

学位論文（博士）

Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice
with A(H1N1)pdm09 infection

(小児気管支喘息患者とモデルマウスにおける、インフルエンザ
A(H1N1)pmd09 感染による気道過敏性の亢進)

氏名 有吉 平

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 小児科学講座

令和3年1月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 小児を対象とした研究	2
(2) マウスを対象とした研究	2
(3) 解析	3
5. 結果	3
6. 考察	4
7. 結語	5
8. 謝辞	5
9. 参考文献	6

1. 要旨

背景:

気管支喘息患者において、2009年のパンデミックインフルエンザ [A(H1N1)pdm09] は急性増悪などの重症の呼吸器合併症の原因となった。しかし、呼吸器合併症の悪化のメカニズムは未だ不明である。本研究では A(H1N1)pdm09 に感染した小児気管支喘息患者で気道過敏性を測定した。また、気管支喘息モデルマウスを用いて、A(H1N1)pdm09 感染群と季節性インフルエンザ感染群で気道過敏性を比較した。

方法:

小児気管支喘息患者の気道過敏性はアセチルコリン吸入誘発試験を行い、FEV_{1.0} が 20%減少した際のアセチルコリン濃度 (provocative concentration causing a 20% fall in FEV_{1.0}, PC₂₀) で評価した。病態生理の評価のため、6-8 週齢の BALB/c マウスに卵白アルブミンを用いて気管支喘息を誘発し、気管支喘息モデルマウスを作成した。A(H1N1)pdm09、季節性インフルエンザのそれぞれ 1×10^5 pfu/20 μ L を経鼻感染させた群とリン酸緩衝食塩水を投与した非感染群を設定した。感染後 3, 7 及び 10 日目に動物用呼吸器 flexiVent[®]を用いて各群の気道過敏性を測定した。気道過敏性の測定後、肺を採取し、光学顕微鏡で気道炎症を評価した。

結果:

小児気管支喘息患者の気道過敏性は A(H1N1)pdm09 の感染後に一時的に上昇したが、退院 3 か月後には低下した。気管支喘息モデルマウスにおいて、A(H1N1)pdm09 群は季節性インフルエンザ感染群に比して、気道過敏性が有意に上昇した ($p < 0.001$)。気道過敏性は感染後 7 日目にピークに達し、感染後 10 日目に非感染群と同レベルに低下した。肺の病理組織では、A(H1N1)pdm09 感染群は感染後 10 日目よりも感染後 7 日目に炎症細胞浸潤が著明で、組織傷害が高度であった。

結論:

本研究から、小児気管支喘息患者において A(H1N1)pdm09 感染に伴う気道過敏性亢進が、重症呼吸器合併症の病態に関与している可能性が示唆された。

2. 研究の背景

気管支喘息の増悪は医療費を増加させる主な原因であり、一部の患者では肺機能の低下を引き起こす(1). 吸入抗原やタバコの煙, PM2.5, ディーゼル排気粒子などの曝露が気管支喘息を増悪させる(2, 3). 特に小児では、呼吸器ウイルス感染も気管支喘息の増悪に関与している(4). 気管支喘息の急性増悪に関与する主な病原体には、ヒトライノウイルス, respiratory syncytial (RS) ウイルス, エンテロウイルス, インフルエンザウイルス, ヒトメタニューモウイルスなどがある(5-7).

2009年のインフルエンザ H1N1 パンデミックウイルス [A(H1N1)pdm09] は基礎疾患のある患者のみならず、健康な小児や若年成人でも重症化し、致死的な症例が多数報告された(8-10). 気管支喘息は A(H1N1)pdm09 感染症で入院した患者で最もよくみられた基礎疾患のひとつであり、小児気管支喘息患者は A(H1N1)pdm09 ウイルス感染に対して高い感受性を示した(11). このことは気管支喘息患者において気管支喘息の重症化が A(H1N1)pdm09 感染の重要な合併症であることを示唆している(8-10).

当教室では気管支喘息モデルマウスにおいて、A(H1N1)pdm09 感染が炎症性サイトカインの過剰産生を伴う重度の肺の炎症を引き起こすが、季節性インフルエンザ感染ではみられないことを過去に報告した(12, 13). また、気管支喘息モデルマウスにおいて、季節性インフルエンザ感染に比べ A(H1N1)pdm09 ではより早期に重度の肺炎を引き起こす傾向にあることも報告した(14). 別の研究では、A(H1N1)pdm09 が非喘息マウスで気道過敏性を誘導することが示されている(15). しかし、A(H1N1)pdm09 が気管支喘息患者の気道収縮に及ぼす影響を評価した報告はなく、A(H1N1)pdm09 感染による気管支喘息の重症化のメカニズムは現在のところ明らかになっていない.

3. 目的

本研究では、A(H1N1)pdm09 感染による気管支喘息の重症化に気道過敏性の亢進が関与していることを解明するため、A(H1N1)pdm09 に感染した小児気管支喘息患者で気道過敏性を測定した. また、気管支喘息モデルマウスを用いて、A(H1N1)pdm09 感染群と季節性インフルエンザ感染群で気道過敏性を比較した.

4. 方法

(1) 小児を対象とした研究

本研究は福岡東医療センターの倫理委員会で承認された(2020-臨-8). 本研究はヘルシンキ宣言に準拠して実施した. 2009年9月から2010年12月までの間に国立病院機構福岡東医療センター小児科に入院した、A(H1N1)pdm09 に感染した小児気管支喘息患者のうち、発熱初日に SpO₂ 90%以下の低酸素血症を呈した患者を対象とした. 気管支喘息の診断および重症度分類は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008(16)に基づいて行った. A(H1N1)pdm09 感染症の診断は、福岡県保健環境研究所でポリメラーゼ連鎖反応により行った. 退院1か月後と3か月後に気道過敏性を測定した. 抗炎症薬と気管支拡張薬は退院後1か月の間、使用を中断した. アセチルコリン(39, 78, 156, 312, 625, 1,250, 2,500, 5,000, 10,000, 20,000 µg/mL)をネブライザーで吸入し、スパイロメーター(HI-801, チェスト株式会社, 東京, 日本)で1秒量(forced expiratory volume in 1 second, 以下 FEV_{1.0} と略す)を測定した. FEV_{1.0} が生理食塩水吸入時の値から20%減少した時の値(provocative concentration causing a 20% fall in FEV_{1.0}, 以下 PC₂₀ と略す)を気道過敏性と定義した.

(2) マウスを対象とした研究

本研究は山口大学動物使用委員会の認可を受けた(No. 29-S01). また、全ての動物実験は Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington, D.C. 1996) に準拠して行った. 過去の報告と同様に、6-8週齢の BALB/c マウス(千代田開発, 東京, 日本)を卵白アルブミン(Sigma-Aldrich., St. Louis, MO, USA)で気管

支喘息を誘発し、気管支喘息モデルマウスを作製した (12-14). A(H1N1)pdm09 (A/Narita/1/09 株), 季節性インフルエンザ (A/Puerto Rico 株) は国立感染症研究所 (東京, 日本) から提供を受けた. 喘息誘導後 A(H1N1)pdm09, 季節性インフルエンザのそれぞれ 1×10^5 pfu/20 μ L を経鼻感染させた. 各群 4-7 匹を作製した. 感染後 3, 7 及び 10 日目にキシラジン (12 mg/kg), ペントバルビタール (70 mg/kg) を腹腔内注射して麻酔をかけた. その後, マウスを気管挿管し, 動物用呼吸器 (flexiVent[®], SCIREQ, Montreal, QC, Canada) に接続した. マウスにリン酸緩衝食塩水もしくはメサコリン 3, 6, 12, 24, 48 mg/mL を吸入させ, 総気道抵抗 (resistance of the respiratory system, 以下 R_{rs} と略す), 末梢気道抵抗 (tissue damping, 以下 G と略す) を測定した (17, 18). R_{rs} および G はネブライザーでの吸入後, 10-15 秒間隔で計 12 回測定した. メサコリン負荷試験の終了後, 致死量のペントバルビタール (200 mg/kg) でマウスを安楽死させ, 肺を採取した. 肺組織は室温で 10%中性緩衝ホルマリン液に 24 時間浸し, パラフィンで包埋した. 3 μ m 厚に切片化し, ヘマトキシリン・エオジン液 (武藤化学株式会社, 東京, 日本) で染色を行った.

(3) 解析

小児を対象とした研究では, 統計解析に Wilcoxon の符号順位検定を行った. マウスを対象とした研究では, 統計解析に Steel-Dwass 検定を行った. P 値 0.05 未満を統計学的有意差ありとした. 全ての統計学的解析は JMP[®] Pro version 13.0.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)で行った.

5. 結果

小児を対象とした研究

A(H1N1)pdm09 に感染した患者で気道過敏性が亢進しているかを解明するため, 12 名の A(H1N1)pdm09 に感染した小児患者を対象に退院 1 か後と 3 か後に気道過敏性を測定した (表 1). PC_{20} は退院 1 か月後の時点で, 12 名全てで 8,000 μ g/ml 未満となった. 退院 3 か月後の PC_{20} は退院 1 か月後と比較して有意に上昇した (図 1; 退院 1 か月後 vs. 退院 3 か月後; 1,036 vs. 1,597 μ g/mL, $p = 0.009$).

マウスを対象とした研究

気管支喘息モデルマウスにおいて, A(H1N1)pdm09 感染群が季節性インフルエンザ感染群, 非感染群に比べ有意に R_{rs} が上昇した (図 2). 特に感染後 3 及び 7 日目にメサコリン 48 mg/mL を負荷した時の R_{rs} が高値であった [感染後 3 日目 A(H1N1)pdm09 感染群 vs. 季節性インフルエンザ感染群; 4.40 vs. 3.29 $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/mL}$, $p < 0.001$, vs. 非感染群; vs. 3.11 $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/mL}$, $p < 0.001$; 感染後 7 日目 A(H1N1)pdm09 感染群 vs. 季節性インフルエンザ感染群; 8.60 vs. 3.24 $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/mL}$, $p < 0.001$, vs. 非感染群; vs. 3.00 $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/mL}$, $p < 0.001$]. しかし, 感染後 10 日目では 3 群間に有意差はみられなかった. 季節性インフルエンザ感染群と非感染群ではいずれの日でも R_{rs} に有意差はみられなかった.

続いて, 3 群間で G を比較した (図 3). G も A(H1N1)pdm09 感染群が季節性インフルエンザ感染群, 非感染群と比較して有意に上昇した. 特に, 感染後 3, 7 日目にメサコリン 48 mg/mL を負荷した時の G が高値であった [感染後 3 日目 A(H1N1)pdm09 感染群 vs. 季節性インフルエンザ感染群; 25.2 vs. 16.5 $\text{cmH}_2\text{O/mL}$, $p < 0.001$, vs. 非感染群; vs. 15.5 $\text{cmH}_2\text{O/mL}$, $p < 0.001$; 感染後 7 日目 A(H1N1)pdm09 感染群 vs. 季節性インフルエンザ感染群; 50.0 vs. 16.7 $\text{cmH}_2\text{O/mL}$, $p < 0.001$, vs. 非感染群; vs. 15.6 $\text{cmH}_2\text{O/mL}$, $p < 0.001$]. しかし, 感染後 10 日目では 3 群間に有意差はみられなかった.

A(H1N1)pdm09 感染非喘息マウスでも同様に気道過敏性を測定した (図 2, 3). 非喘息マウスにおいても A(H1N1)pdm09 感染により気道過敏性は亢進したが, 気管支喘息モデルマウスに比して気道過敏性の変化は少なかった.

さらに, 気管支喘息モデルマウスの A(H1N1)pdm09 感染後の気道過敏性の変化についても評価した. 感染後 7 日

目の R_{rs} , G が感染後 3, 10 日目に比して有意に上昇していた ($p < 0.001$). 感染後 3 日目と 10 日目では有意差はなかった. A(H1N1)pdm09 感染による全身への影響の評価として感染後 3, 7 及び 10 日目の体重を比較したが, いずれの日でも有意差はなかった.

感染後 3, 7 及び 10 日目の肺のヘマトキシリン・エオジン染色像を図 4 に示す. 感染後 3 日目の時点で, A(H1N1)pdm09 感染群では炎症細胞浸潤がみられたのに対し, 季節性インフルエンザ感染群では炎症細胞は非常に軽度であった (図 4A). 両群とも炎症細胞浸潤は感染後 7 日目にピークに達したが, A(H1N1)pdm09 感染群の方が高度であった (図 4B). 感染後 10 日目には両群とも炎症細胞浸潤は減退した (図 4C).

6. 考察

本研究では, 小児気管支喘息患者において A(H1N1)pdm09 感染により, PC_{20} が一過性に変化することを示した. PC_{20} は退院 1 か月後に最低となり, 退院 3 か月後には有意に上昇した. さらに, 気管支喘息モデルマウスにおいて, A(H1N1)pdm09 感染群と季節性インフルエンザ感染群の気道過敏性を比較し, A(H1N1)pdm09 に感染した小児気管支喘息患者の病態を検討した. A(H1N1)pdm09 感染群では気道過敏性が亢進し, 感染後 7 日目にピークに達し, 感染後 10 日目には低下した. この結果は小児気管支喘息患者と類似している. 病理組織学的検討では, A(H1N1)pdm09 感染群は季節性インフルエンザ感染群に比べて肺の炎症の発現が早く, より顕著であった. 肺の炎症は感染後 7 日目にピークに達し, 感染後 10 日目には低下した. この結果は気道過敏性の変化と一致していた. A(H1N1)pdm09 感染群の気道過敏性は気管支喘息の有無に関わらず, 感染後 7 日目には季節性インフルエンザ感染群, 非感染群に比べ高値であった. さらに, A(H1N1)pdm09 感染群のうち, 気管支喘息モデルマウスの気道過敏性は非喘息マウスに比べて有意に高かった. これらの結果から, A(H1N1)pdm09 は重症肺炎の合併症として, 特に気管支喘息モデルマウスにおいて気道過敏性の亢進を惹起することが示唆された. 気管支喘息患者で観察された SpO_2 の低下および気道過敏性の亢進は, A(H1N1)pdm09 感染による肺の炎症によって引き起こされると考える.

気道過敏性の亢進は気道炎症の状態を反映している (19). これまでの研究から, tumor necrosis factor (以下 TNF と略す)- α , interleukin (以下 IL と略す)-6, および IL-13 などの炎症性サイトカインおよび Th2 サイトカインによって気道過敏性が増強されることが報告されている (20-22). 呼吸器ウイルス感染後に気道マクロファージまたは気道上皮細胞から分泌される TNF- α は, 気道上皮細胞上の intercellular adhesion molecule-1 などの接着分子を増加させ, それにより好酸球を誘導し, 気道上皮を損傷し気道過敏性を亢進させる (23-27). TNF- α は乳児の喘鳴と関連しているとの報告もある (20). IL-6 は呼吸器ウイルス感染により気道上皮細胞から分泌され, 気管支喘息や上気道感染症患者の気道炎症や気管支攣縮を誘導する (21, 24). 当教室の先行研究では, A(H1N1)pdm09 感染マウスの気管支肺胞洗浄液中の IL-6 および TNF- α レベルが, 感染後 3 日以内に季節性インフルエンザ感染マウスよりも有意に高値であることを示した (14). したがって, A(H1N1)pdm09 の感染は気管支喘息モデルマウスの肺の炎症の際, 炎症性サイトカインの産生を誘導することで気道過敏性を増強する可能性があり, これはヒトの場合にも起こる可能性がある.

前述の通り, A(H1N1)pdm09 感染児の気道過敏性は, 退院 1 か月後と比較して退院後 3 か月後には改善していた. このヒトでの結果は, A(H1N1)pdm09 感染群で感染後 3 日目と 7 日目に亢進した気道過敏性が, 感染後 10 日目には非感染群と同程度に改善したというマウスでの実験結果と共通している. Bozanichら (28) は, 季節性 H3N1 インフルエンザ感染マウスでは, 感染後 4 日目に観察された気道過敏性の亢進が感染後 20 日目には対照群と同レベルに戻ったと報告しているが, これは本研究の知見と一致する. 以上より, A(H1N1)pdm09 感染後の急性期に, 重症気管支喘息を伴う患者の治療が必要であることが示唆された. A(H1N1)pdm09 感染による重症肺炎に合併した重症気管支喘息の治療法はまだ確立されていない. 現在, A(H1N1)pdm09 感染に伴う重症気管支喘息に対する治療法を検討している.

本研究の限界点として, 第一に気道過敏性と気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカインおよび Th2 サイトカイン, ウイルス量を同時に測定していないことが挙げられる. 以前の研究で A(H1N1)pdm09 感染マウスの気管支肺胞液中のサ

イトカインプロフィールを報告したため (13), 今回は気道過敏性の測定後, 病理組織学的評価のために肺を採取した.

第二に倫理的な理由から, 小児気管支喘息患者の A(H1N1)pdm09 感染中の気道過敏性を測定できていないことが挙げられる. そのため, 退院1, 3 か月後の気道過敏性の測定で代用した.

7. 結語

小児気管支喘息患者, 気管支喘息モデルマウスの両方において, A(H1N1)pdm09 感染の急性期に気道過敏性が亢進した. さらに, 気管支喘息モデルマウスにおいて, A(H1N1)pdm09 は季節性インフルエンザに比べ, 感染後の急性期でより重度の肺炎症を示した. 気道過敏性は肺の炎症の改善とともに正常レベルに戻ったため, A(H1N1)pdm09 感染後急性期の治療が重度の呼吸器疾患を回避するために必要であることが示唆された.

8. 謝辞

本研究は平成 25 年度山口大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチ推進助成金の助成を受けています. 技術的なサポートをして頂いた技術専門職員の池本健三氏 (山口大学大学院医学系研究科分子病理学講座) に深く感謝致します.

9. 参考文献

1. Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FE, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, Lee JH; TENOR Study Group. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1156-1163.
2. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Indoor allergen exposure and asthma outcomes. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:772-777.
3. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-1592.
4. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:895-906.
5. Abe N, Yasudo H, Fukano R, Nakamura T, Okada S, Wakiguchi H, Okazaki F, Shirabe K, Toda S, Okamoto R, Ouchi K, Ohga S, Hasegawa S. Multi-season analyses of causative pathogens in children hospitalized with asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:724-731.
6. Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol* 2018;163:845-853.
7. Wark PAB, Ramsahai JM, Pathinayake P, Malik B, Bartlett NW. Respiratory viruses and asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:45-55.
8. Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Haneda Y, Shirabe K, Ichiyama T. Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:e119-e123.
9. Athanasiou M, Lytras T, Spala G, Triantafyllou E, Gkolfinopoulou K, Theocharopoulos G, Patrinos S, Danis K, Detsis M, Tsiodras S, Bonovas S, Panagiotopolous T. Fatal cases associated with pandemic influenza A (H1N1) reported in Greece. *PLoS Curr* 2010;2:RRN1194.
10. Reichert T, Chowell G, Nishiura H, Christensen RA, McCullers JA. Does glycosylation as a modifier of original antigenic sin explain the case age distribution and unusual toxicity in pandemic novel H1N1 influenza? *BMC Infect Dis* 2010;10:5.
11. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalization Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;61:1935-1944.
12. Okada S, Hasegawa S, Hasegawa H, Aina A, Atsuta R, Ikemoto K, Sasaki K, Toda S, Shirabe K, Takahara M, Harada S, Morishima T, Ichiyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in a mouse model of bronchial asthma and H1N1 2009 infection. *Cytokine* 2013;63:194-200.
13. Hasegawa S, Wakiguchi H, Okada S, Gui Kang Y, Fujii N, Hasegawa M, Hasegawa H, Aina A, Atsuta R, Shirabe K, Toda S, Wakabayashi-Takahara M, Morishima T, Ichiyama T. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection. *Cytokine* 2014;69:206-210.
14. Fujimoto Y, Hasegawa S, Matsushige T, Wakiguchi H, Nakamura T, Hasegawa H, Nakajima N, Aina A, Oga A, Itoh H, Shirabe K, Toda S, Atsuta R, Morishima T, Ohga S. Pulmonary inflammation and cytokine dynamics of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during A(H1N1)pdm09 influenza infection. *Sci Rep* 2017;7:9128.
15. Shim DH, Park YA, Kim MJ, Hong JY, Baek JY, Kim KW, Byun YH, Seong BL, Ryu S, Song MK, Hong KJ, Na W,

- Song D, Park JH, Sohn MH, Lee JM. Pandemic influenza virus, pH1N1, induces asthmatic symptoms via activation of innate lymphoid cells. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:780-788.
16. Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int.* 2010;52:319-26.
 17. McGovern TK, Robichaud A, Fereydoonzad L, Schuessler TF, Martin JG. Evaluation of respiratory system mechanics in mice using the forced oscillation technique. *J Vis Exp* 2013;75:e50172.
 18. Siddiqui S, Tsuchiya K, Risse PA, Bullimore SR, Benedetti A, Martin JG. Site of allergic airway narrowing and the influence of exogenous surfactant in the Brown Norway rat. *PLoS One* 2012;7:e29381.
 19. Postma DS, Kerstjens HA. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S187-S192.
 20. Balfour-Lynn IM, Valman HB, Wellings R, Webster AD, Taylor GW, Silverman M. Tumour necrosis factor-alpha and leukotriene E4 production in wheezy infants. *Clin Exp Allergy* 1994;24:121-126.
 21. Yasuda H, Suzuki T, Zayas K, Ishizuka S, Kubo H, Sasaki T, Nishimura H, Sekizawa K, Yamaya M. Inflammatory and bronchospastic factors in asthma exacerbations caused by upper respiratory tract infections. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:109-118.
 22. Risse PA, Jo T, Suarez F, Hirota N, Tolloczko B, Ferraro P, Grutter P, Martin JG. Interleukin-13 inhibits proliferation and enhances contractility of human airway smooth muscle cells without change in contractile phenotype. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;300:L958-L966.
 23. Gern JE, Dick EC, Lee WM, Murray S, Meyer K, Handzel ZT, Busse WW. Rhinovirus enters but does not replicate inside monocytes and airway macrophages. *J Immunol* 1996;156:621-627.
 24. Yamaya M. Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm Med* 2012;2012:834826.
 25. Rothlein R, Czajkowski M, O'Neill MM, Marlin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ. Induction of intercellular adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines. Regulation by pharmacologic agents and neutralizing antibodies. *J Immunol* 1988;141:1665-1669.
 26. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990;247:456-459.
 27. Malaviya R, Laskin JD, Laskin DL. Anti-TNF α therapy in inflammatory lung diseases. *Pharmacol Ther.* 2017;180:90-98.
 28. Bozanich E, Gualano RC, Zosky GR, Larcombe AN, Turner DJ, Hantos Z, Sly PD. Acute Influenza A infection induces bronchial hyper-responsiveness in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;162:190-196.

この学位論文は、Ariyoshi T, Tezuka J, Yasudo H, Sakata Y, Nakamura T, Matsushige T, Hasegawa H, Nakajima N, Ainai A, Oga A, Itoh H, Shirabe K, Toda S, Atsuta R, Ohga S, Hasegawa S, Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection. *Immun Inflamm Dis.* (アクセプト済み) に原著論文として発表したものから、データを引用して作成しました。

図1

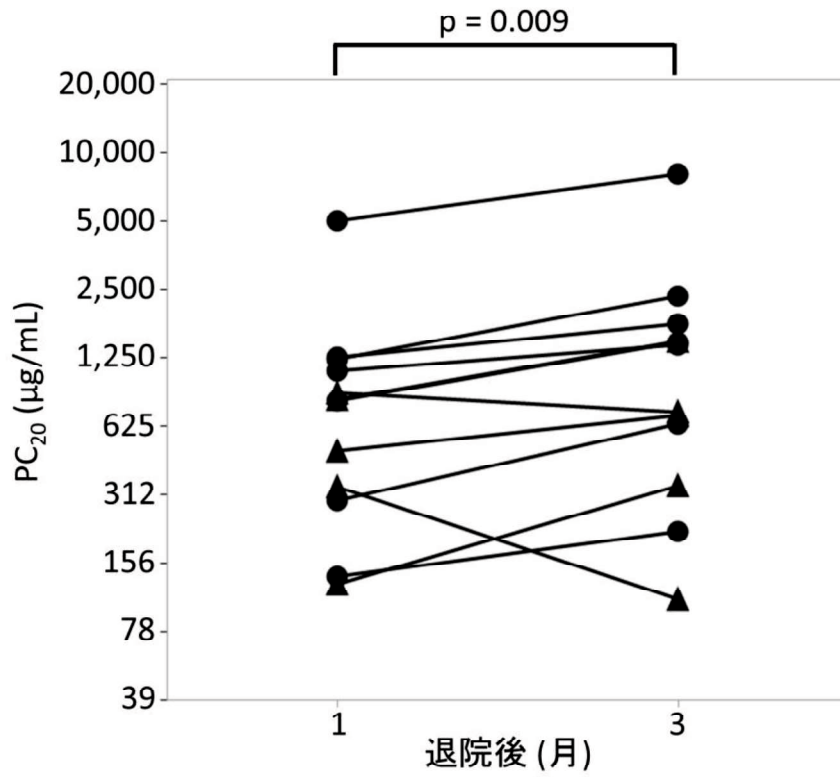


図2

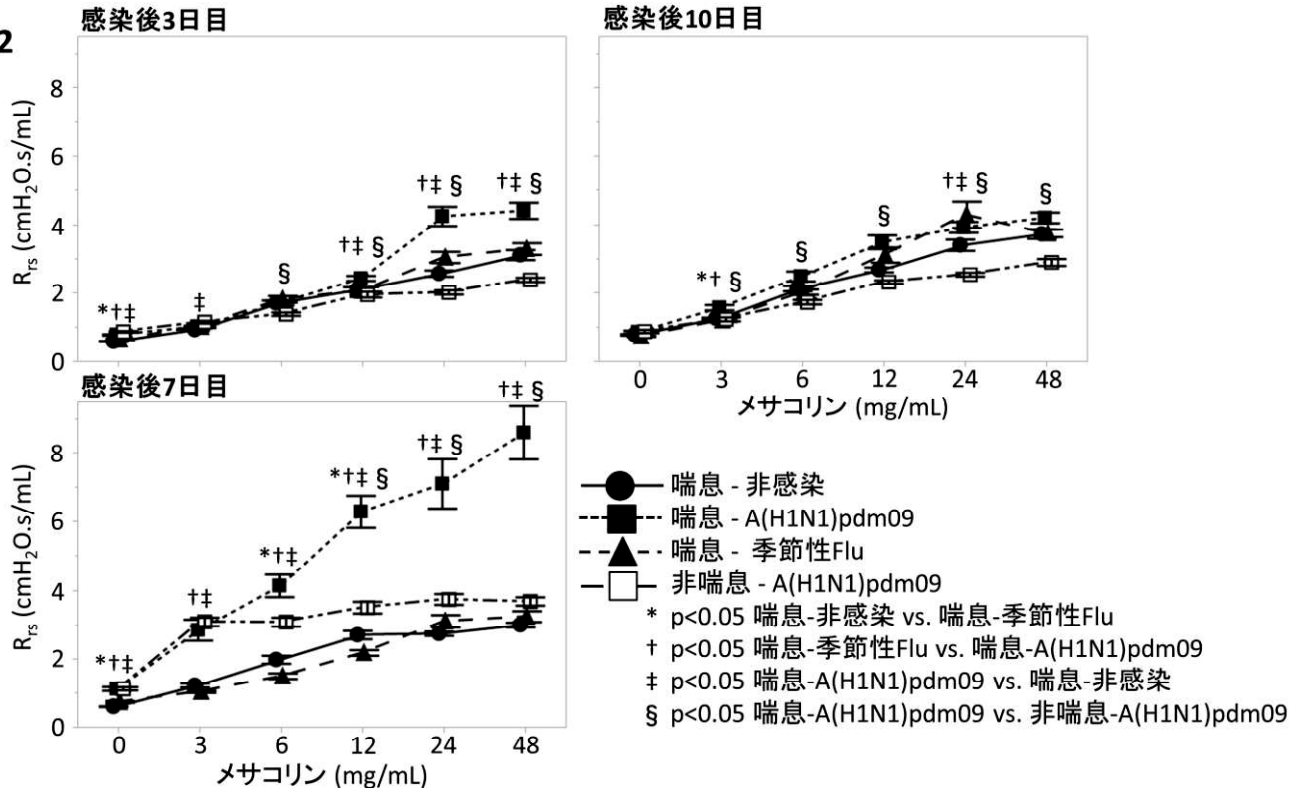
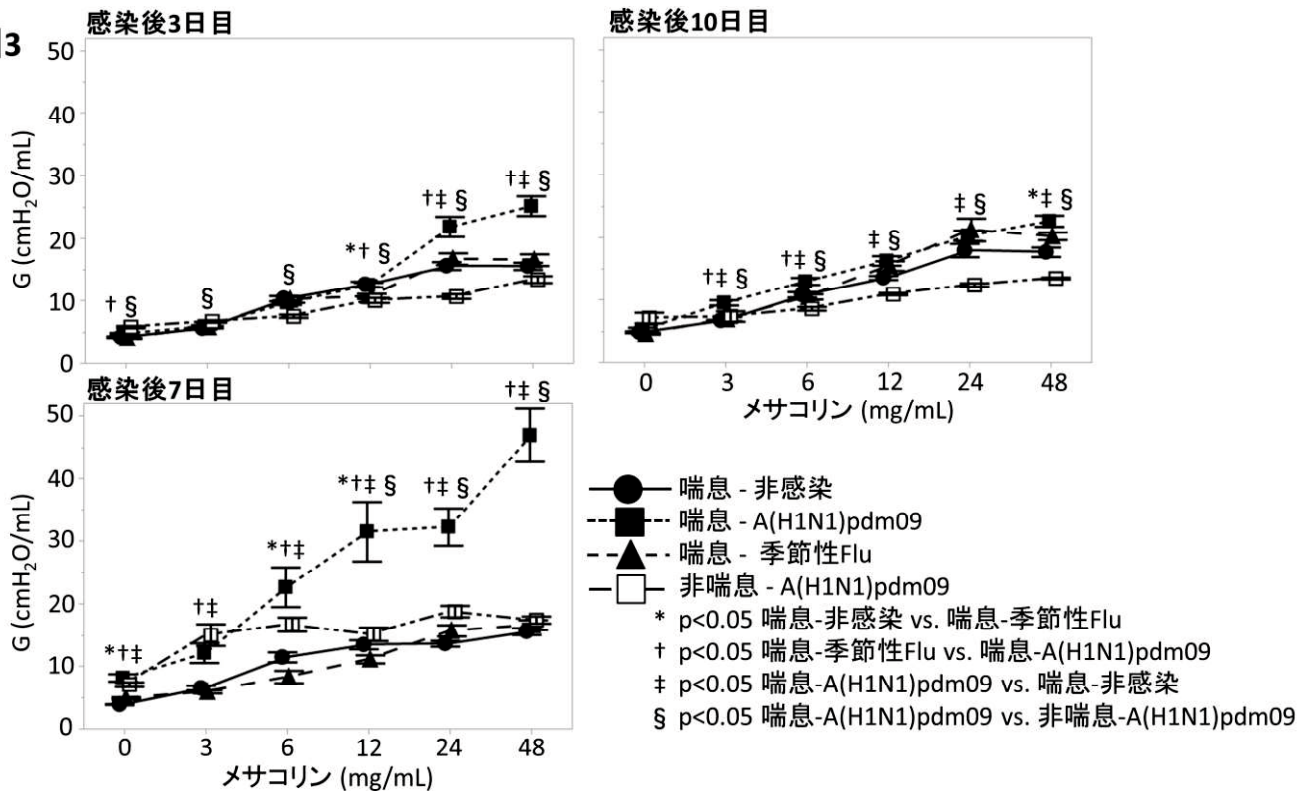


図3



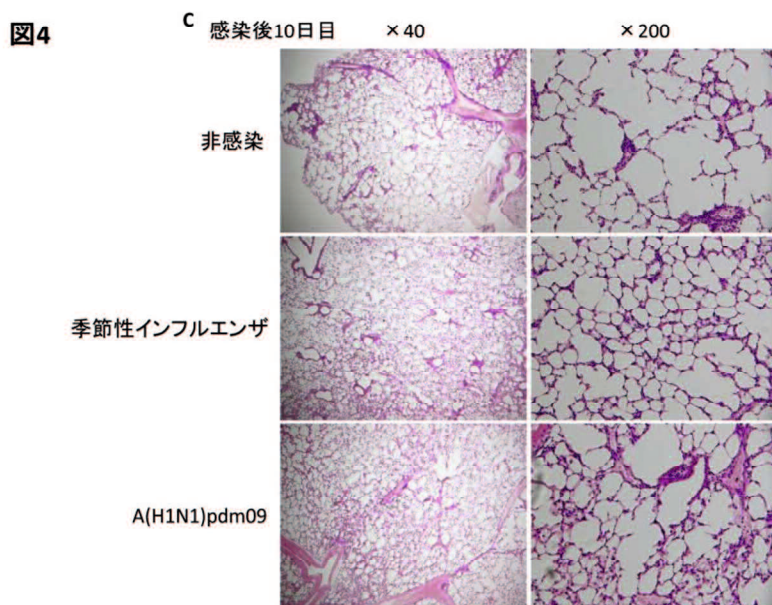
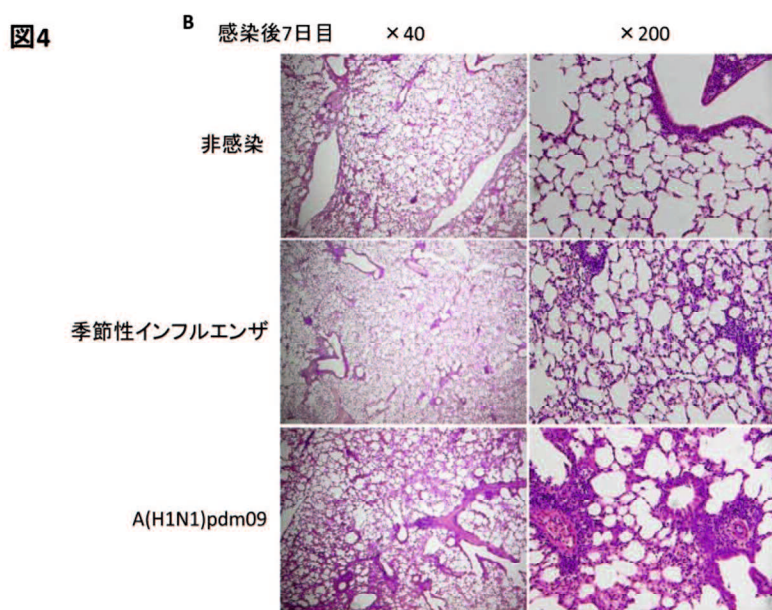
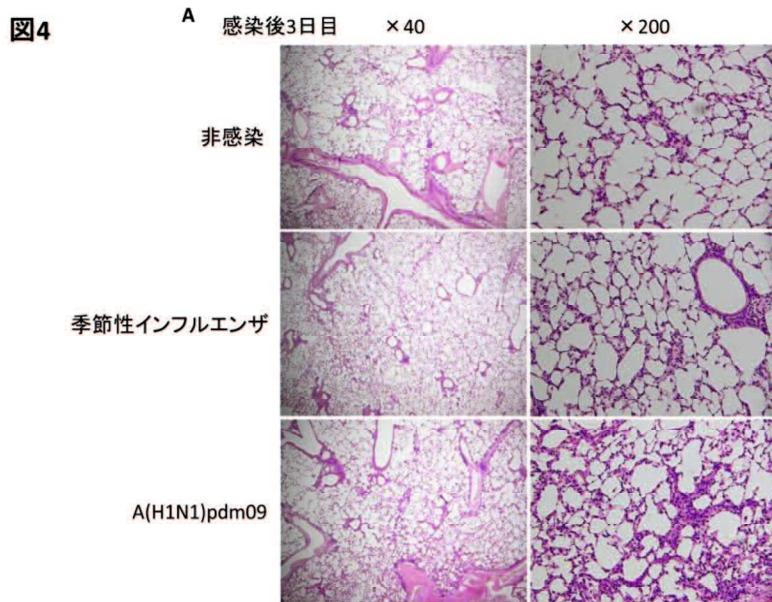


表 1 退院 1 か月後時点での A(H1N1)pdm09 感染児の臨床的特徴

n=12	
年齢 (歳)*	7.7 (4.9–11.8)
性別 (男/女)	9 名/3 名
IgE (IU/mL)*	932 (124–2,680)
吸入抗原	
ダニ IgE 陽性患者数	11 名
ダニ IgE (UA/ml) †	>100 (<0.34->100)
スギ IgE 陽性患者数	8 名
スギ IgE (UA/ml) †	6.8 (<0.34-92)
アルテルナリア IgE 陽性患者数	2 名
アルテルナリア IgE (UA/ml) †	<0.34 (<0.34-4.6)
ネコ IgE 陽性患者数	1 名
ネコ IgE (UA/ml) †	<0.34 (<0.34-7.2)
%FVC*	90.6 (70.0–119)
%FEV _{1.0} *	96.4 (75.8–111)
%V ₅₀ *	97.2 (55.5–160)
気管支喘息の既往	7 名
気管支喘息の重症度	
間欠型	6 名
軽症持続型	1 名
中等症持続型	0 名
重症持続型	0 名

*平均 (範囲). †中央値 (範囲).

FVC, forced vital capacity; FEV_{1.0}, forced expiratory volume in 1 s; V₅₀, maximal flow at 50% vital capacity.