

2020年12月15日放送

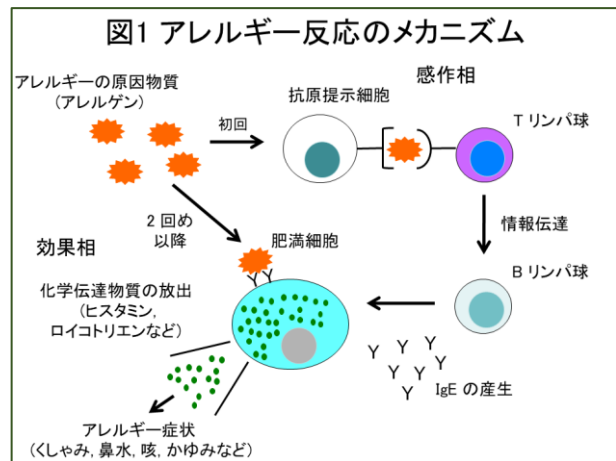
アレルギー素因と感染症の重症化

山口大学大学院 小児科
教授 長谷川 俊史

アレルギーとは

アレルギーとは“免疫反応に基づく生体に対する全身的または局所的な障害”と定義されています。典型的なアレルギー反応は免疫グロブリン E, IgE を介した即時型反応です。アレルゲンが体内に侵入すると抗原提示細胞を介して、T 細胞および B 細胞に情報が伝達され、IgE が産生されます。この IgE が産生された状態を感作といい、アレルギーの準備段階と考えられます。そして再びアレルゲンが体内に侵入することにより、肥満細胞、好塩基球などの細胞表面に発現した高親和性 IgE 受容体に結合した IgE をアレルゲンが架橋することにより、化学伝達物質やサイトカインなどが産生され、アレルギー症状を惹起します。小児で見られるアレルギー疾患として代表的なものは気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎などがあります。気管支喘息やアトピー性皮膚炎などは慢性のアレルギー性炎症ですので、さらに複雑で、多様な病態を示します。

アレルギー素因、アトピー素因ともいいますが、その定義は気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患の家族歴・既往歴があるもの、または IgE 抗体を産生しやすい素



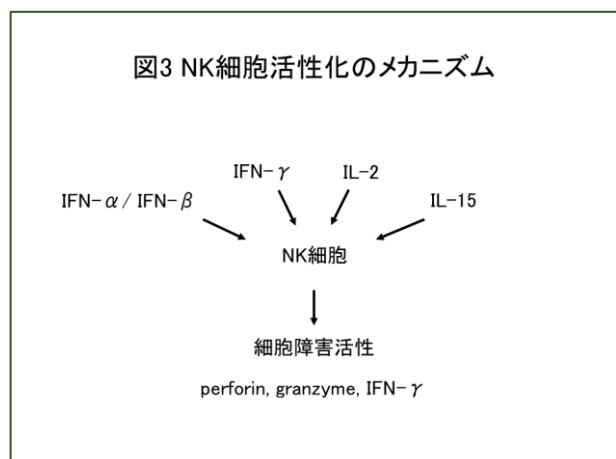
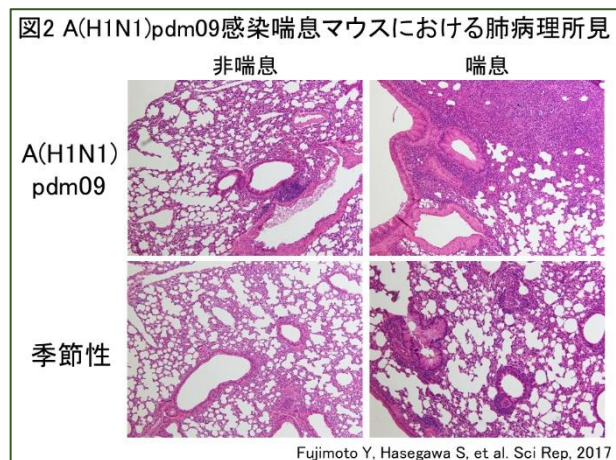
因のことを言います。アレルギー素因を持っている児はアレルギー疾患を発症しやすい体質と考えられます。

小児気管支喘息とウイルス感染

本日は気管支喘息とアトピー性皮膚炎を中心にアレルギー疾患と感染症との関係についてお話しします。まず小児気管支喘息とウイルス感染のお話です。小児気管支喘息はご存知の通り気道の慢性炎症を特徴とし、発作性に起こる気道狭窄によって、咳嗽、呼気性喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患です。小児気管支喘息ではいくつかのウイルスによって、重症化が報告されています。私たちの研究では小児気管支喘息急性増悪で入院した患児 226 名の鼻咽頭粘膜から約 3/4 の患児から何らかのウイルスが検出されました。ライノウイルスがもっとも多く検出され、ついでパラインフルエンザウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルスが検出されました。ライノウイルスはいくつかの遺伝子変異と小児気管支喘息の発症および急性増悪の重症化との関連が報告されています。

2009 年に流行したインフルエンザ、A(H1N1)pdm09 感染では気管支喘息患児において急性増悪、肺炎、無気肺などの重症呼吸器合併症が多く見られました。当科に入院した A(H1N1)pdm09 感染患児 33 名のうち、22 名に喘息急性増悪が見られ、約半数に無気肺、肺炎などの胸部 X 線写真の異常を認めました。これらはその前年に流行した季節性インフルエンザ H1N1 感染に比して、有意に高値でした。以上のことから A(H1N1)pdm09 感染において小児気管支喘息は重症呼吸器合併症の危険因子であると考えられました。そしてこれらの合併症は必ずしも普段発作が頻発し、吸入ステロイドなどの長期管理薬を使用している重症の喘息患児に見られたわけではなく、急性増悪が 1 年以上見られていなかった、あるいは喘息予備軍とか“気管が弱い”などと言われてはいましたが、喘息と診断されていなかった間欠型や軽症の喘息患児が急に呼吸困難を訴え、入院した症例が多かったのも特徴でした。喘息の重症度と呼吸器合併症の重症度は必ずしも一致しませんでした。

私たちは A(H1N1)pdm09 感染喘息患児における重症呼吸器合併症の病態解明のため動物モデルを用いて基礎研究を行っています。喘息モデルマウスに A(H1N1)pdm09 を鼻から感染させると喘息ではないマウスに比して、気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞浸潤が強



く、interleukin-6やtumor necrosis factor- α などの炎症性サイトカインの濃度が高値で、抗ウイルス作用を有するinterferon- γ 濃度が低値でした。さらに気管支肺胞洗浄液中のウイルス量も多く、肺病理組織検査でもA(H1N1)pdm09感染喘息モデルマウスでは強い炎症細胞浸潤および組織傷害が見られましたが、非喘息マウスや季節性インフルエンザ感染では見られませんでした。以上のことからインフルエンザウイルスの中でもA(H1N1)pdm09というウイルス側の要因と気管支喘息という宿主側の要因が揃った時に重症呼吸器合併症が引き起こされる可能性が示唆されました。

表1 A(H1N1)pdm09感染患者の臨床的特徴

	A(H1N1)pdm09	2008-9季節性 インフルエンザ	p value
患者数	33	17	
性別(男:女)	24:9	10:7	0.354
年齢(歳)	5.2 ± 4.0	3.3 ± 3.6	0.122
喘息発作	22 (66.7%)	2 (11.8%)	< 0.001
胸部X線写真の異常	16 (48.5%)	1 (5.6%)	0.002
クレープ	0 (0%)	2 (11.8%)	0.048
熱性痙攣	7 (21.2%)	7 (41.2%)	0.155
異常行動	2 (6.1%)	0 (0%)	0.293
脱水	2 (6.1%)	1 (5.9%)	0.502

Hasegawa S, et al. Pediatr Allergy Immunol, 2011

気管支喘息とエンテロウイルス D68 感染症

次に気管支喘息とエンテロウイルス D68 感染症についてお話しします。エンテロウイルス D68 は以前から呼吸器感染症の原因ウイルスとして報告されており、近年では急性弛緩性麻痺との関連が報告されています。2015年に日本全国各地で流行があり、日本小児アレルギー学会で全国調査が行われ、2015年9月に喘息急性増悪入院患者数、呼吸管理を要する患者数およびエンテロウイルス D68 の検出件数が増加したため、エンテロウイルス D68 感染は気管支喘息患児において重症の急性増悪を誘発することが明らかになりました。2010年、2013年にも各地で同様に流行が報告され、2010年7月から9月には私たちの病院でもエンテロウイルス D68 感染による喘息急性増悪の入院患者数の増加がありました。喘息急性増悪入院患者35名のうち26名の鼻咽頭ぬぐい液からエンテロウイルス D68 が検出されました。この間重症の急性増悪の入院患者数も増加し、全国調査と類似した結果でした。エンテロウイルス D68 も A(H1N1)pdm09 と同じように気管支喘息が重症化の危険因子であると考えられます。

ちなみに現在国内外で流行しております新型コロナウイルスと気管支喘息の関係に関する報告もいくつか出ておりますが、現時点までは小児気管支喘息が新型コロナウイルスの重症化の危険因子であるという報告は見られていません。

表2 EV-D68陽性喘息患者26名の臨床的特徴

- ・ 性別: 男,19名, 女7名
- ・ 年齢: 中央値 54か月 (8-131か月)
- ・ 発作強度
小発作: 1名, 中発作: 13名, 大発作: 12名
- ・ 重症度
喘息未診断: 9名, 間欠型: 15名, 軽症持続型: 1名,
中等症持続型: 0名, 重症持続型: 1名
- ・ 長期管理: 2名 (7.7%)
- ・ 体温: 中央値 37.5 °C (36.3-39.0 °C)
- ・ 末梢白血球数: 中央値 14,030 /mm³ (6,250-26,160 /mm³)
- ・ CRP: 中央値 0.93 mg/dl (0.02-10.13 mg/dl)
- ・ 胸部X写真の異常: 4名 (15.4%)

Hasegawa S, et al. Allergy, 2011

アトピー性皮膚炎と感染症

最後にアトピー性皮膚炎と感染症のお話です。日常診療においてアトピー性皮膚炎患児においてカポジ水痘様発疹症と言われる単純ヘルペス感染症の全身播種や、伝染性膿痂疹、伝染性軟属

腫、水痘などの重症化が見られます。私は米国留学中にアトピー性皮膚炎における種痘ウイルス感染の重症化に関しての基礎研究をさせていただきました。種痘ウイルスは 1976 年までわが国でも天然痘に対するワクチンとして用いられていました。しかしアトピー性皮膚炎患者に種痘ウイルスが感染すると、単純ヘルペス同様全身播種を起こすことがあり、時に致命的になります。私たちはアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて皮膚炎を起こした皮膚に種痘ウイルスを感染させると健常マウスでは見られないびらん性の皮膚病変を認めました。これを種痘ウイルスの全身播種のモデルマウスとして解析を進めました。アトピー性皮膚炎マウスではウイルス感染後初期免疫応答であるナチュラルキラー細胞活性が健常マウスに比して、有意に低値で、またアトピー性皮膚炎マウスに活性化したナチュラルキラー細胞を感染前に移植すると皮膚病変の形成が抑制されました。以上のことからアトピー性皮膚炎患者ではナチュラルキラー細胞活性の低下が種痘ウイルス感染の重症化に関与していると考えました。ナチュラルキラー細胞はパーフォリンで標的細胞に穴を開け、グランザイム B などの酵素で細胞死を誘導します。このアトピー性皮膚炎マウスでは健常マウスに比して、ウイルス感染後のインターフェロン γ 、パーフォリンやグランザイム B を持ったナチュラルキラー細胞数が有意に低値でした。以上のことからアトピー性皮膚炎患者ではナチュラルキラー細胞活性などの初期免疫応答が低下していることにより、種痘ウイルス感染が重症化する可能性が示唆されました。アトピー性皮膚炎患者では皮膚バリア機能の低下や抗菌ペプチドの低下も報告されていますので、アレルギー素因のもと複数の要因が関与することにより、さまざまなウイルスあるいは細菌感染症が重症化しうると考えられます。

本日は気管支喘息とアトピー性皮膚炎の患児における感染症の重症化について私たちが行ってきた研究成果の一部を紹介し、その病態について解説いたしました。アレルギー疾患をきちんと管理することにより、感染症の重症化は防げる可能性はあります。さらに近年ではアレルギー素因を持つ子どもたちに対し、いかにアレルギー疾患の発症を予防するかという研究も行われていますので、今後の研究の発展に期待したいと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>