

1 アレルギー疾患診療の基本： トータルアプローチの重要性

POINT

- ☑ アレルギー疾患は、体質的基盤を背景に若年期から発症しやすく、治癒し難く、しばしば生涯にわたって患者を苦しめる。
- ☑ 同一の患者において、複数のアレルギー疾患が発症する。また当初単一アレルギーのみに感作されていたものが、経過中に感作アレルギーが拡大していくことがみられる。
- ☑ したがって患者の生涯の質的保持を考察した管理の必要性があり、またひとつの臓器・疾患のみをみるのではなく、全身的・包括的に管理する視点が重要である。
- ☑ 管理・治療の基本は病因アレルギーの同定と回避であり、対症薬物療法とともに適応例ではアレルギー免疫療法を導入する。
- ☑ 重症例では局所ステロイド療法などの効果が及ばず、各種の生物学的製剤の適切な使い分けが重要となる。

1 アレルギー診療に必要な視点

アレルギー疾患の発症には、いわゆるアトピー（アレルギー）体質とよばれる素因が寄与し、環境アレルギーなどに対するIgE抗体が産生されることが重要である。すなわち体質的要素が基礎的背景因子となるケースが多い。そのために多くの慢性疾患とは異なり、発症が小児期あるいは若年期から認められる。またいったん軽快・寛解したようにみえても再発しやすく、結局しばしば生涯にわたって患者を苦しめることがみられる。アレルギー患者では、単一のアレルギーによって複数のアレルギー疾患の発症が生じうることも重要である。例えば我が国における代表的な生活環境アレルギーである室塵ダニの場合、喘息・鼻炎・結膜炎などを起こしつつ、アトピー性皮膚炎の病態に寄与し、さらにお好み焼き粉やパンケーキ粉などに混入すれば食物アレルギー症状もきたしうる **図1**。

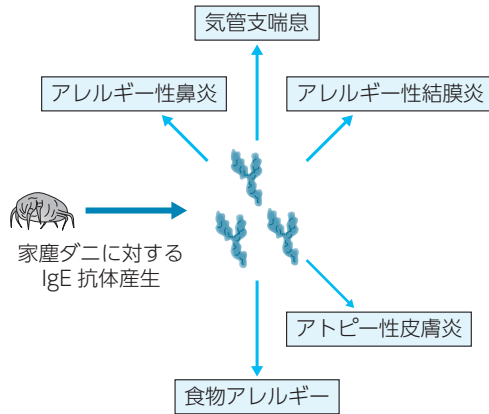


図1 ダニ・アレルゲンによって生じる多彩なアレルギー病態

また当初ひとつのアレルゲンのみ、例えば家塵ダニのみに感作されていた患者が、数年間の経過ののちには各種の花粉類、有毛ペット、真菌類、食物類、などへと感作が拡大していくことがしばしばみられる。例えば、ダニが主たるアレルゲンとみられる喘息患者は、数年の後には高頻度にスギ花粉症を合併するなど、アレルギー疾患相互の合併が通常のようにみられる。アレルゲン感作がアルテルナリアやアスペルギルスなどの真菌類に進展すると、喘息の場合はしばしば重症難治化を招来する。

このようなことから、アレルギー疾患を診療する上でのきわめて重要な基本的ポイントとして、まず長期的予後、すなわち患者の生涯にわたる健康の質的保持を考察した管理の必要性があり、またひとつの疾患のみをみるのではなく、全身的・包括的に管理する視点が重要なのである。

2 アレルギー疾患のメカニズム 図2

アレルギー疾患の基本的なメカニズムについて、ここでは気管支喘息を例に図示しつつ、他疾患の症状ともあわせて解説する。その基本的な病態は、2型免疫系の過剰な反応性に伴って生じる、環境アレルゲンなどに対するIgE抗体の産生である。すなわち、Th2細胞などから産生されるタイプ2サイトカインIL-4ならびにIL-13は、形質細胞に作用してIgE産生を誘導する。IgE抗体存在下で感作アレルゲンに曝露すると、15～30分後にIgE抗体を介してマスト細胞の活性化が発現す

1. アレルギー疾患診療の基本: トータルアプローチの重要性

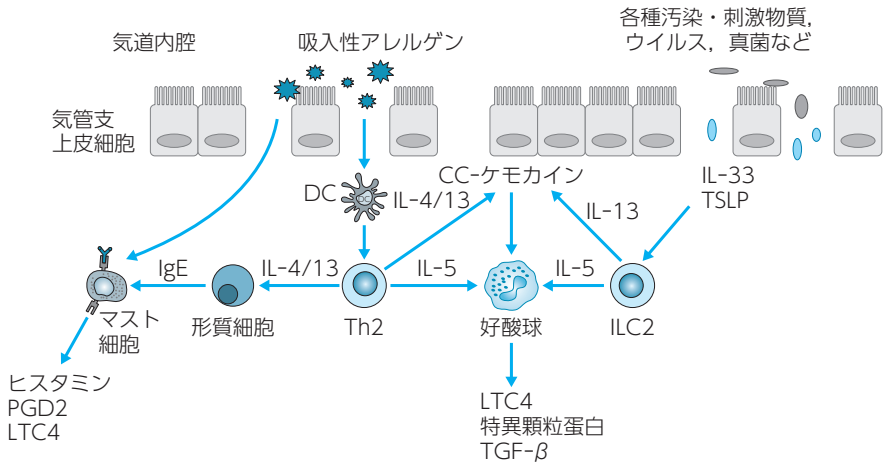


図2 アレルギー疾患の基本メカニズム: 喘息の場合

(永田 真, 編. トータルアプローチ アレルギー診療. 重要基礎知識 40. 東京: 医歯薬出版; 2019⁶⁾)

る. かかる活性化マスト細胞が放出する各種の化学伝達物質のうち, ヒスタミンは鼻水や蕁麻疹などにおける痒痒, システニル・ロイコトリエン (CysLT) やプロスタグランディン (PG) D2 は気道平滑筋の収縮や鼻閉塞などを生じる. かかる即時型反応の数時間後以降には, 活性化した好酸球の集積を中心とした炎症病態が生じ, いわゆる遅発型反応が生じる. この遅発型反応は喘息の場合には遷延性の気道収縮反応や気道過敏性の亢進をもたらす. 遅発型反応が生じる基礎的要因として, 活性化したTh2細胞からIL-4, IL-5, IL-13などのタイプ2サイトカイン群が産生されることが重要である. IL-4とIL-13は血管内皮細胞に好酸球を強力に接着させる接着分子vascular cell adhesion molecule (VCAM)-Iを発現させるとともに, 特に気道上皮細胞などから好酸球遊走因子であるCC-ケモカイン群の産生を誘導する. CC-ケモカインにはeotaxinやRANTESなどが含まれる. これらの作用によって好酸球の組織集積がもたらされる. 一方, IL-5は本来, 好酸球成長因子であって好酸球の造血において中心的な役割を果たしつつ, 組織では好酸球の活性化をもたらす, 生存を延長させたり, そのエフェクター機能を誘導する. 活性化した好酸球からは前述のCysLTなどが産生される. またmajor basic proteinなどの好酸球特異顆粒蛋白群が放出され, これらは喘息では気道上皮の剥離を起し気道過敏性を増強する. さらに好酸球は大量のTGF-βを放出し, 長期的には基底膜下層の肥厚や平滑筋層増大などのいわゆる気道リモデリングの変化などを

招来する。

気管支喘息をふくむアレルギー疾患は感作アレルゲンへの曝露がなくとも症状の誘発が生じる。その重要なメカニズムのひとつが近年解明された2型自然免疫系の反応システムであり、その主たる担い手はグループ2自然リンパ球（type 2 innate lymphoid cells: ILC2）であると認識されている。例えば喘息の場合、各種の刺激物質や病原微生物などへの曝露に伴って気道上皮細胞の傷害が生じると、上皮細胞の貯蔵性分子であるIL-33, IL-25 また TSLP などのサイトカインが放出される。このIL-33, IL-25 また TSLP によって ILC2 は活性化するのである。活性化した ILC2 はきわめて大量のIL-5, IL-13 を産生し、しかもこの細胞はIL-33 と TSLP の共曝露によってステロイド抵抗性を獲得することが証明されている。重症喘息患者の気道ではIL-33 および TSLP の濃度が上昇していることが観察されている。また重症喘息患者では高用量の吸入ステロイドなどの治療を行っていても、末梢血あるいは喀痰中には、IL-5 産生性の ILC2 が増加していることも指摘されていて、これが疾患の難治化を招来している可能性が高いものと推定される。

3 主要な病因アレルゲンとその同定

病因アレルゲンの同定とその回避指導はアレルギー診療の基本中の基本である¹⁾。近年は強力な対症薬物療法の出現によってアレルゲンの同定・回避指導がおろそかになっているケースが散見されるが、それはアレルギー診療においてあるべきかたちではない。例えば喘息・鼻炎などの気道アレルギーではダニ繁殖の母地となるカーペットや布製寝具の有無や、清掃時などの症状の変化、ペットの飼育状況、真菌類曝露環境の有無などについて十分に情報を聴取する。食物アレルギーの場合には症状と特定の食物との関連性、食後の運動との関連性、また花粉症の有無などについて情報を収集する。アレルギー疾患は職場などで増悪するケースがあり、職業環境などの情報にも注意を要する。

これらの問診情報とともに、病因アレルゲンの同定検査を行う。検査法として国際的には、プリックテストなどの皮膚反応が主流である。即時に判定でき、検出感度も高く、しかも安価である。しかし我が国では施行している施設は多くなく、むしろ末梢血中のアレルゲン特異的IgE抗体の測定のほうが一般的である。IgE抗体陽性となったアレルゲンが真の病因であるかを判定するため、専門施設を中心に、症状誘発（負荷）試験が行われることがある。例えば食物アレルゲンではIgE

抗体が同定できていても実際には摂食可能なケースがあり、その経口負荷試験は重要な検査法のひとつである。

気管支喘息、咳喘息やアレルギー性鼻炎などの気道アレルギーを誘発する代表的な吸入性アレルゲンは、我が国の場合、家塵ダニとスギ花粉である。前者は通年性であり、後者は春季中心の季節性アレルゲンである。ダニは高温多湿で繁殖しやすいため我が国の一般的な居住環境ではきわめて一般的なアレルゲンとなる。我が国では依然として旧来からのハウスダストアレルギーといわれていることがあるが、国際的にはかかる呼称は全く用いられておらず、問題となるのは通常、家塵中のダニ・アレルゲンである。スギ花粉は特に本州や四国では重要である。鼻・結膜炎のみならず喘息増悪も生じる。この両者は我が国では最大の環境アレルゲンであって完全な回避が困難でもあり、原因療法であるアレルゲン免疫療法製剤（注射製剤、舌下製剤）が使用可能となっている。スギに続いて春後半から初夏に飛散する花粉アレルゲンにはヒノキならびに北海道や東北地方においてはシラカンバを含むカバノキ類がある。とくにヒノキ類は、スギ花粉症患者では高頻度に感作がみられ、症状の持続性の観点からも大きな問題である。初夏以降、秋にかけてはオオアワガエリ（ティモシー）やカモガヤに代表されるイネ科花粉の関与がみられる。そして晩夏から秋にはブタクサ、ヨモギなどのキク科花粉、またクワ科のカナムグラなどが症状を誘発する。生活環境中の吸入性真菌アレルゲンとして畳やカーペットなどに生息するトリコフィトン（白癬菌）、また土壌中の代表的真菌であるアルテルナリアとアスペルギルスが非常に重要である。これらはしばしば喘息や咳喘息などの重症・難治化をきたしうるからである。トリコフィトン感作例では患者や家族の水虫治療の必要性を確認する。建築関係者や畳職人のほか、ヒトの足にふれる医療従事者などでも感作例がみられ、マスク着用や職場転換が奏効することがある。アルテルナリアとアスペルギルスは土いじりや雑草取りなどの回避指導も必要となる。アスペルギルスは難病であるアレルギー性気管支肺真菌症の最も重要な病因アレルゲンであり、感作例では職業生活環境の正確な把握とともに、症状増悪時の胸部X線所見や異常な好酸球増多の有無に注意を要する。有毛性ペット類は室内飼育家庭を中心に重要視される。そのほかゴキブリなども感作された場合には生活環境中に広範囲に存在し病態に影響を及ぼしていることがある。同じ昆虫でもハチの場合、その刺傷は重篤なアナフィラキシーを生じうる。

食物アレルギーの病因アレルゲンとしては古典的な卵白、牛乳、大豆などに加え、近年では各種の果物類、魚介類、ソバ、ナッツ類などの重要性が高まっている