

乳児喘息発症にかかわるアレルギー諸要因について

高松平和病院小児科
太田展生

Key word：乳児喘息，喘鳴性気管支炎，予後，発症要因，発症予防

要 旨

喘鳴性気管支炎，アトピー性皮膚炎のみの患児との比較をすることにより乳児喘息の発症にかかわるアレルギー要因を検討した。

対象は乳児期より2年以上観察し得た乳児喘息児（BA群）56例，喘鳴性気管支炎児（WB群）53例，アトピー性皮膚炎のみの患児（AD群）50例である。結果は，1．BA群の改善率は85.7%，無症率は10.7%であった。2．BA群がWB群およびAD群に対し血清IgE抗体，Df特異IgE抗体陽性率および米特異IgE抗体陽性率が高く，AD群に対し小麦特異IgE抗体陽性率が高かった。3．末梢血好酸球数は3群間に差を認めなかった。4．WB群より2歳以後喘息に移行した例（喘息移行群）は18.9%であった。5．喘息移行群は不変群，発作消失群に対しIgE抗体と2歳以後の食物抗原特異IgE抗体陽性率は高値であった。以上，乳児喘息の発症にかかわる要因は乳児期からのIgE抗体高値，0歳からのDf特異IgE抗体陽性，米，小麦特異IgE抗体陽性であった。

はじめに

乳児喘息は，小児気管支喘息発症の半数前後を占めており，乳児喘息の発作寛解率は，他の年齢発症に比べて低いことが報告されている¹⁾²⁾。また乳児喘息児は，アトピー性素因を強く有することが報告されており³⁾，アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患児の中から発症する場合も多い⁴⁾。一方，2歳以下で乳児喘息と診断されず，喘鳴性気管支炎と診断されている患者が多数存在し，一定数は，2歳以後，気管支喘息に移行する。このような状況下で，アトピー素因が強い集団の中での乳児喘息発症の要因と喘鳴性気管支炎から気管支喘息へ進展させる要因が明確になれば，乳幼児期における喘息の発症予防が一定可能になる。そこで今回，私達は乳児喘息の予後や喘鳴性気管支炎の，気管支喘息への移行率を調査するとともに，アトピー素因を強く有する集団からの乳児喘息発症や喘鳴性気管支炎から

喘息への進展にかかわる若干のアレルギー的要因を検討した。

対 象

当科，アレルギー外来を受診し，乳児期より2年以上観察し得た，2歳以下発症の乳児喘息児（BA群）56例，喘鳴性気管支炎児（WB群）53例，アトピー性皮

表1 対 象

	例数	初診時年齢	初発年齢	観察期間
気管支喘息児 (BA群)	56	5.05±0.35M	10.96±0.90M	54.57±2.40M
喘鳴性気管支炎児 (WB群)	53	3.74±0.30M	12.25±0.83M	52.81±2.60M
アトピー性皮膚炎のみの児 (AD群)	50	4.89±0.32M	—	45.85±2.17M

表2 アトピー性皮膚炎（AD）の併発頻度

AD重症度	重 症	中等症 軽 症	ADなし
BA群 N：56	33	19	4
WB群 N：53	31	22	0
AD群 N：50	32	18	0

Abbreviations：AD：Atopic dermatitis, BA：Bronchial asthma, Df：Dermatophagoides farinae, HD：House dust, RAST：Radioallergosorbent Test, RIST：Radioimmunosorbent Test, WB：Wheezy bronchitis

膚炎のみの患児 (AD 群) 50 例であり、乳児喘息児の日本小児アレルギー学会による重症度判定基準では、重症 24 例、中等症 27 例、軽症 5 例であった (表 1)。BA 群、WB 群とも、全例 2 親等以内の親族に、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎のうちの最低一つ以上を有しており、アトピー性皮膚炎の併発は、BA 群 52 例、WB 群 53 例であった。また AD の重症度は、BA 群、WB 群、AD 群に差を認めなかった (表 2)。初診時年齢は、BA 群 3 カ月より、11 カ月で平均 5.05 カ月、WB 群 3 カ月より 8 カ月で平均 3.74 カ月、AD 群 3 カ月より 10 カ月で平均 4.89 カ月であり、喘鳴の初発年齢は、BA 群 3 カ月より 23 カ月で平均 10.96 カ月、WB 群 3 カ月より 23 カ月で平均 12.25 カ月であった。また観察期間は、BA 群 27 カ月から 95 カ月で平均 54.57 カ月、WB 群 24 カ月から 92 カ月で平均 52.81 カ月、AD 群 24 カ月から 83 カ月で平均 45.85 カ月であった (表 1)。初診時年齢、初発年齢、観察期間とも三群間に有意差を認めなかった。また、診断は赤坂らによる Asthma Prospective Score³⁾での乳児喘息の診断基準を満たし、しかも喘鳴出現時に鼻翼呼吸や陥没呼吸の出現等、明確な呼吸困難を伴う発作を 2 回以上反復するものを乳児喘息とし、それ以外の喘鳴を伴う患児は、Asthma Prospective Score での診断基準を満たさないもの、あるいは満たしても明確な呼吸困難を伴わないものは、喘鳴性気管支炎とした。また喘鳴性気管支炎は、Wheezing を 2 回以上反復するものを今回は対象とした。

方 法

- 1) BA 群と WB 群の予後を調査した。
- 2) AD 併発の有無について調査した。
- 3) RIST 法にて、血清 IgE 抗体 (IgE 抗体) を、RAST 法にて、Df、牛乳、卵白、大豆、米、小麦に対する血清特異 IgE 抗体 (特異 IgE 抗体) を 0 歳代、1 歳代、2 歳以後に年 1 回測定した。
- 4) 末梢血好酸球数を年 1 回以上測定した。

以上の結果より、IgE 抗体値、特異 IgE 抗体値および末梢血好酸球数を BA 群、WB 群、および AD 群間で比較検討し、WB 群については、2 歳以後、喘鳴消失した例 (消失群)、喘鳴継続例 (不変群)、気管支喘息を発症した例 (喘息発症群) に分けて、IgE 抗体値および特異 IgE 抗体値を比較検討した。また治療は、食物抗原除去療法、環境整備、テオフィリン RTC、 β 刺激剤の投与の他に 19 例には、DSCG + β 刺激剤の定期吸入療法を実施した。食物抗原除去は、特異 IgE 抗体陽性抗原および AD を指標とした除去負荷試験によって

確定し得た抗原について実施した。なお RAST 値は、Score 2 以上を陽性とし、予後は、重症度が一段階以上の改善を「改善」とした。また、AD の重症度は次のように規定した。即ち、病変が体の半分以上に認めるか、半分以下であっても炎症所見の著しく強いものを「重症」、病変が体の半分以下で 1/3 以上を占めるものか、体の 1/3 以下であっても炎症所見が比較的強いものを「中等症」、上記に至らないもの、あるいは病変が広範であっても軽度のアトピックスのみのものを「軽症」とした。

結 果

1. 乳児喘息の予後

改善率は、85.7%であり、無症状率は 10.7%であった。(表 3)

表 3 乳児喘息の予後

現在 初診時	重症	中等症	軽症	発作 なし	改善率
重 症 N : 24	2	8	12	2	91.7 %
中等症 N : 27	0	3	22	2	88.9 %
軽 症 N : 5	0	0	3	2	40.0 %
全体					85.7 %

2. BA 群、WB 群、AD 群間における血清 IgE 抗体の比較

1) 血清 IgE 抗体値

IgE 抗体値は平均値で、0 歳代では BA 群 467IU/ml、WB 群 91IU/ml、AD 群 104IU/ml、1 歳代ではそれぞれ 589IU/ml、189IU/ml、141IU/ml、2 歳以上ではそれぞれ 1072IU/ml、333IU/ml、487IU/ml であり、BA 群は、乳児期、1 歳代では、WB 群および AD 群に比し、2 歳以上では、WB 群に比し、有意差を認めた (図 1)。

2) 特異 IgE 抗体の陽性頻度

Df 抗原に対する特異 IgE 抗体の陽性頻度は、乳児期には BA 群 30.4%、WB 群 11.3%、AD 群 4.0%、1 歳代はそれぞれ 58.9%、28.3%、30.0% であり、BA 群は AD 群に対し、乳児期においては有意差をもって、1 歳代においては傾向差をもって、ダニ特異 IgE 抗体の陽

BA (乳児喘息) N: 56 † P < 0.1
 WB (喘鳴性気管支炎) N: 53 * P < 0.05
 AD (アトピー性皮膚炎のみ) N: 50 ** P < 0.01

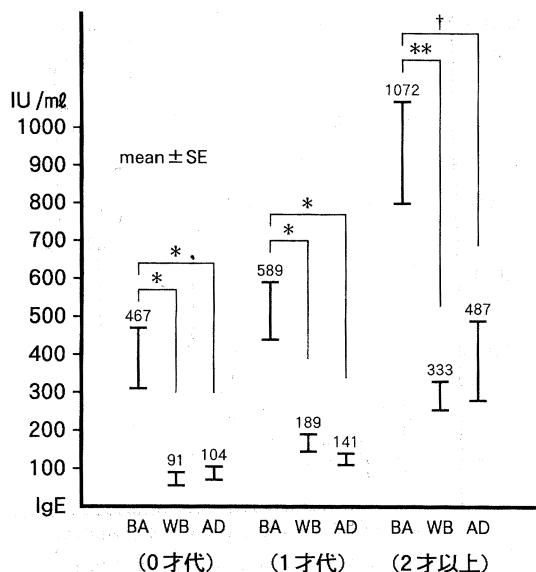


図1 血清IgE抗体値の比較

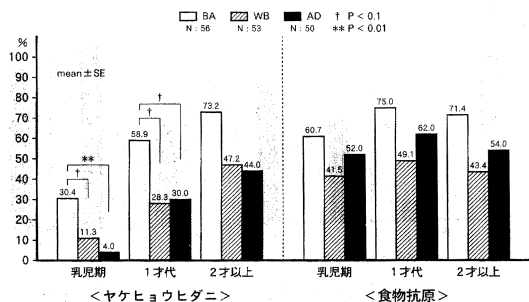


図2 特異IgE抗体陽性頻度

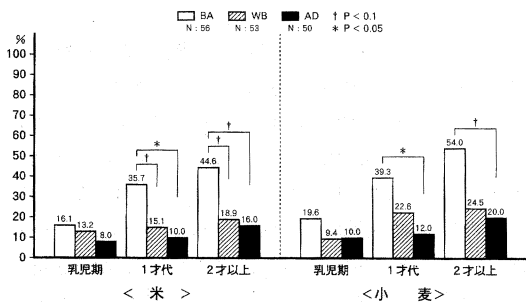


図3 特異IgE抗体陽性頻度

性頻度が高く、WB群に対しては高い傾向を示した。また、米、小麦以外の食物抗原(牛乳、卵白、大豆)の1つ以上に陽性の頻度を調査したが、三群間に有意差を認めなかった。(図2)

次に、米特異IgE抗体は、乳児期は有意差を認めず、1歳代はそれぞれ35.7%、15.1%、10.0%、2歳以上はそれぞれ44.6%、18.9%、16.0%であり、BA群はAD群に比し、1歳代で有意差をもって、米特異IgE抗体の陽性頻度が高かった。また、1歳代でBA群はWB群に対し、2歳以上でBA群は、WB群およびAD群に対し米特異IgE抗体の陽性頻度が高い傾向を示した。小麦特異IgE抗体の陽性頻度は、乳児期は有意差を認めず、1歳代はそれぞれ39.3%、22.6%、12.0%、2歳以上はそれぞれ54.0%、24.5%、20.0%であり、BA群はAD群に対し、1歳代は有意差をもって、2歳以上は傾向差で小麦特異IgE抗体陽性頻度が高かった。(図3)

3) 末梢血好酸球増多の頻度

5%以上の好酸球増多を示す頻度は、三群間に有意差を認めなかった。(図4)

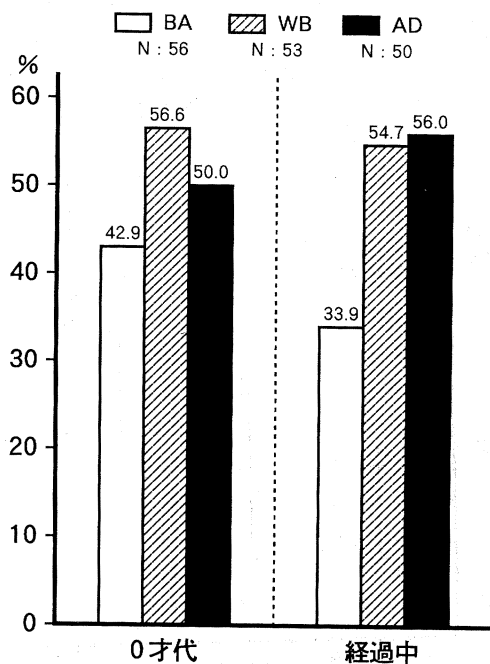


図4 好酸球増多の頻度

3. 乳児喘息の重症度とIgE抗体値

軽症例が少ないので中等症、軽症を併せて検討したが、両群間に有意差を認めなかった。(図5)

4. 喘鳴性気管支炎の予後

WB群の予後は、喘鳴消失群22例41.5%，不変群21例39.6%，喘息移行群10例18.9%であった。喘息移行群の喘息発症年齢は、26ヵ月より34ヵ月平均29.20ヵ月であった。

5. 喘鳴性気管支炎の予後別の血清IgE抗体の比較

1) IgE抗体値

IgE抗体値は、乳児期は有意差を認めず、1歳代はそれぞれ115IU/ml, 189IU/ml, 350IU/ml, 2歳代はそれぞれ187IU/ml, 351IU/ml, 590IU/mlであり、喘息発症群は消失群に比し1歳代、2歳以上のIgE抗体値が有意に高い傾向を示した。(図6)

2) 特異IgE抗体陽性頻度

Df特異IgE抗体陽性頻度は、三群間に有意差を認めなかった。また食物抗原特異IgE抗体陽性頻度は、乳児期、1歳代は有意差を認めず、2歳代以上はそれぞれ13.6%，57.1%，80.0%であり、喘息発症群は、消失群に対し有意差をもって、また不変群に対し傾向差をもって、食物抗原特異IgE抗体陽性頻度が高かった。(図7)

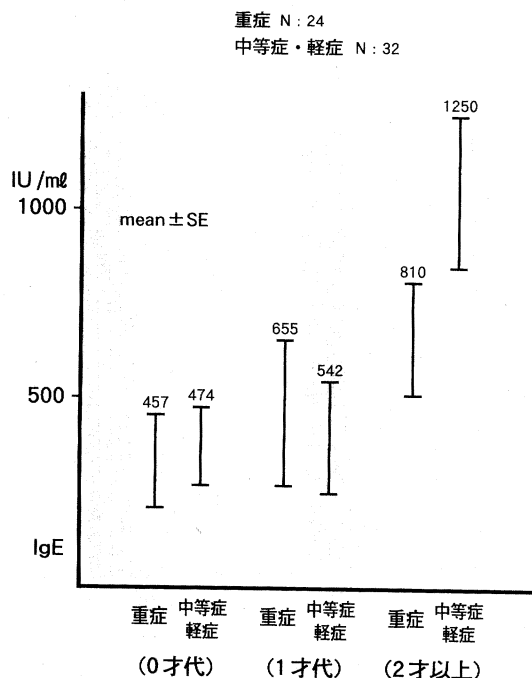


図5 乳児喘息の重症度と血清IgE抗体値の比較

WB→喘鳴なし N: 22 † P < 0.1
WB→WB (不変) N: 21 * P < 0.05
WB→BA N: 10

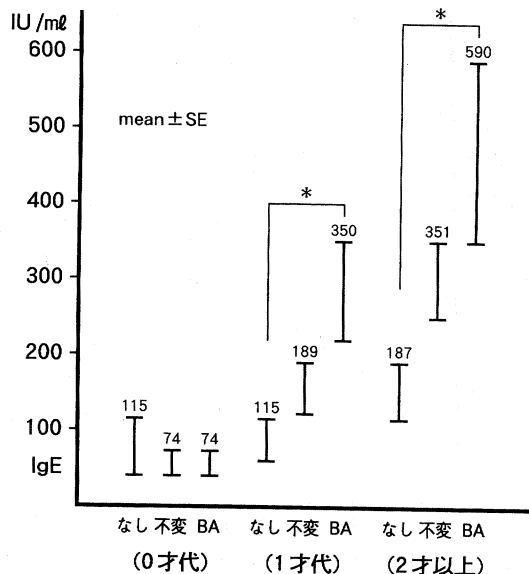


図6 喘鳴性気管支炎(WB)の予後と血清IgE抗体値の比較

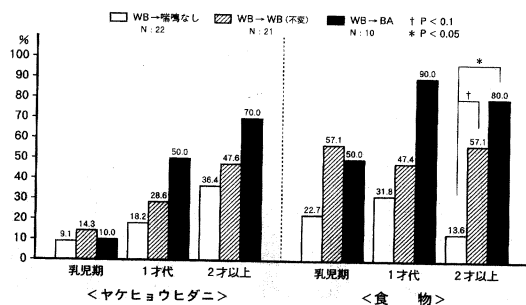


図7 喘鳴性気管支炎(WB)の予後と特異IgE抗体陽性頻度

考 察

乳児喘息の予後については、診断基準や観察期間の差があり一概に比較できないが、無症状率は31.2%～55.0%であり、死亡率は0～4.2%との報告がみられる^{5)～9)}。今回の成績では、改善率85.7%，無症状10.7%であり、死亡例は0であった。今回、無症状率が低かったのは、観察期間が平均4年11ヵ月と短く、全例、強いアレルギー素因を有し、また喘鳴性気管支炎を厳格に除外したためと思われる。また喘鳴性気管支炎の予後に関しては、18.9%が気管支喘息に移行し、喘鳴

が消失したものが41.5%であった。喘鳴性気管支炎の喘息移行率は、大谷らの報告⁹⁾の34%より少なかったが、大谷らの報告は乳児喘息を含めていることと、今回の症例は、食物抗原除去を厳密に実施していることによると思われる。いずれにしても、乳児喘息の予後は寛解率が低く、楽観できないと思われる。次に、乳児喘息の発症にかかわる要因に関しては、直接的に言及した研究は少ないが、乳児喘息の臨床的観察、予後に関連する因子の検討など数多くの報告がみられ、乳児喘息発生にかかわる要因を推察することができる。向山らは、乳児喘息100例の臨床的観察を行い、血清IgE値は29U/mlより1,200U/mlで、特異IgE抗体陽性もHD、ダニ、卵白が高率であり、鼻汁中好酸球(+)以上は54.7%であったと報告している¹⁰⁾。Buffumらは、卵アレルギーとアトピー性皮膚炎の合併例は予後が不良であると述べており⁵⁾、大谷らもIgE抗体201IU/ml以上の例は明らかに予後不良であり、HD、牛乳、特に卵白陽性者と鼻汁中好酸球増多者は予後不良であると指摘している⁸⁾。Williamsらはnormal controlに対して、喘息群は、鼻汁中好酸球増多、ライ麦、HDに対する皮内反応陽性率が有意に高率であったと報告している¹¹⁾。これらの中で指摘されているアレルギー諸要因としては、1) IgE抗体値の高値 2) ダニやHDに対する特異IgE抗体の陽性や皮内反応の陽性 3) 卵をはじめとする食物抗原に対する特異IgE抗体や皮内反応の陽性 4) 鼻汁中あるいは末梢血好酸球の増多 5) アトピー性皮膚炎の併発などである。しかし、これらの報告はWilliamsの報告を除いて、対照群がなく、またアレルギー素因を有する集団の中での乳児喘息発症の特異性という面で、不明確であるように思われる。そこで今回は、アレルギー素因を強く有する集団の中での乳児喘息の発症にかかわる諸要因をより明確にする為に、乳児期からほぼ同時期に観察し得たアレルギー素因を強く有する喘鳴性気管支炎および気道アレルギーの発症していないアトピー性皮膚炎と比較し、follow up studyを実施した。さらに喘鳴性気管支炎の喘息移行例と不変例および寛解例との比較検討も加えた。その結果、乳児喘息群は喘鳴性気管支炎群やアトピー性皮膚炎群に比べて、IgE抗体値とDf特異IgE抗体の陽性率が乳児期から有意に高かった。また食物抗原に対する特異IgE抗体陽性率には差を認めなかったが、米特異IgE抗体陽性率は、2歳以下の年齢において乳児喘息群は他群に比し高く、小麦特異IgE抗体陽性率は、アトピー性皮膚炎群より高かった。しかし、アトピー

性皮膚炎の併発やその重症度、末梢血好酸球数に関しては、乳児喘息群と他の群に差を認めなかった。次に、喘鳴性気管支炎より気管支喘息に移行した例では、1歳以後、喘鳴消失群に比しIgE抗体値が有意に高く、特異IgE抗体では、2歳以後に食物抗原に対して不変群および喘鳴消失群より有意に陽性率が高くなった。以上のように、今回の検討で、乳児喘息の発症に関連する要因と思われるのは、1. 血清IgE抗体の高値 2. 乳児期からのDf抗原に対する特異IgE抗体の陽性 3. 乳児期からの米、小麦に対する特異IgE抗体の陽性と2歳以後の食物抗原に対する特異IgE抗体の陽性ということである。これらの結論は、従来の諸家の報告を確認したものであるが、好酸球数の増加に差を認めないという点と乳児喘息発症についての縫着な食物抗原が卵でなく、米、小麦であったという点が、他の報告と異なっている。好酸球増多や卵アレルギーについては、喘鳴性気管支炎やアトピー性皮膚炎というアレルギーに関連していると思われる疾患でもその増加が予想され、今回の結果のように、アトピー性皮膚炎患児等、アレルギー素因の強い集団での乳児喘息発症の特異的要因ではないと思われる。米、小麦アレルギーについても、これらが直接特異的に乳児喘息の発症にかかわるということではなく、著しいIgE抗体産生系の亢進状態、いわばhyper allergic stateがあるための表現として理解したい。また喘鳴性気管支炎から喘息に移行した例が食物抗原の感作状態が持続しているという今回の結果も合わせて考えると、hyper allergic stateや食物感作の持続が、乳児喘息や幼児期喘息の発症の一因になっていると考えられる。次に、乳児喘息の発症要因と予防を、アレルギーマーチの進展の面から考察してみたい。佐々木らは、新生児血を測定した28例の6年後のアレルギー疾患の発生状態を調査し、IgE値が3 U/ml以上の新生児は6歳までにアレルギー疾患発症の可能性が高いことを報告している¹²⁾。馬場は、母親の妊娠8ヶ月より生後8ヶ月まで母親と児に卵の摂取を禁止して、気管支喘息とアトピー性皮膚炎の発症を満5歳まで観察し、卵を制限しなかった第一子における発症率と比較したが、卵を摂取しなかった群では、2疾患の発症率が1/2から1/3に減少したと述べている¹³⁾。Johnstoneらは、潜在アレルギー乳児に早期より食物抗原除去を実施することにより、アレルギー発症が減少したことを報告している¹⁴⁾。伊藤は、抗卵白特異IgE抗体陽性の卵アレルギー乳児に、卵の早期除去を実施した結果、2歳時で、81.8%に卵白特異IgE抗

体の陰性化を認め、ダニ特異 IgE 抗体は71.8%が陰性のままであり、後期除去開始群に比べ有意に高いこと、また IgE 抗体値は早期除去開始群では、後期除去開始群に比べ有意に低かったことを報告し、アレルギー発症予防の為の卵の早期除去の意義を強調している¹⁵⁾。私達も食物アレルギーをもつ乳幼児のアトピー性皮膚炎患児の喘息発症率を検討したが、食物抗原除去をした133例の喘息発症率20.3%、Df 特異 IgE 抗体陽性率40.3%、食物抗原除去ができなかった40例の喘息発症率57.5%、ダニ特異 IgE 抗体陽性率65.2%で有意差を認め、食物抗原除去が、気管支喘息の発症およびダニ抗原の陽性化を予防することを見出ししている⁴⁾。以上の報告のように胎内感作や、生後早期からの食物抗原の感作がダニ感作を成立しやすくすること、さらに、その後の食物抗原やダニによる感作の進行、これらのことがアレルギーを進展させ、乳児喘息発症の基盤をつくっていると考えられる。以上、今回の検討では、同じような強いアトピー性素因を有していても、食物抗原やダニ抗原の感作が早期から強い者は、喘息を発症しやすいという結果が得られた。アレルギーマーチの進展という視点を併せてみると、乳児期早期からの食物抗原の除去やダニ抗原の回避が乳児喘息の発症予防に重要であると考えられた。

結 語

- 1) 乳児喘息の改善率は85.7%、無症状率は10.7%であった。
- 2) アトピー性皮膚炎の重症度は3群間に差を認めなかった。
- 3) BA 群は、WB および AD 群に比し、血清 IgE 抗体値が有意に高かった。
- 4) BA 群は、WB および AD 群に比し、ヤケヒョウヒダニに対する特異 IgE 抗体陽性者の頻度が有意に高かったが、食物抗原に対する特異 IgE 抗体は、3群間に有意差を認めなかった。しかし BA 群は他群に対し、米に対する特異 IgE 抗体陽性頻度が高く、AD 群に対して2歳以後、小麦に対する特異 IgE 抗体陽性頻度が高かった。
- 5) 乳児喘息の重症度と血清 IgE 抗体値、血清特異 IgE 抗体値とは無関係であった。
- 6) 末梢血好酸球は3群間に差を認めなかった。
- 7) WB 群の予後は、喘鳴なし22例41.5%、BA への移行10例18.9%であった。
- 8) WB 群のうち BA に移行する例は、不変例、寛解例に比べ、1歳以後の血清 IgE 抗体値が有意に高く、

また食物抗原に対する特異 IgE 抗体陽性例が、2歳以後、不変例、寛解例より有意に多かった。

- 9) 乳児喘息の予防に、食物抗原除去、環境整備が重要であると考えられた。

文 献

- 1) Buffum. Wp and Settupane G. A : Prognosis of Asthma in Childhood, Am. J. Dis. Child. 112 : 214, 1966.
- 2) 中山喜弘 島貫金男 三之宮愛雄：小児気管支喘息の長期調査成績，アレルギー 14；675, 1965.
- 3) 赤坂徹：乳幼児期の気管支喘息の早期診断—スコア化の試み（Asthma Prospective Score）, 日児誌 84；576, 1980.
- 4) 太田展生：幼児アトピー性皮膚炎の喘息発症についての臨床的検討，アレルギー 39；223, 1990.
- 5) Buffum. Wp : The prognosis of asthma in infancy, Pediat 32；453, 1963.
- 6) 久保政次, 船橋 茂, 鳥羽 剛, 栃木亮太郎, 西牟田敏行, 山田勝巳, 上林真子：気管支喘息の経過と予後, 小児科 14；802, 1973.
- 7) 向山徳子：乳児気管支喘息の予後, 小児内科 16；2455, 1984.
- 8) 大谷智子, 椎貝典子, 下田恵子, 島貫金男：乳児気管支喘息の予後に関する検討, 日小ア誌 5；62, 1991.
- 9) 大谷武司, 瀬尾 究, 飯倉洋治, 川村礼子, 衣川直子, 正木拓郎, 野間礼子, 白井 仁：乳幼児期の喘鳴児の予後, 小児科 24；589, 1983.
- 10) 向山徳子, 馬場 実：Infantile Asthma（乳児喘息）100例の臨床的観察, 小児科診療 44；1882, 1981.
- 11) Williams, H, Macnicol, KN : Prevalence Natural history, and Relationship of Wheezy Bronchitis and Asthma in Children, British Medical J. 4 : 321, 1969.
- 12) 佐々木聖：アトピー性疾患発生の予知, 小児内科 15；1375, 1983.
- 13) 馬場実：食生活の変化（食物アレルギーの立場から）, 喘息はなぜ増えているか；20, 1987.
- 14) Johnstone. D. E. : The natural history of allergic disease in Children, Ann Allergy 38 : 387, 1977.
- 15) 伊藤節子：抗体面からみた早期アレルギー除去のアレルギー・マーチの進展に及ぼす影響について, 日小ア誌 1；3, 1987.

STUDY OF INFANTILE ASTHMA-RELATED ALLERGIC FACTORS

Nobuo Ohta

Department of Pediatrics, Takamatsu Heiwa Hospital

The study was conducted to assess some allergic factors which infantile bronchial asthmatics (BA) developed as compared to only wheezy bronchitis patients (WB) and those with only atopic dermatitis (AD).

The subjects of this study were observed in this clinic for more than two years during their childhood. The BA group had 56 cases. The WB group had 53 cases. The AD group had 50 cases.

1. The improvement rate of the BA group was 85.7%. The no-symptom rate was 10.7%.
2. Both IgE RIST value and specific IgE RAST positive rate for dermatophagoides farinae and rice were higher in BA group than WB and AD groups then, IgE positive rate for wheat in BA group than AD group.
3. There was no great difference between the three as regards the number of eosinophil in peripheral blood.
4. The rate of patients transferred from WB group to BA group at the age of 2 and over was 18.9%. These patients belong to the transferred patient's group.
5. Both the IgE RIST value and the specific IgE RAST positive rate for food allergens at the age of 2 and over were higher in the transferred patients' group than in the WB and the completely recovered patients' group.

From the above mentioned results, some allergic factors which infantile bronchial asthmatics developed were a high IgE RIST value and a high positive rate of specific IgE level for dermatophagoides farinae rice and wheat.

(Accepted : June 19, 1992)