

〔題名〕

**Multi-season analyses of causative pathogens in children
hospitalized with asthma exacerbation**

(気管支喘息入院児を対象とした病原体の複数年解析)

氏名 安部 希

所属 山口大学大学院医学系研究科

情報解析医学系専攻 小児科学講座

令和3年 1月

1. 要旨	3
2. 研究の背景	4
3. 目的	4
4. 方法	
(1) 対象	4
(2) 方法	4
(3) 解析	5
5. 結果	5
6. 考察	6
7. 結語	8
8. 謝辞	8

〔1. 要旨〕

【背景】喘息の急性増悪に関わる主な病原体として、ライノウイルス (RV) , respiratory syncytial ウイルス (RSV) , エンテロウイルス (EV) , インフルエンザウイルス, ヒトメタニューモウイルス (hMPV) 等が挙げられる. ウイルス感染と喘息の急性増悪の関連に関する多くの研究は評価期間が1年間のみであり, 本研究では急性増悪と病原体の関連について, 3年間の調査を行った.

【方法】2012年4月から2015年3月の期間に喘息の急性増悪のため山口大学医学部附属病院小児科に入院した6か月から17歳の患者を対象とした (n = 216) . 入院時に患者の鼻咽頭拭い液を採取し, reverse transcription-polymerase chain reaction 法を用いて病原体の同定を行った. 気管支喘息の診断および急性増悪の強度の評価は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012に準じて行った. 気管支喘息のコントロール状態の評価は, International Consensus に沿って行った.

【結果】喘息増悪患者の入院時鼻咽頭検体の75%からウイルスおよびマイコプラズマが検出された. 単一感染で最も多く検出されたのはRV (48%) で, 次いでRSV (6%) であった. RVはRSVと比較して有意に入院時の年齢が高かった. 不十分な喘息コントロール, 吸入抗原への感作はRV感染による急性増悪と有意に関連していた. EV-D68の散発的な流行が観察されたが, 喘息の急性増悪に関連する病原体の季節性は認めなかった. 喘息急性増悪での初回の入院でRVが検出された症例は, その後RVに再感染する可能性が有意に高かった.

【結論】複数年の解析により, ウイルスおよびマイコプラズマ感染を伴う喘息急性増悪のプロファイルを把握することができた. 反復するRV感染は, 気管支喘息の発症および病態形成に関与している可能性が示唆された.

〔2. 研究の背景〕

ウイルス性呼吸器感染症は、小児の気管支喘息急性増悪に関連している (1)。特に急性増悪をきたしやすいものとしてヒトラノウイルス (RV), respiratory syncytial ウイルス (RSV), エンテロウイルス (EV), インフルエンザウイルス, およびヒトメタニューモウイルス (hMPV) が知られている (2)。以前の研究では, RSV は乳幼児期, RV は学齢期に多く検出されておりそれぞれの時期の喘鳴と有意な関連を認めている (3)。また, ウイルス感染と喘息増悪の関連に関する多くの研究は評価期間が 1 年間のみである (4, 5, 6)。

〔3. 目的〕

ウイルスまたはマイコプラズマの流行は, 季節性変動を示すか, もしくは一時的にのみ観察される可能性があるため, 1 年間の分析では, これらの病原体と喘息急性増悪の関連を調査するには不十分であり, より長期の分析が必要である。本研究の目的は, 喘息急性増悪と病原体の関連について, 3 年間の調査を行い, 病原体の疫学的プロファイルと急性増悪の要因についても検討することである。

〔4. 方法〕

(1) 対象

2012 年 4 月から 2015 年 5 月まで山口大学医学部附属病院小児科に急性増悪で入院した 226 名の喘息患者のうち, 本人または両親からの同意が得られなかった 5 名が除外され, 十分な臨床および検査データが得られなかった 3 名が除外された。また, 鼻咽頭拭い液が適切に得られなかったため, 2 名を除外した。その結果, 216 名が本研究に登録された (図 1)。

(2) 方法

・気管支喘息の診断

気管支喘息は, 日本の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 (JPGL 2012) (7) に従って診断した。反復する喘鳴, 咳嗽, 呼気延長を伴う呼吸困難などの呼吸器症状, 胸部聴診所見, 呼吸機能検査, アレルギー検査, およびアレルギー疾患の既往歴・家族歴などが含まれる。

JPGL 2012 に基づき急性増悪は, 喘鳴, 咳嗽, 呼気延長を伴う呼吸困難感, および短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) 吸入によって緩和される可逆的な気流制限などの呼吸器症状として定義され, 急性増悪の強度は, 小発作, 中発作, 大発作, 呼吸不全の 4 つの段階に分類されている (7)。

喘息のコントロールレベルは, 小児喘息に関する国際コンセンサス (ICON) に従って分類された (8)。入院の基準は, 夜間の睡眠困難, 経口摂取困難, および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) が 95%未満とした。患者の臨床症状はカルテと問診票から得た。本研究におけるインフォームドコンセントは, 両親および本人から得た。本研究のプロトコルは, 山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会 (H24-11) によって承認された。

・ウイルスの同定

すべての対象者から鼻咽頭拭い液を採取した。鼻咽頭からの採取と山口県環境保健センターへの検体の輸送は、小児科専門医により行われた。検体を逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) によって分析し、EV (9), RSV (10), PIV (11), hMPV (12), RV (サブタイプ A, B, および C) (13), インフルエンザウイルス, アデノウイルス (14), コックサッキーウイルス (9), ヒトコロナウイルス (15), およびマイコプラズマ (16) からの特定の遺伝子を増幅した後、塩基配列を決定し、系統発生分析を行った。エンテロウイルス D68 (EV-D68) についても同様に行った (9, 17)。

鼻咽頭拭い液は、滅菌スワブ (日本綿棒株式会社) で採取された。各綿棒を DNA 抽出物用の 3 mL のユニバーサルウイルス輸送培地 (Becton, Dickinson and Company) に入れた。マイコプラズマの DNA は、P1 アドヘシンをコードする保存配列を標的とした real-time polymerase chain reaction により検出した (18, 19)。

(3) 解析

喘息の急性増悪の強度、コントロールのレベル、血液学的および免疫学的検査などの臨床的特徴は、単変量分析 (マンホイットニーU 検定またはカイニ乗検定) と多重ロジスティック回帰分析によって解析した。分析と計算は、BellCurve for Excel と Stat Flex for Windows Ver 7.0 (Artech Inc) を使用した。

[5. 結果]

臨床および検査データの特徴を表 1 に示した。年齢の中央値は 3.4 歳 (6 か月~17 歳) であり、急性増悪の強度は、それぞれ小発作 21 名 (10%), 中発作 146 名 (68%), 大発作 49 名 (22%) に分類された。呼吸不全の患者は認めなかった。喘息のコントロールに関しては、それぞれ良好 138 名 (64%), 不十分 28 名 (13%), 不良 50 名 (23%) であった。総 IgE 値の中央値は 207 IU/mL (4~11,800 IU/mL), ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値の中央値は 19.0 UA /mL (0.1~100 UA/mL) であった。

喘息の急性増悪と病原体との関係性を評価した。病原体は 171 名の患者で検出された (ウイルス:n = 199, マイコプラズマ:n = 13)。35 名の患者が 2~3 種類の病原体に重複感染していたため、単一感染、または病原体が検出されなかった 181 名の結果を図 2 にまとめた。喘息の急性増悪時に最も多く検出されたウイルスは RV (n = 87; 48%) であり、RSV (n = 10; 6%) であった。

主に検出された RV および RSV について、これらの単一感染の患者の臨床的特徴を比較検討した (表 1)。入院時年齢およびヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値は、RSV 群に比して RV 群で有意に高値であった (P < 0.01)。体温、SpO₂, 入院期間、末梢白血球 (WBC) の中央値、および血清 C 反応性タンパク質 (CRP) 濃度に有意差はなかった。二群間の入院時の急性増悪の強度、およびコントロールのレベルにも有意差はなかった。

RV に感染した患者のうちタイプ A およびタイプ C が、多く検出されたが (タイプ A, n = 33, タイプ B, n = 1, タイプ C, n = 52, 不明, n = 1), タイプ A およびタイプ C の二群間の比較では体温、

SpO₂, 入院期間, 検査データ, 急性増悪の強度, およびコントロールのレベルに有意差はなかった (表 2). RV 感染を伴う急性増悪の疫学的特徴を調査するために, RV 対非 RV で多重ロジスティック回帰分析を実施した. 不十分なコントロール ($P < 0.05$) とヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値 ($P < 0.01$) が, RV 感染を伴う急性増悪に関連していることが明らかになった.

次に, 単一感染と重複感染で臨床的特徴, 急性増悪の強度およびコントロールレベルを比較した (表 3). 入院時年齢とヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値は, 重複感染群よりも単一感染群で有意に高値であった ($P < 0.001$) が, 体温, SpO₂, 入院期間, CRP, 急性増悪の強度, およびコントロールレベルに有意差はなかった.

多重ロジスティック分析により, 入院時年齢の高さ ($P < 0.001$) およびヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値の高値 ($P < 0.05$) が単一感染に関連していた.

喘息の急性増悪と病原体との関連に関する多くの研究は 1 年間しか実施されていないため, 急性増悪に関連する季節的な病原体分布に関する報告はこれまでなされていない (4, 5, 6). そのため入院月に基づいて, 急性増悪と病原体の分布との関係性を評価した (図 3). RV および PIV はすべての季節で検出され, その他のウイルスおよびマイコプラズマも季節的なピークは認めなかった.

次に, 複数回入院した患者で検出された病原体を評価した. 複数回入院した 31 名のうち, 18 名が最初の入院時とその後の入院時に RV が反復して検出され (表 4), RV 感染を伴う喘息急性増悪の患者はその後 RV 感染を伴う急性増悪を起こす可能性が高いことが示された. ($P < 0.01$).

この研究期間に, 6 名に EV 感染を認め, すべてに EV-D68 が検出された. EV-D68 感染と急性増悪による入院との関係性を評価した (図 3). 2013 年にのみわずかな流行が観察されたが, 2012 年または 2014 年には観察されなかった. この結果は, RV, RSV, PIV とは異なり, EV-D68 の流行が毎年起こるものではないことを示唆している.

[6. 考察]

本研究において喘息急性増悪の入院患者から単一感染で最も多く検出された病原体は RV (48%) であり, 次いで RSV (6%), PIV (4%) となった. 入院時年齢は RV 群で RSV 群および PIV 群に比して高年齢であった. 本研究における RV, RSV, および PIV の検出頻度は, ウイルス感染と喘息急性増悪に関する以前の報告での検出頻度と同様であった (2, 3).

Heymann ら (20) は, 3 歳未満の喘鳴患者では, 3 歳以上の患者と比較して RV 感染の有病率が著明に低いことを報告している. 本研究での 2 歳未満の患者 ($n = 67$) と 2 歳以上の患者 ($n = 149$) の RV 検出率の比較では, 2 歳未満の患者において 38%で検出されたのに対し, 2 歳以上の患者では 57.6%で検出され, 有意差を認めた ($P = 0.002$). 本研究では 2 歳未満の患者を含むことから既存の報告と比較して全体の RV の検出率が低くなっている.

RV 感染が年長児の喘鳴と関連していることを示す研究が複数ある (3, 21) が、本研究での 3 年間の分析では、RV 群の入院年齢は RSV 群に比して有意に高く、これまでの 1 年間の報告と同様であった。

また RV 感染を伴う喘鳴にアレルギー感作が関連していると報告されており (22)、本研究でも RSV 群に比して RV 群でヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値との関連が観察された。多重ロジスティック回帰分析により、不十分なコントロールとヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値は、非 RV 群と比して RV 群でより関連性がみられた。これは、RV 感染を伴う急性増悪がアレルギー感作と関連しており、良好なコントロールが RV 感染を伴う急性増悪を予防できることを示唆している。

これまでの報告で RV タイプ C は、他の RV の型よりも重度の急性増悪を引き起こすことが知られている (23, 24)。しかし、本研究では、RV タイプ A とタイプ C の間で急性増悪の強度に有意差は認めなかった。Zheng ら (25) は、RV タイプ A ではウイルス量の多い場合に重度の急性増悪につながると報告している。本研究で急性増悪の強度がタイプ A とタイプ C で有意差を認めなかったのは両者のウイルス量の違いを反映しているのではないかと推測した。

次に、複数の病原体に感染していることの急性増悪への影響を検討したが、単一感染群と重複感染群の間では急性増悪の強度に有意差は認めなかった。多重ロジスティック回帰分析では、年長児とヤケヒョウヒダニ特異的 IgE 値の高値、単一感染に関連があり、アレルギー感作は、RV 感染および RV 感染を伴う喘鳴に対する感受性を高めることが示唆された。これは、RV 感染を伴う急性増悪に関する以前の報告と同様であった (22)。

本研究の 3 年間の観察で複数回入院した症例において RV が反復して検出された。RV 感染を伴う急性増悪の患者は、その後の入院時にも高確率で RV に感染していた。これは 1 年間の研究では報告されていない。本研究では、非発作時の喘息患者 6 名にも鼻咽頭拭い液による病原体検出を行っており、この結果によると非発作時には RV は検出されず、RV 感染により急性増悪を引き起こす可能性を示す。複数の研究で乳幼児期の RV 感染による誘発性喘鳴がその後の喘息のリスクと密接に関連していることが示されている (1, 3)。本研究の結果から RV 感染だけでなく、喘鳴や喘息急性増悪を引き起こす RV 感染に反復して感染することにも起因するのではないかと推測した。

2014 年秋に米国をはじめカナダ、欧州、アジアなどで EV-D68 感染が発生し、重症呼吸器疾患による入院症例の増加が報告された (26)。そこで喘息急性増悪による入院と EV-D68 感染との関係性を評価した。EV-D68 は、3 年間の調査で 2013 年のみ検出された。これは、調査期間中に日本で発生したものと一致している (27)。2010 年に本研究と同地域での EV-D68 のアウトブレイクを報告した (28) が、2010 年秋から 2015 年春にかけて EV-D68 のアウトブレイクは認めなかった。これは、EV-D68 の流行が毎年起こるものではなく散発的に起こることを示唆している。

本研究にはいくつかの問題点がある。まず、本研究は単一の施設で実施されたパイロット研究である。病原体と喘息の急性増悪との関係を確認するためには、さまざまな地域を対象としたさらなる多施設共同研究が必要である。次に、本研究では入院を必要とする急性増悪患者が対象となったため、比較的良好なコントロールで軽度の急性増悪患者は含まれていない。したがって、選

択バイアスが生じた可能性があり, 喘息急性増悪の全範囲に対する病原体の影響の分析には限界がある.

[7. 結語]

喘息急性増悪を伴う入院患者における病原体の検出率に関する3年間の分析で, RV および RSV が最も多く検出された. 不十分なコントロールとアレルギー感作は RV 感染を伴う急性増悪と関連していた. RV は, 3年間で複数回入院した症例で反復して検出され, RV 感染を反復することがその後の急性増悪に寄与する可能性があることを示唆した. これらから, 良好なコントロールは, RV 感染を伴う喘息の発症と増悪を防ぐ可能性が示唆された.

さらに, EV-D68 感染の流行が3年間のうち数か月間でのみ観察されたことは, ウイルス感染による喘息急性増悪を理解するためには, 季節的な流行以外にも一時的な小規模な流行があることをふまえ複数年にわたる調査が必要であることを示唆した.

[8. 謝辞]

本研究の統計解析と論文校閲を支援していただいた本学の市原清志教授に心から深謝いたします.

参考文献

1. 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.
2. 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.
3. Rake GP, Arruda E, Ingram JM, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:785-790.
4. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ.* 1995;310:1225-1229.
5. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:314-321.
6. Matthew J, Pinto Pereira LM, Pappas TE, et al. Distribution and seasonality of rhinovirus and other respiratory viruses in a cross-section of asthmatic children in Trinidad, West Indies. *Ital J Pediatr.* 2009;35:16.
7. Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, et al. Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2012. *Pediatr Int.* 2014;56:441-450.
8. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2012;67:976-997.
9. Ishiko H, Shimada Y, Yonaha M, et al. Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification using the VP4 sequence. *J Infect Dis.* 2002;185:744-754.
10. Abels S, Nadal D, Stroehle A, Bossart W. Reliable detection of respiratory syncytial virus infection in children for adequate hospital infection control management. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3135-3139.
11. Aguilar JC, Perez-Brena MP, Garcia ML, Cruz N, Erdman DD, Echevarria JE. Detection and identification of human parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4 in clinical samples of pediatric patients by multiplex reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1191-1195.
12. Hara M, Takao S, Fukuda S, Shimazu Y, Miyazaki K. Human metapneumovirus infection in febrile children with lower respiratory diseases in primary care settings in Hiroshima, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:500-502.
13. Ishiko H, Miura R, Shimada Y, et al. Human rhinovirus 87 identified as human enterovirus 68 by VP4-based molecular diagnosis. *Intervirology.* 2002;45:136-141.
14. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *Med Virol.* 2003;70:228-239.

15. van Elden LJ, van Loon AM, van Alphen F, et al. Frequent detection of human coronaviruses in clinical specimens from patients with respiratory tract infection by use of a novel real-time reverse- transcriptase polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 2004;189:652-657.
16. Specjalski K, Jassem E. Chlamydomphila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae infections, and asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:9-17.
17. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2698-2704.
18. Zhao F, Liu G, Wu J, et al. Surveillance of macrolide-resistant Mycoplasma pneumonia in Beijing, China, from 2008 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1521-1523.
19. Tanaka T, Oishi T, Miyata I, et al. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection, Japan, 2008–2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1703-1706.
20. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:239-247.
21. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr.* 2014;57:29-34.
22. Stenberg-Hammar K, Hedlin G, Söderhäll C. Rhinovirus and preschool wheeze. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:513-520.
23. Lauinger IL, Bible JM, Halligan EP, et al. Patient characteristics and severity of human rhinovirus infections in children. *J Clin Virol.* 2013;58:216-220.
24. Linder JE, Kraft DC, Mohamed Y, et al. Human rhinovirus C: age, season, and lower respiratory illness over the past 3 decades. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:69-77.
25. Zheng SY, Wang LL, Ren L, Luo J, Liao W, Liu EM. Epidemiological analysis and follow-up of human rhinovirus infection in children with asthma exacerbation. *J Med Virol.* 2018;90:219-228.
26. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e64-e75.
27. Korematsu S, Nagashima K, Sato Y, et al. “Spike” in acute asthma exacerbations during enterovirus D68 epidemic in Japan: a nationwide survey. *Allergol Int.* 2018;67:55-60.
28. Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: virus-induced asthma in Japanese children. *Allergy.* 2011;66:1618-1620.

この学位論文は、Nozomi Abe, Hiroki Yasudo, Reiji Fukano, Tamaki Nakamura, Seigo Okada, Hiroyuki Wakiguchi, Fumiko Okazaki, Komei Shirabe, Shoichi Toda, Reiko Okamoto, Kazunobu Ouchi, Shouichi Ohga, Shunji Hasegawa Multi-season analyses of causative pathogens in children hospitalized with asthma exacerbation *Pediatric Allergy and Immunology* Volume 30, Issue 7, 724-731, 2019Nov.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.

表 1. 急性増悪で入院した全患者の臨床的特徴およびRV・RSVに単一感染した患者の臨床的特徴

中央値 (範囲)	全患者 (n = 216)	RV (n = 87)	RSV (n = 10)	P
年齢 (歳)	3.4 (6 か月-17 歳)	4.5 (6 か月-13 歳)	1.6 (8 か月-6 歳)	0.008*
体温 (°C)	37.5 (36.0-40.0)	37.5 (36.1-40.4)	37.3 (37.0-39.1)	0.916
SpO ₂ (%)	94 (84-100)	94 (84-100)	96 (94-100)	0.109
WBC (×10 ⁹ /L)	12.0 (3.4-32.8)	12.8 (4.7-32.8)	11.0 (5.1-18.8)	0.558
CRP (mg/dL)	0.97 (0.01-14.86)	0.82 (0.01-12.16)	0.62 (0.03-14.86)	0.309
総IgE (IU/mL)	207 (4-11,800)	508 (4-5,440)	103 (10-1,970)	0.254
ヤケヒコウヒダニ IgE (UA/mL)	19.0 (0.1-100)	90.1 (0.1-100)	0.1 (0.1-100)	0.002
入院期間 (日)	10 (2-75)	9 (2-56)	10 (6-14)	0.999
急性増悪の強度	小発作 中発作 大発作	5 (6%) 59 (68%) 23 (26%)	1 (10%) 6 (60%) 3 (30%)	0.824
喘息コントロール	良好 不十分 不良	48 (55%) 24 (28%) 15 (17%)	9 (90%) 1 (10%) 0 (0%)	0.098

RV: ライノウイルス, RSV: respiratory syncytial ウイルス

SpO₂: 経皮的動脈血酸素飽和度, WBC: 白血球, CRP: C 反応性蛋白,

IgE: immunoglobulin E, *p<0.05

表 2. RV および非 RV に感染した患者の臨床的特徴

中央値 (範囲)	病原体検出 (n=171)		P
	RV (n=112)	非 RV (n=59)	
年齢 (歳)	3.9 (6 か月-13 歳)	2.2 (8 か月-14 歳)	0.109
体温 (°C)	37.5 (36.0-40.4)	37.8 (36.1-39.9)	0.053
SpO ₂ (%)	94 (84-100)	95 (88-100)	0.079
WBC (× 10 ⁹ /L)	12.7 (4.7-33.0)	9.9 (3.6-33.0)	0.007
CRP (mg/dL)	0.93 (0.01-12.16)	0.98 (0.02-14.86)	0.244
総 IgE (IU/mL)	451 (4-5,440)	76.5 (4-7,070)	0.035
ヤケヒョウヒダニ IgE (UA/mL)	60.1 (0.1-100)	0.72 (0.1-100)	<0.001
入院期間 (日)	9 (2-56)	10 (2-23)	0.998
急性増悪の強度			0.389
小発作	8 (7%)	7 (12%)	
中発作	75 (67%)	41 (69%)	
大発作	29 (26%)	11 (19%)	
喘息コントロール			0.060
良好	65 (58%)	45 (76%)	
不十分	31 (28%)	9 (15%)	
不良	16 (14%)	5 (9%)	

表 3. 単一感染および重複感染の患者の臨床的特徴

中央値 (範囲)	単一感染 (n=136)	重複感染 (n=35)	P
年齢 (歳)	4.0 (6 か月-14 歳)	1.4 (6 か月-5.9 歳)	<0.001
体温 (°C)	37.5 (36.1-40.4)	37.7 (36.0-40.0)	0.372
SpO ₂ (%)	94 (84-100)	95 (84-99)	0.333
WBC (× 10 ⁹ /L)	12.2 (3.6-32.8)	11.8 (5.6-24.0)	0.853
CRP (mg/dL)	0.93 (0.01-14.86)	1.14 (0.02-7.28)	0.772
総 IgE (IU/mL)	332 (4-7,070)	60 (4-3,500)	0.152
ヤケヒョウヒダニ IgE (UA/mL)	53.2 (0.1-100)	0.34 (0.1-100)	<0.001
入院期間 (日)	9.5 (2-56)	10 (2-26)	0.330
急性増悪の強度			0.413
小発作	10 (6%)	5 (14%)	
中発作	93 (51%)	23 (66%)	
大発作	33 (18%)	7 (20%)	
喘息コントロール			0.163
良好	85 (62%)	25 (71%)	
不十分	31 (23%)	9 (26%)	
不良	20 (15%)	1 (3%)	

表 4. 複数回入院した患者から検出されたウイルス

患者	年齢 (月)	1 回目	2 回目 (月)	3 回目 (月)	4 回目 (月)	5 回目(月)
1	8	RSV+Cox	hMPV (12)			
2	8	PIV	RSV (1)			
3	11	RV type C+ AdV	RV type C+EBV (6)			
4	12	negative	RV type A (5)			
5	12	RV type C+PIV	RV type C+PIV (1)			
6	14	RV type C	RV (9)			
7	16	RV type C+RSV	RV type C (24)			
8	17	EV-D68	RV type C (15)			
9	20	negative	AdV (17)			
10	24	RV	RV type C+PIV (0.5)			
11	29	RV type A	HBoV (1)			
12	29	RV type C	RV type C (24)			
13	37	RV type A	RV type C (12)			
14	45	RV type oA	RV type C (10)			
15	55	RV type A	RV type B (19)			
16	72	RV type C	RV type C (0.75)			
17	82	RSV	RV type C (15)			
18	84	RV type A	RV type A (16)			
19	90	RV type A	RV type A (3)			
20	129	RV type C	RV type C (4)			
21	202	negative	negative (13)			
22	8	hMPV+PIV	RSV+HBoV (3)	RV type B+RSV+Cox (4)		
23	17	negative	RV type C (12)	RV type A (6)		
24	20	RV type A+ AdV +ECHO	EV-D68 (2)	RV type A (11)		
25	56	Myco	RV type A (20)	HCoV (2)		
26	99	RV type C	RV type A (9)	RV type A (8)		
27	11	hMPV+Adeno	negative (2)	negative (2)	RV type C (6)	
28	14	RV type C	Flu type A (3)	RV type C (1)	hMPV (4)	
29	24	PIV+Myco	RV type C (4)	HCoV (14)	hMPV (2)	
30	153	negative	negative (6)	negative (3)	HCoV (15)	
31	8	RV type A	negative (1)	RV type C (3)	Myco (8)	RV type A(9)

2 回目以降では括弧内に前回の入院からの期間(月)を示す

RSV: respiratory syncytial ウイルス, Cox: コクサッキーウイルス, hMPV:ヒトメタニューモウイルス, PIV: パラインフルエンザウイルス, RV: ライノウイルス, EBV: Epstein-Barr ウイルス, EV-D68:エンテロウイルス D68, AdV:アデノウイルス, HBoV:ヒトボカウイルス, Myco: マイコプラズマ, Flu: インフルエンザウイルス, HCoV: ヒトコロナウイルス

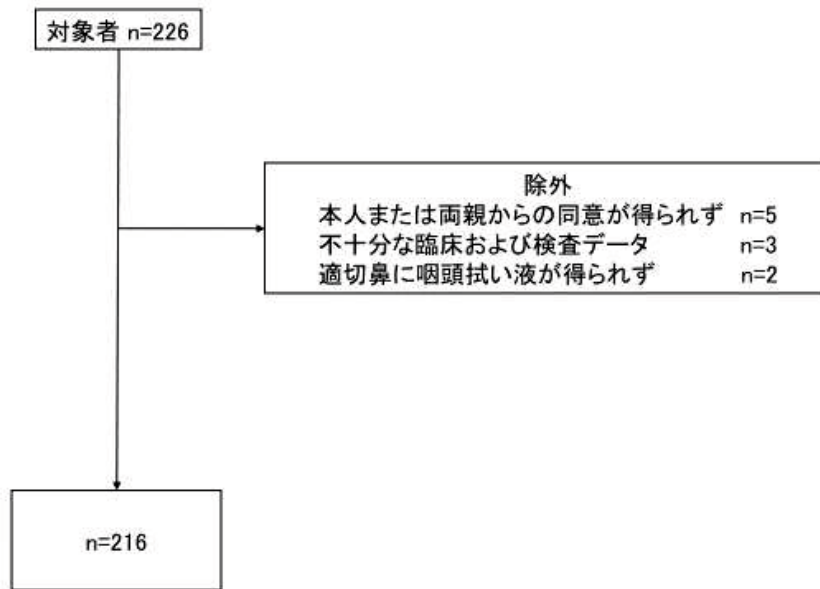


図1 本研究に登録された対象者のフローチャート

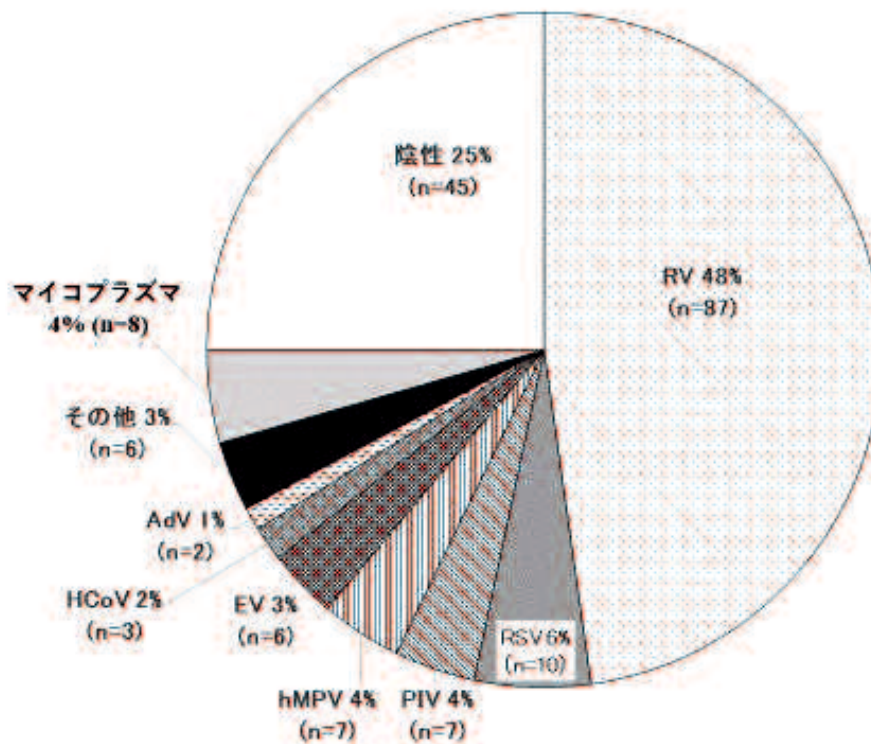


図2 単一感染の患者から検出した病原体および病原体陰性の患者の割合

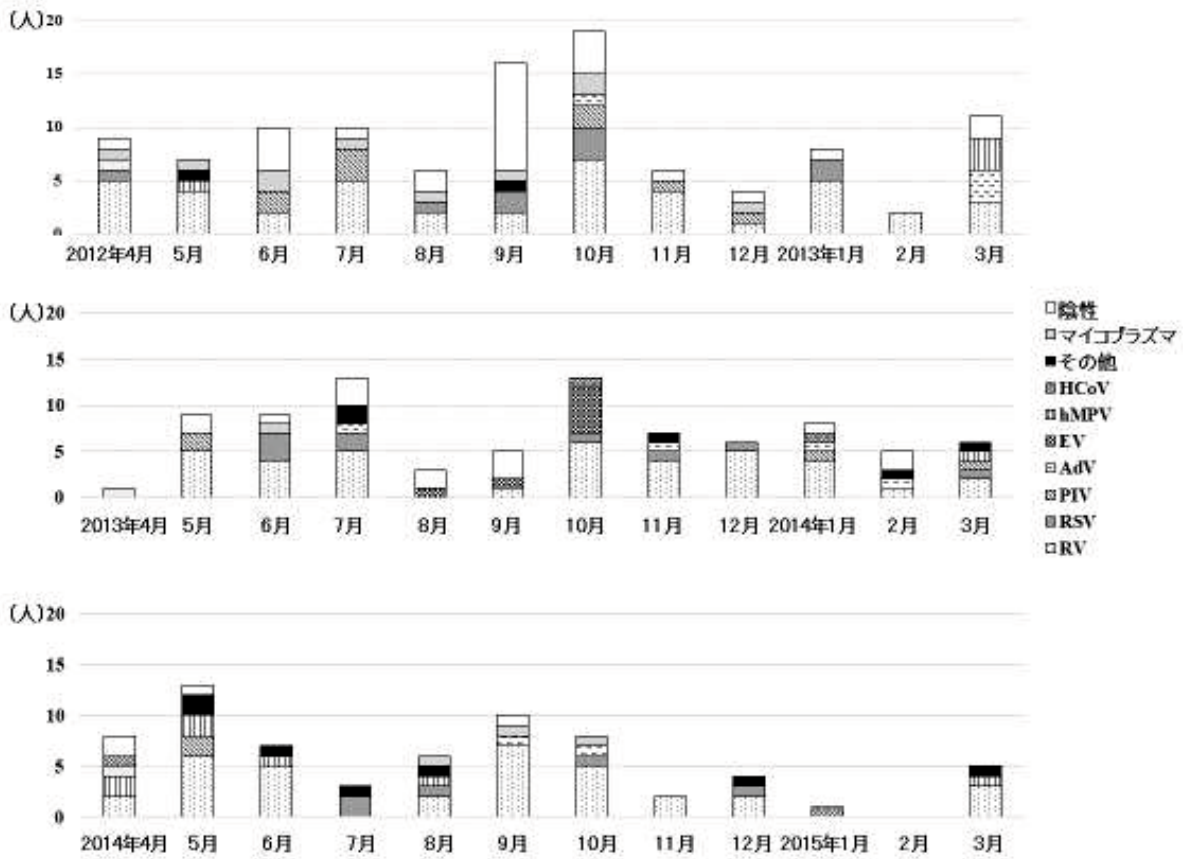


図3 入院月に基づいた病原体の分布

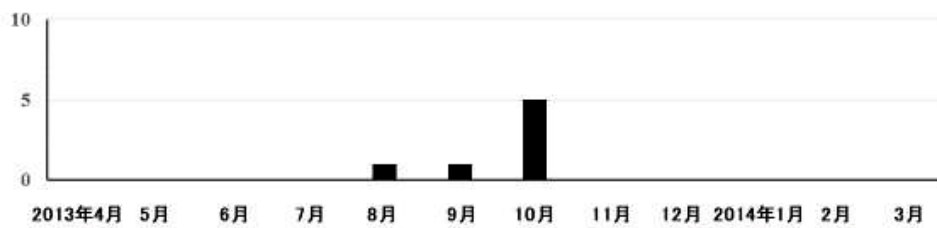


図4 入院月に基づいたEV-D68の分布