

図 7 アレルギー性鼻炎の粘膜中Th細胞の共刺激分子受容体の発現の検討

A: peripheral blood, B: nasal mucosal lymphocyte.

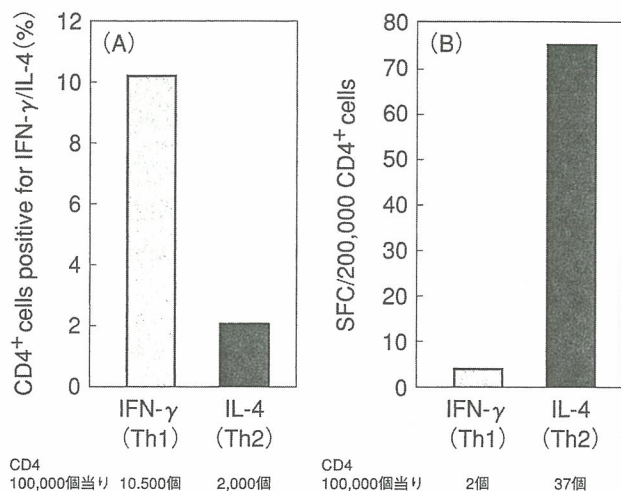


図 8 末梢血中の特異的または非特異的Th細胞検出の典型例

A: 非特異刺激による total Th1 または Th2 の検出, B: 特異刺激による specific Th1 または Th2 の検出.

表 1 ダニペプチド特異的IL-4クローン診断と特異的IgE診断の相関(56名からの検討)

B細胞診断(IgE陽性)	T細胞診断(スポット陽性)	
	spot>10	spot<10
特異IgEがクラス2以上	29	6
特異IgEがクラス2未満	1	20

循環血中のダニペプチド特異的 IL-4 クローンの存在診断は、特異的 RAST スコアに比肩するほどの患者特異性がある(特異度: 95.2%, 鋭敏度: 82.9%).

した、アレルゲン特異ペプチドはスギ用とダニ用を準備した。スギでは7種類、ダニでは14種類のエピトープのコンビネーションであるが、これらのポリペプチドは広く日本人患者をカバーし、T細胞に対するサイトカイン産生応答も粗抗原とほぼ同等であることが確かめられている。当科アレルギー外来受診中の56名の成人ボランティアを対象に、本法で行う末梢血中特異的 IL-4 産生 T細胞クローンの存在診断をしてみたところ、既存の特異 IgE 応答で行う RAST 診断基準に対しても特異度 95.2%, 鋭敏度 82.9%と、遜色のない患者特異性と鋭敏度をもつ検査法を確立しえた(表1)。

この方法によりスギ花粉症患者を調査したところ、末梢血中のアレルゲン特異的 T細胞はそのほ

サイドメモ

アレルギー性鼻炎において健常人とはなにか

“健常人”(非鼻アレルギー患者)とはどのような特異的 T細胞のメモリー分布の状態であろうか。抗原特異的 IgG 抗体はほとんどすべての“健常人”がもつとされるので、特異的 Th1 のみが見られるのであろうか。結果は予想に反して健常人の大半は特異的 Th1 のクローンサイズは概して検出限界以下であった。しかし、なかには特異的 Th1 のクローンサイズが大きく、Th2 クローンサイズが小さく、特異 IgE はクラス I にとどまるといった症例も存在した。したがって、“健常人”にはアレルゲンに対してメモリー T細胞そのものをほとんどもたないヒトと、Th1 を優勢にもつヒトと、すくなくとも2種類が存在しうるのである。こういった症例が今後発症するのだろうか、アレルギー性鼻炎の“感作”の免疫学的イベントの上流ではなにか起こっているか、たいへん興味深い。

鼻アレルギー炎症の特異的T細胞

アレルゲン特異的 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いえないからである。著者らは主要抗原のクラス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生体内の T細胞と極短時間反応させる系を準備し、アレルゲン特異的 T細胞を直接エリスロット法で測定することに成功

とんどが Th2 であった。その一方で、末梢血中のアレルゲン特異的 T 細胞の頻度は CD4 細胞 1 万～10 万個に 1 個の頻度であった。一方、同じ単核球から抗原非特異的な Th1/Th2 を FACS で細胞内サイトカイン染色を行ってみると、Th1 ドミナントであることがわかった(図 8)。これらの結果からは、抗原特異的な Th1/Th2 の偏奇はたしかに存在するものの、抗原特異的な T 細胞のクローンサイズはたいへんに小さいもので、これらが抗原特異的 IgE 産生や肥満細胞の脱顆粒などに関与しているものと考えられた(「サイドメモ」参照)。

● メモリー T 細胞による免疫記憶

アレルギー性鼻炎は純粋な I 型アレルギーと考えられ、免疫応答としては獲得免疫に分類される。獲得免疫応答にはメモリー細胞の形成と維持が重要である。いったんメモリー T 細胞が形成されると、あらたにナイーブ T 細胞からメモリー T 細胞が形成されることはほとんどなく、もっぱらメモリーからエフェクターが動員される⁹⁾。抗原原罪とよばれるこの原理は、ヘルパー T 細胞(Th)でも同様であると考えられる。メモリーヘルパー T 細胞(メモリー Th)は初回感作後のエフェクターのごく少数から形成され(1/1,000 個～1/10,000 個)、長期間生き残る、あるいはクローン継代されとされている。アレルゲン特異的な Th1/Th2 細胞の分化と維持のメカニズムが抗原特異的アトピークアレルギーの根本原因であり、毎年忘れずにスギ花粉症になったり特異性をもった反応が時間を隔てても起こるという謎の本体であるといえる。ただ、この免疫記憶の維持が長命のメモリー T 細胞によって維持されるのか、あるいはメモリー T 細胞の転写によって維持されるのかはわかっていない。アレルゲンの記憶細胞の寿命の見積りがなされてはいないからである。スギ花粉症では患者は 1 年に一時期、花粉に強く曝露を受けると考えられるので、非飛散期のスギ特異的クローンサイズの減衰はメモリークローンの自然寿命のひとつの指標にはなりうると思われる。

そこで、2003 年の飛散期以後 3 カ月ごとに採血を行い、1 年後にそれぞれの時点でのスギ抗原ペプチド特異的クローンサイズの変化を前述の方法

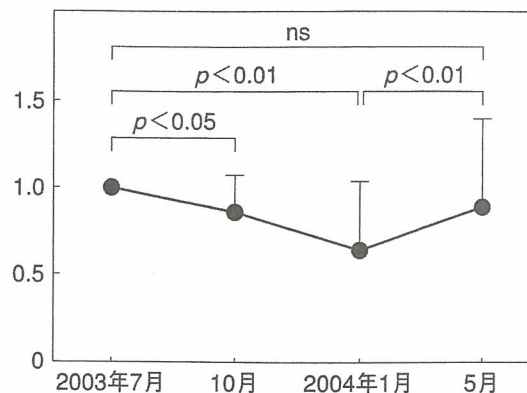


図 9 スギ由来ペプチドに対するクローンサイズの年間変動
2003 年 7 月を 1 とする各月の相対値。

で測定してみた。23 名のスギ花粉症患者から検討してみると、スギ由来ペプチド特異的クローンサイズは 2003 年 7 月の時点からなだらかに減少し、2004 年飛散期直前に最低になり、飛散でふたたび大きくなった。半年での変化率は約 6 割であった(図 9)。クラス I 抗原を認識するウイルス特異的メモリー T 細胞は非感染期のメモリーサイズが 1 年でもほとんど一定なのに比べて、たいへん興味深い結果である(投稿中)。

スギ特異的メモリーがスギ刺激を受けたときのみ分裂・増殖するとすれば、メモリー Th2 細胞のハーフライフは長くとも数年しかない結果となる。スギ特異的メモリークローンがある一定量維持されるためには、年 1 回の繰り返しの刺激が必要なのかもしれない。2005 年も同様な検討を行っているので、検証したい。

● 抗原特異的減感作治療による免疫記憶の修飾

特異減感作治療をはじめとするアレルギー性鼻炎に対する免疫治療は、その長い歴史から一定の効果が評価されている一方で、奏効機序は完全には解明されていない。特異減感作治療は十分な効果発現には維持量に達したあと数年を要する一方、奏効例をもってしても特異 IgE は減少しないなど、わかっていない部分も多い。多くの報告では減感作奏効例に末梢血単核球のアレルゲン刺激培養を行ってみると、上清中の IL-4 や IL-5 の産生が抑えられてくるという報告がなされている。著者らの見積りでは、アレルゲンを直接認識する

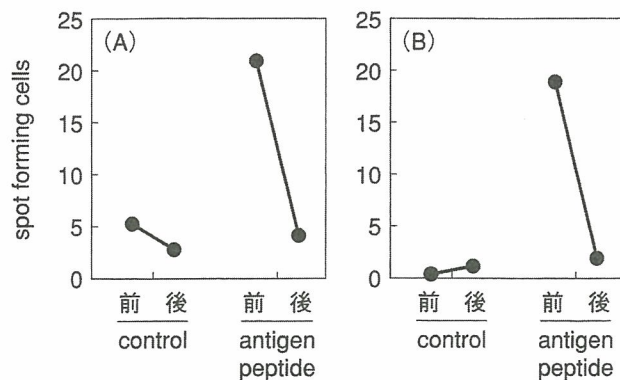


図 10 小児舌下減感作の前と維持量後3カ月の特異的スポット数

A : IL-5 (5×10^5 /well), B : IL-4 (5×10^5 /well).

メモリー T 細胞の頻度は末梢血 CD4 当り, 多くとも数千個に 1 個であるため, 多くの報告でなされている IL-4 や IL-5 のソースを特異的 T 細胞のみに求めることは困難かもしれない。近年, 減感作の奏効機序の有力な候補である抑制性 T 細胞であるが¹⁰⁾, この実態もよくわかっていない。この抑制性 T 細胞が抗原特異的であるとすれば, その由来はあらたにナイーブからプライミングされ, 新規に生成されるのか, あるいはすでに Th2 メモリーとして存在しているメモリーがクロマチンの転写の過程において抑制性の形質の遺伝子座がオープンするのかといった検討は, これからの課題である。

特異抗原を用いた減感作療法は, メモリー Th2 細胞のクローンサイズにどのような変化をもたらすのであろうか。スギ花粉抗原で行った舌下減感作治療症例からは特異刺激によるクローンサイズ増大がみられず, 維持量まで到達後わずか約 3 カ月で Th2 クローンが有意に減少する症例がみついている (図 10)。現段階ではこの反応が免疫不応答の誘導なのかクローンサイズの減少なのかは予想の域を出ないが, 今後, 症例を蓄積し検討していきたい。ともあれ, 特異抗原の投与経路や抗原刺激の強さによっては, 特異 T 細胞クローンの修飾は意外に速やかに行われる可能性がある。

● おわりに

アレルギー性鼻炎は難治疾患であり, いったん

発症すると自然寛解はほとんど見込めず, 長期的にも予後は不良である。このキーを担う細胞の中心のひとつに, 免疫記憶をつかさどる T 細胞があるといってもよいであろう。アレルギー性鼻炎に対する根本的な治療戦略には安全で奏効率の高い免疫介入治療の開発が望まれているが, そのターゲットは免疫記憶の維持機構に対する介入ということにほかならない。

著者らの施設では BCG 投与治療, 特異抗原による舌下減感作治療の臨床試験を開始している。効果の確認と機序解明に T 細胞からのアプローチを続けていきたい。

文献

- 1) Ishizaka, K. and Ishizaka, T. : Biological function of gamma E antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity. *Clin. Exp. Immunol.*, **6** : 25-42, 1970.
- 2) Bacharier, L. B. and Geha, R. S. : Molecular mechanisms of IgE regulation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105** (2 Part 2) : S547-S558, 2000.
- 3) Coffman, R. L. et al. : B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J. Immunol.*, **136** : 4538-4541, 1986.
- 4) Vercelli, D. et al. : Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor/CD3 complex and MHC class II antigens. *J. Exp. Med.*, **169** : 1295-1307, 1989.
- 5) Nakai, Y. et al. : Cry j 1-induced synthesis of interleukin-5 and interferon-gamma by peripheral blood mononuclear cells of patients with seasonal allergic rhinitis due to Japanese cedar pollens. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, **538** : 143-151, 1998.
- 6) Kaplan, A. P. : Chemokines, chemokine receptors and allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **124** (4) : 423-431, 2001.
- 7) Horiguchi, S. et al. : Expression of membrane-bound CD23 in nasal mucosal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **94** (2) : 286-291, 2005.
- 8) Taams, L. S. and Akbar, A. N. : Peripheral generation and function of CD4⁺CD25⁺regulatory T cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **293** : 115-131, 2005.
- 9) McMichael, A. J. : The original sin of killer T cells. *Nature*, **394** (6692) : 421-422, 1998.
- 10) Jutel, M. et al. : IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur. J. Immunol.*, **33** (5) : 1205-1214, 2003.

花粉症への BCG ワクチン療法

堀口茂俊

ほりぐち しげとし：千葉大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

● はじめに

花粉症をはじめとするアレルギー性鼻炎は、いったん感作が成立し発病すると、自然寛解する可能性がきわめて低い予後不良な難治疾患である。千葉大学で行った同一地区に居住する日本人の住民検診の横断的・縦断的調査でも花粉症の治りにくさが報告されている¹⁾。

アレルギー性鼻炎に対する唯一の根治治療として、特異的抗原を用いた減感作を目的とした免疫治療が行われているが、作用機序が依然不明なこと、治療用抗原の標準化が行き渡っていないこと、治療に伴う苦痛、治療頻度と期間の長さ、少ないながら副作用があること、といった克服せねばならない課題もあり、現実には日本では免疫治療そのものの行われる割合は高くないばかりか、施行数も減ってきている。それゆえに新規の免疫療法の開発が望まれている。

それでは、なぜ BCG ワクチンが花粉症治療に効果があると考えられるのか。これまでの経緯と私たちの取組みについて概説する。

● Th1 と Th2

マウス Th 細胞は産生するサイトカインパターンによって Th1 と Th2 の 2 種類に分類され、さらにそのサイトカインが互いに競合し、その場のもう一方の Th 細胞を効果的に排除することが Mosmann らによって報告されて以来²⁾、Th1/Th2 バランス理論はさまざまな疾患の病態解明に大きく寄与してきたといえる。その後、この Th1/Th2 バランス理論は、その概念

を拡大していった。この免疫学的原理を広くヒトの炎症反応にあてはめて考え、炎症性疾患を整理しようとする流れがあり、現在主流を占めている。

ヒトで起こるあらゆる炎症は、Th1 炎症あるいは Th2 炎症に分けて考えられている。すなわち、免疫反応が Th1 サイトカイン側に傾いた疾患は Th1 病、反対に免疫反応が Th2 側に傾いた疾患は Th2 病とよばれるようになった。Th1 病とは細胞内に寄生する微生物に対する炎症、すなわち、ウイルス感染やリケッチア、結核などの疾患で、自己免疫疾患としてはインスリン依存型糖尿病が該当する。一方、Th2 病とは細胞外に寄生する微生物に対する炎症で、寄生虫症、真菌症、マイコプラズマ感染症がある。自己免疫疾患としては SLE（全身性エリテマトーデス）などで、気道アレルギーであるアレルギー性鼻炎や気管支喘息も Th2 病といわれている。

実際、結核患者のリンパ球や結核感染マウスのリンパ球を用いた研究から、結核免疫に対するおもなエフェクター細胞は Th1 細胞であり、ここから産生されるインターフェロン (IFN) γ や TNF- α がエフェクター分子であることがわかっている^{3,4)}。一方、鼻アレルギーの局所炎症組織、あるいは洗浄液中のサイトカインを測定してみると、IL-4 や IL-5 といった Th2 サイトカインが非アレルギー炎症に比べて高く検出される⁵⁾。

すなわち、このパラダイムにおいて、結核感染の免疫応答は Th1 炎症の代表であり、花粉症

の免疫応答は Th2 炎症の代表であり、互いに対極に位置している。

● 衛生仮説（結核とアレルギー疾患の疫学調査）

近年、西側先進国ではアレルギー疾患の罹病率増加が問題となっているが、この理由をうまく説明する仮説として衛生仮説がある。衛生仮説は、妊娠の成立・継続の際、母-胎の間の排除免疫から逃れるために胎児は Th2 応答に傾いており、したがって新生児は Th2 優位な免疫系で生まれてくる。生後、獲得免疫を形成する際、さまざまな外来微生物抗原と出会って、Th1 免疫系を強化してくると思われる。しかし、近年の衛生的なライフスタイルは新生児から小児期に感染の機会を減らしたので十分な Th1 応答が起こらず、アレルギー疾患が増加した、というものである⁶⁾。この衛生仮説を支持する疫学調査は多い。結核の罹患とアレルギー疾患に絞ってみても、かなりの数の報告がなされている。結核菌に対する個体の免疫応答性の検査にツベルクリン反応検査（ツ反）があるが、この検査結果を指標に、日本人中学 1 年生を対象にツ反と各種アレルギー疾患を疫学的に調査した報告では、ツ反陰性群は陽性群に比較してアレルギー疾患の割合が高く、IgE 反応の亢進と血中 Th2 サイトカイン値の上昇がみられた。この結果はアレルギーとツ反の間に負の相関が存在することを示唆している⁷⁾。

この報告を受けて、各国で同様な結核とアレルギー疾患の疫学調査が追試されたが、調査対象や方法などが異なり、その結果はまちまちで一定していない。個人ごとの結核菌に対する応答性と喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の発現については関連なしとするものも多い^{8,9)}。その一方、WHO への結核症届け出率を指標とした問診によるアレルギー症状の有症率について、日本を含む 55 カ国で調査を行ったところ、喘息や喘鳴、アレルギー性鼻炎の有症率には結核との有意な逆相関が認められている¹⁰⁾。それでは、結核ワクチンである BCG の接種は、アレルギー疾患の発症や治療に効果

があるのだろうか。

● BCG 接種とアレルギー発症予防

ヒトでの幼少期の BCG ワクチンがその後のアレルギー疾患の発症を予防するかどうかについては報告が少なく、また意見も割れている^{11~14)}。ギニア・ビサウ共和国で行われたスタディでは幼少期に接種した BCG がその後のアレルギー疾患を抑制するという報告をしている。ドイツで行われたスタディでは、新生児に対する BCG ワクチンの効果は小さかった。とりあえず喘息には効果を示したが、アトピー性皮膚炎や、枯れ草熱には効果がなかった。このデータからは 15% くらい喘息発症のリスクを下げるとしている。しかし、これらのスタディには問題点もある。どれも二重盲検試験ではないし、BCG 株の種類や量が異なること、投与した年齢が異なること、などである。

さらに、アレルギー発症予防とすでに発症したアレルギー疾患への治療効果とは臨床医学的にはいくぶん隔たりがあるのは事実で、それでは、花粉症への BCG 接種は治療的効果があるのだろうか。

● アレルギー疾患の治療を目的とした BCG 接種・BCG 再接種

すでに発症したアレルギー疾患への免疫的介入のために行われた BCG 接種・再接種の報告はかなり限定されている。小規模な臨床試験ながら鼻アレルギー患者への BCG 接種は特異、非特異な IgE を減らすとする報告¹⁵⁾がある一方、成人の喘息に BCG 接種を治療として行ったランダム化試験では、1 秒率の増加などの呼吸機能の改善と内服の減量などが有意差をもって認められたが、症状スコアには改善がみられなかった¹⁶⁾。最近中国で行われたランダム化二重盲検試験では、BCG 接種はアレルギー性鼻炎に対し有意に症状を低減したと報告されている¹⁷⁾。ともあれ、現時点では BCG 接種・BCG 再接種がアレルギー性鼻炎に臨床的效果があるのかどうかを結論づけることは時期尚早であろう。

● Th1/Th2 バランス是正説以外の BCG が奏功するメカニズム

近年の自然免疫系の理解の発展はめざましく、生体の炎症応答の新しい側面に光を当てている。TOLL 様受容体の研究によって、BCG の接種は IL-12 産生性樹状細胞の増殖を促し、NKT 細胞の活性化をもたらすことが明らかとなってきた¹⁸⁾。最近、理化学研究所の谷口らのグループは、この BCG 活性化 NKT 細胞をソースとする IL-21 産生は IgE 産生 B 細胞の特異的アポトーシスを誘導する一方、IgG 産生型 B 細胞には影響しないことを見いだした。このことから BCG 接種による免疫調節効果には NKT 細胞の活性化を介したダイレクトな IgE 産生 B 細胞の機能抑制作用が存在することが判明し、従来の Th1/Th2 パラダイムによらない BCG のアレルギー疾患制御の可能性が示唆されている。

以上の結果をふまえて理化学研究所と千葉大学免疫学教室では BCG 接種と血清中 IgE 変動について小規模臨床試験を行った。スギ花粉症ボランティア 6 名に対し、乾燥 BCG ワクチンを初回 40 mg/mL、2 回目以降 8 mg/mL の濃度で 3 ヶ月ごとに皮下注射した。血清 IgE 値、スギ特異的 IgE 値をモニターしたところ、いずれの患者からも 2 回目接種以降に血清総 IgE 値あるいはスギ特異的 IgE 値の低下をみた。

そこで、BCG 接種が花粉症に効果があるかどうか、大規模検証に入った。千葉大学免疫学講座と理化学研究所、および私たち千葉大学耳鼻咽喉科で 1 年間 150 名規模のプラセボ対照ランダム化試験を 2004 年度から 2 年間行ってい

る。現在臨床症状および資料の解析の結果の集計を行っている最中であり、結論が待たれる。

文献

- 1) Okawa T, Konno A, Yamakoshi T, Numata T, Terada N, Shima M. *Int Arch Allergy Immunol* 2003 ; 131 : 39-45.
- 2) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. *J Immunol* 1986 ; 136 : 2348-57.
- 3) Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 2249-54.
- 4) Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. *Immunity* 1995 ; 2 : 561-72.
- 5) Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. *J Immunol* 1992 ; 148 : 2390-4.
- 6) Strachan DP. *BMJ* 1989 ; 299 : 1259-60.
- 7) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. *Science* 1997 ; 275 : 77-9.
- 8) Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. *Allergy* 2000 ; 55 : 664-7.
- 9) Wong GW, Hui DS, Tam CM, Chan HH, Fok TF, Chan-Yeung M, et al. *Thorax* 2001 ; 56 : 770-3.
- 10) Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. *Respirology* 2002 ; 7 : 153-5.
- 11) Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. *Lancet* 1997 ; 350 : 400-3.
- 12) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 644-50.
- 13) Gruber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 ; 13 : 177-81.
- 14) Gruber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U ; MAS-90 Study Group. *Pediatrics* 2001 ; 107 : E36.
- 15) Cavallo GP, Elia M, Giordano D, Baldi C, Cammarota R. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 128 : 1058-60.
- 16) Choi IS, Koh YI. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 88 : 584-91.
- 17) Li J, Luo DF, Li SY, Sun BQ, Zhong NS. *Chin Med J* 2005 ; 118 : 1595-603.
- 18) Dieli F, Taniguchi M, Kronenberg M, Sidobre S, Ivanyi J, Fattorini L, et al. *J Immunol* 2003 ; 171 : 1961-8.

特集

花粉症の病態と治療

スギ花粉症患者における
免疫記憶応答の維持機構*

堀 口 茂 俊**

Key Words : allergic rhinitis, memory Th2 clone

はじめに

スギ花粉症の根本的な謎として、さして免疫的な変調のない健康な人でもスギ花粉症に罹患することは稀ではないことや、いったん発病すると毎年必ず花粉飛散時期には症状に苦しめられ、さらに症状の寛解する可能性がきわめて低いことがあげられる。なぜ、体の中で増えもせず直接的な臓器障害を及ぼすことがない空中花粉を、患者はこのように激しく排除するのであろうか。

現在の免疫学的な解釈では、このメカニズムは免疫記憶機構に起因すると考えられる。アレルギー性鼻炎には喘息のようなノンアトピックな病態は存在せず、ほとんどすべて原因アレルゲンをもつアトピックアレルギーである。このようなクームス1型アレルギーの典型である鼻アレルギーでは、肥満細胞に固着したIgEが外来抗原と再び架橋することで、肥満細胞からヒスタミンをはじめとする各種メディエーターが放出され抗原特異的なアレルギー炎症が起きると理解されている¹⁾。アレルギー性鼻炎において「感作」とはアレルゲン特異的IgEが肥満細胞へ固着した状態を指しているのであるが、この状態が完成するずっと以前にアレルゲンを認識した免

疫記憶細胞が成立している。アレルゲン記憶のイベントの上流にはアレルゲン特異的なIgE産生細胞(B細胞系列)が存在し、さらにその上流にはIgE抗体へとクラススイッチを起こすため、アレルゲン特異的なT細胞の出現が必要であると考えられている²⁾。

このように、T細胞は免疫記憶機構の源流に近い位置で作用している中心的な細胞であると考えられるが、ヒトでのアレルギー性鼻炎の免疫記憶成立の詳細や、なぜ記憶が維持されるのか、という詳細はまだわかっていないことが多い。

本稿ではスギ花粉症におけるメモリーT細胞の維持の実態について自験例を中心に考察する。

メモリーT細胞の起源

T細胞には抗原を認識するレセプターがあり、個々のリンパ球は1つの特異性しかもたないが、リンパ球が骨髄や胸腺で発生する過程でレセプター分子をコードしている遺伝子の変異体が多数産生されるために、リンパ球全体としてみると体内には何百万という抗原特異的レセプターの多様性をもつリンパ球が存在することになる。これが、たまたま外来抗原と特異的に結合すると、そのたまたま結合できたT細胞のみが活性化されエフェクターT細胞へと分化増殖することがわかっている。T細胞はT細胞レセプター

* Maintenance mechanism of immunologic memory response in the Japanese cedar pollinosis patient.

** Shigetoshi Horiguchi, M.D., Ph.D.: 千葉大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教室〔〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1〕; Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, JAPAN

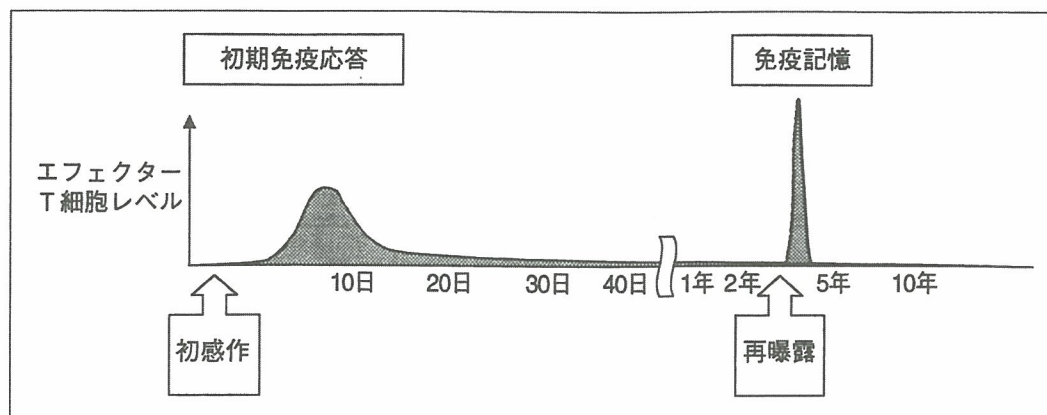


図1 抗原特異的T細胞の時間的統合

上で9～20個のアミノ酸配列(抗原決定基: エピトープ)を認識するので、クローン増殖を起こしたT細胞はまったく同じT細胞レセプターをもち、まったく同じエピトープを認識する。

このようなエフェクターT細胞の寿命は短く、そのほとんどが特異抗原刺激を受けないでいるとすみやかにアポトーシスを起こす。しかし、その中のほんの一部がメモリーT細胞として生き残り(1/1,000個～1/10,000個)、再び同様な抗原の侵入に対して備えていると考えられている。長期間を隔てても同じ抗原がやってきた場合にはすみやかに爆発的なクローン増殖を果たし、抗原排除に働くとされる³⁾(図1)。

いったんメモリーT細胞が形成されると、新たにナイーブT細胞からメモリーT細胞が形成されることはほとんどなく、もっぱらメモリーからエフェクターが動員される⁴⁾。抗原原罪と呼ばれるこの原理はヘルパーT細胞(Th)でも同様であると考えられる。メモリーヘルパーT細胞(メモリーTh)は初回感作後のエフェクターのごく少数から形成され、長期間生き残る、あるいはクローン継代されると考えられている。

アレルギー性鼻炎のメモリーTh2細胞クローンの検出

アレルゲン特異的T細胞クローンの数量的分布の検討は容易ではない。T細胞はT細胞レセプター上でエピトープを認識するが、この認識はヘルパーT細胞ではヒトごとに異なるHLAクラスII分子に拘束性である。したがって、1つのエピトープですべての日本人スギ患者をカバー

表1 ダニペプチド特異的IL-4クローン診断と特異的IgE診断の相関

56名からの検討		T細胞診断(スポット陽性)	
		Spot>10	Spot<10
B細胞診断 (IgE陽性)	特異IgEが [§] クラス2以上	29	6
	特異IgEが [§] クラス2未満	1	20

特異度95.2%, 鋭敏度82.9%。循環血中のダニペプチド特異的IL-4クローンの存在診断は特異的RASTスコアに比肩するほどの患者特異性がある。

することはできない。また、メモリーTh2細胞クローンは刺激後数日でクローン増殖しエフェクター化をしてしまうので、特異刺激後わずかな時間で検出しないと、正確な数量を反映しない。

われわれは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、生体内のT細胞とごく短時間反応させる系を準備し、アレルゲン特異的T細胞を直接エリスロット法で測定することに成功した。アレルゲン特異ペプチドはスギ用とダニ用を準備した。スギでは7種類、ダニでは14種類のエピトープのコンビネーションであるが、これらのポリペプチドは広く日本人患者をカバーし、T細胞に対するサイトカイン産生応答も粗抗原とはほぼ同等であることが確認されている。当科アレルギー外来受診中の56名の成人ボランティアを対象に、本法で行う末梢血中特異的IL-4産生T細胞クローンの存在診断を試みたところ、既存の特異IgE応答で行うRAST診断基準に対しても特異度95.2%, 鋭敏度82.9%と遜色ない患者

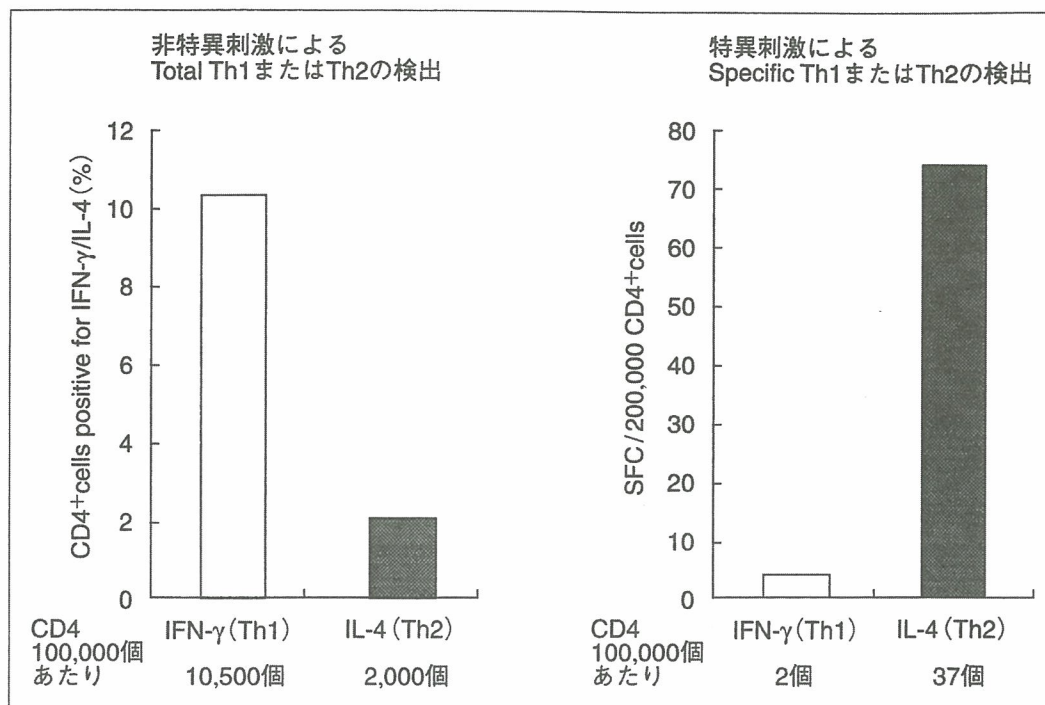


図2 スギ花粉症患者の一例

特異性と鋭敏度をもつ検査法を確立しえた(表1)。

この方法によりスギ花粉症患者を調査したところ、末梢血中のアレルゲンペプチド特異的T細胞はそのほとんどがTh2であった。一方、末梢血中のアレルゲンペプチド特異的T細胞の頻度はCD4細胞1万個～10万個に1個の頻度であった。一方、同じ単核球から抗原非特異的なTh1/Th2をFACSで細胞内サイトカイン染色を行ってみるとすべての患者でTh1ドミナントであることがわかった。典型例を示す(図2)。

これらの結果からは抗原特異的なTh1/Th2の偏奇は確かに存在するものの、特異的なT細胞のクローンサイズは非常に小さいもので、全体のTh1/Th2比は健常者とアレルギー性鼻炎患者とは有意な差がなかった。この数少ない特異的細胞クローンが、抗原特異的IgE産生や局所の炎症細胞遊走に関与しているものと考えられた。

一方、「健常者」(非鼻アレルギー患者)とはどのような特異的T細胞のメモリー分布の状態であろうか。抗原特異的IgG抗体はほとんどすべての「健常者」がもつとされるので、特異的Th1のみが得られるのであろうか。結果は予想に反して、健常者の大半は特異的Th1のクローンサイズは概して検出限界以下であった。しかし、なか

には特異的Th1のクローンサイズが大きく、Th2クローンサイズが小さく、特異IgEはクラス1にとどまるといった症例も存在した。したがって、「健常者」にはアレルゲンに対してメモリーT細胞そのものをほとんどもたない者と、Th1を優勢にもつ者と、少なくとも2種類の「健常者」が存在しそうである。後者の「健常者」は今後発症のするかどうか、アレルギー性鼻炎の「感作」の免疫学的イベントの上流では何が起きているか大変興味深い。

スギ花粉症における メモリーT細胞クローンの維持の実態

アレルギー性鼻炎は純粋な1型アレルギーと考えられ、免疫応答としては獲得免疫に分類される。獲得免疫応答にはメモリーT細胞の形成と維持が重要である。アレルゲン特異的なTh1/Th2細胞の分化と維持のメカニズムが抗原特異的アトピックアレルギーの根本原因であり、毎年忘れずにスギ花粉症になったり、特異性をもった反応が時間を隔てても起こるという謎の本体であると言える。ただ、この免疫記憶の維持が長命のメモリーT細胞によって維持されるのか、あるいはメモリーT細胞の転写によって維持さ

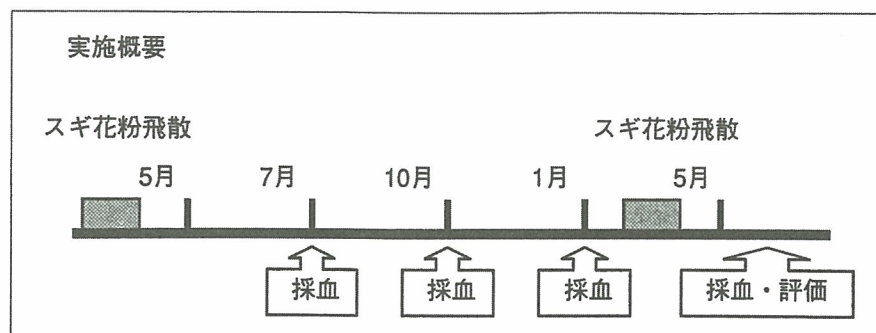


図3 アレルギー性鼻炎患者のメモリー維持に関する検討

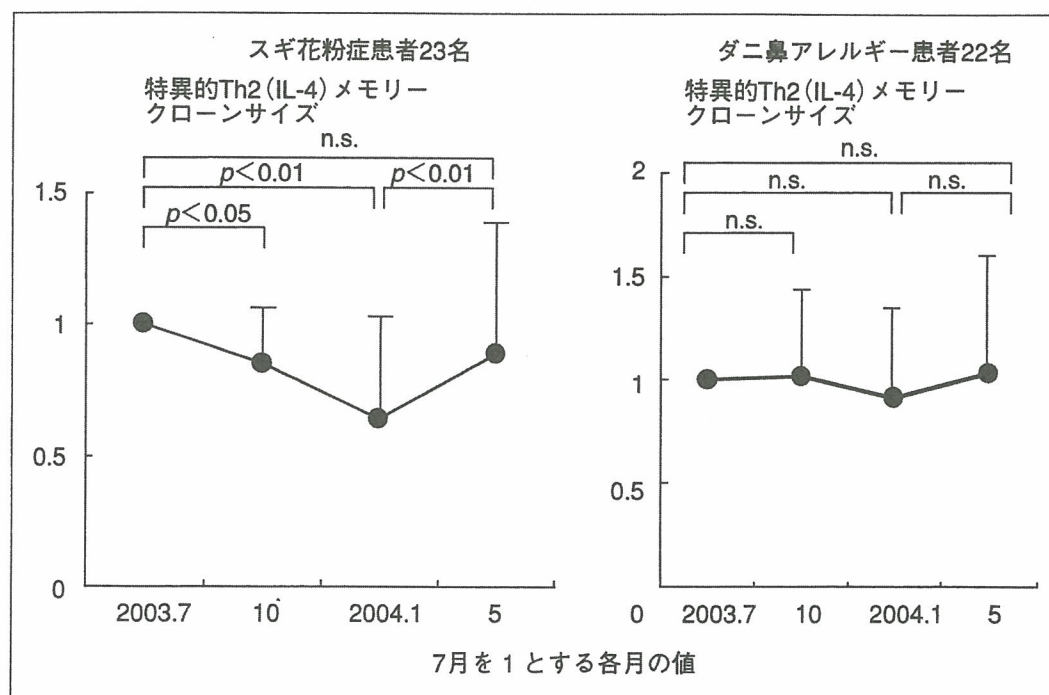


図4 Th2 (IL-4) メモリークローンサイズの年間反動

れるのがはわかっていない。アレルゲンの記憶細胞の寿命の見積りがなされてはいないからである。直接スギ花粉症のメモリーT細胞の寿命を測定することは困難であるが、スギ花粉症では患者は一年に一時期、花粉に強く曝露を受けると考えられるので、非飛散期のスギ特異的クローンサイズの減衰はメモリークローンの自然寿命の一つの指標にはなりうると考えられる。

そこで、スギ花粉症患者および通年性ダニ鼻アレルギー患者を対象に、2003年の飛散期以後十分に花粉症に起因する鼻過敏症状が消失した7月から3か月ごとに採血を行い、一年後にそれぞれの時点でのスギ抗原ペプチド特異的クローンサイズの変化を前述の方法で測定してみた(図3)。23名のスギ花粉症患者から検討してみ

るとスギ由来ペプチド特異的クローンサイズは2003年7月の時点からなだらかに減少し、2004年飛散期直前の1月に最低になり、飛散で再び大きくなった。6か月での減少率は平均約6割であった。一方、ダニアレルギー患者22名からのまったく同様な検討では、メモリークローンサイズは年間を通して変化はみられなかった(図4)。クラス1抗原を認識するウイルス特異的メモリーT細胞は非感染期のメモリーサイズが一年でもほとんど一定なのに比べて、大変興味深い結果である(投稿中)。

スギ特異的メモリーがスギ刺激を受けたときのみ分裂・増殖するとすれば、メモリーTh2細胞のハーフライフは長くとも数年しかない結果となる。スギ花粉症の免疫学的記憶維持は、長命

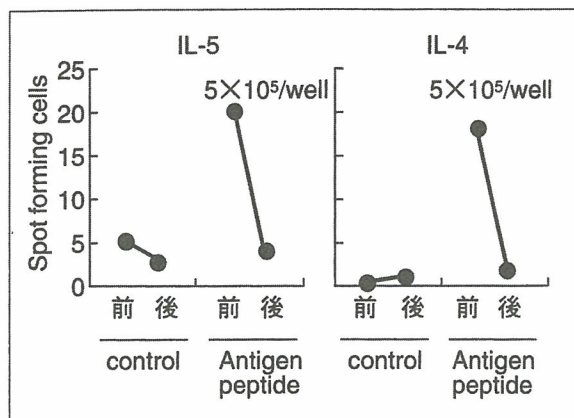


図5 小児舌下減感作の前と維持量後3か月の特異的スポット数の変化

な記憶T細胞によって行われるばかりではなく、反復的な抗原曝露によるメモリーT細胞の分裂と転写が記憶維持に強く関与している可能性が示唆された。2005年も同様な検討を行っているので検証したい。メモリーT細胞が抗原再刺激で親細胞と同じ形質のまま転写されるかどうか、クロマチンリモデリングの視点での患者T細胞の検討が待たれている。

抗原特異的減感作治療による免疫記憶の修飾

特異減感作治療をはじめとするアレルギー性鼻炎に対する免疫治療は、その長い歴史から一定の効果は評価されている一方で、奏効機序は完全には解明されていない。特異減感作治療は十分な効果発現には維持量に達したあと数年を要する一方、奏効例をもってしても特異IgEは減少しないなど、わかっていない部分も多い。多くの報告では、減感作奏効例に末梢血単核球のアレルゲン刺激培養を行ってみると、上清中のIL-4やIL-5の産生が抑えられてくるという報告がなされている。われわれの見積りでは、アレルゲンを直接認識するメモリーT細胞の頻度は末梢血CD4あたり多くても数千個に1個であるため、多くの報告でなされているアレルゲン刺激培養上清のIL-4やIL-5のソースを特異的T細胞のみに求めることは困難かもしれない。近年、減感作の奏効機序の有力な候補である抑制性T細胞であるか³⁵⁾、この実態もよくわかっていない。この抑制性T細胞が抗原特異的であるとすれば、

その由来は新たにナイーブからプライミングされ新規に生成されるのか、あるいはすでにTh2メモリーとして存在しているメモリーがクロマチンの転写の過程において抑制性の形質の遺伝子座がオープンするのか、といった検討はこれからの課題である。

特異抗原を用いた減感作療法は投与経路や抗原刺激の強さ、頻度がメモリーTh2細胞のクローンサイズにどのような変化をもたらすのであろうか。スギ花粉抗原で行った舌下減感作治療症例からは、特異刺激によるクローンサイズ増大がみられず、維持量まで到達後わずか約3か月でTh2クローンが有意に減少する症例がみついている(図5)。現段階では、この反応が免疫不応答の誘導なのかクローンサイズの減少なのかは予想の域を出ないが、今後、症例を蓄積し検討していきたい。ともあれ、特異抗原の投与経路や抗原刺激の強さによっては特異T細胞クローンの修飾は意外にすみやかに行われる可能性がある。

おわりに

アレルギー性鼻炎は難治疾患であり、いったん発症すると自然寛解はほとんど見込めず長期的にも予後は不良である。このキーを担う細胞の中心の一つに、免疫記憶を司るT細胞があると言ってもよいであろう。アレルギー性鼻炎に対する根本的な治療戦略には、安全で奏効率の高い免疫介入治療の開発が望まれているが、そのターゲットは免疫記憶の維持機構に対する介入ということにほかならない。

われわれの施設ではBCG投与治療、特異抗原による舌下減感作治療の臨床試験を開始しているが、効果の確認と機序解明にT細胞からのアプローチを続けていきたい。

文 献

- 1) Ishizaka K, Ishizaka T. Biological function of gamma E antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity. Clin Exp Immunol 1970 ; 6 : 25.
- 2) Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. J Allergy Clin Immunol 2000 ; 105 (2 Pt 2): S547.

- 3) Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. The immune system in Health and disease. 5th ed. New York : Garland ; 2001.
- 4) McMichael AJ. The original sin of killer T cells. Nature 1998 ; 394 : 421.
- 5) Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003 ; 33 : 1205.

* * *

特集

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)

急性感染症が上気道・
下気道の慢性炎症に
及ぼす影響*

堀 口 茂 俊**

Key Words: viral infection, asthma, allergic rhinitis

はじめに

慢性の下気道炎症である喘息の急性増悪と急性炎症の主たる原因であるウイルス感染については数多くの報告がなされ、これまでに一定の見解が得られている。喘息の特徴は、重症患者だけでなく軽症患者であっても突然に悪化の経過をたどる急性増悪があることであり、この急性増悪はときに深刻で生命的な危機に至ることさえある。喘息の悪化の予知は困難で、ウイルス感染は喘息の急性増悪の最大の誘因になっている。

一方、上気道の慢性炎症の代表であるアレルギー性鼻炎にはこのような突発性悪化の原因について、原因抗原の曝露といういわゆる1型アレルギーに準じたメカニズム以外は一般には認知されておらず、ウイルス感染を中心とする急性炎症が鼻アレルギーの増悪因子であるかどうかは不明である。風邪症候群のとき、もちろん上気道のくしゃみ、鼻水、鼻つまりという症状が出現し鼻の過敏症状が亢進することはよく経験されるが、この病態を「過敏性鼻炎」の増悪と捉えられることはなかった。ウイルス感染による鼻炎は、その罹患個体に慢性的な鼻アレルギーがベースにあったとしても、急性感染性鼻炎と

して診断され、治療されているためである。

このように近年まで、上気道と下気道の慢性炎症性疾患は別々の臓器、別々の疾患として捉えられていた。Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)では、喘息とアレルギー性鼻炎を、さまざまな疫学的類似性から単一気道のアレルギー疾患として捉えようとしている。ただし、喘息とアレルギー性鼻炎の疾患に違いがあるのも事実である。

本稿では、ウイルス感染を軸にして急性感染症が上気道・下気道の慢性炎症に及ぼす影響について述べてみたい。

ウイルス感染と喘息

ウイルス検出の方法論の進歩、ことに簡便なPCR法の進歩によって、ウイルスの存在診断やウイルス感染に診断が手軽に行われるようになった。これらの手法を用いた近年の疫学研究では各種気道ウイルスが喘息、あるいはアレルギー疾患に及ぼす影響についての報告が多数行われている。

ウイルス感染、ことにrhinovirusによる呼吸器疾患はもっとも重要な喘息の悪化の原因である¹⁾。成人喘息患者を対象にした検討で、250件の感冒エピソード中233件に喘息症状を伴い、さらに病原体解析を行った229検体中114検体に非細菌性感染を認めた。この中ではrhinovirusがもっとも

* Viral infection and its influence to upper and lower air way allergic inflammation.

** Shigetoshi Horiguchi, M.D., Ph.D.: 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教室〔〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1〕; Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, JAPAN

多かった。Rhinovirusは上気道のウイルス感染としては一般的なもので、感染上皮細胞とそれを取りまくさまざまな免疫担当細胞からの種々のサイトカイン、ケモカイン、メディエーターの放出が喘息の増悪に結びつくと考えられている。実際rhinovirusに感染するとメタコリン試験での気道応答性が亢進する報告は多い²⁾³⁾。小児で行われた検討でも同様に小児喘息の増悪例の80%が風邪症候群であり、その約80%からウイルスが検出されている。ここでもrhinovirusはもっとも多い検出ウイルスであり、ほかにinfluenza virus, parainfluenza virus, corona virus, adenovirus respiratory syncytial virus (RSウイルス)も喘息増悪時のウイルスとして検出され、増悪因子と考えられている^{4)~8)}。

一方で、喘息発症抑制に関するウイルス感染も報告されている。麻疹感染と喘息発症であるが、麻疹の感染歴のある子供の方が喘息の発症率が低いことが示されている⁹⁾。

このように、ウイルス種による喘息への修飾の違いのほか、感染時期による違いについて考察したものもある¹⁰⁾。この報告によると、3歳までに頻回にウイルス性喘鳴のあった児は、いわゆるアトピー性喘息児とは異なる集団で、かえって寛解率が高い結果になったとしている。

これらの報告からは、急性感染症の感染病原体の種類、出生後の獲得免疫系成立の時期にかかわる差異によっても急性感染症の喘息への修飾が変わることを示唆している。

ウイルス感染とアレルギー性鼻炎

下気道で発生する喘息と異なり、上気道で発生するアレルギー性鼻炎では、ウイルス感染がアレルギー性鼻炎症状の増悪をきたすかどうかの検討はほとんどなされていない。この理由の一つは、鼻アレルギーの症状発現が抗原の曝露と一対で考えられているためである。慢性的な上気道炎症である通年性アレルギー性鼻炎の患者であっても、ウイルス感染による鼻炎で起こるくしゃみ、鼻水、鼻つまりという鼻過敏症の亢進とも言える症状がアレルギー性鼻炎症状の増悪とは捉えず、急性感染性鼻炎として診断され治療されている。また、下気道の喘息におけ

るアトピック、あるいはノンアトピックという概念がアレルギー性鼻炎にはなく、アレルギー性鼻炎はすべてアトピックである。しかしながら、厳密にIgEの肥満細胞への固着が必須であるアレルギー性鼻炎であっても、即時相だけの反応ではなくさまざまな炎症細胞が関与する「炎症」であることには変わりなく、ウイルス感染がアレルギー性鼻炎の増悪や消長、寛解にどのようにかかわっているのかを調査することは、アレルギー性鼻炎の理解にとって意義深い。

われわれは以前に、上気道に起こるウイルス感染がアレルギー性鼻炎の症状にどのような修飾を加えるのかについて、マウスモデルで検討した。実験にはC57BL/6マウスを用い、卵白アルブミン(OVA)を腹腔と経鼻的に投与しOVA感作マウスモデルを作製した。RSウイルスの経鼻接種により、肺と鼻粘膜で3~4日をピークにウイルスが増殖するが、2週までには検出されなくなった。ヒスタミン点鼻ではウイルス接種後3~4日をピークに一過性にヒスタミン過敏性亢進が認められた。一方、OVA感作マウスでは、非感染マウスに比べてRSウイルス感染をひき起こすとOVAにもヒスタミンにも著しく強い過敏性亢進が認められ、鼻粘膜の好酸球浸潤も著明に亢進した¹¹⁾(図1)。

さらに、この結果を受けて、ヒトのアレルギー鼻炎における感染の関連を検討するために、スギ花粉症患者のシーズン中の鼻症状と、鼻ぬぐい液中のウイルス検出を調査した。スギ花粉症患者ボランティア10名を対象に花粉シーズン中に2週ごとに検体を採取し、シーズン後に調査したところ、2名の鼻汁中からウイルスmRNAが検出されていた。この2名において、ウイルスmRNAの得られた時期に一致して花粉症症状(symptom medication score)が悪化していた。同日に測定した花粉飛散数は少なく、鼻症状の増悪はウイルス感染による修飾が疑われたが、興味深いことは、日記から患者自身には風邪罹患の自覚はなく鼻症状をアレルギー性鼻炎と捉えていたことである。このように、ウイルス感染はヒトであってもアレルギー性鼻炎の増悪因子である可能性がある(図2)。

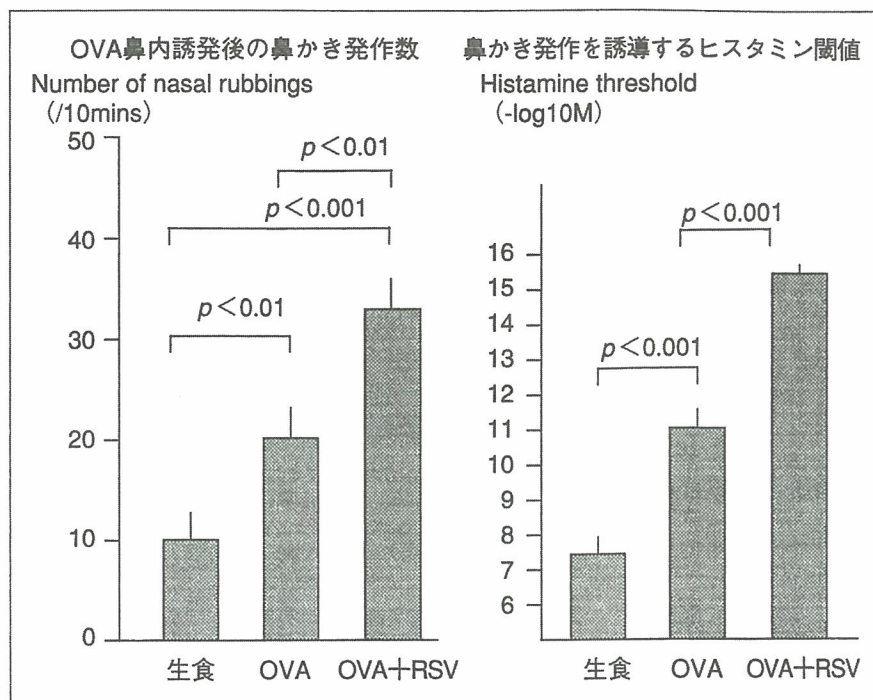


図1 マウスでの上気道急性感染症と鼻アレルギーとの関連

ウイルス感染と上気道と下気道の連鎖

上下気道の代表的アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎と喘息であるが、当然ながら疾患や診断法には違いがあり、この連鎖の理解は必ずしも容易ではない。

上気道には感染のターゲットとなる臓器が存在し、治療によりその感染頻度を著しく減らすことができる。たとえば慢性副鼻腔炎や感染扁桃に対する手術治療である。

リウマチアレルギー情報センター (<http://www.allergy.go.jp/allergy/>) は患者や家族の方々に正しい疾病情報、診断情報を提供し、診療に携わる医療者に迅速に専門情報を届けることを目的に開設されており、厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班が作成したエビデンス集を掲載している。その中で、これら反復感染臓器に対する手術が該当部位の反復性感染症の頻度を低下させるのみならず、喘息の病態や急性増悪の頻度に対してどのような修飾効果を及ぼすかについての報告がある(表1, 許可を得て転載)。これらは上気道の感染巣を改善させることで、喘息症状や呼吸機能の改善がみられるといったものである。

一方、われわれも鼻腔に隣接して存在し、上

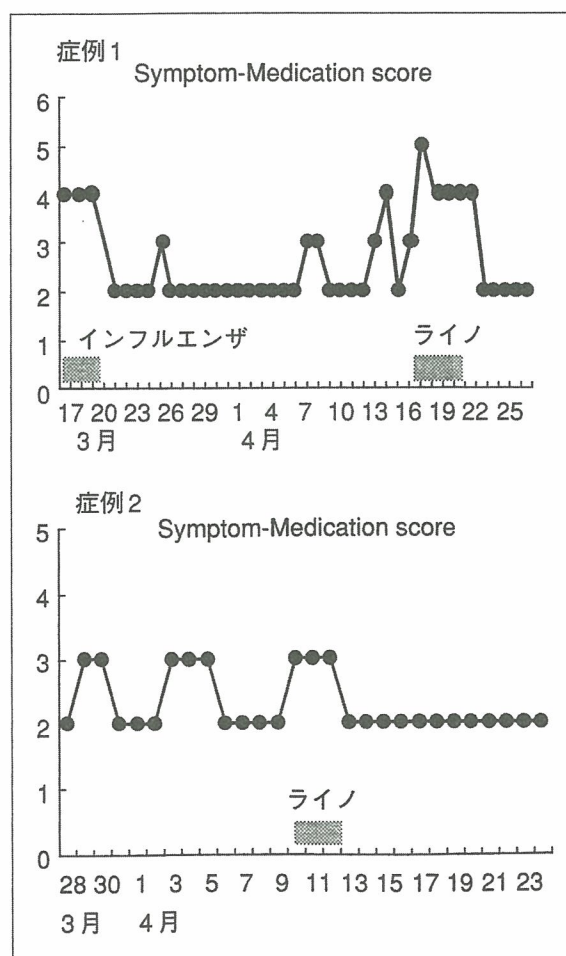


図2 ヒトでの上気道急性感染症と鼻アレルギーとの関連

表 1 上気道の手術治療によって下気道の喘息症状が改善するという報告

文献	対象	試験デザイン	結果・考案	評価
	1)例数 2)年齢 3)対象	1)方法 2)観察期間(導入+試験) 3)その他(効果判定など)		
Ikedaら 1999	1)21 2)27~72 3)慢性副鼻腔炎を合併した喘息	1)群間比較試験 2)6か月 3)PEF値	1)手術を行った15例ではPEF値が有意に改善 2)手術非施行, 鼻用ステロイド薬治療6例では変化なし 3)無作為に割りつけられたかどうかは不明	Ⅲ B
Romadan 1999	1)61 2)2~14 3)副鼻腔炎を伴う喘息	1)前向き群間比較試験 2)6か月以上 3)喘息症状	1)鼻腔内手術施行31例のうち24例(77%)で症状改善 2)扁桃切除施行30例のうち14例(47%)で症状改善	Ⅲ B
Dunlopら 1999	1)50 2)17~74 3)慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープを伴う喘息	1)非比較試験 2)12か月 3)症状, 薬物量, PEF値	1)20%で症状改善 2)20%で吸入ステロイド薬減量 3)23例中7例でPEF値改善 4)鼻ポリープ切除で症状増悪なし	Ⅲ B
Rachelefskyら 1984	1)48 2)3~16 3)喘息治療にもかかわらず咳, 喘鳴を呈する慢性副鼻腔炎	1)非比較試験 2)3か月 3)呼吸器症状, 呼吸機能	1)抗菌薬あるいは手術により副鼻腔炎や喘息症状が軽快 2)呼吸機能が改善 3)対照群での成績がない	Ⅳ C
Friedmanら 1984	1)8 2)5~15 3)副鼻腔炎を伴う喘息	1)非比較試験 2)12か月 3)症状, 薬物量	1)抗菌薬により喘息症状改善 2)コントロールに必要な薬物量が減少 3)8例中3例では副鼻腔炎の再発に伴って喘息症状が悪化 4)対照群での成績がない	Ⅳ C

The Rheumatism and Allergy Information Center 2002 on the WEBより抜粋. エビデンスの質, I: システマティックレビュー/メタアナリシス, II: 1つ以上のランダム化比較試験による, III: 非ランダム化比較試験による, IV: 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による), V: 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による, VI: 患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見.

気道の代表的粘膜リンパ組織である扁桃の摘出手術が, 喘息の臨床経過にどのような影響を及ぼすのかについて, 233名の扁桃摘出を行った小児(平均5.5歳)を対象に検討を行った. そのうち, 小児アレルギー科で喘息と診断された小児は86名, 5年以上経過を追えた症例は54名であった. この扁桃摘後1年での喘息改善と5年での喘息改善をアンケート調査してみたところ, 約8割の小児で喘息症状の改善をみた(図3). 一方, アレルギー性鼻炎の症状改善は8割の患者でみられていた. これら扁桃摘出児では, 発熱や咽頭痛といった上気道感染の症状は8割の症例で改善がみられており, 上気道炎の改善が喘息やアレルギー性鼻炎の症状改善に関連していると考

えられる.

おわりに

下気道の喘息の急性増悪の最大の原因はウイルス感染であるが, 上気道のアレルギー性鼻炎に対してウイルス感染が増悪因子であるか否かは報告がほとんどない. 多くの報告からウイルス感染における上気道と下気道の関連が示唆されている一方, ウイルス排除免疫はウイルスの種類によって異なり, 喘息をはじめとする慢性炎症疾患への修飾も多様な報告がある.

さらに先進国でアレルギー疾患が増加しているのは, 小児期のウイルスをはじめとする微生物の感染の機会が減少したためであるとする衛

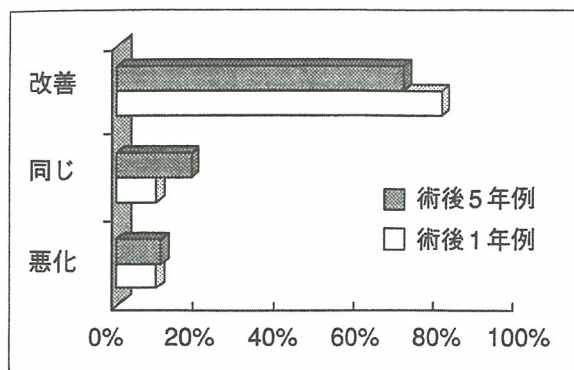


図3 小児での扁桃手術後の喘息症状の変化

生仮説も、多数の疫学的事実に支持されている有力な仮説である。ウイルス感染の時期が感染個体のアレルギーの感作・誘導相の時期なのか、実行相の時期なのかで、ウイルス感染におけるアレルギー炎症の修飾は変化するものと考えられ、ウイルス感染における上気道と下気道の関連は単純ではない。しかし、上気道、下気道で起こる急性・慢性のアレルギー炎症は、ウイルス感染炎症により互いに影響しあい、関連をもっていると言え、今後の詳細な解明が待たれる。

文 献

- 1) Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993 ; 307 : 982.
- 2) Cheung D, Dick EC, Timmers MC, et al. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway

narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects *in vivo*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 (5 Pt 1) : 1490.

- 3) Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, et al. Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 1130.
- 4) Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005 ; 11 : 21.
- 5) Friedlander SL, Busse WW. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 267.
- 6) Contoli M, Caramori G, Mallia P, et al. Mechanisms of respiratory virus-induced asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 137.
- 7) Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004 ; 14 : 17.
- 8) Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med* 2002 ; 112 Suppl 6A : 19S.
- 9) Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998 ; 53 : 28.
- 10) Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study : 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 661.
- 11) Okamoto Y, Matsuzaki Z, Matsuoka T, et al. Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 679.

* * *

上気道感染とアレルギー性鼻炎

The role of upper respiratory tract infection in allergic rhinitis



國井直樹(写真) 留守卓也

Naoki KUNII and Takuya TOMEMORI

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

◎アレルギー性鼻炎に及ぼす急性上気道炎の影響についてこれまでの知見をまとめた。喘息同様、アレルギー感作・アレルギー性鼻炎発症に及ぼす感染の影響については亢進と抑制といった相反する結果がみられ、いまだ明らかにはなっていない。一方、アレルギー性鼻炎症状、すなわち感作成立後の実行相についての影響についての動物実験、スギ花粉症患者の鼻ぬぐい液中のウイルス検出の検討、扁桃摘出児のアレルギー性鼻炎に及ぼす影響を検討したが、鼻症状の増悪に作用することが強く示唆された。アレルギー性鼻炎患者の管理を行っていくうえで考慮すべき重要な増悪因子と考えられる。



Key word : 上気道感染, アレルギー性鼻炎, 喘息, 扁桃摘出

近年、アレルギー性鼻炎患者、なかでも花粉症患者の増加が著しく、従来は発症が少ないといわれていた小児での花粉症も増加している。アレルギー性疾患の発症には遺伝要因¹⁻³⁾と環境要因⁴⁻⁶⁾が関与するが、遺伝要因の関与が大きいことは従来からよく知られ、アレルギー性鼻炎患者においても発症に関連した遺伝子解析の検討が進んでいる⁷⁾。ただ、ここ30年ほどの短期間でのアレルギー性鼻炎患者数の増加については、むしろ後者の環境要因が強く働いていると考えられる。環境要因としては、抗原量の増加や大気汚染の影響、感染症、受動喫煙や食生活の変化など多数指摘されている。

本稿ではこのなかでとくに上気道感染の影響について、これまでの基礎的研究と臨床疫学調査に基づいた知見を、自験例も含めて報告する。

● 感染と気道アレルギーの感作、発症

1980年代後半に提唱された hygiene hypothesis (衛生仮説)では、先進国でのとくに生後早期の上気道感染の罹患減少が、その後のアレルギー疾患の増加を引き起こした可能性が指摘された⁸⁾。その後に行われたいくつかの規模の大きな疫学調査に

おいて、兄弟数の差異、保育園への入所時期、家畜やペットとの同居の有無がアレルギー疾患の有症率に影響を及ぼすことが報告され、大きな注目を集めた^{9,10)}。

Hygiene hypothesis の背景には、アレルギー疾患で報告される Th1/Th2 サイトカイン産生のアンバランスがある。ヘルパー T 細胞(Th)は産生するサイトカインにより Th1 と Th2 に大別される。前者は IFN- γ や IL-2, IL-12 の産生を介して細胞性免疫や肉芽形成に作用する。一方、後者は IL-4, IL-5, IL-9 などの産生を介して、IgE 抗体産生、好酸球や肥満細胞の活性化など、液性免疫に作用し、またアレルギー反応の亢進にも関与する。ナイブヘルパー T 細胞は、刺激を受けた後、Th1 細胞と Th2 細胞に分化するが、アレルギー患者では Th2 細胞に優位に偏るアンバランスが病態の根底にあると指摘されている。たしかにアレルギー性鼻炎でも鼻粘膜の Th1 細胞と Th2 細胞の割合を flow cytometry で解析してみると、非アレルギー患者の鼻粘膜と比較して Th1 細胞、Th2 細胞にシーソー現象は認められないが、Th2 細胞の割合は優位に亢進している¹¹⁾。Th1, Th2 細胞の発達に関して新生児は妊娠維持のため Th2 優位

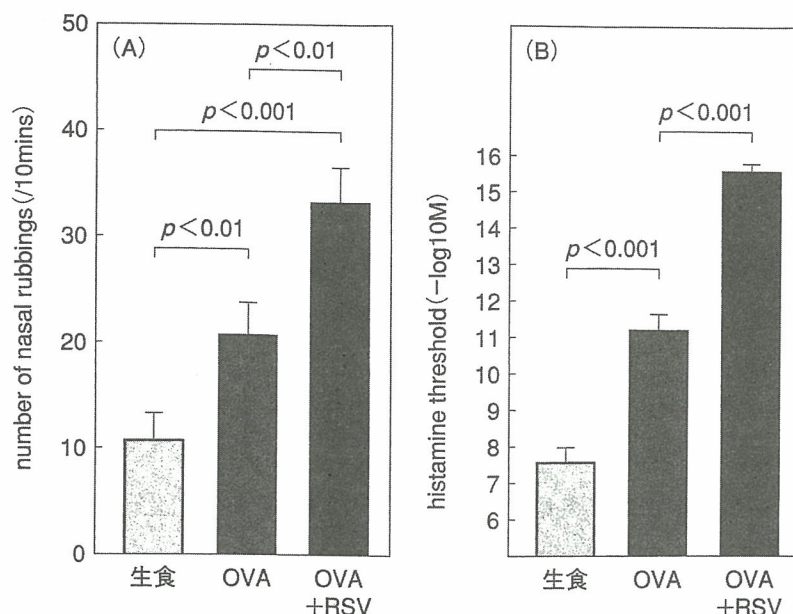


図 1 卵白アルブミン(OVA)にて感作, 作製した実験的鼻アレルギーモデルマウスにおけるRSウイルス(RSV)を用いた経鼻感染実験¹⁸⁾
 A: OVA 鼻内誘発後の鼻かき発作数, B: 鼻かき発作を誘導するヒスタミン閾値. 感作マウスで著しい OVA 誘発症状, ヒスタミン過敏性亢進が認められる.

となっている母胎の影響を受けているが, その後種々の環境因子の影響を受けて Th1/Th2 のバランスが発達していくと考えられている. その際, Th1 細胞を誘導する感染の頻度が生後早期に減少すると Th2 優位のまま成長し, アレルギー疾患の発症につながると想定され, hygiene hypothesis の考えを支えている.

しかし, 逆に細気管支炎に罹患した乳幼児は, 後に高率に喘息の発症を引き起こす, あるいはヒスタミンやメサコリンに対する気道過敏性の亢進が持続するといった報告も多い^{12,13)}. 感染による気道上皮細胞の傷害による抗原過敏性亢進や種々のメディエーターによる局所粘膜免疫への影響が機序として考えられている. また, 乳幼児期の細気管支炎の主要病原体である RS ウイルスの G 糖蛋白には強力な Th2 サイトカイン産生誘導能のあることが, 動物実験や *in vitro* の実験系で示されており, ヒトでの関連についても注目されている^{14,15)}.

アレルギー性鼻炎発症後の影響

このように感作, 気道アレルギーの発症に及ぼす気道感染の役割については, 抑制と増強といっ

た相反する結果が報告されている. 他方, 気道アレルギー, とくに喘息症状の増悪には気道感染が大きく影響を及ぼしていることについては従来より多くの報告において異論はなく, 喘息発作の最大の誘因としてとくに頻度が高い上気道感染があげられている^{16,17)}. しかし, 喘息と異なり, アレルギー性鼻炎に上気道感染がどう作用するのかについては十分な検討が行われていない. アレルギー性鼻炎は典型的 I 型アレルギー疾患であり, 感染とは病態が異なるが, アレルギーによる鼻過敏症と感染, とくにウイルス感染によりみられる鼻過敏反応との区別が, 合併した場合には容易ではない. 海外で行われたボランティアを対象としたライノウイルスの感染実験でも, 感染がアレルギー鼻炎症状を増強する, あるいはしない, と相反する結果が報告されている^{18,19)}.

著者らの検討では急性上気道炎単独でも鼻粘膜の過敏性亢進がみられ, 急性上気道炎で受診した未治療の成人患者のうち, アレルギーを合併しない患者に対してヒスタミンを鼻内投与し, 鼻粘膜の過敏性についてくしゃみ発作を誘発するヒスタミン最小濃度を閾値として検討してみると, 急性上気道炎罹患後, 3~4 日には一過性に閾値の低下

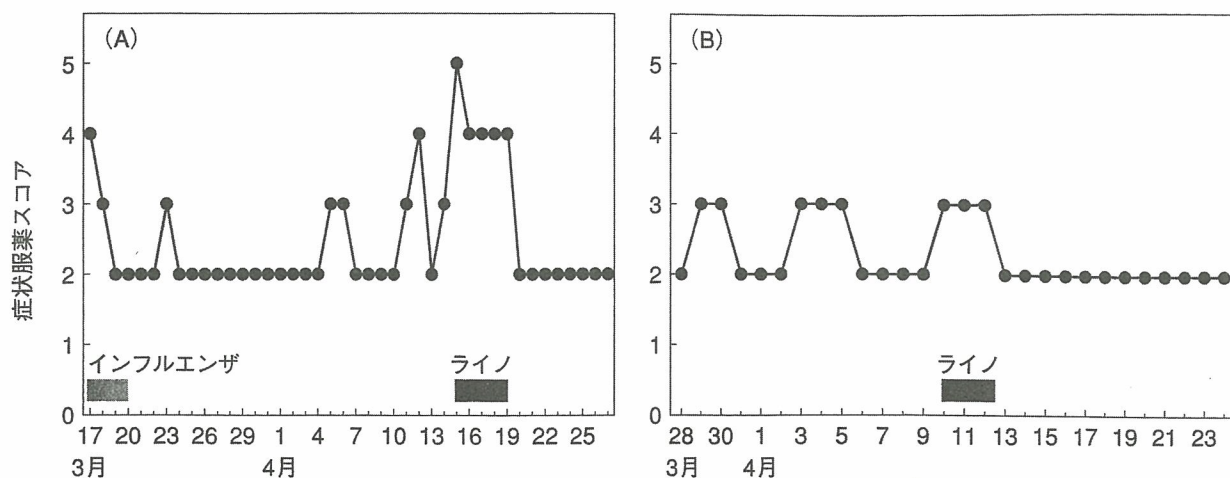


図 2 スギ花粉症患者の鼻ぬぐい液でのウイルス検出と鼻症状スコアへの影響

A: 症例 1, B: 症例 2.

鼻汁から 2 週おきにウイルス RNA (インフルエンザ A, B, ライノウイルス, RS ウイルス) に対する PCR を行い, 症状服薬スコアと比較した.

が認められた. さらに, 卵白アルブミン (OVA) を腹腔投与または経鼻投与した OVA 感作マウスモデルを作製し, RS ウイルスの経鼻接種を行うと, 感染後に OVA およびヒスタミンに対して著しい過敏性亢進を示し (図 1), 鼻粘膜中には著しい好酸球浸潤が認められた. このマウスモデルでの機序については鼻粘膜上皮からの神経ペプチド分解酵素の産生障害や M2 ムスカリン受容体の機能障害などが背景にあると考えられた²⁰⁾.

ヒトでの検討が必要であり, とくにスギ花粉飛散期は急性上気道感染への罹患も多い時期であり, 花粉症症状への影響は興味深い, もちろんヒトへの感染実験は容易に行うことはできない. そこで, スギ花粉症患者にシーズン中, 詳細な症状日記をつけてもらい, 同時に定期的に鼻ぬぐい液を採取し, シーズン終了後に各種ウイルスの検出を PCR 法により行った. 10 症例で定期的な鼻ぬぐい液の採取が可能であったが, このうち 2 例でのべ 3 回, インフルエンザウイルス, あるいはライノウイルスが検出された. 検出時期に一致して患者のスギ花粉症の鼻症状スコアは上昇しており (図 2), かつ興味深いことに患者はこの時期に感冒に罹患したとはまったく自覚がなく, 花粉症症状の増悪ととらえていた²¹⁾. たしかにヒトにおいても上気道感染がアレルギー性鼻炎の増悪因子として作用していることが示唆される.

扁桃摘出のアレルギー性鼻炎への影響

近年, 上気道・下気道でみられるアレルギー疾患はたがいの合併が多いこと, 症状の増悪・改善に関連がみられること, 合併していなくても, たとえばアレルギー性鼻炎が将来の喘息発症の独立した危険因子であること, さらにアレルギー性鼻炎の治療が将来の喘息発症の予防につながる可能性がある, といった指摘から, たがいに強く関連したひとつの疾患として “one airway, one disease” のとらえ方が提唱されている²²⁾. もちろん, 上気道と下気道とは発生学的にも異なり, またアレルギー性鼻炎と喘息とは病態にも違いがみられる. ただ, たがいに強い関連がみられることは事実であり, 上気道感染が喘息発作の誘導に大きな影響を与えることも上気道と下気道との結びつきを示すものであろう.

鼻腔に隣接して位置する扁桃は上気道の代表的上皮性粘膜リンパ組織であり, 生後の免疫系の発達に重要な役割を担っているとも考えられているが, ヒトにおける機能については不明な点が多い. 口蓋扁桃や咽頭扁桃では小児期に活発な増殖がみられ, 10 歳以降退縮する. 過度な肥大は睡眠時無呼吸症候群の原因ともなり, また病巣感染や反復性感染を繰り返す感染の温床ともなるので, このような場合には扁桃の摘出が行われる.

そこで, 気道アレルギーを合併している小児で, 扁桃摘出がその後の症状にどのような影響を与え