

解 説 基 礎

衛生仮説

齋藤 博久

要 旨 多くの疫学調査により乳幼児期までの感染、非衛生的環境が、その後のアレルギー疾患の発症を低下させるということが判明している。新生児期のナイーブT細胞は生育期の環境において、抗原と接触し、徐々にTh1細胞やTh2細胞に分化していく。この過程において、細菌、ウイルス由来の分子が存在した場合、樹状細胞は強く刺激されTh1細胞へと分化する。しかし、無菌的環境の場合Th2細胞へと分化する。生育期を過ぎるとナイーブT細胞の比率は下がるので、Th1細胞とTh2細胞のバランスが大きく変化することがなくなる。以上が衛生仮説のメカニズムとして想定されている。しかし、最近では、Th1細胞とTh2細胞の両者の過剰な活性化を抑える抑制性T細胞の重要性が注目され、また衛生仮説と矛盾した現象、即ち衛生的な国々でTh1細胞の異常活性化によって起こる自己免疫疾患が増加していることも判明し、衛生仮説を巡る謎が深まっている。

齋藤 博久：衛生仮説，呼吸 25(4)：373-377，2006

キーワード：アレルギー特異的IgE抗体 衛生仮説 Th1/Th2パラダイム Toll様受容体 抑制性T細胞

I. アレルギー疾患・体質の増加は世代間で差がある

最近20～30年間のアレルギー疾患増加の最大の原因は環境の変化と考えられる。スギ花粉症増加の要因は戦後の植林政策の結果としてのスギ花粉飛散量の増加のためであり、冷暖房設備の完備や密閉式住宅の増加によりヒョウヒダニが年々増加し、喘息などのアレルギー疾患増加の原因の1つになっていることは周知の通りである。しかし、アレルギー疾患罹患率は個々のアレルギーの増加によるということだけでは説明がつかない。

筆者らは、都内の2つの会社に勤務する成人ボランティア346名(男性218名、女性128名、平均年齢37.8

歳)を対象として、ダニとスギ抗原によるプリックテストを行った。そして、その対象を10歳ごとの年齢別に5群に分類して解析した。その結果、ダニ、スギの両者、または、いずれかの抗原に対するプリックテスト陽性を示した率は、20～29歳では78%であったのに対し、50歳以上では40%以下であった(図1)¹⁾。この集団をとりまく現時点の環境として、ダニとスギの抗原量に大きな違いがあるとは考えにくく、アレルギーの増加ということでは、年代別のアレルギー特異的IgE抗体保有率の違いを説明することはできない。これと同じような研究は既に米国で行われている。Broadfieldら²⁾は1991年と2000年に年代別アレルギー特異的IgE抗体保有率の調査を行った結果、若い年齢層でアレルギー特異的IgE抗体保有率が高いというデータを得ている。さらに、中年以降のアレルギー感作率は10年後の調査でも低下せず、むしろ全年齢においてアレルギー特異的IgE抗体の保有率は増加していることが分った。このことから、加齢による抗体陽性率の低下

Hygiene hypothesis

国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部

Hirohisa Saito

Department of Allergy and Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

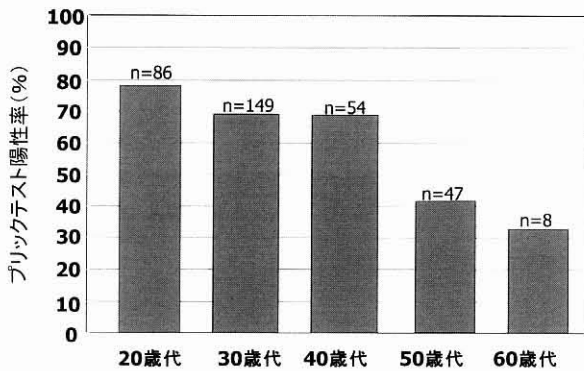


図1 年代別アレルギー体質保有率

若い年齢層ほどプリックテスト陽性者が多く、特に40歳代と50歳代の間で有意差が認められた。約50年前に急激な環境変化が起こり、乳幼児期に決定される免疫体質、アレルギー体質に影響を及ぼしている可能性が示唆される。

はなく、一度アレルゲンで感作された状態は永續することが示された。若い世代ほどアレルゲン特異的 IgE 抗体保有率が高いという現象は、生育期に衛生的な環境で育った人はアレルギー疾患になりやすいという衛生仮説 (hygiene hypothesis) の一環として説明され得る。わが国で1950～1960年代以降に出生した人において、アレルゲン感作率が高いのは、その頃からわが国でみられた乳幼児期死亡率の急激な低下、つまり衛生環境の急激な改善と関連した事象であると解釈される。

II. Th 1/Th 2 パラダイムに基づく衛生仮説

衛生仮説という用語は1989年、Strachanの論文³⁾に始めて登場した。彼は1953年3月に生まれた英国人17,414名を調査し、アレルギー疾患の発症と関連する環境要因を調査した。その結果、花粉症や湿疹の保有や既往の割合は同胞の数に反比例しており、またその効果は年少の同胞の数よりも年長の同胞の数に大きく依存していることを見出した。そして、このことは生育時における感染曝露頻度の違いであると考え衛生仮説として提唱した。その後、同じ町に住んでいても、西ドイツ出身者は東ドイツ出身者に比べアレルギー疾患保有率が高い⁴⁾ことなど、同じ民族が、現時点で同じ環境に暮らしているにもかかわらず、アレルゲン特異的 IgE 抗体保有率に違いがみられたという例が報告された。なお、衛生仮説では感染によるアレルギー疾患発症の抑制は乳幼児期までの感染に限って効果があることも強調されている。つまり、衛生仮説は「乳幼児期までの感染、非衛生的環境が、その後のアレルギー疾患の発症を低下させる」ということがポイントである。

花粉症など全般的なアレルギー疾患発症に関して、多くの衛生仮説を支持する報告が提出された。しかし、喘息に関しては、米国都市部の非衛生的な区域に住むアフリカ系住民の貧困層では発症率が高いという報告があるなど、必ずしも衛生仮説と一致しない。しかし、これは喘息という診断に問題がある可能性がある。最も信頼し得る疫学研究の結果⁵⁾によれば、生後6カ月までに保育園に預けられた子どもは3歳までに、気道ウイルス感染により喘鳴を繰り返す、喘息と診断されることが多いが、6歳以降も持続するアレルギー性喘息の罹患率は低くなっていた。このことから、3歳までに一過性に喘鳴を繰り返す子どもたちと、6歳以降も持続して喘鳴を繰り返すアレルギー性喘息の子どもたちとは別な集団であることが示され、6歳以降のアレルギー性喘息の発症は衛生仮説に一致しているとされている。つまり、「乳幼児期の感染は乳幼児期の感染に伴う喘鳴の頻度を上げるが、Th 1細胞の増加を介して学童期以降では喘息を抑制する方向に作用する」と結論できる。

家畜を飼育している農家で生まれた、もしくは幼小児期を過ごした子どもはその後のアレルギー疾患の発症もアトピー体質の獲得も非常に少ないことも報告されている。このことは感染症の多寡だけでなく、他の因子もアトピー体質の獲得に大きく関与していることを示唆している。喘鳴を来した乳幼児を対象として、家庭内のほこりの中に含まれる細菌由来のエンドトキシン量(非常に安定な物質なので測定しやすい)と子どものIgE抗体やTh 1細胞について検討を行った結果、細菌由来のエンドトキシンの多い家(不潔な家)で生まれ育った子どもはアレルギーになりやすく、アレルゲン特異的 IgE 抗体が低く、Th 1細胞が多いことが示された⁶⁾。これらの事実から顕性感染症だけでなく、「乳幼児期の環境内に含まれる細菌由来のエンドトキシンに対する慢性的な曝露が何らかの免疫応答を介して強力にアレルギー疾患の発症を抑制する」ことが示唆された。ちょうどその頃、Th 1細胞が発達するためには感染、あるいは細菌由来のエンドトキシンなどにより Toll 様受容体 (TLR)⁷⁾ を刺激することも判明した。

つまり、新生児期の T 細胞はナイーブ T 細胞ばかりであるが、生育期の環境において、抗原、アレルゲンと接触し、徐々に Th 1細胞や Th 2細胞に分化していく。この過程において、細菌、ウイルス由来の分子が存在した場合、樹状細胞は TLR を介して強く刺激されインターロイキン 12 を分泌、ナイーブ T 細胞は Th 1細胞へと分化する。しかし、無菌的環境で TLR が強く刺激されない場合、ナイーブ T 細胞は Th 2細胞へと分化する。生育期を過ぎるとナイーブ T 細胞の比率は下がるので、Th 1細胞と Th 2細胞のバランスが大きく変化することがなくなる

