

## 話 題

## ツベルクリン反応とアトピー疾患

多摩永山病院小児科 飛田正俊, 向後俊昭

近年, 本邦を含め先進諸国ではアトピー疾患の増加が問題となっている。本邦における小児喘息の有症率を例にとると, 園児・学童を対象とした調査結果から, 30 年前には 1%, 現在は 6% 程度とみるのが妥当とされる。その原因として, 生活・住居環境の変化と摂取食品の多様化に伴うアレルゲンの量的・質的な増加が指摘されているのは周知のところである。また, 先進諸国においては, 環境衛生, 医療環境の改善と予防医学の進歩により感染性疾患が著しく減少してきている。この感染症の減少, ことに乳幼児早期のウイルス感染の減少がアトピー疾患の増加に関与していることを示唆する疫学的研究もある<sup>1,2</sup>。これに関連して, Shirakawa ら<sup>3</sup>は, ツベルクリン反応(以下ツ反)とアトピー疾患についての疫学的調査結果を発表し, 国内外で議論をよんでいる。

本稿ではこの報告を中心に, 感染症とアトピー疾患発症の問題を話題として取り上げた。

アトピー疾患の病態は, がん, 感染症, 自己免疫疾患と同様に, 免疫学的に 2 種類のヘルパー T 細胞のアンバランスという概念でとらえられるようになってきている。Mosmann ら<sup>4</sup>は, マウスのヘルパー T 細胞クローンは, 抗原刺激により産生するサイトカインの種類により Th1 と Th2 の 2 つのサブセットに大別されることを報告した。Th1 細胞は主として IL-2, INF $\gamma$  を産生し細胞性免疫に, Th2 細胞は IL-4, IL-5 を産生し液性免疫に重要な役割を果たすことが明らかにされている。IL-4 は IgE へのクラススイッチに不可欠で B 細胞の IgE 産生を増強し, IL-5 は好酸球を分化・増殖・活性化させる。ヒトでもダニアレルギー患者のダニ特異的ヘルパー T 細胞は IL-4, IL-5 をよく産生するが, INF $\gamma$  の産生は少ないことが示され<sup>5</sup>, その後もアレルギー患者の抗原特異的ヘルパー T 細胞のサイトカイン産生が Th2 に傾いているとする多くの報告がなされている。また, 一方では, Th1 免疫を賦活することにより, ナイブ T 細胞からの Th2 細胞への機能的分化を含めたアレルギー反応が抑制されることも明らかにされている。ウイルス, 細胞内寄生細菌, 真菌, ある種の原虫は Th1 応答惹起因子であり, 結核菌も強い Th1 免疫を引き起こす。感染症がアトピー疾患の発症に抑制的に作用するとの理論的背景はここにある。

Shirakawa らは和歌山県下 18 の中学校で, ツ反の既往歴が明らかな 12~13 歳の生徒 867 名に対して, アトピー症状, 社会・環境因子を調査し, 血清 IgE 値およびサイトカインを測定した。その結果, 36% の小児がいずれかの時期にアトピー症状を有しており, 6 歳と 12 歳時のツ反陽性は, アトピー症状および血清 IgE, Th2 サイトカイン量と強い逆相関を示した。また, ツ反陽性者の現在のアトピー有症率は陰性者の 1/3, 喘息症状は 1/2 から 1/3 であった。

さらに, 7~12 歳の間のアトピー症状寛解率は陽性者では陰性者の 6~9 倍であった。

これまでにアトピー患者においてはしばしばツ反を含めた遅延型免疫反応が低下していることが観察されており, これは遺伝的に規定されるとの考えもある。しかし, 彼らは, 6~12 歳の間にツ反陽性から陰性へ, またはその逆の変化が多くの小児で観察されたことや, ツベルクリン反応陽性頻度は, 1965, 1975, 1985 年および今回それぞれ 95%, 85%, 60%, 58% と短期間に減少傾向を示し, これが 10 万人当たりの結核症例の 1974 年 154.4 人, 1994 年 52.1 人への減少に伴ってみられることなどから, 遺伝的支配より結核菌への暴露機会の減少による後天的要因が大と考えた。結核菌感染の減少により, Th1 免疫刺激が減少した結果, 相対的に Th2 応答が起こりやすい状態にある。これが近年のアトピー疾患増加の 1 因であると結論している。

その後, BCG ワクチン接種の有無とツ反およびアトピー疾患の有無を検討した報告があるが, これらでは明らかな関連は認められていない<sup>6,7</sup>。われわれもアトピー疾患患者の BCG 接種時期と疾患の発症時期, 症状の程度について検討しているが, 現在のところ同様な結果である。ワクチンのみでは Th2 への偏向を抑制する程の Th1 応答はないのであろうか。

ウイルス感染症がアトピー疾患の発症に抑制的に働くことを支持する調査報告としては, 呼吸器感染症の頻度が非常に低いある離島では喘息の有病率が著しく高い<sup>1</sup>, 小児期早期に麻疹に罹患した小児では罹患してないものに比し, アトピー感作率が約 1/2 であった<sup>2</sup>, などの報告がある。しかし, 一方では幼少時の RSV, 百日咳などの呼吸器感染はその後の喘息の発症を増加させることを示唆する報告もあり, 単純ではない。

Th1/Th2 バランスにおよぼす 1 因子としての感染症に関して, 疫学的研究の最近の知見を話題として紹介した。Th1, Th2 の機能的分化機構とそれに影響をおよぼす遺伝的あるいは後天的因子が明らかにされることは, アレルギー疾患の発症予防, 治療につながるものと期待される。

## 文 献

1. Martinez FD: Role of viral infection in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189-1191.
2. Shaheen SO, et al: Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
3. Shirakawa T, et al: The Inverse Association Between Tuberculin Responses and Atopic Disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
4. Mosmann TR, et al: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
5. Wierenga EA, et al: Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in atopic patient. *J Immunol* 1990; 144: 4651-4656.
6. Johan SA, et al: Early BCG and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-403.

7. Strannegard I-L, et al: Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. Allergy 1998; 53: 249-254.

( 受付: 1999 年 1 月 25 日 )  
( 受理: 1999 年 1 月 26 日 )

### トピックス・用語解説

#### 付着部症 ( enthesopathy )

腱, 靭帯, 関節包などが骨に接合している部分を enthesis( 付着部 )と呼ぶが, 付着部に起きる病変を総称して enthesopathy ( 付着部症 )という。付着部は生物活性が高い場所で, 外傷, 変性, 炎症, 代謝性疾患などの病変の好発部位であり, 痛みを伴う運動器疾患の中には enthesopathy の疾患概念にあてはまるものが多い。付着部の解剖学的特徴としては, 膠原線維が線維性軟骨層と石灰化軟骨層を経て骨に移行する四層構造を呈しており, 機械的ストレスの集中, 細胞の metamorphosis 能力の高さ, 豊富な血管網と交感神経分布などが, この部位に高い生物活性を与えていると考えられている。

enthesopathy に含まれる代表的疾患として, 強直性脊椎炎, 後縦靭帯骨化症, 黄色靭帯骨化症, 強直性脊椎骨増殖症 ( Forestier 病 ), 慢性関節リウマチにみられる椎体炎などがあげられる。他に古典的疾患であるテニス肘 ( 上腕骨外上果炎 ), Osgood-Schlatter 病, Sinding-Larsen-Johanson 病, アキレス腱炎, 踵骨棘などもそれぞれの部の付着部症といえる。

( 整形外科学 伊藤 博元 )