

「リウマチ・アレルギー対策研究及び医療の現状と問題点」

我が国のアレルギー分野での対策の必要性

国立病院機構相模原病院臨床研究センター

秋山 一男

[アレルギー疾患対策の最終目標]

アレルギー疾患発症の予防・阻止と寛解・治癒の実現

I. 我が国のアレルギー分野での必要な対策・長期目標

- (1) アレルギー疾患確定診断/原因アレルゲン確定診断率の向上
- (2) アレルギー疾患の治療・管理ガイドラインの普及とその検証
- (3) アレルギー疾患受療患者の治療・管理のコンプライアンスの向上
- (4) アレルギー疾患治療薬のテーラーメイド治療の実現 (pharmacogenomics)
- (5) 重症難治性アレルギー疾患の病態解明と予防・治療法の確立
- (6) アレルギー疾患(気管支喘息、食物・薬物アナフィラキシーショック等)による死亡率の減少、根絶化
- (7) アレルギー疾患患者の軽症化率、治癒率の向上
- (8) アレルギー疾患発症率・有病率の減少化

II. 我が国のアレルギー分野での長期目標達成のための長期的戦略設定を必要とする分野  
疫学の分野：

- ①日本における衛生仮説の検証
- ②小児アレルギーと成人アレルギーの異同(病態・発症機序等)の解明
- ③環境汚染とアレルギー疾患発症の関わりへの解明
- ④我が国のアレルギー疾患有病率調査システムの確立
- ⑤アレルギー疾患長期予後検証・追跡システムの確立

診断の分野：

- ①原因アレルゲン特定の手法の開発
  - 1)喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹等の原因アレルゲン特定の in vitro 検査法の開発と普及
  - 2)薬物アレルギー、アナフィラキシー反応の原因薬剤の特定検査法の確立
- ②喘息診断の必要条件としての気道過敏性の簡易診断法の開発と普及
- ③環境アレルゲン関連研究
  - 1)発症との関わり(遺伝素因と環境因子の重み付け)
  - 2)発症・増悪への環境アレルゲン量の影響とモニタリング法の確立普及
- ④早期診断法の確立
- ⑤長期予後調査の実施と予後の予知診断法の確立

治療の分野：

- ①ガイドラインの普及による抗炎症薬(ステロイド薬等)の効果と限界の検証
  - 1)早期介入の効果と長期予後との関連の解明

(3月7日リウマチ・アレルギー対策委員会秋山委員提出資料)

- 2)抗炎症薬（特にステロイド薬）の中止基準の確立
- 3)長期使用による副作用とその予防法の確立
- ②免疫療法の確立と効果の検証：免疫療法（減感作療法）に使用しうるアレルゲンの種類の拡大
- ③生物製剤の有効性と副作用についての知見の集積と新規生物製剤の開発
- ④薬剤感受性遺伝子検索と臨床応用の可能性：pharmacogenomicsの臨床への応用
- ⑤新規薬剤の開発の方向性：Th1優位をもたらす薬剤の開発
- ⑥代替医療の可能性及びその有用性の審査システムの確立

**予防の分野：**

- ①発症予防：胎内予防と出生後予防法の確立
- ②日常生活上可能な増悪予防法の確立と普及
- ③喘息死、アナフィラキシーショック死の適切な予防法の確立：エピネフィリンの自己注射の適応疾患と許可用量の制限の解除
- ④環境中アレルゲンに対する介入による発症・増悪予防法の確立

**病態発症機序の分野：**

- ①遺伝子検索：発症関連遺伝子、薬剤感受性遺伝子の解明
- ②アレルギー性炎症の主役細胞の確定：好酸球、マスト細胞、Tリンパ球、好中球等についての重み付け
- ③自然免疫と獲得免疫：Toll like receptorの役割の解明と予防・治療への応用
- ④重症化の機序：リモデリングの機序と予防、重症度との関連の解明と重症化予防法の確立

**医療体制の分野：**

- ①小児への対応、成人への対応等、きめ細かな診療体制の整備
- ②原因アレルゲン特定→環境アレルゲンモニタリング→根本療法：これに至るまでの暫定的体制の必要性
- ③喘息診療体制の整備：発作時の対応と慢性期の対応→任務分担（GPと専門医）の確立
- ④救急体制の整備：救急車での喘息発作等治療薬の使用制限と救急車での医師同乗の問題の解決
- ⑤専門医の育成の必要性：幅広い専門医の育成と専門医情報等の一般診療医への情報提供
- ⑥一般国民や患者等への情報提供のあり方、患者教育方法等の確立

**Ⅲ. 我が国アレルギー分野での長期的戦略設定の背景と今後に残されている課題**

**疫学：**

**★疫学調査の進め方へのコメント**

アレルギー疾患に拘わらず疾病に関する疫学研究は、単に疾病統計という視点からのみならずその後の病態、治療、予後等の研究の入り口としての実態把握に重要な研究である。疫学研究の場合には、疫学専門家の関わりが重要であるが、その際には当該疾患に関してある程度精通した疫学専門家が関わるのが重要である。疾患毎の疫学専門家の確保は必ずしも容易ではないため、当該疾患についての臨床家、基礎研究者が密接に関わって研究を進めていく必要がある。また、適切なプロトコールの作成、適切なフィールド等の選択

が必要である。また、有病率調査のような研究では、実際の調査実施に当たって調査専門会社のような民間の協力・委託等も必要になると思われる。さらに我が国全体の有病率調査等の実施の際には、行政側の協力も得ることができれば、調査が迅速に加速されると思われる。

#### ①日本における衛生仮説の検証

欧米で現在多くのエビデンスを持って唱えられているアレルギー発症機序としての衛生仮説については、我が国における中学生(12-13歳)のツ反程度と血清IgE値が逆相関、ツ反陽性群でアトピー疾患有病率低いという報告(Shirakawa, T. et al. Science 1997; 275: 77-9)がその端緒である。その後欧米で多くの疫学研究及びTh1/Th2バランスとの関連を示す論文が出ているが、我が国における疫学研究は未だ十分とは言えない。従って、国際的喘息ガイドラインであるGINA2002では、明確に衛生仮説についての記述があるが、我が国のガイドラインJGL2003には未だ記述がない。今後の我が国におけるエビデンスが必要である。

#### ②小児アレルギーと成人アレルギーの異同(病態・発症機序等)の解明

これまでの喘息患者実態調査(平成1年の厚生科学研究、平成7年度の国病国療共同研究等)により小児発症喘息と成人発症喘息では、表現型としての喘息症状等は同様であるが、発症病態機序には明らかな相違があることが示唆されている。その後アトピー性皮膚炎でも食物アレルギーでも同様の差異が示唆されてきた。また、最近の遺伝子解析でも小児発症と成人発症ではSNPにも違いがある可能性が示されている。今後の発症予防法の確立にもつながる可能性があり、その検証が必要である。

#### ③環境汚染とアレルギー疾患発症の関わり解明

環境汚染、中でも大気汚染とアレルギー疾患発症との関連はこれまでも多くの報告があるが、未だ明確な結論は出ていないのが実情であろう。ドイツ統一後の研究で排気ガスと工場汚染とで同じ大気汚染でも気道系疾患への影響は異なるという報告や最近のディーゼル排気粒子(DEP)と喘息発症あるいは増悪の関連を示す研究も未だ多くは動物実験やin vitro研究であり、今後の適切な疫学研究が必要と思われる。

#### ④我が国のアレルギー疾患有病率調査システムの確立

我が国におけるこれまでのアレルギー疾患有病率調査は、多くはある限られた地域、職域において小規模で行われたものがほとんどである。また、平成6年度の厚生科学研究アレルギー総合研究事業で行われた疫学班での有病率調査においては現在よくマスコミでも引用される我が国のアレルギー患者は人口の3分の1を占めるという報告を出しているが、この研究の対象集団には60歳代以降の高齢者が少なく、我が国全体の人口動態を反映しているとは言い難い。我が国では未だ全人口を反映した形での経年的な有病率調査をするシステムが確立していないため、経年的な比較は異なった対象集団に対する異なった手法での結果により行われている。小児喘息では、西日本地区での同一施設での経年的な調査があるが、成人では皆無である。国際比較をも可能にするべくシステムの確立が必要と思われる。

診断:

#### ①原因アレルゲン特定の手法の開発

1)喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹等の原因アレルゲン特定の *in vitro* 検査法の開発と普及  
アレルギー疾患では薬物療法実施の前提条件として環境整備等による原因アレルゲン暴露の回避が重要であることは異論のないところである。また、アレルゲン特異的治療である免疫療法の的確な実施には、原因アレルゲンの特定は必須の前提条件である。現時点では、各種アレルギー疾患の原因アレルゲン診断には、詳細な病歴聴取→皮膚試験/血中 IgE 抗体検索→各種負荷・除去試験等が行われるが、日常臨床上最終的な確定診断に必要な負荷（吸入負荷・経口負荷等）試験の実施は患者さんへの負担あるいは危険性、実施する側の負担等から困難な場合が多く、ある限られた専門施設でしか実施されていないのが現状である。従って、現状では、原因アレルゲンが特定されることによって、薬物療法の回避・減量が可能の場合でもいたずらに薬物療法に頼っている可能性が考えられる。予知できない薬物による副作用の可能性の回避や医療費削減の面からも適切な原因アレルゲンの特定のための簡便な方法の開発は重要な課題である。

#### 2)薬物アレルギー、アナフィラキシー反応の原因薬剤の特定検査法の確立

薬物アレルギー・アナフィラキシーの原因薬剤の特定は、医療全体に関わる重要な課題である。現在は、安全かつ適切な特定法がないため、単に時間的経過からアレルギー・アナフィラキシー反応が起こる前に使用された薬剤全てが被疑薬となり、単剤としての原因薬剤の特定はほとんどの場合困難である。従って、たとえ原因薬剤（真犯人）が1剤であっても併用薬剤は全てその後の使用が困難となる（言い換えれば無実の罪を着せられてしまう）。そのためにその後の疾患罹患により必要な薬剤の選択肢が狭まるという不利益が生ずる可能性がある。単に薬物アレルギー・アナフィラキシーの予防予知という視点からのみでなく、適切な治療法選択の留保のためにも原因薬剤の特定診断法の確立は重要である。

#### ②喘息診断の必要条件としての気道過敏性の簡易診断法の開発と普及

アレルギー疾患発症の必要条件としては、アレルギー反応の存在と共に臓器過敏性の存在が不可欠である。気管支喘息における気道過敏性亢進状態の検査は、喘息の確定診断に必要であるのみならず、治療効果の適切な判定、薬剤の継続・減量・中止の判断、予後の予知、等に重要な検査である。しかしながら、患者さんへの負荷試験であり、時間的あるいは肉体的な患者さん自身の負担及び医療者側の負担が少なくないため一般診療では限られた専門施設でのみ実施されているのが実情である。気管支喘息診療の向上のためにも、患者さんへの負担の少ない *in vitro* 検査等のより簡便な気道過敏性診断法の確立が重要である。

#### ③環境アレルゲン関連研究

##### 1)発症との関わり（遺伝素因と環境因子の重み付け）

アレルギー疾患発症には遺伝的素因が重要であるといわれているが、近年のアレルギー疾患の増加は単に遺伝素因のみを原因と考えることは困難である。多くの疫学研究からも示唆されるように環境中のアレルゲン、化学物質等の関与の可能性が強く示唆されている。しかしながら、未だ発症に関わる明確な環境要因、アレルゲンの特定はなされていない。胎内環境を含めた出生前後の環境因子、成人発症アレルギー疾患における環境因子への長期暴露のアレルギー疾患発症に対する影響等の研究は未だ十分とはいえない。

##### 2)発症・増悪への環境アレルゲン量の影響とモニタリング法の確立普及

アレルギー疾患は種々環境アレルゲンに対する暴露によって起きるために、その予防・治

療には、環境整備が重要である。特に最近ダニ、ペット、真菌、昆虫等の屋内環境中のアレルゲンに対する環境整備の重要性が示されている。また、アレルゲンのみならず同居者の喫煙による受動喫煙の影響や家具や建築資材さらには冷暖房関連器具からの化学物質への暴露等のアレルギー疾患発症・増悪との関連も示唆されている。最近の都会における生活は多くの時間帯を屋内で過ごすことが多いこと、住環境が欧米化したための気密性の強化等、全てがアレルギー疾患増悪の方向に進んでいるといっても過言ではない。このような中で、いかにアレルギーに優しい住環境を整備するかについては、医学のみならず工学、心理学的なアプローチも必要ではないかと思われる。アレルギー疾患発症・増悪に関わる環境アレルゲン量に関しては、室内塵中のダニ抗原 (Der p 1) 量が  $2\mu\text{g/g dust}$  以上で感作され、 $10\mu\text{g/g dust}$  以上で喘息が発症するという報告 (Sporik, R. et al. N Engl J Med 1990;323:502-507) にみられるように暴露アレルゲン量と発症・症状増悪との量的関係が明らかになりつつある。ダニアレルゲン量のモニタリングはこれまではダニの虫体数を顕微鏡下に目視でカウントするという作業が必要であったが、アレルゲン分析研究の結果による主要アレルゲンの同定、その結果としての免疫学的測定法の開発により RIA 法、EIA 法が用いられるようになった。またその他のアレルゲン (イヌ、ネコ、ゴキブリ、花粉等) についても徐々にその測定法が確立してきた。しかしながら、現時点では、国立病院機構相模原病院臨床研究センター他一部の施設でのみ測定されているだけで、日常診療レベルでは保険未適用でもあり普及しているとはいえない。適切な環境整備による自己管理の実施による発症・増悪の予防、無用な薬物使用の回避のためにも環境アレルゲンモニタリング法の確立と普及は重要な課題である。

#### ④早期診断法の確立

近年、アレルギー疾患の薬物療法においては早期介入がその後の重症化、難治化を防ぐ重要な手段であることを示す研究報告が増えてきた。しかし、的確な早期介入を実施する胃は、その前提条件としての気管支喘息・アトピー性皮膚炎等の早期診断法の確立が必須である。しかしながら、現時点ではこれらアレルギー疾患の早期診断法は確立していない。発症早期や軽症患者を診療する可能性の高い一般非専門医が使用可能な早期診断法の確立は適切な早期介入の実施によるアレルギー疾患患者さんの予後の改善 QOL の改善のためには重要な課題である。

#### ⑤長期予後調査の実施と予後の予知診断法の確立

慢性疾患であるアレルギー疾患においては長期罹患による患者さんの QOL の低下と共に自己管理を含めた診療意欲の持続を図ることは必ずしも容易ではない。小児アレルギー疾患は思春期から青年期には寛解あるいは治癒するといわれているが、これまで成人壮老年期までの長期予後の報告はほとんどみられない。また成人アレルギー疾患は治癒しないといわれているが、長期間の追跡調査による検証の報告はほとんどみられない。アレルギー疾患の自然史の研究にもつながる長期予後・経過に関する研究は、日常診療において患者さんへの適切な患者指導・患者教育の実施のためにも重要な課題である。

治療：

#### ①抗炎症薬 (ステロイド薬等) の効果と限界の検証

##### 1) 早期介入の効果と長期予後との関連の解明

これまでの研究で、気管支喘息においては、発症早期から抗炎症薬（主として吸入ステロイド薬）による治療を開始することで、遅れて使用した群に比べて症状のみならず、気道過敏性も有意に改善することが示されている。しかしながら、追跡調査は高々5年程度であり、長期的に有意な改善或いは寛解導入・治癒に至る可能性があるか否かは、不明である。また、小児喘息においては、吸入ステロイド薬による早期介入の有用性については、未だ十分なデータは得られていない。長期予後調査との関連で、早期介入療法の意義についての我が国のエビデンスの蓄積が待たれる。

### 2)抗炎症薬（特にステロイド薬）の中止基準の確立

気管支喘息やアトピー性皮膚炎の治療における局所ステロイド薬の有用性については、既に多くの研究があり、異論のないところである。又使用法としてのステップアップ、ステップダウン法は喘息のみならずアトピー性皮膚炎管理、治療のガイドラインでも推奨されている治療法である。また、気管支喘息においては、吸入ステロイド薬により気管支喘息の必要条件でもある気道過敏性の改善が得られることは多くの研究の示すところである。しかしながら、これら抗炎症薬特に局所ステロイド薬の中止の基準は明確になっていない。アレルギー疾患の治癒をも視野に入れた局所ステロイド薬の中止基準の確立をめざした研究は、副作用の発現を防止するためにも多くの患者さんの福音となると思われる。

### 3)長期使用による副作用とその予防法の確立

アレルギー疾患治療の中心的役割を果たすべく、近年ステロイド薬を筆頭とする抗炎症薬の使用頻度は非常に高くなっている。気管支喘息長期管理治療薬の第1選択薬である吸入ステロイド薬においても複数種類のステロイド薬があり、かつCFC製剤、HFA製剤、DPI製剤等、製剤面でも選択肢が非常に多様になってきた。また、吸入ステロイド薬への併用薬、上乗せ薬の選択肢も非常に増加したため、その効果と共に副作用に関しての患者さんや医師への情報の提供が必要である。また、吸入/貼付/経口薬のように長時間作用性ベータ刺激薬には、多くの剤型があるため、それぞれの効果と共に副作用の出現についての検討が必要である。さらに、これら副作用発現に対しての予防法、予知法の開発が重要である。

## ②免疫療法の確立と効果の検証：免疫療法（減感作療法）に使用しうるアレルゲンの種類の拡大

アレルギー疾患の病態研究の成果に伴って根治療法につながる治療としての免疫療法の開発が進んでいる。これまでは免疫療法とはいわゆる減感作療法のことであり、その効果、奏功機序等については不明の点が多く、かつ治療に伴う副作用や時間がかかること等の問題点があり、最近の薬物療法の進歩と共にその選択順位は低下していた。現在は、我が国でアレルゲン抽出液の製造販売は1社のみであり、入手しうるアレルゲン液の種類は非常に限定されている。欧米では減感作療法に使用しているダニアレルゲンが日本では許可されていないなど、我が国での減感作療法の衰退には入手できるアレルゲン液が少ないことが大きな律速因子と考えられる。また、診断用のアレルゲン抽出液に関しても同様である。さらに過敏性肺炎の原因抗原特定のための血清沈降反応に用いる抗原液も同様我が国では入手できない。従って、アレルギー疾患における最も重要なアレルゲンであるダニアレルゲン治療エキスが使用許可されていないこともあり、ハウスダストエキスが代わりに使われているため、ハウスダストエキスによる臨床研究では、欧文論文の投稿が困難である。

近年抗原分析研究の進歩によりスギアレルゲンにおいて力価の標準化がなされ、標準化アレルゲンが我が国でも使用可能になり、主としてスギ花粉症における減感作療法はややその勢いを盛り返している。今後はダニをはじめとして多くの精製アレルゲンを用いた減感作療法について舌下、経口等の投与経路、投与量・期間とその長期効果の検討が必要である。また、免疫学研究の進歩と共に新しい免疫療法として、CpC ODN や BCG 等のワクチン療法による Th1 誘導、抗 IgE 抗体による IgE 抑制、等々の臨床への応用が期待されている。

### ③生物製剤の有効性と副作用についての知見の集積と新規生物製剤の開発

免疫療法としてのヒトマウスキメラ抗体を用いた抗 IL-5 抗体等の抗サイトカイン抗体、抗サイトカインレセプター抗体療法が現在開発中（関節リウマチではすでに臨床使用中）であるが、その短期・長期効果と副作用については、未だ十分な検討はなされていない。根治をめざした有望な薬剤であるが、投与経路、投与量、投与期間を含めて今後の慎重かつ積極的な検討が望まれる。

### ④薬剤感受性遺伝子検索と臨床応用の可能性：pharmacogenomics の臨床への応用

アレルギー病態機序の解明とともにアレルギー反応の各ステップに対して抑制或いは活性化するための薬剤の開発が進められ、上市されてきた。しかしながら、免疫学的あるいは薬理的には有効と考えられる薬剤であっても必ずしも全ての患者さんに有効というわけではなく、responder、nonresponder が存在する。現時点では、その薬剤が有効か無効かは使用してみなければ分からないという場合がほとんどである。最近の遺伝子検索研究の中で、薬剤感受性遺伝子研究が進んできたが、アレルギー疾患薬剤においても日常臨床で使用可能な pharmacogenomics 研究が進み、tailor-made 治療が可能になることが医療費削減にもつながり期待される。

### ⑤新規薬剤の開発の方向性：Th1 優位をもたらす薬剤の開発

免疫アレルギー学の基礎研究の進歩と共に多くの新規薬剤が上市あるいは臨床治験中であるが、現在も translational research として進行中であつたり、基礎動物実験において新知見が得られている薬剤も少なからずみられる。国民病ともいべきアレルギー疾患の克服のための新規薬剤の迅速な臨床導入のためには、基礎研究→translational research→臨床試験→上市のプロセスを促進するための有効なシステムの構築とその効果的な運用が必要である。

### ⑥代替医療の可能性及びその有用性の審査システムの確立

現在、民間療法といわれる怪しげな治療法が少なからず横行している。特にアトピー性皮膚炎の分野においては、アトピービジネスといわれ、多くの患者さんが被害に遭っているといわれる。しかしながら、治療薬剤・治療法として学界では認められていない物質・方法の中にも有効なものが存在する可能性も否定はできない。勿論詐欺まがいの商法は論外であるが、いわゆる代替医療の中でも基礎研究・臨床研究に取り上げるべきものについてのシステムを考えることも必要ではないか。

予防：

### ①発症予防：胎内予防と出生後予防法の確立

アレルギー疾患の発症に関わる因子として遺伝素因と環境要因とが挙げられている。しか

しながら、アレルギー疾患は ADA 欠損症のような単一遺伝子欠損病とは異なり、素因だけで発症するわけではないので、胎児期の環境を含めた環境要因の調整によりその発症を予防できる可能性が示唆されている。しかし、これまでの発症予防研究はその追跡期間が必ずしも長期ではないため、発症時期を遅らせるというだけの場合が少なくない。勿論小児アレルギーの発症を遅延させることによりその後の重症化を予防するという点では重要なことであるが、完全な発症予防につながる予防法の研究や成人発症アレルギー疾患の発症予防の研究も又、必要と思われる。

#### ②日常生活上可能な増悪予防法の確立と普及

すでにアレルギー疾患に罹患している患者さんにおける増悪予防は治療法とも関連するが、特に QOL の視点から重要な問題である。すなわち慢性疾患としてのアレルギー疾患においては、日常生活の中で実施可能な増悪予防法でなければならない。薬剤の効果においても臨床治験のような完全にシステム化されている中での効果はそのままコンプライアンスを含め一般臨床における治療状況とは異なるということを理解しなければならない。従って、誰でもが実施可能な増悪予防法の確立は患者さんの QOL の改善に重要な課題である。

#### ③喘息死、アナフィラキシーショック死の適切な予防法の確立：エピネフィリンの自己注射の適応疾患と許可用量の制限の解除

アレルギー疾患で致命的予後につながる状況は、喘息発作とアナフィラキシーショックの場合である。喘息死はガイドライン、吸入ステロイド薬の普及により、近年明らかに減少してきたことは、厚生労働省統計からも明らかである。しかしながら、いまだ年間 3,000 名以上の患者さんが喘息発作で死亡している。海外との比較でも我が国の喘息死患者数は決して先進国で誇れるものではない。本来死ぬべき疾患ではない気管支喘息での喘息死を防ぐには日常の適切な長期管理とともに発作時の対応、特に我が国では、救急治療の遅れに起因することが多いことから、救急体制の見直し、特に患者さんの側の迅速な対応が必要と思われる。またアナフィラキシーショックの場合においては、まずアナフィラキシーショック発生自体の予防につながる食物アレルギーや薬物アレルギーに対する食品表示や患者情報の徹底が必要である。さらにアナフィラキシーショック発生時の対応に関しては、現在申請中でもある補助療法としてのエピネフィリン自己注射の普及と患者さんのみならず家族、学校、会社等の社会一般への公教育、環境整備が重要である。アナフィラキシーショックの場合の補助療法としてのエピネフィリンの自己注射は、欧米ではすでにかなり以前から小児から成人までの各種アナフィラキシーショックの治療に処方されている。我が国では、これまで林野庁関連の国有林業務従事者に対して林野庁が直接輸入することで使用されていたが、昨年より適応疾患をハチ刺傷によるアナフィラキシーに限定して、かつ成人用の製品のみを輸入が承認された。アレルギー学会では、ハチ以外に食物や薬物によるアナフィラキシーへの適応及び小児用製品の輸入も申請していたが、現時点では、環境整備が不十分とのことで認可されなかった。食物アレルギーの患児の母親や小児アレルギー専門医からの強い要望があり、現在日本アレルギー学会では、環境整備のための啓発活動等を行っている。

#### ④環境中アレルゲンに対する介入による発症・増悪予防法の確立

近年のスギ花粉症患者数の爆発的な増加の原因としてアレルゲンとしてのスギ花粉飛散量の増大が挙げられている。そこでアレルゲン発生源対策として、花粉発生量の少ないスギ



の育成、また花粉中のスギアレルゲン (Cry j 1, 2) 量の少ないスギ精英樹の育成等が計画され、現在研究が進行中である。また、食物アレルゲンとしての米、小麦に関してもアレルゲン含有量の少ない低アレルゲン米、小麦の研究開発が進められ、一部は市販されているものもある。今後は、味、価格の面でのさらなる研究が待たれている。

#### 病態発症機序：

[これまで解明された点 (現時点での合意) ]

##### ①Th1/Th2 バランス説

マウスで明らかになった Th リンパ球がその産生するサイトカインの種類により、Th1 リンパ球 (IFN $\gamma$ 、IL12 等のサイトカインを産生するリンパ球) と Th2 リンパ球 (IL4, IL5 等のサイトカインを産生するリンパ球) に分類されるという知見がヒトにも同じように適用されることが明らかになり、特に Th1 リンパ球は感染防御に働き、Th2 リンパ球がアレルギー反応に関わるという知見が蓄積されてきた。その結果としてアレルギー疾患は Th1/Th2 のバランスが Th2 優位に偏倚したために発症するという考えが現在主流となっている。最近話題となっている衛生仮説はアレルギー疾患罹患率が先進国や都会で高く、発展途上国や田舎で低い理由として、発展途上国や田舎では未だ衛生状態が必ずしもよくないため、各種微生物による感染症が多く、それに対する防御機構としての Th1 リンパ球が優位となっているのに対して、先進国や都会では、衛生状態の向上に伴い、昔のような感染症罹患の機会が減ったために Th2 リンパ球優位のヒトが多いため、アレルギー疾患罹患率が高くなっているというものである。

##### ②アレルギー性炎症=好酸球性炎症 (?)

気管支喘息の病態機序としては 1970 年代までは、アレルゲン→IgE 抗体→マスト細胞→化学伝達物質→気道平滑筋攣縮という順に反応が起こり、その反応の結果として喘息発作が出現し、アレルゲン暴露が消失すると又元に戻るという可逆的な反応であり、非発作時には健常者 (非喘息者) と全く変わらない気管支の状態であると考えられてきた。しかし、多くの基礎研究や気管支鏡を用いた気管支生検による気道組織の免疫病理学的検索により、気管支喘息は好酸球を中心とした気道の慢性炎症であることが明らかになった。さらにその後の研究により、好酸球、Th2 リンパ球、マスト細胞等の炎症細胞に加え、組織構成細胞である気道上皮細胞等も関与し、IL-4, IL-5 をはじめとした各種サイトカイン、cysLTs 等のケミカルメディエーターが、互いに作用しあうことにより炎症が進行、維持されることが明らかになっている。さらには、炎症の持続と共に基底膜の肥厚、平滑筋の増生、血管の新生等によるいわゆるリモデリングの進行によるアレルギー疾患の増悪機序も徐々に明らかになってきた。気管支喘息研究に始まったアレルギー炎症の機序の解明はアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎でも同様にみられることが徐々に明らかになっている。しかしながらこれまではアレルギー性炎症=好酸球性炎症と考えられてきたが、最近の抗 IL-5 抗体による気管支喘息治療の研究で、好酸球現象効果は明らかでありながら、好酸球性炎症の結果と考えられている気道過敏性の改善効果や喘息症状の改善効果が得られなかったことから、好酸球炎症中心説に現在疑問符も付けられてきている。

[今後に残された課題]

##### ①遺伝子検索：発症関連遺伝子、薬剤感受性遺伝子の解明

ミレニアムプロジェクト等の国際的なゲノム研究の結果、多くの疾患関連遺伝子についての情報が明らかになってきた。アレルギー疾患においても疾患関連遺伝子の研究が盛んであるが、多因子性疾患であるアレルギー疾患においては、アレルギー反応関連の各種サイトカインや細胞表面マーカー、細胞内シグナル伝達物質関連の遺伝子が報告され、その SNP とアレルギー疾患との関連等が報告されているが、いまだその重要性の順位付けができていないと思われる。今後は、複数の遺伝子の組み合わせにより発症危険因子として臨床には発症予防の対象となる個人の特定等につながる可能性があるのではないかと。一方薬剤感受性遺伝子については、各種薬剤の responder, nonresponder の特定が可能となり、費用の点も含めて臨床応用ができれば、患者さんのもとより医療者側にとっても有用な武器となるであろう。

#### ②アレルギー性炎症の主要細胞の確定：好酸球、マスト細胞、Tリンパ球、好中球等についての重み付け

アレルギー性炎症の研究は日進月歩であるが、その主要となる炎症細胞、組織構成細胞については、必ずしも未だ確定しているとはいえない。長らくその主要を務めてきた好酸球も現在又、マスト細胞や好中球の重要性が指摘されていることにより揺らぎつつある。また、気管支喘息の主要な病態の部位がこれまでの中間部の気道から末梢気道に移りつつある等、研究の進歩と共にある時期に authorize されていた事実・真実が覆ることも少なからずあるため、まだまだ今後の研究の進展を見守る必要がある。

#### ③自然免疫と獲得免疫：Toll like receptor の役割の解明と予防・治療への応用

最近の Toll like receptor を介した自然免疫 (innate immunity) 研究の進歩により、アレルギー疾患発症要因との関わりでの自然免疫の役割及びその偏倚について注目されている。今後、衛生仮説の検証とその機序としての Toll like receptor の関連についての研究は益々盛んになるとと思われる。

#### ④リモデリングの機序と予防、重症度との関連の解明と重症化予防法の確立

アレルギー疾患特に気管支喘息の重症化、薬剤効果の低下との関連で気道のリモデリングが注目されている。一方、リモデリング=重症難治化とは限らず、気道収縮の防御にも関わっているという報告もあり、アレルギー性炎症とリモデリングの関わりについての研究は治療法との関わりの中でも今後とも重要な研究である。

### 医療体制の分野：

#### ①小児への対応、成人への対応等、きめ細かな診療体制の整備

他の疾患でも同様であるが、小児期と成人期では社会的状況の違いにより、当然のことながら、異なった対応が必要となる場合が少なくなく、それに応じた医療体制の整備が必要である。アレルギー疾患においても小児アレルギーと成人アレルギーでは寛解・治癒の可能性を含め異なった病態が考えられ、またアレルギー疾患の特殊性として患者本人のみならず周囲の理解がなければ適切な治療・管理・予防ができない。特に小児では、幼稚園や学校での対応が重要な部分を占める。また、成人では、慢性疾患として継続的な受診・服薬が必要なため、日常生活や仕事の中で無理のない受診・管理ができるような対応が必要である。未だに増加しつつあり、今後とも増加する可能性がある国民病ともいべきアレルギー疾患においては、単に診断・治療法の研究のみならず、社会医学的な視点からの研

究も必要であろう。

## ②原因アレルゲン特定→環境アレルゲンモニタリング→根本療法：これに至るまでの暫定的体制の必要性

アレルギー疾患の根本療法、予防の基本は原因アレルゲン暴露からの回避である。その前提としての原因アレルゲンの特定には、単に血中 IgE 抗体の有無の検索だけでは不十分である。血中 IgE 抗体の存在は原因アレルゲンの候補を示しているだけであり、最終的な診断には現時点では負荷試験が必要となる。現時点では、負荷試験を実施しうる施設は専門施設以外では少ない。また、原因アレルゲン特定後に環境整備を行う場合、その整備の効果のモニターとして環境中のアレルゲン量の測定が必要となるが、現時点では、環境アレルゲン量は、コマーシャルベースでは実施できず、専門施設での未対応可能である。そのような現状を考慮すると、原因アレルゲン特定のための負荷試験や環境中アレルゲン量測定は専門施設に依頼し、その後の日常管理をその患者さんの担当医療施設で行うというような体制の整備が必要である。将来的には、負荷試験に替わる原因アレルゲン特定法の開発と環境アレルゲン量測定のコマーシャルベース化が望ましい。

## ③喘息診療体制の整備：発作時の対応と慢性期の対応→任務分担（GP と専門医）の確立

慢性疾患としてのアレルギー疾患の中でも気管支喘息は慢性期（安定期：長期管理）と急性期（発作期：発作治療）があり、急性発作は致命的な場合もあり、しかも慢性期の重症度に関わりなく急性期に致命的発作が起こりうるという特殊性がある。しかも急性発作時の初期対応は心筋梗塞や脳出血等の三次救急施設での対応が必要な疾患とは異なり、気管支拡張薬の吸入と点滴治療であり、いわばどこでも対応可能な治療である。必要なのは、迅速な対応である。また、慢性期の長期管理についても初期の診断時や治療経過中の気道過敏性検査やアレルゲン吸入誘発試験等の特殊検査や重症難治例に対する対応を除けば、日常の処方・管理は患者さんの QOL を考慮すれば、日常生活環境中で無理なく通院できる GP 等での管理が望ましい。アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー等の他のアレルギー疾患も同様である。従って、理想的な診療システムとしては、専門医療機関、救急医療機関と一般医療機関あるいは GP との連携システムの構築が重要である。

## ④救急体制の整備：救急車での喘息発作等治療薬の使用制限と救急車での医師同乗の問題の解決

気管支喘息においては、日常管理法や薬物療法の進歩により喘息死の減少がみられ、以前に比べれば格段に診療・管理が容易になってきた。しかしながら、未だに喘息発作による死亡例が存在し、急性発作による救急外来受診、救急車要請は少なからずみられる。特に喘息死例のほとんどが治療の遅れによるといわれており、喘息救急体制の整備は重要である。海外では、フランスのパリやイギリスのエジンバラ等での喘息救急患者に対する通報システムの整備についての報告がみられ、喘息死減少の成果が得られている。また、食物や薬物によるアナフィラキシーショック時の迅速な対応方法については、場所・時間が予期できないという特殊性からも学校や公共の場等の日常生活環境の中での迅速な対応方法につき法律も含めての整備の検討が必要である。近年救急救命士制度の発足により救急救命士の処置範囲の拡大が図られたが、気管支拡張薬吸入療法やステロイド薬の点滴治療については、未だ認可されていない。また、エピネフィリンの皮下注射も救急救命士の処置範囲ではない。喘息発作、アナフィラキシーショックはともに一分一秒でも早い薬物治療

が必要な状況であり、医師同乗の救急車制度或いは救急救命士の処置範囲の拡大が必要ではないか。

**⑤専門医の育成の必要性：幅広い専門医の育成と専門医情報等の一般診療医への情報提供**  
アレルギー疾患治療・管理においては、専門医と一般医との連携が必要であるが、アレルギー疾患は乳幼児を含めた小児から高齢者を含めた成人まで全年齢階層にわたる患者層が対象であり、かつ気管支喘息・アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎・アトピー性皮膚炎等、ほぼ全身臓器が関わる疾患である。従って、軽症から重症までの全アレルギー患者層を一人の医師が全てカバーすることは困難である。現在は、アレルギー免疫学に精通した各臓器の専門家がそれぞれの疾患をカバーしている場合が多い。小児アレルギー疾患は小児科医が全アレルギー疾患をカバーしていることが少なくないが、特に成人アレルギー疾患はそれぞれの臓器別各科が担当する場合が多い。アレルギー科が標榜科となった現在、小児から成人までの全アレルギー疾患を治療・管理できる、いわゆる total allergist 育成について検討する必要がある。また、非専門医から専門医への紹介システムの確立も診療連携を考える場合には重要である。

**⑥一般国民や患者等への情報提供のあり方、患者教育方法等の確立**

アレルギー疾患の治療予防の原則は日常生活環境の中での生活方法の改善、環境整備である。また、薬物療法においても適切な補助器具の使用、服用時間の遵守、各薬剤の使用法や効能、使用量についての知識、等々について患者さん自身あるいは患者家族が知識として持ち、その適切な実施が必須である。そのための情報提供システムの構築は重要である。生活習慣病と同様慢性疾患でありかつ環境要因の関わりが大きい生活環境病ともいうべきアレルギー疾患においては、日常生活の中で、自然と身に付くような形での患者教育・情報提供システムが望まれる。医療機関での医師や看護師、薬剤師等による患者教育に対する医療経済学的裏付けを含め行政面での対応も必須である。また、患者さんへの専門医情報すなわちアレルギー専門医の詳細な専門分野、施設所在地、診療日・診療時間等に関するのわかりやすい情報システムの確立が望まれる。