

論文の内容の要旨

論文題目 **Anti-ascaris IgE and symptoms of bronchial asthma among rural Bangladeshi children**

抗回虫 IgE が小児の喘鳴及び気道過敏性に及ぼす影響について
—バングラデシュ農村での疫学調査—

氏 名 竹 内 治 子

緒言

気管支喘息は小児に多い慢性疾患で、その病態の特徴は気道過敏性と慢性炎症である。環境抗原に対する IgE 抗体を産生しやすいアトピー体質など、遺伝素因が深く関与する疾患であるが、1970 年代に先進国を中心に急増したことでその原因として環境因子の関与が注目されるようになった。

こうした因子のひとつとして、不衛生な地域や農村部に多い寄生虫感染が、アレルギーを抑制するとの仮説が示された。一方、衛生仮説は、「胎児期優位の Th2 型免疫反応が生後、細菌やウイルス感染によって Th1 型免疫反応に誘導されるが、衛生的な環境で感染機会が減ると Th1 型免疫反応が十分に誘導されず、T 細胞応答が Th2 へ偏倚し IgE 抗体産生につながる。」とする。しかしこの衛生仮説では Th2 型免疫反応を起こす寄生虫感染とアレルギーの逆関連は十分説明できない。これを説明するものとして Yazdanbakhsh らは、寄生虫感染症も考慮した新たな衛生仮説を提唱した。即ち寄生虫感染にかかわらず慢性の感染症があると、IL-10 などのサイトカインをはじめとする抗炎症性制御反応が働き、それがア

トピー喘息を抑えるという推論である。この仮説にもとづいて寄生虫感染と喘息アトピーに関する疫学調査が行われてきたが、その結果は、必ずしも寄生虫感染がアレルギーを抑制するというものではない。中でも回虫は喘鳴を増すという報告が多い。一方で、抗回虫 IgE は回虫感染とは異なる指標でありあまり検討されてはいないのだが、回虫感染率の低い地域では喘鳴を増し、感染率の高い地域では喘鳴を減らすとされる。しかし回虫感染率の低い地域からの報告はあるが、回虫感染率の高い地域からの報告はあまり見当たらない。

バングラデシュの農村では回虫感染率は 75% と極めて高い上、小児の喘鳴の有病率も 16.2% と比較的高く回虫が喘鳴を増やすとする報告に合致する。この事実と抗回虫 IgE の作用を確認するため喘鳴との関連を検討した。また 4 年後に同一集団から条件に応じて選出した対象者に、気道過敏性試験を実施し最初の調査の確認を行った。

方法

調査は 2001 年 4 月より 11 月までと 2005 年 1 月より 7 月までの 2 回、ICDDR,B (International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh): Centre for Health and Population Research の分院のある農村部のマトラブ・タナで行われた。対象者は無作為クラスター抽出により抽出された 51 か村に住む 5 歳児 1705 名。その中から過去 12 ヶ月以内に喘鳴のあった群 219 名と全く喘鳴のない群 122 名の協力を得た。2005 年の対象者は 2001 年の調査に参加してくれた当時の 5 歳児から条件に応じて選ばれた 9-10 歳児であった。

2001 年の調査項目のうち喘鳴の有無は International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) の質問表でたずねた。危険因子も質問表で尋ねた。肺炎既往の情報は既存の記録より得た。血清総 IgE 値、抗ダニ、抗ゴキブリ、抗回虫 IgE の測定と、新鮮便検体での寄生虫卵の検査を行った。2005 年の調査は、上記項目に気道過敏性試験をくわえて行った。気道過敏性試験は ISAAC のプロトコールに修正を加えて行った。気道過敏性試験陽性の判定は 4.5% の高張食塩水負荷後の強制 1 秒量 (FEV1) が、負荷前値の 15% 以上減少した場合か、負荷前 FEV1 が予測値の 75% 未満で気管支拡張剤の吸入で回復したときとした。

結果

2001年、抗回虫 IgE、総 IgE の平均値は、過去 12 ヶ月以内に喘鳴を経験した群ではそれぞれ 16.12 U_A/ml [95%信頼区間(13.46–19.49)]、3361 IU/ml [95%信頼区間(2864–3944)] で、喘鳴の全く無かった群の 7.92 U_A/ml [95%信頼区間(5.99–10.38)]、2122 IU/ml [95%信頼区間(1737–2566)] に比べて有意に高かった (tテスト: $p < 0.001$)。喘息により特異的な症状を持つ群ではさらに高くなり、会話が障害されるほどの発作があった子供たちでは、抗回虫 IgE の平均値は 18.36 U_A/ml [95%信頼区間(14.01–23.81)]、総 IgE は 4042 IU/ml [95%信頼区間(3229–5046)] と最も高くなった。回虫感染は喘鳴とは関連なかった。(χ² テスト、 $p = 0.339$)。

抗回虫 IgE と総 IgE が喘鳴をおこすオッズ比を、ロジスティック回帰分析で計算すると、抗回虫 IgE、総 IgE とも対数 1 の増加量ごとに、喘鳴のオッズ比はそれぞれ 1.40 [95%信頼区間(1.20–1.64)]、1.40 [95%信頼区間(1.15–1.70)] となった。しかし親の喘息、肺炎の既往、炊事の燃料、鞭虫感染などと、抗回虫 IgE と総 IgE を相互に加えて調整すると、抗回虫 IgE の対数 1 増加量ごとのオッズ比が 1.32 [95%信頼区間(1.00–1.767)、 $p = 0.05$] であったのに比し、総 IgE の対数 1 増加ごとのオッズ比は 0.960 [95%信頼区間(0.660–1.396)] となり有意差が消失した。この抗回虫 IgE の対数増加量ごとの調整オッズ比は、喘息により特異的な 4 回以上の発作があった群では 1.52 [95%信頼区間(1.18–1.96)、 $p = 0.001$]、眠れない発作のあった群では 1.35 [95%信頼区間(1.10–1.64)、 $p = 0.004$]、会話を妨げる発作のあった群では 1.57 [95%信頼区間(1.19–2.08)、 $p = 0.001$] であった。

2005 年の調査でも、2001 年にも 2005 年にも喘鳴があり気道過敏性もある群と、2001 年にも 2005 年にも喘鳴がなく気道過敏性陰性だった群との間でロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比の計算を行うと、対数抗回虫 IgE の増加量 1 あたりの気道過敏性陽性の粗オッズ比は 1.92 [95%信頼区間 (1.23–12.99)、 $p = 0.004$]、性別、肺炎既往、回虫感染、鞭虫感染、両親の喘息、燃料枯葉、家の壁材、総 IgE、抗 DP IgE で調整するとオッズ比は 5.41 [95%信頼区間 (1.54–19.19)、 $p = 0.009$] となった。抗回虫 IgE は、回虫の感染率の高い地域でも気道過敏性の危険因子となった。

考察

バングラデシュ農村の5歳児では、抗回虫 IgE は危険の増加と関連した。この結果は抗回虫 IgE は回虫感染率の低い地域では喘鳴の危険因子となるが、感染率の高い地域では防御因子となるというこれまでの見解に反するものとなった。しかしこの結論は、より特異的な症状のある子だけを選ぶと、平均の抗回虫 IgE 値が現在喘鳴のある群よりさらに高くなり、喘鳴のオッズ比が増加し、 p 値が下がったという事実でも裏付けられる。さらに 2005 年に行った調査で、抗回虫 IgE が気動過敏性の危険増加に関連した事でも支持される。

寄生虫特異 IgE は、現在の感染に加えて過去の感染も反映すると考えられる。この調査では、抗回虫 IgE は喘鳴と関連があったが、回虫感染は喘鳴と関連がなく、回虫感染というより感染で産生された IgE の、回虫への反応が喘鳴と関連すると考えられる結果となった。この関連の理由としては次のようなことが考えられる。バングラデシュのように感染率の高い地域では回虫再感染は頻回に起こり、この幼虫爬行症時に抗回虫 IgE の上昇と喘鳴が同時に起きているのかもしれない。また抗回虫 IgE が通常の吸入抗原に対する抗体のように作用し、回虫への曝露により肥満細胞の脱顆粒を起こしている可能性も考えられる。

一般に寄生虫感染が起こると、感染を受けた宿主の寄生虫に対する防御・排除反応と考えられる TH2 型の免疫反応による特異的・非特異的な IgE 産生がおこる。この宿主の排除反応に対抗するため、寄生虫は宿主に IL-10 を産生させ宿主内での生き延びを図る。住血吸虫症、フィラリアのように組織内に生息する寄生虫は、回虫のように腸管に寄生するものよりさらに強く IL-10 を産生させる必要があるだろう。抗回虫 IgE を持っていて喘息を起こさない人が多いのは、IL-10 のような制御機構があるからだろうが、この制御能は回虫では住血吸虫、フィラリアほど強くないので、喘息・アトピーの発症を抑える力も弱いだろう。バングラデシュには住血吸虫はいないので、抗回虫 IgE で喘鳴が惹き起こされ、これが農村で喘鳴の多い理由を説明するかもしれない。

まとめ

抗回虫 IgE は、地域の回虫感染率や抗回虫 IgE 保有率の高低にかかわらず、喘鳴、気道過敏性の危険増加因子に関連する。