫をたちあげて危機に対応する事を示唆している。またIFN- γ 欠損マウスにおいてはTh1免疫が働かないため, RSV感染がなくともOVA感作が成立しやすいことも示した。Th1の低下があるとTh2免疫に移行しやすいとしたこの事実は乳児期早期の呼吸器感染が喘息の発症に及ぼす影響や, あるいは呼吸器感染症の再感染時における好酸球増加のメカニズムの参考となる。今回の私たちのMp感染症で興味ある点は喘鳴の発症と好酸球増加が平行しなかったことである。非喘息患児では特にこの傾向がはっきりしており, 喘鳴のある年少児では, 好酸球増加は見られず, 年長児では好酸球増加が認められるが気

道は狭窄していない。重症喘息発作では好酸球の証明されない, 好中球主体の炎症が起きている事が示されているが^{34,35)}, 気道狭窄に至る炎症は多彩であると思われる。最近はさらに気道のレモデリングにおける好中球の役割も指摘されており喘息患者では肺生検及び末梢血にて好中球上のTGF β 発現の増強が報告されている³⁶⁾。Mp再感染時の方が初感染より好酸球増加がおきやすいと考えられるが, 過度のCTLやTh1型免疫が働かないためのしくみかもしれない。Mpは長期的な細胞内での存在と増殖が可能であることから, ヒトは過度にMpと戦わず, 好酸球性炎症へと移行させる可能性が考えられる。最初からTh2型の免疫優位である喘息気道では, Mpは軽くすむかどうかの疑問に関しては, 喘息患児では容易に気道が狭窄し臨床的に軽いという印象はなかった。しかし, 好酸球の著明な胸水例には喘息患児はいなかったのは興味深い事実である。Mp感染症における好酸球の動向を見ていると, Th1免疫の抗原排除のしくみをTh2免疫が調整し, 抗原と共存するしくみを構築しているのかもしれない。

おわりに

好酸球が本当に気道障害に関与しているかの回答はまだでない。気道の好酸球は骨髓に存在するCD34+ progenitorからサイトカイン刺激により, 分化増殖し気道局所に集積し³⁷⁾, その後, アポトーシスあるいはネクロトーシスにより消失していく³⁸⁾。好酸球の生体に及ぼす, 侵襲的側面, あるいは防御的側面についてはまだまだ不明な点が多いが, 免疫の強く動く感染時の観察からは今後も多くの情報が得られるであろう。今後の研究の進歩に期待したい。

(稿を終わるにあたり, ご協力いただきました, 千葉県こども病院の検査室の諸氏に深謝いたします。)

文 献

- 1) Kraft, M., Cassell, G. H., Henson, J. E. et al: Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158: 998-1001, 1998.

- 2) Dallo, S. F., Baseman, J. B.: Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic mycoplasmas. *Microbial Pathogenesis*. 29: 301-309, 2000.
- 3) McDonald, D. M., Schoeb, T. R., Lindsey, J. R.: Mycoplasma pulmonis infections cause long-lasting potentiation of neurogenic inflammation in the respiratory tract of the rat. *J.Clin.Invest.* 87: 787-799, 1991.
- 4) Bowden, J. J., Schoeb, T. R., Lindsey, R. et al: Dexamethasone and oxytetracycline reverse the potentiation of neurogenic inflammation in airways of rats with Mycoplasma pulmonis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150: 1391-1401, 1994.
- 5) Chu, H. W., Kraft, M., Krause, J. E. et al: Substance P and its receptor neurokinin 1 expression in asthmatic airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 713-722, 2000.
- 6) 永山洋子: 喘息と感染 第1報 小児期気管支喘息患児における肺炎マイコプラズマ感染症, アレルギー32: 359-364, 1983.
- 7) 桜井信清, 永山洋子: 乳幼児における肺炎マイコプラズマ感染症. *日児誌*. 86:1035-1046, 1982.
- 8) Nagayama, Y., Sakurai, N., Yamamoto, K. et al: Isolation of Mycoplasma pneumoniae from children with lower respiratory tract infection. *J. Infect. Dis.* 157: 911-917, 1988.
- 9) 河野鉄, 谷口克: 第4のリンパ球系列—NKT細胞の機能. 免疫研究の新たな展開. 羊土社, 東京, pp177-181, 1999.
- 10) Ulbrecht, M., Modrow, S., Srivastava, R. et al: Interaction of HLA-E with peptides and the peptide transporter in vitro: implications for its function in antigen presentation. *J. Immunol.* 160: 4375-4385, 1998.
- 11) Tang, M. L. K., Kemp, A. S., Thorburn J. et al: Reduced interferon- γ secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 344: 983-985, 1994.
- 12) Prescott, S. L., Macaubas, C., Holt, B. J. et al: Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J. Immunol.* 160: 4730-4737, 1998.
- 13) 伊東ひろ子, 関根邦夫, 西牟田敏之他: PCR法により肺炎マイコプラズマ感染症の検討. *医学検査*48: 26-29, 1999.
- 14) Nagayama, Y., Sakurai, N., Yamamoto, K.: Clinical observations of children with pleuropneumonia due to Mycoplasma pneumoniae. *Pediatr. Pulmonol.* 8: 182-187, 1990.
- 15) Biberfeld, G., Gronowicz, E.: Mycoplasma pneumoniae is a polyclonal B-cell activator. *Nature*. 261: 238, 1976.
- 16) Takeuchi, O., Kaufmann, A., Grote, K. et al: Preferentially the R-stereoisomer of the mycoplasmal lipopeptide macrophage-activating lipopeptide 2 activates immune cells through a toll-like receptor 2 and MyD88-dependent signaling pathway. *J. Immunol.* 164: 554-557, 2000.
- 17) Walker, C., Checkel, J., Cammisuli, S. et al: IL-5 production by NK cells contributes to eosinophil infiltration in a mouse model of allergic inflammation. *J. Immunol.* 161: 1962-1969, 1998.
- 18) Coyle, A. J., Erard, F., Bertrand, C. et al: Virus-specific CD8 + cells can switch to interleukin 5 production and induce airway eosinophilia. *J Exp Med.* 181: 1229-1233, 1995.
- 19) Schwarze, J., Gieslewicz, G., Joetham, A. et al: CD8 T cells are essential in the development of respiratory syncytial virus-induced lung eosinophilia and airway hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 162: 4207-4211, 1999.
- 20) Graham, B. S., Henderson, G. S., Tang, Y. W. et al: Priming Immunization determines T helper cytokine mRNA expression patterns in lungs of mice challenged with respiratory syncytial virus. *J. Immunol.* 151: 2032-2040, 1993.
- 21) Alwan, W. H., Kozłowska, W. J., Openshaw, P. J. M.: Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J. Exp. Med.* 179, 81-89, 1994.
- 22) Openshaw, P. J. M.: Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 152: 559-562, 1995.
- 23) Srikiatkachorn, A., Braciale, T. J.: Virus-specific CD8 + T lymphocytes downregulate T helper cell type 2 cytokine secretion and pulmonary eosinophilia during experimental murine respiratory syncytial virus infection. *J. Exp. Med.* 186: 421-432, 1997.
- 24) Coyle, A. J., Tsuyuki, S., Bertrand, C. et al: Mice lacking the IFN- γ receptor have an impaired ability to resolve a lung eosinophilic inflammatory response associated with a prolonged capacity if T cells to exhibit a Th2 cytokine profile. *J. Immunol.* 156: 2680-2685, 1996.
- 25) Adamko, D. J., Yost, B. L., Gleich, G. J. et al: Ovalbumin sensitization changes the inflammatory response to subsequent

- parainfluenza infection: eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, M2 muscarinic receptor dysfunction, and antiviral effects. *J. Exp. Med.* 190: 1465-1477, 1999.
- 26) Handzel, Z. T., Busse, W. W., Sedgwick, J. B. et al: Eosinophils bind rhinovirus and activate virus-specific T cells. *J. Immunol* 160:1279-1284, 1998.
 - 27) Hahn, D. L. :Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83: 271-292, 1999.
 - 28) Rottenberg, M. E., Gigliotti Rothfuchs, A. C., Gigliotti, D. et al: Role of innate and adaptive immunity in the outcome of primary infection with Chlamydia pneumoniae, as analyzed in genetically modified mice. *J. Immunol.* 162: 2829-2836, 1999.
 - 29) 若月芳雄. H. pylori感染と生体防御。医学のあゆみ。医薬出版株式会社。東京。pp57-60, 1999.
 - 30) Holt, P. G., O'Keeffe, P. O., Holt, B. J. et al.: T-cell "priming" against environmental allergens in human neonates: sequential deletion of food antigen reactivity during infancy with concomitant expansion of responses to ubiquitous inhalant allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 6: 85-90, 1995.
 - 31) Lima J. O., Zhang, L., Atkinson, T. P. et al.: Early expression of I ϵ , CD23 (Fc ϵ RII), IL-4R α , and IgE in the human fetus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 911-917, 2000.
 - 32) Raty, R., Kleemola M.: Detection of Mycoplasma pneumoniae by polymerase chain reaction in middle ear fluids from infants with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19: 666-667, 2000.
 - 33) Schwarze, J., Cieslewicz, G., Joetham, A. et al: Critical roles for interleukin-4 and interleukin-5 during respiratory syncytial virus infection in the development of airway hyperresponsiveness after airway sensitization. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 162: 380-386, 2000.
 - 34) Fahy, J. V., Kim, K. W., Liu, J. et al: Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95: 843-852, 1995.
 - 35) Lamblin, C., Gosset, P., Tillie-Leblond, I. et al.: Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 157: 394-402, 1998.
 - 36) Chu, H. W., Trudeau J. B., Balzar, S. et al.: Peripheral blood and airway tissue expression of transforming growth factor β by neutrophils in asthmatic subjects and normal control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 1115-1123, 2000.
 - 37) Sehmi, R., Wood, L. J., Watson, R. et al : Allergen-induced increases in L-5 receptor α -subunit expression on bone marrow-derived CD34 + cells from asthmatic subject. *J. Clin. Invest.* 100: 2466-2475, 1997.
 - 38) Erjefalt, J. S., Persson, C. G. A. :New aspects of degranulation and fates of airway mucosal eosinophils. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161: 2074-2085, 2000.