気道過敏性の成立

重 田 誠¹⁾ 森 川 昭 廣²⁾

群馬県立小児医療センターアレルギー科¹⁾, 群馬大学医学部小児科²⁾

はじめに

小児気管支喘息における気道過敏性の成立とその変化の問題は、気管支喘息の発症や予後、および思春期の喘息寛解の問題を考える上で非常に重要である。また近年気管支喘息の基本的な病態として気道の慢性炎症^{1, 2)}とそれに伴う気道過敏性亢進の問題が注目されており、それに伴って気管支喘息の治療法は大きく変化している³⁾。小児の場合も成人と同様に小児期から気道の慢性炎症が存在するか否かについては、まだ不明な点もあるが、近年の報告は小児期の比較的早期から成人と同様な変化が認められるとするものも多い⁴⁾。しかし小児の場合、乳幼児期の発症の問題や思春期における喘息寛解という成人喘息とは異なる経過をもっている。思春期での喘息寛解に関しては、本当に喘息が治癒するのかという問題はあるにしても、多くの喘息児が寛解に至るという事実は喘息の治療に対して大きな臨床上的のヒントになるものと思われる。

今回、我々は気管支喘息児の年齢的な気道過敏性変化の検討などのデータをもとにして小児期における気道過敏性の成立とその後の変化の問題を考えてみたい。

小児の気道過敏性検討上の問題点

小児気管支喘息における気道過敏性を検討する上で、表1に示すような種々の問題点が存在する。一般に、成人での気道過敏性試験においては⁵⁾、気道反応性の測定には一秒量や気道抵抗を指標にしている。しかし肺機能検査に協力の得られない年少児においては、それ以外の方法を使用しなければならない。現在、年少児に対する気道過敏性の測定法には、ボディプレチスモグラフィや胸郭腹部圧迫法 (thracoabdominal compression method) を用いた方法などが行われている^{6, 7)}。しかしながら、これらの方法には特殊な装置が必要であり、また手技も複雑なため一般的に行うのは困難である。そのため我々は、種々の点を考慮して、年少児に対しては経皮酸素モニター法を用いた気道過敏性試験を行っている⁸⁾。この方法は、簡便でありかつ気道抵抗を用いたアストグラフ法とも高い相関性をもち⁹⁾、乳幼児における現時点での最も信頼性の高い試験と考えられる。

図1に気管支喘息児のメサコリン吸入誘発試験時に^{81m}Krを用いた肺換気血流検査を行なった結果を示す。

(1)の吸入前の正常な状態からメサコリンの吸入誘発に伴って肺の換気の欠損が出現し(3)、それに続いて血流

表1 小児気管支喘息における気道過敏症検討上の問題点

- 1) 小児の全年齢を通じての標準法が存在しない
- 2) 検査時に患児の協力が得にくい
- 3) 年齢により実際の吸入量が一定しない
- 4) 種々の呼吸器ウイルス感染症に感染することが多く、
その影響が検査に影響を及ぼし易い
- 5) 乳幼児の場合、鎮静等の処置が必要である
- 6) 吸入試験そのものが成人に比して行いにくく、また
より安全性が求められる

の欠損が生じる。発作による急性の換気障害によって、換気血流の不均衡が起ることを示しており、これが発作時の酸素分圧低下の主因と考えられている¹⁰⁾。この経皮分圧の低下は、気道収縮に伴う呼吸抵抗の上昇と

よく相関する。あくまでも経皮酸素モニター法は、直接の気道収縮の指標でないことには注意する必要があるが、この方法による吸入閾値を気道過敏性閾値とすることが可能であり、かつ現時点では乳幼児に対する

a

b

a : 経皮酸素モニター法によるメサコリン吸入試験、(1)～(4)の時点で肺換気血流シンチグラフィを行った

b : ^{81}mKr による肺換気血流シンチグラフィ、左側の4画像が ^{81}mKr による血流イメージ、右側の4画像が ^{81}mKr ガスによる換気イメージを示す

図1 経皮酸素モニター法によるメサコリン吸入試験と ^{81}mKr による肺換気血流検査

方法としては簡便かつ安全であると思われる。今回我々は、小児期の気道過敏性試験としてこの経皮酸素モニター法とアストグラフ法を用いて以下の検討を行った。

気道過敏性の年齢変化とその成立

小児期の気道過敏性は、変化するのか？ またいつの時期から気道過敏性が存在するのか？ といった問題は、非常に重要な問題であり、種々の検討がなされているが¹¹⁾、不明な点が多いのが現状である。今回、我々は気管支喘息児の乳児期からの年齢的な気道過敏性変化の検討、兄弟例およびアトピー性皮膚炎患児の気道過敏性の検討などのデータをもとに小児期における気道過敏性の成立について検討を試みた。

これらの検討は、群馬大学小児科、済生会前橋病院ならびに群馬県立小児医療センター通院中の気管支喘息患者を対象として行った。気道過敏性の測定は、メサコリン吸入試験を用いて行い、原則的にメサコリン吸入試験は、6才以下の児では経皮酸素モニター法で、それ以上の年齢ではアストグラフ法を用いて行った。経皮酸素モニター法では、睡眠中の安静換気下で

低濃度からメサコリンを吸入させ、経皮酸素濃度が10%低下した時点で検査を中止し、経皮酸素濃度の低下開始時点でのメサコリンの累積濃度 (D_{min-PO_2}) をメサコリン吸入試験の閾値とした。アストグラフ法では、滝島らの方法にしたがい¹²⁾、低濃度からメサコリンを吸入させ、呼吸抵抗が2倍に上昇した時点で検査を中止し、呼吸抵抗の上昇開始時点でのメサコリンの累積濃度 ($D_{min-Rrs}$) をメサコリン吸入試験の閾値とした。

検討1：上記の方法で、0～15才の気管支喘息児354名の気道過敏性測定を行った。また同時にコントロール群107名の気道過敏性の測定も合わせて行った。図2に気道過敏性の年齢による変化を、喘息群およびコントロール群の比較で示す。喘息群、コントロール群共に6～7歳時に気道過敏性閾値は最低となり、その後年齢とともに気道過敏性は改善して、成人の値に近づく変化を示した。また喘息群における重症度別の検討では、重症度の改善にほぼ相関して気道過敏性の改善傾向が認められ、また軽症群の気道過敏性はコントロール群とほぼ同様な年齢的な変化が認められた。

年齢的变化を検討する場合は、年齢による1回換気

図2 気道過敏性の年齢的变化

量や吸入量の変化の問題ならびに気道径変化の問題などの検討も必要であり、この結果が直接、気道過敏性の年齢的变化と思春期のout growとが関連すると結論づけることはできない。しかしこの年齢的变化が、小児期における喘息の発症やout growの問題に関わっていることは示唆される。特に思春期における、気道過敏性の改善傾向は、コントロール群にも認められるため、喘息症状の改善による二次的な影響ではなく、これがこの時期における喘息の改善因子の一つである可能性が考えられる。

検討2：喘息発症前に気道過敏性測定を施行できた喘息兄弟やアトピー性皮膚炎患者285名の内、経過観察中に気管支喘息と診断された20例の気道過敏性測定を行った。図3に示すように、喘息発症の前後において有意な気道過敏性の亢進が認められた。喘息未発症の喘息兄弟やアトピー性皮膚炎の気道過敏性は、年齢相応のコントロール群に比して気道過敏性は有意に高値を示したが、発症に伴い、さらなる気道過敏性の亢進が認められた。今回は、各症例における気道感染症の詳細な分析は行えなかったが、ほとんどの症例は気道感染に伴い初回の喘鳴が生じた。またその後の検討が

行えた9例では、気道過敏性が前値に近くなる症例は3例であり、その他の症例はそのまま気道過敏性亢進を認めた。このことから先天的な素因に加えて、発症後の状態がその後の気道過敏性の持続を決定する因子であると思われる。

気道感染症による気道過敏性の変化

気道感染症と気道過敏性の問題については多くの検討がなされているが、小児期の気管支喘息の発症要因として気道感染症は非常に重要な要素である。特に細気管支炎におけるRSウイルスやマイコプラズマ感染症は臨床的に喘息の発症要因として重要な感染症である^{13, 14)}。

共同研究者の清水の行ったマイコプラズマ感染症罹患後の気道過敏性の変化をメサコリン吸入試験を用いて検討した結果を図4に示す。長期観察を行った患児8名の肺炎罹患後第17～46病日とその後の治癒期（第49～189病日）での測定結果であり、全例とも肺炎罹患後には治癒期に比較して有意な気道の過敏性の亢進が認められた。また喘息合併例のなかで肺炎罹患に伴い発作が誘発された2例は、肺炎罹患後の気道過敏性

図3 気管支喘息発症例における気道過敏性の変化

図4 マイコプラズマ肺炎罹患後の気道過敏性の変化

図5 細気管支炎罹患児の気道過敏性
(経皮酸素モニター法を用いたメサコリン吸入試験による)

の亢進が著しい例であった¹⁵⁾。

細気管支炎罹患後の気道過敏性とその後の喘息発症群と非発症群との関係を図5に示す。また気管支炎と診断された児の気道過敏性とその後の喘息発症群と非発症群との関係を図6に示す。また同年齢の喘息群とコントロール群の気道過敏性の測定結果も同時に示す。それぞれの検討で、気道過敏性の測定は細気管支炎、気管支炎が治癒後最低2カ月以上の間隔をおいて行った。

これらの結果からは、喘息発症群は、細気管支炎および喘息様気管支炎のどちらの感染症でも非発症群に比較して有意に気道過敏性の亢進を認めた。しかし同時にばらつきも大きく、一度の測定のみで喘息発症の有無を予測することは困難と思われた。

これらの検討から、乳児期における気道過敏性は、気道感染症により影響を受けかつ、その期間も比較的に長いことも予想される。しかし気道感染後の、気道過敏性の持続に関しては、先天的な素因やその後の喘息発症などの状態によって変化するものと思われる。

考 案

気道過敏性は、現在気管支喘息の最も基本的な病態

と考えられており、その反応性亢進の最も重要な要素として気道の慢性炎症が考えられている。しかし一概に気道炎症といっても、そのメカニズムは複雑であり、肥満細胞や好酸球、T細胞、気道上皮細胞などの種々の細胞が関与し¹⁶⁾、また神経ペプチドを含む神経系の関与もあり、いまだに明確な病態の解明には至っていない。また近年注目を集めている気道のリモデリングは¹⁷⁾、必ずしも成人のみではなく小児にも認められる病態であり、長期的な気道過敏性の変化を論じる場合、重要な要素となると思われる。

今回の我々の検討や多くの報告の結果などから、気管支喘息児では、気道過敏性は乳幼児期に獲得されたのち、長期間持続し喘息の発症に関与すると思われる¹⁸⁾。乳幼児期における気道感染症は、気道過敏性発現のトリガーであると思われるが、その後の気道過敏性の持続に関しては、先天的な素因が深く関与し、特にアレルギーによる気道炎症の役割が大きいものと思われる。図7に小児期における気道過敏性の変化を模式的に示したシェーマを示す。

気道過敏性の獲得とその後の変動は、先天的な素因に加えて環境的因子、感染要因、治療因子などの後天的な因子によって決定されるものと思われる。この気道過敏性の問題は、early interventionの問題とも深く関

図6 気管支炎罹患児の気道過敏性
(経皮酸素モニター法を用いたメサコリン吸入試験による)

わる問題である¹⁹⁾。また小児の気管支喘息治療の目標である、寛解にむけての喘息治療のありかたを考える意味でも大きな問題であり²⁰⁾、今後さらなる検討が必要であると思われる。

ま と め

小児期における気道過敏性の成立とその後の変化の問題について、気管支喘息児の年齢的な気道過敏性変化の検討などを中心に、文献的報告とも合わせて検討を行った。

- (1) 小児の気道過敏性には、年齢的な変化が認められる
- (2) 気管支喘息発症の前後で気道過敏性の有意な亢進が認められる例がある
- (3) 気道過敏性は、気道感染などの後天的な因子にも影響を受けるが、その持続には個人差が認められる
- (4) 先天的素因に加えて環境、感染の因子などの後天的因子の影響により気道過敏性の亢進が持続すると思われる

文 献

- 1) Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW et al.: Mucosal inflammation in asthma. Am Rev Respir Dis 142: 434-457, 1990.
- 2) Laitinen LA, Heino M, Laitinen A et al.: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 131: 599-606, 1985.
- 3) National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH, World Health Organization: Global Strategy for Asthma Management. NIH Publication, USA, 1995.
- 4) Ennis M, Turne G, Schock BC et al.: Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage samples from children with and without asthma. Clin Exp Allergy 29: 362-6, 1999.
- 5) 牧野莊平, 小林節雄, 宮本昭正, 他: 気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準化. アレルギー 31: 1074-1076, 1982.
- 6) Clarke JR, Reese A: Comparison of the squeeze technique and transcutaneous oxygen tension for measuring the response to bronchial challenge in normal and wheezy infants. Pediatr Pulmonol 15: 244-50, 1993.
- 7) Hayden MJ, Wildhaber JH: Bronchodilator responsiveness testing using raised volume forced expiration in recurrently wheezing infants. Pediatr Pulmonol 26: 35-41, 1998.
- 8) Mochizuki H, Mitsuhashi M, Tokuyama K et al.: Bronchial hyperresponsiveness in younger children with asthma. Ann Allergy 60: 103-106, 1988.
- 9) Mitsuhashi M, Tajima K, Morikawa A et al.: Application of a new-direct-writing recorder device, the "Astograph" to the evaluation of methacholine induced bronchoconstriction in asthmatic children.

気道過敏性

図7 小児の気道過敏性の変化と疾患

- J Asthma 21: 89-95, 1984.
- 10) 重田 誠, 森川 昭廣: 呼吸器核医学検査 小児科臨床50: 262~269, 1997.
 - 11) 足立雄一, 村上巧啓, 松野正知, 佐伯陽子, 沢井昌子, 五十嵐隆夫: 乳幼児におけるヒスタミン吸入閾値の臨床検討. アレルギー 37, 250-255, 1988.
 - 12) Takishima T, Hida W, Sasaki H et al. : Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway to methacoline. Chest 80: 600-606, 1981.
 - 13) Yano T, Ichikawa Y, Komatu S et al. : Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med 149: 1348-53, 1994.
 - 14) Hogg JC: Childhood viral infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 160: 26-28, 1999.
 - 15) 清水俊男, 望月博之, 重田誠, 他: 小児Mycoplasma pneumoniae肺炎における血中免疫グロブリン, 末梢血好酸球数および気道過敏性の検討. アレルギー 40, 21-27, 1991.
 - 16) Azzawi M, Johnston PW, Majumdar S et al. : T lymphocytes and activated eosinophils in airway mucosa in fatal asthma and cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 145: 1477-1482, 1992.
 - 17) Chetta A, Foresi A, Del Donno M et al. : Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. Chest 111: 852-7, 1997.
 - 18) Mochizuki H, Shigeta M, Kato M et al. : Age-related changes in bronchial hyperreactivity to methacholine in asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med. 152: 906-10, 1995.
 - 19) Szefer SJ: Early intervention for childhood asthma: inhaled glucocorticoids as the "preferred" medication. J Allergy Clin Immunol 102: 719-21, 1998.
 - 20) Martinez FD: Present and future treatment of asthma in infants and young children. J Allergy Clin Immunol 104: 169-74, 1999.