

3. 衛生仮説, その真偽

東京家政大学家政学部 児童学科 岩田 かつむ

KEY WORDS ▶ 衛生仮説, hygiene hypothesis, アレルギー疾患, アトピー, 感染症

はじめに

この約15年の間、感染と免疫系の相互作用がどのようにアトピー性疾患の発症に影響を及ぼすかという問題に興味が集まっている。hygiene hypothesis 衛生仮説という用語が用いられるようになったのは、よく知られているように、David P. Strachan が1989年に British Medical Journal に発表したのが最初である。それまでも世界におけるアトピー性疾患の発症率に関して、いわゆる既開発国においてその増加が著しいのに比較すると、発展途上国では頻度が低いことは知られていた。Strachan の論文は、おそらくは感染頻度に関係する社会的な状況をアレルギー性鼻炎 (hay fever) の有病率と比較したところ、有意の差が出たために非常に注目された。以後、ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) による報告で、アレルギー疾患の北半球では北高南低、南半球では南高北低という現象がごく大雑把に言えること¹⁾²⁾なども相俟って、それぞれの社会の衛生状態が感染症の発症状況に左右し、それがアトピー性疾患の発症状況

にも大きな影響を与えるという考え方が流行とも言えるほど多くの論議を呼んでいる。最初から結論を示すことになるが、これらひとまとめにして括られる「衛生仮説」が果たして正しいのか、誤っているのか、現時点で判定することは不可能である。しかし、これまでに発表された、すでに膨大とも言える論文や総説が示すそれぞれの真実は、アトピー性疾患や他の免疫系の関与する疾患と環境との関わり的重要性であり、病態生理に深く関係するポイントをさらに詳しく解析したその結果である。それらの多くの論文について、正しいもの、結果的に間違っているもの、というような読み方をせずに将来の、発症あるいは増悪の予防へ向けての戦略を確立するための資料として、衛生仮説に興味を持っていただけでも幸いである。

1. 衛生仮説の発端

すでに他の総説で述べているが、衛生仮説を論じるためには、やはりそのもとになった論文を紹介せざるを得ない。

David P. Strachan は Hay fever, hygiene, and household size と題する論文を1989年に

表 家庭内の位置による花粉症と乳児期湿疹の有病率の変化 (括弧内は実数) (文献3, 筆者訳)

	花粉症の有病率								1歳までの湿疹有病率			
	23歳時点				11歳時点							
	粗データ*	粗データ†	調整後‡	χ ² §	粗データ*	粗データ†	調整後‡	χ ² §	粗データ*	粗データ†	調整後‡	χ ² §
11歳時点での家庭内における 21歳以下で年長の同胞数Ⅱ												
0	20.4 (910/4,470)	20.5 (810/3,942)	20.4		9.6 (542/5,622)	10.0 (389/3,895)	10.0		6.0 (308/5,096)	6.2 (245/3,952)	6.1	
1	15.7 (583/3,703)	15.5 (515/3,323)	15.0		8.4 (398/4,721)	8.3 (273/3,286)	7.9		5.2 (225/4,331)	5.3 (177/3,320)	5.2	
2	11.6 (172/1,478)	12.1 (157/1,301)	12.5	80.0	5.4 (106/1,953)	4.8 (62/1,290)	5.0	55.4	3.9 (68/1,757)	4.4 (57/1,298)	4.6	12.5
3	9.6 (58/606)	9.2 (48/520)	10.6		3.7 (29/777)	3.3 (17/511)	4.0		3.6 (25/692)	3.3 (17/517)	3.7	
4+	6.5 (21/322)	6.7 (18/270)	8.6		2.8 (12/436)	1.9 (5/268)	2.6		2.1 (8/381)	2.2 (6/273)	2.8	
11歳時点での家庭内における 年少の同胞数Ⅱ												
0	17.2 (643/3,746)	17.1 (575/3,354)	17.9		8.8 (422/4,770)	8.6 (286/3,319)	8.9		5.1 (221/4,366)	5.2 (174/3,356)	5.3	
1	17.7 (626/3,544)	17.7 (559/3,151)	16.9		8.8 (387/4,414)	8.8 (273/3,120)	8.3		5.7 (228/4,030)	5.9 (186/3,145)	5.7	
2	16.0 (303/1,898)	16.3 (272/1,678)	15.7	13.4	7.3 (179/2,436)	7.5 (125/1,657)	7.3	10.7	5.3 (118/2,222)	5.4 (91/1,686)	5.3	0.19
3	13.9 (117/841)	13.0 (93/714)	13.4		5.9 (67/1,144)	6.1 (43/707)	6.5		4.0 (40/997)	4.3 (31/715)	4.6	
4+	10.0 (55/550)	10.5 (48/459)	12.3		4.3 (32/745)	4.3 (19/447)	5.4		4.2 (27/642)	4.4 (20/458)	5.3	
全体	16.5 (1,744/10,579)	16.5 (1,548/9,356)			8.0 (1,087/13,509)	8.1 (746/9,250)			5.2 (634/1,257)	5.4 (502/9,630)		

* : 全数を用いて

† : 多項ロジスティック回帰分析に用いられた共変数を完全にもつ対象において

‡ : 表における変数(年長もしくは年少の同胞数)に加えて, 父親の社会的地位, 小児期の家屋の保有状況と家庭内設備の状況(アメニティ), 母乳栄養, 生まれた場所, そして23歳時の喫煙を多項ロジスティック回帰にて調整.

§ : 多項ロジスティック回帰モデルで, 自由度を1とした直線性を検討.

Ⅱ : 1969年時点で, 家庭から離れて住んでいた同胞も含めている.

British Medical Journal に発表した⁹⁾。これが Hygiene hypothesis, 衛生仮説と呼ばれる考え方の始まりであるが, 多くのアレルギー疾患の中でもより純粋に IgE タイプの反応である, すなわちアトピー性疾患である hay fever についてのデータを示しているところに注目したい。その論文の概要は以下のようなものである。1953年3月の1週間に生まれた英国人17,414人を対象とし, その後23年間にわたり前方視的に追跡調査が行われている。23歳に達した時点での自己申告による過去12カ月間に花粉症 (hay fever) があるかどうか, 両親の申告によって11歳時点で, やはり過去12カ月に花粉症あるいはアレルギー性鼻炎があったかどうか, そして7歳時点で, 両親の記憶上, 児が生後1年までに湿疹があったかどうか, この3点のアウトカムに関して解析を加えた。周産期, 社会的, そして環境要因に関する16点の要素のうち花粉症と最も関連があった項目は, 家族の人数と, 対象者は同胞の中で何番目であるかの2点であった。表に原著に示されたものを和訳して示す。この表から明らかのように, 23歳時点と11歳時点での花粉症の有病率は, 同胞が多く, 生まれ順が遅い順に明らかに低下していた。逆の場合, すなわち自分自身が第1子であるときは, 家族数が多くなることによって花粉症の有病率は低下するが, 年長の同胞がいるときほどではない。また乳児期の湿疹の有病率も, 年長の同胞がいる場合にその人数に応じて低下していた。一方で1歳時点ではもちろんまだ生まれてはいない年少の同胞に関しては, その影響に関して有意の差はみられなかった (χ^2 二乗分布の表によると, 自由度1で $\alpha 0.05$ は3.84, $\alpha 0.01$ は6.63であるから, 表における有意の程度は明らかである)。この結果から, Strachan は, 近年明らかであるアトピー性疾患の増加は, 過去1世紀にわたる家族構成員数の減少, 家庭内設備の改善, 清潔度の上昇が児における感染頻度の減

少をもたらしたことによるのであらうと考察した。

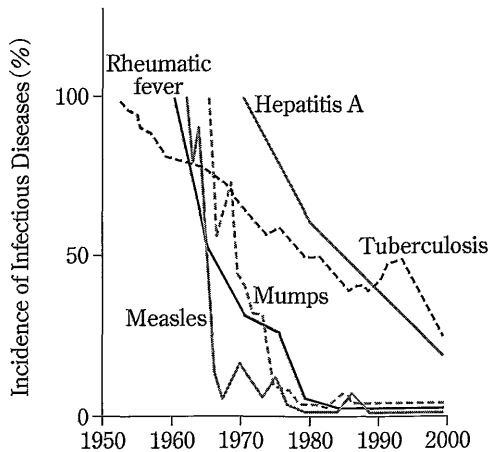
世界の国々における感染症のまん延状況とアレルギー疾患 (気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎) の有症率との逆相関を思わせる資料は, すでに述べた ISAAC のデータである。この研究は同じ方法によって世界の異なる地域, 国々のアレルギー性疾患 (同上) の有症率を調べようとするものである。複数の種類の作業が行われているが, 13~14歳を対象とした調査では, 世界の56カ国, 155施設で, その国の言語に翻訳された同一の質問紙法によるアレルギー性疾患 (同上) の有病率が検討された。過去12カ月のあいだに喘息症状 (喘鳴) があったかどうかを質問し, その答えから有病率が計算された。わが国では福岡で調査されている。その結果, わが国における13~14歳の小児でみられる喘鳴 (喘息症状) の有病率は13.4%であった。この率はアジアでは最も高く, 世界的にはドイツ, フランスとほぼ同率で, 中間よりやや高値の有病率であった¹²⁾。Lancet の報告から明らかなことは, この ISAAC 調査が示す現象はアレルギー性疾患 (同上) が既開発国において多く, 発展途上国においては少ないことである。この報告は, 既開発国が20世紀において成し遂げてきた予防接種の普及, 上下水道の整備, 衛生思想の普及などによる感染率の低下と発展途上国にダブってみられる既開発国の何十年も前の姿との比較から, いわゆる衛生仮説を裏付けるものとしてしばしば言及される。しかし, 後述のように, 発展途上国の状況は個別にそれぞれの国の実情をよく調査することが必要である。



II. アトピー性疾患の病理

アトピー素因は遺伝的に規定されたものであり, アトピー性疾患はその素因と他の何らかの環境要因が組み合わされることによって発症すると考えられる。Mosman らのマ

A



B

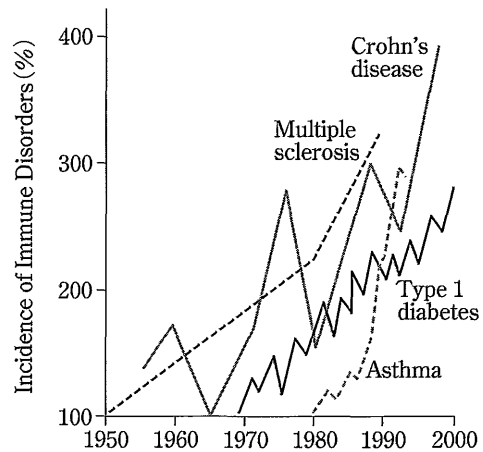


図 典型的な感染症の頻度の年次変化 (A) と免疫系の関与する疾患の頻度の年次変化 (B) を 1950年から2000年にわたり示している。逆相関が明らかである。(文献6より。図の感染症のデータは CDC (米国) によるが、A型肝炎は Joussemet らの論文 (フランス)⁷から引用されている。免疫系の関与する疾患については Swarbrick ら⁸, Dubois ら⁹, Tuomilehto ら¹⁰, Pugliatti ら¹¹の報告から引用されている。)

ウスによる研究⁴)から、免疫系の働きを CD4 陽性T細胞 (Th) のサイトカイン産生状況から大きく二つに分け、Interferon- γ や IL-2 を多く産生する Th1 と IL-4, 5, 13 を多く産生する Th2 系のバランスによって調和のとれた身体の反応性が保たれるという考え方が、近年大勢を占めている。特にアトピー性疾患は IL-4, IL-5, IL-13 の産生亢進と Interferon- γ の産生低下で示される Th2 優位の状態が病態形成の鍵であると考えられている。さらにヒトにおいては臍帯血の研究から Th2 優位の状態で生まれてくるとされている⁵)。この Th2 優位の状態から、アトピー素因のないものは本来の Th1 優位の状態へと転換し、アトピー素因が濃厚なものは Th2 優位が保たれるために、種々の環境抗原に対して特異 IgE 抗体を産生しやすく、それがアトピー性疾患発症の一つの仕組みであると考えられている。一般的に種々の感染症、特に乳幼児期に多くみられるウイルス感染は、Interferon- γ や IL-2 を産生させることにより Th1 優位に傾けさせると考えられている。

しかし単純な Th1, Th2 のバランスが、相互のサイトカイン産生状況による調整のみで成り立つのではなく、最近では調節性T細胞 (T regulatory cell, Treg) という CD4+ CD25+細胞の役割が注目されている。感染因子により Treg の産生する IL-10, TGF- β は Th1, Th2 ともに抑制的に作用することも知られているが、いわゆる衛生仮説の中における Treg の役割はまだこれからの研究対象である。



III. 感染症と免疫系の関与する疾患

世界の既開発国においてみられた、衛生状態の改善によって、アトピー性疾患が逆に増加するという傾向以外に、感染症発症頻度の変化によってまた影響がみられる現象はないであろうか。J-F Bach は、New England Journal of Medicine に綜説を発表し⁶)、米国やフランスにおける感染症頻度の低下と全く逆に気管支喘息や他の自己免疫疾患が、ヨーロッパ諸国において増加していることを示した (図)。Th2 優位の疾患の代表と考えら

れる気管支喘息に加えて、自己抗体産生には Th2 が関与するものの、臓器障害を主として考えた場合には Th1 タイプの疾患であると考えられる、1型糖尿病、多発性硬化症、クローン病の3疾患も、気管支喘息と同様に1950年から2000年の50年間に明らかな増加傾向を示していることは興味深い。このことは、指標を感染症頻度の減少にしているのが、広く環境要因の変化が、様々な、病態の異なる疾患においてもどのように影響するのか、それぞれ個別に細かな解析が必要であることも示していよう。



IV. 農場での生活の影響

スイスの同じ自然環境下の集団で、農場で育った子どもはそうでないものに比較して、花粉症やアレルギー性感作が少ないという報告がなされた。面白いことに、喘鳴や痒疹を伴う皮疹ではそのような関連はみられなかった¹²⁾。フィンランド、ドイツ、オーストリアのグループは、やはり同様な関係をみているが、気管支喘息に関しても花粉症よりは弱いながらも、農場で育成した小児では発症率が少ないとしている^{13)~15)}。この農場で育っているかどうかということの意味は何であろうか。これらの報告はいずれも感染症の頻度に注目したものであり、具体的な感染症の種類には言及していない。しかし、細菌感染症においてグラム陰性菌の産生するエンドトキシンは強力な Th1 サイトカイン誘導物質であり、農場という家畜との接触が濃厚である環境中におけるエンドトキシンの作用は注目値する。米国 Denver のグループは少なくとも3回の医師による喘鳴の診断の既往がある9~24カ月の乳児の家庭を対象とし、室内塵中のエンドトキシンを測定し、その量と患児のリンパ球のサイトカイン産生状態とを比較した¹⁶⁾。61人中、プリックテスト陽性者は10人で、陽性者と陰性者を比較すると室内塵中のエンドトキシンは有意にプリックテスト陽

性者において低値であった。また、エンドトキシン量とリンパ球のインターフェロン- γ 産生量は正の相関を示した。プリックテストの陽性群陰性群ともに室内塵中の感作しうるアレルゲン量の含有頻度に有意な差はなかった。ドイツからも同様にエンドトキシン暴露は、アレルギー感作を低下させるとの報告がある¹⁷⁾。

これらの報告は、いずれも西欧諸国の中での状況である。南北間の比較でないことは念頭におくべきであろう。



V. 結核菌感染とアトピー性疾患との関係

Shirakawa らによるツベルクリン反応の程度と、アトピー性疾患の発症率を調べた論文¹⁸⁾は非常に注目されたものである。対象は和歌山県の12~13歳の中学生867人で、12歳時点におけるツベルクリン反応の程度と、質問紙法によるアトピー性疾患の有無、社会環境要因、そして血清 IgE、Th1 サイトカイン (IL-12, Interferon- γ)、Th2 サイトカイン (IL-4, IL-13, IL-10) の測定結果とを比較検討した。ツベルクリン反応陽性者と陰性者の2群にわけ検討されているが、ライフスタイル、環境、栄養状態、ペットの有無、等の変数は2群で差がなかった。また予防接種歴にも差はなかった。アトピー性疾患の家族歴にも特に差はなく、これら2群の間では社会環境要因、遺伝的要因の差がないということが確かめられた。血清 IgE 値はツベルクリン反応の程度と逆相関を示し、陽性群ではアトピー性疾患の既往歴+現症、現症ともに有意に低く、気管支喘息、鼻炎、湿疹の個別の疾患 (既往歴+現症) でもツベルクリン陽性群は陰性群と比較し有意に低率であった。さらに、統計学的な有意差の程度にはばらつきがあるものの、陽性群では IL-4, IL-13, IL-10 の低値、Interferon- γ の高値があり、IL-12 は両群とも検出されなかった。このよ

うに、12歳時点におけるツベルクリン反応陽性群では臨床的にアトピー性疾患が少ないことに加え、免疫学的にも Th1 タイプの反応が優勢であるという結果であった。結核菌は遅延型皮膚反応を誘導することが象徴的ではあるが、Th1 タイプの免疫反応を起こす代表的な細菌である。Shirakawa らの研究は、方法論としての的を絞った形でなされ、明解な結果がもたらされたものであった。

以上の報告に対し、フィンランドにおける、結核として登録された1,162人の28~30年に及ぶ追跡調査では、対照に比較して、16歳以前に結核に罹患した女性では明らかに気管支喘息の有病率が低かった。興味深いことに男性では結核によるそのようなアレルギー疾患抑制効果はみられなかった¹⁹⁾。ISAACの調査を利用した多国多施設にわたる疫学調査では、結核の届け出率とアレルギー性疾患は逆相関を示し、特に届け出率が100,000人対25を越えると喘鳴の既往率が4.7%減少するという結果であった²⁰⁾。しかしこれらの報告が意味することは必ずしも同一でなく、しかも結核菌の自然感染ではなく、生後早期のBCG接種がアトピー性疾患の予防として役立つかどうかは不明であり、議論のあるところである^{21)~25)}。

VI. ありふれた気道ウイルス感染症と気道アレルギー

この場合、気道アレルギーとは、気管支喘息を主とするアトピー性疾患であるが、発表されている論文では allergy とされていることが多いため、アレルギーとの訳を用いている。厳密にはこれまでと同様に、IgE が関与するアレルギー疾患あるいは素因を、アトピー性疾患あるいはアトピー素因と言うことは変わらない。

図に示されているように、結核菌感染症のように確かに社会の衛生状態が改善すると減少していく疾患が、その後のアレルギー性疾

患の発症とどのように関わっていくのかは、衛生仮説としては比較的受け入れやすい。しかし我々の社会で日常的に頻度の多いウイルス感染症はどうであろうか。特に気道感染症の大部分はウイルス感染である。ウイルスによる気道感染症と気管支喘息の関係は、気管支喘息の発症要因の一つとして考察する場合と、すでに気管支喘息を発症している個体では増悪因子となるかどうかの二つの考え方がある。すでに発症している個体に関してライノウイルス感染が、気管支喘息の増悪に関与していることは多くの報告から間違いがないであろう²⁶⁾。増悪に関与する因子は、いわゆる発症要因との絡みで衛生仮説を語る際にはひとまず置いておいてよいであろう。

RSウイルス感染は気管支喘息発症そのものに関与するであろうか。Sigurs らは、乳児期にRSウイルス細気管支炎によって入院治療が必要であった47人が7歳になった時点における気管支喘息有病率を93人の対照と比較したところ、RSV感染群では23%に気管支喘息がみられたのに対し、対照群ではわずかに2%であり (P値<0.001)、吸入性抗原に対するIgE抗体陽性率も罹患群に有意に高率であったとした²⁷⁾。これを裏付けるものとして、Pala らはSigursの研究対象と同じ群について細気管支炎罹患7年後に *in vitro* のリンパ球反応性を調べた²⁸⁾。ELISPOT法でRSV刺激後のIL-4とInterferon- γ の産生細胞を調べると、RSV細気管支炎罹患群ではコントロールに比べて有意にIL-4産生細胞が多く観察された。しかしStein らは3歳までにRSVによる下気道感染を示した集団を追跡し、6歳までは確かに頻回の喘鳴と関連があったが、13歳の時点ではそのような相関は消失したと述べた²⁹⁾。しかしこの報告とは別に、Sigurs らは、先の調査と同じ対象が13歳に達したときも、かつてRSV細気管支炎にて入院が必要であった群は対照と比較して医師の診断による気管支喘息、申告に

よる喘鳴ともに多いことと、呼吸機能も有意に低下していることを示した。また吸入性抗原に対しての感作率も RSV 細気管支炎群において有意に多いことを示した³⁰⁾。

細気管支炎に的を絞るのではなく、気道感染を総体として考慮するとどうであろうか。Illi らはドイツにおける出生時から経時的に追跡する大規模な cohort study (multi-centre allergy study (MAS)) において、総数1,314人を7歳まで追跡し、3歳までの上気道感染の数が多い群において7歳時点での気管支喘息の有病率が、感染回数の少ない群よりも有意に低かったと報告した³¹⁾。下気道感染の回数に関しては、一見回数の多い群において医師の診断による気管支喘息が多い結果であったが、この内容は、喘鳴を有する下気道感染を生じたものにおいて顕著であり、逆に喘鳴を合併しない下気道感染では気管支喘息の増加傾向はなく、またアトピー素因(アレルギー疾患の家族歴)のある群において下気道感染症が多かったことより下気道感染の頻度は、後の気管支喘息の危険因子ではなく予知因子であろうとした。このように罹患年齢やその重症度、追跡期間によっても異なる結果が出ている。

Ⅶ. ウイルス性全身感染症とアレルギー疾患

免疫系に大きな影響を与える麻疹感染とアレルギー疾患の関係についていくつかの報告がある。Shaheen らはアフリカの Guinea-Bissau において、1978年から1980年に0～6歳であった者を1994年に調査し、麻疹感染歴が明らかであった者と予防接種を受け、感染歴のない者とを皮膚のプリックテスト(SPT)による反応性からアトピー素因をもつかどうかを比較検討した³²⁾。その結果、麻疹感染歴のあるものは133人中17人(12.8%)がSPT陽性であり、これは感染歴のない者129人中33人(25.6%)の陽性率よりも

有意に低い結果であった。彼らはまた、同地区にて、1991年の麻疹流行の際から継続して居住している3歳から13歳の小児(感染者270人、非感染者121人)において、マルチテストによる遅延型皮膚反応をみた。ツベルクリン、プロテウス、破傷風、ジフテリア、ストレプトコッカス、トリコフィトン、カンジダの7種の抗原に対しすべて遅延型反応を示さないものをアネルギーであると定義し、麻疹罹患群と対照を比較すると、罹患群の方が有意にアネルギー状態にあるものが多かった。彼らはこのことと、上記の麻疹罹患15年後における調査でアトピー状態が少ないこととを関連付けている³³⁾。ところが、Finlandにおける大掛かりな調査で、Paunio らは麻疹罹患患者の方が各年代においてアレルギー性疾患の罹患率が高いと報告している³⁴⁾。なかでも気管支喘息はオッズ比1.67でアトピー性皮膚炎(1.32)、アレルギー性鼻炎(1.41)よりも高い値であった。このように麻疹感染とアレルギー性疾患との関連はまだ決着はついていない。

イタリアの空軍学校での調査では、A型肝炎の抗体保有率は、アトピー素因を持つ群において対照に比較して少ないことが示された³⁵⁾。

Ⅷ. 寄生虫感染とアトピー性疾患

現象として既開発国においてアトピー性疾患が多く、また寄生虫感染は少ないという事実は、いわゆる衛生仮説の格好のモデルとしてもはやされた。寄生虫疾患によってもたらされる高IgE血症では、その非特異的 polyclonal IgE が肥満細胞上の受容体を占拠することによって、例えばダニ抗原が誘発するアレルギー反応を抑制するという説は魅力的なものであった。ベネズエラ、カラカスのスラムにおける調査では蠕虫に感染している小児ではアレルギー疾患の有病率が低く、吸入性抗原による皮膚反応陽性率も低いとされた³⁶⁾。

しかし同じグループによって、別の地域における寄生虫感染とその治療が、アレルギー反応にどのような影響を示すかをみた研究では、全く逆の関係が報告され、著者の考察では、寄生虫感染の程度によっても個体の反応性が影響されるのではなかろうかと述べている³⁷⁾。これらの結果は、寄生虫感染によって誘導されるポリクローナルな高 IgE 血症が、逆にアトピー性疾患の発症を抑制するという単純な図式が成り立たないことを示す。

衛生仮説が発表されるよりもかなり以前から、寄生虫感染と気管支喘息、非特異的 IgE、特異 IgE 抗体の関係は研究されている。Anderson らによるニューギニア高地の気管支喘息患者の検索が、そのはじめてであろうと思われる³⁸⁾。ニューギニア高地では気管支喘息の頻度は低いが、患者と非患者の対照において、*Ascaris* に対する IgE 抗体陽性率（それぞれ49.0%, 44.4%）は差がなく、*Dermatophagoides pteronyssinus* (89.8%, 6.4%) および *D. farinae* に対する IgE 抗体の陽性率（85.1%, 10.9%）には明らかな差があった。総 IgE 値も喘息群では中央値として3,240U/ml, 対照は2,160U/mlと、これも有意差があった。つまり、喘息群において総 IgE と抗ダニ特異 IgE 抗体が高く、回虫に対する IgE 抗体は差がないという結果であった。一方、Scrivener, Yemaneberhan らは、エチオピアにおける調査で、16歳以上の主として成人を対象として、都市部と非都市部にわけて気管支喘息有症者と対照群での寄生虫感染の有無、抗寄生虫 IgE 抗体、抗ダニ IgE 抗体の値を調査した。結論として、鉤虫感染により喘鳴の危険率は有意に減少し、またそれとは独立して、抗ダニ IgE 抗体（抗 Der p1 抗体）の上昇に応じて喘鳴の危険率は増加するというものであった³⁹⁾。筆者らはバングラデシュの農村部およびスラムにおいて、気管支喘息（喘鳴群と相同）の有病率とその背景を現在も調査中であるが、

寄生虫感染が高率であるにもかかわらず、ISAAC 質問紙法による喘鳴群（気管支喘息）も意外に多いことを経験している。さらに喘鳴群は非喘鳴群に比較して抗ダニ IgE 抗体は高く、回虫感染率に差はないにもかかわらず、喘鳴群では抗回虫 IgE 抗体が高い結果であった⁴⁰⁾。

以上のように寄生虫感染とアトピー性疾患の関係は、寄生虫の種類、その感染の程度、アトピー素因の程度、等々によって複雑な相互関係を考慮しなければならない。



IX. ペットとアトピー性疾患

イヌやネコなどのペットを飼育している環境とアトピー性疾患の有無をみた論文は多い。これも、乳児期にペットを飼育するとかえって後のアトピー性疾患有病率を低下させるという論文⁴¹⁾と、その逆の論文とが存在する。Platts-Mills らは母親に気管支喘息の既往がある群では、乳児期早期のネコの飼育は逆に3歳またはそれ以降の喘鳴の有症率を増加させると述べている⁴²⁾。



おわりに

衛生仮説の真偽という命題に対して、十分に答えることはできない。すでに膨大な論文が蓄積されており、本総説における各項目を取り上げても、非常に多くの論文が存在する。それらは、確かに感染頻度の減少に伴ってアレルギー（アトピー）性疾患が増大する現象を説くものがある。一方で寄生虫感染においては、どの種類の寄生虫感染があるかによって影響が異なるという研究もある。また、アレルギー性鼻炎のようにより純粋に IgE の関与する疾患と、気管支喘息は同じアトピー性疾患と言っても病態が異なるものについては環境の影響もまた異なる。このことについては衛生仮説の提唱者である Strachan による提唱後10年を振り返った総説でも同様で、気管支喘息と他のアトピー性疾患

とは疫学的に差があるとしている⁴³⁾。現象論的に魅力的な研究対象であり、今後も多くの論文が発表されるものと思われるが、まず、同じ地域の社会的な変化の影響をみているのか、異なる地域同士を比較しているのかを区別して解析していく必要がある。病原体も、種類によっては生体の免疫系に対する作用が異なることをまた十分に考慮する必要がある。わが国においては大規模な疫学調査は十分になされていないが、アトピー性疾患の有病率の変化を知り、その要因を詳しく検討することは将来的に一次予防の確立につながる可能性を秘めているため重要である。

文 献

- 1) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee : Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. *Lancet* 351 : 1225~1232, 1998
- 2) 西間三馨, 小田嶋博 : ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 第 I 相試験における小児アレルギー疾患の有病率. *日本小児アレルギー学会誌* 16 : 207~220, 2002
- 3) Strachan DP : Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 299 : 1259~1260, 1989
- 4) Mosman TR, Sad S : The expanding universe of T-cell subsets : Th1, Th2 and more. *Immunology Today* 17(3) : 138~146, 1996
- 5) Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ et al : Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens : Universal skewing of initial T cell responses towards the Th-2 cytokine profile. *J Immunol* 160 : 4730~4737, 1998
- 6) Bach J-F : The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *N Engl J Med* 347 : 911~920, 2002
- 7) Joussemet M, Depaquit J, Nicand E et al : Effondrement de la séroprévalence de l'hepatite virale A chez les jeunes français. *Gastroenterol Clin Biol* 23 : 447, 1999
- 8) Swarbrick ET, Farrokhyar F, Irvine EJ : A Critical Review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 36 : 2~15, 2001
- 9) Dubois P, Degraeve E, Vandenplas O : Asthma and Airway Hyperresponsiveness among Belgian Conscripts. *Thorax* 53 : 101~105, 1998
- 10) Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J et al : Record-high Incidence of Type I (insulin-dependent) Diabetes Mellitus in Finnish Children. *Diabetologia* 42 : 655~660, 1999
- 11) Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G et al : Multiple Sclerosis Epidemiology in Sardinia : evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 103 : 20~26, 2001
- 12) Braun-Fahrländer CH, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wütherich B and the SCARPOL team : Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 29 : 28~34, 1999
- 13) Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H and Koskenvuo M : Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 30 : 201~208, 2000
- 14) von Ehrenstein OS, von Mutius W, Illi S, Baumann L, Böhm O and von Kries R : Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 30 : 187~193, 2000
- 15) Riedler J, Eder W, Oberfeld G and Schreuer M : Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 30 : 194~200, 2000
- 16) Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, Liu AH : Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 355 : 1680~1683, 2000
- 17) Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann H-E and Heinrich J : House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 166 : 939~944, 2002
- 18) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM : The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275 : 77~79, 1997
- 19) von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahela T : Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 104 : 1211~1214, 1999
- 20) von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, Weiland S : International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis,

- and eczema. *Thorax* 55 : 449~453, 2000
- 21) Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegård O : Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 53 : 249~254, 1998
 - 22) Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A : Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 350 : 400~403, 1997
 - 23) Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A : Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 55 : 454~458, 2000
 - 24) Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U and the MAS-90 Study Group : Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 107 : e36, 2001
 - 25) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, Jensen H and Marchant A : Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 30 : 644~650, 2000
 - 26) Gern JE : Rhinovirus Respiratory Infections and Asthma. *Am J Med* 112(6A) : 19S-27S, 2002
 - 27) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B : Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 1501~1507, 2000
 - 28) Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJM : Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J* 20 : 376~382, 2002
 - 29) Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD : Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354 : 541~545, 1999
 - 30) Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R et al : Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 137~141, 2005
 - 31) Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggermann B, Sommerfeld C, Wahn U and the MAS Group : Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age : a birth cohort study. *Br Med J* 322 : 390~395, 2001
 - 32) Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A : Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 347 : 1792~1796, 1996
 - 33) Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A : Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau : historical cohort study. *Br Med J* 313 : 969~974, 1996
 - 34) Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H : Measles history and atopic diseases. A population-based cross-sectional study. *JAMA* 283 : 343~346, 2000
 - 35) Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S et al : Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma : epidemiological study. *Brit Med J* 320 : 412~417, 2000
 - 36) Lynch NR, Hagel I, Pérez M, Di Peisco M, López R, Alvarez N : Effect of antihelminthic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 92 : 404~411, 1993
 - 37) Lynch NR, Palenque M, Hagel I et al : Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. *Am J Resp Crit Care Med* 156 : 50~54, 1997
 - 38) Turner KJ, Baldo BA, Anderson HR : Asthma in the Highlands of New Guinea. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 48 : 784~799, 1975
 - 39) Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, McElroy P, Custovic A, Woodcock A, Pritchard D, Venn A, Britton J : Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia : a nested case-control study. *Lancet* 358 : 1493~1499, 2001
 - 40) Iwata T, Takeuchi H, Zaman K, Yunus M, Arifeen SE, Chowdhury HR, Chakraborty J, Baqui AH, Takahashi J, Wkai S : The risk factors for bronchial asthma among children in rural Bangladesh : Is the hygiene hypothesis accepted? Presented at XIII ICACI, Vancouver, Canada, September 9, 2003
 - 41) Hesselmar B, Åberg N, Åberg B, Eriksson B and Björkstén B : Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 29 : 611~617, 1999
 - 42) Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR : Exposure to cat

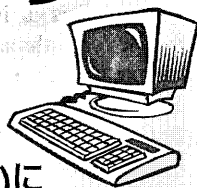
allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. Lancet 360 : 781~782, 2002

43) Strachan DP : Family size, infection and

atopy : the first decade of the "hygiene hypothesis" Thorax 55(Suppl 1) : S2~S10, 2000

出版のおすすめ

- 患者さんの啓蒙・教育・宣伝に
- 退官・退任の記念に
- 大学・専門学校の教科書として
- 各種受賞の記念に
- 講演会・講習会のテキストに
- 還暦や喜寿のお祝いに



お忙しくて原稿を書く時間がない先生方には、ライターによる取材・執筆も承ります。

お見積り無料
お気軽にご相談
ください

ご相談・お申込みは

医学書「小児科臨床」60年の経験のある

日本小児医事出版社

〒160-8306 東京都新宿区西新宿5-24-18 TEL. 03-5388-5195

Eメールアドレス : shoni-ijied@wakodo. co. jp