

6 小児難治性喘息治療指針

1. はじめに

近年小児気管支喘息はふえている。それに伴って、治り難い難治性喘息がふえている。

これら難児性喘息については、全国に統一された定義はなく、病態についての研究も不十分であり、治療方針の基準や、鍛練療法の指針も一定していない現況である。

小児難治性喘息対策委員会では、難治性喘息の定義を、1～2年の経過観察で、小児アレルギー研究班の重症例のうち、通常の治療では改善されず、しばしばステロイドを用いなければ日常生活ができない例とした。重症、中等症、軽症の分類は、小児アレルギー研究班の案に拠った。通常の治療とは、現在、喘息に治療に有効であると一般に認められている特異的療法や、非特異的療法である。

113機関よりのアンケート調査の結果によると、小児気管支喘息16,015例中、重症例は16%、そのうち特に治

班員 埼玉医科大学 中山 喜 弘

り難い難治例は2.7%、中等症は40.2%、軽症は41.8%である。

昭和50年度の厚生省補助金による難治性喘息対策委員会では、小児難治性喘息治療の手引き(案)を作成し、アレルギークリニックを持つ施設や喘息児を収容する病院、療養所など113機関に送付し、実際に患者に接した場合における問題を指摘して貰った。

本報告書は、小児難治性喘息治療の手引き(案)を骨子として、アンケート調査の結果をふまえて、さらに、具体的に書き改め、新しい知見を加えた。

小児難治性喘息に対する病態に対する考え方、原因抗原やその決め方、対症療法や特異療法、非特異療法、施設療法など、難治性喘息に対して行なうべき現時点における最もよい方法を記載した。表題を“小児難治性治療指針”と改めた所以である。

2. 病 態

1) 免疫の立場から

気管支喘息は何等かの免疫学的機序に基づく生物学的活性物質の遊離により、その発症機構が説明されうるか否かにより、アレルギー性と非アレルギー性の群に大別される。このことは難治例においても同様である。

(1) 即時型アレルギー反応に基づく気管支喘息の病態生理

喘息症状の発現は、簡単には Chemical mediator の遊離によって引き起こされる。人で肺からの遊離が証明されている mediator は histamine, SRS-A, ECF-A の3者であるが、このうち histamine は気管支平滑筋

松 本 脩 三

の収縮と血管透過性の亢進を生じ、鼻・気管支・肺などの呼吸器アレルギー症状の大半を生ずる。また SRS-A もヒトの肺の平滑筋の緩和な収縮を生ずることが明らかにされており、喘息の発症には少なくともこの両者は関与しているものと考えられている。

これらの mediator は標的細胞とよばれる特殊の細胞になかば選択的に高濃度に含まれており、その細胞から特異的な刺戟により遊離される。その刺戟が抗原抗体反応に由来するものがアレルギー性喘息である。

標的細胞は組織肥満細胞と循環血中の好塩基球から構

成される。即時型のアレルギー性喘息において、この標的細胞が特定の抗原に対し過敏性を獲得するのは、その細胞表面に特殊のクラスの抗体 (IgE) をつよく結合しているためである。予じめ主に気道粘膜を介しておこなわれる抗原感作によって、その粘膜下組織中に局在する IgE 産生形質細胞によって IgE 抗体が産生され、それがこのクラスの抗体に性格的な組織親和性によって、その局所の肥胖細胞表面に結合するわけである。

このような条件のもとで、再び抗原が trans mucosal に浸入した場合には、抗原がこれらの組織結合性抗体と union を作り、そのことが標的細胞内に或る種の酵素連鎖反応を惹起する。細胞内のこの反応階程は cyclic AMP と GMP system の相互関係によって修飾されながら microtubules の影響を受けて mediator を含む細胞内顆粒を細胞外分泌に導き、遊離した mediator が各種のアレルギー症状を発現する。この際抗原と 2 個の IgE 抗体との結合が、細胞内の C-AMP レベルを一時的に減少させ、それによって mediator 遊離をさらに増進する可能性も指摘されている。

このような機構で生ずるアレルギー性喘息では、in vivo の反応 (皮膚反応, PK 反応), あるいは in vitro の反応 (RAST 法) あるいは両者によって IgE 抗体の存在が証明されると同時に、一般に血清中の IgE 総量が正常者の数倍に増量している。これに反して IgG, A, M 型抗体, あるいはそれらのクラスの Ig 総量は常に正常範囲内にある。

そのほかに、アレルギー性喘息児においても喘息個体の通性として、histamine や SRS-A あるいは acetylcholine に対し気道感受性が増大しており、このことは β adrenergic receptor の部分的な blockade または cyclic-GMP の増量を招くような何等かの細胞内過程に間接的に関聯しているものであることが明らかにされている。難治例の病態を考える場合には、この点がとくに重要である。

なお喘息児で増加する好酸球の免疫学的機能と意義には、未だ不明な点が多いが、反応の場である気管支に 1~2 時間おくらせて出現することから、アレルギー反応の処理に関与しているとする見方がつよい。

(2) III型およびIV型アレルギー反応に関係した気管支喘息

アレルギー性喘息の大半は IgE 抗体を介して生ずる I 型アレルギー反応であるが、一部には III 型あるいは IV 型の反応が発症に関与している場合もあることが次第に明らかにされてきている。

III 型の反応が関与すると考えられる喘息には、アレルギー性肺アスペルギルス症がある。これは気管支内腐生性アスペルギルスにより肺好酸球症と喘息症状を発現するもので、血中には沈降抗体 (IgE 型) が認められ、抗原の吸入により 2 相性の反応を呈する。すなわち 1 つは吸入直後に生ずる即時型の反応で、第 2 がその後数時間して生ずるアルサス型反応であり、沈降抗体がその主役を演ずる。後者の場合にも、即時型と変らぬ気道閉塞性の変化がもたらされる。この種の反応は penicillium, および candida に関しても存在する可能性がつよい。

candida albicans に関しては、とくにその蛋白成分が I 型・III 型のアレルギー反応も生ずるが、IV 型の過敏性にも関与する可能性が指摘されており、実例も僅か乍ら報告されている。このことはヒトに特有な現象と考えられている。

(3) アレルギー性喘息の疾病感受性と組織適合抗原との関係

近年、気管支喘息等のアトピー感受性は同一家系内では特定の HL-A 型 (A, B, C 座) あるいは MLC 型 (D 座) と極めて高い関連性を有することが知られた。これらの gene marker が示す haplotype は、個々の家系で異なるが、それぞれの家系内では一定の haplotype とリンクする頻度が著しく高い。このことから HL-A または MLC Locus に近接してアトピー素因に直接関聯した gene が存在することは確かである。且つそれは常染色体性優性の遺伝型式をとる可能性がつよい。このような gene の存在は免疫反応遺伝子座に HL-A 型よりも遙かに強く link していることが想像されるところの B リンパ球にのみ存在する Alloantigen の型別の研究で、アレルギー性喘息ではある特定の型に集中していることが知られ、一層確実性をましている。但しこの種の gene を有しても、喘息の発症に至るまでには、なお幾つかの process の介在を要することもまた事実である。難治化の因子にしても、このようなある種の process の関与が大きく働いていることが予想される。

(4) 非アレルギー性喘息の病態理論

アレルギー性喘息の大部分は IgE 抗体を介する即時型免疫反応を trigger として生ずるものであるから、一般に病歴聴取、即時型皮膚反応、誘発試験、RAST 法などにより、即時型過敏反応を惹起する抗原がその個体でみいだされない場合には、すべて非アレルギー性喘息とされている。この群のもの、発症に免疫学的反応が全く関与していないのか否かは、終極的には不明である。しかし真実非アレルギー性であるとしても、発症の

trigger としての抗原抗体反応以外のプロセスはアレルギー型のもので考えられている機構と同一である可能性が大きい。

喘息患者には、型の如何を問わず、気管支の β 受容体に部分的な blockade があるとする仮説がある (Szentivanyi, 1968)。その考えに従うと生理的に循環している epinephrine の量では β receptor が十分に刺激さず、従って α 受容体ないしは acetylcholine の作動性の気道緊張が過度になるのを抑制するのに効果的ではないことになり、そこに喘息一般に通ずる発症の端緒がみられるとするものである。この仮説は、その後主としてアレルギー性喘息に関する研究結果から幾つかの修正を強いられており、 β 受容体よりもむしろ、細胞内 C-GMP の turn over rate を左右する細胞内過程の異常に問題のウェイトを求める意見がたまっているが、アレルギー性・非アレルギー性といった trigger の違いとは別に、喘息一般の発症にからむ共通要因の方へ洞察のいとぐちを開いた点で重要な考え方であった。

通常気道緊張をたかめる刺激としては即時型の抗原抗体反応が最も強力なものではあるが、それ以外にも実に多様な物理的・化学的要因が存在する。日常生活環境で迷走神経を介する気管支の神経反射路に刺激を与える原因はすべてが間接的に細胞内代謝経路にヒスタミン遊離の方向への刺激を与えるものと考えることができる。このような非アレルギー性の各種の刺激に基づくヒスタミン遊離と、それにひきつづく気管支トーンの増大を抑制するために、正常個体では細胞内 C-GMP の増量をおさえるある種の機構が働かし、それに対処していることが想像されるが、喘息個体においてはアレルギー性・非アレルギー性の如何を問わず、その背景に存在する細胞内 cyclic nucleotide 代謝過程の変調により、その対処が不完全となり喘息発症がもたらされるものと考えられる。この考え方の証明は極めて難かしい問題であるが、それを支持するいくつかの事実が知られており、現状ではアレルギー性喘息も非アレルギー性喘息も trigger が異なるだけで発症に直接関与する細胞内過程は同一であるものとする考え方が大きい。しかも、気道の Acetyl-

choline 過敏性がつよまる程、血漿 C-GMP レベルの増量が亢まるとする報告もあり、細胞内における CAMP, GMP 相互関係の変調と喘息難治化の関係が問われるところである。

さきにアレルギー性喘息におけるアトピー素因の家系内での流れが組織適合抗原系に極めて明瞭に関連して証明されることを述べたが、非アレルギー性喘息児についてもこの種の白血球抗原系がその素因にリンクして遺伝的に認められるものか否かは未だ不明である。

(5) 難治例と一般喘息児の比較

従来経験的に、難治例では非アレルギー性のものが多い、あるいは逆にアレルギー性のものが大半である、あるいは遅延型過敏反応の関与するものが多いなど、さまざまな解釈が断片的に出されている。これらの意見の多くは必ずしも客観的ではなく、確実性の乏しいものも多く含まれている。

小児例における難治化の原因に、果してアレルギー機構の関与が非難治例よりも多いのか否かは、皮膚反応の成績に関する限り差のないことがほぼ明らかである。河野、島貫、中山、弘岡、村野らの成績は、いづれも室内塵、真菌類その他の抗原の皮膚反応陽性頻度において、難治例と一般喘息児の間で明らかな相異を認めていない。ただ難治例では2種類以上の多種抗原に皮膚感受性を示す例の多いことが河野、島貫、村野らにより指摘されており、また森川らは食餌抗原に対する血中 IgE 抗体の陽性頻度が難治例で高いことを認めている。従って難治例では、二次的に多くの抗原で感作され易い状況が生じている可能性は否定できない。

家系内にみられるアレルギー性疾患の発現頻度は、難治例に多いとする成績(河野)もあるが、有意の差はみられない成績(中山、島貫)もあり不定である。

これを要するに難治性喘息における気道の被刺激性の亢進は、アレルギー性機作の関与の増大によるよりはむしろ既述のように、細胞内 process の機能欠陥と関連して、内外の非アレルギー性要因に左右される点が多いものと考えざるをえない。精神的要因の関与も当然考慮されるべきである。

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

1)免疫の立場から

気管支喘息は何等かの免疫学的機序に基づく生物学的活性物質の遊離により、その発症機構が説明されうるか否かにより、アレルギー性と非アレルギー性の群に大別される。このことは難治例においても同様である。