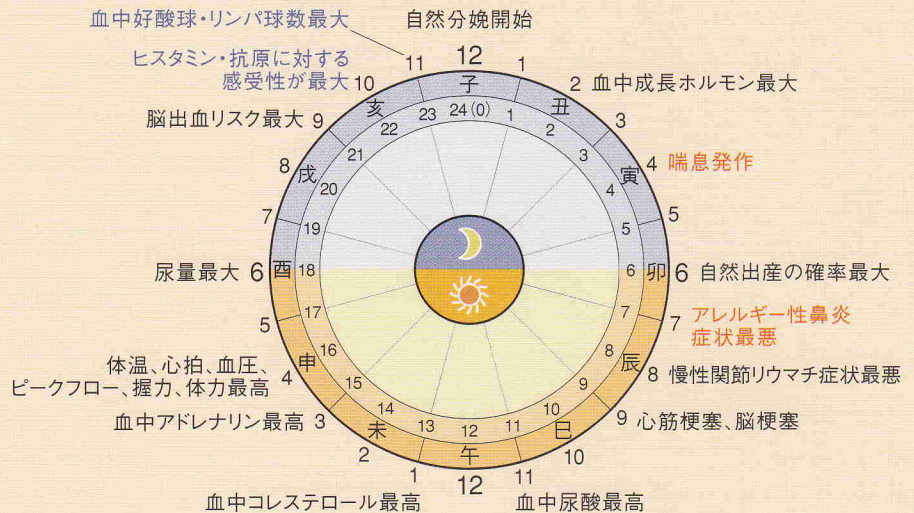


アレルギーと体内時計

生命現象は約24時間の周期をもつ

図1 概日リズムが認められる身体変化



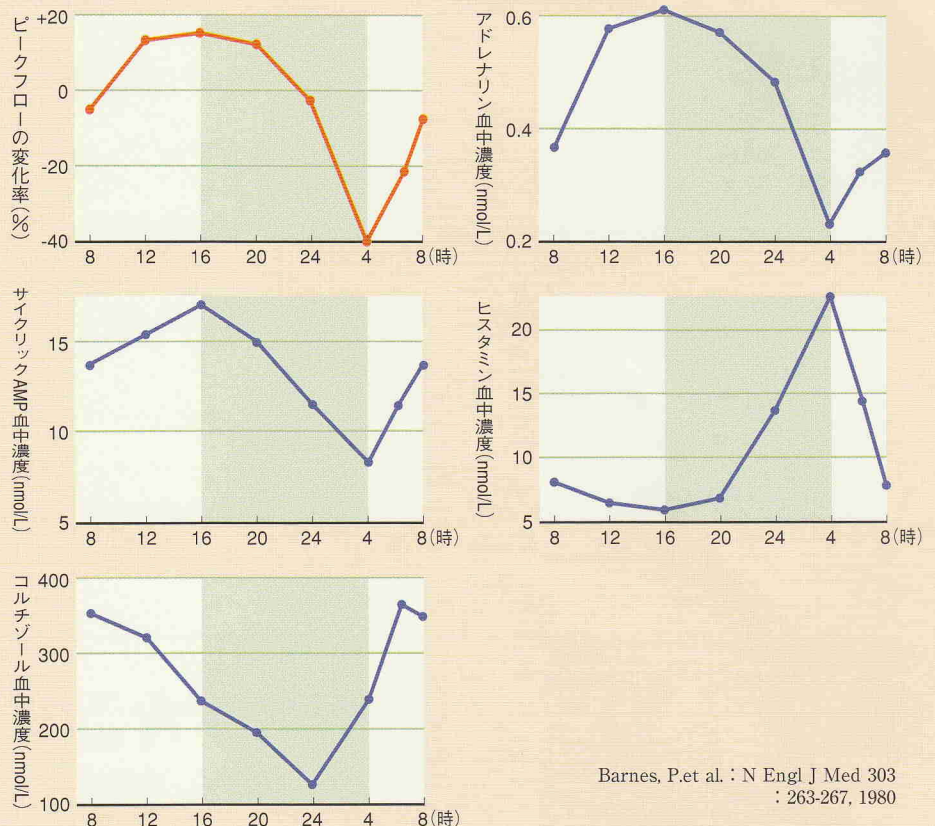
*：ミネソタ州立大学のFranz Halbergによる。
1950年に好酸球が規則正しく24時間変動
を示すことを発見したのが始まり。

大戸茂弘：in：時間生物学事典
：258-261（石田、本間編）朝倉書店 2008
より改変

アレルギー疾患と概日リズム

図2 呼吸機能、各種血中成分の日内変動

アレルギー性喘息患者5例



Barnes, P. et al. : N Engl J Med 303
: 263-267, 1980

地球の自転による昼夜の変化のもとで長い進化の過程をたどるうちに、生物(バクテリアからヒトにいたるまで)は、1日を単位とする生命活動の周期的変化を刻むように適応してきた。覚醒と睡眠、体温や血圧といった生命の維持や快適な生活に必須な多くの生命活動は、ほぼ24時間で周期的変化をくりかえす(概日リズム* 図1)。

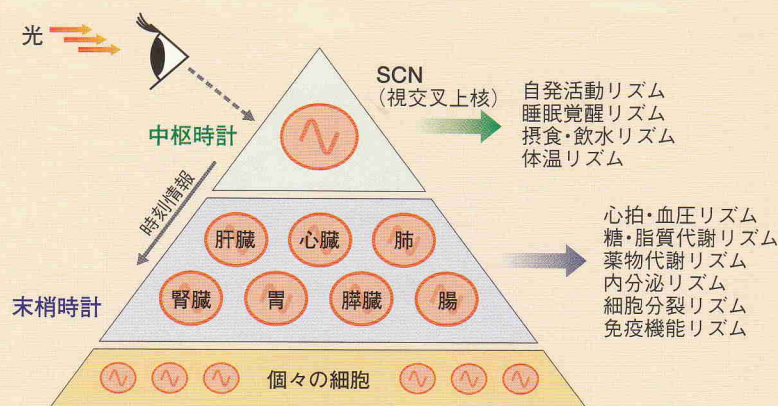
1997年に“ヒト時計遺伝子”が発見されて以来、このような概日リズムの生物学的な実体が明らかになりつつある。現在では、ほ乳類の脳の中の特定の領域(視交叉上核)に約2万個の神経細胞があり、そこが体全体の概日リズムを作る“体内時計”の働きを果たし、覚醒や睡眠、体温、血圧、代謝作用、ホルモン分泌などの生理機能をコントロールしていることがわかっている。

アレルギー疾患を含む様々な疾患の症状の発現には、おこりやすい時間帯があることが経験的に知られている(図1)。たとえば、アレルギー性鼻炎は午前の早い時間帯に、特発性蕁麻疹は夕刻に発現することが多い。アトピー性皮膚炎では発赤は夜間に、かゆみのピークは夜7時以降に多い。なかでも生物リズムとの関連がもっともよく知られるのは気管支喘息で、喘息発作は午前4時を中心として夜10時から朝7時までに集中し、これに先立つ血中アドレナリン、サイクリックAMP、コルチゾールなどの濃度の低下とヒスタミン値の上昇が、気道狭窄=ピークフローの低下につながると考えられている(図2)。気道炎症に深くかわる好酸球もこれらに一致して最大になる(なおピークフローの低下は健康人でも同様におこっており、患者ではその変動率が大きいことが問題とされている)。

このような病態に即して、近年では概日リズムを考慮した薬物投与の研究(時間薬理学)が発展し、添付文書に投与時刻を明示する医薬品も登場してきた。

中枢時計と末梢時計

図3 ほ乳類の概日リズムの階層性
——中枢時計と末梢時計



大石勝隆：in：時間生物学事典：158-159（石田、本間編）
朝倉書店 2008より改変

計遺伝子の発現リズムが消失することから、末梢時計は中枢時計にコントロールされていると考えられる。しかしながら、末梢の組織や細胞が概日リズムに応じた活動のある程度自律的に行なっている可能性も否定できない。

アレルギー疾患の発症に関与する免疫細胞たとえばマスト（肥満）細胞に内在する体内時計が、中枢時計の影響下で、あるいは独立して、蕁麻疹や喘息、アトピー性皮膚炎などに見られる症状の周期性に関与している可能性については、今後の興味深い研究課題である。このような機構が解明されれば、アレルギー疾患における概日リズムを示す病態を理解することが可能になると同時に、まったく新しい予防／治療に役立てることができるだろう。

概日リズムをかく乱しない治療を

アレルギー性鼻炎や蕁麻疹の病態形成に大役を果たすヒスタミンは、2003年にヒスタミン神経系が発見されるに及んで、脳の覚醒を維持する重要な中枢時計にも関与していることが明らかになった（図4）。古典的抗ヒスタミン薬投与後に眠気がおこるのは、この作用が阻害されるためで、とくに覚醒がヒスタミンによって維持されている昼間の活動期に強くあらわれる。

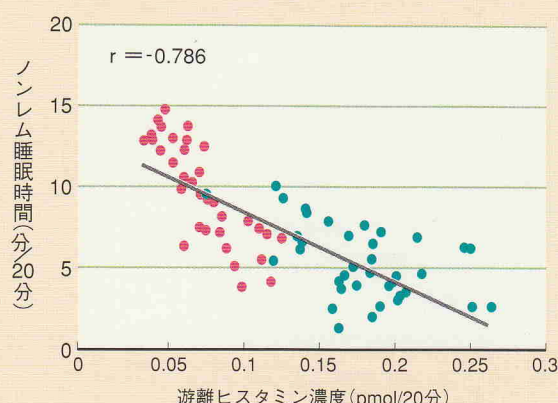
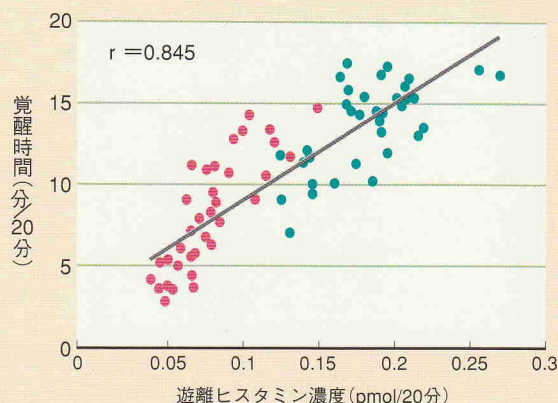
生物のもつ概日リズム、体内時計が乱れ、

精神的にも肉体的にも変調をきたすと“リズム異常症”が引き起こされることが最近ではわかっている。うつ病や不登校などの精神障害には、概日リズムの異常が関与することも示唆されている。したがって、正常な概日リズムに影響を与えるような薬、とりわけ生命活動にとって重要な睡眠覚醒の概日リズムに悪影響を及ぼすような薬は、自他ともに認知されにくいままに体内時計の重大な乱れを引き起こす可能性があることに留意すべきである。

図4 大脳皮質の遊離ヒスタミン濃度と覚醒、ノンレム睡眠との関係

- ：夜間（ラットの活動時間帯）
 - ：昼間
- ラット5匹×72回測定

Chu, M. et al.
: Neurosci Res 49 (4)
: 417-420, 2004



アレルギー性疾患治療剤
アレジオン[®]錠10・錠20
ドライシロップ1%
(エピナスチン塩酸塩製剤) 薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、アレジオン錠10錠20(2007年10月改訂)ならびにアレジオンドライシロップ1%(2009年8月改訂)添付文書等をご参照ください。

Boehringer
Ingelheim

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号
資料請求先: DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower
☎0120-189-779 (受付時間: 9:00~18:00 土・日・祝日・弊社休業日を除く)

2009年8月作成