

第32回小児保健セミナー 子どものアレルギー疾患の行方—現状と展望—

子どものアレルギー疾患

下条直樹 (千葉大学大学院医学研究院小児病態学)

I. アレルギー疾患とは

アレルギー疾患は、生体にとって本来危険ではない物質に対して過剰な、あるいは偏倚した免疫反応が惹起された結果、自らに不利益となってしまう「免疫」の病気を指します(図1)。いまや日本人の1/3を悩ませているスギ花粉症が典型的なアレルギー疾患の例と言えます。アレルギー疾患は、アレルゲンへの曝露から症状発現までの時間から、即時型と非即時型の

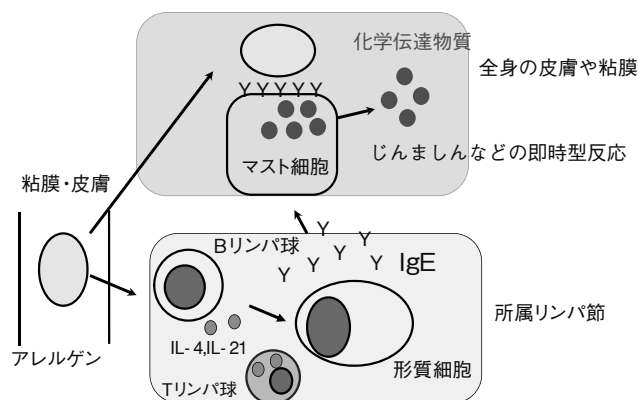


図3 即時型アレルギーの機序

無害なものに対する過剰な防御反応(免疫反応)のために、自分自身を傷害してしまうこと

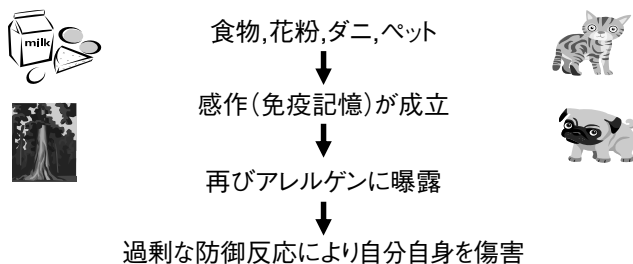


図1 アレルギーとは

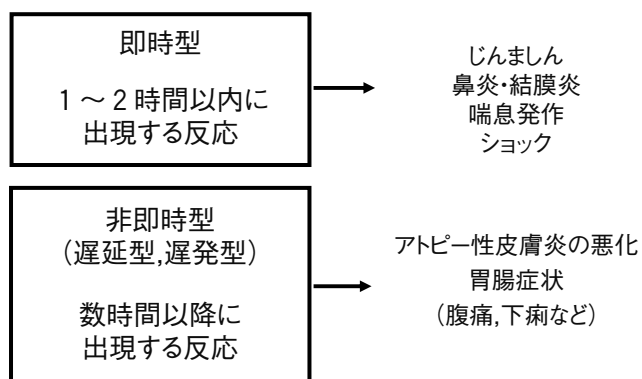


図2 アレルギーの症状：2種類のタイプ

2つに分けられます(図2)。多くのアレルギー疾患は即時型であり、アレルゲンに特異的に結合するIgE抗体が検出されます。このアレルゲン特異的IgE抗体は、粘膜や皮膚などから生体に入ってきたアレルゲンに対してBリンパ球から分化した形質細胞から産生されます。IgE抗体は、粘膜や皮膚に存在するマスト細胞の表面に結合します。アレルゲンが再度生体に入ってくると、マスト細胞上のIgE抗体がアレルゲンに結合してマスト細胞内にシグナルが送られます。このシグナルによってマスト細胞が活性化されてさまざまな免疫活性物質（かゆみを誘導するヒスタミンなどが例）を産生して即時型のアレルギー反応が起きます(図3)。

II. アレルゲンに対する考え方

アレルゲン特異的IgEが陽性であること(感作されている、と言います)＝アレルギー疾患の原因である、ではありません。アレルゲンに対するIgE抗体の存在は発症の必要条件ですが、十分条件ではあ

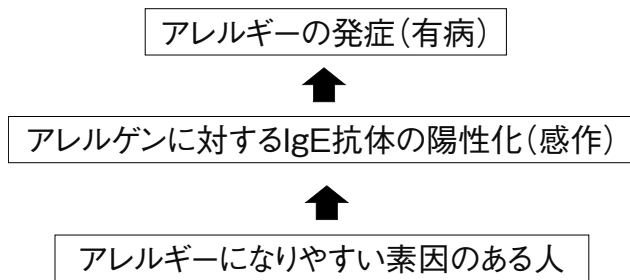


図4 感作と疾患の違い

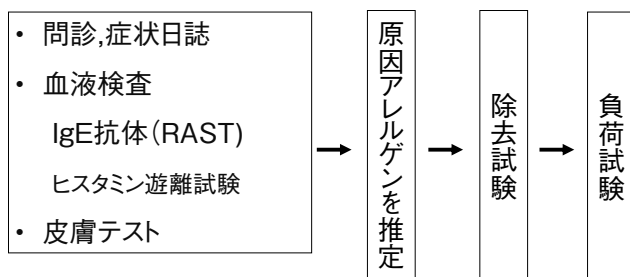


図5 アレルギーの診断の流れ

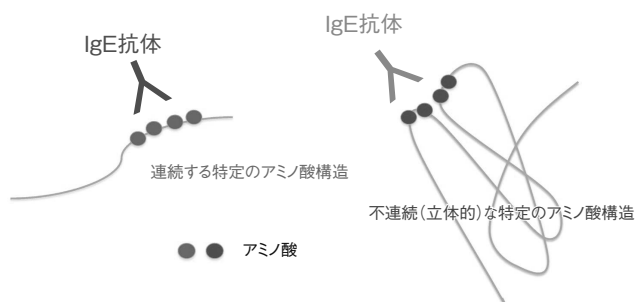


図6 エピトープの構造

りません(図4)。例えば、日本人のスギに対する特異的IgE抗体の陽性率は60%くらい(つまり日本人の2/3がスギにIgE抗体を持っている)と言われていますが、実際にスギ花粉症の症状がある人はその半分くらいです(それでも日本人の20~30%)。すなわち、アレルゲンに対する感作があっても実際にアレルギーを発症している人はずっと少ないということです。基本的には、アレルギー疾患の原因アレルゲンを同定するには、そのアレルゲンに曝露されるとアレルギー症状が誘発されることを証明しなければなりません(図5)。そのような誘発・負荷試験を日常で行うことが多いのは、薬物アレルギーや食物アレルギーくらいで、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎では日常診療ではほとんど行われていないと思います。しかし、アレルギー疾患の治療の基本は「アレルゲン曝露を避けること」なので、あるア

レルギー疾患の原因アレルゲンを決めることは、本来は非常に重要なことです。ただ、日常の臨床では負荷試験を頻回に行うことは負担が大きかったり、判定が必ずしも容易ではありません。詳細な問診やアレルゲン特異的なIgE抗体を参考にしてアレルゲンと考えることがほとんどでしょう。特に、アレルゲン特異的IgE抗体陽性というだけで食物アレルギーの診断をしてしまうと日常生活に大きな影響があり慎重でなければなりません。確定診断にはやはり負荷試験が必要です。

感作があっても症状がない理由はいくつか考えられます。例えば、アレルギー反応はIgE抗体とアレルゲンが結合するところから始まりますので、IgE抗体の量が少なかったり、アレルゲンへの結合力が弱かったりするとアレルギー反応が進みません。また、IgE抗体と結合するアレルゲン上の部位(エピトープと言います)が壊れやすかったりすると、IgEが結合しづらく反応が進みません。例えば、不連続なアミノ酸から構成される立体的なエピトープは物理的・化学的処理によって壊れやすいのです(図6)。食物は調理されて食べられることが多いので、多くの食物アレルゲンの立体的なエピトープは熱や胃酸などによって壊れてしまいます。仮に生の食物に対するIgE抗体があってもアレルギー反応は起こりません。このことは、食物アレルギーの診断では特に重要で、IgE抗体が陽性であるというだけで実際に症状を誘発しないことが多くあることを知っておき、過剰な食物除去を行わないことが大切です。また、IgEが結合しているマスト細胞が活性化されやすいか否かもアレルギー反応の起こりやすさに関連しています。このように生体はいくつもの安全弁を持っていますので、IgE抗体=アレルギーとは考えないことが重要です。アレルゲンに対する感作はアレルギーの準備状態にはあるということだと思います。ただ、アレルギーの予防という点からは、感作の起こる機序を理解して感作を防ぐことは重要なことです。

Ⅲ. 子どものアレルギー疾患の特徴

アレルギー疾患は赤ちゃんからお年寄りまで全ての年齢で起こり得ます。では子どものアレルギーは大人のアレルギーと比べてどのような特徴があるのでしょうか? 私が考えている特徴をいくつか表1に挙げてみました。まず、成長途上にある子どものアレルギーは大

表1 子どものアレルギー疾患の特徴

- ①成長途上にある小児のアレルギー疾患の患者・家族の QOL へのインパクトは成人のそれとは異なる。
- ②小児のアレルギー疾患は成人より自然に治りやすい。アレルギーの治療の点からも重要である。
- ③成人のアレルギー疾患も含め、アレルギー疾患発症の運命は乳幼児期に決定される可能性がある。アレルギーの予防は胎児・乳幼児期が標的期間である。

人のアレルギーとは異なるインパクトを患者・家族に与えます。アレルギー疾患による園や学校における日常生活・運動の制限が典型的です。一方、子どものアレルギーは大人のアレルギーに比べて治りやすいのも特徴です。これは大変重要なことで、医療関係者としてこの事実を伝えることは保護者にとって過剰な不安を取ることに繋がります。また、最近の研究から大人のアレルギー疾患もその芽は小児期さらに胎児期にあることがわかってきました。したがって全年齢にわたるアレルギー疾患の発症・進展の予防のうえで子どもの時期への対応が重要だと思われます。

IV. アレルギーマーチの概念

アトピー性皮膚炎，食物アレルギー，アレルギー性鼻炎，気管支喘息などのアレルギー疾患は，アトピー素因（環境アレルゲンに対するIgE抗体を産生しやすい体質）を有する個体に発症することが多いことが知られています。さらにこれらの疾患が同一個体において時期を異にして連続的に現れてくる現象がみられ，故 馬場 実先生は1980年代にこの現象があたかも行進のようであると考えて「アレルギーマーチ」と名付けました（図7）。アレルギーマーチの概念は，その後多くのアレルギーを専門とする小児科医が用いるようになり，最近ではさらに皮膚科，内科，耳鼻科な

どの領域でも広く知られるようになっていきます。馬場先生の報告では、1～2歳でもっとも多いアレルギー疾患はアトピー性皮膚炎であり、アトピー性皮膚炎で発症した患者を追跡するとおよそ1/3が気管支喘息を発症し、その後鼻炎を発症するという経過をとっていました。近年、アレルギー疾患の発症が低年齢化している傾向にあり、提唱された当時のアレルギーマーチとはその実態が微妙に異なっています。しかし標的となる臓器が皮膚から気道に、また感作アレルギーが食物から吸入アレルギーに変わって行くというパターンは基本的に変わりません。Ratnerは1950年代に、アレルギー疾患の標的臓器が皮膚から呼吸器へ移って行く現象をallergic dermal-respiratory syndromeと名付けており、アレルギーマーチは洋の東西を問わず古くから存在すると考えられます。

V. アトピー性皮膚炎・食物アレルギーからの気道アレルギー発症

アトピー性皮膚炎はアレルギーマーチの出発点ですが、アトピー性皮膚炎児のすべてが気道アレルギーを発症する訳ではありません。乳幼児期のアトピー性皮膚炎と気管支喘息の発症の関連についてのメタ解析(多くの研究をまとめて再解析する研究方法)では、4歳までのアトピー性皮膚炎は6歳での気管支喘息発症のリスクでしたが、その発症率は30~35%でした。すなわち、乳幼児アトピー性皮膚炎の約1/3のみが将来の喘息発症に関連すると考えられます。馬場先生の報告と類似しています。ドイツの出生コホートにおいても2歳までに発症したアトピー性皮膚炎(早期発症アトピー性皮膚炎; EoAD)の追跡調査ではEoADが7歳での喘息と関連していましたが、多くの場合、喘鳴発症は皮膚炎発症と同時に先行していました。早期の喘鳴発症と2歳でのアレルギー感作はアトピー性皮膚炎の有無にかかわらず7歳での喘息のリスクであり、これらの因子がない場合にはEoADは喘息のリスクではありませんでした。以上の結果から、著者らはアトピー性皮膚炎から喘息への進行はなく、EoADと喘息の初期症状が共存していると考察しています。

食物アレルギーからの気道アレルギーへの進展についてはまだ多くの調査がありませんが、乳幼児期の食物感作とその後の気道アレルギー発症との関連は最近メタ解析が報告されています。それによると2歳までの食物感作は喘鳴・喘息の発症リスクでした。厚生労

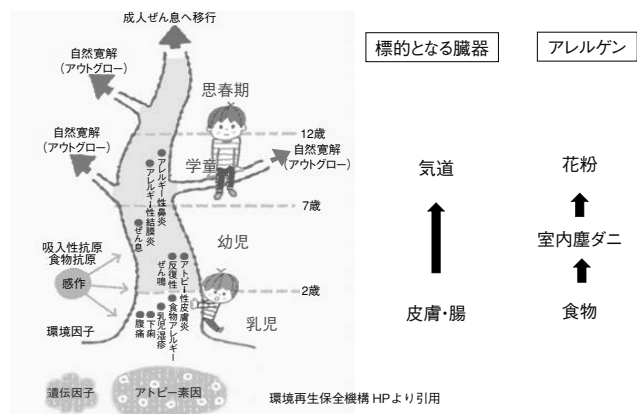


図7 小児のアレルギー疾患の経過：アレルギーマーチ

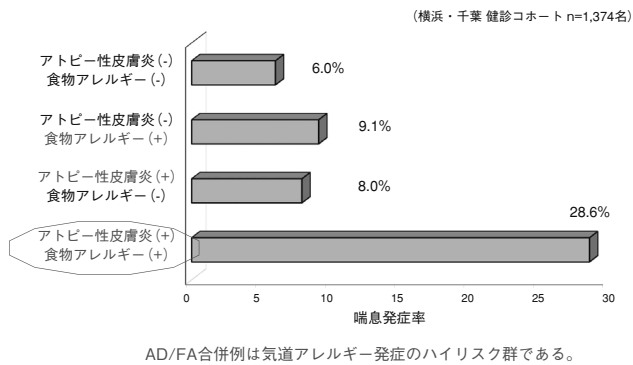


図8 3歳までのAD/FAの有無と喘息発症率（健診コホート）

働科学研究班でのアトピー性皮膚炎の調査研究の一環でわれわれが行った乳幼児健診での追跡調査では、食物アレルギーを合併しないアトピー性皮膚炎は気管支喘息のリスクではなく、食物アレルギーを合併するアトピー性皮膚炎のみが気管支喘息のリスクになっていました（図8）。このように食物を含むアレルゲン感作のないアトピー性皮膚炎は将来の気道アレルギー疾患に進展する可能性は高くないと考えられます。アレルギーマーチの出発点は、主に食物アレルギーを合併あるいは食物感作を伴うアトピー性皮膚炎と言えます。

Ⅵ. アレルギーマーチにおけるアレルゲン感作

われわれは、千葉大学耳鼻科との共同研究で、ダニ未感作の乳幼児アトピー性皮膚炎・食物アレルギー児をフォローし、ダニ特異的IgE抗体の陽性化後にアレルギー性鼻炎や気管支喘息が発症してくることを明らかにしました。このようにアレルギーマーチではまず食物感作が先行し、次いで吸入アレルゲン感作が続いて、鼻炎・喘息という気道アレルギーが発症するパターンもあると思われます。われわれが千葉市で行っている出生コホート調査では、1歳での感作は卵白33.2%、牛乳13.1%、ダニ6.7%、ネコ3.0%、スギ0%、2歳での感作が、卵白30.7%、牛乳18.3%、ダニ25.3%、ネコ3.5%、スギ3.5%と、ダニ感作は1歳以降に、またスギ感作はおそらく2歳以降に上昇すると考えられます。この2歳でのダニ感作については、多変量解析で1歳までのアトピー性皮膚炎が有意に関連していたことから、ダニ感作においては経皮膚感作が関与する可能性が高いと考えられます。また、1歳での卵白感作には生後6か月までのアトピー性皮膚炎発症が関与することも明らかになりました。これらの結果から、乳児期早期のアトピー性皮膚炎に基づく皮

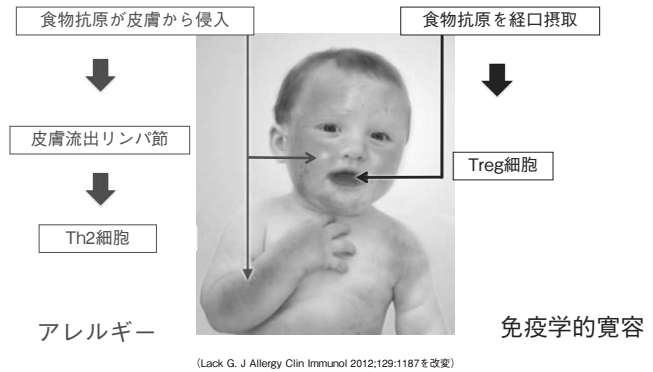
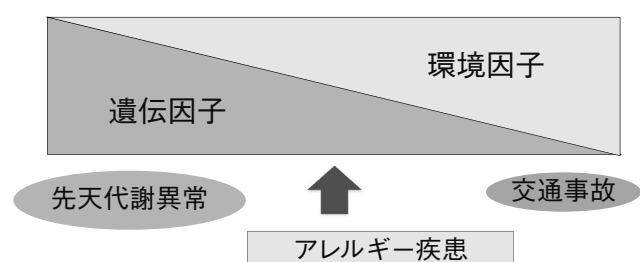


図9 食物アレルギー発症における経皮膚感作の関与

膚バリア機能障害が食物やその後のダニ感作を促進している可能性が高いと考えられます。実際、近年食物アレルギーが経皮膚感作により発症するのではないかと考えが支持されています（図9）。アトピー性皮膚炎という、炎症反応が惹起されている皮膚からのアレルゲン曝露はTh2反応の誘導につながり、炎症反応のない臓器からの曝露はTreg（制御性）T細胞によってアレルギーを抑える反応を誘導し寛容につながると考えられています。ただし、われわれの出生コホートでの卵白感作、ダニ感作の半数にはアトピー性皮膚炎の既往がありませんでした。このような場合には消化管や気道粘膜のバリア機能異常が関連しているのかもしれませんが、アレルギー疾患は皮膚や粘膜に共通の、あるいは固有のバリア機能異常を元に発症する環境物質に対する変容した免疫異常とも考えられます。この点が将来の研究の大きなテーマと思われます。

Ⅶ. 近年のアレルギーの増加の理由

よく知られているように先進国ではアレルギー疾患が著明に増加してきています。どのような疾患も遺伝的因子と環境因子の組み合わせで起こりますが、アレルギー疾患は遺伝因子のみではなく多くの環境因子が



最近のアレルギー疾患増加は遺伝因子だけでは説明できず、環境因子が関与。

図10 疾患発症における遺伝因子・環境因子の寄与

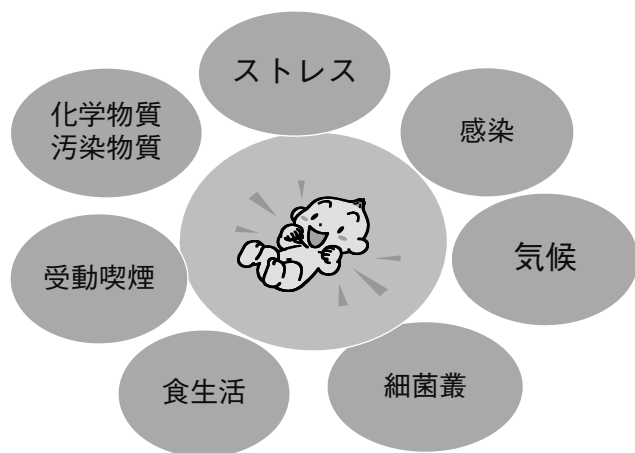


図11 アレルギーに関連する環境因子

関与する「多因子疾患」です（図10）。アレルギーになりやすい遺伝子を持っている人が急に増えることは考えづらいので、最近のアレルギー疾患の急増は近代化に伴う環境因子の変化が原因と考えられています（図11）。環境因子としては多くのものが考えられますが、複数の環境因子が関連していると思われます。最近の研究では、Th2とTregのバランスは乳幼児期に決定されることも報告されており、特に注目されているのが、食生活や細菌叢の変化です。新生児期から小児を追跡調査した研究では、アレルギー発症児では腸内細菌叢の変化がみられ（図12）、実際に妊娠中・新生児期の乳酸菌投与は児のアトピー性皮膚炎発症を抑制することが報告されています（図13）。今後、妊娠中からの衣食住という生活習慣の点からアレルギー疾患の発症・進展・増悪予防の方法が確立されることを期待しています。表2に子どものアレルギー疾患についての現時点でのまとめを記載しました。乳幼児期の皮膚バリア機能の維持、炎症抑制が食物感作・食物アレルギーの予防に大変重要であり、それがアレルギーマーチの予防につながる可能性があります。また、ア

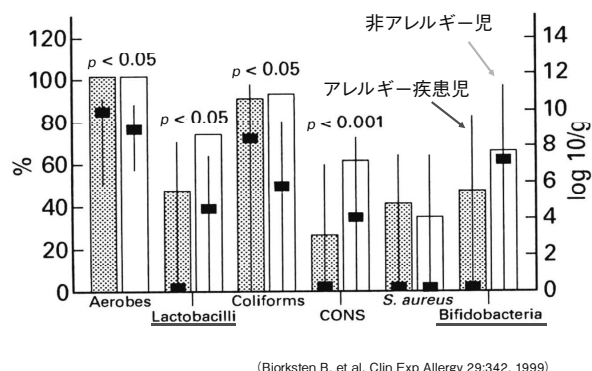
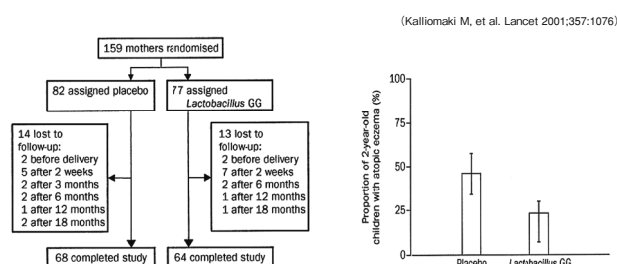


図12 アレルギー疾患児の腸内細菌叢



妊娠母体・出産後乳児の乳酸菌摂取はアトピー性皮膚炎発症を予防

図13 乳酸菌 (*Lactobacillus rhamnosus* GG) 投与によるアトピー性皮膚炎の予防

表2 子どものアレルギー疾患：まとめ

- ・乳幼児期のアトピー性皮膚炎の速やかな治療が食物アレルギーの予防に極めて大切である。
- ・予防は妊娠中の母体から始まる。
- ・エビデンスに基づいた治療や予防の確立が今後の課題である。

レルギーの予防は、出生後のみではなく、むしろ妊娠中の胎児期から始める方がよいとも考えられます。きちんとしたエビデンスに基づいての治療や予防が今後の課題です。