

特 集

「環境と医療」

(臨床環境 8 : 13~17, 1999)

環境とアレルギー性疾患

— アトピー性皮膚炎の病態と環境因子 —

飯 塚 一¹⁾

1) 旭川医大皮膚科

I. はじめに

アトピー性皮膚炎は、I型アレルギーの遺伝的素因(アトピー素因)に関連して生ずる特有の湿疹病変に対して Sulzberger らによって提唱された疾患概念である。現在、わが国では日本皮膚科学会による診断基準が用いられている(表1)これによると「アトピー性皮膚炎とは、増悪、寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ」と定義されている。アトピー素因とは、患者本人あるいは家族が、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎のいずれか、あるいは複数の疾患を持ち、IgE抗体を産生しやすい体質とされる。

このようにアトピー関連疾患には、非常に多彩な症状、疾患が含まれており、アトピーの概念自体が、さまざまな考えを取り入れた幅広いものである。アトピー性皮膚炎の本体についての多くの議論と混乱はここから生じている。

アトピー性皮膚炎は多くの問題を抱えている。1つは疫学上の問題で、急速に増加傾向にあること、特に成人型重症例が増えていることがあげられる。これらの重症患者は、休学、欠勤、引きこもりなど、行動が著しく制限され、社会的な問題になっている。またアトピー素因の遺伝形式についても、厳密な意味で、まだ決着がついていない。さらに他のアトピー性疾患は、通常は気管支喘息、アレルギー性鼻炎などI型アレルギーとしての挙動を示すが、アトピー性皮膚炎は湿疹病変であり、

IV型アレルギーの病態を呈するという特徴がある。

II. アトピー性皮膚炎の遺伝

図1に定型的なアトピー性皮膚炎の家系図を示す。個々の患者により、種々のアトピー性疾患が表現されているが、全体として縦に家族性に発症しており、常染色体優性遺伝と解釈される。よくみると、ある家系では世代が飛んでおり、不完全優性遺伝であることもわかる。ここで問題なのは、劣性遺伝であっても、遺伝子頻度が高ければ、発症者がキャリアと交配する確率が高くなり、あたかも優性遺伝であるかのような挙動を示すことがあるということである(図2)。アトピーは常染色体優性遺伝とされることが多いが、劣性遺伝説もあり、遺伝形式については、現在、厳密な意味では決着はついていない。

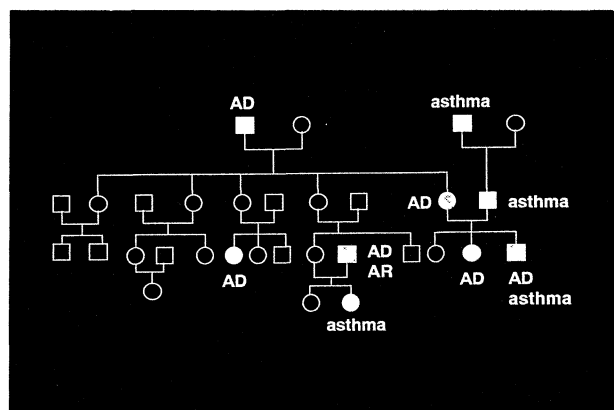


図1 定型的なアトピー性皮膚炎の家系図

AD : アトピー性皮膚炎。AR : アレルギー性鼻炎。
asthma : 気管支喘息

表1 アトピー性皮膚炎の定義・診断規準

<p>アトピー性皮膚炎の定義（概念） 「アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、掻痒ある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。」 アトピー素因：①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちのいずれか、あるいは複数の疾患）、または② IgE 抗体を産生し易い素因。</p>
<p>アトピー性皮膚炎の診断基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 掻痒 2. 特徴的皮疹と分布 <ol style="list-style-type: none"> ① 皮疹は湿疹病変 <ul style="list-style-type: none"> ●急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮 ●慢性病変：浸潤性紅斑、苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮 ② 分布 <ul style="list-style-type: none"> ●左右対側性、好発部位：前額、眼囲、口囲、口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹 ●参考となる年齢による特徴 乳児期：頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に下降。 幼小児期：頸部、四肢屈曲部の病変。 思春期・成人期：上半身（顔、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向。 3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）：乳児では2ヵ月以上、その他では6ヵ月以上を慢性とする。 上記1, 2, および3の項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。そのほかは急性あるいは慢性的の湿疹とし、経過を参考にして診断する。
<p>除外すべき診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ●接触皮膚炎 ●脂漏性皮膚炎 ●単純性痒疹 ●疥癬 ●汗疹 ●魚鱗癬 ●皮脂欠乏性湿疹 ●手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため）
<p>診断の参考項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ●家族歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎） ●合併症（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎） ●毛孔一致性丘疹による鳥肌様皮膚 ●血清 IgE 値の上昇
<p>臨床型（幼小児期以降）</p> <ul style="list-style-type: none"> ●四肢屈側型 ●四肢伸側型 ●小児乾燥型 ●頭・頸・上胸・背型 ●痒疹型 ●全身型 ●これらが混在する症例も多い
<p>重要な合併症</p> <ul style="list-style-type: none"> ●眼症状（白内障、網膜剥離など）：とくに顔面の重症例 ●カボジ-水痘様発疹症 ●伝染性軟属腫 ●伝染性膿痂疹

アトピーの遺伝子座については、染色体11q13が注目されている。ここには高親和性 IgE 受容体 β 鎖遺伝子が存在し、アトピーにおける IgE 高値との関連も想定されている。この結果は気道アトピーにはあてはまるが、残念ながらアトピー性皮膚炎については相関がはっきりしていない。したがって、アトピー性皮膚炎は、他のアトピー性疾患と異なる遺伝子座により支配されている可能性もある。

世代を飛び越えて不完全優性を示すことに関し、近年、インプリンティング現象の理解が進み、paternal imprinting, maternal imprinting、いずれも稀ならず見られる現象であることが分かってきている。アトピー性疾患遺伝子は、しばしば母親由来で発症することが知られ、この場合、paternal imprinting が想定されるが、この点についても決着はついておらず、今後の検討課題である。

重要なことは、優性、劣性を問わず、交配により生ずる遺伝子頻度は各世代毎に不変であるということで、負の淘汰圧が働かなければ、遺伝子頻度は増えもしないし減りもしない。一般に、疾患は負の淘汰圧として働くため、アトピー性皮膚炎のように増加傾向が見られるとしたら、それは遺伝ではなく、環境要因の変化により、表現度が増加したと解釈される。言いかえると環境が悪化したため、それまで発現しなかった、あるいは軽度の発症に留まっていた症例が、顕在化、重症化し

たとみなされる。環境による表現度の増減は、優性遺伝する疾患に、より特徴的に見られる所見であるため、このことは、アトピー性疾患が優性遺伝である根拠の1つにもなる。さらに言えば、アトピー性皮膚炎は増えていると言われるが、それを支持するデータは必ずしも多くない。増えているのは重症型であり、このことは、遺伝子頻度ではなく、表現度の増加という意味で、アトピー性皮膚炎における環境要因の関与を強く示唆するものである。

Ⅲ. 環境因子としてのダニ抗原

アトピー性皮膚炎における環境因子として、ダニ抗原が従来から注目されている。人体と相互作用する多くのダニのうち、問題となるのは非常に小型のヒョウヒダニのグループで、わが国ではヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニが優占種である(図3)。アトピー性皮膚炎患者ではこれらダニ抗原に対する特異 IgE の高値が見られる。ヒョウヒダニは、体長0.3mm程度の大きさで屋内に生息し、それ自身、抗原性を持つが、小さな糞粒を屋内塵の中に残し、これも強い抗原性を有する。糞粒は破碎され微粒子となり、これは通常の電気掃除機のふるいの目を通るため、拡散により空气中にしばしば浮遊して存在する。この浮遊したダニ抗原は極めて親水性で、汗を介して人体に吸着される。この結果、ダニ抗原は、汗をかきやすい顔面や、汗のたまりやすい関節屈曲部に、すなわ

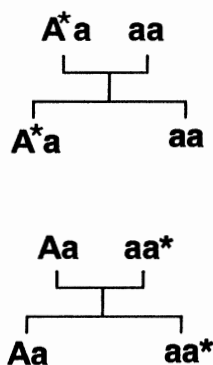


図2 上が優性、下が偽優性を示す家系図

*が発症者。劣性遺伝であっても遺伝子頻度が高ければ、発症者がキャリアと交配する確率が高くなり、あたかも優性遺伝であるかのような挙動を示すことがある。



図3 コナヒョウヒダニ (*dermatophagoides farinae*)
ヒョウヒダニは屋内塵中にほぼ100%存在する。

ちアトピー性皮膚炎の好発部位に貯留しやすくなる。

アトピー性皮膚炎皮膚では角層のバリアー機能が低下しており、抗原の経皮的侵入が容易になっている。表皮には抗原提示能をもつランゲルハンス細胞が存在し、種々の抗原を捕捉するが、この細胞には高親和性の I 型 IgE 受容体が存在する。ランゲルハンス細胞は、マクロファージのような貪食能はなく、受容体介在型のピノサイトーシスによってダニ抗原を取り込むことが想定されるが、それにはランゲルハンス細胞への IgE 抗体を介するダニ抗原の固着が不可欠である可能性がある。

IV. アトピー性皮膚炎におけるアレルギー反応機構

すでに述べたように、アトピー性皮膚炎は、病理組織学的に湿疹反応で、IV型アレルギーの像を呈している。一方、IgE は通常、I型アレルギーと相関する。近年、アトピーでみられる IgE の高値とIV型アレルギーの関連について急速に病態の理解が進みつつある。

IV型アレルギーはT細胞依存性反応であるが、末梢T細胞は、細胞表面抗原をマーカーとするCD分類により、ヘルパーT細胞系のCD4陽性細胞と細胞障害性T細胞系のCD8陽性細胞に大きく分けられる。CD4陽性細胞は産生するサイトカインの種類により、さらにTh1, Th2の2つに分けられ、Th1はIL-2, IFN- γ を産生し、Th2はIL-4, IL-5, IL-6, IL-10などを産生する(図4)。Th1とTh2の分別につき、CD7により、陽性のTh1と陰性のTh2が分けられるとする説があるが、まだ決着はついていない。

CD4陽性細胞は免疫系の司令塔とみなされ、細胞性免疫や液性免疫が働き出すとき、抗原提示細胞から情報を受け取ったCD4陽性細胞がまず活性化される。通常、Th1とTh2は相互に抑制しあってバランスを保っているが(図4)、アトピー性皮膚炎においてはこのバランスが崩れ、Th2が優位になっている。この結果、Th2細胞が産生するIL-4は、B細胞において、IgMからIgE

産生へのクラススイッチをひきおこし、IgE産生を高める。またIL-5は好酸球の分化をひきおこす。ただしIL-5は好酸球を増加させるが、トランスジェニックマウスを用いた解析によりIL-5単独では好酸球を分化させ集めるにすぎず、活性化には他のサイトカイン、特にIL-4の関与が示唆されている。

このようにアトピー性皮膚炎でみられるIgEと好酸球の増加は、Th2を主体とするTh細胞系のバランスの乱れにより説明される。好酸球は遅発型反応Late phase reactionを起こすが、近年、好酸球にも高親和性のI型IgE受容体が存在することが明らかとなった。このことは、IgEがランゲルハンス細胞同様、好酸球に直接シグナルを送っていることを想定させ、好酸球自身が数多くのサイトカインを産生細胞であることから注目されている。前述したようにTh1とTh2は相互抑制系になっており、Th1細胞の出すIFN- γ は、B細胞におけるIL-4依存性のIgMからIgE産生へのクラススイッチも、IL-5依存性の好酸球の分化も強く抑制する。さらにIL-10も好酸球の機能を抑制する。すなわちTh細胞系のバランスの乱れが、アトピー性皮膚炎の病態のかなりの部分を説明してしまう。したがって、理論的にはた

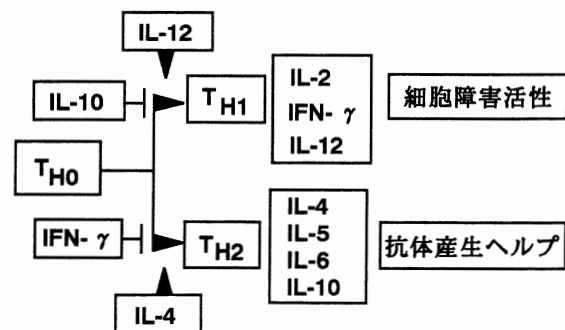


図4 Th1細胞とTh2細胞の相互作用

Th1細胞はIL-2, IFN- γ , IL-12を産生し細胞障害活性を示す。Th2細胞はIL-4, IL-5, IL-6, IL-10を産生しIgE抗体産生や好酸球増加作用を示す。Th1サイトカインである、IFN- γ はTh2細胞への分化を抑制し、Th2サイトカインであるIL-10は逆にTh1細胞への分化を抑制する。その意味では両者は相互拮抗系になっている。アトピー性皮膚炎においてはTh1細胞、Th2細胞のバランスの乱れがあり、Th2細胞へ傾いている。

たとえばアトピー性皮膚炎に対する IFN- γ 療法の有効性が想定され、事実、有効との報告もあるが、必ずしも追試は成功していない。Th 細胞を中心とする免疫系のバランスの変動はアトピー性皮膚炎の病態を説明はするが、その意味では、まだ治療に直結していない。

V. おわりに

アトピー性皮膚炎の成人例重症型の増加は、今日、社会的な問題になりつつある。カポジ水痘様発疹症や白内障、脱毛などの合併症による休学、欠勤のみならず、重症アトピー性皮膚炎においては睡眠障害など生活パターンが大幅に崩れ、日夜が逆転している例もある。家に引きこもってじっとしている症例が、成人アトピー性皮膚炎の1/3程度にみられるという現実は無視できない問題である。アトピー性皮膚炎の、特に顔面の皮疹に対し、免疫抑制剤であるタクロリムス (FK506) の外用が期待されているが、それだけでは対症療法におけるある程度の進歩にすぎず、アトピー性皮膚炎の解決にはなっていない。急速に増加傾向がみられるアトピー性皮膚炎において、発症や表現度の増加に関与すると想定される環境要因の解析

こそが望まれる。

文献

- 1) Iizuka H: Environmental factors and atopic dermatitis. *Asian Med J* 38: 578-585, 1995
- 2) Iizuka H: Pathophysiology of atopic dermatitis: stratum corneum as a permeability barrier. *Jap J Clin Ecol* 3: 40-46, 1994
- 3) Rothe MJ, Grant-Kels JM: Atopic dermatitis: an update. *J Am Acad Dermatol* 35: 1-13, 1996
- 4) Sandford AJ, Shirakawa T et al: Localization of atopy and β subunit of high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) on chromosome 11q. *Lancet* 341 332-334, 1993
- 5) Uehara M, Kimura C: Descendent family history of atopic dermatitis. *Acta Dermatovenereol* 73: 62-63, 1993
- 6) Leung DY: Molecular basis of allergic diseases. *Mol Genet Metabol* 63: 157-167, 1998
- 7) 大阪府成人アトピー性皮膚炎調査報告書: 平成7年3月 (大阪府)