

乳児(小児)における気管支喘息の初期予測(発症前診断)

I.V. ヴァシレフスキー、V.N. ロストフツェフ (ミンスク)

放射線管理地域に居住する小児を含め、小児期における気管支喘息の着実な増加と重症化は、この疾患の初期予測(発症前診断)の方法と技術を開発することを要求している。この問題の効果的な解決は、従来の臨床分析手法に加えて、新しい科学研究技術を使用することによってのみ可能となる。それは、コンピュータ工学の活用に基づいた臨床遺伝学的アプローチである。

我々は、気管支喘息の悪化が見られる 171 家族の登録データ、親を伴わずに検査された 134 人の患者、そして健常な小児とその親の対照群(総計 891 名)からなる臨床遺伝学的分析に基づき、素因の構造を研究し、気管支喘息の初期予測のための独自の方法を提案した。データの処理および予後対象の構造のモデリングは、一般・医療遺伝学分析のための応用プログラムシステム「OMEGA」を用いて行われた。

318 名の発端者のうち、男児は 60.7%、女児は 39.3%であった。気管支喘息の主な形態はアトピー型(87.2%)であり、患者の 3 分の 2 が中等症の疾患に苦しんでいた。また、発端者の 73.3%が気管支喘息以外の随伴性アレルギー疾患を有していた。小児期における気管支喘息の発症、特に他のアレルギー疾患との合併において、主導的な役割を果たしているのは遺伝的要因である(ファルコナーによる遺伝率係数は 0.83、線形遺伝率指数は 0.91 であった)。脂質代謝、遊離アミノ酸、および血漿環状ヌクレオチドの指標に関する家族内類似度の調査では、代謝産物の表現型レベルにおいて大きな類似性が示された。

気管支喘息を患う小児の家族における脂質、遊離アミノ酸、環状ヌクレオチドの代謝の臨床遺伝学的分析により、情報価値の高い新たな代謝性の気管支喘息マーカーを発見することが可能となった。これらの選択の主な基準は、対立する状態間(健常者と気管支喘息患者との間)における値の表現型の違い、マーカー値の遺伝的決定性の高さ、および気管支喘息との遺伝的関連性であった。

疾患への素因の構造を研究するために、明らかになった情報価値の高い気管支喘息マーカーを用いて、表現型素因の構造モデリングを実施した。テストされた 4 つの気管支喘息素因形態の構造モデルのうち、以下の遊離アミノ酸画分の値(ヒスチジン、トリプトファン、リジン、バリン、アラニン)を空間マーカーとして含む主要モデルが確立された。

この主要モデルの枠組みの中で、2つの主な素因表現型クラスが発見された。

- **第1クラス:** 例外的に男児の発端者のみで構成される。近親者に気管支喘息患者が多いこと、主に3歳までの発症、重症化および予後不良の傾向、薬物アレルギーの発生率の高さ、表皮アレルゲンによる皮膚テストの陽性結果、および病理受容体発現の発生率の低さを特徴とする。
- **第2の主要クラス:** 発端者における男女の分布が均等であること、小児の家族における気管支喘息の親族が少ないこと、より高い年齢での発症、病理受容の発生率の高さ、および被験者におけるアレルギー反応性の程度の低さを特徴とする。

対立するグループ(健常児と気管支喘息患児)の小児における病因的気管支喘息マーカーの分布の調査により、気管支喘息の小児に特徴的であり、健常児には見られない兆候の表現型レベルの存在が明らかになった。これらの発見は、小児における気管支喘息の初期予測アルゴリズムの開発に役立った。

このように、主要なアレルギーメディエーターの代謝前駆体レベルを含むアミノ酸代謝の遺伝的特異性に関連する、気管支喘息に対する遺伝的素因の2つの主要な病因形態が見出された。主要な気管支喘息形態の初期予測アルゴリズムの開発は、この疾患の定義された形態に対する、個別の一次予防および病因学的治療のための方法と手段を見つける上で大きな助けとなり得る

PRIMARY PROGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN INFANTS

I.V.Vasilevsky, V.N.Rostovtsev,

Minsk

The steady growth and aggravation of bronchial asthma course in infants, including those living in the areas with the radiation control, require the development of the ways and techniques of primary prognosis of this disease (prenosologic diagnostics). The effective solution of this problem can become possible if new technologies of scientific research alongside with traditional methods of clinical analysis are used. These are clinicogenetic approaches based on the use of computer engineering.

On the basis of the clinicogenetic analysis of the register consisting of 171 families with aggravation of bronchial asthma 134 patients examined without

parents and the control selection of healthy infants and their parents (the total number is 891 persons), we have studied the predisposition structure and suggested an original method of primary prognosis of bronchial asthma (1.2). The processing of the data and modelling of the prognosis object's structure were carried out with the help of the applied programme system of general and medical genetic analysis OMEGA (3).

The number of boys among 318 probands was 60.7% and that of girls 39.3%. The primary form of bronchial asthma was the atopic one (87.2%) 2/3 of patients suffered from a medium severity disease. 73.3% of probands had accompanying allergic diseases besides bronchial asthma.

In the development of bronchial asthma in infants, especially in combination with other allergic diseases, the leading role belongs to genetic factors (the heritability exposure coefficient according to Falconer was 0.83 and the linear heritability index was 0.91). The study of the degree of intra-family similarity of lipid metabolism indices, free amino acids, and cyclic blood plasma nucleotides showed great similarity of metabolite phenotype levels.

Clinico-genetic analysis of the metabolism of lipids, free amino acids and cyclic nucleotides in children's families with bronchial asthma made it possible to find out new highly informative metabolic bronchial asthma markers. The main criteria of their selection were phenotype differences of their values in the alternative condition (between healthy persons and patients with bronchial asthma), a high level of genetic determination of the marker's value and genetic association with bronchial asthma.

To study the structure of predisposition to the disease modelling of phenotype predisposition structure with the use of the revealed informative bronchial asthma markers was carried out. Among four tested models of the structure of predisposition forms to bronchial asthma the main model was established the space markers of which included the values of the following free amino acid fractions: histidine, tryptophan, lysine, valine, alanine.

In the frames of the main model two major predisposition phenotype classes were discovered. The first class consisting exceptionally of boys probands was characterized by the increased number of patients with bronchial asthma

among close relatives, manifestation of the disease mainly up to three years, the tendency to a severe course and unfavourable outcome, a considerable incidence of medicament allergy, positive results of skin testing with epidermal allergens, a low incidence of pathoreceptor manifestations. The second main bronchial asthma predisposition phenoclass is marked by an identical sex distribution among probands, a reduced amount of relatives with bronchial asthma in children's families, manifestation of the disease at an older age, a higher incidence of pathoreception and a lower degree of allergic reactivity in examined persons.

The investigation of the distribution of the values of pathogenetic BA markers in children from alternative groups (healthy and having BA) revealed the existence of phenotype levels of the signs characteristic for children with BA and absent in healthy children. These findings helped to develop an algorithm of the primary BA prognosis in children.

Thus, two main pathogenetic forms of hereditary predisposition to bronchial asthma connected with genetic peculiarities of aminoacid metabolism including the levels of metabolic precursors of the main allergy mediators are found out. The development of a primary prognosis algorithm of the main bronchial asthma forms can be of great help in finding the ways and means for individual primary prevention and pathogenetic therapy of the defined forms of this disease..

LITERATURE

1. Vasilevsky I.V., Sukovatych T.N., Rostovtsev V.N., etc. Some problems of bronchial asthma family investigation //Pediatrics. 1986. N 12. p.19-23.
2. Vasilevsky I.V., Sukovatych T.N., Rostovtsev V.N. Free aminoacids of blood plasma in children's relatives suffering from bronchial asthma.// Public health of Byelorussia. 1987. N 3. p.6-9.
3. Rostovtsev V.N., Belyaeva L.M., Novick I.I., etc. Computer in children, the present edition.