

図1 Th1/Th2細胞の分化と免疫応答

- マウスヘルパーT細胞が産生するサイトカインによって2種類に分類される。
- 互いのサイトカインは競合し、その場のもう一方のTh集団を効果的に排除する。Mosmann 1986

1. Th2偏位説と鼻アレルギー

多くの健常人からもアレルゲン特異的IgGが検出されることから、健常人であっても、アレルゲンに対してなんらかの免疫的認識が行われている。さらに、典型的I型アレルギーとされる鼻アレルギーにおいて、その病態成立には抗原特異的IgEへのクラススイッチが必要であるが、そのクラススイッチには抗原特異的Th2細胞の出現とIL-4やIL-13などのTh2サイトカインが必須と考えられている。それ故鼻アレルギーはシーソーのバランスの如く考えられている。鼻アレルギーにおいては、炎症の契機となる刺激、例えばアレルゲン、アジュバンド、環境などにたいしてTh1応答に傾けば健常人、Th2応答に傾けば鼻アレルギーとされる(図2)。

鼻アレルギーの臨床において、Th1あるいはTh2サイトカインの測定の報告は数多い。

末梢血単核球を抗原刺激培養した上清のサイトカイン測定では鼻アレルギーの患者からはTh2サイトカインが検出され、健常人からはTh1サイトカインのみが検出されている。しかしながら、こういった比較的長時間の培養の系ではしばしば患者の方がTh1サイトカインであるIFN-γの産生が高いことが報告されている^{2, 3)}。さらに、ヒトThは長期培養するとIL-4とIFN-γの両方を産生するダブルインデューサーのポピュレーションが増えてくることもわかってきている。

鼻アレルギーの炎症の場である鼻粘膜からの免疫染色では、通年性鼻アレルギーでT細胞が増加するという報告がある一方で^{4, 5)}、季節性鼻アレルギーにおいては、飛散ピーク時にT細胞の優位な増加が見られないとする報告もある^{6, 7)}。さらに細胞内のサイトカインの染色では、通年性鼻アレルギー患者鼻粘膜のIL-4陽性細胞数が増加するという報告がある^{8, 9)}。もちろん、このような違いは症状の程度や組織採取の時期のバリエーションによっても起こり得るし、細胞内のタンパクとしてのサイトカインを免疫染色する方法は、例えば長時間サイトカインを細胞内に蓄える顆粒球系の細胞には有効であるが、T細胞のようなサイトカインを蓄える機能に乏しい細胞には有効でないとする意見も無視できない。

さらに鼻粘膜局所でのサイトカインmRNAの検出も盛んに試みられている。in situ hybridizationによるサイトカインmRNA陽性

細胞の検出では、通年性鼻アレルギーと季節性鼻アレルギーでは異なる報告が多く、細部では一致しない。(表1)

IL-4 mRNA について、通年性鼻アレルギーでは健常人と有意差が認められず、季節性鼻アレルギー患者での経時的比較では、花粉曝露シーズンでの IL-4mRNA 陽性細胞の増加が認められるという、おおむね Th2 タイプのサイトカイン mRNA 陽性細胞は鼻アレルギーで増加すると考えられる結果であった。一方で、IFN- γ mRNA 陽性細胞は通年性鼻アレルギー患者で有意差なく、季節性鼻アレルギー患者においては飛散シーズンで増加を示すという報告もあり、鼻アレルギーにおいて Th1 サイトカインの役割は確立していない。

これまでの報告をまとめてみると、鼻粘膜中の炎症のプレイヤーたる細胞からの総和としての Th2 サイトカインは増加し、鼻アレルギーは Th2 サイトカイン優位な炎症であるということが言える。もちろん、Th2 サイトカインの産生は Th 細胞から限定されるわけではない。鼻粘膜局所において Th1 サイトカインを産生しうる細胞としては CD8T 細胞、NK 細胞、B 細胞、好酸球、肥満細胞などがあり、どの炎症相に

どの程度関与しているのかはわかっていない。さらに、各サイトカインはそれぞれ複数の作用を持つ一方、作用の細胞特異性が少なく、異なるサイトカインでもレセプターを共有していたりして、解釈は複雑を極める。

鼻アレルギーをめぐる細胞レベルでの Th1・Th2 不均衡説への反論の代表は、アレルゲン IgG が容易に検出される健常人であっても、アレルゲンに対する Th1 記憶応答である遅延型過敏反応が見られないし、アレルギー患者のアレルゲン特異的サイトカイン産生は IFN γ を伴い、しばしば健常人より高いことが知られている。さらに、免疫療法の奏効例でも、Th1 \leftrightarrow Th2 の可逆性の証明も十分とはいえず、Th1 サイトカイン優位な炎症像がそのまま Th1/Th2 細胞の Dysregulation と直

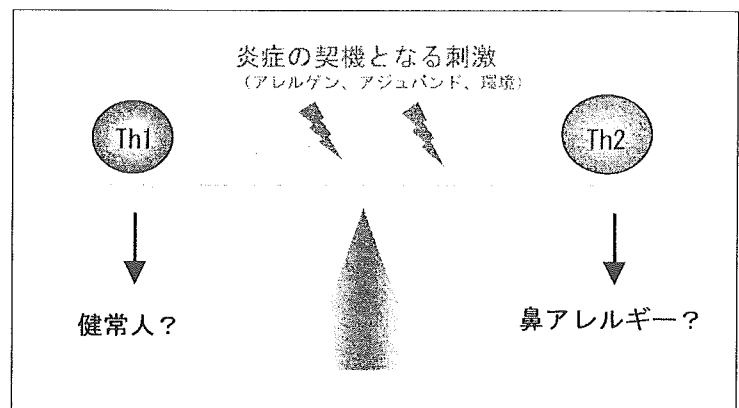


図2 鼻アレルギーの成因？

表 鼻粘膜組織からのサイトカイン mRNA 陽性細胞の検出

方法：	in situ hybridization 法でサイトカイン mRNA 発現細胞数を比較	
結果：	(通年性) IL-4mRNA 細胞数は健常人と差なし。	Varga EM. Allergy 1999
	(プロボケ) IL-4mRNA 細胞数は増える。	Ying S. Immunology 1994
	(季節性) IL-4mRNA 細胞数は季節で増加。	Masuyama K. J allergy Clin Immunol 1998
	(通年性) IL-5mRNA 細胞数が増える。	Varga EM Allergy 1999
	(プロボケ) IL-5mRNA 細胞数が増える。	Durham SR J Immunol 1992
	(季節性) IL-5mRNA 細胞数は季節で増加。	Masuyama K J allergy Clin Immunol 1998
	(通年性) IFN γ mRNA 細胞数が健常人と差なし	Varga EM Allergy 1999
	(季節性) IFN γ mRNA 細胞数は季節で増加。	Durham SR J allergy Clin Immunol 1996

接は結びついているとはいえない。さらに、近年では、免疫応答を調節する調節性T細胞も複数種の候補が考えられており、さらに、抗原提示の場でのリポ多糖類や細菌由来成分などが、新たなアレルギー炎症成立のための修飾因子として注目されている。私たちはこれら新しい視点から鼻アレルギーの病態形成因子としてのT細胞の検証を行っている。

近年、ケモカインレセプターの研究がすすみ、これを用いてTh1あるいはTh1が表面マーカーから弁別できる可能性が出てきた(図3)。そこで、鼻アレルギー患者、あるいは肥厚性鼻炎患者から手術時に得られた鼻粘膜浸潤リンパ球と同時に得られた末梢血リンパ球をCD4抗原とともにケモカインレセプター抗原、あるいは細胞内サイトカインを指標に蛍光標識抗体で染色し、フローサイトメトリーで解析をおこなった。鼻粘膜浸潤リンパ球からの検討ではTh1細胞は鼻アレルギー患者と非アレルギー鼻炎患者に優位な差は認められない一方で、Th2細胞は有意にその割合が増えていた。(図4)。しかし、鼻アレルギー患者であっても鼻粘膜Thで優勢をしめるのはTh1であった。また、末梢血からの検討では鼻アレルギー患者とコントロールでTh1あるいはTh2頻度に有意差は認められなかった。(図5)¹⁰⁾

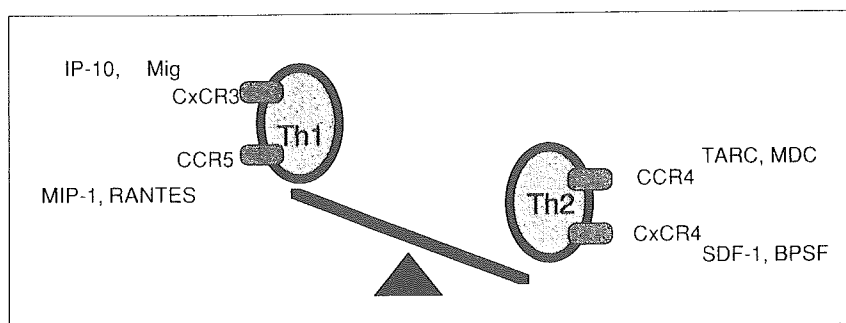


図3 鼻アレルギーのTh1/Th2細胞の検出

このように鼻アレルギーをめぐるT細胞の動態は、Th2偏位説のように単純明快な分布はしていない。しかし、鼻粘膜のように沢山の外来抗原と対峙している部位では、アレルゲンを認識する特異的T細胞の頻度はかならずしも高くないことが予想され、抗原特異性を考慮にいたした検討が必要と考えられた。

2. アレルゲン特異的T細胞の検討

アレルゲン特異的メモリーT細胞の数量的分布の検討は容易ではない。他の細胞の産生するTh1/Th2サイトカインが結果に影響する可能性や、長時間のT細胞培養の系では生体内の動態を正確に反映しているとは言えないからである。私たちは日本人のHLAクラスIIのバリエーションを考慮したアレルゲン主要抗原のクラス2エピトープを数種つなげたハイブリッドペプチドを用いて、アレルゲン特異的Th細胞をElispot法で測定可能であることを検証した。この方法によりスギ花粉症患者の末梢血リンパ球を調査したところ、末梢血中のアレルゲン特異的T細胞はそのほとんどがTh2であることが判明した。しかし、スギ抗原由来ペプチドに対するTh2メモリークローンのサイズは1万個のCD4あたりでも、せいぜい数十個とその絶対的サイズはかなり

小さかった。そして、Th2クローンサイズはTh1クローンサイズより相対的に遙かに大きいことが判明した。スギ花粉症患者のスギペプチド特異的メモリークローンサイズの変動を非特異的な総Th1あるいはTh2やスギ特異的IgEを対比さ

せ年間変動をみてみると、非特異的な総Th1あるいはTh2サイズには、花粉飛散は殆ど影響を及ぼさなかった。このことはアレルゲン特異的メモリーのクローンサイズの小ささからいっても当然の結果であると考えられた。その一方で、特異的なメモリークローンサイズは花粉飛散に鋭敏に反応し増大した。(図6)(投稿中データ)

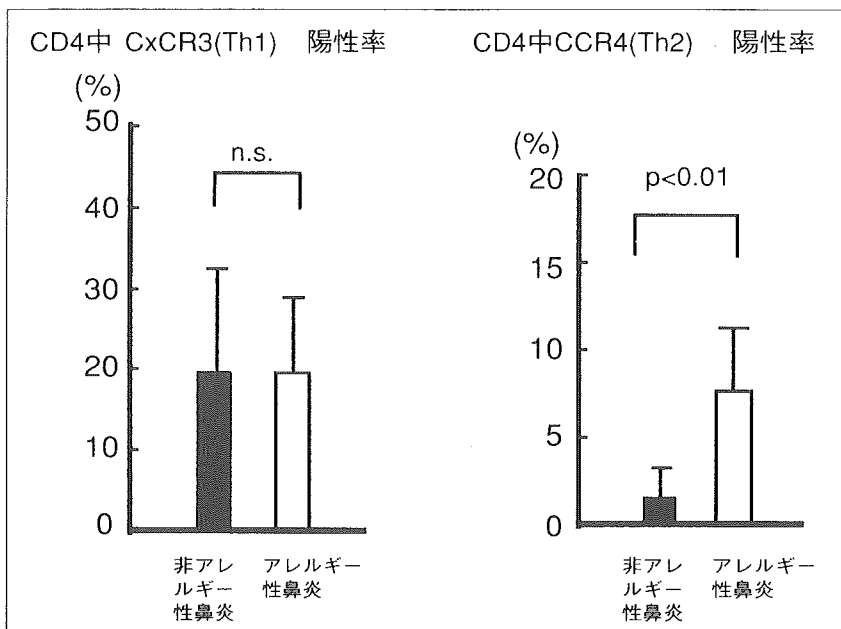


図4 鼻粘膜のTh1/Th2細胞の検出

おわりに

以上示したように鼻アレルギーをめぐるTh1/Th2応答は必ずしも単純でない。近年、Th1/Th2バランスについて、それを取りまく様々な環境、特に、衛生仮説に代表されるような様々な微生物由来の刺激がその後のTh1/Th2応答に影響を及ぼすことが注目されている。しかし、単に微生物刺激がTh1への偏向を生ずるといった考え方でなく、TOLL受容体を介した抗原非特異的な免疫応答が、抗原特異的な獲得免疫にいかん作用するのか、あるいは調節性T細胞や傍観者細胞と考えられるNKT細胞、好酸球、肥満細胞といった細胞の関与がどうか注目されている。

さらに、実際私たちが臨床で遭遇する鼻アレルギー患者は、このアレルゲン特異的Th2細胞の誘導がなされた後の状態で、すでにメ

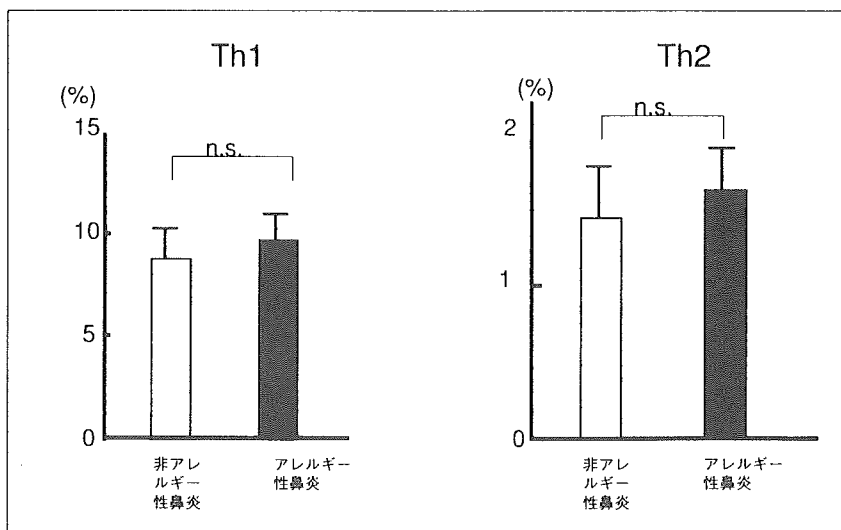


図5 末梢血リンパ球のTh1/Th2細胞の検出

モリーとして維持されている状態にあるといえる。メモリーは一旦成立されると、免疫原罪と呼ばれる機構を介してナイーブT細胞があらたにメモリーとなるのを阻害するため、あらたにナイーブから分化誘導は行われず、専らメモリーからエフェクターが動員されると考えられている。したがって、患者の根治治療を展望する際にはTh2感作成立機構の解

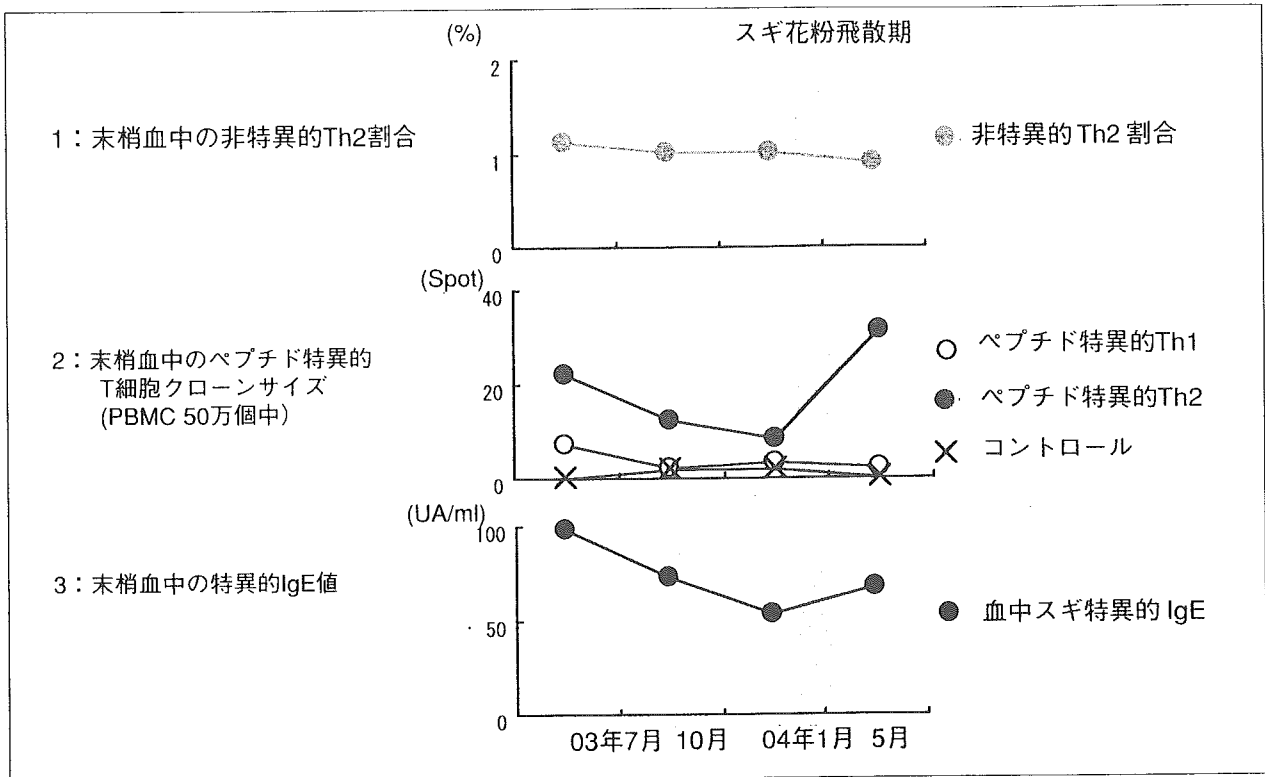


図6 スギ花粉症患者の特異クローンサイズ変動の典型例

明より、いかにメモリーの維持機構に介入するかが重要であるが、一旦成立したアレルギー特異的Th2細胞がどの様に維持されていくのかはよく分かっていない。Th2メモリー維持機構の解明は動物モデルでも検討が始まったばかりであり、ヒトでの検証が待たれている。

文 献

- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986 1;136(7):2348-57.
- Sallusto F, Quintieri F, Pugliese O, Reale G, Pini C, Di Felice G. T-cell and antibody response to *Parietaria judaica* allergenic fractions in atopic and nonatopic individuals. *Allergy*. 1993 Jan;48(1):37-44.
- Imada M, Simons FE, Jay FT, Hayglass KT. Allergen-stimulated interleukin-4 and interferon-gamma production in primary culture: responses of subjects with allergic rhinitis and normal controls. *Immunology*. 1995 Jul;85(3):373-80.
- Calderon MA, Lozewicz S, Prior A, Jordan S, Trigg CJ, Davies RJ. Lymphocyte infiltration and thickness of the nasal mucous membrane in perennial and seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Mar;93(3):635-43.
- Varga EM, Jacobson MR, Till SJ, Masuyama K, O'Brien F, Rak S, Lund V, Scadding GK, Hamid QA, Durham SR. Cellular infiltration and cytokine mRNA expression in perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 1999 Apr;54(4):338-45.
- Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Robinson DS, Irani AM, Schwartz LB, Mackay IS, Kay AB, Durham SR. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jul;146(1):170-6.
- Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL, Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Apr;89(4):821-9. Bentley AM. *J Allergy Clin Immunol* 1992
- Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin PG, Heusser CH, Holgate ST, Howarth PH. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J Immunol*. 1993 Oct 1;151(7):3853-65.
- Saito H, Asakura K, Ogasawara H, Watanabe M, Kataura A. Topical antigen provocation increases the number of immunoreactive IL-4-, IL-5- and IL-6-positive cells in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997 Sep;114(1):81-5.
- Horiguchi S, Okamoto Y, Chazono H, Sakurai D, Kobayashi K. Expression of membrane-bound CD23 in nasal mucosal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Feb;94(2):286-91.

小児アレルギー性鼻副鼻腔炎の 病態，診断と治療

増山 敬祐

(山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授)

アレルギー性鼻副鼻腔炎とは

アレルギー性鼻炎には副鼻腔炎を合併することが以前より知られている。しかしながら、この病態については従来より議論がある。だが、少なくとも根底にはアレルギー性鼻炎の存在が必須であることは疑いない。したがって、アレルギー性鼻副鼻腔炎の定義としては、アレルギー性鼻炎症状を有し、IgE抗体の関与が証明でき、画像的には副鼻腔に陰影を認めるものと理解される¹⁾。しかしながら、臨床的には様々な病態を包含しており治療においても考慮する必要がある。

アレルギー性鼻炎に伴う副鼻腔陰影

X線検査における上顎洞の陰影出現率は、ダニおよびスギ花粉症いずれにおいても約40%程度である。陰影の型をびまん型、粘膜肥厚型、ポリープ型に分類すると、アレルギー性鼻副鼻腔炎では粘膜肥厚型(58%)が最も多く、ポリープ型も含めると全体の3/4を占めるのに対し、化膿性副鼻腔炎では約6割がびまん性陰影である。すなわち、アレルギー性鼻副鼻腔炎では陰影は軽度のものが多く、画像的にも両者は異なる。

アレルギー性鼻副鼻腔炎の病態

アレルギー性副鼻腔炎ではIgE性炎症が鼻腔に起こっていることが前提となる。しかし、併発する副鼻腔炎の発症機序にはいくつかの要因が関与している。すなわち狭義と広義の発症機序である。狭義とはI型アレルギー反応が副鼻腔でダイレクトにあるいはインダイレクトに(血行性)起こるケースである。次に、広義のそれは、鼻腔に起こったアレルギー炎症が副鼻腔に波及する、副鼻腔自然孔の閉塞により二次的な反応が副鼻腔に起こる、神経反射あるいは神経原性炎症が何らか

の機序で起こる、副鼻腔に感染が合併しているケースなどが想定される。ところで、I型アレルギー反応が副鼻腔で直接起こるかどうかは抗原・粒子の大きさと自然孔の関係などから否定的な意見も多い。しかし、断片化した抗原粒子の存在も報告されており、また血行性あるいは鼻腔のアレルギー反応の波及が起こる可能性は否定できない。また、鼻腔のアレルギー反応やその他の原因による鼻粘膜腫脹による自然孔閉塞そのものも副鼻腔に浮腫や血管の透過性亢進を惹起する引き金になることが示唆されている。さらに、アレルギー性鼻副鼻腔炎では上顎洞貯留液からグラム陰性桿菌に含まれるエンドトキシンやそのリガンドであるsCD14が高頻度に検出され、その濃度は化膿性副鼻腔炎と差を認めないという²⁾。すなわち、感染もアレルギー性鼻副鼻腔炎の病態形成には重要な因子であることが窺える。

さて、アレルギー性鼻副鼻腔炎症例の鼻汁細胞検査では、好酸球80%、好中球40%の出現率である。年齢別で比較すると、好酸球の出現率は年齢別で差はないが、好中球は10歳未満の症例において出現率が高く、さらに好中球が出現している症例のほうが副鼻腔陰影出現率が高いことがわかった(図)³⁾。このことは、特に10歳未満の小児アレルギー性鼻副鼻腔炎症例では、副鼻腔におけるアレルギー反応、鼻腔におけるアレルギー反応の波及や自然孔閉塞などの要因に加え、感染がその病態形成に関わっているものと思われる。

診 断

症状：くしゃみ、鼻汁、鼻閉、後鼻漏、頭痛などの鼻副鼻腔炎症状を認める。

所見：ダニなどの通年性の典型例では、下鼻甲介粘膜の蒼白、腫脹が認められる。中鼻道視診により、中鼻甲介の肥厚や浮腫、中鼻道の閉塞や中

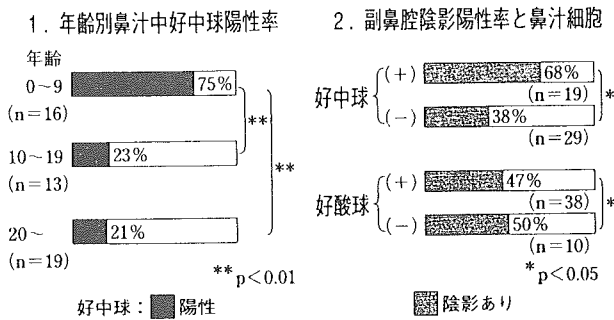


図 副鼻腔陰影と鼻汁中好中球

鼻道に漿液性あるいは膿粘性の鼻汁の貯留を認める。ただし中甲介，中鼻道に明らかな所見を認めない場合もある。

検査：副鼻腔 X 線検査にて上顎洞に肥厚性，ポリープ様陰影（あるいはびまん性）を認める。必要に応じて副鼻腔 CT 検査を施行する。

鼻汁好酸球検査（ハンセル染色）にて鼻汁好酸球の証明。

抗原の検査：皮膚テスト（皮内テスト，スクラッチテスト，プリックテスト）陽性。血清 IgE 抗体検査陽性。鼻誘発テスト陽性。（アレルギーの診断は鼻汁好酸球，皮膚テストあるいは血清 IgE 抗体検査，鼻誘発テストのいずれか 2 つが陽性であれば可である）

上咽頭あるいは中鼻道からの菌検査で陰性あるいは常在菌のみ。

鑑別疾患

化膿性副鼻腔炎

アレルギー検査は陰性。鼻汁検査で好中球多数。中鼻道に膿粘性鼻汁貯留。膿性後鼻漏。副鼻腔 X 線検査にて典型例はびまん性陰影を示す。特に小児ではアレルギー性鼻炎に化膿性副鼻腔炎を合併している場合があるので注意が必要である。

好酸球性鼻副鼻腔炎

小児ではまれ。嗅覚障害，耳閉感，難聴などを訴えることがある。典型例では乳白色のにかわ状の鼻汁。鼻汁中には多数の好酸球を認める。時に中耳炎を併発しにかわ状の耳漏（好酸球を多数認める）が特徴的である。アスピリン喘息など成人型発症の気管支喘息を合併することが多い。

アレルギー性真菌性副鼻腔炎

小児ではまれ。慢性副鼻腔炎症例の 4~7% を占める。Bent らの診断基準では，1) CT にて慢

性副鼻腔炎の所見，2) 鼻茸を有する，3) アレルギー性ムチンを有する，4) 組織学的あるいは培養検査にて真菌の証明，5) 既往歴あるいは皮膚テスト，血清 IgE 抗体検査による I 型アレルギーの診断を満たすものをいう。

治療

1. 明らかな膿性鼻汁を認め中鼻道よりの分泌があり好中球が多数を占める場合：感染が病態に強く関わっておりまずその治療を行う。急性増悪などを繰り返す，起炎菌が判明すれば感受性のある抗生剤の投与を行う。その後，マクロライドの少量長期投与（2~3 カ月をめぐりに）を行う。並行してアレルギーの治療として抗ヒスタミン薬を使用し，感染の徴候が消えた時点で局所ステロイド薬を併用する。エリスロマイシンと抗ヒスタミン薬（エバスチン，塩酸フェキソフェナジン，ロラタジン）とは併用注意がある。

2. 明らかな膿性鼻汁がなく好酸球主体の鼻汁の場合：マクロライドは好酸球性炎症には効果が低いとされている。アレルギー性鼻炎の治療法の選択の中等症/重症の薬物療法に準じ，抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の併用治療を数カ月行い，症状の軽減とともにステップ・ダウンしていく。

3. 中鼻道を越えて鼻腔内に突出する鼻茸を有する場合：中鼻道開放処置により自然孔の閉塞状態を改善することが望ましい。その後は，1 あるいは 2 に準じて薬物治療を行う。

まとめ

以上，アレルギー性鼻副鼻腔炎の病態形成に関わるいくつかの因子を取り上げ，診断と治療について解説を試みた。個々の症例においても病態が変化する可能性があり，その病態に応じた治療法の選択が必要であると思われる。

参考文献

- 1) 石川 哮：副鼻腔炎と免疫・アレルギー。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK No. 1. 副鼻腔炎（大山勝編）。17~22頁，金原出版，東京，1986。
- 2) 黒野祐一：アレルギー性副鼻腔炎の病態に関する考察。耳鼻臨床 96: 657-663, 2003。
- 3) 増山敬祐，他：鼻アレルギー症例の副鼻腔陰影について。日耳鼻 90: 1575, 1987。