

図3. Pollinex Quattro Trees—Reduction Versus Placebo of Up to 90%—

(文献6より引用)

舌下抗原特異的免疫療法がスタートし、有効性や安全性の検討が始まった<sup>4)</sup>。舌下抗原特異的免疫療法は、侵襲が少ないので小児にも使用でき、副作用が少ない投与方法として期待されている。また、ペプチド抗原特異的免疫療法も2003年に臨床試験が始まっており、これは数回の投与で治療が完結すると考えられる、ショックを起こさない治療法である。これらの新規治療法が日本でも実用化されれば、従来の抗原特異的免疫療法の欠点が補われ、抗原特異的免疫療法が選択しやすい治療法になる可能性も十分に期待されている。

### ●●● 非抗原特異的免疫療法の現状と将来の展望

花粉症を含むアレルギー性鼻炎は吸入された抗原により感作が成立し(induction phase)、そこで産生された抗原特異的IgEと鼻粘膜に侵入した抗原との局所免疫反応が生じる(effector phase)疾患である。アレルギー性鼻炎の治療は、このアレルギー反応の流れのどの点を抑えるかにポイントがある。抗原特異的免疫療法は、一般のアレルギー治療薬(抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエータ遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬など)の効果発現ポイントとは異なり、アレルギー反応のinduction phaseとeffector phaseの中間より上流にそのポイントがある。そのため、Th1誘導性のアジュバントを用いた場合には、通常の抗原特異的免疫療法と比較して、より大きな効果が得られるもの

と期待されている。

#### 1. MPLを用いた抗原特異的免疫療法

MPL(monophosphoryl lipid A)は、サルモネラ菌 *Salmonella minnesota*細胞膜からの抽出成分である。LPS(lipopolysaccharide)として認識され、Th1誘導性の生体反応が生じる。癌の抗原特異的免疫療法では既に承認されている生物製剤である。Hygiene hypothesisのとおりTh1誘導能力が高く、Th2を抑制する。これには、TLR(Toll-like receptor)4とTLR2を介した反応であることが既に発表されている<sup>5)</sup>。このMPLを抗原に結合させ、抗原特異的免疫療法治療薬として作成したのが、Allergy Therapeutics社(英国)の短期抗原特異的免疫療法薬(皮下注射用)のPollinex Quattroであり、抗原特異的にこのTh1とTh2のバランスを変化させる。さらに、この抗原特異的免疫療法用の抗原は、ほかにもグルタルアルデヒドとの重合、チロシン結合で抗原性を減弱させている。このため、抗原高用量を投与することが可能になり、さらに早期の効果発現、短期(4回投与)での治療を可能にしている。

既にグラス抗原についてはヨーロッパで発売され、臨床試験でも高い効果を上げている(図3)<sup>6)</sup>。実際の試験でも、抗原特異的なIgGの増加と季節に伴うIgEの増加の抑制を示している。通常の抗原特異的免疫療法と異なり、季節前投与でその年の症状を抑えることを目標とするが、3年間程度の連続施行で経年的な効果が生じると考えられている。さらに、このMPLを用いた舌下抗原特異的免疫療法も既にヨーロッパでは試験





## 解説

# アレルギー性鼻炎に対する 舌下免疫療法—スギ花粉症に対して—\*

後藤 穰\*\* 大久保公裕\*\*\*

**Key Words** : sublingual immunotherapy, Japanese cedar pollinosis, QOL, JRQLQ

### はじめに

現代のアレルギー疾患治療における第一選択は薬物療法である。臓器特異的には、鼻では手術療法があったり、皮膚では光線療法があったりするが、とくに肺、下気道のアレルギー反応を制御するには薬物療法の役割が大部分を占めている。すなわち、受容体拮抗薬、受容体刺激薬、ステロイドホルモン薬によって、炎症反応や免疫反応を制御し、アレルギーを沈静化させる。しかし、薬物療法は対症療法であり、原因によって治療が変わるわけではない。抗原がスギ花粉でもダニ、ハウスダストでも、病型によって薬剤の組み合わせは変更するが、基本的には同様の戦略を行うだけである。

免疫療法(immunotherapy)は患者の原因抗原を治療に用いるもので、対症療法とは異なり、アレルギー疾患を根治、長期寛解させる可能性のある唯一の治療法である。1911年にNoonがLancetに報告して以来90年以上の歴史がある方法で、まさに「毒をもって毒を制す」治療法である。Noonが当時行っていた手技は、原因となる花粉から抽出したエキスを少しずつ増量しながら患者に注射するやり方だが、これは現在の方法と大きく変わっていない。このような免疫療法であるが、日本で行われている現行の注射法による免疫療法は、疼痛などの侵襲があることや副作用

としてアナフィラキシーショックを起こす危険性があることなどからあまり普及していない。本邦では免疫療法のよい点よりも、悪いイメージが強調されている印象を受ける。このようなデメリットを解決する方法として、欧米では局所免疫療法(local immunotherapy)が試みられている。局所免疫療法とは、鼻粘膜(LNIT)、腸管粘膜(OIT)、気管粘膜(LBIT)に抗原を投与するもので、これらの中では舌下免疫療法(sublingual immunotherapy; SLIT)がもっとも実用化が進んでおり、フランス、イタリアなどすでに臨床使用されている国もある。

本稿では免疫療法の位置づけと、本邦でも近い将来には実用化されるであろう舌下免疫療法の治療効果などについて紹介する。

### 鼻アレルギーに対する免疫療法

#### 1. 免疫療法の位置づけ(注射法による免疫療法)

現在の日本では免疫療法といえば注射法によるものだけで、ほかの方法は実用化されていない。このことは欧米の実情から大きく遅れているところである。

本邦の鼻アレルギーにおけるもっともコンセンサスを得た治療指針である鼻アレルギー診療ガイドライン(改訂第4版)<sup>1)</sup>では、鼻アレルギーの治療方針について表のように示されている(表1)。

要約すれば、抗原除去・回避はすべての重症度

\* Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. —for Japanese cedar pollinosis—

\*\* Minoru GOTOH, M.D.: 日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科(〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌1715); Department of otorhinolaryngology Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba-ken 270-1694, JAPAN

\*\*\* Kimihiro OKUBO, M.D.: 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科

表1 鼻アレルギーの治療法の選択

重症度	軽 症	中等症		重 症	
病 型		くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型
治 療	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ①,②のいずれか1つ	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③局所ステロイド薬  ①,②,③のいずれか1つ 必要に応じて①または②に③に併用する。	①LTs拮抗薬 ②TXA <sub>2</sub> 拮抗薬 ③局所ステロイド薬	局所ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	局所ステロイド薬 + LTs拮抗薬または TXA <sub>2</sub> 拮抗薬 必要に応じて点鼻用 血管収縮薬を治療開 始時の5~7日間に 限って用いる。  鼻閉型で鼻腔形態異常 を伴う症例では手術
		特異的免疫療法			
		抗原除去・回避			

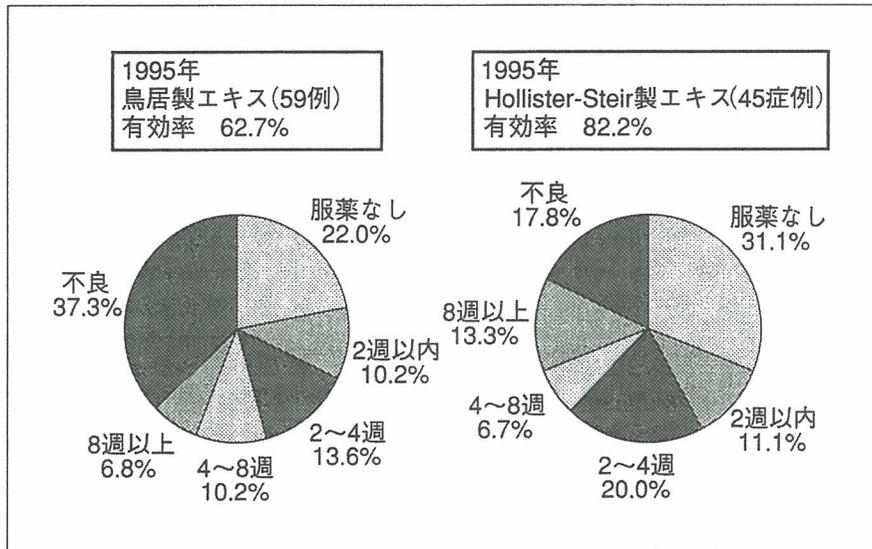


図1 スギ免疫療法の効果(1995年大量飛散年)

の患者に行い、免疫療法は中等症以上に行うべきと記載されている。しかし、日本医科大学附属病院では免疫療法は決して中等症以上に限って行うべきものではなく、軽症例であっても積極的に免疫療法を導入している。「治す」という観点に立てば、「症状を抑える」だけの対症療法よりも「治癒や長期寛解を期待できる」免疫療法を選択することに制限を設ける必要はないと考えているためである。現実的には、定期的な通院が困難な症例や、症状をいち早く緩和したいと希望する患者には免疫療法は受け入れられないし、小児には対しては5~6歳以降しか実施できない。

免疫療法の効果を高めるためには、質のよい

抗原をできるだけ大量に投与することが必要である。抗原の質とは、標準化された治療エキスかどうかということである。従来から使用している標準化されていない治療エキスでは、投与エキスは一定量含まれているか保証されていない。いい換えれば、ロットごとにアレルゲン含有量に差が生じる可能性があるのである。これでは維持量を投与しているつもりでも、まぢまぢの抗原量を投与してしまう危険性がある。治療エキスの違いによる、免疫療法の治療効果の差について示す(図1)。これは標準化エキスが市販される前のデータだが、非標準化品の鳥居薬品製エキスとHollister-Stier社製のエキスでは、主要抗原を多く含むHollister-Stier社製のエキス

表2 舌下免疫療法の投与スケジュール

	第1週目 1:50,000	第2週目 1:5,000	第3週目 1:500	第4週目以降 1:500
第1日	1滴	1滴	1滴	20滴
第2日	2滴	2滴	2滴	
第3日	3滴	3滴	4滴	
第4日	4滴	4滴	8滴	
第5日	6滴	6滴	12滴	20滴
第6日	8滴	8滴	16滴	
第7日	10滴	10滴	20滴	

の方が治療成績がよかった。鳥居薬品から2000年に発売された標準化エキスは、Hollister-Stier社製のエキスと同様に主要抗原Cry j 1濃度の高い製品になっており、以前の非標準化品よりも臨床効果が高くなったと考えられている。

投与抗原量は、局所反応をみてできるだけ高濃度、高用量の投与を目指すべきである。WHO position paper (1998)では主要抗原を5~20 $\mu$ g含有することを推奨しているが、日本スギに関してはこのような高用量を投与できていない。抗原によって適切な抗原量が異なる可能性も考えられる。

## 2. なぜ舌下免疫療法なのか？

なぜ今、舌下免疫療法が注目されているのか。舌下免疫療法を現行の注射法と比較すると、幼少児にも投与できること、ショックを起こさないこと、通院回数を少なくできること、さらに海外では医療費が削減できることなどがメリットとしてあげられている。治療効果そのものについては大きな差はないと考えられているが、従来の方法に付随していた欠点を払拭できると期待される。この期待の背景には、対症療法に偏重した現代の治療方針を改めるべきだという声が多数あるのではないかと。

舌下免疫療法の作用メカニズムについては、一定の理解は得られていない。従来の免疫療法では、Th1/Th2バランスの是正やT cell anergyによってT細胞機能が変化し治療効果が発揮されていると考えられているが、舌下免疫療法もおおむね同様の機序によって効果が得られていると考えられる。

舌下免疫療法の先進国である欧米の報告では、ハウスダスト<sup>2)~4)</sup>、grass<sup>5)~8)</sup>、weed<sup>9)</sup>、parietaria<sup>10)11)</sup>に対するプラセボコントロールスタディがあり、

臨床症状の改善度、副作用の発現頻度においてプラセボと比較して有意に効果がある。しかし、日本では、舌下免疫療法に関する報告はわれわれの施設のパイロットスタディー<sup>12)</sup>以外まったくないのが現状である。

## 3. 対 象

研究方法について日本医科大学倫理委員会の承認を得た後に、治療エキスの投与を開始した。対象はインフォームドコンセントを得たスギ花粉症患者5人である。主要抗原はスギであり、スギ飛散季節に治療効果判定を妨げるほかの抗原の重複感作はなかった。既往歴、合併症としてほかのアレルギー疾患はなかった。

治療は2001年7月から順次開始し、臨床効果を判定した2003年4月の時点で平均治療期間は約1年だった。薬物療法群は、同じ時期に日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科外来を受診したスギ花粉症患者5人を評価対象とした。

## 4. 方 法

治療エキスはHollister-Stier社製の日本スギ抗原エキス(1:20)を希釈して使用した。抗原エキスをパンくずにしみ込ませ、舌下に約2分間保持し、その後吐き出させた。第1~第3週までは、週1回外来を受診させ、その後は2週間に1回外来受診したときに治療エキスを供与し、自宅で投与させた。表2のスケジュールのように投与量を増量し、投与させた。

薬物療法群は、薬剤の制限をつけず投薬しスコアを集計した。

### (1)臨床症状の変化(symptom scoreの変化)

鼻アレルギー症状について、患者に記入させた日記によって評価した。鼻アレルギー診療ガイドライン(改訂第4版)<sup>1)</sup>に基づいて、症状スコア、重症度スコアを計算した。最重症を4点、重症3点、中等症2点、軽症1点としてスコア化した(表3)。

### (2)薬物スコア (medication score)

鼻アレルギー診療ガイドライン(改訂第4版)<sup>1)</sup>に基づいて、使用薬剤を点数化して評価した。具体的には、第1世代、第2世代抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬は1点、局所ステロイドは2点、点鼻血管収縮薬、点鼻抗コリン薬は1点、点眼抗ヒスタミン薬は1点、点眼ステロイドは2点、

表3 鼻アレルギーの重症度スコア

	最重症 (4点)	重症 (3点)	中等症 (2点)	軽症 (1点)	無症状 (0点)
くしゃみ発作	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	0
鼻をかむ回数	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	0
鼻閉	1日中完全に つまっている。	鼻閉が非常に強く、 口呼吸が1日のうち かなりの時間あり。	鼻閉が強く、口呼吸 が1日のうち、とき どきあり。	口呼吸はまったく ないが鼻閉あり。	なし

表4 薬物スコア

・第1世代、第2世代抗ヒスタミン薬、 遊離抑制薬	1点
・点鼻用ステロイド薬	2点
・点鼻用血管収縮薬、抗コリン薬	1点
・点眼用遊離抑制薬	1点
・点眼用ステロイド薬	2点
・特異的免疫療法 維持量前	0.5点
維持量	1点
・経口ステロイド抗ヒスタミン薬合剤	3点

免疫療法の増量中の時期は0.5点、維持量は1点、抗ヒスタミン薬とベタメタゾンの合剤は3点と設定している(表4)。

### (3) QOLの評価

日本標準鼻アレルギーQOL標準調査票(2002年度版)(JRQLQ)を用い、スギ花粉飛散季節中のQOLの変化を評価した。JRQLQはI,II,IIIの3部から構成され、I、鼻眼症状、II、QOL質問項目、III、総括評価(フェーススケール)である。

QOL質問項目は、「日常生活」「戸外生活」「社会生活」「睡眠」「身体」「精神生活」の6領域で構成され、「勉強・仕事・家事の支障」「精神集中不良」「思考力の低下」「新聞や読書の支障」「記憶力の低下」「スポーツ、ピクニックなどの野外生活の支障」「外出の支障」「人と付き合いの支障」「他人との会話・電話の支障」「まわりの人が気になる」「睡眠障害」「倦怠感」「疲労」「気分が晴れない」「いらいら感」「ゆううつ」「生活に不満足」の17項目の質問からなる。質問は5段階で評価する。

今回の検討では、17項目のQOL質問項目のスコアを合計し、季節中の変化を検討した。

## 5. 結果

2003年スギ花粉飛散数は、千代田区で3,622個/cm<sup>2</sup>の飛散数で、平年並みの花粉飛散数だった(東京都健康局の調査)。

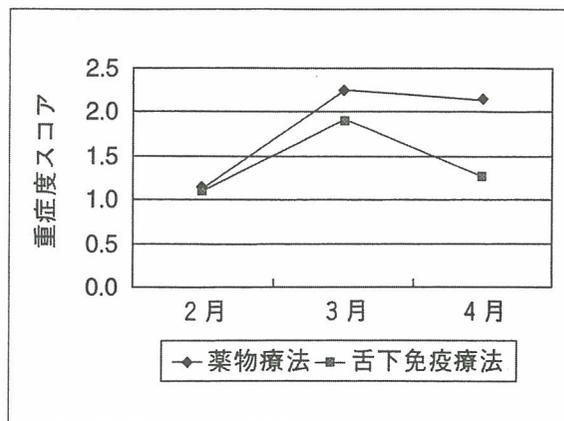


図2 重症度スコアの変化

鼻症状、重症度スコア、薬物スコア、QOLスコアについて比較すると、どの項目についても舌下免疫療法のほうがスコアが小さく、薬物療法よりも効果が高い傾向だった。各項目の推移について以下に示す。

### (1) 舌下免疫療法による鼻症状(symptom score)の変化

2~4月の平均symptom scoreはそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.30、鼻閉0.56、眼症状が0.39だった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月がもっとも重症で、4月になると2月時の重症度にすみやかに回復した。

### (2) 薬物療法による鼻症状(symptom score)の変化

2~4月の平均symptom scoreはそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.76、鼻閉1.01、眼症状が0.80だった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月がもっとも重症である点は、舌下免疫療法群と同様だが、4月の症状の軽症化が遅い傾向だった。

### (3) 重症度の変化(図2)

舌下免疫療法を行った症例の2~4月の平均重

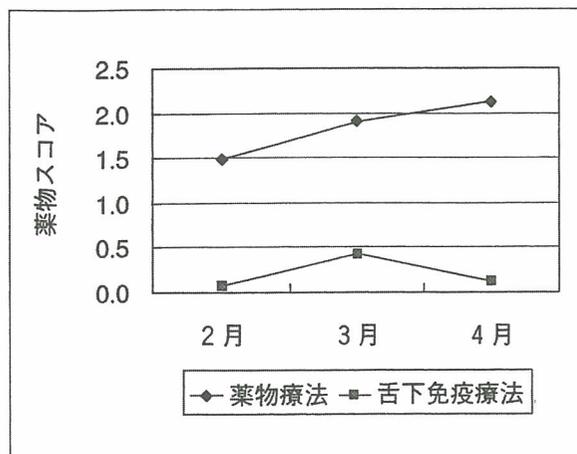


図3 薬物スコアの変化

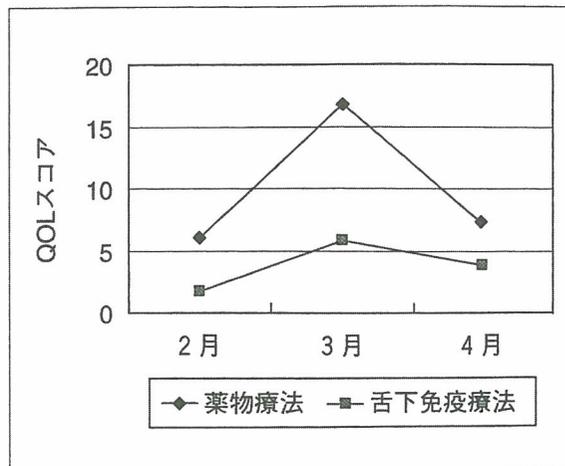


図4 QOLスコアの変化

症度スコアは1.44,薬物療法を行った症例の平均重症度スコアは1.86だった。

#### (4)薬物スコアの変化(図3)

舌下免疫療法を行った症例の2~4月の平均 medication scoreは0.21,薬物療法を行った症例の平均 medication scoreが1.85だった。

#### (5)QOLの変化(図4)

QOL質問項目(6領域17項目)の合計スコアの変化を比較した。舌下免疫療法の季節中のQOLスコアは平均3.82,薬物療法の平均QOLスコアは10.0だった。

#### (6)副作用の発現

舌下免疫療法施行中に全身性副作用,および局所の副作用はまったく認めなかった。

### 6. 考 察

鼻アレルギーの原因抗原の内訳はハウスダスト単独が15%,スギ,ハウスダスト重複例が30%,スギ単独症例が26%であり,近年スギ花粉症単独の患者数の占める割合が増加する傾向にある(2003年の日本医科大学付属病院アレルギー外来統計)。

スギ花粉症は日本国民の約13%が罹患している疾患であり<sup>13)</sup>,近い将来もスギ花粉飛散数が増加し,患者数がさらに増えるだろうと危惧されている。スギ花粉症は2月に花粉が飛散開始をはじめ,4月まで続く日本固有の花粉症で,3月中旬の飛散がピークになる時期にもっとも重症化した患者が多くなる。大量の抗原に繰り返し曝露されると,気道の抗原抗体反応は強くなる(気道過敏性亢進)。このことが花粉症を重症化させ

るメカニズムのひとつであると考えられている。スギ花粉症は,海外の代表的な花粉症であるチモシー,ブタクサよりも重症化した患者が多く症状が約3か月間も長期間続いたため,社会問題にもなっているのである。

これまで日本では舌下免疫療法は当院の報告<sup>12)</sup>以外はなく,日本スギに対しても舌下免疫療法が臨床使用できるかどうか検討した。舌下免疫療法は,局所免疫療法のなかでも副作用が少なく,効果も高いという評価が高まっている治療法で,ヨーロッパではすでに実用化されている国もある。WHO position paper<sup>14)</sup>にあるように局所免疫療法のような新しい投与経路(alternative pathway)の開発やペプチド療法のようなアナフィラキシーを起こしにくい治療法を開発することは,全世界的にも望まれている。しかし,現在まで日本では注射法による免疫療法しか実用化されておらず,日本では舌下免疫療法は未知の治療法である。

今回検討したスギ花粉症に対する舌下免疫療法は,スギ花粉飛散後期の症状増悪を抑制し,全般的にはシーズンを通して重症度を軽症化する傾向にあった。抗原特異的に治療効果を発生させる免疫療法は,抗原曝露による鼻粘膜過敏性の亢進を抑制することによって,シーズン後半の症状の増悪を制御しているのかもしれない。また,局所はもとより全身性の副作用もまったく起こらず,安全に治療を継続できた。花粉シーズン中のQOLの悪化についても,舌下免疫療法は最小限に抑えることができた。

現在の症例数はいまだ少なく、さらに多くの患者について詳細な検討を行う必要があるが、スギ花粉症に対する舌下免疫療法は海外のほかの抗原の報告と同様に安全性が高く、治療効果も期待できる方法であると考えられる。

### おわりに

鼻アレルギーに対する舌下免疫療法は、日本ではスギ花粉症に対してようやく始まったばかりである。今後は投与スケジュールの改良や、より高い効果を期待できる投与量を設定し、多くの鼻アレルギー患者の治療に利用できることが目標である。このために多施設での大規模なスタディーの実現が望まれている。

今後はスギ花粉症だけでなく、鼻アレルギーの重要な抗原であるダニ、ハウスダストなどのほかの抗原についても、成人だけでなく小児に対しての研究も行うべきであると考えている。

### 文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン：通年性鼻炎と花粉症，改訂第4版. 東京：ライフ・サイエンス；2002.
- 2) Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990 ; 18(5): 277.
- 3) Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 ; 82(5): 485.
- 4) Guez S, Vatrinet C, Fadel R, et al. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis : a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000 ; 55(4): 369.
- 5) Di Rienzo V, Puccinelli P, Frati F, et al. Grass pollen specific sublingual/swallow immunotherapy in children : open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999 ; 27(3): 145.
- 6) Hordijk GJ, Antvelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract ; a double-blind placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998 ; 26(5): 234.
- 7) Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998 ; 53(5): 493.
- 8) Pradalier A, Basset D, Claudel A, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999 ; 54(8): 819.
- 9) Valle C, Bazzi S, Berra D, et al. Effects of sublingual immunotherapy in patients sensitised to Ambrosia. An open controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000 ; 28(6): 311.
- 10) Troise C, Voltolini S, Canessa A, et al. Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen-induced rhinitis : a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995 ; 5(1): 25.
- 11) Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, et al. Sublingual immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled trial with Parietaria judaica extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999 ; 54(9): 968.
- 12) 大久保公裕, 後藤 穰, 奥田 稔, ほか. スギ花粉症に対する舌下抗原特異的免疫療法—パイロットスタディー—. *日鼻誌* 2002 ; 41(1): 30.
- 13) Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 91 : 288.
- 14) Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 558.

\* \* \*



# I. アレルギー疾患発症・増悪危険因子としての環境因子

## 2) 鼻アレルギーの発症・増悪危険因子としての環境因子

Matsuzaki Zensei

松崎 全成\*<sup>1)</sup>

\*山梨大学医学部耳鼻咽喉科 <sup>1)</sup>講師 <sup>2)</sup>教授

Masuyama Keisuke

増山 敬祐\*<sup>2)</sup>

### Summary

鼻アレルギーの発症には遺伝的素因と環境因子が関わる。鼻アレルギーの発症・増悪に関して種々の環境因子が考えられている。抗原の増加については居住環境の変化による室内抗原の増加、スギ植林による花粉量の絶対的増加があげられる。大気汚染ではオゾン、NO<sub>2</sub>、DEPが鼻アレルギーの増悪に働くが、とくにDEPはアジュバント活性作用としても大きく影響していると考えられる。感染症ではウイルス感染、寄生虫感染、結核感染などが影響すると思われるが、感染症の種類、特性によって異なる。とくに鼻アレルギーの発症については衛生仮説はよく知られているが、感染症の種類だけでなく、感染の時期や患者背景などによっても影響される可能性がある。

### Key Words

鼻アレルギー／発症・増悪／環境因子／大気汚染／感染症

### はじめに

鼻アレルギーは年々増加の一途をたどり、スギ花粉症においてその傾向は顕著である。とくにスギ花粉症発症の低年齢化が進み社会的な問題ともなっている。アレルギー疾患の発症には他の疾患と同様に遺伝的素因と環境因子が関わる。アレルギー疾患ではアトピー素因に基づく遺伝因子の関わりは大きいですが、近年の比較的短期間での鼻アレルギーの増加については遺伝因子だけでなく環境要因の関与も大きいことを示

唆している。鼻アレルギーに関して表1に示すように種々の環境因子が考えられ、多くの報告がなされている。この項では鼻アレルギーの発症・増悪因子としての環境因子について取り上げる。

### I. 抗原量の増加

ダニ、ハウスダストについては住宅構造が気密性の高い家屋に変化し、チリダニなどの増加による室内環境汚染がアレルギー疾患の増加要因になっていると指摘されている<sup>1)</sup>。またスギ花粉については戦後さか

表1 環境因子

1. 抗原の増加
2. 大気汚染の影響
3. 感染症との関連  
衛生仮説  
ワクチン使用  
抗生物質の使用
4. その他  
喫煙  
母乳栄養  
食生活  
ストレス

んにスギの植林が行われ、花粉を大量に産生する樹齢30年をこえるスギが増えた1970年以降スギ花粉症も増加しており<sup>2)</sup>、抗原量が重要であることが理解できる。

ディーゼル排気微粒子 (DEP; diesel exhaust particle), NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, などがよく知られている。オゾン, NO<sub>2</sub>に関しては, モルモットにおいて鼻粘膜への好酸球浸潤を伴い, 鼻アレルギー反応を増悪させる<sup>9)</sup>。

浮遊粒子状物質 (SPM; Suspended particulate matter)<sup>\*注1</sup>のうち主成分である DEP<sup>\*注2</sup>は IgE (immunoglobulin E) 抗体産生のアジュバント活性作用が知られており<sup>7)</sup>, DEP とブタクサ花粉抗原をヒトの鼻腔内に投与することにより Th2 サイトカインの局所濃度が高くなり, ブタクサ花粉抗原特異的 IgE の産生が亢進することが報告されている<sup>8)</sup>。さらに DEP には鼻粘膜上皮透過性亢進作用や, 好酸球機能への影響により鼻アレルギーを増悪させる可能性も考えられる<sup>9)</sup>。

## II. 大気汚染の影響

東西ドイツ統一後の疫学調査で, 自動車排出ガスが環境汚染の主体である旧西ドイツの大都市ミュンヘンにおいて小児の枯草熱, 喘息の有症率は, 東ドイツのライプチヒよりも高い結果であった<sup>3)</sup>。栃木県日光地域におけるスギ花粉症に関する調査では, スギ花粉の飛散量がほぼ同じでも自動車交通量の多い日光杉並木周辺住民の有症率が14%であったのに対して, 交通量の少ない地域では5%と交通量の多い地域のスギ花粉症の発症率が明らかに高かったと報告している<sup>4)</sup>。またスギ花粉症の危険因子として住居の位置が主要道路に近いほどスギ花粉症になりやすいことも報告されており<sup>5)</sup>, 交通量の影響が大きいことが示唆される。大気汚染物質としてはオゾン (O<sub>3</sub>),

## III. シックハウス症候群<sup>\*注3</sup>

シックハウス症候群は室内汚染物質によって多彩な症状を呈する。代表的なのがホルムアルデヒドであり, 新建材や内装材, 接着剤などが発生源となっている。ホルムアルデヒドは好酸球性炎症を起こす一因となり, それ自身鼻過敏症状を起こすが, アレルギー性鼻炎の症状をさらに悪化させる要因にもなる<sup>10)</sup>。

## IV. 感染症との関連

感染症の種類により誘導されるヘルパー

\*注1: 大気中の粒子状物質のうち粒径が10μm以下の大気中のものを指す。DEPも含まれる。とくに直径が2.5ミクロン以下の微小粒子が死亡率の増加, 呼吸器疾患, アレルギー疾患などに関連している。

\*注2: DEPの平均直径は1μmであり非常に軽いため, 長時間にわたって大気中に浮遊可能なため呼吸器に影響を与えている。

\*注3: 欧米ではシックビル症候群 (SBS; sick building syndrome) と呼ばれている。ホルムアルデヒド, 揮発性有機化合物 (VOC) が重要である。

T細胞は異なり、結核、はしか、原虫、通常のウイルス感染、細菌感染ではTh1サイトカインを誘導し、蠕虫、百日咳、RS(respiratory syncytial)ウイルス(G糖たんぱく)によりTh2サイトカインを誘導する。

### 1. 衛生仮説 (hygiene hypothesis)

衛生仮説は、先進国での感染症への罹患の減少がアレルギー性鼻炎も含めたアトピー疾患の増加をひきおこしているというものである。保育園で育った小児、多数兄弟のいる家庭で年下の子供など小児期に感染の機会が多い児童には、アレルギー疾患の発症が少ないといった報告がされている<sup>11), 12)</sup>。また家畜を飼育している農家で幼児期を過ごした子供はアレルギー疾患の発症が少ないと報告されており<sup>13)</sup>、そのような家畜飼育農家の家庭内粉塵中にはエンドトキシン量が著しく多く、慢性的な曝露によりアトピー体質の獲得を抑制する可能性が考えられている<sup>14)</sup>。

また、A型肝炎ウイルス、トキソプラズマ、単純ヘルペス1型抗体陽性者は喘息、枯草熱の有病率は有意に低く、生後早い時期に経口感染するこれら感染症がアレルギーを抑制する可能性が示唆されている<sup>15)</sup>。

### 2. ウイルス感染

ライノウイルス、RSウイルス、インフルエンザウイルスを代表として、さまざまな上気道のウイルス感染により、急性鼻炎症状が出現し、鼻アレルギー症状が増悪、再燃することはよく経験される。上気道ウイルス感染によって鼻粘膜過敏性は亢進するが<sup>16)</sup>、その機序としては、ウイルスが鼻粘膜上皮細胞を障害、脱落させ、知覚神経受容体を露出、感染により誘導されるサイトカインやケモカ

インによる反応性の修飾、さらにH<sub>1</sub>受容体の発現亢進など炎症メディエーター受容体への影響などが関与していると考えられる。しかし、一方で鼻アレルギー患者ではライノウイルスによるかぜ症状の発現が遅れ、罹病期間も短くすむといった報告もされており<sup>17)</sup>、鼻アレルギーとウイルス感染との関係は単純ではない。ウイルスの種類、感染を受ける時期、粘膜の感作の有無によってもその影響は異なるものと考えられる。

また、実験マウスではRSウイルス<sup>18)</sup>、インフルエンザウイルス<sup>19)</sup>感染により吸入アレルゲンに対する特異的IgE抗体の産生亢進が認められており、ウイルス感染がアレルゲン感作そのものに影響しうることを示唆している。

### 3. 結核

結核菌は強力にTh1サイトカインを誘導するが、結核感染については白川らの報告がよく知られている。6歳、12歳時いずれもツベルクリン反応が陰性であった中学生は陽性であった中学生に比較して、アレルギー性鼻炎の有病率が有意に高く、結核感染のアレルギー性鼻炎発症の抑制効果を示したとする報告である<sup>20)</sup>。しかしツベルクリン検査での陽性率や反応の大きさとアレルギーの有無や気道過敏性とに関連は認めなかったという報告や<sup>21)</sup>、結核患者では活動期ほど血中IgE値もふくめてTh2サイトカイン産生が強く認められるとした否定的な報告もある<sup>22)</sup>。

### 4. 寄生虫感染

寄生虫は大別すると線虫、条虫、吸虫などの蠕虫と赤痢アメーバ、大腸アメーバなどの原虫とに分けられる。それぞれ免疫応

答は異なり、蠕虫は強力な IgE を誘導し、蠕虫に対する IgE 抗体は蠕虫の排除に作用し、一方、原虫は IgE を全く誘導せず、IgG や細胞性免疫が誘導される。近年の先進国での蠕虫感染の減少が鼻アレルギーをはじめアレルギー疾患の増加と関連しているといった指摘があり、この説の根拠としては蠕虫感染によって産生される多量の IgE 抗体が肥満細胞上の FcεR (Fc epsilon receptor) を飽和してアレルギー特異的 IgE 抗体の結合を阻害し発症を抑制する、としている。逆に、蠕虫感染がアレルギー疾患の増悪に作用しているとする悪化説もある<sup>23)</sup>。蠕虫に感染し蠕虫に対する特異的 IgE のみならず、他のアレルギーに対する特異的 IgE 抗体の産生も高まるためと考えられている。われわれの南米エクアドルでの調査では、寄生虫保有の有無により鼻アレルギー罹患に差が認められたが、蠕虫感染による鼻アレルギーへの影響ではなく、患者の IgE 産生能といったバックグラウンドを反映したものと考えられた。つまり寄生虫感染自体は鼻アレルギー発症に大きな影響は与えていないという結果であった<sup>24)</sup>。

#### 5. 感染の時期について (図1)

衛生仮説から幼少時期の反復した感染が気道アレルギーの発症を抑制しうる可能性が存在する。実際、小児期の麻疹や結核といった感染症の罹患が、その後のアレルギー感作の危険を減少させるという報告もみられる。そもそも母体内では、妊娠の継続のため Th2 優位な状態になっており、新生児も Th2 優位な状態で生まれ<sup>25)</sup>、その後の種々の環境因子により Th1/Th2 のバランスが形成されてくる<sup>26)</sup>。ウイルス、寄生虫、

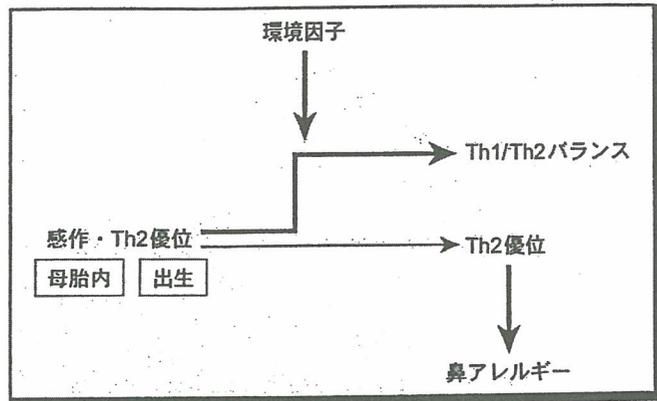


図1 生後の環境因子の関与

出生後の環境因子の影響により Th1/Th2 バランスが形成される。何らかの環境因子の欠落や関与により Th2 優位な状態が持続してアレルギー疾患の発症に関連する可能性がある。

その他の感染症が、どの時点で感染を受けるのか、患者の背景によって鼻アレルギー発症の誘導に働くのか、逆に抑制に働くのかを決定しており、条件によっては Th2 優位な状態が持続してアレルギー疾患の発症に関連する可能性があると考えられる。このように、大気汚染、居住環境の変化などとともに、生後まもなくの感染症が鼻アレルギーの発症に影響を与えていると考えられるが、詳細な機序はまだ明らかではない。

#### おわりに

今回、鼻アレルギーに関わる環境因子について一部を紹介した。環境因子が鼻アレルギーの発症・増悪に何らかの形で影響していることは疑う余地はないが、まだコンセンサスの得られていないものもある。また食生活、腸内細菌、喫煙、母乳の影響など、他にも多くの環境因子が関わっている可能性はあるものの、鼻アレルギーでの検討はまだ少なく、今後の研究が待たれる。

文 献

- 1) 高岡正敏：住環境の変化—ダニ数の関係—。アレルギー性疾患は増えているか—調査結果と原因—(宮本昭正編), 国際医学出版, 1987, p54
- 2) 信太隆夫：図説スギ花粉症改訂2版(信太隆夫ほか編), 金原出版, 1991, p37
- 3) von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK et al : Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany : a descriptive comparison. *BMJ* 305 : 1395-1399, 1992
- 4) Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R et al : Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Annals of Allergy* 58 : 265-270, 1987
- 5) Sakurai Y, Nakamura K, Teruya K et al : Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Prev Med* 27 : 617-622, 1998
- 6) 小林隆弘, 飯嶋麻里子, 細川友和 : 大気汚染物質が花粉症様病態に与える影響. *アレルギー科* 16 : 441-449, 2003
- 7) Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K et al : Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 77 : 616-623, 1986
- 8) Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J et al : Combined diesel exhaust particulate and ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 158 : 2406-2413, 1997
- 9) Terada N, Maesako K, Hiruma K et al : Diesel exhaust particulates enhance eosinophil adhesion to nasal epithelial cells and cause degranulation. *Int Arch Allergy Immunol* 114 : 167-174, 1997
- 10) 寺田修久, Woo Jeong Kim, 野村知弘ほか : シックハウス症候群とアレルギー性鼻炎との関係. *Prog Med* 23 : 3237-3242, 2003
- 11) Strachen DP : Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 299 : 1259-1260, 1989
- 12) Kramer U, Heinrich J, Wjst M et al : Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 355 : 450-454, 1999
- 13) Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L et al : Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *SCRIPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. Clin Exp Allergy* 29 : 28-34, 1999
- 14) Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U et al : Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 347 : 869-877, 2002
- 15) Matricard PM, Rosmini F, Panetta V et al : Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 110 : 381-387, 2002
- 16) 岡本美孝, 松崎全成 : ウイルス感染と気道アレルギー. *アレルギー科* 3 : 282-289, 1997
- 17) Avila PC, Abisheganaden JA, Wong H et al : Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *J Allergy Clin Immunol* 105 : 923-932, 2000
- 18) Freihorst J, Piedro P, Okamoto Y et al : Effect of respiratory syncytial virus infection on the uptake of and immune response to other inhaled antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 188 : 191-197, 1988
- 19) Suzuki S, Suzuki Y, Yamamoto N et al : Influenza A Virus infection increases IgE production and airway responsiveness in aerosolized antigen-exposed mice. *J Allergy Clin Immunol* 102 : 732-740, 1998
- 20) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S et al : The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 275 : 77-79, 1997
- 21) Jang AS, Son MH : The association of airway hyperresponsiveness and tuberculin responses. *Allergy* 57 : 341-345, 2002
- 22) Adams JF et al : Decline in total serum IgE after treatment for tuberculosis. *Lancet* 353 : 2030, 1999
- 23) 渡辺直照, 今井 透, 遠藤朝彦ほか : ブタ回虫感染による鼻アレルギーの増加. *アレルギー* 48 : 1023, 1997
- 24) 岡本美孝, 松崎全成, 河野 正ほか : 寄生虫と鼻アレルギー. *アレルギー科* 9 : 58-63, 2000
- 25) Saito S, Sakai M, Sasaki Y et al : Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1 : Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 117 : 550-555, 1999
- 26) Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T et al : Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 353 : 196-200, 2000