

序論

山本 一彦

1. アレルギー，アトピーとは

1890年，Behringと北里はジフテリアと破傷風の抗毒素血清療法に成功した。しかし，この抗毒素血清療法は異種動物の血清を使うため，蕁麻疹，発熱，関節痛やショックなどの異常な反応が引き起こされることがあった。これが血清病である。1902年，PortierとRichetはイソギンチャクの毒素の抽出物をイヌに注射し，生き残ったイヌに数週間後に少量の同一抽出物を注射すると，数分後に呼吸困難，下痢などの激しい症状で死亡することを観察した。この現象を，予防(prophylaxis)に対して反対を意味する“ ana ”をつけてアナフィラキシー(anaphylaxis)と呼んだ。これらを背景に1906年，von Pirquetが免疫反応と過敏症という全く矛盾するようにみえる現象をまとめて「変じた反応能力」の意味でアレルギー(allergy)という言葉を提唱した。ギリシャ語で“ allo ”は変じたの意味であり，“ ergo ”は作用の意味である。1923年，Cocaは一定の物質に対する先天性過敏症に対して「不思議な疾患」という意味でアトピー



やまもと・かずひこ：東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学教授。昭和52年東京大学医学部卒業。平成5年聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター助教授。平成7年九州大学生体防御医学研究所臨床免疫学教授。平成9年現職。主研究領域／内科学。臨床免疫学。リウマチ学。アレルギー学。

(atopy) と命名した。

2. 主なアレルギー性疾患

主なアレルギー性疾患として気管支喘息，アレルギー性鼻炎・花粉症，アトピー性皮膚炎を挙げることができるが，それ以外にもアナフィラキシー反応，薬剤アレルギー，食物アレルギー，アレルギー性結膜炎，過敏性肺炎，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症，好酸球増多症候群など多くの疾患がある。

これらのアレルギー性疾患の中には，生命予後にはそれほど影響を与えない疾患が含まれており，アレルギー性疾患は全体に軽症であるというイメージもある。しかし，たとえばわが国の気管支喘息による死亡は年間4,000～6,000人に及ぶ。1990年前後は約6,000人であり，1995年に7,000人に増加したが，その後2001年に約4,000人に減少しているものの，依然としてかなりの死亡数である。喘息死は中高年かつ男性に多く，60歳以上の高齢者で年齢とともに喘息死亡率の上昇があると報告されている。高齢化社会を迎えるわが国で注目すべき点であろう。また，アナフィラキシー反応として，わが国では病院外で年間約200人，病院内で年間約250人が死亡していると推定されている。すなわち，アレルギー性疾患は決して軽症の疾患ではないことが分かる。

さらに，疾患の罹患による生活の質の低下など，まさにアレルギー性疾患は国民にとつ

への脅威の一つであることは間違いない。

3. アレルギー性疾患の増加の現状

わが国の気管支喘息の罹患率は、1950～1960年代は小児、成人とも1%前後であった。しかし最近では幼児4.5%、小児4～7%、成人3～4%とされている。花粉症はわが国では戦前は皆無かあってもまれといわれていたが、最近ではスギ花粉症だけでも人口の10%を超える地域もある。また、花粉症を含めたアレルギー性鼻炎の罹患率は乳児7.5%、小児24%、成人22%であり、発症年齢も若年化しつつある。一方、以前はアトピー性皮膚炎とは小児の病気であり、成長に伴って軽快・完治することが多かった。しかし最近では成人発症も増え、罹患率は乳児15%、幼児10%、成人3%と推定されている。このように、わが国において間違いなくアレルギー性疾患は増加している。そして、欧米でも10年間に20～50%の率でアレルギー性疾患が増加しているとの指摘があり、この増加はわが国だけでなく先進国共通の現象であることがうかがえる。

4. 遺伝要因と環境要因

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患では、家族集積性があることが多くの報告で明らかである。たとえば、一卵性双生児のアレルギー性疾患の一致率は50～70%とかなり高く、アレルギー性疾患の発症に遺伝要因の関与が大きいことがうかがえる。

しかし、過去数十年間のアレルギー性疾患の増加は環境要因によると考えられている。これらの環境要因としては、じゅうたんやダニ、カビの繁殖など住環境の変化、細菌、ウイルス、寄生虫など感染症罹患率や質の変化、

ペットの飼育の増加、動物性脂肪分など過栄養と食品添加物など食生活の変化、大気汚染物質としての浮遊粉塵（ディーゼル排出粒子）、ストレスの増加などが関係している可能性が議論されている。

5. 免疫が関与する疾患とこれらの疾患の征圧

免疫システムは、自己および非自己の認識、記憶など、脳に次ぐ高次機能を持っており、多くの細胞、分子の関与や自らのシステムに属する遺伝子の再構成と選択など、多くの複雑なメカニズムを包含している。現代の基礎免疫学は、これらの現象の多くを種々のモデルや解析手法を用いて解析してきており、多くの免疫学的事象が分子のレベルで説明可能となりつつある。

このように基礎免疫学がめざましく進歩している一方、免疫が関与する病気は依然として治らず、上述のごとくアレルギー性疾患は増え続けている。すなわち、基礎免疫学の成果をいかにして疾患研究に結びつけ、最終的な疾患制圧と人類の健康維持に役立たせるかに関しては、基礎研究とは別の次元の議論が必要と思われる。ある分子をロックアウトしてできたマウスの病態がヒトの疾患に似ているとき、まさにその分子が原因であるとプロポーズするだけでは、現実の疾患への応用は程遠い。確かに基礎免疫学、基礎科学の発展なくして病気の解決はあり得ない。しかし、基礎から臨床へと情報の一方通行だけでは、この領域の大きな進展が望めないのも事実であろう。臨床に関する免疫学が強くなることで、お互いのキャッチボールがスムーズに行き、双方の新たな発展が望めるのではないだろうかと思われる。

免疫が関連する疾患はアレルギー性疾患、膠原病・自己免疫疾患、癌、移植、感染症な

ど、現代の難病の多くを含みつつ、数多く存在している。すなわち疾患を扱う免疫学、すなわち臨床免疫学が横断的にどんどん発展し、共通のメカニズムと個別のメカニズムを議論しつつ、疾患の制圧にあたることが期待されている。欧米ではすでにこの方向に大きく舵取りがなされており、生物学的製剤を含

めた多くの治療法が検討・試行されている。わが国もこれに遅れてはならない。

本シンポジウムではアレルギー性疾患についての病因、病態、治療の大きな3つの柱を、それぞれの第一線の研究者に講演、議論していただく。