

## ANTI-VIRAL ANTIBODY IN NASAL WASHINGS: RELATED TO ANTIVIRAL FUNCTION OF HUMAN MILK

Yoshitaka Okamoto, Masami Usami,  
Kiyoshi Togawa

Department of Otorhinolaryngology,  
Akita University School of Medicine and National Hospital of Mito

### Abstract

Breast-fed infants have shown significantly lower incidence of severe RSV infection than bottle-fed infants. To study the mechanism of anti-RSV function of milk, RSV specific antibody activity in the nasal washings of breast-fed infants and in milk collected at different intervals was measured employing techniques of ELISA and neutralization of infectivity.

Neutralizing activity against whole virus was detected with high frequency in milk before RSV infection of infants and the activity exhibited a significant booster effect in virtually all subjects tested. The pattern of RSV specific IgA activity in most sample of milk manifested a pattern similar to neutralization and show the booster-effect after the RSV infection of

infants. IgG1 subclass anti-RSV antibody response was observed as frequently as IgA, however, no ELISA antibody activity was detected to the G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub> and G<sub>4</sub> Ig subclasses in milk samples collected before, during or after the RSV infection.

In the nasal washings of RSV infected infants, IgG1, IgG3 and IgA anti-RSV antibody was detected and IgA antibody titer was higher in those of breast-fed infants than those of bottle-fed infants.

These observations suggest that the booster-effect of RSV antibody response in milk following the RSV infection of breast-fed infants may protect these infants from severe RSV infection and that human milk may play some role on the active IgA response to RSV in upper respiratory tract of breast-fed infants.

## 鼻汁中の抗ウイルス抗体： 母乳の抗ウイルス能と関連して

岡本 美孝 戸川 清  
宇佐神 正海

秋田大学耳鼻咽喉科  
国立水戸病院耳鼻咽喉科

はじめに

Respiratory syncytial virus (RSV)は、冬期の主要な気道感染ウイルスの1つであり、成人でも2~3年毎に上気道炎を生ずるとされているが、特に1才未満の乳幼児では時に重篤な気管支肺炎等の下気道症状を併発し、呼吸器感染症による死因の大きなウェートを占めている(1)。一方、広範な疫学調査から、RSV感染症が滲出性中耳炎発症の引き金となっていること(2)、鼻汁中抗RSV特異IgE抗体が、RSV感染症の重症度と相関すること(3)、動物実験においてRSV感染が、抗卵白IgE抗体産生に対して強いアジュバント作用を持つ事などが報告されている(4)。

今回、RSV感染急性期乳幼児の鼻腔洗浄液中、及び母乳中の抗RSV抗体について検討し、母乳の持つ抗RSV作用との関連について考察を加えた。

方 法

鼻咽頭粘膜擦窩標本からRSV感染症と診断された2才以下の197名について、その重症度および母乳あるいは人工栄養かについて調査した。

一方、RSV感染急性期の乳児より、鼻腔内をアトム栄養チューブを用いて吸引し、生食にてこのチューブを洗浄して、鼻腔洗浄液を採取した。他方、母親より母乳を集め、採乳期中にその子供がRSV感染症を発症した9名の母親について、再度、子供がRSV感染発症後1ヶ月以内に母乳を採取した。

これら、鼻汁、母乳中の抗RSVIgA抗体及びIgGサブクラス抗体をマイクロプレートELISA法にて測定した。抗ヒトIgGサブクラス抗体には、WHO/IUIS推選モノクローナル抗体を、抗ヒトIgA抗体には家兎抗ヒトIgAポリクローナル抗体を用い、これら各抗体とヒト免疫グロブリンisotypeとの特異性はすでに報告した(5)。検体のELISA抗体陽性は、ショ糖密度勾配による精製RSVに対する

ELISAのO.D.値が、同様に作製したRSV非感染培養細胞(Hep-2)を対照抗原とした場合のO.D.値の2倍以上の値を示すものとし、ELISA抗体価は、抗体陽性を示す検体の最高希釈数をもって表現した。

また、母乳中の抗RSV中和活性は、24穴のmicro-plateを用いて希釈した母乳をRSVと混合反応後、monolayerのHep-2 cellに接種し、60%のプラーク減少を示す母乳の最高希釈数を中和抗体価として表現した。

結 果

RSV感染乳児197名のうち、混合栄養も含めた母乳栄養児は66名(33.5%)、人工栄養児は131名(66.5%)であった。このうち、入院を必要とした重症の感染乳児は33名であり、この33名のうち、母乳栄養児は2名(6%)、人工栄養児は33名(94%)で母乳栄養児は著明に重症例が少なかった(Table 1)。

197 infants with RSV infection

{	<b>Bottle-fed infants</b>	<b>: 131</b>
	<b>Breast-fed infants</b>	<b>: 66</b>

○ 35 infants with bronchitis

{	<b>Bottle-fed infants</b>	<b>: 33</b>
	<b>Breast-fed infants</b>	<b>: 2</b>

Table 1

母乳中の抗RSV抗体をTable 2に示す。母乳中には、抗RSVIgA抗体及びIgG1抗体が検出されたが、IgG2、IgG3、IgG4抗体は検出されなかった。授乳児の感染前後での母乳中の抗体の変動をみると、子供の感染後IgA抗体は2.0→10.2、IgG1抗体は2.2→12.9と有意に抗体価は上昇していた。母乳中の中和抗体価も、授乳児の感染後に3.1→8.0と有意に増加していた(Fig 1, 2)。

感染乳児の鼻汁中の抗RSV抗体を調べてみると、鼻汁中にはIgA、IgG1、IgG3抗体が検

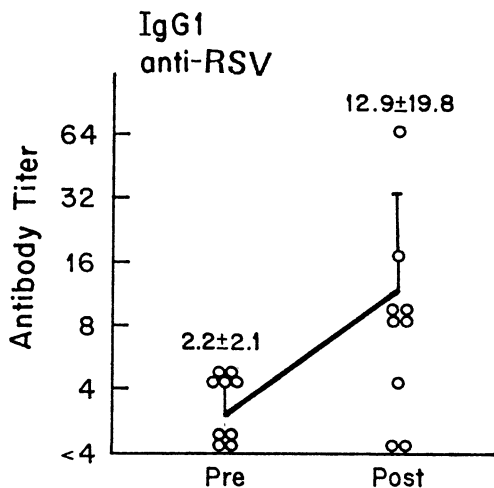
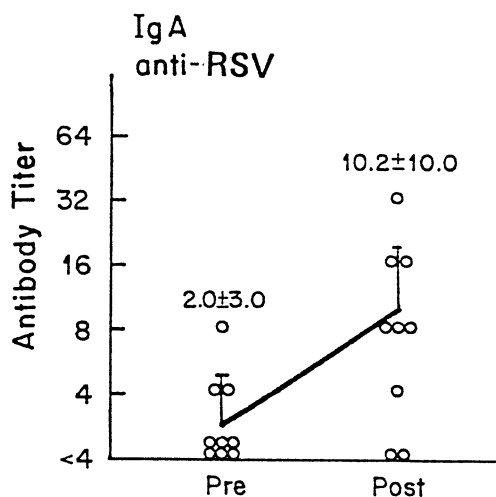


Fig 1

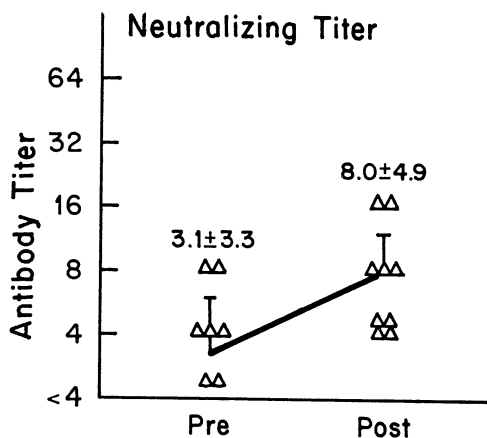


Fig 2

出されたが, IgG2, IgG3抗体は検出されなかった (Table 2). 人工栄養児と母乳栄養児とで比べてみると, IgG1, IgG3抗体では差は認めなかったが, IgA抗体は母乳栄養児で有意に高値を呈していた.

(ELISA titer : mean±SE)

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA
人工栄養児 (N=27)	2.2±0.1	ND	1.0±0.1	ND	2.7±0.1 <sup>a)</sup>
母乳栄養児 (N=11)	2.9±0.2	ND	0.7±0.2	ND	14.5±1.7 <sup>b)</sup>

ND : not detected  
a) vs b) P<0.01

Table 2 鼻汁中抗RSV抗体

### まとめ

1. 母乳栄養児では, 人工栄養児に比べ有意にRSV感染重症例が少ない.
2. 母乳中には抗RSVIgA抗体及びIgG1抗体が検出されたが, 他のIgGサブクラスは検出されなかった.
3. 母乳中のこれらの抗体及びRSV中和抗体は, 乳児のRSV感染にて有意に上昇した.
4. RSV感染急性期乳児の鼻汁中には抗RSVIgA抗体及びIgG1, IgG3抗体が検出されたが, IgA抗体は人工栄養児に比べ母乳栄養児で有意に高値を示した.
5. 母乳の持つ著明な抗virus作用の1つとして, 子供のvirus感染時に母親もvirusの曝露を受け母乳の抗体活性が上昇すること, さらに母乳が子供のvirusに対する鼻腔局所での能動免疫自体も賦活する作用があることが考えられる.

### 文献

- (1) Okamoto Y, Tsutsumi H et al : Effect of breast feeding on the development of anti-idiotypic antibody response to F-glycoprotein of respiratory syncytial virus. J Immunol 142 : 2507-2512. 1989.
- (2) Henderson F W, Collier A M et al :

A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. N Eng J Med 306:1377-1383. 1982.

- (3) Welliver R C, Kaul A et al: The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. N Eng J Med 305:841-847. 1981

- (4) Freihorst J, Piedra F A et al: Effect of respiratory syncytial virus infection on the uptake of and immune response to other inhaled antigens. Pro Soc Exp Bio Med 188:191-197. 1988.

- (5) 岡本美孝, 横溝道範ほか: Respiratory syncytial virus (RSV)に対する抗体産生について. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 8(1):29-34, 1990.

---

### 質 疑 応 答

**質問** 雲井健雄 (兵庫医大)

実際に患児の母親もRSV感染していることが証明されているでしょうか。

**応答** 岡本美孝 (秋田大)

母親の鼻咽頭粘膜擦窩標本では、かならずしも、授乳のRSV感染時に、RSVは検出されていない。