免疫学的にみた気管支喘息の治癒と寛解予知

下条直樹¹⁾富板美奈子¹⁾Eduardo Campos¹⁾山出晶子²⁾佐藤一樹³⁾西牟田敏之³⁾河野陽一¹⁾千葉大学大学院医学研究院小児病態学¹⁾, 千葉県こども病院アレルギー科²⁾, 独立行政法人国立病院機構下志津病院小児科³⁾**key words** : 小児喘息, 寛解, 制御性 (抑制性) T細胞, サイトカイン

はじめに

小児気管支喘息には寛解・治癒が存在することが知られているが, その機序は十分に解明されていない。小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002において, 治癒の定義には症状のみでなく肺機能, 気道過敏性試験の正常化も含まれている。興味深いことに, ここには全くアレルギー反応の検査に関する記載はない。すなわち, アレルゲン感作の状態 (たとえばアレルゲン特異IgE値) は寛解・治癒には直接的には関与しないことを示唆している。

一方, 小児の気管支喘息の大部分がアトピー型であり, 大部分の気管支喘息患者がダニに感作されていること, 食物アレルゲンやダニアレルゲンへの早期の感作がその後の喘息の発症に関連すること¹⁾, などからアレルゲンへの免疫応答性が気管支喘息の病態に関わっていることは確かと考えられる。本稿では, 小児

喘息の寛解・治癒とアレルゲンへの免疫応答性の関連について我々のデータも含めて考えてみたい。

喘息活動性と特異IgE, Th2サイトカイン

喘息の病態には, 先に述べたように肺機能と気道過敏性がきわめて重要である。では, これらと免疫学的な指標には関連があるのだろうか? Visserらはステロイド吸入によって安定していた喘息患者において吸入ステロイド薬を中止した後に気道過敏性を獲得した群と気道過敏性がなかった群における各種のパラメータ値を比較している。その結果, 気道過敏性を有する群では, 血清総IgE値, RASTの陽性率, 室内塵ダニ (HDM) 特異IgE陽性率が有意に高い結果であった²⁾。さらにドイツでの乳児期からのコホート研究でアレルゲンへの感作と喘息, 喘鳴, 気道過敏性に強い相関があることが明らかとなっている³⁾ (図1)。以上の結果はアレルゲンへの感作は気道過敏性を亢進させて

図1. アレルゲン感作と喘息・気道過敏性の関連

喘息発症に深く関与していることを示している。また Cho らは、喘息患者での気道過敏性と肺胞気管洗浄液中のサイトカイン産生細胞を比較し、気道過敏性の強さと IL-4, IL-5 産生細胞の割合が相関することを報告している⁴⁾。以上からアレルギー反応に重要な Th2 サイトカインならびにアレルギー特異 IgE 抗体の高値が気道過敏性・喘息重症度と関連することが強く示唆される (図2)。

喘息寛解とダニ特異 IgE 抗体値, Th2 サイトカイン

上記のように喘息の活動性にタイプ2免疫応答が関与するならば、気道過敏性の低下、喘息の寛解に Th2 サイトカインの産生量やアレルギー特異 IgE 抗体値の

図2. アレルギー反応と気道過敏性の関連

変化が関連する可能性がある。しかしながらそのような検討は我々の調べた限りでは十分になされていない。そこで、小児期から数年以上にわたり千葉大および関連病院に通院しており思春期に達している気管支喘息患者を対象として、気管支喘息の活動性が低下している群と非軽快群での数年間のコナヒョウヒダニ特異 IgE 値の推移を解析した。すると軽快群では大部分の患者でダニ特異 IgE 値が経年的に減少しているのに対し、非軽快群では多くの患者で RAST 値が 100 以上のままか 100 以下であっても減少傾向にないことがわかった (図3)。また思春期をこえて寛解にいたった患者と活動性が高く継続的な治療を必要としている患者を対象として血清総 IgE 値とコナヒョウヒダニ特異 IgE 値を比較すると、寛解群においては非寛解群よりも、有意差はないものの血清 IgE 値が低く、特異 IgE は有意に低値であった (図4)。これらの結果から、寛解しやすい患者は経時的に特異 IgE 値が低下してくる可能性があると考えられる。アレルギー性鼻炎についてもアレルギー特異 IgE 抗体値が低いほど寛解しやすいことが最近報告されている⁵⁾。Th2 タイプのサイトカインである IL-5 のダニアレルギー刺激による末梢血単核球からの産生能を先の寛解・非寛解の患者群で比較してみると、寛解群で有意に IL-5 産生細胞数が少ない (図5)。以上から喘息の寛解に Th2 サイトカインの産生低下が関与することが示唆される。

図3. 気管支喘息患者の特異 IgE 値の変化

図4 非寛解・寛解ダニ感作喘息患者のIgE値

図5. ダニ刺激による末梢血単核球中のサイトカイン産生細胞数

寛解におけるIL-10の位置づけ

ではこのTh2サイトカインの低下はどのような機序で誘導されているのだろうか？健康人においてはアレルギー反応の制御に抑制性T細胞が関与していることが最近あきらかとなっている⁶⁾。一方、気管支喘息の寛解における制御性サイトカインの役割の報告は少なく、最近NomaらがIL-10の役割を報告しているのみである⁷⁾。我々の検討では寛解患者においては非寛解患者に比してダニアレルゲン刺激による末梢血単核球中

のIL-10産生細胞数が有意に高値であった(図5)。そこで、IL-10が実際に寛解患者におけるダニアレルゲンに対する免疫反応を抑制しているか否かを抗IL-10レセプター抗体によりIL-10の効果を阻害する実験で確認した(図6)。非寛解喘息患者末梢血単核球をダニアレルゲンで刺激するとリンパ球の増殖が誘導される。これに抗IL-10レセプター抗体を加えても増殖反応は増強されない。寛解患者ではダニアレルゲン刺激のみではリンパ球増殖反応は誘導されない(寛容)。しかしながらこの系に抗IL-10レセプター抗体を加えると

ダニアレルゲンに対する増殖反応が誘導された。以上から、寛解患者ではダニアレルゲン刺激により産生されるIL-10が免疫寛容に関与することが示唆される。

喘息寛解と個体差

小児気管支喘息の寛解率は70%内外といわれ、すべての喘息患者が寛解するわけではない。寛解においてIL-10などの制御性サイトカイン産生能が重要であるとするとそのIL-10産生能の個体差が寛解獲得の有無に関わっている可能性がある。その機序はまだ明らかではないが我々の予備的研究からは、寛解患者と非寛解患者のIL-10遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型に差異が認められている。現在その多型とIL-10産生能との関係を解析中である。このように、IL-10産生能には個体差が存在すると考えられるが、すくなくとも減感作療法といった大量のアレルゲン投与による治療は大部分の患者で有効である。現在までの報告では減感作療法においてはIL-10産生も増強されることが報告されている。そこで、抗原量やアレルゲン投与経路の工夫により、個体差をこえてIL-10産生を誘導することが可能であると考えられる。

おわりに

喘息が臨床的寛解にあっても健康人に比べて気道好酸球数が有意に多いことが報告されている⁸⁾。我々の解析でも寛解者のダニ刺激IL-5産生細胞数は非寛解よりも低い明らかに健康人よりは多いという結果であった。すなわち、寛解患者であっても完全にTh2反応性が正常人のレベルになっているわけではない。寛解患者の再発はこれにより説明しうる可能性がある。重要なのはTh2サイトカインとIL-10などの制御性サイトカインのバランスであり、そのバランスのシフトが寛解の有無や継続に大きく関与していると考えられる。今後そのバランスを変化させうる適切な免疫学的治療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) Peroni DG, Chatzimichail A, Boner AL. Food allergy: what can be done to prevent progression to asthma? Ann Allergy Asthma Immunol 89 (6 Suppl 1) : 44-51, 2002.
- 2) Visser MJ, Brand PL, Boezen HM, et al. Clinical and immunologic factors associated with the presence

図6. IL-10 中和による寛解患者リンパ球の増殖反応獲得

- or absence of airways hyper-responsiveness in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 32: 1278-84, 2002.
- 3) Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 108: 709-14, 2001.
- 4) Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, et al. Increased interleukin-4, -5 and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 in press.
- 5) Bodtger U, Linneberg A. Remission of allergic rhinitis: An 8-year observational study. *J Allergy Clin Immunol* 114: 1384-8, 2004.
- 6) Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 199: 1567-75, 2004.
- 7) Noma T, Sugawara Y, Ogawa N, et al. Dermatophagoides-induced interleukin-10 production by peripheral blood lymphocytes from patients with asthma in remission. *Pediatr Allergy Immunol* 15: 459-68, 2004.
- 8) Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Outgrown asthma does not mean no airways inflammation. *Eur Respir J* 19: 284-7, 2002.