

第 1 章

アレルギー 総論

1. アレルギー総論.....	5
-----------------	---

アレルギー総論

1. アレルギーの定義

アレルギー (allergy) とは、ギリシャ語のallos (other, 変じた) と ergo (action, 作用・能力) とに由来し、「変じた反応能力」ないしは「変作動」という意味で命名された。このアレルギーという言葉は1906年にClemens Freiherr von Pirquetが“Allergie”と題する論文の中で初めて用いている。

それ以前の1902年PortierとRichetは、イソギンチャク(sea anemone)の毒素の抽出物をイヌに注射し、生き残ったイヌに数週後に極少量の同じ抽出物を注射することによりイヌが数分後に呼吸困難、下痢などの激しい症状を起こして死んだという実験より、このような現象をprophylaxis(予防)に対する現象または“loss of tolerance”を意味するものとしてアナフィラキシー(ana-phylaxis: analは反対・無、phylaxisは防御・保護、すなわち無防御の意)と命名した。また、現在狭義のアレルギーまたはI型アレルギー(後述)を表す言葉として用いられるアトピー(atopy)は、1923年Cocaが正常人にみられない異常な過敏反応に対して初めて用いた。

現在、上記の3語すなわち、アレルギー、アナフィラキシー、アトピーという言葉が、ときには同義語として、またあるときはより厳密に区別して用いられているが、現在のアレルギー・免疫学の進歩から照らしてみると、次のように定義できるであろう。すなわち、「(広義の)アレルギーとは免疫反応に基づく生体に対する全身的または局所的な障害である」。そして“(広義の)アレルギー”は、血中抗体による液性免疫反応に基づくアレルギー(後述のGellとCoombsのI、II、III型アレルギー)と感作リンパ球による細胞性免疫反応に基づくアレルギー(GellとCoombsのIV型アレルギー)に大別される。“アトピー”は厳密には液性免疫反応に基づくアレルギーのうちのI型アレルギーすなわちIgE関与のアレルギーを指すが、“(狭義の)アレルギー”と同義語として使用する場合もある。“アナフィラキシー”は上記I型アレルギー反応に属し、全身の各標的器官でアレルギー反応を起こして全身症状の発現をみるものである。

2. アレルギーの歴史(表1)

人類史上、初めてのアレルギー(アナフィラキシー)反応の実例は、紀元前27世紀にエジプトのメネス王が蜂(Wasp)に刺されて死亡したという古代エジプト象形文書に始まるといわれている。しかし、現代の免疫・アレルギー学へつながる歴史の曙としては、アレルギー反応の基本ともいえるべき“免疫(immunity)反応”、すなわち、ある種の感染症では、一度感染し回復すると二度と同じ感染症にはかからない、“疫を免れる”という現象をヒトにおいて意図的に初めて応用したJenner(1796)の牛痘接種による天然痘の予防の成功があげられる。19世紀後半からの細菌学の発展の中で1890年にBehringと北里がジフテリアと破傷風の抗毒素血清療法を開発した。すなわち減毒した外毒素を注射した動物の血清中にその毒素の作用を中和する物質すなわち抗毒素が産生されてくることを証明し、それを上記感染症の治療に用いた。これが抗体を含む血清を感染症の治療に用いる受動免疫の端緒である。しかし、抗毒素血清による治療では異種動物の血清を使用するため、じんましん、発熱、関節痛、リンパ節腫脹、ときにはショックをきたすなどの異常な反応が出現することがあった。これが今日でいう血清病である。また、Koch(1891)は健康なモルモットの皮下に結核菌を注射すると、10~14日後にその局所に硬結ができ、それが次第に壊死となって潰瘍をつくり、所属リンパ節も腫脹乾酪化し、感染は全身に及んで死亡するが、結核菌の感

表1 アレルギーの歴史

27BC	エジプトメネス王蜂刺傷による死亡
1796	Jenner牛痘接種による天然痘の予防成功
1890	Behring&Kitasatoジフテリア、破傷風の抗毒素血清療法の開発
1891	Koch結核菌注射によるKoch現象の発見
1902	Richet & Portierアナフィラキシー現象の発見と命名
1903	Arthus Arthus現象の発見
1906	von Pirquet免疫反応と過敏症との共通概念としてアレルギー (allergie) という概念提唱
1920	Cocaアトピー (atopy) 命名
1921	Prausnitz & Küstner P-K反応の発見、レアギン (reagin : 同種皮膚感作抗体) の発見
1963	Gell & Coombs アレルギー反応の分類
1966	Ishizaka IgE単離成功、Johansson IgE myeloma発見

染を受けているモルモットでは局所は1~2日後にすでに充血・硬結ができ、すぐに壊死を起こして浅い潰瘍になるが、その後急速に治ってしまうことを発見した。そして、この既感染モルモットでは感染が局所から広がらずに所属リンパ節にも変化が認められない。これは、Koch現象と呼ばれる現象であり、結核におけるアレルギーと免疫の状態を同時に表すものと考えられ、以後長い間アレルギーと免疫との相互関係の研究に用いられた。今世紀に入り1902年上記のRichetとPortierによるアナフィラキシー現象の発見と命名があり、その後多くの学者により異種蛋白を動物に注射することにより同様の現象が現われることが確認された。1903年Arthusは、ウサギの皮内あるいは皮下に2~5mlのウマ血清を5~7日間隔で反復注射すると6回目ごろから注射局所に浮腫を生じ、ついで出血・壊死が起き、さらには潰瘍となる現象を発見した。これがArthus現象である。その後、組織学的にも詳細に検討され、この反応がウマ血清ばかりでなく、ほかの動物血清や卵白などの異種蛋白によるアレルギー反応でもみられることが明らかになった。このような背景をもとにして、上記のように1906年von Pirquetがアレルギー "allergie, allergy" という言葉を提唱した。彼は、Koch現象、アナフィラキシー現象、Arthus現象などから、免疫反応と過敏症との間に共通の機序の存在を認め、この一見まったく矛盾するようにみえる現象をまとめて言い表す概念としてアレルギーという概念を提唱した。しかし、現在では「アレルギー」という言葉はPirquetの意図した免疫反応と過敏症との共通概念というよりも免疫現象とは対立した病的な過敏症を表す言葉として使われている。1920年Cocaは一定の物質に対する人間特有の先天性過敏症に対して、不思議な疾病 (strange disease) という意味でアトピー (atopy) と命名した。アトピーは本人および家族に気管支喘息、枯草熱、アレルギー性鼻炎を認め、この素因は遺伝し、この家系の人は食物や吸入される抗原に対して高度の過敏性を呈しやすく、アトピー抗体を血中に生じ、血中好酸球増多を示し、諸種のストレスにより免疫、自律神経、内分泌の異常を生じやすいのが特徴であると考えられた。anaphylaxisとは、人間では前処置がなくても遺伝的素因が継承されうるという点で区別される。このアトピー抗体を患者血清によって健康人へ移入することができることをPrausnitz、Küstner (1921) が発見し (P-K反応)、この物質をレアギン (reagin) と呼ぶようになった。このレアギンは同種皮膚感作抗体として、その実体についての研究が進められ、1966年IshizakaらによりIgEとして単離され、Johanssonら (1967) の見出した骨髓腫のつくり出す骨髓腫蛋白と同じ物質であることが明らかとなり、新しい免疫グロブリンであることが確かめられた。それより以前の1963年、GellとCoombsによりアレルギー反応の分類がなされ現在も頻用されている。その後、1970年代以降の免疫アレルギー学の進歩はめざましいものがある。抗体産生のメカニズムについては、Tリンパ球、Bリンパ球さらにはマクロファージなどの細胞間相互作用の解明、諸種促

進・抑制因子、サイトカインの発見などの知見が蓄積される一方、抗原分析の面でも、臨床面から新しいアレルゲン特異性をもったアレルギー患者の発見、粗抗原・精製抗原の分析から、現在では主要抗原決定基のエピトープの研究が進んできている。アレルギー反応のエフェクターの面においてもマスト細胞、好塩基球のみならず好酸球、好中球などの役割についての研究が進み、化学伝達物質についても以前のようにヒスタミンのみが注目されるのではなくて、むしろそれ以外のロイコトリエン (LTs)、血小板活性化因子 (PAF)、好酸球顆粒蛋白 (MBP、ECP) などの重要性が次第に明らかになってきた。また、神経ペプチドの免疫アレルギーにおける役割の研究も進み、最近では精神・神経系と免疫系の関連を研究する精神神経免疫学 (psychoneuroimmunology : PNI) が注目されている。各種アレルギー疾患についても、新しい技法を駆使して、それぞれの病態の研究が進み、その発症機序が徐々にではあるが解明されつつある。また治療については各種疾患の発症機序の解明とともに、新しい薬剤の開発がめざましい。

3. アレルギーの分類 (表2)

アレルギー反応の分類法としては、免疫反応による組織傷害の機序から分類したGellとCoombsの分類が使われることが多い。本分類はその反応に関与する抗体や細胞の違いにより分類されるが、現象的には皮膚反応出現にかかる時間と反応の性状により分けられる。I、II、III型は血清抗体が関与する体液性免疫 (humoral immunity)、IV型は感作リンパ球による細胞性免疫 (cellular immunity) と大別される。

表2 アレルギー反応の分類 (GellとCoombs)

	同義語	抗体	抗原	メディエーター サイトカイン	受身伝達	皮膚反応	代表疾患
I 型 反 応	即時型 アナフィラキシー 型	IgE IgG4(?)	外來性抗原 ハウスダスト、ダニ、 花粉、真菌、TDI、 TMA (ハブテン)、 薬剤 (ハブテン)	ヒスタミン ECF-A ロイコトリエン PAFなど	血清	即時型 15~20 分で最大 の発赤と 膨疹	アナフィラキシーショック アレルギー性鼻炎、結膜炎 気管支喘息 蕁麻疹 アトピー性皮膚炎 (?)
II 型 反 応	細胞障害型 細胞融解型	IgG IgM	外來性抗原 (ハブ テン) ペニシリンなどの薬 剤 自己抗原 細胞膜・基底膜抗原	補体系	血清		不適合輸血による溶血性貧血 自己免疫性溶血性貧血 特発性血小板減少性紫斑病 薬剤性溶血性貧血・顆粒球 減少症・血小板減少症 Goodpasture症候群
III 型 反 応	免疫複合体型 Arthus型	IgG IgM	外來性抗原 細菌、薬剤、異 種蛋白 自己抗原 変性IgG、DNA	補体系 リソソーム酵素	血清	遅発型 3~8時 間で最大 の紅斑と 浮腫	血清病 SLE、RA 糸球体腎炎 過敏性肺炎 (III+IV?) ABPA (I+III+IV?)
IV 型 反 応	遅延型 細胞性免疫 ツベルクリン型	感作T 細胞	外來性抗原 細菌、真菌 自己抗原	リンホカイン IL-2 IFN-r サイトカイン	T細胞	遅発型 24~72 時間で最 大の紅斑 と硬結	接触性皮膚炎 アレルギー性脳炎 アトピー性皮膚炎 (?) 過敏性肺炎 (III+IV?) 移植拒絶反応 結核性空洞、類上皮細胞 性肉芽腫

[I型アレルギー]

I型アレルギーは、即時型アレルギー、アナフィラキシー型とも呼ばれ、皮膚反応では15分から30分で最大に達する発赤・膨疹を特徴とする即時型皮膚反応を示す。関与する免疫グロブリンはIgEであるが、一部IgG特にIgG4 (short term skin sensitizing IgG: STS-IgG) も関与するとい

われる。血中や組織中のマスト細胞および好塩基球上の高親和性IgEレセプター (FcεRI) と結合したIgE抗体にアレルゲンが結合することにより、マスト細胞、好塩基球からヒスタミンをはじめとする種々化学伝達物質が遊離して各組織において平滑筋収縮、血管透過性亢進、腺分泌亢進などをきたしアレルギー反応が出現する。I型アレルギー反応による代表的疾患にはアトピー型気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じんましん、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショックなどがある。

【Ⅱ型アレルギー】

Ⅱ型アレルギーは、細胞傷害型ないしは細胞融解型というべきもので、細胞および組織の抗原成分、または細胞および組織に結合したハプテンのいずれかとIgGまたはIgM抗体が反応し、そこに補体が結合することにより細胞障害を起こす。また、細胞膜抗原に結合したIgG抗体に対して、IgG Fcレセプターをもったマクロファージ、K細胞（キラー細胞）などが結合して標的細胞を傷害する抗体依存性細胞性細胞傷害（antibody dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC）もⅡ型に含まれる。赤血球、白血球、血小板、リンパ球などの血液細胞が標的細胞となり、腎や皮膚組織の基底膜抗原が標的となる。Ⅱ型アレルギーの代表的疾患としては、不適合輸血による溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、薬剤性溶血性貧血、顆粒球減少症、血小板減少症、Goodpasture症候群などがある。

【Ⅲ型アレルギー】

Ⅲ型アレルギーは、免疫複合体型またはArthus型とも呼ばれ、可溶性抗原とIgGまたはIgM抗体との抗原抗体結合物いわゆる免疫複合体（immunecomplex）による組織傷害である。皮膚反応では皮内注射後3～8時間で最大となる紅斑・浮腫を特徴とする炎症反応を示す。生体内でつくられた免疫複合体は、補体を活性化することにより、C3aやC5aを産生してアナフィラトキシン（anaphylatoxin）としてマスト細胞や好塩基球からのvasoactive amine遊離を起こし、血管透過性亢進、平滑筋収縮などのI型アレルギー様の反応を惹起する。C3a、C5aは、また好中球遊走因子（chemotactic factor）として好中球を組織局所に集め、その好中球が免疫複合体を貪食することにより種々蛋白分解酵素の分泌、活性酸素の放出をきたし、組織傷害性の炎症を起こす。Ⅲ型による疾患としては血清病、SLE、RAをはじめとする諸種自己免疫疾患、各種糸球体腎炎、過敏性肺炎（Ⅲ+Ⅳ?）さらにアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（Ⅰ+Ⅲ+Ⅳ?）などがあげられる。

【Ⅳ型アレルギー】

Ⅳ型アレルギーは遅延型アレルギー、細胞性免疫、ツベルクリン型とも呼ばれている。皮膚反応では、抗原皮内注射24～72時間後に紅斑・硬結を特徴とする炎症反応を示し、反応が強い場合は潰瘍を形成することがある。本反応は感作T細胞と抗原との反応により、感作T細胞からサイトカイン（cytokines）が放出され細胞傷害を起こす。また、K細胞（killer Tまたはcytotoxic T cell）によるウイルス感染細胞、腫瘍細胞、移植組織片に対する直接傷害も含まれる。Ⅳ型には液性抗体や補体は関与しない。Ⅳ型による疾患としては、アレルギー性接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎（?）、過敏性肺炎（Ⅲ+Ⅳ?）などがあげられ、さらに結核性空洞、癩やサルコイドーシスの類上皮細胞性肉芽腫病変、天然痘・麻疹の発疹などもⅣ型反応と考えられている。

【Ⅴ型アレルギー】

さらに、最近RiottらによりⅤ型アレルギーの概念が提唱された。Ⅴ型は細胞表面上のホルモンなどに対するレセプターに抗レセプター抗体が結合することにより引き起こされる反応である。抗レセプター抗体は、ホルモン作用をもった刺激抗体としての役割とレセプターの結合部位に対して競合的に働き生理的刺達物質の作用を遮断する抗体、あるいはレセプターそのものを壊してしまい疾患を惹起する抗体としての役割があり、その作用はいろいろである。しかし、抗原抗体反応の

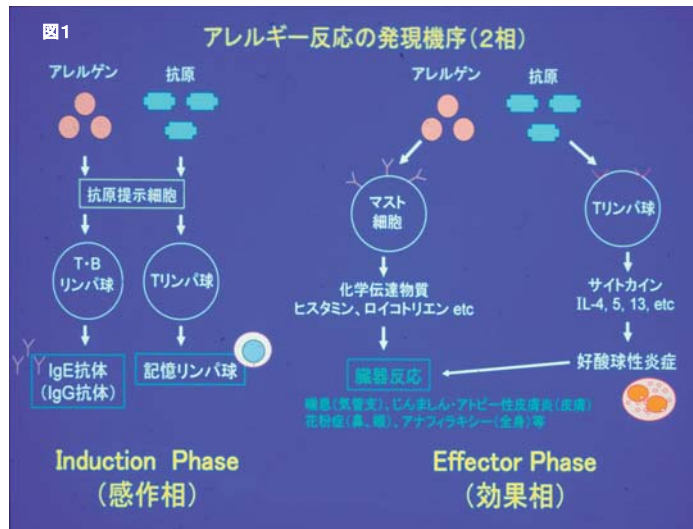
面からは、Ⅴ型とⅡ型とは基本的には同じような反応であり、Ⅱ型に含める場合が多い。抗レセプター抗体が関与する疾患としては、抗インスリンレセプター抗体による高血糖あるいは低血糖、抗アセチルコリンレセプター抗体による重症筋無力症、抗TSH抗体によるGraves病あるいは甲状腺機能低下症などが知られている。

《基礎的事項》

4. アレルギー反応の機序 (図1)

アレルギー疾患が発現する機序としては、体液性免疫では、①抗原（アレルゲン）と免疫担当細胞との接触、②T・B細胞協調作用による抗体産生、③抗原・抗体反応によるエフェクター細胞の活性化、④エフェクター細胞からのケミカルメディエーター、サイトカインによる臓器でのアレルギー反応の出現、により症状の発現がみられる。一方、細胞性免疫では、①抗原によるT細胞の感作、②感作T細胞と抗原との結合、③感作T細胞からのサイトカインの産生、④サイトカインによる他の細胞の活性化とさらなるサイトカイン産生、⑤サイトカインによるアレルギー反応の出現、という順に成立する。

図1 アレルギー反応の発現機序



【抗原（アレルゲン）】

アレルギー反応において、抗原は反応の特異性を決定する重要な物質であるが、抗体産生およびT細胞の感作といういわばアレルギー反応の入口においてまず重要な役割を担い、またそのようにして産生された抗体や感作細胞と特異的に反応してアレルギー反応を引き起こすいわばエフェクター相の引き金としての役割も担っている。Ⅰ型反応では、ハウスダスト、ダニ、花粉、真菌、食物、薬剤、動物の毛垢、昆虫、ハプテンとしての化学物質（TDI、TMAなど）などが経口、吸入、経皮、経静脈などの経路で体内に侵入し、アレルギー反応を起こす。Ⅱ型反応では、外来性の抗原としては、ペニシリン、セフェムなどの薬剤が主としてハプテンとして、キャリアとなる赤血球膜と結合して抗原性を持ち、また異型輸血の際の赤血球のABO型抗原がある。内因性抗原としては、本来ならば免疫学的寛容で抗体が産生されない細胞膜や組織に存在する蛋白や多糖類、脂質が、感染、薬剤、加齢、物理化学的刺激、悪性新生物の出現などにより、非自己として認識される自己免疫現象として抗体が産生されるようになる。Ⅲ型反応では、免疫複合体が構成されるが、その際の抗原としては、内因性抗原すなわち自己抗原が重要であり、特に抗原決定基が1~2価と少なく、抗原性が弱く、体内で持続的につくられている場合に、傷害を起こす免疫複合体になりやすいという。また

外来性抗原としては連鎖球菌や肺炎球菌などの細菌、ウイルス、真菌、薬剤、異種蛋白などがある。Ⅳ型反応では、結核菌、サルモネラなどの細菌、カンジダなどの真菌、皮膚の蛋白と結合して抗原性を発揮するハプテンとしてのピクリルクロライドやトリニトロクロルベンゼンなどの薬品があげられる。

【抗体、感作細胞】

Ⅰ型アレルギー反応を引き起こす抗体は、IgEに属する。IgEは分子量190,000で、健常人血清中に10~250ng/ml程度含まれており、胎盤通過性はない。血中半減期は2~4日で、血液、鼻汁、気道分泌液中などに遊離の形で存在するが、マスト細胞や好塩基球上の高親和性IgEレセプター(FcεRI)と結合している。このレセプターに結合したIgE抗体に、多価のアレルゲンが結合し、架橋されることにより、FcεRIが集合し、細胞膜酵素活性化とCa²⁺の細胞内流入を起こして、細胞内の種々のケミカルメディエーターが遊離して局所において平滑筋収縮、末梢血管拡張、毛細血管透過性亢進、腺分泌増加などのⅠ型アレルギー反応を惹起する。

Ⅱ型アレルギーを引き起こす抗体はIgGとIgMに属する。新生児溶血性疾患のように生体外からもち込まれた抗体(外因性抗体)によって疾患が引き起こされる場合もあるが、多くは生体内において薬剤や感染などによる細胞膜抗原の変化により自己免疫反応として自己抗体が産生されたり、感染細菌に対して産生された抗体が交差反応として諸組織抗原と反応するなどの内因性抗体による反応が主である。

Ⅲ型アレルギーを引き起こす抗体はⅡ型と同様IgGとIgMに属する。しかし、IgM抗体のつくる免疫複合体は高分子で、血中から容易に除去されるため、Ⅲ型アレルギー反応の主役となる抗体はIgG抗体である。

Ⅳ型アレルギーでは、他の3つの型と異なり、反応の主体は感作T細胞である。すなわち他の3つのアレルギー反応のように血清によってアレルギー反応を受け身感作できず、感作されたT細胞によってのみ正常個体への受け身感作が可能である。このT細胞はCD4陽性のヘルパーT細胞と同じ表面抗原をもつ。感作T細胞は抗原との反応によりサイトカインを放出し局所へ顆粒球、マクロファージなどの炎症細胞を集積させ、さらにそれらの細胞から種々のサイトカインが放出されて炎症反応が進行する。

【ケミカルメディエーター、サイトカイン】

Ⅰ型アレルギーの発現には、アレルゲン刺激によりマスト細胞、好塩基球から遊離されるケミカルメディエーター(化学伝達物質)が必須である。ケミカルメディエーターには、アレルゲン刺激以前から細胞内の好塩基性顆粒にすでに存在し、アレルゲン刺激による

脱顆粒によって遊離されるもの(preformed mediators)と細胞が刺激されて、はじめて細胞膜の脂質より産生・遊離されるもの(newly generated mediators)がある。Preformed mediatorsにはヒスタミンなどがあり、newly generated mediatorsとしては、一連のアラキドン酸代謝産物のうち、シクロオキシゲナーゼ代謝系産物のプロスタグランジン(PGs: PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}など)、トロンボキサンなどと、リポキシゲナーゼ代謝系産物のロイコトリエン(LTs: LTC₄、LTD₄、LTE₄、以前はSRS-A: slow reacting substance of anaphylaxisと呼ばれていた物質)があり、またPAF(platelet activating factor、血小板活性化因子)はウサギのマスト細胞から遊離しウサギのアナフィラキシー反応を引き起こす物質として注目を集め、現在ヒトにおいてもアレルギー反応の重要なメディエーターと考えられている。さらに上記のマスト細胞やT細胞からの遊離されるメディエーターやサイトカインなどによりアレルギー反応の局所に遊走してきた炎症細胞から遊離、分泌されるメディエーターもアレルギー反応に重要な役割を果たしている。好酸球からは、LTsやPAFなどのほかに顆粒中のMBP(major basic protein)、EPO(eosinophil peroxidase)、ECP(eosinophil cationic protein)などを遊離して、気道粘膜の傷害を引き起こし、迷走神経末端の露出、irritant受容体の刺激、軸索反射による神経末端からのサ

ブスタンスP、ニューロキニンA、B、CGRP (calcitonin gene-related peptide) などのニューロペプチドの遊離をもたらすアレルギー性炎症にかかわっている。

Ⅱ、Ⅲ型アレルギーに関与するメディエーターとしては、補体各成分があるが、そのほか、好中球からのリゾソーム酵素、リンパ球からの各種サイトカインがある。

Ⅳ型アレルギーでは、感作T細胞が産生する種々のサイトカインが重要である。中でも遅延型アレルギーにおいてはTh1細胞が産生するIL-2、IFN- γ が重要である。IL-2はTCGF (T cell growth factor) として自己増殖を促し、IFN- γ は他の細胞 (マクロファージ、血管内皮細胞、線維芽細胞) を刺激してIL-1、TNF α 、IL-6、GM-CSF、IFN- α, β などのサイトカインを放出させ、その作用によって局所に顆粒球、マクロファージ、単球、リンパ球を引き寄せ、局所に集まってきた細胞はさらにサイトカインを産生、放出して炎症反応が増強される。その結果として、単核球の浸潤が著明な遅延型の炎症 (発赤、硬結) が惹起される。

《臨床的事項》

5. アレルギー疾患と関連診療科 (表3)

アレルギー疾患は乳幼児から高齢者まで全ての年代において患者さんがみられ、かつ全身臓器にわたる極めて多種多様な症状を呈する疾患群である。近年アレルギー科が標榜科として認められたが、全年代の全アレルギー疾患を一人の医師がカバーすることはほとんど不可能な状況である。表3に示すようにアレルギー疾患と関連する診療科としては、内科、小児科、皮膚科、耳鼻科、泌尿器科、さらに薬物アレルギー・アナフィラキシーは、薬物を処方する全ての診療科に関わる疾患である。従って、現在標榜科として示されているアレルギー科は医師によりその専門分野がある程度限定されている事実を患者さんをはじめ受診する側が了解していなければならない。今後はプライマリケアとしての全年代全アレルギー疾患を広く診療できるgeneral allergistの養成が望まれる。

表3 アレルギー科に関連する疾患と診療科

気管支喘息 (内科・小児科)
アトピー性皮膚炎 (皮膚科・小児科)
アレルギー性鼻炎 (耳鼻科)
アレルギー性結膜炎 (眼科)
花粉症 (耳鼻科・眼科)
アレルギー性膀胱炎 (泌尿器科)
薬剤アレルギー (全科・内科・小児科・皮膚科)
食物アレルギー (小児科・内科)
アナフィラキシー (内科・小児科)

6. アレルギー疾患の疫学

平成4～6年度の厚生科学研究事業におけるアレルギー総合研究事業疫学班において「我が国のアレルギー疾患疫学調査」が実施された。保健所検診受診児、保育園・幼稚園園児、小・中学生及びその家族約19,000人を対象とした全国24カ所の定点でのアンケート調査によるフィールド調査である。その結果、総人口の内、何らかのアレルギー疾患 (喘鳴、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎) を有する人は、乳児 (1歳未満) が28.9%、幼児 (2～5歳) が39.1%、小児 (6～15歳) が35.2%、成人 (16歳以上) が29.1%であり、我が国全人

口の約3人に1人が何らかのアレルギー疾患に罹患していることが示され、国民病ともいわれるようになった。

【衛生仮説】

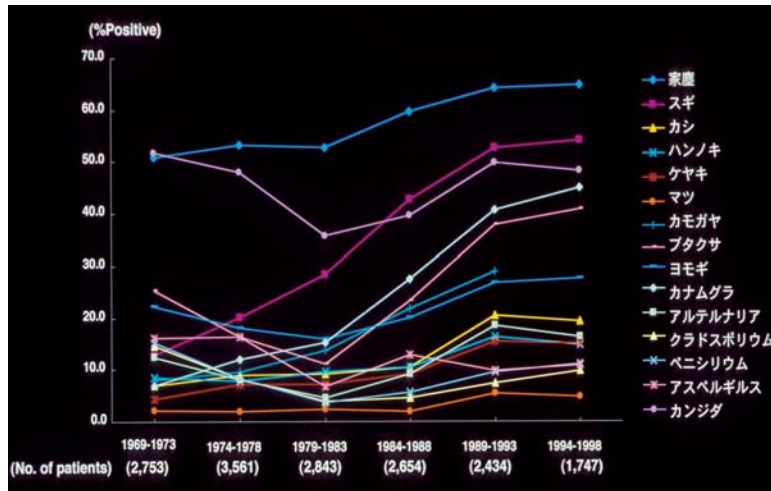
アレルギー疾患の発症・増悪因子としては、遺伝素因を含めた個体因子とアレルゲン等への暴露を中心とした環境因子が挙げられる。特に近年のアレルギー疾患の有病率の増加の原因としては、環境因子の影響が大きいとされている。アレルギー疾患の病態機序の研究の進歩により、Th1/Th2免疫系バランスのTh2免疫系への偏移によるアレルギー疾患発症説が広く支持されており、近年の衛生状態の向上による各種感染性疾患の減少によるTh1免疫系の低下がTh2免疫系によるアレルギー疾患の増加を来したという“衛生仮説” (hygiene hypothesis) に基づく多くの疫学研究が報告されている。衛生仮説は、「Hay fever (11歳時、23歳時) の有病率は11歳時の姉妹の数が多いほど低い」というStrachan (BMJ 1989) の疫学調査結果を端緒とし、1997年には、Shirakawaら (Science 1997) による「中学生 (12-13歳) のツ反程度と血清IgE値が逆相関し、ツ反陽性群でアトピー疾患有病率が低い」さらには、Krämerら (Lancet 1999) による「幼児期の保育園通園は小児期での喘息、AR発症を減少させる」あるいは、Karmaus (J Epidemiol Community Health 2002) によるmeta-analysisで、「兄弟数とアレルギー疾患の有病率が逆相関 (eczema 9/11, asthma/wheezing 21/31, hay fever 17/17) する」、「農家の子供は、アレルギー性鼻炎、喘息、プリックテスト陽性率が低い」(Riedlerら Clin Exp Allergy 2000)、「乳児期の抗生物質使用とアトピー疾患発症とが相関」(Farooqiら Thorax 1998) 等々、感染症罹患とアレルギー疾患罹患との相反を示す報告が多くみられ、2000年には、Geredaらが、「9-24ヶ月の乳幼児期における屋内endotoxin暴露がTh1 immunityを活性化することでアレルゲンによる感作に対して防御する」ことを示した (Lancet 2000)。しかしながら、我が国での検証はまだ十分にはされていないため、今後の検討が待たれている。

7. アレルギー疾患の原因アレルゲン診断・検査法

アレルギー疾患の原因アレルゲンを特定するためには、①病歴の詳しい聴取；I型（即時型、IgE抗体による）アレルギー疾患の症状はアレルゲンの暴露後短時間の内に発現する。従ってアレルギー症状が明らかになる前の環境、接触した物質や摂取食物等につき詳細に問診することにより原因アレルゲンの推定が可能な場合が少なくない。②皮膚テスト（プリックテスト、スクラッチテスト、皮内テスト）；皮膚テストは皮膚感作抗体ともいわれるIgE抗体の存在を知るためのin vivoテストである。I型アレルギー反応では、抗原滴下或いは注射15分から30分後の発赤と膨疹の反応で判定する。（図2）③血中抗原特異的IgE抗体価測定；血中アレルゲン特異的IgE抗体の存在は、感作されているということの証明であるが、原因アレルゲンの候補の絞り込みができるということで、陽性がそのまま原因アレルゲンと特定できるわけではない。現在は検査室レベルで多数のアレルゲンに対する特異IgE抗体の存在を検索することができる。検査法としては、CAP RAST、MAST、AlaSTAT法等が保険適応の外注検査として実施可能である。④末梢血白血球ヒスタミン遊離テスト；アレルギー反応の効果相としての反応をin vitroで検索する方法である。現在検査室レベルで外注可能なアレルゲン数は、限定されているが、この検査が陽性であれば原因アレルゲンである可能性が非常に高い。⑤負荷誘発テスト（結膜誘発、経口負荷、吸入負荷）；原因アレルゲン特定の最終手段であるが、被験者である患者さんにとっては、軽いが実際の症状を誘発させる検査であり、不快な検査である。また、検査をする側にとっても時間的にもまた救急処置ができるよう準備をしておかねばならず、できれば負荷試験に替わる安全なin vitro検査の開発が望まれる。⑥環境アレルゲン量測定；アレルギー疾患は原因アレルゲンに対しての暴露量の多寡により、症状の程度がある程度規定されることが知られている。スギ花粉量の測定や室内塵中のダニアレルゲン量の測定等を行うことにより、患者さんの暴露アレルゲン量のモニタリングが可能であり、原因アレルゲンの推

定につながる。これらの検査を組み合わせることで、原因アレルゲンの確定診断を行う。

図2 気管支喘息患者における即時型皮内反応陽性率の年次推移



8. 環境アレルゲンモニタリングと環境整備の効果

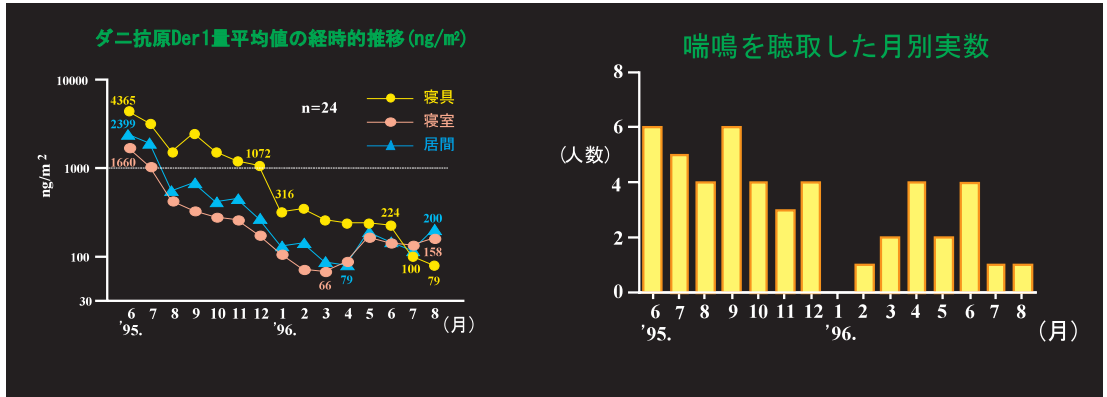
アレルギー疾患の予防・治療の原則は、原因アレルゲンに対する暴露からの回避である。すなわち、「君子危うきに近寄らず」である。原因アレルゲンが特定できれば環境アレルゲン量のモニタリングを行い、環境整備・調整を行うことにより、整備法の可否が判定できるとともに症状の改善が得られる場合が少なくない。最近のアレルギー疾患治療薬の進歩は著しいが、無用な薬物使用や予期せぬ副作用の回避のためにも、まず環境整備が基本であることを忘れてはならない。表4は、未だダニに感作されていないアトピー性皮膚炎乳児に対して防ダニカバーを使用した群と対照（非使用）群とでの1年後の寝具表面のダニアレルゲン量と患児のダニ感作率と喘鳴の聴取した割合を示したものである。寝具のダニアレルゲン（Der 1）量は対照群では、3.0ug/g塵に対して防ダニカバー使用群では、0.77ug/g塵と防ダニカバーが有意にアレルゲン量を減少させた。1年後の各群のダニIgE抗体陽性率、喘鳴聴取率は対照群で60%、37%であり、防ダニカバー群では、26%、11%であった。すなわち防ダニカバー使用によりダニに対しての感作及び喘息の発症を有意に予防できたことを示している。また、図3では、ダニ喘息患児に対しての環境整備の指導を徹底することで、環境中のダニアレルゲン量が漸減するとともに、受診時に喘鳴を聴取する患児の数が減少したことを示している。小児においては、このように環境整備の有用性を示す報告は多いが、成人での検証は未だ不十分である。

表4 高密度織物性フトンカバーの使用による感作、発症の阻止

	対照群 (n=30)	使用群 (n=27)	
寝具のDer1量*			
室内塵1グラムあたり	3.0 μ g	0.77 μ g	(p<0.001)
Df-RASTの陽性化*	18/30 (60%)	7/27 (26%)	(p<0.02)
喘鳴の聴取	11/30 (37%)	3/27 (11%)	(p<0.05)

*開始1年後のデータ

図3



(秋山一男、宮本昭正：アレルギーとは 臨床アレルギー学 pp92-97より改訂抜粋)