
Bidrar vår reduserte mikrobielle belastning til økt forekomst av allergi?

AKTUELT PROBLEM

AUDUN E. BERSTAD

PER BRANDTZÆG

Laboratorium for immunhistokjemi
og immunpatologi
Institutt for patologi
Universitetet i Oslo
Rikshospitalet
0027 Oslo

Det har vært en dramatisk økning i forekomsten av sykdommer knyttet til atopisk allergi, som f.eks. astma, høysnue og eksem, i land med et vestlig levesett i løpet av de siste tiårene. Årsakene til allergi er fortsatt uklare, men miljøfaktorer som redusert mikrobeeksponering under oppveksten i et moderne samfunn, bidrar trolig til allergisk sensibilisering via slimhinnene.

Epidemiologiske studier tyder på at det er et inverst forhold mellom atopisk allergi og infeksjon med intracellulære mikroorganismer som tuberkelbasiller, meslingvirus og hepatitt A-virus. Da mange intracellulære patogener hovedsakelig genererer en T-hjelpecelle type 1 (Th1)-cytokinprofil, og siden Th1- og Th2-cellemedierte immunresponser viser kryssregulering (antagonistisk effekt), kan det antas at særlig tidlig kontakt med visse mikroorganismer vil kunne begrense eller forhindre utvikling av atopisk allergi. Eksperimentelle musestudier med mykobakterieinfeksjon og allergensensibilisering har gitt økt innsikt i slimhinnenes T-celleresponser, og preliminaire vaksineforsøk peker ut nye forskningsfelter for behandling av allergi hos mennesker.

Årsakene til atopisk allergi er fortsatt uklare, og mange hypoteser er blitt lansert. Ifølge «hygienehypotesen» for utvikling av allergi og astma, belyst i artikler av Løvik (1) og Holen & Elsayed (2) i Tidsskriftet, er det et inverst forhold mellom tidlig mikrobeeksponering og risiko for allergisk sykdom. Høy

økonomisk levestandard, slik som i den vestlige verden, forbindes gjerne med en «hygienisk» livsstil som innebærer minimal naturlig kontakt med mange slags mikroorganismer. I vår oversiktsartikkel presenteres først de viktigste epidemiologiske studier som først gav støtte til denne hypotesen. Deretter diskuterer vi hypotesen på grunnlag av dagens kunnskap om immunresponser i slimhinnene. Til slutt refereres eksperimentelle dyrestudier og vaksineforsøk på pasienter som gir løfte om nye typer allergibehandling hos mennesker.

Basert på Audun E. Berstads prøveforelesning for den medisinske doktorgrad, selvvalgt emne, Universitetet i Oslo 16.11. 1998

Økning av allergiske sykdommer

Det har vært en dramatisk økning av allergiske sykdommer i den vestlige verden de siste 30 – 40 årene, hvor opptil 30 % av befolkningen i enkelte land kan manifestere atopisk allergi i løpet av barneårene (3 – 5). Av de allergiske barna kan en tredel ha symptomer på eksogen astma (4). Denne markerte økningen blir ikke forklart ved endrede diagnostiske kriterier (5).

Forekomsten av allergiske sykdommer varierer svært mye fra ett land til et annet. Prevalensen er høyest i Vest-Europa og Nord-Amerika, mens den er betydelig lavere i Øst-Europa og deler av Asia (6). Slike lidelser er mye vanligere blant barn i Skandinavia enn i den mer forurensede østlige del av Europa, slik som De baltiske stater (7). Det har vært en klar økning i atopisk sensibilisering og høysnue hos skolebarn i det tidligere Øst-Tyskland etter gjenforeningen med Vest-Tyskland, parallelt med en forbedret økonomisk situasjon (8). Familier som er flyttet til England fra land i Asia eller fra de vestindiske øyer, får barn som vokser opp i England med en signifikant høyere prevalens av astma og allergi enn barn som er født i det landet foreldrene kommer fra (9). Det er derfor sannsynlig at miljøfaktorer har vesentlig betydning for hyppigheten av atopisk allergi, og at disse faktorene påvirker immunforsvaret, spesielt i barneårene.

Studier fra Storbritannia, Tyskland og Sverige viser et negativt forhold mellom antall eldre søsken og risiko for allergisk sykdom (10 – 12). Trolig utsettes de yngre for mikrober i de første leveår i større grad enn sine eldre søsken. Atopisk allergi ser derfor ut til å være en sykdom som spesielt rammer den lille og rike familie. Også familiens sammensetning kan ha betydning for senere utvikling av atopi og allergisk sykdom. En spørreundersøkelse blant en stor gruppe gravide kvinner viste et negativt forhold mellom antall eldre brødre og atopisk sensibilisering: jo flere eldre brødre, desto mindre risiko for allergisk sykdom, mens antallet eldre søstre var uten betydning (13). Døtre av eldre mødre var interessant nok mer utsatt for allergier enn døtre av yngre mødre (13). Husdyr, slik som kveg, hund eller katt, ser ut til å kunne beskytte mot utvikling av allergisk rhinitt og astma (11).

Dyrehold øker utvilsomt konsentrasjonen av immunmodulerende lipopolysakkarid i miljøet (se nedenfor). I Vest-Europa er prevalensen av allergisk sykdom lavere hos barn av gårdbrukere enn i befolkningen for øvrig (14). Barn som vokser opp på gårdsbruk vil trolig i større grad enn barn i byene utsettes for potente kilder for lipopolysakkarid, slik som storfe, gris, hest, og jord.

Årsaksstudier av atopisk allergi

En studie fra Guinea-Bissau, Vest-Afrika, tok opp forholdet mellom naturlig forløp av meslinger eller meslingvaksine og positiv prikktest overfor en rekke allergener, bl.a. *Dermatophagoides farinae* (15). Dersom barna hadde gjennomgått naturlig meslinginfeksjon, var dette assosiert med signifikant lavere risiko for atopisk allergi (definert som positiv prikktest) – oddsratio 0,36 – i forhold til barn som var blitt vaksinert mot meslinger og som dermed var beskyttet mot naturlig meslinginfeksjon. Videre ble det vist at barn av mødre med høy utdanning (> 4 år etter vanlig grunnskole) var mer utsatt for atopi enn barn av mødre med lav utdanning (< 4 år). Barn som var blitt ammet i mer enn ett år etter fødselen, viste sjeldnere allergi overfor husstøvmidd enn barn som var ammet i mindre enn ett år (15).

Tilstedeværelse av en forsinket hudreaksjon (celleformidlet immunitet) mot *Mycobacterium tuberculosis* (målt med tuberkulintest), allergisk sykdom, nivåer av totalt og allergenspesifikt serum-IgE og serumkonsentrasjoner av ulike T-hjelpecelle type 1 (Th1)- og Th2-cytokiner ble undersøkt hos japanske skolebarn (16). Positiv tuberkulintest tydet på tidligere infeksjon med *M tuberculosis* og/eller positiv immunrespons etter BCG-vaksine; negativ tuberkulintest angav ingen tidligere kontakt med *M tuberculosis* og sviktende respons etter BCG-vaksine. Interessant nok var positiv tuberkulintest relatert til mindre allergisk sykdom, færre astmaanfall, lavere totalnivå av serum-IgE, lavere nivåer av Th2-cytokiner i serum, men høyere nivåer av Th1-cytokiner (særlig interferon- γ) enn de verdier som fantes hos individer med negativ tuberkulintest. Det er derfor mulig at infeksjon med *M tuberculosis* (eller BCG-vaksinasjon) kan dreie immunresponsen mot en Th1-cytokinprofil og slik beskytte mot allergifremkallende Th2-responser med kraftig IgE-antistoffproduksjon (se nedenfor). Denne relasjonen trenger imidlertid ikke være kausal, fordi det er mulig at genetiske faktorer samtidig kan disponere både for positiv tuberkulintest og beskytte mot atopisk allergi.

I en retrospektiv tverrsnittsundersøkelse fra Italia ble studenter ved et militærakademi delt i grupper etter deres nivå av serumantistoff mot hepatitt A-virus (17). Atopi, definert ved positiv prikktest, var signifikant mindre vanlig hos dem med forhøyet hepatitt A-virusantistoff enn hos studenter uten slik immunrespons mot viruset (21,9 % versus 30,2 %). Studenter med hepatitt A-virusrespons hadde i tillegg lavere nivåer av spesifikt IgE-antistoff mot flere allergener, og lavere prevalens av allergisk sykdom, f.eks. rhinitt og astma. Da hepatitt A-virus smitter fekal-oralt, kan positiv hepatitt A-virusrespons avspeile

lite hygieniske oppvekstvilkår. Det kan selvfølgelig ha vært slike eller andre miljøforhold som gav beskyttelse mot allergisk sykdom, ikke nødvendigvis hepatitt A-virusinfeksjonen i seg selv!

Argumenter mot «hygienehypotesen»

Studiene referert ovenfor, støtter hypotesen om at mikrobiell kontakt i tidlige leveår beskytter mot senere allergiutvikling, men det finnes også flere argumenter mot denne hypotesen. Astma og allergi er et stort problem i slumområdene i amerikanske og kanadiske storbyer hvor luftveisinfeksjoner er hyppige i barneårene. Noen vil kanskje hevde at dette skyldes at disse barna i svært liten grad blir utsatt for bakterier fra jord og urent vann.

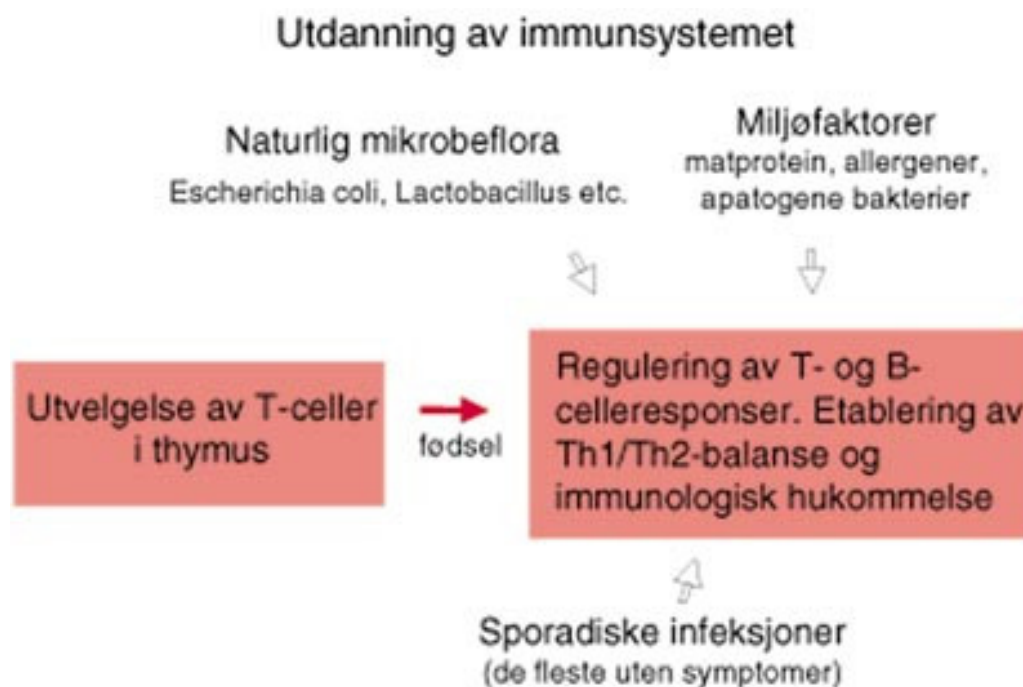
Organisert barnepass utenfor hjemmet øker risikoen for virale luftveisinfeksjoner hos barna, og øvre luftveisinfeksjoner i første leveår kan øke risikoen for atopisk allergi senere i livet (18, 19). Luftveispatogene virus slik som rhinovirus og respiratorisk syncytialt virus, kan dessuten utløse astmaanfall (20). I vår del av verden er det kanskje for mange virale luftveisinfeksjoner i forhold til bakterielle mage- og tarminfeksjoner, spesielt i barnehager der barn er svært utsatt for virale luftveisinfeksjoner? Alt i alt må det imidlertid påpekes at hittil er det bare et fåtall godt gjennomførte studier som dokumenterer at bakteriell belastning er relatert til redusert risiko for atopisk allergi. Årsak og virkning er foreløpig ikke klarlagt fordi studiene bare viser en assosiasjon mellom ulike variabler i samme tidsrom.

Immunresponser i slimhinnene

Kroppens slimhinner har hos voksne en meget stor overflate, ca. 400 m², som tilsvarer arealet av en og en halv internasjonal tennisbane eller ca. 200 ganger mer enn hudoverflaten. Hele av det totale slimhinnearealet finnes i mage-tarmkanalen, mens omkring 1/4 finnes i luftveiene. Slimhinnene dekkes hovedsakelig av et enlaget epitel som er meget sårbart. I tarmen utgjør dette tynne celledaget sammen med slimet den mekaniske barrieren som skiller bakterier i lumen «ytre verden» og lamina propria og blodbanen «indre verden». Vi kan derfor si at det her bare er ett celledag «mellom liv og død», eller iallfall mellom helse og sykdom. Slimhinnene foretrekkes som inngangsport for mikrober, allergener og kjemikalier. Det er derfor viktig at et effektivt spesifikt immunsystem forsvaret slimhinnene sammen med de naturlige beskyttelsesmekanismer. Disse uspesifikke faktorene, slik som peristaltikk, slimtransport, antimikrobielle peptider, fagocytter og komplementsystemet utgjør normalt sammen med spesifikk (adaptiv) immunitet et godt og solidt forsvar av slimhinnene (21 – 23).

T-cellerepertoaret for immunresponser mot antigener velges i stor grad ut i thymus allerede før fødselen. Da elimineres de T-celler som kan reagere på kroppsegne antigener presentert av HLA-molekyler på overflaten til antigenpresenterende celler. Det samme gjelder T-celler som ikke kan binde

kroppens HLA-molekyler i det hele tatt. Disse mekanismene benevnes henholdsvis positiv og negativ seleksjon. De utvalgte T-celler som overlever denne harde «thymusskolen», vil sirkulere med blod og lymfe og vandrer inn og ut av slimhinner og perifere lymfoide organer slik som lymfeknutene. Dersom det rette antigen sammen med såkalte kostimulatoriske signaler er til stede på antigenpresenterende celler, vil T-cellene aktiveres og modnes slik at en immunrespons initieres og vedlikeholdes. Utvalget av sirkulerende T- og B-celler modifiseres og reguleres også etter fødselen (fig 1). Immunsystemet påvirkes nemlig raskt både av den naturlige slimhinnefloraen (som etableres rett etter fødselen) og av miljøfaktorer, bl.a. sporadiske infeksjoner.



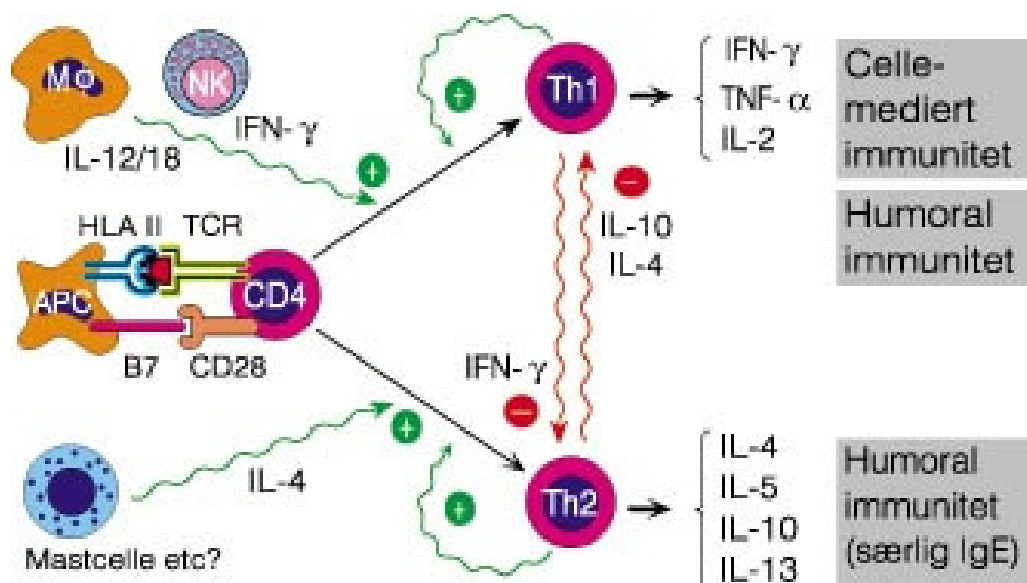
Figur 1 Utvikling av et godt fungerende immunsystem avhenger av en rekke ytre faktorer (gule piler) som er operative like etter fødselen. Endringer i en eller flere av disse variablene kan trolig påvirke immunsystemet på en fundamental måte med henblikk på immunologisk modning og Th1/Th2-cytokinprofiler

Denne påvirkningen og modifiseringen kan sammenliknes med en «videreutdanning» der T- og B-celler lærer når de skal (og når de ikke skal) benytte sin «kunnskap» til å starte en immunrespons. En overordnet balanse mellom Th1- og Th2-celler synes å bli etablert allerede i de første leveårene. Det synes som om immunforsvaret er avhengig av en rekke ytre stimuli for å utvikles og fungere optimalt, slik som hjernen og muskel- og skjelettsystemet også er det. Det er derfor sannsynlig at endringer i en eller flere av de variabler som er nevnt ovenfor, kan affisere videreutdanningen og modningen av immunforsvaret.

T-cellenes cytokinprofiler

Den lokale konsentrasjon av ulike typer cytokiner, den antigenpresenterende celledens natur, og diverse kostimulatoriske molekyler slik som B7 (CD80/CD86), er variabler av betydning for utviklingen av hukommelsesceller fra umodne (naive) T-celler som ikke tidligere har møtt «sitt antigen». CD4-positive

hukommelsesceller har hjelperegenskaper og kan funksjonelt inndeles i såkalte Th1- og Th2-celler (fig 2). Dersom relativt høye konsentrasjoner av interleukin-12, interleukin-18 og interferon- γ er til stede, skjer differensiering til Th1-celler som særlig karakteriseres ved høy produksjon av interferon- γ . Den viktigste kilden til interleukin-12 er aktiverte makrofager. Mange forskjellige makrofagtyper eller dendrittiske celler (samlet kalt antigenpresenterende celler) er påvist under overflateepitelet i normale slimhinner (24). Spesielt intracellulære mikroorganismer, slik som mykobakterier og virus, kan bidra til å aktivere disse cellene til å indusere en kraftig Th1-respons. I tillegg til interferon- γ , produserer Th1-celler tumornekrosefaktor- α , og begge cytokiner er viktig for celledmediert immunitet. Spesielt interferon- γ gir aktivering av makrofager og cytotoksiske T-celler, men det bidrar også til produksjon av immunoglobulin (Ig) eller antistoffer (humoral immunitet). Th1-medierte immunresponser er derfor avgjørende for effektiv eliminasjon av intracellulære mikroorganismer, slik som mykobakterier og virus, men også mange andre slags infeksjoner (25).



Figur 2 Polarisering av T-celleytokiner er betinget i en komplisert positiv immunologisk regulering og negativ kryssregulering som bl.a. avhenger av lokalt cytokinmiljø samt kostimulatoriske molekyler slik som B7 (CD80/CD86). Skjematisk modell for utviklingen av umodne, «naive» CD4-positive T-celler til differensierte T-hjelpeceller (Th1 eller Th2) med hukommelsesfunksjon og ulike cytokinprofiler. APC = antigenpresenterende celle, TCR = T-cellereseptor, M ϕ = makrofag, IFN = interferon, IL = interleukin, TNF = tumornekrosefaktor, HLA II – klasse-II-histokompatibilitetsantigen, + = stimulerende effekt, – = hemmende effekt

Når antigenpresentasjonen foregår i nærvær av høy konsentrasjon med interleukin-4 og lite interferon- γ , differensierer naive CD4-positive T-celler mot en såkalt Th2-profil med høye nivåer av interleukin-4, -5 og -10, men lite eller intet interferon- γ . På samme måte som en Th1-respons, støtter også en Th2-respons differensieringen av B-celler til Ig-produserende plasmaceller, og IgE-produksjon er helt avhengig av interleukin-4 (eller interleukin-13) fra Th2-celler (26). Dessuten virker interleukin-5 kjemotaktisk for eosinofile granulocytter og aktiverer disse cellene som er essensielle i den allergiske senreaksjonen. Th2-medierte immunresponser induseres ved parasittinfeksjoner (ekstracellulære mikrobielle agenser) og er nødvendige for å

holde slike infeksjoner i sjakk i tarmen. Dessuten er altså Th2-celler helt essensielle for atopisk (IgE-mediert) allergi, som på mange måter kan karakteriseres som en misforstått parasittreaksjon.

Th1-responser med sitt interferon- γ hemmer utvikling av Th2-celler (fig 2). Motsatt hemmer cytokiner produsert av Th2-celler, særlig interleukin-4 og -10, utvikling av Th1-celler (25). Fenomenet benevnes som kryssregulering. Når et «valg» for immunresponsen er foretatt, forsterkes dette og «sporet» følges videre med en «frosset» cytokinprofil. Normalt velges derfor en korrekt immunrespons slik at mikroben effektivt elimineres, og unødvendige immunresponser hemmes for mest mulig å unngå vevsskade.

Hypersensitivetsreaksjoner og allergi

Dersom immunforsvaret stimuleres til en feilaktig eller overdrevet immunrespons mot mikroorganismer eller mot helt ufarlige antigener slik som gresspollen, støvmidd eller kattehår, kan det oppstå unødvendig vevsskade som klinisk oppfattes som sykdom. Slike hypersensitivetsreaksjoner deles i fire grupper etter hvilken type immunmekanisme som er den dominerende.

Type I-reaksjon (atopisk allergi eller «straksallergi») utløses når IgE-antistoffer reagerer med og kryssbindes av spesifikt antigen (allergen) på mastcellens overflate. Fc-delen av IgE bindes til Fc ϵ -reseptorer på mastceller, som ved aktivering frisetter store mengder histaminholdige granula. Histamin gir vasodilatasjon, slimsekresjon, hevelse, rødhet og kløe, som vi kjenner fra straksallergiske reaksjoner. Det er nylig dokumentert at en persisterende overvekt av Th2-responser foreligger hos barn med atopisk sykdom, og dette forklarer trolig deres unormalt høye produksjon av IgE-antistoffer som er selve grunnlaget for deres allergiske reaksjon (27).

Type II-reaksjoner oppstår når antistoff (IgG eller IgM) bindes til membranbundne antigener og derved induserer komplementmediert lysis av cellene, mens type III-reaksjoner oppstår når løselige immunkomplekser aktiverer komplementsystemet. Slike former for hypersensitivitet blir ikke nærmere omtalt her.

Viktigere i denne sammenheng er imidlertid type IV-reaksjoner eller såkalt celledmediert (forsinket) hypersensitivitet. Her viser histologien gjerne et stort antall aktiverte makrofager omgitt av en krans med interferon- γ -produserende Th1-celler. Ved sarkoidose og tuberkulose sees klassiske type IV-reaksjoner med slike granulomer, noe som nettopp tilkjennegir opphopning av aktiverte makrofager som ved tuberkulose kjemper for å tilintetgjøre det intracellulære infeksiose agens.

Fosterets og det nyfødte barns T-celler reagerer først og fremst med Th2-responser. De fleste barn nedregulerer sin Th2-profil og dermed tendensen til allergi i løpet av de første leveårene. Etter hvert vil Th1-responser stimuleres mot inhalasjonsallergener hos de fleste barn (28). Studier viser at T-cellenes kapasitet til produksjon av interferon- γ øker gradvis fra fødselen til fem års alder (29). Nedregulering av den neonatale Th2-profilen svikter øyensynlig hos

barn med disposisjon for atopisk allergi. Slik manglende immundeviasjon er assosiert med redusert kapasitet for interferon- γ -produksjon og økt tendens til atopisk allergi (27).

Genetiske faktorer bestemmer i stor grad om et individ vil utvikle allergisk sykdom eller ikke, men genetiske endringer kan selvfølgelig ikke forklare den dramatiske økningen av atopisk allergi fordi dette har foregått over relativt kort tid (30). Det har vært hevdet at vårt levesett i tette, moderne hjem fulle med møbler og tepper kan bidra til økt sensibilisering mot allergener. Men eksponering for middallergener er tilnærmet lik i vestlige land og den tidligere sosialistiske delen av Europa, og kan derfor ikke forklare den dramatiske forskjellen mellom disse regionene når det gjelder middallergi (31).

Betydning av mikrobiell belastning

I hvor stor grad barn er utsatt for mikrober og infeksjonssykdommer, har trolig endret seg dramatisk i løpet av få generasjoner. Dette er blant annet et resultat av den moderne renhetsgrad på vann og mat, og at vi bor mindre tett enn tidligere. Det naturlige forløp av flere infeksjoner er endret som et resultat av bedre ernæring, vaksinasjon og antibiotikabehandling. Slik endring i levekår avspeiles kanskje i den naturlige slimhinnefloraen? Den intestinale mikrobiota kan være den viktigste faktoren for mikrobiell stimulering av immunsystemet i tidlige leveår. Tarmbakterier er nødvendige for utvikling av normale T-celleresponser hos mus som vokser opp i et ellers mikrobefritt miljø (32). En svensk studie tyder på at den intestinale mikrobiota hos svenske ettåringer i dag inneholder store mengder clostridiumarter, i motsetning til høye nivåer av laktobasiller og eubakterier hos barn i Estland på samme alder (33).

Tarmfloraen hos barna i Estland er på mange måter lik den som fantes hos barn i Sverige i 1960-årene. Den intestinale mikrobiota hos allergiske barn i disse landene er ulik den som finnes hos ikke-allergiske, friske barn og inneholder bl.a. lavere antall laktobasiller (34).

Lavgradig infeksjon med den gramnegative bakterien *Helicobacter pylori*, som gir kronisk gastritt, induserer en typisk Th1-respons med dominans av interferon- γ i ventrikkelslimhinnen (35) og kan derfor være av betydning. Bakterien har tidligere trolig infisert nærmest 100 % av jordens befolkning og slik er det fortsatt i utviklingslandene, mens den blir stadig sjeldnere i land med et vestlig levesett. Smitten skjer svært tidlig i livet, og *H. pylori* kan derfor med stor sannsynlighet påvirke utviklingen av immunforsvaret. Imidlertid er lite eller intet kjent om hvilken innvirkning en reduksjon av mykobakterier og *H. pylori* (over et evolusjonsmessig sett meget kort tidsrom) kan ha hatt på cytokinbalansen i slimhinnenes immunsystem.

CD14 er et polypeptidmolekyl som finnes på overflaten av monocytter/makrofager og som også forekommer i løselig form (sCD14). Molekylet er en høyaffinitetsreseptor for bakterielt lipopolysakkarid (også kjent som endotoksin) og er derfor et nøkkelmolekyl ved initieringen av immunresponser ved gramnegative bakterielle infeksjoner. Nylig identifiserte Baldini og medarbeidere en polymorfisme 159 basepar oppstrøms for starten av

transkripsjonsstedet for CD14 på kromosom 5 der cytosin er byttet ut med tymidin (36). Tymidingenotypen var signifikant assosiert med høyere nivåer av sCD14 og lave nivåer av serum-IgE i forhold til cytosingenotypen (36).

Aktivering av CD14 på overflaten av monocytter og makrofager frigjør en rekke cytokiner, spesielt interferon- γ , som hemmer IgE-produksjon. Gramnegative bakterier kan derfor via lipopolysakkaridindusert immundeviasjon motvirke utvikling av allergisk sykdom (30). I denne forbindelse er det interessant at CD14-ekspressjonen på overflaten av makrofager i ventrikkelslimhinnen er kraftig oppregulert hos personer infisert med H pylori i forhold til ikke-infiserte individer (37).

Mennesker har i millioner av år levd i nær kontakt med jord og hentet vann fra den lokale bekk eller kilde (fig 3), og har derfor vært utsatt for store mengder av både gramnegative tarmbakterier og mykobakterier. Det finnes minst 30 – 40 arter mykobakterier, hvorav de fleste er apatogene og forekommer i enorme mengder i jord og vann uten å tilhøre menneskets naturlige tarmflora. Vår kontakt med dem er derfor avhengig av hvor og hvordan vi lever. Studier fra Afrika viser at drikkevannet der kan inneholde en milliard mykobakterier per liter (38), noe som tilsier at tarmslimhinnens immunapparat stadig må bekjempe også disse bakteriene. Det er vel mulig at mykobakteriene derved induserer en Th1-immunitet som er med på å bibeholde en gunstig cytokinbalanse i immunsystemet.



Figur 3 Bosetning av fattige familier på landsbygden i Malaysia i nærheten av forurenset bekk. Mennesker har i millioner av år levd uten å ha gulv av tre eller betong og i nær kontakt med ekskrementer samt mykobakterier i jord og vann. Hvordan reagerer immunforsvaret i den vestlige verden når vi i løpet av få generasjoner sterkt har redusert kontakten med moder jord? Foto Per Brandtzæg

Menneskets immunsystem har trolig evolusjonsmessig utviklet seg for å motstå en enorm daglig belastning med mikroorganismer. Så har vi i løpet av fire-fem generasjoner i vår del av verden forflyttet oss bort fra jordgulvet og får vann fra kommunale vannverk og sterile flasker i stedet for fra bekker og åpne kilder. Globalt sett er det i dag store forskjeller i levesett fra land til land (fig 3).

Spørsmålet er hvordan utviklingen av immunforsvaret påvirkes når vårt væske- og matinntak består av store mengder mineralvann samt dypfryst eller mikrobølgebehandlet mat med lavt innhold av mikroorganismer i stedet for overflatevann, nøtter, røtter og nedfallsfrukt som hos samlerfolket?

Betydning av antibiotikabehandling

Hyppige antibiotikakurer i tidlige leveår er forbundet med økt insidens av astma, allergi og eksem senere i livet (19). Assosiasjonen er sterkest når barn behandles i de to første leveår, eller hvis de har brukt makrolider, som er bredspektrede antibiotika (19). Slike medikamenter vil i større grad influere på den naturlige slimhinnefloraen enn for eksempel smalspektrede penicilliner. Studien viste imidlertid ingen direkte årsakssammenheng mellom antibiotika og økt risiko for allergi, bare en assosiasjon. Atopiske barn, som har en klar tendens til Th2-responser, kan få problemer med å kvitte seg med bakterielle og virale infeksjoner som krever Th1-responser for effektiv eliminasjon (27). Disse barna vil sannsynligvis få hyppige antibiotikakurer fordi infeksjonene ofte trekker i langdrag. Dessuten kan atopiske symptomer feiltolkes som infeksjoner, eller allergisk sykdom kan kompliseres med sekundærinfeksjon, slik at antibiotikabehandling blir nødvendig.

Eksperimentelle allergistudier

Inaktivert *M vaccae* ble nylig godkjent for bruk på mennesker, og det er meget interessant at pasienter med gresspollenallergi og rhinitt behandlet med subkutane injeksjoner med inaktivert *M vaccae* fikk en signifikant reduksjon i luftveissymptomer og medikamentforbruk i forhold til placebogruppen (42, 43). Slike studier gir derfor forhåpninger om fremtidig terapeutisk intervensjons-«vaksine» med mykobakterier eller deres derivater hos individer med etablert allergi, men da kanskje bare etter applikasjon på den sensibiliserte slimhinnen?

Kan etablerte Th2-responser dempes hos allergiske individer ved å indusere Th1-responser i slimhinnen med for eksempel mykobakterier eller mykobakterielle produkter? Studier utført på mus tyder på at dette kan bli mulig i fremtiden. Intranasal infeksjon med mykobakterier (BCG) reduserte antallet eosinofile granulocytter i lungene hos allergensensibilisert mus (39). Musene var på forhånd sensibilisert mot ovalbumin ved intraperitoneal immunisering med aluminium som adjuvans for å fremme en Th2-respons. BCG-infeksjon fire eller 12 uker før nasal applikasjon av ovalbumin, reduserte lungeeosinofilien med henholdsvis 90 – 95 % og 60 – 70 % i forhold til allergeneksponerte og sensibiliserte uinfiserte kontrollmus. Det var derimot ingen reduksjon i antall eosinofile granulocytter ved tilsvarende forsøk i knockoutmus som manglet reseptor for interferon- γ (39). Dette viser den sentrale rollen interferon- γ og dets signalveier har når det gjelder å begrense uønskede Th2-responser. BCG hadde imidlertid ingen effekt etter subkutan injeksjon, noe som tyder på at målorganet for vaksinasjon er avgjørende for å

kunne oppnå en ønsket effekt (39). Mus med respiratorisk syncytialt virus-infeksjon og produksjon av interferon- γ , viste derimot ingen hemming av lungeeosinofili etter sensibilisering med ovalbumin, men snarere en økt reaksjon på allergenet (40). Det kan selvfølgelig tenkes at mykobakterielle infeksjoner induserer en sterkere og mer langvarige interferon- γ -produksjon i luftveiene enn virale infeksjoner. Dette syn st

øttes ved at ovalbuminspesifikt nivå av IgE og miltcellers evne til å produsere interleukin-5 i ovalbuminsensibiliserte mus ble dempet etter injeksjon av drepte *Mycobacterium vaccae* (41).

Konklusjon

Forekomsten av atopisk allergi og astma har økt mye i løpet av de siste 30 – 40 år i land med et vestlig levesett. Miljøfaktorer i barneårene ser ut til å spille en avgjørende rolle, særlig en redusert belastning med apatogene mykobakterier som finnes i store mengder i jord og urensset vann. Enkelte store og godt gjennomførte vitenskapelig studier har vist at Th1-induserende infeksjoner i barneårene er assosiert med lavere forekomst av atopisk allergi og trolig også eksogen astma. Det finnes dessuten eksperimentelle dyrestudier som støtter «hygienehypotesen». Preliminære vaksineforsøk på pasienter virker lovende og peker ut nye forskningsfelter for behandling av allergi. Skal spørsmålet som reises i artikkelens tittel besvares enkelt, må det bli: «Vi vet fortsatt ikke sikkert, men det er en viktig og spennende hypotese.»

Vi takker Den Norske Kreftforening, Norges forskningsråd, Anders Jahres Fond, Norges Røde Kors forskningsfond for barn med astma og allergi og Norges Astma- og Allergiforbunds forskningsfond for finansiell støtte.

LITTERATUR

1. Løvik M. Beskyttar infeksjonar mot utvikling av allergi? Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 688 – 90.
2. Holen E, Elsayed S. Hvorfor øker hyppigheten av allergi i industrialiserte land mer enn i utviklingsland? Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3176 – 7.
3. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child 1989; 64: 1452 – 6.
4. Åberg N, Hesselmar B, Åberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. Clin Exp Allergy 1995; 25: 815 – 9.
5. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. BMJ 1992; 304:

6. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161 – 76.
7. Björkstén B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Resp J* 1998; 12: 432 – 7.
8. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862 – 6.
9. Morrison-Smith J, Cooper S. Asthma and atopic disease in immigrants from Asia and the West Indies. *Postgrad Med J* 1981; 57: 774 – 6.
10. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259 – 60.
11. Hesselmar B, Åberg N, Åberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611 – 7.
12. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692 – 5.
13. Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 151 – 5.
14. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 28 – 34.
15. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792 – 6.
16. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77 – 9.
17. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapisetta M, Chionne P et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999 – 1003.
18. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. *Pediatrics* 1993; 91: 885 – 92.

19. Farooqui IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927 – 32.
20. Carlsen KH, Ørstavik I, Leegaard J, Höeg H. Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1984; 59: 310 – 5.
21. Brandtzaeg P, Berstad AE, Farstad IN, Haraldsen G, Helgeland L, Jahnsen FL et al. Mucosal immunity – a major adaptive defence mechanism. *Behring Inst Mitt* 1997; 98: 1 – 23.
22. Brandtzaeg P, Baekkevold ES, Farstad IN, Jahnsen FL, Johansen F-E, Nilsen EM et al. Regional specialization in the mucosal immune system: what happens in the microcompartments? *Immunol Today* 1999; 20: 141 – 51.
23. Brandtzaeg P, Farstad IN, Johansen F-E, Morton CH, Norderhaug IN, Yamanaki T. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. *Immunol Rev* 1999; 171: 45 – 87.
24. Rugtveit J, Bakka A, Brandtzaeg P. Differential distribution of B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) costimulatory molecules on mucosal macrophage subsets in human inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 104 – 13.
25. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787 – 93.
26. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchia D et al. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988; 140: 4193 – 8.
27. Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T, Holt PG, Sly PD. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196 – 200.
28. Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W et al. Th2-polarized immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1261 – 9.
29. Holt PG. Postnatal maturation of immune competence during infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 59 – 70.
30. Moffatt MF, Cookson OCM. Genetics of asthma and inflammation: the status. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 606 – 9.
31. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305: 1395 – 9.
32. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739 – 45.

33. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Björkstén B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 956 – 61.
 34. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342 – 6.
 35. D'Elia MM, Manghetti M, De Carli M, Costa F, Baldari CT, Burrone D et al. T helper 1 effector cells specific for *Helicobacter pylori* in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease. *J Immunol* 1997; 158: 962 – 7.
 36. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 976 – 83.
 37. Berstad AE, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Upregulated mononuclear cell expression of lipopolysaccharide receptor (CD14) and high affinity IgG (Fc γ I)-receptor (CD64) in *Helicobacter pylori* gastritis. *Abstrakt. Gut* 1999; 45 (suppl 3): A39.
 38. Rook GAW, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998; 19: 113 – 6.
 39. Erb KJ, Holloway JW, Sobeck A, Moll H, Le GG. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998; 187: 561 – 9.
 40. Schwarze J, Hamelmann E, Bradley KL, Takeda K, Gelfand EW. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. *J Clin Invest* 1997; 100: 226 – 33.
 41. Wang CC, Rook GA. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed *Mycobacterium vaccae*. *Immunology* 1998; 93: 307 – 13.
 42. von Reyn CF, Arbeit RD, Yeaman G, Waddell RD, Marsh BJ, Morin P et al. Immunization of healthy adult subjects in the United States with inactivated *Mycobacterium vaccae* administered in a three-dose series. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 843 – 8.
 43. Hopkin JM, Shaldon S, Ferry B, Coull P, Antrobus P, Enomoto T et al. *Mycobacterial* immunisation in grass pollen asthma and rhinitis. *Abstrakt. Thorax* 1998; 53 (suppl 4): A16.
-

Publisert: 30. mars 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 15. februar 2026.