

するコントローラとしての可能性がある。

(2) リモデリングとその治療

アレルギー性結膜疾患の重症化要因に関する近年のアレルギー学的研究はめざましく、春季カタルの重症角膜合併症例を対象に好酸球組織傷害性蛋白⁴⁾、種々のサイトカイン⁵⁾⁶⁾、eotaxin, RANTESなどのケモカイン⁷⁾⁸⁾、サブスタンス P、そしてリモデリングと密接な関連のある matrix metalloproteinases (MMPs)などが眼局所で増加していることが明らかになっている。また、重症例の結膜上皮の過敏性を説明する要因として、2型ヘルパー T 細胞 (Th2) や好酸球のような組織特異性の高い炎症細胞から産生されるサイトカインよりも、むしろ非特異的な炎症細胞である樹状細胞⁸⁾などが強く関与しているとする報告もある。

5. おわりに

アレルギー科診療において眼疾患は他のアレルギー疾患と合併する頻度も高いが、臓器の特徴にもとづく特異的な病変も多く、その治療・管理は他科とは異なる面も少なくない。研究の進展により病態整理の理解が進み、眼の臓器特異的なアレルギー病態が明らかになって、患者の quality of life にも優れた点眼局所治療の開発が進められていくことが期待される。

文 献

- 1) Uchio, E., Ono, S., Ikezawa, Z. and Ohno, S. : Tear levels of interferon- γ , interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy* **30**, 103-109, 2000.
- 2) Uchio, E. : Possibilities of non-steroidal treatment in allergic conjunctival diseases. *Allergol. Int.* **53**, 315-319, 2003.
- 3) Leonardi, A., Borghesan, F., Faggian, D., Depaoli, M., Secchi, A.G., Plebani, M. : Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases. *Am. J. Ophthalmol.* **129**, 151-158, 2000.
- 4) Hingorani, M., Calder, V., Jolly, G., Buckley, R.J. and Lightman, S.L. : Eosinophil surface antigen expression and cytokine production vary in different ocular allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 821-830, 1998.
- 5) Miyoshi, T., Fukagawa, K., Shimmura, S., Fujishima, H., Takano, Y., et al. : Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* **20**, 743-747, 2001.
- 6) Abu El-Asrar, A.M., Struyf, S., Al-Kharashi, S.A., Missotten, L., Van Damme, J., et al. : Chemokines in the limbal form of vernal keratoconjunctivitis. *Br. J. Ophthalmol.* **84**, 1360-1366, 2000.
- 7) Fujishima, H., Takeyama, M., Takeuchi, T., Saito, I. and Tsubota, K. : Elevated levels of substance P in tears of patients with allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy* **27**, 372-378, 1997.
- 8) Uchio, E., Matsuura, N., Saitoh-Inagawa, W., Kadonosono, K., Ikezawa, Z. : Tear levels of osteopontin in patients with allergic conjunctival diseases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **240**, 924-928, 2002.



わかりやすい
臨床講座

アレルギー性結膜疾患の診断と治療

内尾 英一

〔要約〕

アレルギー性結膜疾患は増加傾向があり、季節性アレルギー性結膜疾患だけでなく、春季カタルなどの重症例の治療や管理が臨床における課題となっている。現在制定が進められているアレルギー性結膜疾患の治療と診断に関するガイドラインでは、臨床評価基準や診断に必要な

検査やスタンダードな治療法が提示されている。生活環境の変化等から新しい病型も報告されており、免疫抑制点眼薬、非ステロイド系消炎薬などの新しい投与方法、外科的治療も含め、アレルギー性結膜疾患の治療法の的確な選択が求められている。

はじめに

アレルギー性結膜疾患は種々の調査から1000万人を超える患者数が推定されている。その多さとともに、増加傾向も繰り返し指摘されている。現在、アレルギー性結膜疾患の診断と治療に関するガイドラインがまとめられている状況であり、今後はガイドラインに基づいた診療も求められていくことが必要になると思われる。本稿ではアレルギー性結膜疾患の臨床像を解説し、診断や治療について、以上のような最近の新しい動きを含めて述べたい。

I. アレルギー性結膜疾患の臨床像と臨床評価基準

1. 臨床像

アレルギー性結膜疾患の主な自覚症状は痒み、異物感、流涙である。「痒み」はマスト細胞から遊離されたヒスタミンなどの化学伝達物質が三叉神経第一枝のC線維を刺激することにより痒み

が生じる。結膜の痛み、痒みを伝える三叉神経線維はヒトではまだ確認されていないが、ラットでは痒み、異物感を伝達すると考えられているサブスタンスP伝達性の三叉神経線維は結膜の表層部より実質に多く分布している。「異物感」は多数の結膜乳頭が瞬目の際に角膜に接して異物感を生じることも多い。結膜乳頭が上皮自体の肥厚性変化であるのに対し、結膜濾胞にはリンパ球以外に好酸球を含む(図1)。アレルギー性結膜疾患

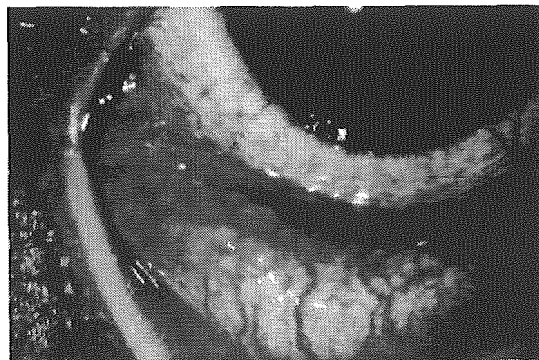


図1 通年性アレルギー性結膜炎の結膜濾胞と充血

内尾 英一：横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科

では好酸球の組織傷害性蛋白によって生じる角膜障害も異物感を呈すると考えられる。「眼脂」はアレルギー性結膜疾患では、リンパ球や好酸球が炎症細胞の大部分を占め、好中球が少ないために、ほぼ純粋な線維素性眼脂を呈することが多い。眼アレルギーとの合併も多いといわれているドライアイでは、涙液の減少に伴い結膜杯細胞は障害されるものの、粘液分泌は保たれるために、粘液性眼脂が見られる。

2. 臨床評価基準

日本眼科アレルギー研究会は日本眼科医会アレルギー性眼疾患調査研究班による重症度分類を改訂する形で、アレルギー性結膜疾患における主要な他覚所見の重症度分類を行い、臨床での使用のためにその標準写真を選定した¹⁾。これは今後の治療薬の臨床試験に対応するだけでなく、臨床研

究においても国際的に通用できることを目的としたものである。アレルギー性結膜疾患に見られる他覚所見として、眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾胞、眼瞼結膜乳頭、眼瞼結膜巨大乳頭、眼球結膜充血、眼球結膜浮腫、輪部トランタス斑、輪部腫脹および角膜上皮障害の合計10の所見について、それぞれの所見を軽度、中等度、高度に分類する基準を記載している(表1)。重症度分類の例として輪部トランタス斑の標準写真を示す(図2)。今後、アレルギー性結膜疾患の臨床における所見の記載法としてもこの臨床評価基準が広く普及することが望まれる。

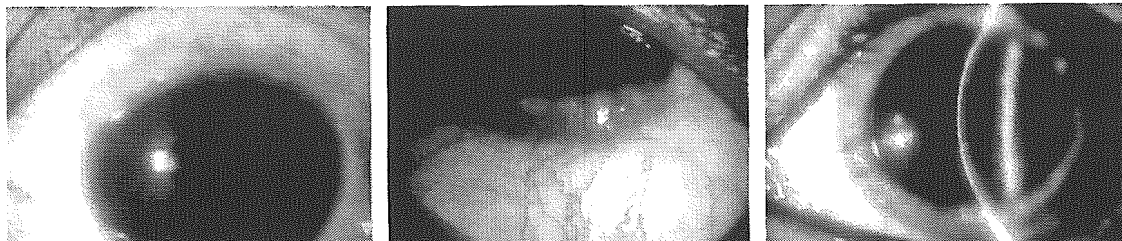
3. 新しい病型

生活環境の複雑化に伴い、新しい抗原によるアレルギー性結膜炎が報告されてきている。ペットによるものではハムスターやフェレットなどによ

表1 アレルギー性結膜疾患の臨床評価基準

眼 瞼 結 膜	充 血	高 度 (+++)	個々の血管の識別不能	眼 球	充 血	高 度 (+++)	全体の血管拡張
		中 等 度 (++)	多数の血管拡張			中 等 度 (++)	多数の血管拡張
	軽 度 (+)	数本の血管拡張	結 膜	浮 腫	高 度 (+++)	胞状腫脹	
	な し (-)	所見なし			中 等 度 (++)	びまん性の薄い腫脹	
	高 度 (+++)	びまん性の混濁を伴う腫脹			軽 度 (+)	わずかな腫脹	
腫 脹	中 等 度 (++)	びまん性の薄い腫脹	な し (-)	所見なし	輪 ト ラ ン タ ス 斑	高 度 (+++)	9個以上
	軽 度 (+)	わずかな腫脹	な し (-)	所見なし		中 等 度 (++)	5~8個
濾 胞	高 度 (+++)	20個以上	部	腫 脹	高 度 (+++)	範囲が2/3周以上	
	中 等 度 (++)	10~19個			中 等 度 (++)	範囲が1/3周以上2/3周末満	
巨 大 乳 頭	軽 度 (+)	1~9個	高 度 (+++)	範囲が2/3周以上	高 度 (+++)	シールド潰瘍または上皮びらん	
	な し (-)	所見なし	中 等 度 (++)	範囲が1/3周以上2/3周末満	中 等 度 (++)	落屑様 SPK	
乳 頭*	高 度 (+++)	2分の1を超える範囲の乳頭が隆起	軽 度 (+)	1/3周末満	軽 度 (+)	SPK	
	中 等 度 (++)	2分の1以下の範囲の乳頭が隆起	な し (-)	所見なし	な し (-)	所見なし	
角 膜	高 度 (+++)	直径0.6 mm 以上	角 膜	上 皮 障 害	高 度 (+++)	シールド潰瘍または上皮びらん	
	中 等 度 (++)	直径0.3~0.5 mm			中 等 度 (++)	落屑様 SPK	
高 度 (+++)	直径0.1~0.2 mm	軽 度 (+)	SPK				
中 等 度 (++)	所見なし	な し (-)	所見なし				

※：直径1 mm 以上の乳頭は巨大乳頭も併せて評価する。



A. 軽度

B. 中等度

C. 高度

図2 輪部トランタス斑

るものがあり、ハムスターによるものはとくに重症であるという。シックハウス症候群(SHS)は化学物質過敏症の一部と重なりはあるが、別の疾患であるなど疾患概念がまだまとまっていない。眼症状はSHSの粘膜刺激症状の代表的なもののひとつである。われわれの検討では、SHS眼合併症例は40歳代以降の女性に多く見られ、眼病変は軽度のアレルギー性病変であり、アレルギー性結膜疾患と比較して、結膜病変は軽度で、角膜病変が強い傾向が見られた。小児例では輪部病変が見られ、成人例より重症な傾向があった。涙液サイトカインはIL-4が正常対照に比して有意な上昇が見られたが、その他のサイトカインでは上昇は見られず、アレルギー病変の特徴はあるが、アレルギー学的病態が主体であるかについては検討を要する²⁾。

II. 診断と検査法

1. 診断の手順

アレルギー性結膜疾患の診断は、アレルギー学的には、結膜局所のアレルギー反応の存在、原因アレルギーの確認、そしてアレルゲンによる誘発の3つの段階を経てなされ、確定診断となる。結膜局所のアレルギー反応の存在は結膜擦過標本による細胞診を必ずしも行わなくとも、上述の典型的な臨床所見の存在で替えることは可能である。実際の臨床では特徴的な臨床所見により、臨床的に診断されることが多い。そのために、アレルゲンの誘発を除いた、臨床所見と血清抗原特異的IgE抗体陽性や皮膚反応陽性などのいずれかの原

因アレルギーの確認とをあわせて準確定診断と位置づけ、新しいガイドラインにも盛り込まれている。

2. 診断のための検査法と新しい検査法

抗原除去や減感作療法的前提としての原因アレルゲン検索には高い特異性が重要である。しかし、抗原特異的IgE抗体は、かつてその抗原に感作されることによって、その後も抗体が作り続けられることがある。抗原特異的IgE抗体測定にはRAST, CAP-RASTなどいくつかの測定法があり、感度は高いが、特異性は高くない。一方、末梢血白血球ヒスタミン遊離試験は抗原刺激による遊離ヒスタミンの測定で、患者のマスト細胞、好塩基球から遊離されたヒスタミンを測定することから、実際にその抗原に対するアレルギー反応が存在していることを示すと考えられる。臨床検査会社に依頼して実施可能であり、健康保険も適応される。シルマー法によって濾紙に吸着した涙液中の抗原特異的IgE抗体測定法がアレルギー性結膜疾患の診断と分類に有用であることが報告されている。検体採取法自体は臨床で行えるものであり、今後臨床への導入が期待される³⁾。

III. 治療の現状

1. 薬物治療

1) 抗アレルギー薬

アレルギー性結膜疾患の治療の中心は抗アレルギー薬とステロイド薬による薬物治療であり、抗アレルギー点眼薬には化学伝達物質遊離抑制剤(クロモグリク酸ナトリウム, アンレキサノクス,

表2 現在使用できる主な抗アレルギー点眼薬

薬 剤 名	商 品 名	抗ヒスタミン作用	ロイコトリエン遊離抑制作用	備 考
クロモグリク酸ナトリウム	インター [®] , クールウェイ [®]	—	○	
アンレキサノクス	エリックス [®]	—	○	
ベミロラストカリウム	アレキサール [®] , ペミラストン [®]	—	○	2回/日点眼
トラニラスト	リザベン [®] , トラメラス [®]	—	○	
イブジラスト	アイビナル [®] , ケタス [®]	—	○	
アシタザノラスト	ゼペリン [®]	—	○	
フマル酸ケトチフェン	ザジテン [®]	○	○	抗PAF作用
レボカバステチン	リボスチン [®]	○	—	H ₁ 特異的拮抗

ペミロラストカリウム、トラニラストなど)と抗ヒスタミン作用が主となる薬剤(フマル酸ケトチフェン、レボカバステン)とがある(表2)。一般的には、化学伝達物質抑制薬はすでに起こっているアレルギー反応には無効とされている。しかし、花粉飛散には波があり、実際にはI型アレルギー反応を反復していると考えられるので、飛散開始後でも有効性はあると考えられる。スギ花粉症のようにあらかじめ発症時期が予測可能な場合には、花粉飛散がピークになる前に抗アレルギー薬点眼を開始するのが初期療法である。これは作用機序から化学伝達物質抑制点眼薬に限られる。花粉飛散予定日の2週間前から点眼を開始することにより、症状改善や発症抑制も可能であることが示され、次第に広く行われてきている。局所用選択的H₁ブロック作用のある抗ヒスタミン点眼薬は、即時相反応の抑制に特に有効と考えられ、即効性が中心となる点眼薬である。

2) ステロイド薬

ステロイド点眼薬は強い抗炎症作用や即効的な性質も十分あるが、眼圧上昇などの副作用も避けられない。しかし、春季カタルや角膜びらんなどの合併症を有する重症なアトピー性角結膜炎などではステロイド点眼薬の併用は臨床的に不可欠である。シクロスポリン、タクロリムスの免疫抑制点眼薬は治験が終了してきており、間もなく臨床応用されることになるだろう。ステロイド点眼薬の代替薬としての役割のほかに、選択的にT_H

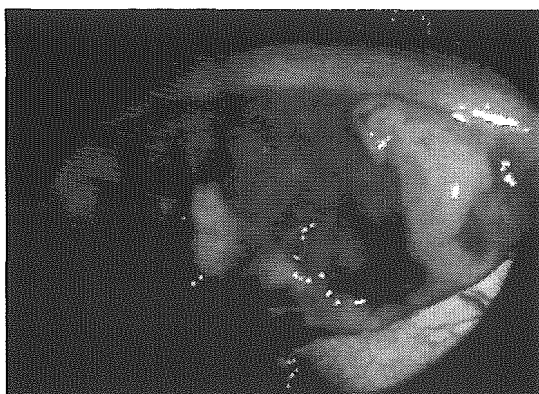
リンパ球を抑制し、線維化、血管増生抑制作用なども持つことなどから、慢性眼アレルギーにおけるリモデリング抑制効果が期待される。ただ当面は春季カタルを対象疾患としたいいわゆるオーファンドラッグとしての位置づけとして使用されることになっている。

3) 非ステロイド系消炎薬

春季カタルは季節性そのほかの要因で再発しやすいが、再発時の炎症性病変と修復過程で増殖性変化が形成されていく。再発を繰り返すことがリモデリングを進行させると考えられるため、再発をできるだけ起こさないようにする治療が必要である。抗アレルギー点眼薬とステロイド点眼薬を長期的に併用しながら、非ステロイド系消炎点眼薬を併用することにより、再発頻度を減らせる可能性が示されている⁹⁾。免疫抑制点眼薬についても、同じような再発抑制のための管理をするコントローラーとしての可能性がある。

2. 外科的治療およびその他の治療

春季カタルの巨大乳頭は好酸球、マスト細胞が多数集まっており、サイトカイン、組織傷害性蛋白の供給源であるために、ステロイド点眼薬によって十分な治療効果が得られない症例では外科的な巨大乳頭切除法は有効である。術後の再増殖を防ぐために、シクロスポリン点眼を行う。輪部型の場合にも輪部病変の結膜切除が有効である。この場合には、自家結膜移植を併用する。ステロイド薬の結膜下注射は以前から行われていたが、トリ



A. 治療前



B. 治療後1カ月
(著しい巨大乳頭の改善が見られる)

図3 トリアムシノロン眼板下注射を行った春季カタル

アムシロン水性懸濁液(ケナコルトA®)の瞼板下注射は、皮下から注射し、小児でも恐怖感をあまり生じない注射法である⁵⁾。一眼10~20mgを重症度に応じて投与するが、ステロイドレスポンスにも眼圧上昇をほとんど生じずに、約3~6カ月の長期的な徐放性の効果もある(図3)。

おわりに

診断と治療のガイドラインや免疫抑制点眼薬などがまもなく導入され、眼アレルギーの臨床はさまざまな面で転機を迎えている。治療薬の選択肢は広がってきているが、例えば1日1回点眼用の治療薬などはまだ臨床応用の途にも就いていないのも現実である。研究の進展により病態整理の理解が進み、眼の臓器特異的なアレルギー病態が明らかになって、患者のQuality of lifeにも優れた点眼局所治療の開発が進められていくことが期待される。

【文 献】

- 1) 大野重昭, 内尾英一, 石崎道治, 他: アレルギー性結膜疾患の新しい臨床評価基準と重症度分類, 医薬ジャーナル 37: 1341-1349, 2001.
- 2) 内尾英一: シックハウス症候群の眼症状の臨床的・アレルギー学的解析. 鳥居新平編, 厚生労働科学研究費補助金「シックハウス症候群の疾患概念に関する臨床的・基礎医学的研究」平成15年度総括・分担研究報告書. 39, 厚生労働省, 2004.
- 3) 北澤 実, 庄司 純, 稲田紀子, 他: アレルギー性結膜疾患患者における涙液中特異的IgE抗体の測定, 日眼会誌 107: 578-582, 2003.
- 4) Uchio E: Possibilities of non-steroidal treatment in allergic conjunctival diseases. Allergol Int 53: 315-319, 2003.
- 5) Singh S, Pal V, Dhull CS: Supratarsal injection of corticosteroids in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. Indian J Ophthalmol 49: 241-245, 2001.

春季カタルの重症化に関するアレルギー学的要因の多変量解析

内尾 英一 伊藤 由起 佐藤 貴之
亀澤比呂志 門之園一明

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科

要約 春季カタルの重症化に関する全身アレルギー学的要因を患者 26 名について多変量解析法で検索した。重症度は数量化理論 2 類による臨床スコアで判定し、8 つのアレルギー学的要因については、全因子を分類するための数量化理論 3 類を用いた。春季カタルの重症化には受動喫煙、血清総 IgE 値、発症年齢の順で関与が大きく、再発頻度とアレルギー疾患家族歴の関与は小さかった。4 群に分けられた全因子のうち、受動喫煙が春季カタルの重症度と最も近縁であった。春季カタルの長期管理ではこれらの要因を考慮することが望ましい。

Multivariate analysis of allergological factors for aggravation of vernal conjunctivitis

Eiichi Uchio Yuki Itoh Takayuki Satoh
Hiroshi Kamezawa Kazuaki Kadonosono

Dept of Ophthalmol, Yokohama City Univ Med Cent

Abstract. We evaluated the systemic allergological factors that contribute to the aggravation of vernal conjunctivitis in 26 patients. The severity was judged by clinical score. Eight major allergological factors were subjected to multivariate analysis using quantification study type 3. Aggravation of vernal conjunctivitis was most associated with passive smoking, followed by serum total IgE level and age of onset. It was less associated with frequency of recurrence and presence of allergic diseases in the family. Out of 4 groups of all factors, passive smoking was most associated with aggravation of vernal conjunctivitis. We advocate due attention to the above features in the long-term management of the disease.

Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol) 59(2): 187-192, 2005

緒言

春季カタル (vernal keratoconjunctivitis: VKC) はアレルギー性結膜疾患 (allergic conjunctival dis-

ease: ACD) のなかで最も重症な疾患であり、角膜病変などにより視力低下をもたらすとともに、わが国では近年その頻度増加や重症化が注目されている。日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究

2004. 6. 16 受付 9. 3 受理

別刷請求先: 内尾英一 (うちお・えいいち) 〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科

Reprint requests to: Eiichi Uchio Department of Ophthalmology, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune Yokohama 232-0024, JAPAN

班による ACD の分類基準では、VKC は結膜に増殖性変化がみられるアレルギー角結膜疾患と定義され、眼瞼結膜の巨大乳頭、輪部のトランタス斑などの増殖性病変、角膜の潰瘍やプラークおよび角膜内血管侵入などが主たる病像である。VKC の臨床像については、長期的観察も行われ¹⁾、慢性の好酸球性炎症であり、IgE 依存性と非 IgE 依存性の面があるなどと報告されているが、環境による差も大きく、例えばタイの VKC の報告では、眼球型（輪部型）が 53%、眼瞼型が 33%、混合型が 14% であり²⁾、混合型と眼瞼型が多いわが国とは大きく異なり³⁾比較検討が困難である。VKC の病態や角膜合併症などに関する免疫学的研究は近年数多く報告されているが^{4)~9)}、全身のあるいは環境面などの要因の解析は VKC についてはほとんど報告がなかった。筆者らは VKC のアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis : AD) 合併群および非合併群のアレルギー学的解析を行い、両者には臨床的な差異はみられなかったが、血清総 IgE 値および抗原特異的 IgE 陽性抗原数は AD 合併群が非合併群に対して有意に高く、涙液 IL-4 値も AD 合併群が有意に高く、AD 合併が VKC の臨床像に関与が示唆されることを報告した¹⁰⁾。

そこで、今回は VKC の重症化に関与が推測される要因のうち、局所要因ではなく、AD 合併を含めた全身的な免疫学的、アレルギー学的要因および家族歴、環境要因などについて、どれが VKC の重症化に強く関与するかを多変量解析法によって検討した。

対象と方法

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科アレルギー外来を 1999 年 4 月～2001 年 3 月に初診し、2 年間以上経過観察が行われた、連続する VKC 患者 26 例 (平均 15.8±8.0 歳) を対象とした。男性 25 例、女性 1 例であった。VKC の診断は日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班の分類¹¹⁾に従った。

全症例の日本眼科アレルギー研究会の臨床評価基準¹²⁾による総合臨床スコアを求めた。全 10 他覚所見、すなわち眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾胞、眼瞼結膜乳頭、眼瞼結膜巨大乳頭、眼球結膜充血、眼球結膜浮腫、輪部トランタス斑、

輪部腫脹および角膜上皮が高度ならば 3 点、中等度は 2 点、軽度は 1 点にスコア化し、その合計点数を求めた。経過を通じて、最も重症なスコアをその症例の臨床スコアとし、両眼例ではより重症な病側眼のスコアを用いた。スコア 15 以上を重症、14 以下を軽症とした。治療法は抗アレルギー点眼薬、ステロイド点眼薬を基本として、増悪時にはステロイド薬結膜下注射、ステロイド内服、免疫抑制点眼薬を加えて治療を行った。安定期にもステロイド内服などの全身投与薬を併用した症例はなかった。

解析方法は、重症化の有無を目的変数とした数量化理論 2 類と、全変数を対象とした数量化理論 3 類を行った。重症化の有無とは重症群か軽症群かということである。説明変数には、発症年齢 (14 歳未満, 14 歳以上), AD 合併 (あり, なし), 気管支喘息 (bronchial asthma : BA) 合併 (あり, なし), アレルギー疾患家族歴 (あり, なし), 受動喫煙 (あり, なし), MAST (multiple-antigen simultaneous test) による陽性抗原数 (4 以下, 5 以上), 血清総 IgE 値 (1,300 IU/ml 未満, 1,300 IU/ml 以上), VKC 再発頻度 (0.6 回/年未満, 0.6 回/年以上) を取り上げた。

数量化理論については既報¹³⁾に詳記した。その大略を述べると、数量化理論 2 類は全症例の各説明変数の分布と目的変数の結果から、各説明変数のスコア (カテゴリースコア) が計算される。例えば発症年齢の 14 歳未満 : -0.25, 14 歳以上 : +0.11, AD 合併あり : -0.40, なし : +0.66, BA 合併あり : -0.04, なし : +0.17, アレルギー疾患家族歴あり : +0.77, なし : -1.25, 受動喫煙あり : -0.44, なし : +0.63 などである。各症例は、例えば 15 歳で、AD 合併があり、BA 合併はなく、アレルギー疾患家族歴があり、受動喫煙がある症例は、この 4 因子のスコアを合計して $+0.11+0.17+0.77-0.44=+0.61$ がサンプルスコアとなる。このように全説明変数について各症例のパターンは異なっているが、サンプルスコアが + 寄りならば VKC 重症群、- 寄りならば VKC 軽症群と最も分かれやすくなるように計算した結果として、説明変数スコアを計算する方法が数量化理論 2 類である。後述するレンジとはカテゴリースコアの差の絶対値、例えば発症年齢では

表 1 各因子の割合

重症化	重症(スコア 15 以上)	13 (50%)	軽症(スコア 14 以下)	13 (50%)
発症年齢	14 歳未満	14 (54%)	14 歳以上	12 (46%)
	(重症:軽症の内訳)	7:7		6:6
アトピー性皮膚炎合併	あり	20 (77%)	なし	6 (23%)
		11:9		2:4
気管支喘息合併	あり	15 (58%)	なし	11 (42%)
		10:5		3:8
アレルギー疾患家族歴	あり	20 (77%)	なし	6 (23%)
		10:10		3:3
受動喫煙	あり	15 (58%)	なし	11 (42%)
		9:6		4:7
MAST 陽性抗原数	4 以下	9 (35%)	5 以上	17 (65%)
		5:4		8:9
血清総 IgE 値	1,300 IU/ml 未満	10 (38%)	1,300 IU/ml 以上	16 (62%)
		3:7		10:6
VKC 再発頻度	0.6 回/年未満	14 (54%)	0.6 回/年以上	12 (46%)
		7:7		6:6

0.25+0.11=0.36 となるが、これが大きいほど、その因子で目的変数(今回は VKC 重症度)がどちらに分布するかの結果を左右することになるので、相対的な関与の大きさの順位ということになる。

数量化理論 3 類は、例えばある症例が発症年齢 14 歳未満で AD 合併ありならば、この症例については「発症年齢 14 歳未満」と「AD 合併あり」は「距離が近い」となり、別の症例で発症年齢 14 歳未満だが AD 合併なしならば、この症例では「発症年齢 14 歳未満」と「AD 合併あり」は「距離が遠い」ということになる。このような因子間の距離を全症例、全因子の組み合わせで計算し、全体としての因子間の距離を 2 次元で表現した結果である。2 つの軸は計算の結果として求められるが、特定の意味のある、例えばアレルギー疾患の合併しやすさといった意味づけはなく、単純に数学的に求められたものである。このように、数量化理論は多変量解析の 1 つの方法であるが、あくまでも、結果の解釈上、因子の組み合わせにおける因子の相対的な関係を求めた結果であり、有意差などが示されるものではないことに注意が必要である。

結果

各因子の割合を表 1 に示す。AD 合併とアレルギー疾患家族歴は全体に対しいずれも 77% と多く、VKC の特徴を示していたが、MAST 陽性抗原数 5 以上、血清総 IgE 値 1,300 IU/ml 以上がそれぞれ 65%、62% であったのも、全身的に強い多種の抗原に反応する VKC 症例の特徴と考えられた。受動喫煙のある症例は 58% であった。

表 2 数量化理論第 2 類による因子相互関係解析

順位	説明変数	レンジ
1	受動喫煙	1.602
2	血清総 IgE 値	1.128
3	発症年齢	0.898
4	気管支喘息合併	0.805
5	MAST 陽性抗原数	0.690
6	アトピー性皮膚炎合併	0.451
7	アレルギー疾患家族歴	0.331
8	再発頻度	0.262

VKC 重症化に関する、数量化理論 2 類の結果を表 2 に示す。レンジの大きい上位を占めた因子は受動喫煙、血清総 IgE 値、発症年齢、BA 合併などであった。一方、AD 合併、アレルギー疾患家族歴、再発頻度は下位であり、関与は小さいと考えられた。

数量化理論 3 類による要因間の近縁性検討の結果を図 1 に示す。9 つの因子は第 1 および第 2 の 2 つの軸によって 2 次元に配置されているが、AD 合併、BA 合併、アレルギー疾患家族歴、MAST

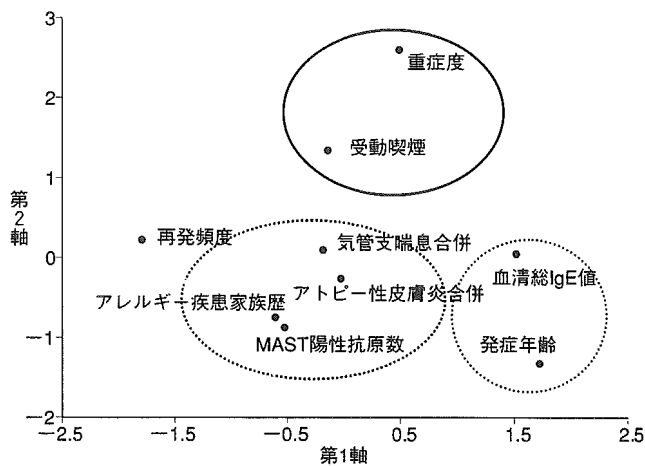


図1 数量化理論3類による因子間近縁関係の解析

①アトピー合併、気管支喘息合併、アレルギー疾患家族歴、MAST陽性抗原数の4因子からなるグループ、②VKC重症度、受動喫煙の2因子からなるグループ、③血清総IgE値、発症年齢の2因子からなるグループ、④再発頻度のみのグループ、に分類できると考えられた。

陽性抗原数が1つのグループを、発症年齢と血清総IgE値とが第2のグループを形成し、受動喫煙とVKC重症度が第3のグループに属することが示された。再発頻度はこれらのいずれのグループとも近縁関係が乏しい単独の因子であることが示された。なお軸の固有値は第1軸が0.221(相関係数0.470)、第2軸が0.151(相関係数0.388)であり、ほぼ良好な解析結果であった。

考 按

今回の解析では、VKCの重症化に関する要因として、発症年齢、AD合併、BA合併、アレルギー疾患家族歴、受動喫煙、MAST陽性抗原数、血清総IgE値、VKC再発頻度の8因子を用いたが、このうちVKC再発頻度以外の7因子が全身的な要因であり、VKC再発頻度だけは全身的要因とはいえないが、VKCでは季節的ないしそれ以外の要因で再発を反復する症例が多く、全身的な他のアレルギー疾患と関連している可能性も示唆されることから因子に含めた。全身的な因子には過去の外国での報告では、床の絨毯、住居の毛皮、昆虫による咬傷、暖房方式、住居の湿気などが組み入れられているものもあるが^{2,14-17)}、わが国と大きく異なる気候や生活様式などから、これらは因子には選択しなかった。

受動喫煙については、さまざまな方面から健康への影響が指摘され、わが国においても最近、健康増進法によって公的にも喫煙の医学的問題が確認されているが、現在まで、VKCの発症や重症化

に受動喫煙の関与を肯定、あるいは否定する報告はない。アレルギー性結膜炎の発症に関して、受動喫煙が有意な危険因子であるという報告はあり^{14,16-17)}、特に父親よりも母親の喫煙がより強く関与していること¹⁴⁾、生後3年までの受動喫煙が重要であることなども指摘されている¹⁷⁾。受動喫煙とVKCのような増殖型アレルギー性結膜疾患の病態形成との関係はほとんど論じられていないが、受動喫煙、とりわけ幼少期におけるものが、気道粘膜の過敏性を亢進させBAの発症にかかわることは以前から知られていた¹⁸⁾。さらに最近では、煙草の成分によりT細胞機能が障害され¹⁹⁾、受動喫煙の影響は呼吸器系だけでなく、結膜も含まれる呼吸器以外の粘膜に影響して病態形成にかかわる可能性が示されている¹⁷⁾。受動喫煙がすべての因子のなかでVKC重症化に最も大きく関与するという今回の結果は、リモデリングとしてのVKCの病態形成²⁰⁾に種々の機序を介して受動喫煙が大きくかかわっていることを強く示唆する結果と考えられる。動物実験など今後基礎研究が進められれば、受動喫煙と眼アレルギー病変の関係はより明らかになっていくと考えられる。

ただし、今回の受動喫煙がVKC重症化に関する因子のなかで、最も関与が大きかった結果は、今回の8因子の組み合わせの条件下で受動喫煙が相対的に関与が大きかった結果を示すものにすぎず、数量化理論一般の特徴として、統計的に有意に関与するかは、この解析法ではわからない。さらにVKCを発症させるか否かの解析も行つて

はないので、受動喫煙によって VKC が発症することを示すものでもない。データの意味することは、VKC で臨床スコアが 15 以上の症例では、受動喫煙の有無が他の血清総 IgE 値、発症年齢、BA 合併などの因子よりも相対的な関与が大きかった、ということである。

血清総 IgE 値は AD で上昇していることはよく知られているが、AD で眼合併症のある症例では眼合併症のない AD より有意に高値であるとされている⁴⁾。今回の結果のなかでも IgE 高値群は 16 例中 10 例が重症群であり、血清総 IgE 値の高さが VKC の重症化と密接に関与していることを示しているといえる。AD における血清総 IgE 値は AD の罹患期間に相関するとされているが²¹⁾、VKC の発症年齢が次の上位の因子となっており、今回の症例は多くが AD 合併例であるため、VKC 発症年齢が低い=AD 罹患期間が長い、と推測可能である。実際には全症例の VKC 発症平均年齢 15.8 歳であり、巨大乳頭形成以前の真の初発年齢からの罹患期間も不明なため、VKC としての罹患期間と重症度との関係ははっきりしない。一方、AD 合併の関与が BA 合併よりも低かった理由としては、AD の合併率が 77% と高く、ほとんどの症例が AD を合併していたのに対し、BA 合併は 15 例 (58%) と低いため、AD 合併の有無そのものよりも、AD 合併に加えて、受動喫煙あるいは血清 IgE 高値などが重症化に関する要因となったためではないかと考えられる。アレルギー疾患家族歴がアレルギー疾患の発症に関与することは既に広く知られており、免疫遺伝学的解析も進んでいるが、今回の解析では他の因子と比較すると大きな関与ではなかった。重症群、軽症群における家族歴の有無が同じであり、VKC の発症そのものへの関与はありうると思われるが、重症化への因子としての性格は強くないことが示されたといえる。再発頻度も関与の低い因子となったが、重症群と軽症群における、再発頻度の各群の割合がまったく同じことから、再発しやすくても、再発時の重症度は必ずしも高くないと考えられる。

数量化理論 3 類の結果からは、9 つの因子は、①アトピー合併、気管支喘息合併、アレルギー疾患家族歴、MAST 陽性抗原数の 4 因子からなるグループ、②VKC 重症度、受動喫煙の 2 因子からな

るグループ、③血清総 IgE 値、発症年齢の 2 因子からなるグループ、および④再発頻度のみのグループ、の 4 つに分類できた。これらの各グループは、①全身のアレルギー素因、②環境要因、③アレルギー病歴の長さとはほぼ言い換えることが可能で、④の再発頻度のみが他の全身因子とやはり異なる因子であることも、この解析によって明らかになった。今回の結果からは、VKC の重症化に最も強く関与するのは、環境要因というべき受動喫煙であり、全身のアレルギー素因とアレルギー病歴の長さの 2 つのグループの要因はこれに次ぐ関与をしていることが示されたと考えられる。

VKC を含むアレルギー疾患の重症化において、今回受動喫煙に代表される環境要因の相対的な重要性が明らかになったが、今後、眼アレルギーにおいても、住居、空気、ディーゼル粒子などさまざまな因子と病態の関連を総合的に検討する必要性があると考えられる。

文献

- 1) Bonini S, Bonini S, Lambiase A et al : Vernal keratoconjunctivitis revised. A case series of 195 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* **107** : 1157-1163, 2000
- 2) Kosrirukvongs P, Vichyanond P, Wongsawad W : Vernal keratoconjunctivitis in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* **21** : 25-30, 2003
- 3) 内尾英一 : アレルギー性結膜疾患の分類と問題点. *あたらしい眼科* **16** : 449-455, 1999
- 4) Uchio E, Miyakawa K, Ikezawa Z et al : Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications. *Br J Ophthalmol* **82** : 82-87, 1998
- 5) Uchio E, Ono S, Ikezawa Z et al : Tear levels of interferon- γ , interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* **30** : 103-109, 2000
- 6) Leonardi A, Radice M, Fregona IA et al : Histamine effects on conjunctival fibroblasts from patients with vernal conjunctivitis. *Exp Eye Res* **68** : 739-746, 1999
- 7) Leonardi A : Vernal keratoconjunctivitis : pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res* **21** : 319-339, 2002
- 8) Kumagai N, Yamamoto K, Fukuda K et al : Active matrix metalloproteinases in the tear fluid of individuals with vernal keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* **110** : 489-491, 2002

- 9) Leonardi A, Borghesan F, Faggian D et al : Eosino-phil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* **50** : 610-613, 1995
- 10) 内尾英一・松浦範子・松本 寛・他 : 春季カタルにおけるアトピー性皮膚炎合併による免疫学のおよび臨床的病態. *日眼会誌* **104** : 638-643, 2000
- 11) 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班 : アレルギー性結膜疾患の臨床像と鑑別診断. *日本の眼科* **67** (付録), 1996
- 12) 大野重昭・内尾英一・石崎道治・他 : アレルギー性結膜疾患の新しい臨床評価基準と重症度分類. *医薬ジャーナル* **37** : 1341-1349, 2001
- 13) 内尾英一・森富喜子・稲村幹夫 : 眼内レンズ挿入術の後発白内障の多変量解析による検討. *臨眼* **46** : 1429-1434, 1992
- 14) Dotterud LK, Odland JO, Falk ES : Atopic diseases among adults in the two geographically related arctic areas Nikel, Russia and Sor-Varanger, Norway : possible effects of indoor and outdoor air pollution. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **14** : 107-111, 2000
- 15) Dotterud LK, Odland JO, Falk ES : Atopic diseases among schoolchildren in Nikel, Russia, an Arctic area with heavy air pollution. *Acta Derm Venereol* **81** : 198-201, 2001
- 16) Marini A, Agosti M, Motta G et al : Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants : three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl* **414** : 1-21, 1996
- 17) Angioni AM, Fanciulli G, Corchia C : Frequency of and risk factors for allergy in primary school children : results of a population survey. *Paediatr Perinat Epidemiol* **3** : 245-255, 1989
- 18) Tager IB, Weiss ST, Rosner B et al : Effect of parental cigarette smoking on the pulmonary function of children. *Am J Epidemiol* **110** : 15-26, 1979
- 19) Holt P : Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* **42** : 241-249, 1987
- 20) Abu El-Asrar AM, Meersschaert A, Al-Kharashi SA et al : Immuno-histochemical evaluation of conjunctival remodelling in vernal keratoconjunctivitis. *Eye* **17** : 767-771, 2003
- 21) Ikezawa Z, Miyakawa K, Komatsu H et al : A probable involvement of rice allergy in severe type of atopic dermatitis in Japan. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* **176** : 103-107, 1992

4 シックハウス症候群 の動物モデルの作成 —神経・免疫学的機序から—

A mouse model of sick-house syndrome
- from nervous and immunological viewpoint

岐阜薬科大学・薬理学教室

たなか ひろゆき いながき なおき
田中 宏幸, 稲垣 直樹,
ながい ひろいち
永井 博式



田中 宏幸
1991年岐阜薬科大学製造薬学科卒業。93年同大学大学院博士前期課程修了, 94年同大学薬理学教室助手, 98年モントリオールノートルダム病院アレルギー研究部へ留学, 2005年より同大学薬理学教室講師。研究テーマは喘息発症および増悪に関与する因子に関する研究, 気道組織修復機構に関する研究。趣味はゴルフ。

Key words : ホルムアルデヒド, 皮膚反応, 神経原性炎症, IgE, パニロイド受容体

Abstract

シックハウス症候群は、粘膜・皮膚刺激症状ならびに不定愁訴などの症状を特徴とするが、その病態ならびに病因に関しては不明な点が多い。そこで教室では、ホルムアルデヒド(FA)をマウスの耳介に反復塗布した際の皮膚反応を検討した。その結果、FA反復塗布により濃度依存的な耳介腫脹が誘発され、血清中総IgE値の上昇、耳介組織における炎症性細胞の浸潤が観察されることを明らかにした。また、耳介および頸部リンパ節において、Th2サイトカイン、神経栄養因子およびVR-1のmRNA発現の亢進が観察され、皮膚反応に免疫学的機序ならびに神経系機序が関与することが示された。

はじめに

欧米では、1980年代頃から省エネルギー化により室内の換気量を削減したため、ビル

室内の空気汚染物質が原因となり、居住者から臭気、頭痛、眩暈などの体調不良を訴える苦情が続出し、シックビル症候群として大きな問題に発展した。日本では、当時ビル衛生管理法が制定されていたことから、シックビル症候群はあまり大きな問題にならなかった。しかし、近年建築様式の変化に伴い、特に新築・改築後の一般住宅やビルの居住者に様々な体調不良が生じるようになり、日本ではシックビル症候群に対し、シックハウス症候群と呼ばれるようになった。その定義に関しては現在なお議論の多いところであるが、平成16年2月に厚生労働省が開催した『室内空気質健康影響研究会』において、シックハウス症候群は医学的に確立した単一の疾病ではなく、『居住者の健康を維持するという観点から問題のある住宅においてみられる健康障害の総称』であるとされている。

シックハウス症候群の症状は、①目、咽頭、気道や皮膚などの粘膜・皮膚刺激症状および②全身倦怠感、眩暈、頭痛・頭重などの不定愁訴をその特徴とし、その他、吐気、平衡感覚の失調、喘鳴、アトピー性皮膚炎、身体疲

◆特集／シックハウス症候群◆

労, 情緒不安定など多岐にわたる。

さらに, その発症には①揮発性有機化合物 (VOC) や防蟻剤クロルピリホスなどの化学的因子, ②カビ, ウイルス, ダニなどの生物的因子, ③温熱環境 (温度, 湿度, 気流など), 騒音, 照度などの物理的因子など多くの居住環境因子に加え, 精神的ストレスなどの様々な因子が関与していると考えられている。これらの中でも, 建材や内装材などの溶剤から放散される VOC (ホルムアルデヒド (FA), トルエン, キシレンなど) は主要な原因物質であるとされているが, 病態はもとより, その原因物質ならびに発症機序に関しても不明な点が多い。

一般に, ヒトを対象とした研究では, 多彩な病型の違いや種々の環境因子の影響は避けられず, 疾患の発症機序の解明や治療薬の開発には実験動物を用いた適切な病態モデルの確立が不可欠である。そこで本稿では, これまでに教室において検討してきた FA 反復塗布によるマウス耳介腫脹ならびに局所・所属リンパ節における機能分子の発現を観察した成績を中心に概説する。

1. FA 反復塗布による皮膚反応

FA を用いた動物実験では, FA 3% の塗布により皮膚刺激反応が生じ, FA は角質層に急速に拡散した後, 表皮の下層に入り, 一部はそのままの形で吸収あるいは代謝され, 大部分の FA は表皮下層において, タンパクと可逆的あるいは不可逆的複合体を形成し, 表皮に残存することが示されている。従って, FA はハプテンとして体内に侵入し, タンパクあるいは多糖体と結合してアレルゲンとなり, 接触アレルギーを誘発する可能性がある

と考えられる。また, FA などの化学物質はアレルギー反応および神経原性炎症を誘発する可能性がある³⁻⁶⁾が, FA の塗布による皮膚反応の免疫学的機序および神経系機序の関与

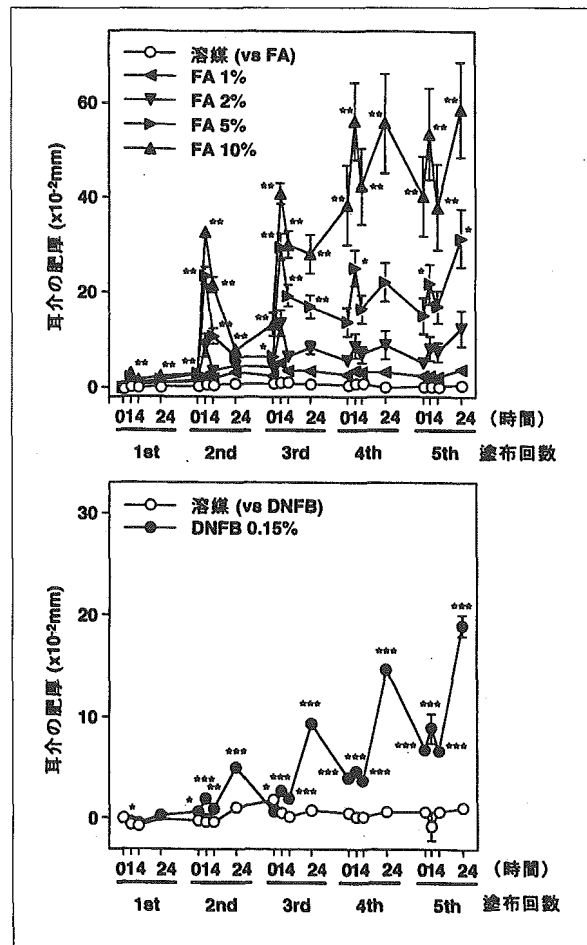


図1 ホルムアルデヒド (FA) およびジニトロフルオロベンゼン (DNFB) 反復塗布によるマウス皮膚反応の経時的変化

BALB/c マウスの両耳介の表裏に FA あるいは DNFB を週1回計5回塗布した。FA 群では, 3回目の塗布までは塗布直後の反応のみが観察されたが, 4回目の塗布以降は塗布直後および24時間後をピークとする2相性の反応が観察された。一方, 代表的なハプテン抗原の DNFB 塗布では, いわゆる遅延型皮膚反応が塗布回数に依存して増強し, 4回目あるいは5回目の塗布後では, 塗布1および24時間後をピークとする2相性の反応が観察された。

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (vs 溶媒)

についての詳細は不明である。

そこで、代表的なハプテン抗原である2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB)を対照とし、マウスの両耳介にFAを週1回、計5回塗布し、塗布後の皮膚反応を経時的に観察した。

その結果、図1に示すようにDNFB群ではvehicle群に比し、塗布24時間後をピークとする遅延型の耳介腫脹の増強が塗布回数に依存して認められた。一方、FA塗布1回目および2回目の塗布後では、1時間後をピークとする一過性の強い腫脹反応が特に高濃度群で観察された。これに対し、4回目および5回目のFA塗布後では、1時間後をピークとする一過性の腫脹反応に加え、24時間後をピークとする反応も観察された。さらに、FAあるいはDNFBの5回目塗布24時間後に組織学的検討を行ったところ、DNFB群では対照群に比し、表皮および真皮に炎症反応がみられ、真皮に好中球を中心としたびまん性細胞浸潤が観察された。一方、FA群では対照群に比し、表皮の肥厚ならびに表皮および真皮に炎症反応がみられ、特に真皮において好中球を中心とした限局性細胞浸潤および単核球を中心としたびまん性細胞浸潤が観察された。また、表皮の一部に角質層の剥離およびその真皮表面に限局性の炎症性細胞浸潤を伴う潰瘍が観察された。

以上のように、ハプテン抗原であるDNFBによる反応とは異なり、FAによる反応は皮膚腫脹の経時変化ならびに組織学的変化において特有の反応であることが明らかとなった。

2. FA反復塗布皮膚炎モデルにおける血清中総IgE値

シックハウス症候群の一部の患者では、血

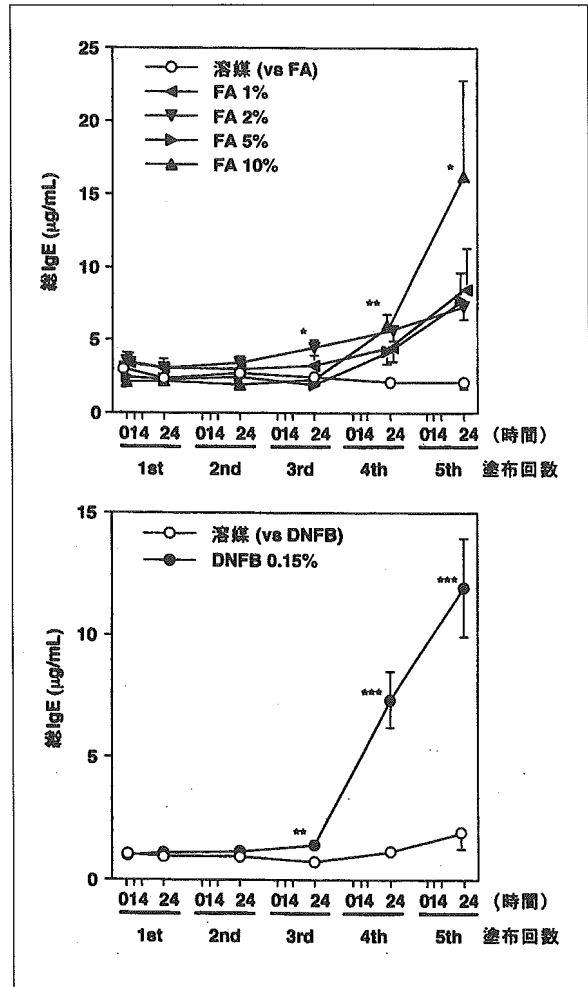


図2 ホルムアルデヒド (FA) およびジニトロフルオロベンゼン (DNFB) 反復塗布によるマウス血清中総IgE値の経時変化

BALB/c マウスの両耳介の表裏にFAあるいはDNFBを週1回計5回塗布した。FA群では、3回目の塗布後より総IgE値の上昇が観察された。これに対し、代表的なハプテン抗原のDNFB塗布においても、3回目の塗布後より総IgE値の上昇が観察された。なお、DNFB群では4回目の塗布後より抗原特異IgE抗体の上昇が観察された。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (vs 溶媒)

清中FA特異的IgE抗体が検出されることから、次いで、本モデルにおける血清中IgE抗体の測定をELISAにより行った。

その結果、DNFB群では血清中総IgE値は

塗布回数に依存して上昇し、3回目の塗布以降は対照群に比し、有意な上昇がみられた。これに対し、FA 10%群では対照群に比し、4回目の塗布24時間後において総IgE値の有意な上昇がみられた(図2)。そこで、対照群を含む全てのFA群において5回目の塗布24時間後における耳介腫脹と血清中総IgE値の相関を検討したところ、耳介腫脹と総IgE値の間に濃度依存的かつ有意な相関がみられた($r=0.518$, $p<0.0015$)。

当教室では、DNFBの反復塗布により2回目の塗布以降、遅延型過敏反応(DTH)が塗布回数に依存して増強し、5回目においては即時相もみられ、2相性の反応を示すことをこれまでに明らかにしてきた⁷⁾。

また、5回目の塗布24時間後の耳介においては、表皮の肥厚ならびに表皮に好中球、単核球の浸潤および水腫がみられ、真皮にはびまん性の好中球および単核球浸潤が観察されている。さらに5回目の塗布24時間後の血清中に抗原特異的IgE値の上昇がみられることから、反復塗布による2相性の反応には、IgE抗体・肥満細胞による即時型反応ならびに接触過敏反応であるDTH反応、すなわち遅延型反応の両者が関与していると考えられる。従って、FAの反復塗布によって産生されたIgE抗体が4回目の塗布以降の即時性反応に関与している可能性も考えられる。しかし、FAによる職業性喘息患者においてもFA特異的IgE抗体陽性の患者数は少ない⁸⁾ことから、その関与については、今後、FA特異IgE抗体検出用のELISAの確立とともに、IgE抗体の本皮膚反応に及ぼす影響についてさらに明らかにする必要があると思われる。

3. 耳介および頸部リンパ節における各種機能分子のmRNA発現

最後に、FA反復塗布により誘発された皮膚炎の発症機序を解明する目的で、炎症局所ならびに所属リンパ節における各種機能分子の発現をRT-PCR法により検討した。

まず、Th1/Th2バランスを解析するため、5回目の塗布24時間後におけるサイトカインIL-4およびIFN- γ mRNAの発現を検討した。その結果、FA群では耳介および頸部リンパ節においてIL-4 mRNAのFA濃度依存的な発現増強が観察されたが、IFN- γ mRNAの発現はみられなかった。従って、FAの反復塗布により、炎症局所ならびに所属リンパ節ともに、Th2系に傾いている可能性が推察された。さらに、各種神経栄養因子のmRNA発現について検討した。その結果、FA群では耳介においてBDNFおよびNT-3 mRNAの発現増強がそれぞれ認められた。一方、リンパ節においては、NGF、BDNFおよびNT-3 mRNAの発現に変化は認められなかった。また、神経原性炎症の可能性を検討する目的で、カプサイシン受容体VR-1ならびに神経ペプチド受容体NK-1およびNK-2のmRNA発現について検討した。FA群では耳介においてVR-1 mRNAのFA濃度依存的な発現増強が認められたが、NK-1およびNK-2 mRNAの発現には変化が認められなかった。

知覚神経の生存維持に関与するBDNFは、気道において求心性C線維の刺激により誘発される軸索反射を増強する作用を有し、主として上皮細胞、平滑筋層間神経叢神経から産生される⁹⁾ことが示されている。しかし、これまでのところBDNFおよびNT-3の皮膚における病態生理的意義は明らかにされてい

ない。今後、これら神経栄養因子と病態形成との関連性を検討する必要があると思われる。一方、VR-1受容体はカプサイシン、プロトンおよび43度以上の熱刺激によって活性化する受容体であり、痛覚を伝達する細い有髄神経であるC線維のうち多感覚C線維に多く分布し、侵害情報伝達に重要な役割を果たしている¹⁰⁾。そのため、FAの反復塗布により耳介局所で痛みなどに対する感受性が増強している可能性が考えられる。VR-1については、その受容体拮抗薬も開発されている¹¹⁾ことから、今後、薬理的解析が必要と思われる。

おわりに

以上のように、本稿ではFAの皮膚に及ぼす影響について、FA反復塗布によるマウス皮膚炎モデルの成績をもとに、シックハウス症候群の神経・免疫学的機序を検討した成績を紹介した。すなわち、FA反復塗布によりマウスに濃度依存的な耳介腫脹を誘発し、血清中総IgE値の上昇、耳介組織における炎症性細胞の浸潤が観察されることを明らかにした。また、耳介および頸部リンパ節においてTh2サイトカイン、神経栄養因子およびVR-1のmRNA発現の亢進が観察され、皮膚反応にTh2を介した免疫学的機序ならびに神経栄養因子およびVR-1を介した神経系機序が関与することが示された。本モデルにおける種々の表現型は、FAにより誘発される皮膚炎と類似する点があり、本モデルはシックハウス症候群の皮膚反応における機序の解明および治療薬の開発に有用であると思われる。

今後、FA誘発皮膚反応におけるTh2反応、

神経栄養因子およびVR-1受容体の意義を検討することにより、病態形成の原因解明につながると思われる。

文献

- 1) 室内空気質健康影響研究会報告書: ~シックハウス症候群に関する医学的知見の整理~。厚生労働省 2004
- 2) Bergh M, Karlberg AT. Sensitizing potential of acetaldehyde and formaldehyde using a modified cumulative contact enhancement test (CCET). *Contact Dermatitis* 1999; 40: 139-145
- 3) Ito K, Sakamoto T, Hayashi Y, Morishita M, Shibata E, Sakai K, Takeuchi Y, Torii S. Role of tacykinin and bradykinin receptors and mast cells in gaseous formaldehyde-induced airway microvascular leakage in rats. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 291-298
- 4) Torii S, Sakamoto T, Hayashi Y: The role of formaldehyde and metals on atopic dermatitis. *Environ Dermatol* 1998; 2: 85-91
- 5) Meggs WJ. Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 331-338
- 6) Barnes PJ. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S73-81
- 7) Nagai H, Hiyama H, Matsuo A, Ueda Y, Inagaki N, Kawada K. FK-506 and cyclosporin A potentiate the IgE antibody production by contact sensitization with hapten in mice. *J phrmaco Exp Thera* 1997; 283: 321-327
- 8) Kramps JA, Peltenburg LT, Kerklaan PR, Spieksma FT, Valentijn RM, Dijkman JH. Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 509-514
- 9) Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol* 1999; 155: 1183-1193
- 10) Ross RA. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 790-801
- 11) Szallasi A, Appendino G. Vanilloid receptor TRV1 antagonists as the next generation of painkillers. Are we putting the cart before the horse? *J Med Chem* 2004; 47: 2717