

コラム第15回

コロナ禍で川崎病患者が減ったことで思う、来年あたりに出てくる衛生仮説の検証

先日の日本血管病理研究会で、川崎病の演題発表があり、「川崎病患者数はコロナ禍の2020年～2022年の3年間はガクンと減り、また2023年からは2019年以前と同様の患者数に戻った。この3年間は『3密を避ける』などで感染の機会が減ったからだろう。だから、原因不明とされる川崎病の病因に関して、感染が関係するのは間違いなさそうだ。だからと言って、川崎病が特定の感染症だというわけではなく、様々な感染に伴うサイトカイン上昇その他の因子が関わりそうだ。」というような内容だった。これを聞いて、じゃあコロナ禍から数年経て、来年か再来年あたり、世界的に衛生仮説の検証がなされそうだと感じた。そのことを今回は書きたい。

衛生仮説とは、ここ数十年で世界的にI型アレルギー疾患（以下はI型を省略）が増加している理由について、環境が衛生的になり、赤ちゃん時や幼少期に様々な感染症に遭わなくなつたため、Th1反応の免疫系が鍛えられずに、Th2優位な状態となり、Th2が関わるアレルギー疾患が増加したのだという説である。元は1989年にイギリスの疫学者、Strachan（ストラチャン）によって提唱された。根拠として、大規模な疫学調査を分析し、年上の兄弟姉妹が多い子ほど花粉症や喘息の発症率が低いことを見出し、兄や姉との非衛生的な接触（感染症の伝播など）を通じて、幼少期にさまざまな感染症に曝露する機会が増えることによって、こうした子はアレルギー疾患になりにくくなると推測したわけだ[1]。

[1] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 299: 1259-60, 1989

この衛生仮説は理論的にも納得がいく。Th1サイトカインとTh2サイトカインは相互抑制的であり、片方が強まるともう片方が弱まる。Th1はウイルスその他の感染症で活躍し、Th2は寄生虫感染で活躍する。また、状況証拠も多い。例えば我が国では昭和の頃までは、その辺に鼻たれ小僧がうじゅうじゅいたが、最近はすっかり居なくなって、その代わりに、アレルギー持ちが増えている。なお、アレルギー疾患はゴロで「かきび一味食べる」と覚えていい。「か」は花粉症、「き」は気管支喘息、「び」はアト「ピー」性皮膚炎、「あ」はアナフィラキシー、「じ」はじんま疹、「食べる」は食物アレルギーである（蕎麦アレルギー等）。

衛生仮説は斬新で魅力的なため、1990年代や2000年代に様々な便乗学説が現れた。家畜小屋で育った子はアレルギー疾患になりにくい、ペットを飼っている家ではアレルギー疾患になりにくいなど。こうした動物由来の病原体にも幼い子の免疫系は訓練させられるわけだ。ここでちょっとトンデモだが、寄生虫感染をしていると、Th2優位になり、それが適切

な抗体を作るためにアレルギー疾患にならないんだ、世の中、寄生虫感染が減ったからアレルギー疾患が増えたんだという説（寄生虫仮説とココでは呼ぶ）まで現れた。寄生虫仮説は後に別の研究者たちから、「寄生虫感染により Th2 細胞が活性化されてしまうから、寄生虫感染はむしろアレルギー疾患のリスクになる」という実験結果などで反論されてしまう。

私も衛生仮説に便乗して（？）、仮説論文を書いたことがある[2]（現在まで被引用 14 回）。衛生仮説とその基礎理論が正しいなら、それは喘息が温暖地域に多くサルコイドーシスが寒冷地に多いことを説明できるであろうと。より正確には、世界的に、父祖の地よりも温暖な地域で育った人は喘息発症率が高く、父祖の地よりも寒冷な地域で育った人はサルコイドーシス発症率が高くなると気づいた。前者の例は、父祖の地がデンマークあたりの寒冷地であったアングロサクソンでは、アメリカ国内では南東部などの温暖地で喘息発症率が高い。後者の例は、父祖の地がアフリカのような温暖地であったアメリカ黒人はサルコイドーシスの発症率が高い。この理由は寒いと風邪をひきやすく、風邪は 9 割以上がウイルスで Th1 反応に関わり、喘息は Th2 反応、サルコイドーシスは Th1 反応だからである。

[2] Kurata A. Hygiene hypothesis: why south/north geographical differences in prevalence of asthma and sarcoidosis? Med Hypotheses 79: 363-4, 2012

もう少し補足すると、寒冷地で何万年も過ごした民族では、当然、ずっと風邪をひきやすく、気道の免疫系ではウイルスと戦う Th1 反応が優位になりやすい、それが極端な人は若くしてサルコイドーシスになり死亡して自然淘汰されるため、寒冷地では気道の免疫系が比較的 Th2 優位になりがちな人が生き残る。そのような体質の人が温暖地で育ってしまうと、風邪をひかなくてますます Th2 優位になってしまい喘息を発症する。逆に、温暖地で何万年も過ごした民族は、あまり風邪をひかないために気道の免疫系が Th2 優位になりやすい、それが極端な人は若くして喘息になり死亡して自然淘汰され、温暖地では気道の免疫系が比較的 Th1 優位になりがちな人が生き残る。そのような体質の人が寒冷地で育ってしまうと、風邪をひく機会が多くてますます Th1 優位になってサルコイドーシスを発症してしまう。

ところで、肝心の衛生仮説自体の評価はその後どうなったかというと、いろいろと引っ搔き回されて、雲散霧消の憂き目に遭いつつある。例えば衛生仮説に反論する論文として、喘息の発症率と 1 型糖尿病の発症率を国ごとにプロットし、両者に正の相関があった（喘息が多い国ほど 1 型糖尿病も多い）とのことで、「喘息は Th2 反応で、1 型糖尿病は Th1 反応だから、Th1/2 の相互抑制でアレルギー疾患を説明するのは間違っているのではないか」というのがある[3]。

[3] SteneLC, et al. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. Lancet 357: 607-8, 2001

でも、私に言わせれば、喘息は呼吸器、1型糖尿病は膵臓の病気だから臓器が異なる。例えば、同じ呼吸器の、喘息とサルコイドーシスで比較すべきだと思う。加えて、1型糖尿病は純粋な Th1 反応 (T 細胞、マクロファージの関与) ではない。膵臓の成分に対する自己抗体が出来るわけだから、Th2 反応 (B 細胞系) の異常も関わる。喘息と対比させるべきは、明らかに Th1 反応と判明している、例えばサルコイドーシスではないかと思う。

ほかにも、衛生仮説を否定する学説として、免疫反応は Th1 と Th2 の対比のみでは説明できない、Th17 もあれば Treg もあるとか。そりやそうなんだけど、Th1 と Th2 は相互排他的であるというのは正しい理論なのだから、それで説明可能な事象は認めるべきだと思う。また、上述の寄生虫仮説が否定されたことで、衛生仮説自体も否定されたりもした。でもやはり当初の Strachan の疫学調査に立ち返り、「年上の兄弟姉妹が多い子ほど花粉症や喘息の発症率が低い」理由として、衛生仮説を上回る説得力のある学説が現れるまでは、衛生仮説は棄却できないと思う。個人的に思うのは、日ごろから手洗い、消毒の重要性を強調していく医療従事者としては、不潔な方がむしろ良いともいえる衛生仮説は受け入れ難く、そのバイアスがあるゆえ衛生仮説は軽んじられるのではないか。

さて、「年上の兄弟姉妹が多い子ほど花粉症や喘息の発症率が低い」っていうのは、普通に考えて、「それってお兄ちゃん、お姉ちゃんがよそから風邪をもらってきて移すからでは?」というのが、上記の私の説[2]の根拠である。それならそういう疫学データはあるの?っていう質問には、下記の論文を紹介したい[4]。これはドイツで、5つの小児病院で生まれた 1314 人を 7 年フォローした結果、0 歳時に鼻水をたらすような風邪を 1 回以下しか経験しなかった子供に比べて、2 回以上経験した子供は、7 歳時点で医師が診断した喘息になっている率が有意に低く、またアトピー性皮膚炎の頻度も低かった。同様に、3 歳までにヘルペスウイルス科の感染 (突発性発疹とかのことか? 引用者注) に 1 回以上かかったほうか、かからなかった子よりも 7 歳時点で医師が診断した喘息になっている率が低かったという内容だ。

[4] Illi S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. BMJ 322: 390-5, 2001

でも一方で、そもそも言えない (米国で 440 人の子供を解析したところ、赤ちゃん時に風邪ひくと 7 歳時に花粉症は増えたし、赤ちゃん時の気管支炎があると 7 歳時に喘息が増えた) という論文もある[5]。

[5] Ramsey CD, et al. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. J Allergy Clin Immunol 119: 150-6, 2007

ということで、まとめとして、来年はコロナ禍後の6年目、再来年は7年目となり、世界的に小児喘息や花粉症がそれ以前よりも増加すれば衛生仮説が再び脚光を浴びることになるであろうし、逆に減少すれば[5]などの論文が正しいということになる。その結果次第では、今後生まれてくる赤ちゃんを将来、アレルギー疾患に罹らせないために、風邪をひかせたり外で友達とよく遊ばせた方が良いのか、良くないのかが判明する。今から注目したい。