

わが国の居住環境におけるアレルギー問題の概要 —アレルギー疾患の病態に関する最近の知見—

鳥 居 新 平

Outline of the allergic problems in residential environments in Japan —Some knowledge about recent status of the allergic diseases—

Sinpei TORII

アレルギー疾患では免疫応答、炎症反応などの亢進がみられ、さらにこれに知覚過敏も伴うことが多い。言い換えれば生態の過剰防衛反応が主な病態となって発症する疾患といえることができる。

まず免疫応答に関してはとくに喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などアトピー性疾患ではIgE抗体が重要な役割を果たしている。

IgE抗体を産生するB細胞はヘルパーT細胞により調節されている。例えばIgE抗体の産生はこの細胞が産生するインターロイキン4 (IL-4) と呼ばれるサイトカインにより亢進され、ガンマインターフェロン (γ -IFN) と呼ばれるサイトカインにより抑制される。

アトピー性疾患ではIL-4が亢進しているか、あるいは γ -IFN産生が低下していると報告されている。

一方ヘルパーT細胞 (Th) にはTh1とTh2という機能的に異なる細胞集団があり、IL-4がTh2から γ -IFNはTh1から産生されることが知られている。

要するにアトピー性疾患ではTh1とTh2の分化のバランスがTh2に偏っているといえることができる (図1)。

このバランスは遺伝的要因や環境要因により左右されるものと考えられている。

これまではIgE抗体を産生するB細胞の立場から病態に関して述べてきたが、この他にも単球、T細胞、好酸球なども重要な役割を演じている。

アレルギー性炎症で主役を演ずる炎症細胞は好酸球であり、これは顆粒中から組織障害性が高い蛋白を放出して炎症局所の損傷を促進する。

この好酸球の増殖や組織への集積や活性化にはT細胞が産生するIL-4、IL-5、 γ -IFNや単球や肥満細胞が産生する血小板活性化因子 (PAF) などのカイトサインが関与している。

アトピー性皮膚炎ではこれらの細胞以外にケラチノサイ

トもいろいろなサイトカインを産生し、炎症の増強、遷延化に参与している。

好酸球顆粒蛋白により損傷を受けた炎症局所では知覚神経末端が露出され、とくにこの中でもC-fiberは軸索反射によるタキキニンを放出したり、炎症局所ではNGF (神経細胞増殖因子) などが放出され知覚過敏を周辺に広げ、その結果広範な知覚過敏を生ずる。

またタキキニンとくにサブスタンスPは肥満細胞を刺激

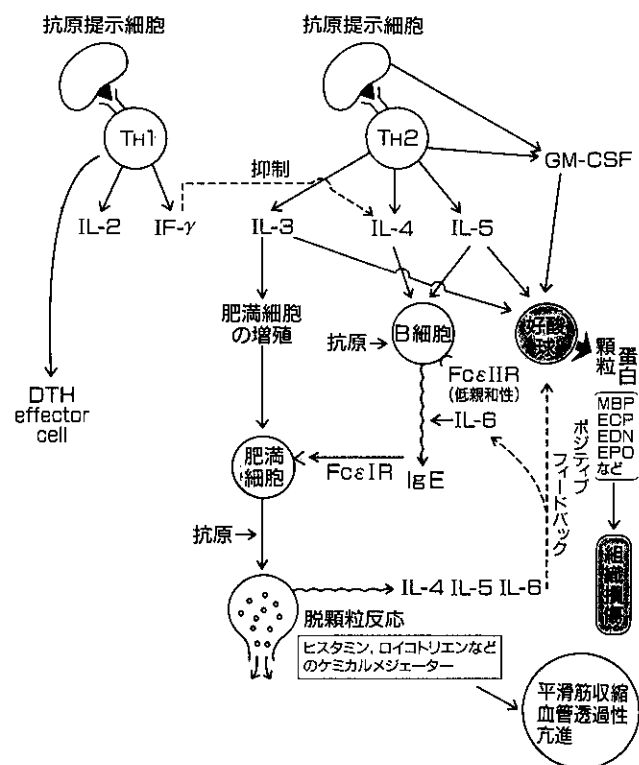


図1 IgEを介するI型アレルギーにおけるサイトカインの役割

し、サイトカインやヒスタミンなどの化学伝達物質を放出する働きがあることが知られている。

このようにして免疫応答や炎症反応の過剰反応、知覚過敏などが増強されてゆくものと考えられている。

したがってアレルギー疾患では免疫反応を介する特異的な過敏反応と刺激物質に対する過敏性があり、これがさらに炎症を増強するという図式が成り立つ。

1. 住宅構造の変遷と社会的背景

産業の発達に伴う都市への人口の集中、さらに核家族化は建築物の集合住宅化あるいは住宅密度の増加を促し、昭和40年代の高度経済の波はこれをさらに促進した。その結果は耐火性、防音性などが建築物の重要な条件となり、さらに経済性もこれに匹敵する要件となった。

これらの条件を満足させるために新建材の開発、住宅構造の気密化が進んだといっておく方がよい。

また1970年代のオイルショックは省エネ対策として住宅の高気密・高断熱化に拍車をかけた。

新建材の開発は揮発性化学物質の重要な発生源となる合板、パーティクルボード、気密性では優れているが断熱効果が極めて悪いアルミサッシなどを生み出した。

住宅構造の気密化については自然環境が厳しい北米の住宅がモデルとなった。

これに伴い自然と隔離した室内環境により快適な人口気象を作り出す空調システムの開発が促進された。

その結果確かに温熱条件については快適な条件が作りだされたが、一方では新たな汚染物質の発生源を増やす結果を招いた。

さらに医学の進歩に伴う衛生環境の改善は様々な殺虫剤、抗菌剤の開発を促し、これが住環境中の化学物質汚染をさらに増悪する要因の一つとなったのである。

このような住宅では高湿度に伴うダニやカビの増殖が促され、さらに化学物質の発生の増加、気密な環境のためこれらの汚染物質の濃縮などが見られるようになった。

わが国の住宅は気密化については速やかに進んだが、これに付随して必要な換気、断熱効果に関する取り組みが遅れたのではないと思われる。

2. シックビル症候群からシックハウス症候群へ

室内環境が様々な健康被害を生み出すことについてはシックビル症候群という概念があり、これについてはすでにWHOでも一応の定義が出されている。これも1970年代の欧米におけるオイルショックが生み出した健康被害と考えてよさそう。シックビル症候群という疾患概念は1979年にファンガーがこれを症候群としてまとめて発表したのが最初であり、歴史的にすでに20年近くの歳月を経ている。

WHOの定義によれば①目、とくに眼球結膜、鼻粘膜および咽頭粘膜刺激症状、②粘膜の乾燥、③皮膚の紅斑、じんましん、湿疹、④疲れやすい、⑤頭痛、気道感染にかかりやすい、⑥息がつまる感じ、喘鳴、⑦非特異的な過敏症、⑧めまい、嘔気、嘔吐などの症状がみられる。この中でも

アレルギー疾患にもしばしばみられる症状には①、③、⑥、⑦などがある。

このような症候群の原因汚染物質としてはとくに揮発性有機化合物 (volatile organic compound: VOC) が注目されているが、現実には症状の誘発は複合汚染の結果であり、原因として特定な物質を決定することは殆どの場合極めて困難である。

最近では同様な症状が住宅でもみられることが明らかになり、いわゆるシックハウス症候群という言葉が用いられるようになった。

一般にアレルギー疾患はシックビル関連病、シックハウス関連病ともいわれており、室内汚染物質がすでに存在するアレルギー疾患の増悪因子となったり、時には発症の促進因子となるという位置づけがなされている。

3. アレルギー疾患の発症、増悪に関係する室内汚染物質

大きく分けるとアレルゲンとしての役割を果たすものと炎症を増強したり、感作を促進する刺激物質 (主として化学物質) としての役割を果たすものに分けることが出来る。

アレルゲンとしてはダニやカビあるいは室内ペットが原因となるペットのほこりなどがある。これらは明かにアレルギー疾患の原因物質として同定できるものであるが、刺激物質の役割についてはまだ不明な点が多い。

アレルゲンとしてのダニやカビは室内の温度や湿度の条件がこれらの増殖に適しているばかりか、その栄養源になるほこりを溜めやすい貯塵物品 (じゅうたん、ソファなど) を室内に使用する頻度が高いことなどがあげられている。これらの条件はどちらかといえば生活様式によるものと思われる。

ヒョウヒダニは喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などの主要なアレルゲンになっている。

カビアレルゲンは喘息やアトピー性皮膚炎の難治化因子としても注目されている。またカビは生きたまま生態内に入り込み、体内で増殖し、感染症状とアレルギー症状 (喘息症状) を起こすアレルギー性気管支肺真菌症や重症なアレルギー症状 (III, IV型アレルギー) を引き起こす過敏性肺炎などのような他のアレルゲンでは殆どみられないような病態を呈することがある。これらの疾患では後遺症も多い。

ペットアレルギーも増加しているが、これはおそらくペットブームによる室内ペット飼育頻度の増加と関係がある。とくに多いのは猫であり、猫を飼っていない家庭にも猫アレルギーが存在する。次いで犬が多いが、最近ハムスターなどのげっ歯類のアレルギーの増加が注目されている。

室内汚染化学物質としてとくに注目されているのが、合板、パーティクルボードや断熱材が主な発生源になるホルムアルデヒドであ。これは様々な刺激症状を誘発したり、炎症を増強するばかりでなく、接触性アレルギーの原因アレルゲンともなる。

その他合板やフローリングなどの接着剤からは酢酸エチル、トリエン、キシレンなどが発生している。

そこで住環境中の主なアレルゲン、化学物質などのアレルギー疾患増悪因子としての役割について述べる。

4. ダニとアレルギー

ダニの中でもヒョウヒダニ属は喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などアトピー性疾患の重要なアレルゲンである。

ヒョウヒダニ属にはヤケヒョウヒダニやコナヒョウヒダニが知られている。

ヒョウヒダニの名は室内塵中にあるヒトの皮膚・表皮を主食とする考え方から命名されたものである。

確かに新築の家にはまだ少ないが、ヒトが住み始めると急激に増加することが知られている。

ヒョウヒダニは寝具、カーペット、ソファなどの家具に生息し、ヒトのフケを常食としている。

ヒョウヒダニの増殖に適した室内気象条件は室温25℃前後であり、相対湿度が76%前後が適当であり、70%以下になると殆ど増殖できない。

気管支喘息の原因アレルゲンとしては最も重要であることはよく知られているが、アトピー性皮膚炎に関しても殺虫剤によりダニを駆除すると一部に皮膚症状の改善がみられたという報告¹⁾がすでに1970年にある。

ダニによる感作の危険性は塵1 gr 中 Der p 1 抗原量2 µg で増強し、10 µg ではダニ過敏性喘息患者の発作を誘発する危険性が高まる²⁾といわれている。

ダニアレルゲンの精製については1980年 Platts-Mills ら³⁾によりヤケヒョウヒダニから Der p I が発見されてからその解析は着々と進められた。

現在ヤケヒョウヒダニの精製アレルゲンやヤケヒョウヒダニについては Der p I, Der p II, Der p III, Der p IV まで精製されているばかりか、この中でも Der p I と Der p II はクローニングもされており、リコンビナント・アレルゲンも合成されている。一方コナヒョウヒダニも Der f I, Der f II, Der f III が精製されている。

5. カビとアレルギー

カビの生育に適した温度、湿度は種類によって多少異なる。

例えば温度に関しては好温菌(40~48℃)、中温菌(25~30℃)、好冷菌(10~25℃)であり、好冷菌の中には-5℃まで増殖できるカビもいる。

高温菌は空調設備(暖房)に多いカビである。室内環境中のカビは殆ど中温菌である。

好冷菌は空調設備(冷房)や冷蔵庫などで増殖する。

湿度に関しては好湿菌(相対湿度90%以上)、中湿菌(90~80%)好乾性菌(80%以下)があり、大部分のカビは中湿菌に属する。

ところが室内に優勢なカビとして最近好乾性カビが注目されている。このカビはヒョウヒダニが好んで増殖する相

対湿度76%前後でよく増殖する。このカビはまた浸透圧が高い基質を好み塩濃度、糖濃度が高い食品の屑がある場所で好んで増殖する。

室内では湿気が多い台所、浴室よりもリビングルームに多く、塩づけの食品、砂糖菓子などの屑が多いじゅうたんなどにはとくに多く検出される。

これに属する *Willemia sebi* や *Aspergillus restrictus* は従来からアレルゲンとして注目されている *Aspergillus fumigatus* に匹敵する頻度で喘息患者を感作していることが明かにされている^{4,5)}。

カビアレルギーが関与する喘息では難治例が多い^{6,7)}。またカビは他のアレルゲンとは異なり、生きたまま体内に入り、増殖しながらアレルゲン刺激を与え、症状を増悪させることがある。これはアレルギー性気管支肺真菌症といわれる。これは反復しやすく、後遺症も多いが、カビはさらに後遺症が多い過敏性肺炎などの原因アレルゲンともなる。

6. ペットとアレルギー

ペットアレルギーはかつては職業アレルギーであったが、近年ペットを室内で飼う一般家庭が増えたので、普遍的な室内環境アレルゲンとして注目されるようになった。

喘息患者で猫や犬に感作されている頻度は RAST 法ではそれぞれ16~65%、4~16%であり^{8,9)}、猫の方が多い。

前田らは¹⁰⁾成人で検討し、喘息患者の陽性率は猫毛上皮が36.1%、犬皮膚が31.6%、犬上皮が7.3%であり、小児の頻度と同程度かむしろ多い傾向にある。

鳥類に対するアレルギーは、気管支喘息を代表とするI型アレルギーと過敏性肺炎を代表とするIII型(~IV型)アレルギーに属するものが中心となる。一般家庭にみられるアレルギーは前者が多く、後者はむしろ職業病としてみられることが多い。

猫や犬のアレルゲンに関しては研究も進んでおり、猫の精製アレルゲンとして分子量37,000の糖蛋白である Fel d I (Felis domesticus allergen I) が分離され、すでにクローニングもされ、リコンビナントアレルゲンも合成されている。

犬の精製アレルゲンは分子量およそ22kDの Can f I が分離されている。

7. アレルギー疾患に及ぼすホルムアルデヒドの影響

HCHO が喘息を誘発することはこれまでも報告されてきたが、それほど頻度は高くない¹¹⁾、これに対する抗体の存在も明らかでない。

ところがハプテンとしてIV型アレルギーを成立させ接触性皮膚炎を引き起こす頻度は高い。著者らが検討した結果でもアトピー性皮膚炎患児の10~15%に HCHO 貼付試験陽性例がみられた。また共同研究の Ito ら¹²⁾はラットの気道では HCHO が知覚神経 C-fiber 刺激に基づく軸索反射の結果と思われる NK1 受容体を介するタキキニンによる血管透過性亢進から上皮剥離に至る神経原性炎症を引き起

こすが、これはマスト細胞の活性化因子でもある。

したがってすでに IgE 抗体とアレルゲンにより活性化されているマスト細胞をさらに活性化し、ヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質、IL-4や IL-5などのサイトカインの遊離を促進する可能性がある。

IL-4や IL-5の遊離亢進は IgE 抗体の産生を促進したり、好酸球を活性化させることにより、感作を促進したり、アレルギー性炎症を増悪させる可能性がある。

これを裏付ける報告としてはマウス骨髓由来マスト細胞から HCHO が IL-4産生を促進するという報告¹³⁾がある。

さらにモルモットを用いた実験では0.25ppm の HCHO を5日間吸入させると卵白アルブミン吸入による感作を促進させることができるという報告¹⁴⁾があり、これが IL-4産生促進によるものとも考えられる。

疫学調査の結果では次のような報告がある。

例えば15歳以下の298名の症状に関する調査成績では受動喫煙の影響を受けている群では HCHO の室内濃度が0.06ppm 以上の家に居住する者はこれ以下の濃度の家に住む者に比べて有意に喘息患者が多い¹⁵⁾。また HCHO 室内濃度が0.04ppm 以上の家に住む小児ではこれ以下に住む小児に比べて呼吸器症状や皮膚反応陽性頻度が有意に高いという報告¹⁶⁾もある。

要するに HCHO はアレルゲンともなるが、刺激物として炎症を増強したり感作を促進する作用もある可能性がある。

8. その他の化学汚染物質とアレルギー疾患

室内汚染としてはトルエン、キシレンなどくに揮発性有機化合物が注目されているが、現在の段階ではアレルギー疾患との関連は明らかでない。

しかし暖房期には問題になる汚染物質として窒素酸化物がある。一般暖房期では室内の NO₂濃度は室外の2倍以上になることが多く、とくに非排気型の石油ストーブではこの傾向が強い¹⁷⁾。

また NO₂はホルムアルデヒドとは異なり、不溶性であるので下水道まで容易に達する、例えば喘息患者では NO₂ 0.1ppm 1時間の吸入でカルバコールによる気道狭窄が増

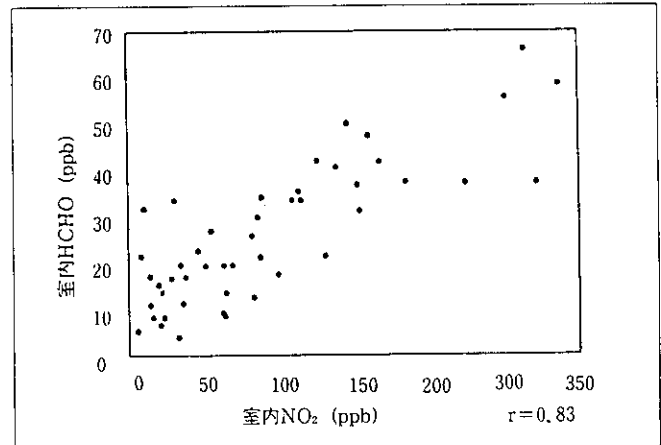


図3 室内 NO₂と HCHO の相関（暖房期）

強される¹⁸⁾。

また室内 NO₂濃度とそこに居住する学童の喘息症状との間に関連があるという報告もある¹⁹⁾。

また愛知県衛生部の調査成績では NO₂の室内濃度と喘息症状には関連があるようである（図2）²⁰⁾。

さらに著者らが愛知県衛生部と共同で測定した調査成績では暖房期には NO₂とホルムアルデヒド濃度が相関した（図3）²⁰⁾。このような場合に増加してくるホルムアルデヒドは石油の燃焼排気ガスよりも温度の上昇に伴い建材から揮発してくるガス由来のものと考えられる。

9. アレルギー疾患をめぐる居住環境における問題点

都市化と省エネ対策は住宅の高気密化と高断熱化に拍車をかけている。空調設備による人工気象の不自然さ言い換えれば湿度や温度の調整不全是ダニやカビの異常増殖という結果を招き、さらに経済性の追及は各種の新建材を生みだし、これらが化学物質の発生源を増やした。また衛生環境の改善を目指して実施された微生物や衛生害虫の駆除に使用される薬剤による汚染も問題になっている。

さらに室内におけるじゅうたん、ソファなどの貯塵性物品の増加はダニやカビの異常増殖に拍車をかけ、室内ペットの増加はペットアレルギーを増加させるばかりか、ダニやカビの増殖も助長する。

このような室内におけるアレルゲンと化学物質の増加は近年のアレルギー疾患の増加の最も重要な要因の一つと考えられている。

住宅は高気密、高断熱という課題とこれと相反する室内汚染物質を減らすための手段としての換気という課題を解決しなければならない。

また快適な環境をつくるための生活様式ももう一度点検してみる必要があるのではないと思われる。

参考文献

- 1) Alani, M., et al: Sensitivity to house-dust mites in atopic

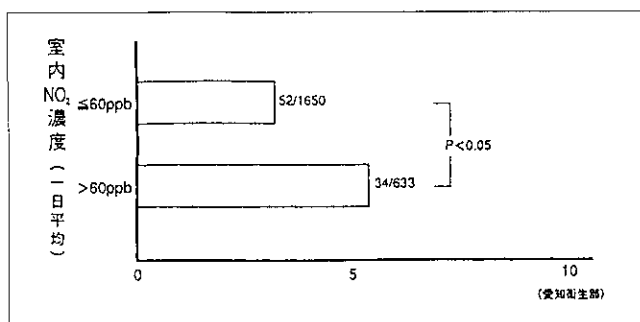


図2 暖房期における室内 NO₂濃度と喘息症状遊訴率
(小学4年生 3年間の調査人員2,436人)

- dermatitis. *Acta Allergologica* 25: 41-47, 1970.
- 2) Platts-Mills, T. A. E., et al: Dust mite allergens and asthma: Report of a second international workshop. *J. Allergy Clin. Immunol.* 89: 1046-1060, 1992.
 - 3) Chapman, M.D., et al: Purification and characterization of the major allergen from the house dust mite. *Dermatophagoides pteronysinus*-Antigen P I. *J. Immunol.* 125: 578, 1980.
 - 4) Sakamoto T., et al: Studies on osmophilic fungus *Willemia sebi* as an allergen evaluated by 7 skin prick test and radioallergosorbent test. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 90: 368-372, 1989.
 - 5) 坂本龍雄, 他: *Aspergillus restrictus* のアレルギーとしての意義に関する研究. *アレルギー* 39: 1388-1396, 1990.
 - 6) 佐々木聖: 難治性喘息の機序, I. 難治性喘息と真菌. *アレルギー* 35: 577, 1986.
 - 7) 井口淑子, 他: 長期施設入院喘息患児の真菌感作の実態: 重症度ならびに合併症との関係の検討. *アレルギー* 39: 1388-1396, 1990.
 - 8) 上田雅乃, 他: 気管支喘息における抗ネコ, 抗イヌ抗体-接触歴, 臨床症状との関連について. *アレルギー* 36: 358-366, 1987.
 - 9) 中村凱次, 他: 気管支喘息患児の pet sensitivity について. *日児誌* 86: 360, 1981.
 - 10) 前田裕二, 他: イヌ, ネコ飼育成人喘息患者における症状および感作の状況. *アレルギー* 42: 691-698, 1993.
 - 11) Nordman, H., et al: Formaldehyde asthma-Rare or overlooked? *J. Allergy Clin. Immunol.* 75: 91-99, 1985.
 - 12) Ito, K., et al: Role of tschikinin and bradykinin receptors and mast cells in gaseous formaldehyde induced airway microvascular leakage in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 307: 291-298, 1996.
 - 13) Soneyoshi, K., et al: IL-4 and IL 6 production of bone marrow-derived mast cells is enhanced by treatment with environmental pollutants. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 114-245, 1997.
 - 14) Riedel, F., et al: Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in guinea pig. *Allergy* 51: 94-99, 1996.
 - 15) Krzyzanowski M., et al: Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Env. Res.* 52: 117-125, 1990.
 - 16) Garret, M.H., et al: Low levels of formaldehyde in residential homes and correlation with asthma and allergy in children. *Proceedings of the 7th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, vol. 1, 617-622, 1996.
 - 17) 石黒彩子, 他: 窒素酸化物による室内汚染, *公衆衛生* 53: 113-116, 1989.
 - 18) Orehek, J., et al: Effect of short-term low level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients. *J. Clin. Invest.* 57(2): 301-307, 1976.
 - 19) Infante-Rivard, C.: Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am. J. Epidemiol.* 137: 834-844, 1993.
 - 20) 鳥居新平, 他: 化学物質汚染と疾患. *アレルギーの臨床*, 16: 817-820, 1996.