

## 【総 説】

## Wheezing を呈する乳幼児の気道炎症

## — 気管支肺胞洗浄液 (BAL 液) について —

いずみ  
泉のぶ  
信 夫

キーワード：wheezing, 乳幼児, 気管支肺胞洗浄液, 炎症細胞

## 要 旨

Wheezing を呈する乳幼児の選択的手術時などの機会や、特に難治な患児に施行された BAL 液検査の報告 4 編を俯瞰的に検討した。難治例の報告 2 編で総細胞数の増加が認められた。全編に好中球%の増加が指摘された。好酸球%の増加は難治例の報告には認められなかった。1 編で「アトピー喘息」の群での好酸球%の増加が指摘されたが、3%以上は1/3と一部であった。難治例での気管支生検でも好酸球の増加はないとの報告があるが、剖検例では好酸球性炎症の指摘がある。乳幼患児の気道の病態は未だ明らかでない。長期の経過や後の肺機能と関連付けた研究が望まれる。

## はじめに

小児気管支喘息は乳幼児期に発症することが多いが、特に重症児はその傾向が強い。年長児・成人の喘息患者には肺換気機能（以下、肺機能）の低下が認められ、これは普通、長期罹患による気道壁のリモデリングにより説明される。しかし、最近、低肺機能の骨格とも言える状態は学齢前に既に形成されていることがわかってきており<sup>1)</sup>、学齢前の wheezing を呈する児への対応やその発症予防<sup>2)</sup>の重要性が一層高まった。

そのためには、気道内の病態をよく知る必要が

ある。しかし、乳幼児期には~50%もの児が、多くは気道感染に伴って症状を経験し、その過半数は就学期には軽快し、臨床上的表現型は一様ではない<sup>3)</sup>。しかも、乳幼児の気管支肺胞洗浄 (BAL) 液や生検検査は人道的、手技的に制約があり、その報告は限られている。

反復性 wheezing の乳幼児にも吸入ステロイド剤は効果を示すことから気道炎症の存在が考えられ、発症前の新生児に気道炎症の指標の一つの呼気中 NO の上昇を認めた報告さえある<sup>4)</sup>。1~3歳の喘息の剖検でも気道粘膜への好酸球の浸潤が認められている<sup>5)</sup>。

他方、可逆性の気道閉塞を確認した2歳未満の重症児の気管支生検で、好酸球性炎症と上皮下網様基底膜の肥厚の両者とも認めなかったとの報告

もある<sup>6)</sup>。

乳幼患児の病態は未だ謎に包まれている。今後の新知見の理解を深めるためにも、貴重な乳幼患児のBAL液検査を整理しておき、俯瞰的に論じてみたい。

I. 気道の炎症細胞

1. 健康対照の気管支生検 成人では総細胞数は400~4,000/mm<sup>3</sup>でリンパ球が~90%, マスト細胞が~20%を占める。マクロファージは10%未満で、普通、好中球や好酸球はほとんどない<sup>7)</sup>。

2. 健康成人対照のBAL液 成人では普通10~20×10<sup>4</sup>/mlの細胞数で肺胞由来のマクロファージが80~90%を、リンパ球が10~20%を占め、好中球、好酸球、マスト細胞は1%未満である。生検とはかなり異なる情報になる。なお、健康成人では上皮細胞はほとんどない<sup>7)</sup>。

3. 小児のBAL検査 2000年に欧州でガイドラインが作成された<sup>8)</sup>。これには洗浄液の回収率が40%以上、細胞の計数は第2回目以降の洗浄のプール液でおこなう、上皮細胞は計数しないこと等が記載されている。

以下に取り上げる研究はこれの作成以前に開始され、方法は一致していない(一致しても施設間の差異は避け難いであろう)。研究毎に対照の成績と併記することにする。

II. 乳幼患児のBAL液の参照値

1. 研究報告 まず、Midullaら<sup>9)</sup>による3歳未満の参照値を求めた研究成績を表1に示した。次いで4施設からの対照と患児の細胞成分の成績を表2~5に示した<sup>10-14)</sup>。

総細胞数の単位は報告により異なるが、比較のため×10<sup>4</sup>/mlに統一した。

表1 3歳未満児のBAL液の細胞成分の参照値<sup>(1)</sup>  
(Midullaら, 豪州, 1995年<sup>9)</sup>)

月齢 対象数	総細胞数 x 10 <sup>4</sup> /ml	細胞分画 (%) 平均±SD				
		マクロファージ	リンパ球	好中球	好酸球	マスト細胞
2-12ヶ月 9名	60.2 ±13.8	83.8 ±2.5	9.6 ±2.2	7.6 ±1.8	1名1% 他は0	記載なし
13-32ヶ月 7名	43.3 ±4.6	88.1 ±3.0	8.9 ±2.2	2.9 ±1.0	1名1% 他は0	同上

(1) 喉頭・気管軟化症10名など。全例非アトピー。

表2 5歳未満児の選択的小手術時のBAL液の細胞成分  
(Belfastクイーン大学, 英国, Heaneyら1996年<sup>10)</sup>,  
Stevensonら1997年<sup>11)</sup>より改変)

対象数	総細胞数 x 10 <sup>4</sup> /ml	細胞分画 (%) 平均±SD				
		マクロファージ	リンパ球	好中球	好酸球	マスト細胞
対照 <sup>10)</sup> 8名	9.3 ±1.7	87.0 ±4.7	8.6 ±2.5	3.9 ±0.5	0.12 ±0.04	0.33 ±0.05
アトピー 喘息 <sup>11)</sup> 15名	記載なし	81.5 ±4.1	2.2 ±0.3	13.8 ±5.7	2.5 ±0.6	0.5 ±0.1
ウイルス関 連喘息 <sup>11)</sup> 14名	記載なし	72.3 ±5.4	4.3 ±0.9	24.2 ±5.7	0.26 ±0.03	0.26 ±0.04

内視鏡を使用しない方法で施行された。上皮細胞が17.1~23.8%計数されており、これを除いて平均値を求めた。標準偏差は論文に記載のまま記した。

患児は、最近1年間を含め、3回以上のwheezing歴がある。

(1) 5~33ヶ月(中央19.6ヶ月)。アトピーの病歴・家族歴がない。

表3 気管支喘息小児と4歳未満のwheezingを呈する児<sup>(1)</sup>  
のBAL液細胞成分(Marguetら, 英国, 1999年<sup>12)</sup>)

年齢	総細胞数 x 10 <sup>4</sup> /ml	細胞分画 (%) 中央値[25~75thパーセンタイル]				
		マクロファージ	リンパ球	好中球	好酸球	マスト細胞
対照10名	49.0	73	7	2	0	検出せず
1歳~15歳	[41~56]	[66~84]	[5~8]	[1.5~3]	[0~1]	
喘息14名	52.1	62	6.5	4 <sup>(2)</sup>	3	同上
4歳~15歳	[40~70]	[53~70]	[4~10]	[1~12]	[0~9]	
喘息児26名	70.5	47	8	12 <sup>(2)</sup>	0	同上
5~46ヶ月	[29~93]	[30~63]	[4~9]	[3~57]	[0~1]	

(1) ウイルス性気道感染に伴い3回以上のエピソード。X線写真上の異常所見、や治療が奏功しないことより検査された。IgE上昇36%、喘息の家族歴30%。

(2) 喘息の1/3は好中球>10%。Wheezingの乳幼児の1/2は好中球≥16%。

表4 難治のwheezing<sup>(1)</sup>を呈する4歳以下の乳幼児の  
BAL液の細胞成分(Krawiecら, 米国, 2001年<sup>13)</sup>)

月齢	総細胞数 x 10 <sup>4</sup> /ml	細胞分画 (%) 中央値[25~75thパーセンタイル]				
		マクロファージ	リンパ球	好中球	好酸球	マスト細胞
対照6名	7.2	82.8	9.9	1.0	0.4	記載なし
14.0~31.5	[5~12]	[76~86]	[7~12]	[0.2~3]	[0.2~0.8]	
患児20名	21.5	74.6	11.0	2.4	0.4	同上
4.5~48.0	[9~34]	[64~82]	[8.4~18.1]	[0.8~5.7]	[0.2~0.8]	

(1) 2ヶ月以上遷延するwheezing。18名は気管支拡張剤に一時的に反応した。18名にステロイド剤の内服歴(1ヶ月以上前)。

(2) 対照ではアトピー素因は1名。患児では11名がアトピー、15名にアトピーの家族歴。

表5 3歳未満の重症、反復性 wheezing を呈する児<sup>(1)</sup>の BAL 液細胞成分 (Le Bourgeois M ら, フランス, 2002年<sup>14)</sup>)

月齢	総細胞数 x10 <sup>4</sup> /ml	細胞分画 (%) 平均±SD				
		マクロファージ	リンパ球	好中球	好酸球	マスト細胞
対照 17名 6~33ヶ月	31.3 ±20.3	85.2 ±8.2	10.1 ±7.3	2.1 ±2.2	0.08 ±0.25	記載なし
患児 83名 4~32ヶ月	64.4 ±95.6	82.3 ±12.9	6.4 ±5.6	9 ±12.1	0.09 ±0.27	同上

(1) しばしば経口ステロイド剤を要する増悪。気管支拡張剤や吸入ステロイド剤に反応不良。71%がアトピー。

細胞分画は絶対数により報告されている場合は計算して百分率で表記した。また、上皮細胞が計数してあり、値の大きい場合はこれを除外して算定した値を示した (標準偏差はそのまま表記した)。なお、対照児の平均月齢は Krawiec ら (表4) 23.3±3.4ヶ月, Le Bourgeois ら (表5) 15.1±7.5ヶ月である。

2. 総細胞数 成人の参照値は上記の Liu<sup>7)</sup>は 10~20 × 10<sup>4</sup>/ml, Bousquet ら<sup>15)</sup>は 13.5 ± 8.5 × 10<sup>4</sup>/ml としている。表1, 3, 5の乳幼児の成績は明らかにこれらより多い。しかし, Krawiec ら (表4) や, Heaney ら (表2, 気管支鏡を使用していない) の成績では成人の成績と同様であり結論は出し難い。

3. 好中球% 成人では上記の Liu<sup>7)</sup>は 1%未満, Bousquet ら<sup>15)</sup>は 1.4 ± 1.9% としている。これに比べ, 乳幼児の好中球%の平均値は Midulla ら (表1) では乳児で7.6%, 1歳~3歳未満で2.9%, Heaney ら (表2) では3.9%となっており, 特により年少の児で多いかもしれない。しかし, Krawiec ら (表4) 1.0%, Le Bourgeois ら (表5) 2.1%であり結論し難い。

4. 好酸球% 成人同様にごく小さい。

5. リンパ球 リンパ球%に関しては成人と小児, 乳幼児の成績に大差はない。

BAL 液のリンパ球サブセットは成人では大半が T リンパ球で, CD4/CD8 比は 1.5~2.1<sup>7)</sup>とさ

れ, 末梢血中のそれと良く類似している。乳幼児のみの成績は見出せなかったが, Riedler らは小児の BAL 液の比の中央値は0.58で末梢血の比 1.65~2.4より明らかに小さいとしている<sup>16)</sup>。

### Ⅲ. Wheezing を呈する乳幼児の BAL 液

1. 重症度と表現型 表2の対象は「3回以上の wheezing」の病歴で, 日常診療で多く遭遇する重症度で選択的小手術の機を捉えている。表3の対象は「ウイルス性気道感染に伴い3回以上のエピソード」としてあるが, 無気肺などの X 線写真上の異常や治療が奏効しない場合に検査されている。表4と表5は特に難治で遷延する児が検査対象となっている。

乳幼児期の wheezing には「一過性早期」と, 学齢期まで継続する二つの表現型があるが<sup>3)</sup>, 経過を追い, 型別に所見を比較した研究はない。表2のアレルギー喘息が前者, ウイルス関連喘鳴が後者に概ね該当するかもしれない。

2. 総細胞数 同年代の対照と比較できるのは表4と表5の研究のみである。平均値や中央値で2~3倍の増加がみられるが, 数値に重なりもある。Bousquet らの成人喘息の成績では増加はみられない<sup>15)</sup>。

3. 好中球% 成人喘息では非増悪時の BAL 液の好中球%は対照と同様である<sup>15)</sup>。小児喘息では Marguet らは中央値4%で1/3が10%以上とし増加傾向を指摘している<sup>12)</sup>。

Wheezing を呈する乳幼児では表2から表5のいずれでも好中球%は増加し, Marguet ら (表3) は1/2の対象で16%以上の増加を認めた。Krawiec ら (表4) は2.4%と増加幅は小さいが細胞総数を勘案して増加を指摘している。

4. 好酸球% 成人喘息ではこれらの増加は顕著

な所見とされ、Bousquet らも数%から15%の増加を認め、その程度は重症度と相関するとした<sup>15)</sup>。小児喘息でも同様に考えられており、Marguet ら (表3) も67%の症例が対照の最高値を越えたとしている。

Wheezing を呈する乳幼児では表2のStevenson らのウイルス関連喘鳴や表3~5のいずれにおいても好酸球%は増加していない。Stevenson らの5歳未満のアトピー喘息のみが好酸球%の平均は2.1%で1/3が3%以上であった<sup>11)</sup>。

5. リンパ球 リンパ球%は成人喘息、小児喘息、Wheezing の乳幼児のいずれも対照と概ね同様と考えられる。

サブセットに関し、成人喘息ではBAL液のCD4/CD8比は対照と同様で、時に低下している<sup>7,15)</sup>。小児喘息ではその比はMarguet ら<sup>12)</sup>によると中央値0.27 (0.18~0.83) で、前章5項のRiedler らの対照値 (0.58)<sup>16)</sup>より小さい。Wheezing を呈

する乳幼児では中央値0.46<sup>12)</sup>と報告されているが評価には今後の研究を要する。

#### IV. 結 語

成人や年長児の気管支喘息では気道の好酸球性炎症が重要な特徴とされている (BAL液リンパ球のサブセットの違いは今後の研究を要する)。

Wheezing を呈する乳幼児でも、剖検例では好酸球性炎症が認められている<sup>5)</sup>。しかし、重症・難治例でのBAL液の好酸球の増加は認められていない。換わって比較的軽症の児も含め、いずれの報告でも好中球の増加が指摘されている。また、総細胞数が増加しているかもしれない。

乳幼患児の病態は未だに不明である。選択的手術時などの機会を捉えて、比較的軽症の児も含めて気道内の検査が施行され、症状の経過や就学期頃の肺機能とも関連付け、病態解明が推し進められるようお願いしたい。

#### 文 献

- 1) 泉 信夫, 気管支喘息小児における肺換気機能の低位の早期成立: 小児科, 48: 923 - 927, 2007
- 2) 泉 信夫, 小児気管支喘息の発症予防 (一次予防): 島根医学, 27: 11 - 15, 2007
- 3) 泉 信夫, 2ないし3歳未満の wheezing 児の前向き経過調査: 小児科, 45, 365 - 377, 2004
- 4) Latzin P et al, Elevated exhaled nitric oxide in newborns of atopic mothers precedes respiratory symptoms.: Am J Respir Crit Care Med 174: 1292-1298, 2006
- 5) 松井猛彦, 乳幼児における気道の炎症性および器質性変化 - 剖検例を中心に - : 牧野荘平 ほか(監修), 気道アレルギー '97 ~ 気管支喘息とアレルギー性鼻炎~, メディカルレビュー社, 1997, p101-107
- 6) Saglani S et al, Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction.: Am J Respir Crit Care Med 171: 722-727, 2005
- 7) Liu MC, Bronchoalveolar Lavage in studies. In: Barnes PJ et al (eds), Asthma, Lippincott-Raven Publishers, 1996, p225-239
- 8) de Blic J et al, ESR Task Force, Bronchoalveolar lavage in children.: Eur Respir J 15: 217-231, 2000
- 9) Midulla F et al, Bronchoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease.: Cellular constituents and protein levels.: Pediatr Pulmonol 20: 112-118, 1995
- 10) Heaney LG et al, Investigating paediatric airways by non-bronchoscopic lavage: Normal cellular data.: Clin Exp Allergy 26: 799-806, 1996
- 11) Stevenson EC et al, Bronchoalveolar lavage

- findings suggest two different forms of childhood asthma.: *Clin Exp Allergy* 27: 1027-1035, 1997
- 12) Marguet C et al, Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis.: *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1533-1540, 1999
- 13) Krawiec ME et al, Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation.: *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1338-1343, 2001
- 14) Le Bourgeois M et al, Bronchoalveolar cells in children <3 years old with severe recurrent wheezing.: *Chest* 122: 791-797, 2002
- 15) Bousquet J et al, Eosinophilic inflammation in asthma.: *N Engl J Med* 323: 1033-1039, 1990
- 16) Riedler J et al, Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 163-168, 1995