

## ◎症 例

## ウイルス感染による発症が考えられた気管支喘息症例

御船 尚志, 光延 文裕, 岡崎 守宏, 貴谷 光,  
谷崎 勝朗

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

要旨：ウイルスなどの気道感染により，気管支喘息症状が発症したり，あるいは増悪したりすることが知られている。自験例は65歳の女性で，上気道炎症状に引き続いて，気管支喘息が発症した。臨床症状の軽快とともに気道過敏性・IgE値は低下し，感染による気道過敏性の亢進，IgE型アレルギー反応の機序が関与していると考えられた。これらの結果は喘息患者は気道感染（特にウイルス感染）の予防が必要であり，感染した場合には抗喘息剤とともに抗炎症剤の使用が有用である可能性を示している。

索引用語：気道感染，気道過敏性，IgEアレルギー反応

Key words：Respiratory infection, Virus infection,

Bronchial hypersensitivity, Allergic reaction mediated by IgE

## はじめに

気管支喘息の発作・症状悪化の誘因として，感染，特にウイルスによる気道感染が密接に関与していることは臨床的には頻回に経験することである。発作の誘因としてアレルゲンの関与が考えられない例の多くは，ウイルス・細菌等の感染が契機になって発症し，本邦における気管支喘息の10～20%を占めている。しかし，感染が喘息発症（初発）にどのように関与するか，喘息発作を誘発する機序はどのようなものか，等の疑問は今だ明確には解明されていない。

今回我々はウイルス感染による気管支喘息発症が疑われた症例を経験したので，文献的考察も加え報告する。

## 症 例

症 例：65歳，女性

主 訴：呼吸困難

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成2年4月ごろより発熱，咳嗽，咽頭痛など上気道炎症状が出現し，次第に咳嗽が夜間に出現する様になった。8月には明け方に呼吸困難発作が頻回に出現したため，近医を受診し投薬を受けた。しかし，症状は軽快せず，一日中呼吸困難が続くため，9月1日当院外来を受診し，精査加療のため同日入院となった。

入院時現症：体重52.2kg，体温36.2℃，血圧110/70mmHg，脈拍90/分 regular，呼吸26/分，聴診上，心音には異常を認めなかったが，全肺野にわたってwheezeを聴取し，末梢領域での呼吸音はやや減弱していた。

検査所見：血液学的検査・生化学検査・肺機能検査（表1）には特に異常を認めなかった。アレルギー学的検査（表2）では，skin testでsilk, candidaが即時型で陽性を示し，遅延型はcandidaのみが陽性であった。遅発型反応は認められなかった。IgE値（RIST）は，2136.0U/lと高値を示したが，RASTはいずれも陰性であった。

入院時(1990年9月)の気道過敏性は高度に亢進していた。BAL (bronchoalveolar lavage) では、BALF (BAL fluid) 中にリンパ球の著増を認めた。胸部X-Pには異常を認めなかった。

表1 入院時検査所見

WBC	7500 /mm <sup>3</sup>	Na	145.0 mmol/l
St.	13.2 %	K	4.39 mmol/l
Seg.	31.6 %	Cl	106.4 mmol/l
Ly.	46.8 %	CRP	0.1 mg/dl
Mono.	4.3 %	ESR	18/42 mm
Eo.	4.3 %	IgG	1260 mg/ml
Ba.	0.0 %	IgA	130 mg/ml
RBC	476 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	IgM	230 mg/ml
Hb	14.7 g/dl		
Ht	43.6 %	PFT:	
Plt	37.6 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	FVC	2.45 l
		%FVC	114.5 %
GOT	29 U/l	FEV1.0	2.06 l
GPT	31 U/l	FEV1.0%	84.1 %
LDH	132 U/l	%PEFR	92.6 %
ALP	88 U/l	%V75	73.6 %
BUN	8.4 mg/dl	%V50	74.1 %
Cr	1.0 mg/dl	%V25	60.0 %

表2 アレルギー学的検査

skin test:immediate	HD (-), Rag Weed (-), silk (+)
	aspergillus (-), candida (+)
late	candida (+)
delayed	(-)
IgE: RIST	2136.0 U/dl(September '90)
	410.8 U/dl(January '91)
RAST SCORE	HD 0, Mite 0, silk 0, candida 0
Bronchial hyperactivity(Cmin)	
	195 mg/ml (September '90)
	1563 mg/ml (January '91)
BAL: recovery	52.0% (76/150 ml)
t.cells	24.6 × 10 <sup>6</sup>
	Mφ 41.0%, Ly 57.3%, Nt 0.0%,
	Eo 1.7%, Ba 0.0%
CHEMICAL MEDIATOR:	
BALF	Histamine 0 ng/ml
	LTC <sub>4</sub> 0 ng/ml
	LTB <sub>4</sub> 0 ng/ml
LEUKOCYTES(BALF)	Histamine 0 %
	LTC <sub>4</sub> 2.40 ng/1 × 10 <sup>6</sup>
	LTB <sub>4</sub> 45.2 ng/1 × 10 <sup>6</sup>
LEUKOCYTES(PB)	Histamine 8.9 %
	LTC <sub>4</sub> 0.30 ng/5 × 10 <sup>6</sup>
	LTB <sub>4</sub> 21.2 ng/5 × 10 <sup>6</sup>

入院後経過:入院後、直ちに気管支拡張剤とともにプレドニン投与を開始し、呼吸困難は次第に軽快していった。プレドニンも漸次減量し、5mg/day内服で、軽い喘鳴を時に認めるのみとなっ

た。検査所見は、入院後の経過でほとんど変化はなかったが、IgE値は4カ月後には、410.8 U/lと減少し、また退院時(1991年1月)の気道過敏性も低下していた。なお、入院加療中の1990年11月初旬ごろより、上下肢、特に腱反射の異常亢進、運動障害(特に歩行障害)が出現したが、その後徐々に軽快傾向が見られている。

本症例は経過よりウイルス感染による気管支喘息発症が疑われたため、血清学的にウイルス検索を行った(表3)が、有意に高い抗体価を持つものは認めなかった。

表3 ウイルス検査

Parainfluenza virus	x 8
Influenza virus	x 8
RS virus	< 4
Adeno virus	< 8
CM virus	x 32
Entero virus	x 16
EB virus	< 10
Poliomelitis virus	< 10
Measles virus	x 8
Mumps virus	x 8
Rubella virus	x 8
Japanese enche. virus	< 10
Coxsackie virus	< 4
Echo virus	< 4
Herpes simplex	x 8
HTLV-III antibody	(-)

考 察

感染と気管支喘息発作との関連は古くから論じられることの多かったテーマではあるが、今だ明確な解答は得られていない。

中高年発症の気管支喘息患者では、上気道の感染症状が長期間先行し、その後に喘息発作を呈してくる例や、気管支喘息患者で気道感染後に喘息発作の増悪を認める例が、しばしば認められる。これには、気道過敏性の亢進およびIgEアレルギー反応の機序が関与していると考えられている。気道ウイルス感染後の気道過敏性の亢進は、気管支喘息患者<sup>1)</sup>のみならず正常者<sup>2,3)</sup>においても認められている。動物実験ではパラインフルエンザ

感染モルモットで、気道過敏性の亢進が認められるが、摘出気管平滑筋ではヒスタミン、アセチルコリン、カルバコールなどに対する反応性は亢進せず、平滑筋そのものの反応性亢進とは異なる機序によって気道過敏性が起こると想定されている<sup>4)</sup>。

感染が成立すると、まず気道上皮細胞が損傷を受け、これが気道過敏性の亢進に関与していることが考えられる。気道上皮細胞の間隙には迷走神経の末端が分布し<sup>5)</sup>、sensory nerve endingと考えられている<sup>6)</sup>、気道上皮が損傷を受け脱落すると、この神経末端が直接刺激を受け、そのため迷走神経反射が亢進し、気道過敏性が生じる可能性が考えられている<sup>7,8)</sup>。また気道上皮の損傷により、種々の刺激、chemical mediatorが容易に粘膜下に侵入できるようになり、健常気道より激しい気道収縮が起こることも考えられる。

他にも、ウイルス感染時に産生されたインターフェロンが、抗原抗体反応による好塩基球からのヒスタミン放出を増強するという報告<sup>9)</sup>、RS (respiratory syncytial) ウイルスにおいて、RSV-antibody complexを形成した時には、ヒト好中球よりthromboxan B<sub>2</sub>やsuperoxideが産成されるという報告<sup>10)</sup>、ウイルス感染時にβ-receptorの機能低下をきたすという報告<sup>11)</sup>もあり、種々の機序が複合して気道過敏性の亢進が惹起されると考えられる。

本症例において、発症時にIgE値の高値が認められ、喘息症状が軽快した時点では、IgE値が減少している点もウイルス感染を疑わせる理由の1つである。

HIV (Human immunodeficiency) ウイルスなどある種のウイルス感染では、IgE値が高値を示すことが報告されている<sup>12)</sup>。その機序としては、CD4 T-lymphocyteのdysfunctionが考えられている。CD4 cellは、IL (interleukin)-4およびγ-interferonによって、IgE産生を調節しており、この機構の障害により、IgEの増加をきたすと想定されている<sup>13)</sup>。ウイルスそのものに対する気道粘液中のIgE抗体価が高くなり、ウイルス自体がIgE型アレルギー反応をきたすという報告<sup>14)</sup>もある。また、気道上皮の障害によ

り抗原物質の気道粘膜の透過性が亢進し、粘膜下のIgE産生リンパ球と抗原との接触を容易にし、新たなIgE抗体をつくることも想像される。

以上のように、種々の機序が報告されているが、個々の症例でこれらを証明することは困難であり、本症例でも、臨床経過によりウイルス感染の関与が考えられたが、直接証明はできなかった。しかし、感染が気管支喘息の経過に影響を及ぼすことは臨床的に確実であるため、感染予防および感染時には抗炎症剤などの早期の投与を必要とすると考えられる。なお、本症の経過中に観察された腱反射の異常亢進・運動障害は、その神経所見より、cervical myelopathyと診断され、MRIなどの画像診断では異常を認めず、ウイルス感染により出現した可能性も疑われたが、臨床所見および検査からは十分明らかにし得なかった。

## 文 献

1. Halperin, S. A. : Exacerbations of asthma in adults during experimental rhinovirus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132 : 976-980, 1985.
2. Empey, D. W., Laintinen, L. A., Jacobs, L., Gold, W. M., and Nadel, J. A. : Mechanism of bronchial hyper-reactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 113 : 132-139, 1976.
3. Little, J. W., and Palmer, J. M. : Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza a infection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118 : 295-303, 1978.
4. Buckner, C. K. : In vivo and in vitro studies on the use of the guinea pig as a model for virus provoked airway hyper-reactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132 : 305-310, 1985.
5. Richardson, J. B. and Ferguson, J. J. : Morphology of the airways. In *physiology and pharmacology of the airways.* ed by

- Nadel J. A., Dekker, New York, Basel. pp 1—30, 1980.
6. Bares, P. J : State of art : Neural control of human airways in health and disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134 : 1289—1314, 1986.
  7. Widdicomb, J. G., Kent, D. C. and Nadel, J. A. : Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of dust. *J. Appl. Physiol.*, 17 : 613—616, 1962.
  8. Simonson, B. G., Jacobs, F. M., and Nadel, J. A. : Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease. *J. Clin. Invest.*, 41 : 1812—1818, 1967.
  9. Ida, S. and Hooks, J. J. : Enhancement of IgE-mediated histamine release from human basophils by viruses : Role of interferon. *J. Expir. Med.*, 145 : 892—906, 1977.
  10. Fadden, H. : Activation of oxidative and arachidonic acid metabolism in neutrophils by respiratory syncytial virus antibody complex : Possible role in disease. *J. Infec. Dis.*, 148 : 110—116, 1983.
  11. Buckner, C. K., Songsiridej, V., and Dick, E. C. : Parainfluenza 3 infection blocks the ability of a beta adrenergic receptor antagonist to inhibit antigen-induced contraction of guinea pig isolated airway smooth muscle. *J. Clin. Invest.*, 67 : 376—384, 1981.
  12. David, N. W., Robert, P. N., Deuis, K. L. and Enrique, F. : Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 85 : 445—452, 1990.
  13. Geha, R. S. and Leung, D. Y. M. : Regulation of the human allergic response. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 82 : 389—391, 1987.
  14. Welliver, R. C., Wong, D. T., Sun, M. and Vaughan, R. S. : The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N. Engl. J. Med.*, 305 : 841—847, 1981.

**Possible participation of viral infection in the onset mechanisms of bronchial asthma.**

Takashi Mifune, Fumihiro Mitunobu,  
Morihiro Okazaki, Hikaru Kitani and  
Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Hospital,  
Okayama University Medical School

It is well known that respiratory infection induces asthma attacks. In this paper one case showing possible participation of

viral infection in the onset mechanisms of bronchial asthma was reported. A 65-year-old woman was admitted to Misasa Hospital because of moderate asthma attacks. The attacks appeared after upper respiratory infection. Bronchial hyperactivity were increased when she admitted at the hospital, and decreased with the improvement of the asthma symptoms. It is suggested from her clinical course that respiratory infection (especially by virus) may affect the bronchial hyperactivity and IgE synthesis.