

会頭講演

社会が子どもにもっとできること

—疾病予防の面から—

森 川 昭 廣 (群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学)

I. はじめに

1989年に制定された子どもの権利条約は1994年に日本も批准した。子どもの守られるべき権利として大きく、1. 生きる権利, 2. 育つ権利, 3. 守られる権利, そして, 4. 参加する権利がある。1. については予防できる病気などで命を奪われないことが例として挙げられている。われわれにとっては目の前の病んでいる患者の治療にあたることはもちろん重要であるが同時に疾病予防と健全な成長・発達を保証を考え実行してゆくことが重要である。すでに1964年、WHOは“Medicine is the art and science of the prevention and treatment of disease”と発表している。“医療とは予防と治療の学問であり、科学である”と訳すのであろう。私たち、小児保健に係わる者はこの考えを念頭において活動していると言っても過言ではない。多くの病児たちが自分の力で治療できるように医療と医学が環境を整えてやるという考えは重要である。安静をとることも、病状にあった栄養を補給することも、室温や室内湿度などの物理的環境を整えてやることも立派な治療である。そして、薬剤については服薬できる剤型を選択してやることもまた治療の一環である。いかに子どもの治療力を最大限発揮させるかが最初の治療なのである。

一方、乳幼児健診で早期に異常を見つけたり(予防につながる)、正常な成長・発達への介助を行うことも欠かせない。乳幼児健診の意味はここにある。さらに子どもにはcritical pointというものがある。たとえば、昔の言葉である

が、“お稽古事は6歳の6月に始めなさい”という言葉はあまり年齢がいったから稽古事を始めてもうまくなりませんよといっているのである。すなわちチャンスを逃してはいけないということである。疾患も早期発見・早期治療が重要である。先天性甲状腺機能低下症という病気がある。新生児期に検査を行って、機能低下がわかったら可能な限り早期に甲状腺ホルモンを与える。時期が遅ければ中枢神経症状は回復しない。米国では妊娠中の母体の甲状腺機能を調べている。軽度でも母親の甲状腺機能低下が見つかれば胎児の治療が手遅れにならぬよう母体の治療に入る。

アレルギー性疾患も早期に発症危険因子をみつけ、危険因子を持つ児または母体に積極的に働きかけその発症を予防することは重要である。それにはまず発症因子を検索しどの程度関与するのかを検索せねばならない。本稿ではわれわれのprospectiveに300人以上の児を出生時からfollowしアレルギー疾患発症についての6年間のデータを得たので報告するとともに、さらにそれを如何に予防できるのかについて検討した結果を述べたい。

II. 気管支喘息の症状

アレルギー性疾患、特に気管支喘息については全世界で3億人の人が苦しんでおり、その医療費は日本だけでも3億8,000万ドルが費やされ、全世界の子どもたちは700万日の臥床と1,000万日の学校欠席を強いられている。また、喘息死も減少傾向とはいえ本邦では年間3,000人以上の方が亡くなっている(表1)。さらに、

表1 喘息の医療費と直接・間接的損失

<ul style="list-style-type: none"> ・全世界で3億人の人が喘息で苦しんでいる ・喘息関連医療費は、カナダ：4億3,350万ドル、米国：64億ドル、日本：約3億8千万ドル ・その医療費のほとんどが救急と入院に費やされる ・小児の喘息では、700万日の臥床、1,000万日の学校欠席、それによる知的損失は？ ・成人喘息での欠勤、それによる経済的・文化的損失は？ ・そして、なによりも喘息死が年間2,700人以上
--

成人喘息はその20%が小児期に喘息を有しており、小児期の喘息が必ずしも完全治癒に至っているわけではないことをうかがわせる。Phelanらの報告でも7歳時に喘息だった者は42歳の時に半数が頻回の発作をおこしており、全く喘息のない生活を送っているのは30%程度である¹⁾。これらの問題を解決するためには気管支喘息の予知とその原因に基づく予防が重要である。

Ⅲ. 気管支喘息の発症に係わる胎内因子・胎外の因子

気管支喘息の予防にはその発症に係わる種々の因子を見出さなければならない。

喘息発症に係わる因子について Liu AH の考えを図1に示した²⁾。アトピー体質となる環境因子としてはアレルギー、感染と微生物、ストレスが、遺伝因子としては免疫、肺の脆弱性が、そして異常な修復があげられている。このような状況下で呼吸器のウイルスまたは細菌の感染や吸入性アレルギー、大気汚染などがアトピー体質をもつ個体に働いて喘息を発症させる。それゆえ、気管支喘息の発症についてはアトピー体質にプラスして自然免疫と獲得免疫の関与が大きな要因になる。われわれは表記のタイトルで厚生労働省の科学研究班で図2の事項について検討し成果を得た³⁾(図2)。さらなる検討を行うためには発症予知因子についての大規模な cohort prospective study の必要性がある。

Ⅳ. 妊婦についての調査事項と臍帯血を用いたアレルギー性疾患発症予知因子の前方視的検討

当教室の荒川、杉山らは群馬県内の1開業産婦人科で約1年の間に出生した健康新生児について出生1年後のアトピー性皮膚炎、気管支喘息、3年後の喘息発症の有無について調査した。また家族歴や妊娠中の母親の感染症、周産

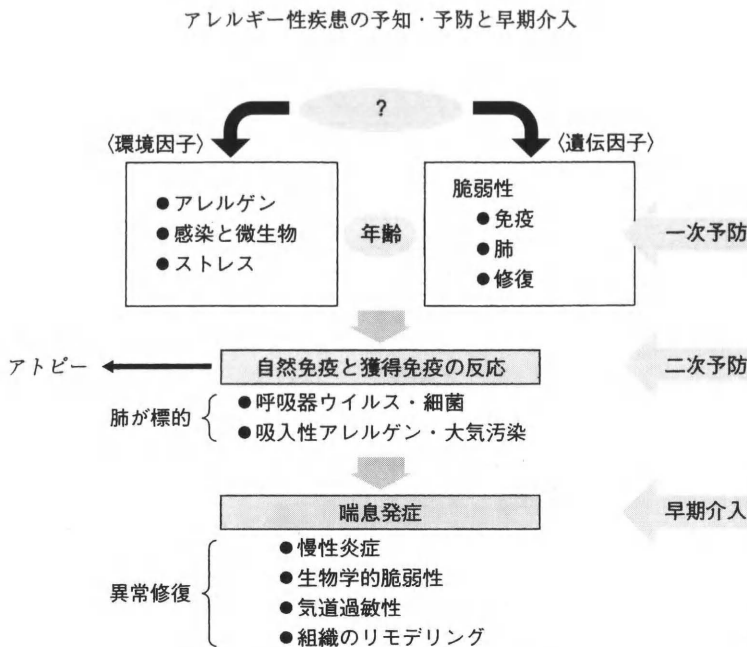
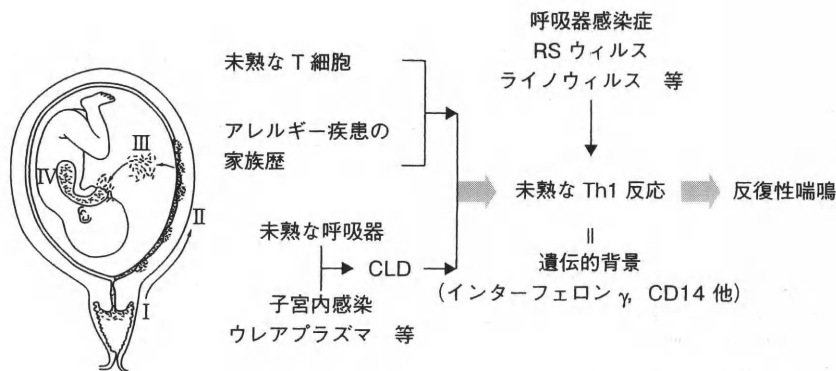


図1 小児気管支喘息の発症と予防



(厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)
(平成12年—17年) 文献3) 引用

図2 喘息の発症に係わる胎内・胎外因子の同定

表2 分娩歴, 成育歴と反復性喘鳴発症との関連

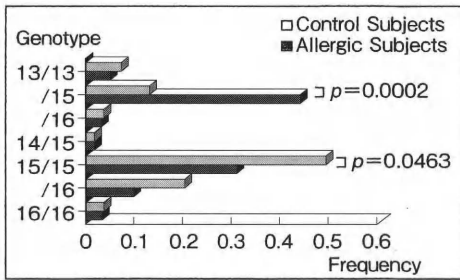
	喘息児		p	オッズ比 (CI)
	+	-		
	n=35	n=178		
母親の年齢	27.5±4.7	28.3±4.1	0.3203	1.046(0.957-1.144)
帝王切開	9	20	0.027	2.735(1.124-6.655)
男女比 (男/女)	21/14	81/97	0.1197	1.798(0.859-3.757)
在胎週数	39.5±1.2	40.0±1.0	0.0232	1.466(1.054-2.041)
出生体重	2,976±348	3,143±324	0.0078	1.002(1.000-1.003)
母乳栄養	22	94	0.277	0.661(0.314-1.395)
アトピー性皮膚炎	5	22	0.754	0.846(0.297-2.410)
乳児湿疹	6	20	0.333	1.634(0.605-4.419)

期の異常の有無を調査し、臍帯血については17種類のサイトカインの測定を行った。その結果、生後1年では、反復性喘鳴は16.4%に、アトピー性皮膚炎は12.7%に認められた。反復性喘鳴については母親の湿疹と有意な相関 ($p < 0.001$, Odds score 5.93) が認められた。また、帝王切開により出生した者、在胎期間が短いまたは生下時体重の小さい者に反復性喘鳴が多かった(表2)。しかし、妊娠中の母体感染との関連は少なかった。また、アトピー性皮膚炎発症児においてはMIP-1 β の低値との関連が見られたが、反復性喘鳴では有意差は認められなかった⁴⁾。3年目の追跡調査では、喘息が18.1%に見られ、1年目と同様喘息発症数は出生時体重が少なく、母親の妊娠中のウイルス感染があると多くなった。アトピー性皮膚炎合併例、肺炎や気管支炎に罹患した者に喘息発症が

多かった。臍帯血中サイトカインについては女児でGM-CSFが高値であることが喘息発症頻度を低くする因子として認められた。生下時のT細胞のimmaturityについて今後さらなる検討が必要である⁵⁾。

V. 遺伝因子

疫学的研究からアレルギー疾患発症が遺伝子により規定されていること、喘息については両親が喘息であると子どもの発症リスクは3.5倍に上昇することなどが観察されている。遺伝形式は多因子遺伝とされ、遺伝子とその発現についてはFC ϵ R1 β 鎖遺伝子、IL-4プロモーター領域、IL-4R α 鎖遺伝子、IL-3遺伝子、LTC $_4$ 合成酵素遺伝子、アドレナリンR遺伝子、IL-18Rの β 鎖遺伝子などが責任遺伝子の候補として挙げられている。



Comparison of frequency distribution of genotypes containing the GT repeat polymorphism at the STAT6 gene locus between subjects with allergic disease and control subjects.

Tamura K et al. Clin Exp Allergy 2001

図3

われわれも遺伝子多型についてIL-4, 13の細胞内シグナル蛋白であるSTAT6についてエクソン1に存在するGT repeatについてその多型を検討した。その結果, 13と15repeatヘテロ接合子と15repeatのホモ接合子についてはアレルギー患者とコントロール群に差が認められた(図3)。しかし, その結果と血清総IgE値との間に統計学的有意差が認められず, IL-4, 13を中心とするIgEの関与する病態との関連は認められなかった⁶⁾。今後さらに細胞の各種受容体やサイトカイン・ケモカインのみならず前述のように細胞内シグナル伝達の蛋白も検討する必要があるだろう。

VI. 一次予防

一次予防とは胎内におけるアレルゲンの侵入や母児の感染, ストレスを制御すると同時に免疫機構, 肺等についてアレルギー発症に関与する事項について関与していくことである。しかしながらそのアプローチは必ずしも容易ではなく, われわれの胎内因子の検討でもさらなる研究が必要とされた³⁾。

VII. 二次予防におけるRSVとワクチン

喘息発症因子は表3に示したことが挙げられる。二次予防についてはrespiratory syncytial virus (RSV) 感染症予防と受動喫煙を避けることが重要である。RSVによる重症の下気道疾患に罹患した児はRSVに対するIL-4産生T

細胞が非罹患患者より多かったことが報告され⁷⁾, それによる感作の亢進が喘息発症に関与することが明らかになってきた。患者についての観察でも細気管支炎患者ではその後IgE抗体を有するようになる率が高いといわれている⁸⁾。RSVについてSigurs Nらは喘息の家族歴とRSVの関係について重要な報告を行った。すなわち, 家族歴があってもRSV感染症がなければ喘息の発症率が低く, さらに家族歴がなくてもRSV感染症に罹患すると双方がない場合よりも統計学的に有意な喘息発症率が高いことを報告した。RSV感染症に罹患した児は3,7歳時でのアレルゲンの感作率が高いことが報告された⁹⁾。

当教室の望月らは, *in vitro*でRSVの上皮への関与についてグルタチオンレドックスの上皮内レドックスで検討した。その結果, RSV感染後還元型と酸化型グルタチオンの比が変化し, 感染後6~12時間は酸化状態になり, 24時間では還元型に移行し, その後ゆっくりと平常の状態にもどることが判明した。さらに, 感染後48~72時間で気道上皮細胞(A549 cell)からのIL-8の産生が亢進し, さらにその産生はRSVに対するモノクロナル抗体や還元剤であるOEtの前処置で有意に抑制されることがわかってきた。それではRSVワクチンによる細気管支炎の予防を行なえば喘息の発症を減少させうるだろうか? RSVワクチンについてはRSV細気管支炎予防の目的で1960年代にホルマリンによる不活性化ワクチン投与が試みられたが必ずしも良い結果が得られなかった。最近弱毒ワクチンや精製subunitワクチンが試みられており, 希望はもてるがその有用性や安全性はまだ十分ではない¹⁰⁾。また, 抗RSVのモノクロナル抗体による受動免疫もハイリスク児

表3 出生前期・新生児期・乳児期

- ・母体のアトピー性疾患
- ・妊娠母体の炎症性疾患(?)
- ・妊娠母体の喫煙
- ・低出生体重児
- ・慢性肺疾患(ウレアプラズマ感染症?)
- ・栄養方法
- ・呼吸器感染症(RSV, HMV)
- ・受動喫煙
- ・食物とHDMの感作(AD)

(慢性肺疾患や先天性心疾患)では試みられているが非常に高価である。今後より安全安価かつ有効なワクチン開発が望まれる。

VIII. 二次予防の総合的取り組みと薬物による予防

Becker Aらはカナダにおいて大規模な喘息発症予防の研究を行った¹¹⁾。彼等は無作為に出生前から1歳まで屋内塵を減少させること、ペットを飼わないこと、タバコを避けること、離乳期の固形物の摂取を遅らせること、母乳栄養を奨めるなど環境面での種々の取り組みを行いその効果を報告した。この多面的介入を行ったグループと特に何もしなかったグループについて2年後の喘息発症について検討した。その結果、1年目ではいずれも有意差がなかったが、2年目では介入グループについて喘息や反復性喘鳴が有意に減少した。さらにその後、7歳時での結果を報告した¹²⁾。2年目の結果が、非介入グループでは喘息が23%にみられたのに対して介入グループでは16.3%であった(図4)。アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎、さらに

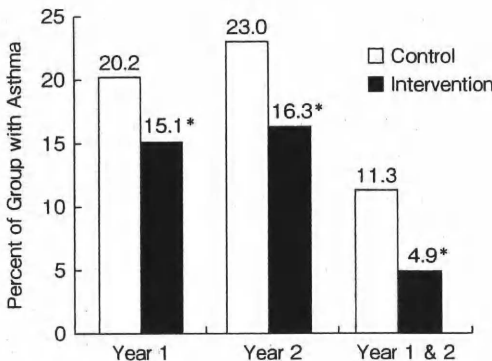
は気道過敏性については両者に差がなかったが、この多面的介入はハイリスク群において7歳時でも喘息の有症率を減少させることが判明した。しかし、1つ以上のアレルゲンに対する感作や気道過敏性には差がなかった。これらの事実は感作が喘息発症を促進する因子であったとしてもさらにその他の因子との複合により発症因子を形成することを示唆すると考えられた。

Kurukulaaratchyらはbirth cohort研究で早期に喘鳴のある児で喘鳴が持続するのは遺伝的影響の他に呼吸器感染症と受動喫煙が重要であると述べている¹³⁾。特に受動喫煙については小児の喘息の悪化因子のみならず発達障害の原因となることが明らかにされており、さらには医療経済的にも多くの問題を有していると考えられる。

IX. 三次予防(早期介入)

三次予防(治療早期介入)することは、発症してしまった気管支喘息による患者ならびに家族への負担を減少させることのみならず喘息死の予防、肺機能悪化を阻止、さらには小児では正常な肺の発達や気道の異常な修復を防ぐためにも必要である。それにはまず早期診断の必要がある。小児においては3歳までに60%の小児喘息患者が発症する。しかし、この時期は呼吸困難の訴えがむずかしく、また喘鳴性疾患が多く乳児喘息の診断は容易ではない。そのため、治療的早期介入が遅れることが考えられ、小児気管支喘息治療管理ガイドラインでは表4に示した診断基準を作成している¹⁴⁾。しかし、この

The Canadian asthma primary prevention study:
Outcomes at 2 years of age



+p=0.063; *p<0.05

There is a trend toward a decrease in asthma at year 1 in the intervention group (blue bars) versus the control group (yellow bars). At year 2, there is a significant decrease in asthma in the intervention group. The major difference between groups is those children with persistent asthma (year 1 and 2), with significantly fewer in the intervention group than in the control group.

Allan Becker, MD,
(J Allergy Clin Immunol 2004; 113:650-6.)

図4

表4 乳児喘息の診断

- > 広義
 - ✓ 気道感染の有無にかかわらず、明らかな呼吸性喘鳴を3エピソード以上繰り返す
 - ◇ エピソードとエピソードの間は、無症状期間が1週以上
 - ◇ 呼吸性喘鳴の判定は医師の診断にもとづきことが望ましい (保護者も可)
- > 狭義 (アトピー型喘息)
 - ✓ 喘息のリスクファクターを有する
 - ◇ 喘息の家族歴 (両親の少なくともいずれか)
 - ◇ アトピー性皮膚炎合併
 - ◇ アトピー素因、気道炎症の証明

中に Martinez らが言う 3 つの喘鳴を呈するグループの患者がおり、これらの児についてのさらなる鑑別診断方法の検討が望まれる。

早期介入には増悪因子の除去と薬学的介入がある。前者についてはアレルゲン除去のみならずウイルス感染予防（予防接種，うがい，手洗いの励行），受動喫煙を避けること，運動前の発作予防策などが挙げられる。

一方，薬学的早期治療介入では種々の研究が行われている。Pauwels らは発症後 2 年以内の患者 7,241 人についてブデソニドを投与し肺機能への影響や重症な喘息のエピソードなどを検討した。その結果，プラセボ投与群に比して肺機能の低下を阻止できた¹⁵⁾。小児については START trial として 11 歳以下の児で発症して 2 年以内の児について 3 年間のブデソニドの早期治療の効果を検討した。その結果，最初の重症な喘息のイベントを減らした。さらに通常の喘息治療の群より肺機能を改善させた。しかし，一方で長期予後（out grow）の改善等については ICS 中止後の結果をみると必ずしも予後を改善させているとは言えない。今後のさらなる検討が必要であろうとしている。

X. おわりに

気管支喘息の治療が気道の慢性炎症性疾患であることが判明し，その診断，治療も確立し，さらには日常管理も容易になり喘息死は減少傾向にある。しかしながらその予知予防にはまだまだ多くの問題が残されている。また，早期治療介入がその予後をよくするか否かについてもまだ結論が得られていない。今後のさらなる研究によりその発症が予防できる方法が求められている。

文 献

- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (2): 189-194.
- Liu AH. Allergy and asthma prevention: the cup half full. *Allergy Asthma proc.* 2001; 22 (6): 333-336.
- 森川昭廣. 厚生労働科学研究: 免疫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. 平成17年度総括・分担研究報告書.
- Sugiyama M, Arakawa H, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Early-Life Risk Factors For Occurrence Of Atopic Dermatitis During The First Year. *Pediatrics* 2007; 119: 716-723.
- Tamura K, Arakawa H, Suzuki M, Kobayashi Y, Mochizuki H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Novel dinucleotide repeat polymorphism in the first exon of the STAT-6 gene is associated with allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31 (10): 1509-1514.
- Tamura K, Suzuki M, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Linkage and association studies of STAT6 gene polymorphisms and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003; 131 (1): 33-38.
- Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJ. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J.* 2002; 20 (2): 376-382.
- Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J.* 2002; 20 (5): 1277-1283.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (5): 1501-1507.
- Chavez-Bueno S, Mejias A, Welliver RC. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: current and future strategies for treatment and prophylaxis. *Treat Respir Med.* 2006; 5 (6): 483-494.
- Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 (4): 650-656.
- Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, Dybuncio

- A, Becker A. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study : outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 ; 116 (1) : 49-55.
- 13) Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze : what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 ; 97 (1) : 84-91.
- 14) 森川昭廣, 西間三馨 監修:小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005. 協和企画. 東京. 2005.
- 15) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM : START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma : a randomised, double-blind trial.*Lancet.* 2003 ; 361 (9363) : 1071-1076.