会 長 講 演

小児気管支喘息 — 私の考え方

森 川 昭 廣

群馬大学小児科

はじめに

近年気管支喘息をはじめとする小児アレルギー性疾患の増加は社会問題化しており, 小児アレルギー病学, 特に小児気管支喘息学 (pediatric asthmology) のさらなる進歩, 発展が望まれている. 本稿では, 第37回日本小児アレルギー学会の会長講演で, 著者らのこれまでの喘息の患者を診ながら得られた臨床的な事実と, そこからの研究を通しての小児気管支喘息についての考えを述べたので, それを記して責を果たしたい.

アレルゲンについて

本邦小児科領域のアレルギー病学の先駆者の一人である松村龍雄先生は“喘息患者を診る医師は常にアレルゲン探しに汗を流しなさい”と言われた. アレルゲンを環境から無くせば, または少なくともすれば喘息は治るし, アウトグロウしやすくなる. すなわち, 喘息の起因アレルゲンを発見しその除去につとめることは,

アレルギー反応がアレルゲンから始まるという意味で予防にも, 治療にも重要である. 表1に当科で報告した新しい, または興味深いアレルゲンのまとめを示した. 1964年のそばがら枕¹⁾ にはじまり, 小児の絹喘息, 初夏～梅雨時の喘息の原因の一つになると考えられる稲花粉, 養鶏業者にみられた喘息で, そのこどもも喘息となり, 検査の結果鶏糞が問題で, さらに検討したところ鶏の飼料であった例などである. そのほかあわびとして売り出されていたチリ産の貝による喘息とアナフィラキシーもその後全国各地から報告されるようになり, 皮膚反応や特異IgE抗体の測定により, アレルゲンとして確立した²⁾. それによりスーパーマーケットや観光地からも姿を消し, 新たな患者発生もなくなった. さらに下痢止めのタンナルビンに牛血清アルブミンが混入しており, 牛乳アレルギーの患者でアナフィラキシーの原因になった. 局方ではヒト血清アルブミンであったのが, ウシ血清アルブミンが安価なためにすり替えられたのが原因であった³⁾. このようにアトピー型の気管支喘息患者についてはアレルゲン診断することが必須である. そのためには患者の発作

表1 アレルゲンの発見

年度	アレルゲン	文 献	報告者
1964	ソバ	J Asthma	Matsumura
1966	絹 (セルシン)	J Asthma	Matsumura
1969	稲花粉	J Asthma	Matsumura
1974	鶏糞 (飼料)	Excepta Medica J	Matsumura
1975	菊花粉	Int Arch Allergy	Suzuki
1975	スズメのてっぽう	アレルギー	館野
1975	ケンタッキー 31	アレルギー	館野
1990	Grand Keyhole Limpet	Ann Allergy	Morikawa
1993	タンナルビン	アレルギー	前田
1995	キウイフルーツ (男性例)	J Asthma	Shimizu
1997	バナナ	Allergy	Tokuyama

の季節、時間帯、発作の場所さらには家のなかの様子などを詳しく聴取し、さらには患者さんの家を訪問して屋内や周囲の環境を見てアレルゲンとなるものを探すことも重要である。

一方、非特異的刺激による喘息発作もかなりの頻度で見られるので、それについてもアレルゲンと同様に探して関連があればやめさせ、無駄な、または心がけ次第で予防できる発作は予防することも大切である。夏の花火、秋冬の運動誘発発作、線香、感染など予防できるものも少なくない(表2)。

気道過敏性

気管支喘息の基本的病態は気道過敏性に在るといわれている。気道過敏性の検査は従来の標準法と滝島教授らが開発したアストグラフ法、さらには蒸留水吸入法などが挙げられる。標準法はスパイロを頻回に吹かなければならず、またそのために発作を誘発してしまうこと、乳幼児ではスパイロがうまく吹けないことから小児への応用が困難であった。アストグラフ法は機械は高価であったが、簡単にかつ患者に負担をかけないで測定できることが利点であった。また、乳幼児については当時富山医科薬科大学のグループが用いていたヒスタミン吸入についての経皮酸素モニター法にヒントを得て、アストグラフをメサコリンのデリバリーシステムとして用い、過敏性の域値測定には経皮酸素モニターを用いて行った。図1はその典型例である。

表2 非特異的刺激による喘息

1. 花火
2. 運動
3. 線香などの煙
4. 感染(特にウイルス)
5. 気温の急激な変化
6. 気圧の変化
7. 情動
8. その他

従来法ではメサコリンの濃度が増加するとある点で急に抵抗が上昇しはじめ、その点をDminといい、気道過敏性の域値とした。また、乳児では経皮動脈血酸素飽和度が急速に低下する点、すなわちリフレクションポイントを域値とした。このリフレクションポイントは通常のアストグラフのDminと良く相関した⁴⁾。

アストグラフでの種々の検討の結果、気道過敏性は小児期にはかなり変動することが明らかになった。そして、思春期になるとしだいに気道過敏性が改善し、12, 3歳ではコントロールとの有意差が消失した⁵⁾。この原因はまだ不明であるが、アウトグロウと関係した現象かもしれない(図2)。

また、第1子が喘息患者の弟または妹で気道症状のない子ども達に気道過敏性を測定するといずれも正常域であった。これらの児の経過を追ってゆき、気管支喘息を発症した場合に気道過敏性を測ると明らかに発

図1 メサコリン吸入試験の実際

症前に比して気道過敏性の悪化が見られた。すなわち、気道過敏性が発症前は健康児と同じだったのが発症後明らかに悪化しており、気道過敏性は後天的に獲得されたものと考えられた⁶⁾ (図3)。

そこで9組の双生児について、気道過敏性を測定した。その結果2人とも発症していない場合または双方とも発症した場合では気道過敏性の値は非常に近似してしたが、片方が発症した場合には両者の間には明らか

に差が見られた (図4)。以上をまとめると気道過敏性の成立には獲得性の要素が強く、その持続には遺伝的な要因が強いと考えられた。すなわち、ヒトは感染等で気道過敏性が成立するが、健康人の場合は数週間の内に回復してしまい、喘息の人はそのまま気道過敏性が続くと考えられる。ここが遺伝的の支配を受けているところであろう。

*; $p < 0.05$

***; $p < 0.01$

図2 小児における気道過敏性の年齢的变化

図3 喘息の診断前後での気道過敏性の変化

図4 双生児における気道過敏性

気道過敏性とその成立

それでは気管支喘息の本体と言われる気道過敏性はなぜ発現するのであろうか？それには種々の説があるが、その一つに喘息ではアレルギー性または好酸球による炎症により、気道上皮が障害を受け、知覚神経が露出し、軽微な刺激にもすぐ反応してしまうような気道過敏性が成立するという見解がある。すなわち、好酸球が種々の刺激により血管壁をローリングしはじめ、ついで血管壁に接着し、さらに血管を通過して遊走し、気道上皮に接着しつつに脱顆粒して気道上皮を障害し、その結果気道過敏性が成立するという説である(図5)既に猿に好酸球由来の蛋白であるMBPを吸入させると気道過敏性が成立するという報告があり、また気管支喘息の患者の粘膜下にはMBPの沈着がみられることも報告されている^{7,8)}。好酸球は種々の刺激、たとえば免疫グロブリンではIgA, secretory component, C5aまた血小板活性化因子(PAF)などで脱顆粒する(表3)。一方これらの物質は好酸球の接着を起こさせるが、接着を起こしにくいエオタキシンやLTB4などは脱顆粒を起こさせない。我々の検討でも各種の刺激で脱顆粒の程度と接着の程度が同じ傾向を示した。

好酸球の接着と活性酸素

既に我々は気管支喘息において、末梢の好中球からの活性酸素産生は気管支喘息児では非発作時でも健康児に比して高く、発作時にさらに高値を示すこと、その値は気道過敏性の値と相関することを報告した⁹⁾。

表3 各種刺激によるヒト好酸球の脱顆粒

刺激剤	濃度	脱顆粒(全EDNIに対する割合, %)
None		<2.5
OVA	beads	<2.5
HSA	beads	<2.5
IgG	beads	5.0±0.3
IgE	beads	<2.5
IgM	beads	<2.5
IgD	beads	<2.5
IgA	beads	3.0±0.3
slgA	beads	20.7±1.4
IL-1	10ng/ml	<2.5
IL-3	10ng/ml	6.5±1.1
IL-5	10ng/ml	8.9±1.6
GM-CSF	10ng/ml	13.2±1.4
IL-8	100ng/ml	<2.5
TNF- α	100ng/ml	4.0±0.5
RANTES	100ng/ml	5.6±1.1
MIP-1 α	100ng/ml	2.8±0.9
IFN- γ	1,000U/ml	<2.5
PAF	1 μ M	16.4±3.4
C5a	0.1 μ M	19.4±2.9
MBP	1.0 μ g/ml	8.4±1.1
EPO	1.0 μ g/ml	6.5±1.5
ECP	1.0 μ g/ml	<2.5
fMLP	1 μ M	14.2±3.0
A 23187	2 μ M	14.5±2.1
PMA	1ng/ml	21.5±1.8

ヒト好酸球を各種刺激剤と37℃において4時間インキュベーション後、上清に放出された好酸球顆粒EDN濃度をラジオイムノアッセイで測定した。おのおのの刺激剤に対して5回以上実験を繰り返し、平均±標準誤差で結果を表した。

HSA: ヒトアルブミン, OVA: 卵白アルブミン, slgA: 分泌型IgA.

図5 好酸球の血管から組織への浸潤

また好酸球は刺激により活性酸素を産生することが知られている。さらにPAFで活性化された好酸球は接着すると2相性の活性酸素放出を行うが、チューブを回転して好酸球が接着しないようにすると接着に依存した第2相は完全に消失する（未発表データ）。そこで接着に必要なCD18因子を抗体でブロックすると同様に活性酸素の2相目が消失する¹⁰⁾。すなわち、好酸球からの脱顆粒には接着が必須であることが判明した。これらを阻止できる薬剤、さらには放出されても好酸球由来の顆粒蛋白を中和してしまうものなどが治療の方向として考えられ、実際にすでに猿では中和剤であるポリグルタミン酸の吸入でアルカリ性が中和され、気道過敏性が改善したとの報告もある¹¹⁾。

気管支喘息の遺伝的要因

表4に気管支喘息に関連した要因で遺伝的関与が考えられるものをまとめた。気管支喘息については種々の遺伝子の異常が既に報告されており、サイトカイン関連遺伝子、化学伝達物質関連遺伝子、抗体受容体関連遺伝子等の報告が見られる（表4）。我々は細胞内シグナルの伝達物質としてのSTAT6に着目してそのpolymorphismについて検討した。すなわち、アレルギー性疾患においては、Th2細胞の産生するIL-4、13がB細胞に作用し、IgEへのクラススイッチを誘導し、さらに肥満細胞の活性化や気道粘膜組織へ直接作用すると言われている。IL-4、13が細胞膜上に発現したIL-4受容体 α 鎖と γ 鎖あるいはIL-13受容体 α 鎖よりなる受容体に結合すると、受容体が磷酸化され、Jak-STAT系のシグナル伝達機構が活性化される。その結果、STAT-6はホモ2量体を形成し、核内へ移行し転写を増強する。STAT-6は23のexonから形成され、exon1およびexon2はアミノ酸をコードしていない非翻訳領域である。この

exon1のGT繰り返し配列についての多型を見出し検討した。その結果、A1-A4という4種類の数の異なったGT繰り返し配列のアレルが認められた。さらにアレルギー患児にはA1/A3のヘテロ接合体が多く認められた。また、GTの繰り返し配列においてその数に差が認められた¹²⁾。

成人喘息と小児喘息

多くの不明な点が認められる喘息であるが、成人喘息と小児喘息についても臨床上の違いが観察される。それでは、小児気管支喘息は成人の喘息とその病態等に違いがあるのだろうか？表5に成人と小児の喘息の違いをまとめてみた。すなわち、アトピー型の頻度が異なること、肺機能が非発作時には健康児と同じまでに回復出来ること、少数例の検討ながらリモデリングの回復が証明されていること、そしてなによりもアウトグロウが高率にみられることが特徴と思われる。今までのin vivo, in vitroの成績からは気管支喘息が小児でも成人でもアレルギー性または好酸球性の慢性の気道の炎症性疾患であることは見解が一致している。するとここに示した差はどこからでてくるのであろうか？小児ではその性質上患者についての病理学的差異について検討する範囲が限られてる。そこで教室では幼若動物と成熟した動物を用いての検討を行なった。

周知のごとく気管支喘息の病態には平滑筋の収縮とpostcapillary venuleからの血漿成分の漏出がある。これらについて幼若動物と成熟した動物で種々の化学伝達物質を用いて検討した。実験は血漿成分漏出はエバンスブルーの単位組織あたりの漏出の量を、収縮は肺抵抗を6分間測定し指標とした。図6はタキキニンによる肺抵抗の変化を表わした。体重あたり同じ量を用いても成熟動物では著明な肺抵抗の上昇がみられるが、幼若動物では見られない¹³⁾。また、図7はブラジキニンによる血漿の漏出をみたもので、成熟動物では漏出

表4 アトピー病因遺伝子

サイトカイン関連（IL-4、13など）
化学伝達物質関連（ITなど）
抗原関連（TRCなど）
抗体受容体関連（FC ϵ R1 β など）
シグナル伝達関連（STATなど）
気道過敏性関連（mAChRなど）
ニューロペプチド関連（SP、NKなど）
その他

表5 子どもの喘息、大人の喘息

	子ども	大人
アトピー型	多い	小児に比べて少ない
重症度患者数	重症少ない	重症多い
肺機能回復性	ほぼ完全	不完全
アウトグロウ	多い	少ない
心理要因	少ない	多い

図6 ニューロキニンA (1 nmol/kg) 投与後の幼若動物群 ($\blacktriangle$) および成熟動物群 (Δ) における肺抵抗の時間経過 (a; 左図) とサブスタンスP (1 nmol/kg) 投与後の幼若動物群 ($\bullet$) および成熟動物群 ($\bigcirc$) における肺抵抗の時間経過 (b; 右図) (文献¹¹⁾ より引用)

* は同月齢の対照液 (生食) 投与群に比べて $p < 0.05$ のレベルで有意に差があることを示す。幼若動物群では有意の肺抵抗の増加は認められなかった。

図7 ブラジキニン投与後の成熟動物群 ($\bigcirc$) および幼若動物群 ($\bullet$) における血管透過性。 (文献¹²⁾ より引用)

横軸にブラジキニンの濃度を示す。□, ■は順に成熟動物および幼若動物における対照液 (生食) 投与の結果を示す。★および★★は同月齢の対照液 (生食) 投与群に比べて $p < 0.05$, $p < 0.01$ のレベルで有意に差があることを示す。+および++は同濃度のブラジキニンに対する幼若, 成熟動物群の反応性が $p < 0.05$, $p < 0.01$ のレベルで有意に差があることを示す。Trachea; 気管, M-bronchi; 主気管支, Proximal and Distal IPA (intrapulmonary airways); 近位および遠位肺内気道。

が著明であるのに対して幼若動物では非常に少量であった¹⁴⁾。これを各化学伝達物質別にみると表6のごとくである¹⁵⁾。化学伝達物質の種類で反応が両者で異なることが観察される。

リモデリング

リモデリングについても幼若動物と成熟した動物での差異を検討した。ハートレイ系の幼若、成熟、老齢のモルモットをオボアルブミンで感作し、抗原曝露を繰り返して9週目に屠殺してその各々の形態を検討した。その結果、幼若ならびに成熟動物では上皮の肥厚が見られ、老齢の動物では上皮・基底膜の肥厚はそれほどではなく、逆に平滑筋の肥厚が明らかであった。まず、上皮・基底膜層を各々測定してみると径0.4–0.7mmの気道では幼若ならびに成熟動物では有意に肥厚が見られ、一方老齢の動物では変化は無かった。平滑筋層では、逆に径0.4–0.7mmの気道では幼若ならびに成熟動物では有意な肥厚が見られず、一方老齢の動物ではその肥厚は著名であった。そこで、上皮のリニューアルをブロモデオキシウリジン (BrdU)を用いて検討した。その結果、幼若動物で上皮のリニューアルがもっとも強くみとめられ、一方老齢動物ではほとんど認められなかった。すなわち、上皮のような回転の多い組織での変化は回復が可能であるのに対し、平滑筋ではリニューアルがなく一度器質的变化がおきるとそのまま残存してしまうことが考えられた¹⁶⁾。動物実験であるが、このように感作後の誘発喘息発作に対する器質的变化は年齢により異なることが示唆された。

今後の課題

小児気管支喘息を早期に治癒せしめるためにアレルギー病学、免疫学、分子生物学、生理学、薬理学などの武器を用いて、こどもの喘息学, pediatric asthmologyをさらに強化してゆかねばならない。それによって、きたるべき世紀に小児気管支喘息が減少し、さらに治癒率がさらに向上することが期待される。

なお、本研究の一部は平成12年度厚生科学研究：感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業「アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究」ならびに公害健康被害補償予防協会：大気汚染による健康影響に関する総合的研究「気管支喘息等の保健指導等に関する調査研究」による補助金により達成された。

表6 炎症性メディエーターによる気道反応の幼若動物 (Im: Immature animals) と成熟動物 (Ad: Adult animals) の差

メディエーター	肺抵抗の増加	血管透過性
サブスタンスP	Ad≫Im	Ad≫Im
ニューロキニンA	Ad≫Im	Ad≫Im
ブラジキニン	Ad≫Im	Ad≫Im
ヒスタミン	Ad≫Im	Ad<Im
ロイコトリエンD ₄	Ad≒Im	Ad≫Im
U-46619	Ad≒Im	Ad≫Im

最後にご指導いただいた松村、黒梅、館野先生を始めとする師ならびに諸先輩、一緒にasthmologyをやってきた同僚、また多くの研究室の助手、特に実験面では遠藤知子さんに、原稿作成については井川礼子さんに大変助けられた。ここに記して感謝したい。

最後に私の学生時代の恩師の一人であり、またアレルギー学について種々お教をいただいた小林節雄名誉教授に座長の労をおとりいただいたことについて心から御礼申し上げます。

文 献

- 1) Matsumura T., Tateno K., Yugami S. and Kuroume T.: Six cases of buckwheat asthma induced by buckwheat flour attached to buckwheat chaff in pillows. J asthma Res. 1:219-227, 1964.
- 2) Morikawa A., Kato M., Tokuyama K., Kuroume T., Minoshima M. and Iwata S.: Anaphylaxis to grand keyhole limpet (abalone-like shellfish) and abalon. Ann Allergy 65:415-417, 1990.
- 3) 前田昇三, 加藤政彦, 森川昭広, 黒梅恭芳: タンナルビンによるアナフィラキシーの3例 アレルギー 42:1271-1276, 1993.
- 4) Mochizuki H., Mitsunashi M., Tokuyama K., Morikawa A. and Kuroume T.: A new method of estimating bronchial hyper-responsiveness in younger children. Ann Allergy 55:162-166, 1985.
- 5) Mochizuki H., Shigeta M., Kato M., Shimizu T., Tokuyama K. and Morikawa A.: Age related changes of bronchial hyperresponsiveness to methacholine in asthmatic children Am J Respir Care Med 152:906-910, 1995.

- 6) Mochizuki H., Shigeta M., Arakawa H., Kato, M., Tokuyama K. and Morikawa A.: Bronchial Hyper-responsiveness before and after the diagnosis of Bronchial Asthma in Children. *Pediatrics* 106:1442-1446, 2000.
- 7) Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 77:727-737, 1986.
- 8) Gundel RH, Letts LG, Gleich GJ. Human eosinophil major basic protein induces airway constriction and airway hyperresponsiveness in primates. *J Clin Invest* 84:1470-1473, 1991.
- 9) Kato M, Nakano M, Morikawa A, Shigeta M, Kurume T. Ability of polymorphonuclear leukocytes to generate active oxygen species in children with bronchial asthma : use of chemiluminescence probe with Cypridina luciferin analog and luminol. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 95:17-22, 1991.
- 10) Kato M, Kimura H, Tachibana A, Tokuyama K, Morikawa A, Kita H. Activation of dual signaling pathways by platelet-activating factor (PAF) in human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 99: S136, 1997.
- 11) Baker RL, Gundel RH, Gleich GJ, Checkle JL, Loegering DA, Pease LR, Hamann KJ. Acidic polyamino acids inhibit human eosinophilic granule major basic protein toxicity. *J Clin Invest* 88:798-805, 1991.
- 12) Tamura K., Arakawa H., Kobayashi Y., Suzuki S., Mochizuki H., Kato M., Tokuyama K., and Morikawa A.: The novel dinucleotide repeat polymorphism in the first exon of the STAT 6 gene are associated with atopy (submitted)
- 13) Tokuyama K., Yokoyama T., Morikawa A., Mochizuki H., Kurume T. and Barnes PJ.: Attenuation of tachykinin-induced airflow obstruction and microvascular leakage in immature airways. *Br J Pharmacol* 108:23-29, 1993.
- 14) Yokoyama, T., Tokuyama K., Morikawa A. and Kurume T: Bradykinin is less potent in causing airway microvascular leakage in immature than in adult guinea-pigs. Role of neural endopeptidase. *Eur J Pharmacol.* 233:427-432, 1993.
- 15) Arakawa H., Tokuyama K., Mochizuki H., Morikawa A and Lötval J. Effect of maturation on allergen-induced airflow obstruction and airway plasma exudation in sensitized guinea pigs. *Int Arch Allergy Immunol* 112:196-202, 1997.
- 16) Ohki Y., Tokuyama K., Nishimura H., Arakawa H., Kato M., Mochizuki H. and Morikawa A.: Maturation changes in airway remodeling after chronic exposure to allergen in guinea pigs. *Eur Respir J*:16 (s31) :284s, 2000.