厚生科学研究研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

# 花粉症に対する各種治療法に関する科学的根拠をふまえた評価研究

平成12年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　今野　昭義

平成 13 (2001) 年 3 月

# 目　　次

Ⅰ．総括研究報告

花粉症に対する各種治療法に関する科学的根拠をふまえた評価研究 ……1

今野　昭義

Ⅱ．分担研究報告

1．スギ花粉症の自然寛解とその背景因子に関する研究 ……4

今野　昭義

2．疫学調査から見た花粉症症例の花粉飛散期における対応の実態とＱＯＬに関する研究 ……7

寺田　修久

3．花粉症に対する各種治療法に関する科学的評価根拠を踏まえた評価研究に関する研究……10

大久保　公裕

4．花粉症に対する減感作療法の客観的評価とその奏効機序に関する研究……13

仲野　公一

5．花粉症に対する各種薬物治療法の有効性に関する研究……16

石井　豊太

6．通年性アレルギー鼻炎に対する各種薬物療法についての客観的評価に関する研究……19

花澤　豊行、仲野　公一

7．理学療法（鼻腔加温、加湿療法）の客観的評価とその奏効機序に関する研究 ……22

沼田　勉

8．スギ花粉症に対するレーザー手術の客観的評価とその奏効機序に関する研究……25

久保　伸夫

9．スギ花粉症症例に対するchemosurgeryの客観的評価とその奏効機序に関する研究 ……28

八尾　和雄

10．花粉症に対する民間療法の検討に関する研究……31

岡本　美孝

11．疫学調査及びＥＢＭの手法を用いた比較対照試験のデザインに関する研究……33

島　正之

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表……36

厚生科学研究費補助金感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業
総括　研究報告書

# 花粉症に対する各種治療法に関する科学的根拠をふまえた評価研究

主任研究者　今野　昭義　千葉大学医学部耳鼻咽喉科教授

研究要旨

花粉症に対する既存の各種治療法を客観的に評価し、現在の花粉症治療法の患者側からみた、また医師側からみた問題点を明らかにするために、加齢が血清スギおよびダニ IgE 抗体値、有症率に与える影響、スギ花粉症の自然寛解率、花粉飛散期における患者の加療動態とQOL、スギ花粉飛散動態と花粉防御製品の客観的評価、減感作療法、薬物療法、理学的療法、手術療法、民間薬療法の評価研究を行った。本年は文献調査、疫学調査、継続研究の整理を中心に研究を進め、以下の研究結果に示す成果を得ることができた。

分担研究者氏名及び所属施設

| | | | |
|---|---|---|---|
| 今野昭義 | 千葉大学医学部耳鼻咽喉科教授 | 寺田修久 | 千葉大学医学部耳鼻咽喉科講師 |
| 大久保公裕 | 日本医科大学耳鼻咽喉科講師 | 仲野公一 | 千葉大学医学部耳鼻咽喉科助手 |
| 石井豊太 | 国立相模原病院耳鼻咽喉科科長 | 沼田　勉 | 千葉大学医学部耳鼻咽喉科講師 |
| 久保伸夫 | 関西医科大学耳鼻咽喉科助教授 | 八尾和雄 | 北里大学医学部耳鼻咽喉科助教授 |
| 岡本美孝 | 山梨医科大学耳鼻咽喉科教授 | 島　正之 | 千葉大学医学部公衆衛生学講師 |


A．研究目的

本研究は花粉症における自然寛解の頻度、花粉飛散期における医師側から見た、また患者側から見た花粉症症例の対応の実体と問題点を明らかにすると同時に、既存の各種治療法をエビデンスに基づいて評価を行い、さらにエビデンスの不十分なものについては本研究においてその意義を確認することにある。

B．方法

花粉症に対する既存の各種治療法を客観的に評価し、現在の花粉症治療法の患者側から見た、また、医師側から見た問題点を明らかにすると同時に将来への対策を考える資料とするために以下の研究を行った。

(1) スギ花粉症の自然寛解、中高年齢発症、重複感作の実態とその背景因子の解明
(2) 疫学調査による患者側から見た花粉症治療の実態と問題点の分析
(3) 各種環境下における浮遊スギ花粉数の動態と花粉防御製品の客観的評価
(4) 花粉症の長期寛解または根治を期待できる唯一の治療法としての減感作療法の客観的評価と奏功機序の解明
(5)メタアナリシスによる抗アレルギー薬の効果の評価
(6) 医師側から見た受診後の患者の動態と各種薬物療法の有効性、コンプライアンス、副作用と患者のQOL の評価
(7) 理学的療法（温熱療法、頚部交感神経節遮断術）の客観的評価とその奏功機序の解明
(8) 手術療法（レーザー手術およびchemo-surgery）の客観的評価と奏功機序、適応と限界の解明
(9)民間療法の実態とその効果の評価

A. 研究結果および考察

スギ花粉症の自然寛解とその背景因子に関する研究では、小児においては、抗原量、抗体量が減少しても加齢に関与する何らかの因子がスギ花粉症の発症を促進させること、一方、成人では 15~20 年の時間経過の間に約 40％の症例で症状の軽減が見られるが、65 歳以前に自然寛解を示す頻度は 7％以下であること、さらに 40 歳以上の成人では加齢とともに血清スギ IgE 抗体値は低下するが、IgE 抗体値の低下が自然寛解、著明改善の頻度に反映されていないこと、著明改善以上の改善は IgE 抗体値が低い者、スギ花粉症の素因がな

い者、40歳以上発症者で高率に見られることを明らかにした(今野昭義)。

疫学調査からみたスギ花粉症症例の花粉飛散期における対応の実態と QOL に関する研究では、花粉飛散期に患者が医療機関を受診するのは37%にとど
まり、患者の30%は花粉飛散期間中1～2回しか受診せず、58%は症状が強くなって初めて受診し、処方された薬剤を症状が強いときしか使用していないこと、約 40%が治療効果に不満足と回答していることを明らかにした。花粉症症例における QOL が向上しない背景には医療機関と患者の双方に問題があり、治療効果の改善のためには花粉症の病態と薬物の奏功機序に関する患者指導が重要であることを示唆した(寺田修久)。花粉症関連製品の効果の客観的評価に関する研究において、スギ花粉飛散期に屋外と電車の中で単位時間に暴露される鼻内花粉数を測定し、同時に空中サンプラーで浮遊花粉を捕集、同じ時間の落下花粉数を検討した。また、顔面頭部を覆う箱の中でスギ花粉1mgを散布し、眼結膜、鼻粘膜に付着する花粉数のカウントを行い、通常のメガネ、マスク、花粉症専用のメガネ、マスク着用が眼結膜、鼻粘膜付着花粉数に与える影響を検討した。現在花粉量の目安として使用されている落下花粉数は空中の浮遊花粉数と相関したが、落下花粉数が少ない場合、浮遊花粉数は変動しやすいこと、鼻粘膜上の花粉数は落下花粉数よりも浮遊花粉数とよく相関すること、鼻内花粉数が最も多かった場所は河川敷であることを明らかにした。また、同じ花粉飛散量でも鼻粘膜には結膜の2倍以上の花粉数が検出され、結膜上の花粉数は通常のメガネでは約 2/3、花粉症用のメガネでは約 1/3 に減少した。一方、鼻粘膜上の花粉数は通常のマスクでは約 1/3 に、花粉症用のマスクでは約 1/6 に減少した(大久保公裕)。スギ花粉症に対する特異的減感作療法の客観的評価とその奏功機序に関する研究に関しては、季節性鼻アレルギーに対する特異的減感作療法の有効性は、文献的にプラセボを用いた二重盲検試験にて明確に示されている。臨床症状の改善率は、通年性鼻アレルギーでは約70%であるが、スギ花粉症ではそれより劣るとされているがいずれも非盲検試験である。日本で実施されている標準的な抗原特異的減感作療法の効果を評価するするため、薬物療法群と減感作療法群（鳥居薬品社製スギ抗原、グルタールアルデヒド重合抗原、Hollistier-Stier 社製日本スギ抗原）について Symptom-Medication Score (SMS) を用いて 1995 年の 3~4 月における臨床症状を比較すると、2群間の SMS は全ての週において1%以内の危険率で有意差があり、製品により SMS の改善度に有意な差が認められた。プルラン結合精製スギ抗原を用いた減感作療法と薬物療法について SMS を用いて 1998 年および 1999 年の臨床症状を比較すると、各年度とも血清スギ飛散期後半以降に2群間の SMS に有意な差が認められた。スギ特異的 IgE 抗体は、花粉飛散後に増加する傾向を示し、IgG4 は、減感作療法により有意に増加した。また、両群から採取した末梢血単核球のスギ抗原刺激時におけるサイトカイン産生能を IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γについて比較し、IL-4と IL-5の messenger RNA の発現を検討した。奏効機序としては、アレルゲン刺激に対するT細胞応答を修飾することが文献的にも、我々の検討でも示された(仲野公一)。

花粉症に対する各種薬物療法の有効性に関する研究では、平成9年、10 年、11 年に同一症例を対象として、Symptom Medication Score (SMS)、Symptom Score (SS)、Medication Score(MS)を比較した。
この3年間で花粉飛散数は大きく変化したが SS は同程度であった。花粉飛散数の増加により MS は増加した。花粉飛散期間中の SS-SMS の経過のパターンを各症例ごとに検討すると、各年度ごとに同様のパターンを示すことを明らかにした（石井豊太)。

温熱療法、頚部交感神経節遮断術(SGB)の客観的評価に関する研究では、SGB に関しては文献的に SGB の回数に統一性がなく、治療中の花粉暴露量の変化についての配慮がなく、さらに薬物療法の併用の有無とそれをどの様に評価に組み入れるかなど、花粉症治療の基本的な問題点に関する考察がないことを示した。メタアナリシスに耐えうる論文がなく、今後はまず抗原量変動の少ない通年性鼻アレルギー症例を対象として、一定期間、一側に限って SGB を行い、SGB が抗原誘発鼻粘膜反応に与える影響を評価すべきである。我々は、通年性鼻アレルギー 15 症例を対象として一側のみで SGB を 10 回行い、反対側をコントロールとする検討を行ったが、SGB 側においてのみが抗原誘発鼻粘膜腫脹は有意に抑制されたが、くしゃみ回数、鼻汁量に対しては有意な影響を与えていない。局所温熱療法に関してはコントロールをおいた二重盲検試験が一報のみで行われているが、コントロールに比較して有意に高い有効率(53%)が得られている。他はすべて open study であるがほぼ同じ程度 (53～57%)の有効率が報告されている。特に鼻閉に対する効果が優れており、薬物治療を行い難い妊婦に適した治療法と考えられた(沼田　勉)。

レーザー手術の客観的評価に関する研究では、季節前炭酸ガスレーザー下鼻甲介粘膜照射群は、トラニラスト投与群と比較してすべての鼻症状は軽症で推移し、飛散初期の総合症状スコアによる評価で有意に有効であることを明らかにした。国内外の文献的検索において、花粉症に対するレーザーを含む手術療法についてメタ分析に用い得る報告はない(久保伸夫)。

Chemosurgery の客観的評価に関する研究では今年度はまず通年性鼻アレルギー症例で、トリクロール酢酸療法を受け、治療後3年以上経過した症例を対象として手術が症状の変化と同時に抗原誘発鼻粘膜反応に与える影響について検討した。鼻閉は 72.5%、くしゃみ 60%、鼻汁 50%で改善が認められ、抗原誘発鼻粘膜反応でも 77.2%で改善を認めている。本法を併用することにより使用薬物量を有意に減量できるものと考えられる(八尾和雄)。

花粉症に対する民間療法の評価に関する研究では、民間療法の有効性の評価が科学的にどこまで行われているのか、または今後可能なのかについて調査した。多数の民間療法が報告され、いずれも高い有効性をうたっているが、多くは小人数を対象とした経験に基づく者であり、EBM に準じたものはない。また過去の論文で二重盲検法によるランダム試験を行っているのは漢方薬の小青竜湯だけであった。甜茶キャンデーについてもオープン試験で有用性が報告されている。今後代表的な民間療法について抗原量変動の少ない通年性鼻アレルギーを対象として検証すると同時に、鼻アレルギーモデルマウスを用いて有効性を検討する予定である(岡本美孝)。

疫学調査および EBM の手法を用いた比較対照試験のデザインの研究では、千葉県君津市の山間部にある A 小学校、東京湾癌の臨海部にある B、C 小学校学童を対象としてアンケート調査、血清スギ IgE 抗体測定を行い、1997～1999 年の3年間にわたって変化を追跡した。スギ抗体陽性率はスギ花粉飛散量が多い山間部の A 小学校で最も高かったが、有症率は最も低いことを見いだし、花粉症状の発現にはスギ花粉以外の居住環境、その他の要因が関与する可能性があるものと考えられる。平成 12 年度には花粉症発症、増悪や寛解に関わる背景因子を明らかにし、これらの結果を踏まえて EBM の手法を用いた比較対照試験のデザインを検討する予定である(島　正之)。

D.　結論

小児においては必ずしも加齢による血清 IgE 抗体値の上昇とは無関係に、加齢に伴い有症率は明らかに増加した。一方、40 歳以上の加齢により、スギ、ダニ血清 IgE 抗体値は明らかに低下するが、スギ IgE 抗体値の低下はスギ花粉症緩解率に反映されず、スギ花粉症の自然寛解率は 0.31～7%と非常に低い。以上のスギ花粉症の自然史を患者にも十分に理解してもらった上で治療を選択する必要がある。根治を期待する者では減感作療法を積極的に併用する事により、花粉大量飛散期においても Symptom-Medication Score を有意に下げることができる。ただし減感作療法につては副作用軽減、維持量に達するまでの期間の短縮を目標とした今後の努力が必要である。

現在の花粉症症例のQOL の低さには医療機関、患者双方の問題がある。スギ花粉症の病態を十分に理解した上で、患者にあった薬物を選択して薬物療法を行うことができれば、Symptom Score は必要に応じて Medication Score を上げることによって、患者の満足が得られる程度まで抑制できる。

落下花粉数は鼻粘膜沈着花粉数と必ずしも相関しない。花粉飛散数は場所により異なり、またメガネ、マスクの結膜、鼻粘膜花粉沈着予防効果は大きい。特に青少年期においては症状抑制のためだけではなく、感作進行の抑制のためにも花粉回避の努力は必須である。

個々の治療法に関する文献調査、特に温熱療法以外の理学的療法、手術療法、民間療法についてはEBM に準じた評価可能な論文は極めて少ないか、皆無であった。花粉症に対する治療法の評価では抗原量の変動が大きな問題となるが、これら治療法の評価に際してはまず抗原量変動の少ない通年性鼻アレルギー症例を対象として客観的に効果を確認した上で、花粉症に対しては SMS を用いた評価、または花粉飛散終了直後の症例を対象とした抗原誘発鼻粘膜反応の抑制効果を判定する必要がある。

# スギ花粉症の自然寛解とその背景因子に関する研究

主任研究者　今野　昭義　千葉大学医学部耳鼻咽喉科教授

## 研究要旨

目的、方法：丸山町住民を対象として以下の4つの問題点について検討を行った。①スギ花粉に対する感作と発症に与える加齢の影響（縦断的調査）、②スギ花粉症の自然緩解と40歳以降発症の背景因子、③スギとダニ、カモガヤ、ヨモギとの重複感作の実態、④スギ花粉症感作と発症の低年齢化の実態。

結果：①5年間の加齢によって血清スギ、ダニIgE抗体値は低下を示した。しかしスギ花粉症の有症率には加齢による変化は見られなかった。②1995年の調査対象となったスギ花粉症症例のうち3シーズン以上症状があり、スギCAP RAST≧2の丸山町住民69名中、1995年から2000年までの5年間に14名でスギ花粉症症状消失がみられ、自然寛解率は20.3%であった。自然緩解を左右する最大の因子は発症年齢であり、41歳以降発症者で有意に高頻度に自然緩解がみられ、30歳未満発症者で自然緩解を示したのは3例のみであった。③スギ抗体陽性者のうち、ダニ、カモガヤ、ヨモギに重複感作を示す頻度は小児ではそれぞれ76.3%、59.3%、16.9%であり、成人ではそれぞれ36.8%、54.7%、23.6%の高率に認められた。3種および4種抗原に重複感作を示す者が、小児ではそれぞれ40.7%、13.6%、成人でそれぞれ25.7%、10.4%で認められた。④5年間の時間経過により丸山町中学生徒におけるスギ感作率および抗体陽性者の発症率は1995年のそれぞれ40%、42.6%から2000年のそれぞれ42.7%、53.3%まで軽度の上昇を示した。

A. 研究目的

1. 千葉県安房郡丸山町の小児および成人におけるスギ花粉に対する感作とスギ花粉症発症に対する加齢の影響を明らかにするために、同一被検者を対象として縦断的調査を継続した。 2. 最近スギ花粉症の低年齢化が問題となっているが、同じ年齢の小児（11～15歳）を対象として、1995年の調査開始以来の5年間におけるスギ、ダニに対する感作率、有症率の変化の有無を検討した。3. カモガヤ、ヨモギに対する感作率と発症率さらにスギとの重複感作率に関しても疫学調査を行った。

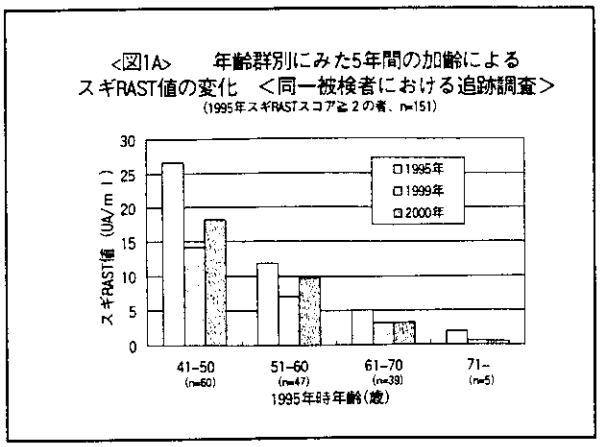
B. 研究方法

1. 血清スギ、ダニIgE抗体値を測定し、同時にスギ花粉症発症の有無に関して、アンケート調査と問診を行った。住民全体としてのスギおよびダニ感作率、有症率の年代による変化（横断的調査）と同時に同一被検者における加齢による血清スギ、ダニIgE抗体値の変化と鼻過敏症状発現率の変化（縦断的調査）を検討した。2. 1996年以降に自然緩解を示した症例を対象としてスギ、ダニ血清IgE抗体値測定と同時に背景因子の検討を行った。 3. 1995年のスギ花粉大量飛散期に無症状で経過したにもかかわらず、その後の5年間に発症した症例を対象として、スギ、ダニ血清IgE抗体値測定と同時に背景因子の検討を行った。4. ダニ、カモガヤ、ヨモギ花粉に対するIgE抗体陽性率と発症率、特にスギとの重複感作の実態について調査した。

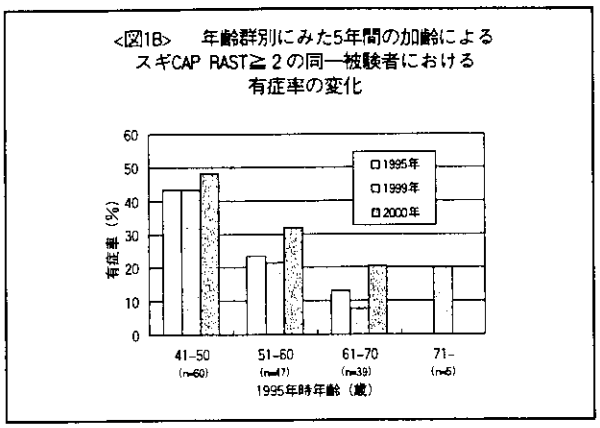
C. 研究結果

1. 加齢による血清スギ、ダニIgE抗体値の変化（縦断的研究）

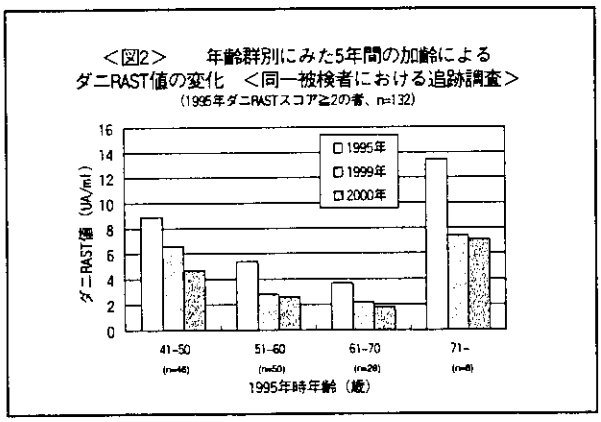
1995年にCAP RAST≧2のスギIgE抗体値を示し、1999年、2000年にも血清スギIgE抗体値を測定できた成人被検者151名を対象としてスギIgE抗体値の経年的変化を検討したが、花粉飛散数に応じてバラツキはあるものの、加齢とともにスギRAST値の低下を認めた(図1A)。また1995年に血清スギCAP RAST≧2を示した被検者151名における有症率の経年的変化を検討したが、5年間の加齢による有症率の変化は明らかでなかった(図1B)。 一方、血清ダニIgE抗体陽性者132名における5年間の加齢によるIgE抗体値と抗体陽性者における有症率の変化をみると血清ダニIgE抗体値は5年間の加齢とともに低下し(図2)、 同時に抗体陽性者の有症率も低下を示した。



<図1A> 年齢群別にみた5年間の加齢による スギRAST値の変化 <同一被検者における追跡調査>
(1995年スギRASTスコア≧2の者、n=151)



<図1B> 年齢群別にみた5年間の加齢による スギCAP RAST≧2の同一被験者における 有症率の変化



<図2> 年齢群別にみた5年間の加齢による ダニRAST値の変化 <同一被検者における追跡調査>
(1995年ダニRASTスコア≧2の者、n=132)

2. スギ花粉症の自然緩解

1995年に初回測定を行いスギCAP RAST≧2を示した被検者の中に3シーズン以上続けてスギ花粉症を発症していた者が86名いるが、そのうち69名で1998年、1999年、2000年のいずれか1～3年に血清IgE抗体を測定できた。以上の69名中、8名において1995年以降の5年間に3シーズン続けてスギ花粉症症状が見られなかった。これらの症例では1995年と比較して1例を除く13例でスギ血清IgE抗体値の経年的な低下を認めた。かつて3シーズン以上続けてスギ花粉症を発症していたにもかかわらず、1995年のスギ花粉大量飛散年を含めて、1995年までに3シーズン以上続けてスギ花粉症症状が見られなかった者11名、上記の1995年以降に3シーズン続けて症状が消失している者8名、さらに1999年および2000年以来症状が消失している者6名合計25名の血清スギIgE抗体値と発症および症状消失年齢、症状消失年、通年性鼻アレルギーの既往、他のアレルギー疾患の合併の有無、素因との相関について検討した。自然緩解を最も強く左右する因子に発症年齢がある。自然緩解を認めた25名中、発症年齢不明の3名を除いて30歳以下で発症した者は22名中6名にすぎず、症状消失までの罹病期間は平均22.8年と長い。一方、40歳以上発症者は12名でその平均罹病期間は6.8年と短い。近年、幼小児期におけるスギ花粉症発症が問題となっているが、小児期発症症例では、自然緩解率が非常に低いと考えられることから、将来の対応が問題となる。また、自然緩解を示した25名の男女比は10：15であり、女性が多い。20～40歳においては感作成立後のスギ花粉症の発症は有意に女性で高頻度にみられるが、発症後の自然緩解に与える性差の影響についても検討する必要がある。自然緩解時または検査時の血清スギIgE CAP RASTスコアは全体として平均2と低いが、スコア5（2名）、スコア4（4名）の高値を示しながら症状消失が見られた者もいる。素因、通年性鼻アレルギーの合併、重複感作の有無と程度が自然緩解に与える影響について今後検討する必要がある。

3. スギ花粉症の発症

1995年のスギ花粉飛散期にスギCAP RAST≧2を示しながら、発症しなかった41歳以上の被検者が191名いる。1998年、1999年、2000年のいずれかに血清スギIgE抗体値を測定できた151名中17名が1995年のスギ花粉大量飛散期に無症状で経過したにもかかわらず、1996年以降の5年間に発症している。これら症例における発症年、発症年齢、性と血清スギIgE抗体値を検討すると4名では1995年と比較して発症年に血清スギIgE抗体値の上昇を認めるが、13名では明らかな上昇を認めることなく発症している。

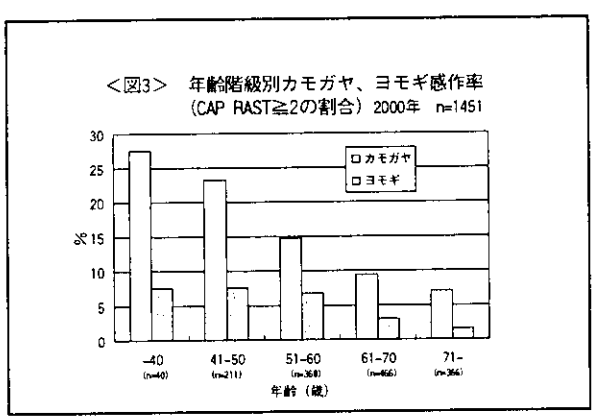
4. 小児におけるスギ花粉症罹患率の変化

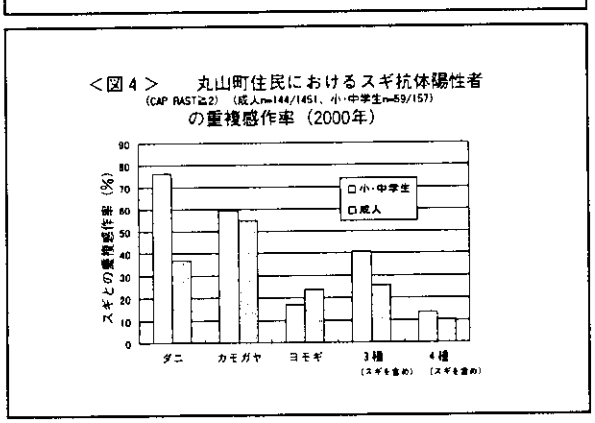
同年齢の丸山中学生徒（1995年135名、2000年103名）を対象として、スギIgE抗体陽性率（CAP RAST≧2）と抗体陽性者の発症率を1995年と2000年で比較すると、1995年の抗体陽性率は40%であるの

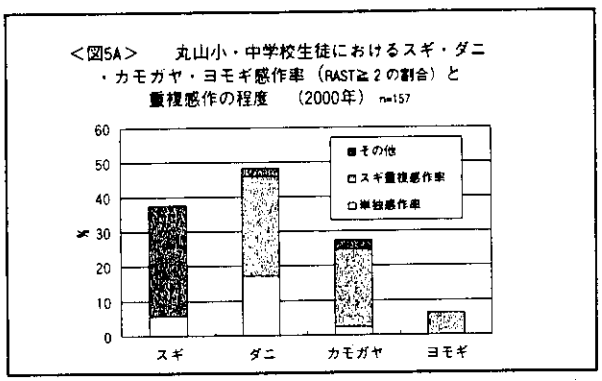
に対して、2000 年は 42.7%であった。また抗体陽性者の発症率は 1995 年 42.6%、2000 年 53.3%であり、感作率、発症率ともに軽度上昇を示したが、有意差を認めなかった。

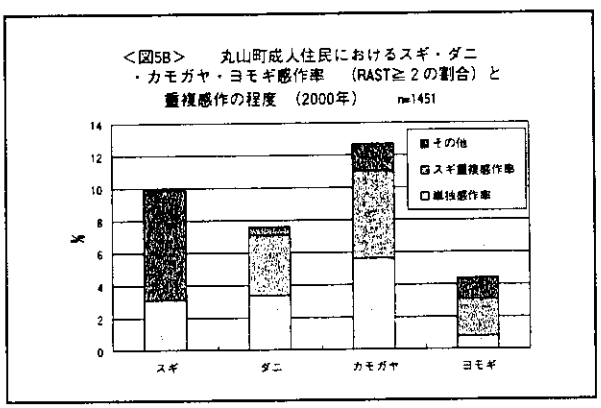
5. スギと他抗原（ダニ、カモガヤ、ヨモギ）との重複感作率

小児（11～15 歳）157 名におけるダニ、カモガヤ、ヨモギ花粉に対する感作率はそれぞれ 48.4%、27.4%、6.4%であり、抗体陽性者の発症率は、それぞれ 36.8%、7.0%、0%であった。また 21～40 歳の青壮年 40 名におけるカモガヤ、ヨモギ花粉に対する感作率はそれぞれ 27.5%、7.5%であり、抗体陽性者の発症率は、それぞれ 7.5%、2.5%であった。全年齢を通してスギとダニ、カモガヤ、ヨモギとの重複感作率は小児、成人それぞれダニ 76.3%, 36.8%, カモガヤ 59.3%, 54.7%, ヨモギ 16.9%, 23.6%でみられ、スギを含めて 3 種の抗原、または 4 種の抗原の重複感作はそれぞれ 3 種 40.7%, 25.7%, 4 種 13.6%, 10.4%でみられた。年齢別カモガヤ、ヨモギ感作率とスギ抗体陽性者における重複感作率、さらに個々の抗原に対する感作率と重複感作の程度を図 3、4、5 に示す。特に小児においては単独感作率はスギ、ダニ、カモガヤ、ヨモギそれぞれ 5.7%、17.2%、2.5%、0%にすぎず、ほとんどはスギを主とする他の抗原との重複感作である。（図 5A,5B）




D. E. 考察および結論

1. 縦断的調査においても 41 歳以上の加齢とともに血清スギ IgE 抗体値は低下し、5 年間で 14 名、20.3%の自然緩解が認められた。しかし 5 年間の加齢による有症率の低下は明らかでなかった。41 歳以上の成人においても症状消失を示す者とほぼ同じ数の新規発症者がみられるためと考えられる。 2. 中学生におけるスギ花粉感作率と抗体陽性者の有症率は 1995 年と 2000 年で比較すると、5 年間で感作率、有症率ともに軽度の増加を認めたが、推計学的な有意差はみられなかった。今後のスギ花粉症の低年齢化の実態を検討するためには、乳幼児におけるスギ花粉感作率、発症率を調査する必要がある。 3. カモガヤ、ヨモギ花粉に対する血清 IgE 抗体陽性者も 21～40 歳の被検者においては 28.0%、6.7%でみられた。スギとの重複感作は特にダニ、カモガヤで高率に認められ、しかも小児に特に高率にみられた。花粉重複感作症例の増加は今後花粉症治療の大きな問題となるものと思われる。

F. 発表論文

1. 今野昭義、他：スギ花粉症の自然史、医薬ジャーナル 37 (1)、87－94、2001

# 疫学調査から見た花粉症症例の花粉飛散期における対応の実態とＱＯＬに関する研究

分担研究者　　寺田　修久　　千葉大学医学部耳鼻咽喉科講師

研究要旨　花粉症患者がもつ治療への多様なニーズを把握し、満足度の高い治療を実現するため、患者の意見を知ることは、臨床医にとって意義深いことと思われる。また、他疾患と共通の測定定量化法でアレルギー性鼻炎の QOL を測定し他の疾患と QOL を比較検討する事もアレルギー性鼻炎の QOL を客観的に評価する上で重要である。今回、「患者は花粉症治療に何を望んでいるか」に関するアンケート調査を解析した。さらに、アレルギー日記を主とした患者の重症度とＱＯＬの関係について調査した。花粉症治療に対する満足度は非常に低く、今後より有用性が高く QOL の向上が可能な治療法の開発が望まれる。SF-36 を用いた QOL 調査はアレルギー日記から算出した機能状態をある程度反映しており、他の疾患と QOL を比較検討する意味で大きな意義があると思われる。しかし、これとは別にアレルギー性鼻炎独自の測定定量化を標準化する必要があると考えられた。また、小児のＱＯＬ調査の評価法を準備する必要性も感じられた。

Ａ．研究目的　アレルギー性鼻炎は鼻症状をはじめとして、眼、皮膚、咽喉頭などにおける多彩な合併症状を起こし、大量に抗原が暴露される花粉症では顕著となる。日常生活に多大な影響を与え、経済的損失も莫大であると推測される。こうした多くの患者の悩みを解決することは、社会的にも重要な課題である。日本アレルギー学会は 1993 年にアレルギー性鼻炎の治療ガイドラインを作成し、以来 2 回の改訂版を刊行しているが、このガイドラインは治療の方向性を示したものであり、個別の治療法を規定したものではない。花粉症患者がもつ治療への多様なニーズを把握し、満足度の高い治療を実現するため、患者の意見を知ることは、臨床医にとって意義深いことと思われる。今回、著者らは、広く購読されている健康誌の読者と、おもに耳鼻咽喉科に通院している患者を対象に、民間の調査機関が実施した、「患者は花粉症治療に何を望んでいるか」に関するアンケート調査を解析した。また、アレルギー性鼻炎を対象として QOL を評価した報告は少ない。QOL の測定定量化に関しては、アレルギー性鼻炎独自の測定定量化を新たに開発することが適当と思われる。しかし、他疾患と共通の測定定量化法でアレルギー性鼻炎の QOL を測定し他の疾患と QOL を比較検討する事もアレルギー性鼻炎の QOL を客観的に評価する上で重要である。また、将来アレルギー性鼻炎独自の測定定量化を開発する際の基礎的資料となる。SF-36 は、1992 年 Ware 等によって開発された包括的 HQOL 尺度であるが、日本語に翻訳され、異文化適合(crosscultural adapatation)や計量心理学的検定や標準化等の作業を終了している。さらに健康人、病人、病気の種類にとらわれない一般的な健康関連ＱＯＬを測定する尺度であること、多次元の尺度であること、16 才以上の誰にも理解できる平易な表現であること、質問項目が少ないため短時間で記入可能であること、ほかの疾病との比較が可能であること、などの特徴を有する。今回、アレルギー日記を主とした患者の重症度とＱＯＬの関係について調査した。

Ｂ．対象および方法　花粉症患者 1425 名を対象に郵送によるアンケートを行い、治療に対する満足度を調査した。また同時期に、同一内容の別刷を全国各地のおもに耳鼻咽喉科の待合室等に定置し、そ

の施設を受診した患者に、自由にアンケートハガキを返送してもらう方式を並行して実施した。これとは別に、外来受診した花粉症を含むアレルギー性鼻炎患者に 1 週間アレルギー日記の記載を依頼し、SF-36 調査票によるＱＯＬ調査をおこなった。また、一部の症例ではこのＱＯＬ調査に関するアンケート調査もおこなった。

（倫理面への配慮）アンケート調査の際には目的、方法を十分に説明して同意を得て行い、回答結果は個人の識別ができないようにした。また、第三者にわたらないよう注意し患者のプライバシーを尊重した。

Ｃ．結果　1425 名のうち医療機関を受診している処方薬服用者は 899 人（63.7%）、市販薬服用者は 304 人（21.5%）であった。また、処方薬と市販薬の重複回答者が 163 人（11.5%）いた。治療手段による層別で、処方薬のみ服用者と、処方薬と市販薬の併用者を、受診者群（1,062 人）とした。

受診者群のうち、現在の花粉症治療に「満足」している患者は 252 人（23.7%）、「不満足」が 783 人（73.7%）であった。現在の花粉症治療が「不満足」と答えた 783 人に、複数回答を認めて、その理由を尋ねたところ、「効果が不十分」が 401 人と最も多く、次いで、「通院が面倒」168 人、「副作用がある」138 人であった。非受診者群のうち、現在の花粉症治療に「不満足」と答えた人は 288 人（82.3%）に達していた。非受診者群においても、現在の花粉症治療が「不満足」な理由として最も多くあがったのは「効果が不十分」の 140 人で、次いで「副作用がある」の 66 人、「通院が面倒」の 56 人、「費用がかかる」の 27 人であった。経口薬で大切な点は何かという質問をし、第 1 位条件から第 3 位条件までの 3 項目を選択してもらった。その結果について、1 位を 3 点、2 位を 2 点、3 位を 1 点として換算点を算出した。経口薬に求める条件の換算点が最も高かったのは「症状がよくなる」の 1,347 点であった。以下「重い副作用がない」801 点、「効果が長続きする」660 点、「すぐ効く」656 点と続いたが、1 位の「症状がよくなる」と 2 位の条件との換算点には 1.5 倍以上の開きがあった。換算点で 801 点であった「重い副作用がない」を第 1 位条件に挙げた患者は 130 人（16.4%）であり、第 1 位条件だけでみると、「すぐ効く」に次ぐ第 3 位であった。また、「眠くならない」の換算点は 399 点で第 6 位、「1 日 1 回がよい」の換算点は 88 点で第 9 位であった。

ＱＯＬ調査では、アレルギー日記から算出した重症度は、8 個のサブスケールのうち、全体的健康感，社会生活機能、活力，心の健康の 4 つに最も影響を与えた。通年性アレルギー患者と比較してキク科花粉症患者のＱＯＬは若干低下傾向が見られたが、有意ではなかった。他のアトピー性疾患特に気管支喘息との合併はＱＯＬを低下させた。ＱＯＬ調査に関するアンケート調査では、アレルギー症状と直接関係ない質問があることから、SF-36 のよるＱＯＬ調査に否定的な意見もみられた。

Ｄ．考察　今回のアンケートでもっとも特筆すべき事項は、受診者群においても 73.7%が現在の花粉症治療に「不満足」と回答し、理由として、37.7%が「効果が不十分」と答えたことである。花粉症治療に対する満足度は非常に低く、今後より有用性が高く QOL の向上が可能な治療法の開発が望まれる。また、診療体制の整備も重要と考えられた。アレルギー日記から算出した functional status（機能状態）と QOL との相関に関しては、全体的健康感，社会生活機能、活力，心の健康との間で相関が見られた。一方で、身体の痛みのように調査表の多次元性を求めた結果の弊害も見られた。すなわち、アレルギー症状と直接関係ない質問があることから、SF-36 のよるＱＯＬ調査に否定的な意見もみられた。特に痛みに関する設問では混乱を招く可能性があると思われた。また、慢性疾患を対象に作成されているために花粉飛散量によって症状やＱＯＬが大きく影響を受ける花粉症を対象とした場合不都合を生じる可能性があると考えられた。一般的には重症度とＱＯＬスコアは相関するが、通年性アレルギー患者

と比較してキク科花粉症患者のＱＯＬは若干低下傾向が見られたものの有意ではなかった。今回調査開始時期の関係からスギ花粉症患者での検討はおこなえなかったが、キク科花粉症患者の症状がスギ花粉症患者と比較して比較的軽度のことも考慮して来年度はスギ花粉症患者でも QOL 調査を行いたいと考える。また、各種治療法による QOL の変化、花粉飛散数による QOL の変化についても検討したい。近年、小児の花粉症数増加は著しく身体状態や学業への影響とともに精神衛生への影響も懸念される。この意味からも小児のＱＯＬ調査も重要であると考えられる。SF-36 は、親の協力が得られれば小児でも使用可能と思われた。しかし設問の多くは成人を想定したものであり、小児に対する調査票を別に作成する必要があると思われる。

E. 結論　花粉症治療に対する満足度は非常に低く、今後より有用性が高く QOL の向上が可能な治療法の開発が望まれる。SF-36 を用いた QOL 調査はアレルギー日記から算出した機能状態をある程度反映しており、他の疾患と QOL を比較検討する意味で大きな意義があると思われる。しかし、これとは別にアレルギー性鼻炎独自の測定定量化を標準化する必要があると考えられた。また、小児のＱＯＬ調査の評価法を準備する必要性も感じられた。

# 花粉症に対する各種治療法に関する科学的評価根拠を踏まえた評価研究に関する研究

分担研究者　　大久保　公裕　　日本医科大学耳鼻咽喉科助教授

研究要旨

Ｉ型アレルギーの典型である花粉症の治療は抗原除去・回避が最も根本的な方法である。このため、多数のマスク、メガネが市販され、花粉症への効果をうたっている。しかし、その実際の効果についてEBMの構築に必要なメタアナリシス可能な文献は国内外を見てもほとんどなかった。このため我々は昨年度の実験的なマスク、メガネの効果の検討を行った。今年度は実際にスギ花粉飛散季節に屋外で同じ状況下でマスク、メガネをしているボランティアとしていないボランティアの鼻内、結膜上のスギ花粉数の検討を行った。マスク、メガネは鼻内、結膜上のスギ花粉数を抑制するが、状況によってはその抑制は少ないことが判明した。風などの気象条件や飛散花粉数に影響されると考えられる。来年度は症例を増やし、どの様な状況下で効果が低いのか詳細に検討したい。

A.　研究目的

一般的に市販されている花粉関連製品はほとんどがスギ花粉の防御を目的として作られている。防御とは症状発現臓器である鼻粘膜と結膜への花粉の付着を減少させることであり、この抗原の減少により症状を抑制しようとするものである。しかし、現実的には鼻粘膜に付着している花粉数、結膜上にある花粉数に関しての検討はほとんど行われておらず、花粉関連製品によりこれがどの程度減少するのかも明らかにされていない。この研究ではメタアナリシス可能な文献を評価し、EBMを構築することをはじめの目的としたが、以上の理由により評価可能な論文の検索は不可能であることを昨年報告した。そこで我々はスギ花粉飛散の季節中にどれだけの花粉が鼻内に侵入し、鼻粘膜に付着するのか、目の中にどれだけの花粉が入り、結膜上存在するのか検討することを次の研究の目的とした。そしてこの鼻粘膜、結膜に付着するスギ花粉の数を花粉関連製品であるマスク、メガネがどの程度減少し、その効果を発揮するのか検討することを最終的な目標とした。

B.　研究方法

平成１２年花粉飛散季節に屋外で暴露されるスギ花粉数の検討を行った。飛散花粉数が多いときに例え正常者だとしても強制的に花粉暴露を行わせることは感作を倫理的問題があると考え、花粉の少ない２月に検討を行った。

屋外である一定時間に鼻内に侵入し鼻粘膜に付着したスギ花粉、目に入り結膜に付着したスギ花粉を生理食塩水での洗浄により回収した。その花粉を含んだ生理食塩水を吸引し、含まれる花粉を濾紙に吸着させた。その濾紙をブラックレイ幾瀬の染色液にて染色し、鼻内、結膜上の花粉数をカウントする方法は昨年と同様である。さらに今年度は鼻内、結膜上の花粉数の時間、場所による変動を知ることを目標とし、さらに最終目標である花粉関連製品の評価のプレリミナリーな検討を行った。花粉関連製品の評価はマスク、メガネの検討を行った。この方法は２人ずつペアーの被検者で一人はマスク、メガネを付け、もう一人はマスク、メガネを付けずに屋外を並んで行動し、鼻内花粉数とマスクによるその抑制、結膜上花粉数とメガネによるその抑制を評価した。またある環境下の花粉数の測定には柴田科学器械工業製のミニポンプ MP-603 を用い、吸引チューブ先端にサンプリングフィルターをつけた状態で使用した。サンプリングフィルターの吸引部分は鼻腔入口部と同じ程度の面積とし、１分間に5L外気を吸えるように流量を設定した。このサンプリングポンプによる採取した浮遊している花粉数の測定が、ある環境下の花粉数を把握するのに重要であり、これについては昨年度に詳細に報告した。

すべての被検者はスギ花粉症ではないボランティアであり、研究目的、方法の内容を十分にインフォームドコンセントした後、研究を行った。

（倫理面への配慮）

研究方法にも述べたが、スギ花粉症患者に抗原暴露をさせることは問題があるため、アレルギーのない正常者をボランティアとして研究に参加してもらった。正常者でも抗原の感作の促進が考えられるため、抗原は少量となるよう花粉飛散の少ない２月に

実験を行った。感作の可能性も含め、被験者のボランティアには十分にインフォームドコンセントした。

C. 研究結果

結果を図１、２、３に示す。午前中の街中では結膜上の花粉数はメガネをかけなくてもほとんどなかった。一方、鼻内は１時間で１２個の花粉が鼻内にあったが、マスク装着者ではこの個数が８個に減少した(図１)。この時、通常測定している落下花粉数は0.8個／時間、浮遊花粉数も１時間に１個程度でこの時間帯は花粉数が少ないことがわかった。午後の風の強い河川敷では浮遊花粉数が増加したが、１時間で４個であった。落下花粉数は定点の観測であり、1.5 個／時間であった。この時もマスクは約３０％の花粉侵入を抑制したが、メガネは花粉の侵入を抑制しなかった(図２)。午後の病院の屋上では最も浮遊花粉数は多かったが、上記の二つの実験と同様にマスクでは約半数の花粉の暴露を阻害したが、メガネの効果は少なかった(図３)。その結果、マスクによる鼻内花粉数の減少は証明されたが、メガネによる結膜上の花粉数の減少効果は少ないことが示された。

D. 考察

鼻内、目で粘膜の上にあるスギ花粉がスギ花粉症の発症には必要であり、その個数を知ることは重要である。我々は鼻内、結膜上の花粉数を評価する方法を考案し、その方法により防御器具マスク、メガネ（花粉関連製品）の検討が可能であることを証明した。また今回の検討から実際に鼻内、結膜上にに花粉は存在し、その数は時間や場所により異なることを明らかにした。しかし、この花粉数は落下花粉と同様に気象条件に左右され、個人差もあることが分かった。

実際のマスクの効果は花粉の鼻内への侵入を１００％阻止するものではなく、実際の屋外の環境では３０-５０％の阻止率であった。一方、メガネは結膜上の花粉数を今回の実験では抑制できなかった。これは前に述べた気象条件のうち、風が強いとメガネと顔のフィッティングがルーズであるため、３０μｍの花粉は容易に通り抜けることができるためと考えられた。しかし昨年行った花粉ボックスの実験では結膜上花粉数を約 1／3 に減少させたことを考えると違う環境下での実験ではメガネも効果を示すことが考えられる。これを証明するため、今後種々の環境下での実験を行わなければならない。

図１　午前10時から10時30分まで街中
(時間花粉飛散数0.8個/cm$^3$/hr)

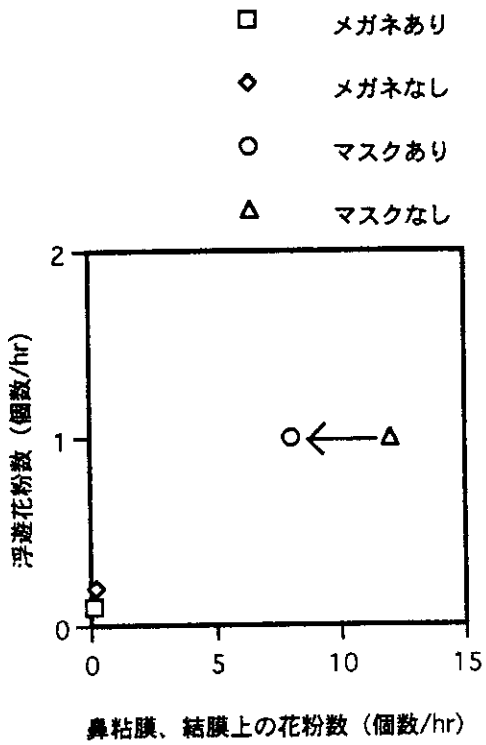
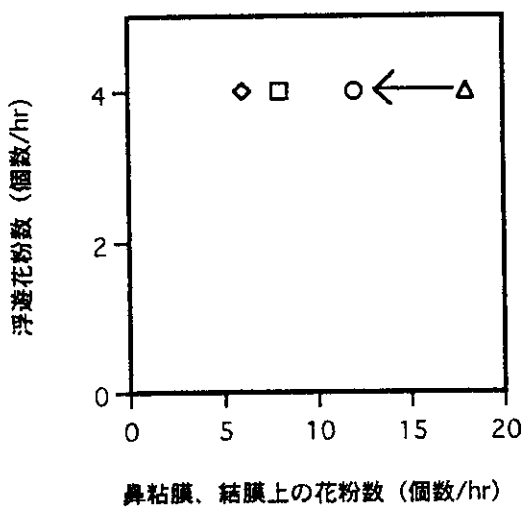



図２　午後2時から2時30分まで河川敷
(時間花粉飛散数1.5個/cm3/hr)



また今回のこの方法ではスギ花粉症の実際の症状との関連性を見ることができないため、症状から見た花粉防御器具の効果の検討ができない。今後、鼻内花粉数、結膜上花粉数と鼻や目の症状の関連性について検討しなければならない。

E. 結論

鼻内に侵入する花粉数は目に入る花粉数よりもどの時間帯、場所でも多かった。スギ花粉は２月の段階では鼻に１時間あたり１２－１８個侵入し、目には０－１０個認められた。今回の検討ではこの花粉数はマスクによる抑制は見られたが、メガネでの抑制は認められなかった。鼻内花粉数、結膜上花粉数の評価はスギ花粉症の症状、発症機序を検討する上で重要である。今後この方法により花粉症における花粉防御器具の評価が可能であると考えられた。

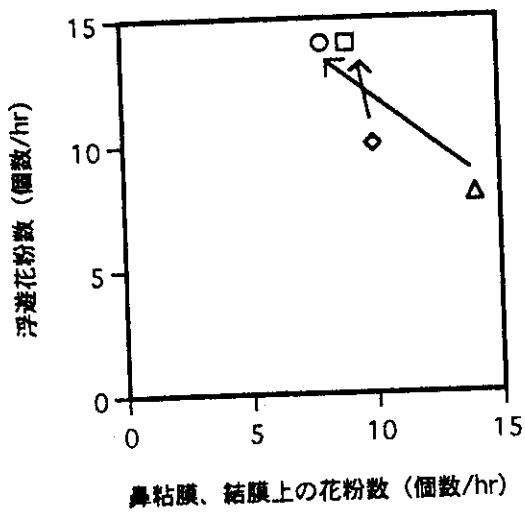
F. 研究発表

1. 論文発表


1) 後藤穣、大久保公裕、奥田稔：空中スギ花粉飛散―スギ山から患者まで―. Prog. Med. 20: 2417-2420, 2000.

2) 大久保公裕、奥田稔：花粉防御器具の有用性. 医薬ジャーナル 37(1): 117-121, 2001.


図３



# 花粉症に対する減感作療法の客観的評価とその奏効機序に関する研究

分担研究者　　仲野　公一　　千葉大学医学部耳鼻咽喉科助手

花粉症に対する減感作療法の治療終了後の効果を検討した。治療後 10 年以上経過したスギ花粉症 246 例にアンケート調査を実施し（回答率 56%）、減感作療法の長期予後に関する検討を行った。2 年以上の減感作療法施行群 80 例と、その他の治療群 58 例の 2 群に分け検討した。改善以上の改善率は減感作療法群で 72.5%、その他の治療群で 58.6%であり、有意差($p<0.05$) をもって減感作療法群でその他の治療群に比較し高い改善率が認められた。プルラン結合精製スギ抗原を用いた減感作療法を実施した症例 10 例ついて Symptom-medication score (SMS)を用いた臨床症状の変化、血清中スギ特異的 IgE、Ig G4 の変化、末梢血単核球のスギ抗原刺激時におけるサイトカイン産生能について引き続き検討した。SMS の経年的変化は、1998 年 2.11、1999 年 1.56、2000 年 1.93 であり、減感作療法の効果は治療を終了した翌年にも持続していた。スギ特異的 IgE 抗体は花粉飛散後に増加した($p=0.01$)が、1997 年 11 月の減感作療法開始前と比較してスギ花粉飛散前には有意に低いレベルに維持されていた($p=0.04$)。スギ特異的 IgG4 は 1998 年と 1999 年に有意に増加したが、その傾向は 2000 年にも持続した。スギ花粉症に対する抗原特異的減感作療法により修飾されたアレルゲン刺激に対する T 細胞応答は、治療を終了した 1 年後のスギ花粉高飛散年においても持続していた。

## A. 研究目的

季節性アレルギー性鼻炎に対する抗原特異的減感作療法の有効性は、文献的にプラセボを用いた二重盲検試験にて明確に示されている。日本で実施されている標準的な抗原特異的減感作療法の効果を SMS を用いて評価すると、減感作療法群と薬物療法群の 2 群間の SMS は全ての週において 1 %以内の危険率で有意差が認められた。1997 年 10 月よりプルラン結合精製スギ抗原を用いて抗原特異的減感作療法を実施した症例について、薬物療法のみの症例と比較することで、減感作療法の治療効果とその奏功機序について検討してきた。SMS を用いて 1998 年と 1999 年の臨床症状を比較すると、スギ飛散期後半以降に 2 群間の SMS に有意な差が認められた。スギ特異的 IgE 抗体は、花粉飛散後に増加する傾向があったが、IgG4 は、減感作療法により有意に増加した。また、両群から採取した末梢血単核球のスギ抗原刺激時におけるサイトカイン産生能を IL-4、IL-5、IFN-γ について比較した。特異的減感作療法の作用機序としては、アレルゲン刺激に対する T 細胞応答を修飾することが文献的にも、我々の検討でも示された。プルラン結合精製スギ抗原を用いた減感作療法を実施した症例をさらに経過観察することにより、減感作療法を終了した後に昨年まで観察された SMS、血清中スギ特異的 IgE、Ig G4、末梢血単核球のスギ抗原刺激時におけるサイトカイン産生能がどのように推移するのかについて検討を加えた。また、減感作療法終了後 10 年以上経過した症例にアンケート調査することで、減感作療法の効果がどの程度持続しているのかの長期予後に関する検討を行った。

## B. 研究方法

(1) 千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来に登録され、少なくとも 10 年以上経過した花粉症症例の中で、追跡し得た中等症以上のスギ花粉症症例を対象としたアンケート調査を実施した。初診当時の花粉飛散時の症状と、アンケートで返答された現在の症状から判断して、減感作療法の長期予後に関する検討を行った。

(2) 1997 年 11 月から 1999 年 6 月にかけてプルラン結合精製スギ抗原を用いた減感作療法を実施した症例 10 例ついて SMS を用いて 2000 年の臨床症状を 1998 年と 1999 年の臨床症状と比較した。同時に血清中スギ特異的 IgE、Ig G4 の変化を追跡した。また、採取した末梢血単核球のスギ抗原刺激時におけるサイトカイン産生能を IL-4、IL-5、IFN-γ について検討した。

C.　研究結果および考察

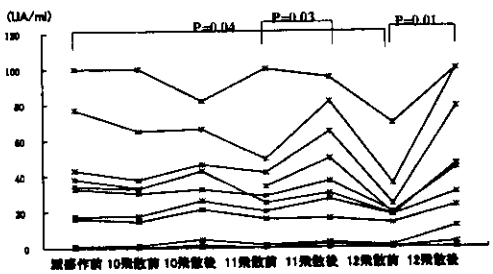
(1)　追跡し得たスギ花粉症 246 例に、スギ花粉高飛散年である平成 12 年の 5 月にアンケートを送付し、56%の 138 例より回答が得られた。治療内容により、2 年以上の減感作療法施行群 80 例と、その他の治療群 58 例の 2 群に分け検討した。減感作療法群 80 例の平成 12 年度の症状より判断した経過は、消失 3 名、著名改善 17 名、改善 38 名、不変 18 名、悪化 4 名であり、その他の治療群 58 例では、消失 2 名、著名改善 5 名、改善 27 名、不変 22 名、悪化 2 名であった。改善以上の改善率は減感作療法群で 72.5%、その他の治療群で 58.6%であり、有意差($p<0.05$) をもって減感作療法群でその他の治療群に比較し高い改善率が認められた。

(2)　1997 年からプルラン結合精製スギ抗原を用いた減感作療法を実施した症例の SMS の経年的変化は、1998 年 2.11、1999 年 1.56、2000 年 1.93 であり、減感作療法の効果は治療を終了した翌年のスギ花粉高飛散時にも SMS を用いた臨床症状の評価の上で持続していた。2000 年はスギ花粉の高飛散年であり、スギ特異的 IgE 抗体は花粉飛散後に増加した($p=0.01$)が、1997 年 11 月の減感作療法開始前と比較してスギ特異的 IgE 抗体は、スギ花粉飛散前には有意に低いレベルに維持されていた($p=0.04$)。スギ特異的 IgG4 は減感作療法により 1998 年と 1999 年には有意に増加したが、その傾向は 2000 年にも持続していた。末梢血単核球のスギ抗原刺激時における IL-4 産生量は、1998 年の飛散前と 2000 年の飛散前を比較すると有意に減少していた($p=0.01$)が、2000 年の花粉飛散前後で有意に増加していた($p=0.01$)。IL-5 産生量は、減感作療法により 1999 年飛散前には 1997 年の治療開始前より有意に低下していたが、2000 年にもその傾向は持続し、花粉飛散前後では統計学的に有意な変化は認められなかった。IFN-γ の産生量は、1999 年には花粉飛散後に有意な増加が認められたが、2000 年には有意な変化は認められなかった。IL-4 と IL-5 の mRNA の発現量は、ともに 2000 年にも持続して減感作療法により有意に低くなった状態で維持された。

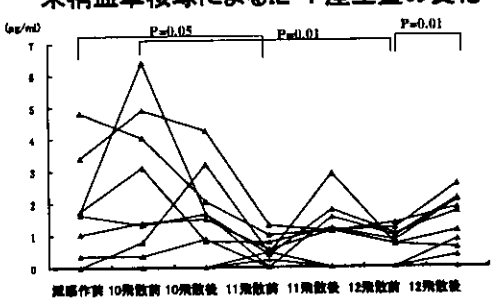
**各症例のSMSの経年的変化**

| 症例 | 1998年度 | 1999年度 | 2000年度 |
|---|---|---|---|
| 1. | 0.54 | 0.38 | 0.31 |
| 2. | 1.53 | 0.84 | 0.40 |
| 3. | 1.39 | 0.46 | 0.84 |
| 4. | 1.82 | 1.26 | 2.59 |
| 5. | 1.64 | 0.17 | 0.98 |
| 6. | 2.40 | 2.63 | 2.17 |
| 7. | 2.91 | 2.71 | 3.70 |
| 8. | 1.61 | 0.95 | 0.56 |
| 9. | 3.41 | 2.91 | 4.00 |
| 10. | 3.82 | 3.35 | 3.71 |
| 平均 | 2.11 | 1.56 | 1.93 |

**スギ特異的 IgE値の変化**




**末梢血単核球によるIL-4 産生量の変化**



D. 結論

スギ花粉症に対する特異的減感作療法の効果は、治療を終了した後 10 年以上経過しても持続し、その他の治療群と比較してその効果は有意に高いことが示された。スギ花粉症に対する抗原特異的減感作療法により修飾されたアレルゲン刺激に対するT細胞応答は、治療を終了した1年後のスギ花粉高飛散年においても持続していることが示された。

E. 研究発表

1. 論文発表

仲野公一：減感作療法の効果—臨床症状と末梢血単核球のサイトカイン産生能の変化について—. 耳鼻免疫アレルギー 18(3)：24-25, 2000.

仲野公一：スギ花粉症の減感作についての EBM ー客観的評価は可能か？ー. 第5回「那須テイーチイン」学術集会記録集, 協和企画:64-76, 2001.

仲野公一：花粉症に対する減感作療法. 医薬ジャーナル, 医薬ジャーナル社 37(1)：123-126, 2001.

2. 学会発表

仲野敦子、仲野公一ら：スギ花粉症に対する修飾抗原を用いた特異的減感作療法の末梢血単核球への作用. 第 17 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 平成11年3月25ー26日、宇都宮.

大川 徹、仲野公一ら：プルラン結合抗原(CS-560)を用いたスギ特異的減感作療法とその効果. 第52回日耳鼻千葉県地方部会 平成11年7月4日、千葉.

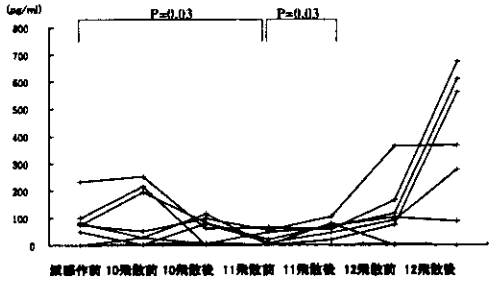
仲野敦子、仲野公一ら：プルラン結合抗原(CS-560)を用いたスギ特異的減感作療法による末梢血単核球サイトカイン産生能の変化. 第 52 回日耳鼻千葉県地方部会 平成11年7月4日、千葉.

仲野公一：スギ花粉症に対するプルラン結合抗原を用いた減感作療法の効果とその客観的評価. 第49回日本アレルギー学会 平成11年10月18ー20日、広島.

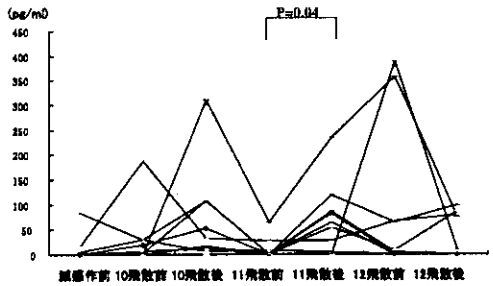
仲野公一：減感作療法の効果—臨床症状と末梢血単核球のサイトカイン産生能の変化について—. 第27回耳鼻咽喉科アレルギー懇話会 平成12年4月20日、博多.

仲野公一：スギ花粉症の減感作についての EBM ー客観的評価は可能か？ー. 第5回「那須テイーチイン」学術集会 平成12年7月20ー21日、那須.

**末梢血単核球によるIL-5 産生量の変化**




**末梢血単核球によるIFN-γ産生量の変化**




**減感作療法例の臨床症状および抗原刺激時の単核球によるサイトカイン産生能の経年的変化**
**(スギ花粉飛散前における比較 n=10)**

| | 治療開始前 1997年 | 1998年 | 1999年 | 2000年 |
|---|---|---|---|---|
| 花粉飛散量 | | 1137 | 531 | 3756 |
| SMS | | 2.11 | 1.56 | 1.93 |
| 血清IgE | 32.7 | 30.1 P=0.04 | 28.7 | 19.9 |
| IL-4産生量 | 1.47 | 2.23 P=0.05 | 0.52 P=0.01 | 0.68 |
| IL-5産生量 | 61.1 | 75.6 P=0.03 | 26.2 | 91.6 |
| IFNγ産生量 | 16.5 | 21.3 | 9.9 | 89.0 |

# 花粉症に対する各種薬物治療法の有効性に関する研究

分担研究者　　石井　豊太　　国立相模原病院耳鼻咽喉科医長

**研究要旨**

花粉症に対する各種薬物治療の有効性を検討するために、前年度は過去3年間同一症例において鼻アレルギー治療のガイドラインに基づいた薬物治療を行い、その効果を Sympton Medication Score により判定した結果、飛散花粉数により患者自身で薬物点数を上昇させることで、自覚症状のコントロールを満足するようにしていた。このことは、薬物により花粉症の治療に効果があったといえた。今年度は、平成12年度のスギ花粉大量飛散年においての、薬物治療の効果と、薬剤のコンプライアンスについてアンケート調査を行った結果薬物治療の有用性が半数で認められた。特に減感作症例では、治療効果が薬物治療に比べ高かった。アレルギー性鼻炎の治療で減感作治療を基本に症例ごとに薬物治療を追加することでより良いコントロールが可能であることが考察された。

## A. 研究目的

平成12年に治療を行ったスギ花粉症の症例に関してアンケート調査を行い、薬物治療の有用性、治療に対する満足度、薬剤のコンプライアンスについて検討した。

## B. 研究方法

1. 平成12年のスギ・ヒノキ花粉の飛散数を計測する。
2. 平成12年に治療を行ったスギ花粉症の症例に関してアンケート調査を行い、薬物治療の有用性、治療に対する満足度、薬剤のコンプライアンスについて検討した。対象症例には、平成12年初診症例、以前より当科で治療を行っていた症例、減感作治療を受けている症例ごとに検討をした。

## C. 結果

1. 平成12年のスギ・ヒノキ花粉の総飛散数は1平方センチ当たりスギ13340.2個＋ヒノキ1910.7個=15250.9個だった。平成12年度は、関東地方では、平成5年度に次ぐ大量飛散年であった。（図1）
2. 図2、3、4，はそれぞれ、平成12年初診42症例、以前より当科で治療を行っていた59症例、減感作治療を受けている89症例のくしゃみ回数、鼻かみ回数、鼻閉の程度、患者の満足度を5段階に分けて評価した円グラフである。図5はそれぞれの対象症例の、薬物の使用状況をたずねたものである。良くなった以上を患者の治療に対する満足度と考えるとそれぞれ50%、49%、55%だった。服薬状況を見ると、減感作治療群では、50%が服薬をしなくてもコントロールできていた。特に鼻閉に関する満足度は、減感作群で高かった。
3. 以前より当科で治療を行っていた59症例は、あらかじめ季節前投与について説明をしていたが37症例は花粉飛散前よりの薬物治療が行えた。16症例は、症状がでた時点での受診であった。6例は、レーザー治療などの症例で薬物治療は行わなかった。

## D. 考察

花粉症の薬物治療の有効性に関しては、多くの報告からも異論はない。しかし本邦においては、EBMの手法に基づいたアレルギー性鼻炎の治療に関する報告は少ない。1993年5月に、“鼻アレルギー（花粉症を含む）の診断と治療”というガイドラインが作られ、1995年と1999年の2回改訂が加えられた。改訂第3版では、名称を鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－としている。ガイドラインの作成は世界的傾向であり、医療に限らず標準化を求める社会的志向の現れであるが、あくまでもガイドラインで均一化を強制するものではないと書かれている。しかしEBMに基づく治療という観点からは、このガイドラインの記述はできるだけ科学的根拠に基づき、文献に基づくように努めたと記載されている。ガイドラインは第1章の定義、診断、分類からはじまり第2章に疫学、第3章にアレルギー性鼻炎発症のメカニズム、第4章は検査、診断法、第5章は治療、第6章のその他から構成されている。第4章の検

査、診断法の項では、病型と重症度分類に関する説明があり、それによっ1治療法を選択するという合理的なものになっている。病型は発症機序の違いから、くしゃみ・鼻汁型と、鼻閉型に分類され、くしゃみ、鼻汁、鼻閉がほぼ同時に認められるものを充全型としている。重症度分類は、各症状（くしゃみ、鼻漏、鼻閉）の程度、検査成績の程度、視診による局所変化の程度などで患者の重症度を決定する。症状はくしゃみ、鼻漏と鼻閉の強さの組み合わせで決め、最重症、重症、中等症、軽症が決められる。アレルギー性鼻炎の治療は、患者とのコミュニケーション、抗原の除去と回避、薬物療法、特異的免疫療法、手術療法に分けられている。これらの治療法を参考に患者を治療の目標の状態に持っていくのであるが、その中でも薬物治療は、比較的容易にまた薬物の種類を選択することで、治療の有効性を期待できる。今回もこのガイドラインの治療法を参考に薬物治療を行った。前年後の検討では、同一症例に対しての薬物治療の効果の有用性について調査した結果、各症例で薬物の投与を症状にあわせて服薬していることが示され、各症例ごとで症状を日常生活に支障のないようにコントロールをしていた。今回は、平成12年に治療を行ったスギ花粉症の症例に関してアンケート調査を行い、薬物治療の有用性、治療に対する満足度、薬剤のコンプライアンスについて検討した結果から、12年の大量飛散年にも関わらず、ほぼ50%の症例に満足の得られた薬物治療の有用性を得た。以前より当科で治療を行っていた59症例は、あらかじめ季節前投与について説明をしていたが37症例は花粉飛散前よりの薬物治療が行えた。これは、本年度は花粉の大量飛散が予測されていたためあらかじめ季節前に受診した事もあるが、患者自身の季節前投与に対する認識が以前より上がったためと考えられる。また特に以前より行っている減感作症例に関しては、満足度は55%であり、特に他の群と比べ鼻閉に対する効果が優っていた。また50%の症例で薬物を使用せずにコントロール可能となっていることは、アレルギー性鼻炎の治療で減感作治療を基本に症例ごとに薬物治療を追加することでより良いコントロールが可能であることが考察された。

E.結論

鼻アレルギー診療ガイドラインの治療を参考に薬物治療を行い、アレルギー性鼻炎に対する薬物治療の有用性が確認されたが、今回の検討でアレルギー性鼻炎の治療は、減感作治療を基本に症例ごとに薬物治療を追加することでより良いコントロールが得られる事が考察された。

F.研究発表

論文発表


1. 石井豊太：花粉症の薬物治療の有用性と患者のQOL、医薬ジャーナル37(1),129-133、2001
2. 石井豊太：日本における花粉症発症の地域特性、アレルギー科11（2）,142-147,2001
3. 信太隆夫、秋山一男、長谷川真紀、前田裕二、谷口正実、森晶夫、冨田尚吾、山本尚美、石井豊太、斉藤明美、安枝浩；アレルギー患者におけるアレルゲン皮内反応の30年間の推移ー空中飛散アレルゲンとの関係、アレルギー49、1074-1086,2000


図1　スギ・ヒノキ花粉飛散情報

平成12年のスギ・ヒノキ花粉の飛散状況
（観測地点：国立相模原病院第２病棟屋上）
2000年4月30日現在

昨年と今年の飛散データ比較

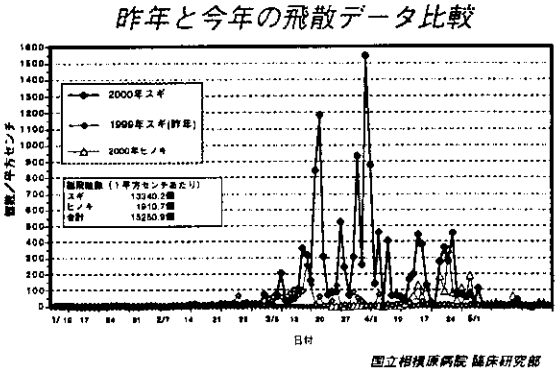
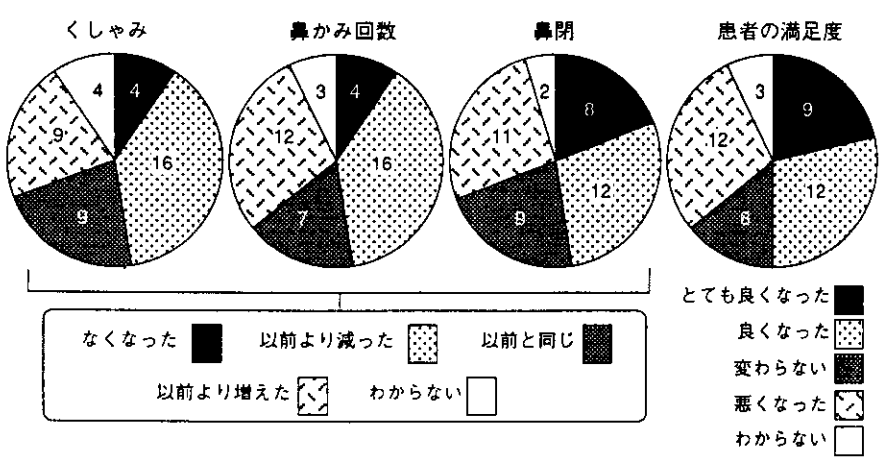


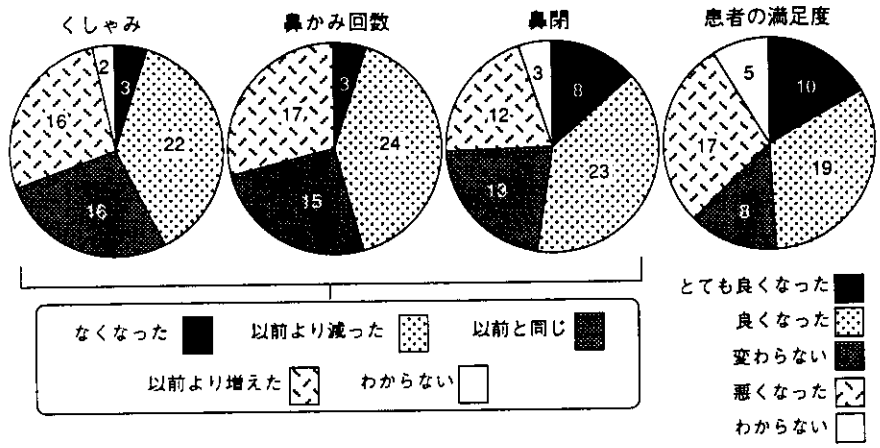

図２　今年度初診症例 (n=42)

平成12年初診42症例のくしゃみ回数、鼻かみ回数、鼻閉の程度、患者の満足度を5段階に分けて評価した円グラフ



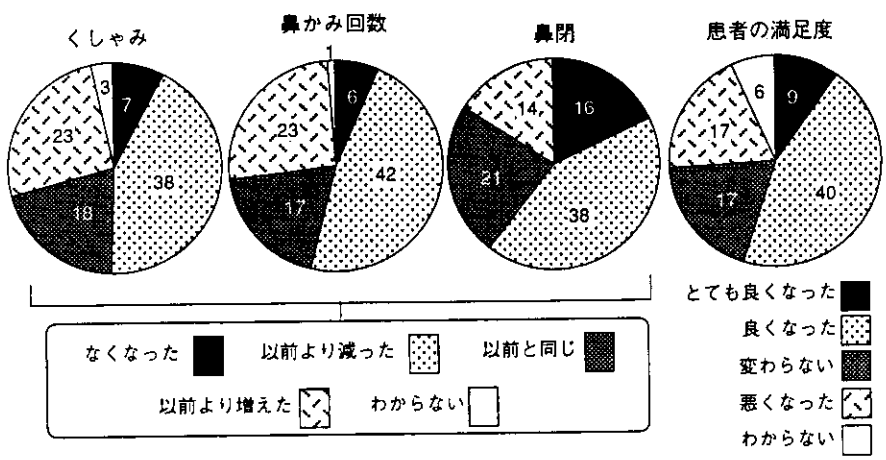
## 図3　再診症例 (n=59)

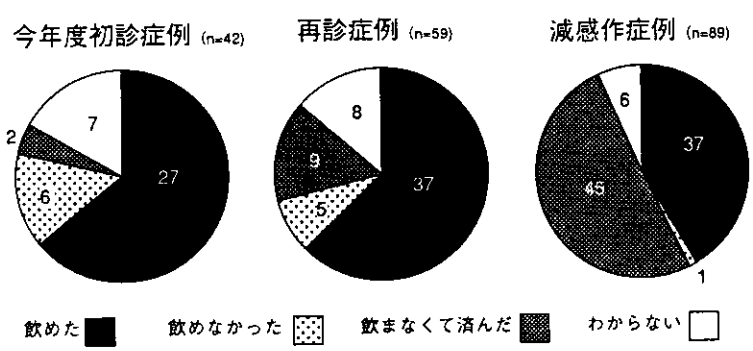
以前より当科で治療を行っていた59症例の、くしゃみ回数、鼻かみ回数、鼻閉の程度患者の満足度を5段階に分けて評価した円グラフ




## 図4 減感作症例 (n=89)

減感作治療を受けている89症例のくしゃみ回数、鼻かみ回数、鼻閉の程度、患者の満足度を5段階に分けて評価した円グラフ




## 図5　服薬状況

それぞれの対象症例の、薬物の使用状況