

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

分担研究者 花澤 豊行、仲野 公一 千葉大学医学部耳鼻咽喉科助手

抗アレルギー薬の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床効果の客観的評価において、ケミカルメデイエーター遊離抑制作用を主作用とした薬物、第一世代 H1 拮抗薬、初期第二世代 H1 拮抗薬、後期第二世代 H1 拮抗薬、脂質メデイエーター拮抗薬、ステロイド点鼻薬についてそれぞれメタ・アナリシスを行った。ケミカルメデイエーター遊離抑制作用を主作用とした薬物の分析で、ペミロラストカリウム、トシル酸スプラタスト、アンレキサノクスとトラニラストを比較すると、全般改善度、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、日常生活支障度、患者印象、副作用のすべてにおいて有意差がなかった。第一世代と第二世代の H1 拮抗薬を比較すると、最終全般改善度は第二世代が有意に優れていたが、患者印象と副作用において有意差がなかった。初期と後期の第二世代 H1 拮抗薬を比較すると、最終全般改善度、患者印象、副作用のすべてにおいて有意差がなかった。第二世代 H1 拮抗薬のうち Sedative な薬剤と Non-sedative な薬剤を比較すると、最終全般改善度、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、日常生活支障度において有意差がなかったが、副作用については Non-sedative な薬剤が有意に優れていた。脂質メデイエーター拮抗薬と第二世代 H1 拮抗薬を比較すると、くしゃみ、患者印象、副作用において有意差がなかったが、最終全般改善度、鼻汁、鼻閉では、脂質メデイエーター拮抗薬が有意に優れていた。ステロイド点鼻薬と経口抗ヒスタミン薬を比較すると、鼻閉、鼻汁、くしゃみ、総鼻症状スコアについてステロイド点鼻薬の方が経口抗ヒスタミン薬よりも有意に症状を改善していた。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎に対する既存の薬物療法をエビデンスに基づいて評価し、アレルギー性鼻炎の治療法を整理することを目的とした。薬物治療の研究では統計学的検出力が不十分であったり、いくつかの研究間で結果が異なっているなど、明確な結論を得られないことがある。今回は現時点での合理的な結論に少しでも近づくため、既存の研究結果を系統的に調べて分析するメタ・アナリシスを利用して検討した。

B. 研究方法

メタ・アナリシスの標準的ステップには、研究仮説の提示、関連する無作為比較試験の検索、各研究の吟味・評価、統計解析、感度分析と結果の解釈という 5 つのステップがある。本研究では抗アレルギー薬の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床効果の客観的評価という観点から、以下の 6 種類のメタ・アナリシスを実施し、各々の薬剤どうしの比較検討を実施した。

(1) ケミカルメデイエーター遊離抑制作用を主

作用とした薬物の分析

ペミロラストカリウム (アレギサール) 対トラニラスト (リザベン) (耳鼻咽喉科展望 36(3), 377 : 1993)、トシル酸スプラタスト (IPD) 対トラニラスト (リザベン) (炎症 12(4), 379 : 1992)、アンレキサノクス (ソルファ) 対トラニラスト (リザベン) (耳鼻咽喉科展望 補 3, 281 : 1988) という 3 点の二重盲検試験のデータを用いて、ケミカルメデイエーター遊離抑制作用を主作用とした薬物の中で、トラニラストと比較した場合の臨床効果についてメタ・アナリシスした。このうちトシル酸スプラタストは通常 Th2 サイトカイン阻害薬として分類されているが、Th2 サイトカイン阻害作用と同時にケミカルメデイエーター遊離抑制作用を併せ持っているため、今回の検討ではケミカルメデイエーター遊離抑制作用を主作用とした薬物の一つとして加えた。

(2) 抗ヒスタミン作用を主作用とした薬物の分析

① 第一世代 H1 拮抗薬対第二世代 H1 拮抗薬
フマル酸ケトチフェン (ザジテン) 対フマ

ル酸クレマスチン(タベジール)(耳鼻咽喉科展望 補 4, 347:1983)、オキサトミド(セルテクト)対フマル酸クレマスチン(タベジール)(耳鼻咽喉科展望 補 3, 386:1984)、メキタジン(ニボラジン)対フマル酸クレマスチン(タベジール)(耳鼻咽喉科臨床 74(3), 381:1981)という3点の二重盲検試験のデータを用いて、第一世代 H1 拮抗薬対第二世代 H1 拮抗薬の臨床効果についてメタ・アナリシスした。

② 初期の第二世代 H1 拮抗薬対後期の第二世代 H1 拮抗薬

塩酸エピナスチン(アレジオン)対塩酸アゼラスチン(アゼプチン)(耳鼻咽喉科展望 35 補 4, 289:1992)、フマル酸エメダスチン(ダレン)対塩酸アゼラスチン(アゼプチン)(耳鼻咽喉科展望 補 4, 543:1990)という2点の二重盲検試験のデータを用いて、初期の第二世代 H1 拮抗薬対後期の第二世代 H1 拮抗薬の臨床効果についてメタ・アナリシスした。

③ 第二世代 H1 拮抗薬のうちの Sedative な薬剤対 Non-sedative な薬剤

エバスチン(エバステル)対フマル酸ケトチフェン(ザジテン)(臨床医薬 10(5),1143:1994)、アステミゾール(ヒスマナール)対フマル酸ケトチフェン(ザジテン)(耳鼻咽喉科展望 34 補 4, 295:1991)、テルフェナジン(トリルダン)対フマル酸ケトチフェン(ザジテン)(耳鼻咽喉科展望 31(2), 198:1988)という3点の二重盲検試験のデータを用いて、第二世代 H1 拮抗薬のうち Sedative な薬剤対 Non-sedative な薬剤について臨床効果をメタ・アナリシスした。

(3) 脂質メディエーター拮抗薬対第二世代 H1 拮抗薬

プラニルカスト水和物(オノン)対塩酸エピナスチン(アレジオン)(耳鼻と臨床 44(1), 47:1998)、ラマトロバン(バイナス)対テルフェナジン(トリルダン)(耳鼻咽喉科臨床 補 87,1:1996)という2点の二重盲検試験のデータを用いて、それぞれの対照薬が異なっているが脂質メディエーター拮抗薬対第二世代 H1 拮抗薬という分類で臨床効果についてメタ・アナリシスした。

(4) ステロイド点鼻薬対経口抗ヒスタミン剤(Brit. Med. J., 317:1624, 1998)

1966年から1997年までに発表された無作

為比較試験を対象に、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾンなどを含んだステロイド点鼻薬と経口抗ヒスタミン薬の二重盲検試験のデータを用いて、ステロイド点鼻薬対経口抗ヒスタミン剤の臨床効果についてメタ・アナリシスした論文を EBM にもとづき評価して紹介する。

(1)~(3)のメタ・アナリシスは、日本において実施された通年性アレルギー性鼻炎に対するほぼ同一の対象や方法を用いた phase III を中心とした二重盲検試験をエビデンスとして採用した。メタ・アナリシスの指標としては、オッズ比(odds ratio: OR)と 95%信頼区間を提示する。(オッズ比(95%信頼区間 low-high)) OR が 1 とは、比較している薬剤が全く同じ効果を持つということであり、1 以下の場合に新しい治療法の効果が大きいということになる。95%信頼区間はその high と low を表示する。high が 1 以下の場合に、新しい治療法が有意に有効ということになる。

(4)の検討は対数表示を用いて標準誤差と 95%信頼区間表示したため、0 以下の場合にステロイド点鼻薬の効果が大きいということになる。

解析には(1)~(3)は Mantel-Haenszel 法を、(4)は Peto 法を用いてメタ・アナリシスを行った。

C. 結果

(1) ケミカルメディエーター遊離抑制作用を主作用とした薬物の分析

ペミロラストカリウム、トシル酸スプラタスト、アンレキサノクス対トラニラストという3点の二重盲検試験のデータをメタ・アナリシスすると、全般改善度(中等度改善以上、投与後4週の評価)0.768(0.558-1.057)、くしゃみ(改善以上、投与後4週の評価)0.911(0.653-1.271)、鼻汁(改善以上、投与後4週の評価)0.915(0.656-1.276)、鼻閉(改善以上、投与後4週の評価)0.979(0.706-1.358)、日常生活支障度(改善以上、投与後4週の評価)0.915(0.645-1.300)、患者印象(最終評価、良くなった以上)0.958(0.705-1.300)、副作用(最終評価)0.627(0.386-1.019)であった。

(2) 抗ヒスタミン作用を主作用とした薬物の分析

① 第一世代 H₁ 拮抗薬対第二世代 H₁ 拮抗薬

フマル酸ケトチフェン、オキサトミド、メキタジン対フマル酸クレマスチンという 3 点の二重盲検試験のデータをメタ・アナリシスすると、最終全般改善度（有効以上）0.467 (0.323 - 0.676)、患者印象（最終評価、良くなった以上）0.706(0.472-1.057)、副作用（最終評価）0.935 (0.623-1.403)であった。

② 初期の第二世代 H₁ 拮抗薬対後期の第二世代 H₁ 拮抗薬

塩酸エピナスチン、フマル酸エメダスチン対塩酸アゼラスチンという 2 点の二重盲検試験のデータをメタ・アナリシスすると、最終全般改善度（中等度改善以上、最終評価）0.852 (0.570-1.275)、患者印象（最終評価、良くなった以上）0.835(0.540-1.290)、副作用（最終評価）0.713 (0.403-1.263) であった。

③ 第二世代 H₁ 拮抗薬のうち Sedative な薬剤対 Non-sedative な薬剤

エバスチン、アステミゾール、テルフェナジン) 対フマル酸ケトチフェンという 3 点の二重盲検試験のデータをメタ・アナリシスすると、最終全般改善度（中等度改善以上、最終評価）0.928 (0.659-1.305)、くしゃみ（改善以上、投与後 4 週の評価）1.058 (0.711-1.575)、鼻汁（改善以上、投与後 4 週の評価）1.161 (0.788-1.710)、鼻閉（改善以上、投与後 4 週の評価）0.772 (0.522-1.141)、日常生活支障度(改善以上、投与後 4 週の評価)0.903(0.590-1.383)、副作用（最終評価）0.199 (0.119-0.335) であった。

(3) 脂質メディエーター拮抗薬対第二世代 H₁ 拮抗薬

برانلカスト水和物対塩酸エピナスチン、ラマトロバン対テルフェナジンという 2 点の二重盲検試験のデータをメタ・アナリシスすると、最終全般改善度（中等度改善以上、最終評価）0.351 (0.241-0.510)、くしゃみ（改善以上、投与後 4 週の評価）0.804 (0.541-1.196)、鼻汁（改善以上、投与後 4 週の評価）0.648 (0.435-0.966)、鼻閉（改善以上、投与後 4 週の評価）0.433 (0.284-0.660)、患者印象（最終評価、良くなった以上）0.707(0.486-1.030)、副作用（最終評価）0.929 (0.593-1.457)であった。

(4) ステロイド点鼻薬対経口抗ヒスタミン薬

鼻閉、鼻汁、くしゃみについては 14 試験で報告されており、総鼻症状スコアは 9 試験で報告されている。鼻閉-0.628 (-0.729 - -0.527)、鼻汁-0.501 (-0.601 - -0.401)、くしゃみ-0.488 (-0.588 - -0.387)、総鼻症状に対する有効性-0.423 (-0.531 - -0.315)であった。

D. 考察

薬物療法の効果に関する客観的検討として、文献的調査を通年性アレルギー性鼻炎に対して実施し、それぞれの薬剤をメタ・アナリシスしたところ、以下の点が確認された。

ケミカルメディエーター遊離抑制作用を主作用とした薬物の分析で、ペミロラストカリウム、トシル酸スプラタスト、アンレキサノクス対トラニラストを比較すると、全般改善度、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、日常生活支障度、患者印象、副作用のすべてにおいて有意差がなかった。

第一世代と第二世代の H₁ 拮抗薬を比較すると、最終全般改善度は第二世代が有意に優れていたが、患者印象と副作用において有意差がなかった。初期と後期の第二世代 H₁ 拮抗薬を比較すると、最終全般改善度、患者印象、副作用のすべてにおいて有意差がなかった。第二世代 H₁ 拮抗薬のうち Sedative な薬剤と Non-sedative な薬剤を比較すると、最終全般改善度、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、日常生活支障度において有意差がなかったが、副作用については Non-sedative な薬剤が有意に優れていた。

脂質メディエーター拮抗薬と第二世代 H₁ 拮抗薬を比較すると、くしゃみ、患者印象、副作用において有意差がなかったが、最終全般改善度、鼻汁、鼻閉では、脂質メディエーター拮抗薬が有意に優れていた。

ステロイド点鼻薬と経口抗ヒスタミン薬を比較すると、鼻閉、鼻汁、くしゃみ、総鼻症状スコアについてステロイド点鼻薬の方が経口抗ヒスタミン薬よりも有意に症状を改善していた。

E. 研究発表

研究会発表

鼻アレルギーに対する薬物療法の EBM

仲野公一、ラウンドテーブル「関東甲信越鼻アレルギー」、平成 13 年 2 月 3 日、東京

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

分担研究者 沼田 勉

千葉大学医学部耳鼻咽喉科助教授

中等症以上のハウスダスト、ダニを抗原とする通年性アレルギー性鼻炎 8 症例を対象としてクロスオーバー法を用いて at random に鼻腔加湿エアロゾル療法（NHT：1 日 2 回各 10 分、4 週間）とコントロール群に分け、NHT が鼻過敏症状に与える影響についてアレルギー日記と acoustic rhinometer を用いて評価した。また鼻粘膜におけるアレルギー反応に与える影響を評価するために NHT が抗原誘発後のくしゃみ、鼻腔通気度、鼻洗浄液中の炎症細胞数、アルブミン、ECP、トリプターゼ濃度に与える影響を検討した。

NHT はくしゃみ、鼻汁、鼻閉のいずれをも有意に抑制した。鼻汁、鼻閉に対する「改善」以上の改善率は抗アレルギー薬の効果に匹敵するものであった。また NHT により、鼻腔通気度も有意に改善した。コントロール群ではいずれも有意な改善はみられなかった。NHT は抗原誘発後のくしゃみを有意に改善させ、同時に誘発前後の鼻腔通気度を誘発 20 分後を除いて有意に改善させた。NHT は従来報告されているように特に薬物療法を用い難い妊婦にとって有効な治療法と評価することができた。

A 研究目的

現在、アレルギー性鼻炎に対して医師が行う理学的療法としては交感神経節遮断療法（SGB）と鼻腔加温エアロゾル療法（NHT）がある。平成 12 年の本報告で SGB は鼻粘膜血流を一過性に増加させることにより、その後の抗原誘発鼻粘膜腫脹を有意に抑制するが、くしゃみ、鼻汁量に対する有意な効果は確認できないことを報告した。

アレルギー性鼻炎に対して各種薬剤が開発されている現在、治療の侵襲性と時間経済的因子、さらに効果の持続時間を考えると一般的療法としての意義は小さく、今後適応症例の検討が必要であると考えられる。一方、鼻腔加温エアロゾル療法に関しては多くの論文において 50～60%の改善率が示されている。

本年度は NHT の臨床的有用性を客観的に確認し、奏効機序解明のために NHT が鼻粘膜におけるアレルギー反応に与える影響に関して臨床病態生理学的研究を行った。

B 方法

1. NHT が鼻アレルギー症状に与える影響に関する検討

中等症以上の通年性アレルギー性鼻炎 8 名を対象としてクロスオーバー法にて at random に NHT 群とコントロール群に分けた。NHT 群では 1 日 2 回、朝 10 分間、夕 10 分間、4 週間連続し

て 43℃の加温加湿空気吸入を行い、治療前後でアレルギー日記を用いて鼻過敏症状変化を評価し、同時に acoustic rhinometer（NADAP, AR-19, GM. Instrument. UK）を用いて鼻粘膜腫脹の変化を定量的に評価した。

2. NHT が鼻粘膜におけるアレルギー反応に与える影響

鼻粘膜抗原誘発反応（くしゃみ回数、鼻腔容積変化）の大きさを客観的、定量的に評価すると同時に単回抗原誘発前後に経時的に採取した鼻洗浄液中の炎症細胞数、アルブミン、ECP およびトリプターゼ濃度を測定し、臨床症状改善の程度との相関を検討した。

コントロール群では 4 週間無治療で過ごし、NHT 群と同じように鼻症状をアレルギー日記に記録し、4 週の前後で同じ検査を行った。

また 2 週の間隔をおいて NHT 群とコントロール群の被検者を交代した。被検者は試験前 1 ヶ月間、薬物療法を含むすべての治療を受けていない。また鼻腔通気度測定は 30 分間、座位安静を保ったあとに行った。

C 成績

1. NHT が鼻アレルギー症状に与える影響（アレルギー日記における鼻過敏症状スコアの変化）

1) くしゃみ回数

NHT 群では治療前 1 週 2.93 ± 1.55 / 日から

2週後 2.27 ± 2.22 /日、4週後 1.75 ± 1.98 /日へと有意に ($P < 0.05$) 減少した。

一方コントロール群では治療前1週 2.52 ± 3.44 /日、2週後 3.42 ± 3.9 /日、4週後 2.33 ± 3.59 /日であり、有意の減少は見られなかった。(図1)

鼻アレルギー診療ガイドライン(改訂第3版1999年、ライフサイエンスメディア)に従って評価した「改善」以上の改善率はNHT群、コントロール群ともに12.5%であり両群間に有意な差は見られなかった。これは治療前のくしゃみの程度が多く、被検者で1~5回/日であり、NHT後のくしゃみの改善も1~5回/日以内の改善であったためである。

2) 擤鼻回数

NHT群では治療前1週 14.9 ± 3.95 /日から2週後 11.7 ± 3.75 /日、4週後 10.8 ± 3.68 /日へと有意に ($P < 0.05$) 減少した。

一方コントロール群では治療前1週 13.1 ± 4.89 /日、2週後 13.5 ± 6.03 /日、4週後 13.6 ± 5.06 /日であり、減少は見られなかった。(図2)

「改善」以上の改善率はNHT群62.5%、コントロール群0%であり、両群間の差は有意であった。

2) 鼻閉スコア

NHT群では治療前1週 4.13 ± 1.34 /日から2週後 2.84 ± 1.83 /日、4週後 2.26 ± 1.59 /日へと有意に ($P < 0.01$) 減少した。

一方コントロール群では治療前1週 2.41 ± 1.44 /日、2週後 3.46 ± 1.7 /日、4週後 2.99 ± 1.35 /日であり、鼻閉スコアの増加が認められた。(図3)

「改善」以上の改善率はNHT群62.5%、コントロール群0%であり、両群間の差は有意であった。

3) 鼻腔通気度

NHT群における鼻腔容積は治療前 1.87 ± 0.93 ml、治療後 5.26 ± 4.12 mlであり、有意な ($P < 0.05$) 鼻腔容積の上昇が認められた。

一方コントロール群では前値 1.87 ± 0.93 ml、後値 1.88 ± 0.67 mlであり、変化はみられなかった。(図4)

2. NHTが鼻粘膜におけるアレルギー反応に与える影響

1) 抗原誘発くしゃみ

抗原誘発くしゃみ回数/10分はNHT群の治療前は 7.5 ± 2.56 /10分、治療後は 4 ± 3.82 /10分であり、治療後、抗原誘発くしゃみ回数は有意 ($P < 0.05$) 減少した。

一方コントロール群では治療前 5.88 ± 5.08 /10分、治療後は 6.6 ± 5.18 /10分であり、前後で有意な変化は認められなかった。(図5)

2) 抗原誘発鼻粘膜腫脹

鼻腔容積は抗原誘発前後のすべての測定点においてNHT群で高値を示し、誘発前値、誘発後1時間、3時間、6時間値で両群の差は有意であった。(表1)

3) 単回抗原誘発後の鼻洗浄液の炎症性

メディエーター、濃度の変化、トリプターゼ、ECP、アルブミン濃度を現在測定中である。

D 考察・結論

NHT(43℃、1日2回、4週間)は通年性アレルギー性鼻炎症例における鼻過敏症状を有意に改善させ、改善の程度はくしゃみを除いて抗アレルギー薬の効果に劣らないものと考えられた。

また、抗原誘発後のくしゃみ、鼻腔通気度とも有意に抑制し、薬物療法を用い難い妊婦に対してはこれまで報告されているように優れた治療法であると考えられた。

現在NHTの鼻粘膜血管系に対する作用、鼻粘膜過敏に対する作用、抗原抗体反応に対する作用に分けてNHTの奏効機序について検討中である。

図1-A アレルギー日記上のくしゃみ回数に与える鼻腔加温エアロゾル療法の影響

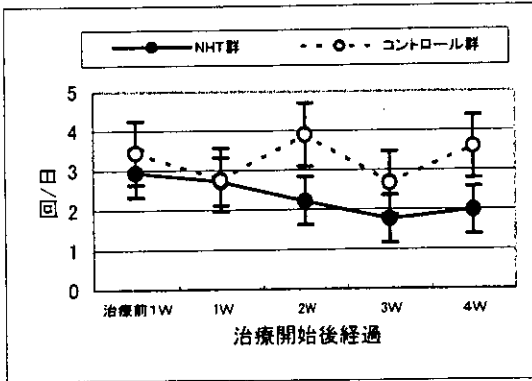


図1-C アレルギー日記上の鼻閉スコアに与える鼻腔加温エアロゾル療法の影響

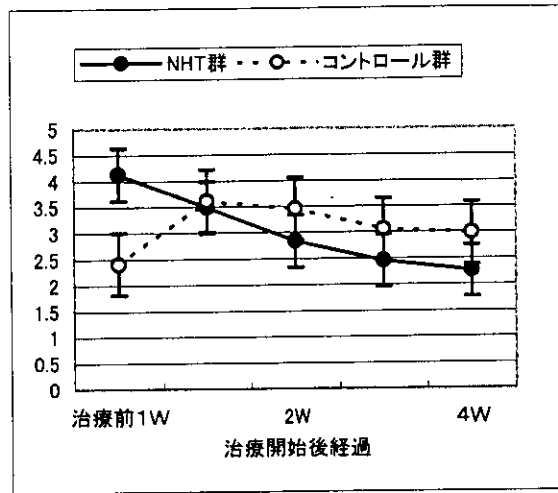


図1-B アレルギー日記上の擤鼻回数に与える鼻腔加温エアロゾル療法の影響

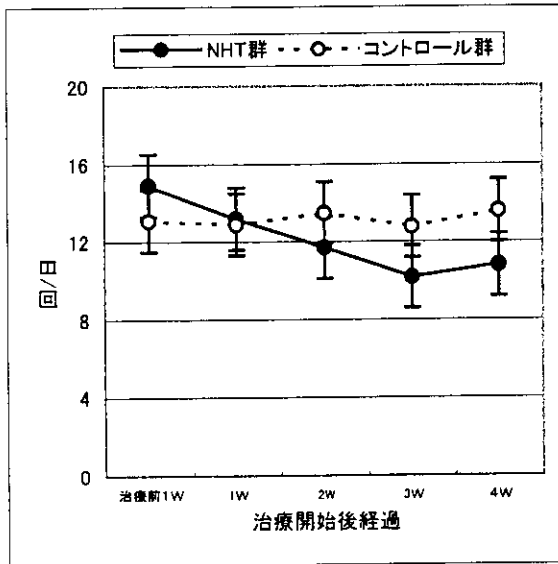


図2 安静時および鼻粘膜抗原誘発前後の鼻腔容積の経時的変化

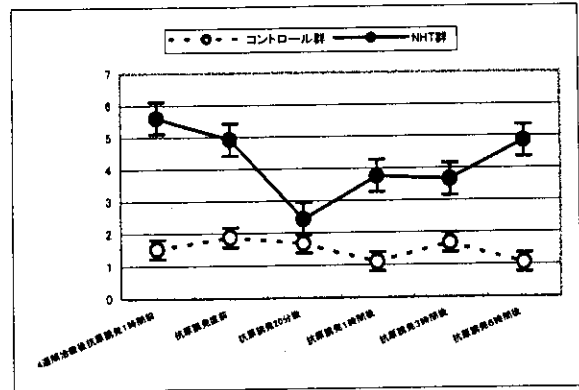


表1 鼻粘膜抗原誘発前後の鼻腔容積(ml)

	誘発直前	誘発後			
		20分	1時間	3時間	6時間
NHT群	4.93±4.12	2.44±1.23	3.76±2.85	3.65±2.34	4.85±3.29
コントロール群	1.88±0.67	1.69±1.84	1.10±0.56	1.68±2.08	0.35±1.04
有意差	P<0.05	有意差なし	P<0.05	P<0.01	P<0.01

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

分担研究者 久保 伸夫 関西医科大学助教授

研究要旨

軽症・中等症の通年性アレルギー性鼻炎に対し、最も費用対効果比の高い治療と考えている炭酸ガスレーザーによる下鼻甲介粘膜表面蒸散術のスギ花粉症における有効性と問題点を同一時期同一施設同一術者によるコントロールスタディーで検討し、さらにその奏効機序と他の治療との時間的経済的肉体的な負担に関する費用対効果比も明らかにしたい。平成 12 年度においては、実施施設を関西医科大学付属病院と関西医科大学付属洛西ニュータウン病院の 2 施設とし、スギ花粉飛散前にレーザー照射を行った群と、抗ヒスタミン作用を持つ抗アレルギー薬投与群および局所ステロイド薬を飛散 2 週間前から飛散終了投与群との可能な限りランダム化された比較試験を行った。飛散前、飛散初期、飛散中期、飛散後期におけるレーザー照射群の symptom score の平均はそれぞれ 0.5, 1.6, 2.0, 2.4 であり、同時期の薬剤投与群の symptom score の平均は 0.6, 1.3, 2.0, 2.3 であった。全ての時点において、両群間に有意差はなかった。さらに薬物治療群の symptom medication score (局所ステロイド薬 2 点、抗ヒスタミン薬 1 点) から求められたレーザー治療の medication score は単純平均では 2.8 に相当し、その有効性は局所ステロイド薬をやや上回った。

A. 研究目的：

我々が 1983 年に初めて報告した通年性アレルギー性鼻炎に対する炭酸ガスレーザー下鼻甲介粘膜表層蒸散術は、我が国ではすでに確立した治療法になり、術後 7 年目の有効率も 56%をしめし、軽症中等症通年性アレルギー性鼻炎に対しては最も費用対効果比に優れた治療手段といえる。スギ花粉症に対する本法の臨床効果の検討は、平成 11 年度の本研究で我々が行ったものが唯一であり、耳鼻咽喉科臨床誌(92:9:959-966,1999)に掲載された。この研究では、同一施設同一季節同一術者における、抗ヒスタミン作用のない抗アレルギー薬であるトラニラスト季節前および季節中投与群と、季節前レーザー照射群とのでのコントロールスタディーにおいて、花粉飛散期を通じて、くしゃみ・鼻汁・鼻閉の

3 症状すべてで、レーザー照射群の方がトラニラスト群よりも有意に優れた効果を示した。平成 12 年度には、より広く花粉症治療に用いられている経口抗ヒスタミン剤および局所ステロイド剤と、季節前レーザー照射群間での同様のオープントライアルではあるが、コントロールスタディーを行い、その有効性を検討した。

B. 研究方法：

関西医科大学病院（大阪府守口市）および関西医科大学付属洛西ニュータウン病院（京都）において、平成 12 年度スギ花粉飛散期前に受診したスギ花粉症患者 21 名を、患者の希望により、花粉飛散季節前レーザー照射群（11 例、平均 RAST score 2.8）と薬物治療群（10 例、平均 RAST score 2.6）にわけ季節前治療を行った。炭

酸ガスレーザー照射は平成 11 年 12 月から平成 12 年 1 月にかけて行った。照射回数は 1 回が 4 例、3 回が 3 例、5 回が 4 例であった。レーザー照射群は花粉飛散中は治療を行わなかった。薬物治療群の投与薬物は、局所ステロイドのフルチカゾン単独（6 例）、抗ヒスタミン薬のエピナスチン（2 例）、抗ヒスタミン薬のエバスタチン（1 例）、エピナスチンとフルチカゾンの併用（1 例）であった。薬物投与は花粉飛散予想日の 2 週間前から飛散終了時までおこなった。鼻症状の評価は symptom score および symptom medication score で行った。

（倫理面への配慮）

被験者にはレーザー治療と各種薬物治療に関する治療成績と術後出血などの合併症を十分に説明し、患者の希望により、治療を選択してもらった。その際、本研究への参加にかんしても患者の同意を得た。本研究では患者人権における倫理的配慮が十分になされたと判断した。

C. 研究結果：

大阪地方の平成 12 年度スギ花粉飛散は、3 月 3 日に始まり、4 月 4 日にほぼ終了した。総飛散数は 497 個/cm² であり、前年より 102 個多かったが、同期間の関東地方の 1 / 10 から 1 / 30 程度であった。飛散前（2 月 18 日～3 月 2 日）、飛散初期（3 月 3 日～3 月 17 日）、飛散中期（3 月 18 日～4 月 1 日）、飛散後期（4 月 2 日～4 月 16 日）におけるレーザー照射群の symptom score の平均はそれぞれ 0.5, 1.6, 2.0, 2.4 であった。同時期の薬剤投与群の symptom score の平均は 0.6, 1.3, 2.0, 2.3 であった。全ての時点において、両群間に有意差はなかった。

さらに薬物治療群の評価に各症例にそれぞれの受けた薬物治療の medication score（局所ステロイド薬 2 点、抗ヒスタミン薬 1 点）を加え、symptom medication score を求めると、飛散前 2.4、飛散初期 4.3、飛散中期 5.2、飛散後期 5.8 であり、レーザー群の symptom score とは、1.9, 2.7, 3.2, 3.4 の差があり、全ての時点で両群間に有意差をみとめた。レーザー治療の medication score は単純平均では 2.8 に相当した。

D. 考察：

本年度の検討で、スギ花粉症に対する炭酸ガスレーザーの季節前照射の medication score が 2.8 に相当したことから、その有効性は局所ステロイド薬をやや上回った程度と考えられる。ただし、この結果は、季節中花粉飛散が 500 程度の状況における結果であり、大量飛散年や関東地方のような大量飛散地では改めた検討が必要になると思われる。

花粉症に対する手術治療の評価は、花粉飛散量の時間的空間的变化と術者の技術が影響するため、同一施設で同一時期に同一術者によって施行されたコントロールスタディである必要がある。今回の検討はある程度この条件を満たしており、EBM のエビデンスタイプ分類の 1b ないし 2a に相当し、メタ分析に用いる報告と思われる。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非薬物局所治療に関するメタ分析をおこなった報告はなく、メタ分析に用いる報告も見られなかった。コントロールスタディではないが、奥沢らは減感作治療中に鼻閉が軽快しない症例に対し、針状双極電極による下鼻甲介粘膜電気凝固術を 3-6 回施行す

ることで 10 例 20 例全てで鼻閉が改善した報告している。

照射回数と臨床効果、重症度と臨床効果の相関は、今年度は症例数が少なく検討できなかったが、初年度には単回照射では効果は不十分であり、翌年からは単回の追加照射が必要との印象を持っている。季節中照射の効果や大量飛散時の有効性は大量飛散が予想される平成 13 年度の本研究で行いたい。

E. 結論：

季節中 500 個程度の花粉飛散環境での、スギ花粉症に対する季節前炭酸ガスレーザー照射の照射年度の臨床効果は、抗ヒスタミン薬あるいは局所ステロイド薬による季節前季節中投与とほぼ同等であった。symptom medication score から求めた炭酸ガスレーザー照射の medication score は 2.8 に相当した。

F. 健康危険情報：

本年度の研究対象症例において、レーザー治療および薬物治療に伴い患者健康に危険を及ぼすような有害事象は見られなかった。

G. 研究発表：

1. 論文発表 未発表
2. 学会発表

川村繁樹 アレルギー性鼻炎におけるレーザー手術の問題点

第 11 回頭頸部外科学会（横浜市）

平成 13 年 1 月 26 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 予定なし
2. 実用新案登録 予定なし
3. その他 なし

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

— 鼻汁洗浄液中のヒスタミン、ECP量と誘発試験での検討 —

分担研究者 八尾 和雄 北里大学耳鼻咽喉科

研究要旨 80w/v%トリクロール酢酸(TCA)を用いた下甲介化学剤手術が、スギ花粉症の発症を抑制するか検討することを目的として TCA 治療群と非治療群で鼻汁洗浄液中のヒスタミンおよび ECP 量を、さらにスギ花粉鼻誘発試験を両群に行い比較検討した。鼻汁洗浄液中のヒスタミン量の平均は、治療群で 0.57 ± 1.60 ng/mL、非治療群 0.96 ± 2.06 ng/mL であり、ECP 量 ($\times 0.9$) は、 3.17 ± 3.98 μ g/L と 21.55 ± 101.25 μ g/L で、いずれも治療群で有意に低値を認めた。誘発試験は治療群で有意に反応を示さない症例が多かった。TCA 治療は I 型アレルギー反応を抑制できると考えた。

A. 研究目的

通年性アレルギー性鼻炎に対する 80w/v%トリクロール酢酸(TCA)を下甲介に塗布する、いわゆる下甲介化学剤手術治療は、臨床効果として鼻閉症状に 72.5%、クシャミ症状に約 60%、水様性鼻汁症状に約 50%の改善率を認め、さらに鼻誘発試験では 77.3%の改善率があった(日耳鼻 91: 1031, 1988)(Am J Rhinol 9: 163, 1995)。これらの結果から、TCA による下甲介化学剤手術治療は、I 型アレルギー反応を抑制できると考え、平成 11 年度に報告した。

今回は、I 型アレルギーを発症原因とするスギ花粉症症例に対して、TCA 治療で症状の抑制ができるか否か、平成 12 年のスギ花粉飛散時期に受診した既に TCA 治療を受けた症例群と、今期初診した非治療症例群の 2 群間で、鼻汁洗浄液中のヒスタミンおよび Eosinophil cationic protein (ECP) 量を第三者委託により定量し比較検討した。さらに同一 2 群の対象例の一部で、非スギ花粉飛散期にディスク法によるスギ花粉誘発試験(奥田 稔 著: 鼻アレルギー。基礎と臨床。医薬ジャーナル, 大阪市, 頁 192, 1999.)を行い比較検討したので報告する。

B. 対象と方法

対象は、CAP-RAST 法でスギ 2+以上の症例である。治療群、非治療群いずれも抗アレルギー剤の内服等の他の治療法を受けていない症例である。以下の検討は、すべて再初診および初診時に行った。鼻汁洗浄液の検討は、Proud らの方法(J Clin Invest 72: 1678, 1983.)に準じて、左右の鼻腔を生理食塩水 5ml ずつで洗浄し、同時に二連管からなる喀痰採取容器で吸引採取した。4°C、2000 回転、20 分の遠心処理後にヒスタミン定量用として 1000 μ l、ECP 定量用として 300 μ l (洗浄液 270 μ l に 0.01N 塩酸で処理した硫酸プロタミン 30 μ l を加えた(本島新司 他. アレルギー 40: 100, 1991.))、を分注し、直ちに凍結

(-77°C)保存とした。

鼻汁洗浄液中のケミカルメディエータの定量は、TCA 治療群は 90 例で、男性 19 例、女性 71 例、平均年齢は 44.1 ± 11.9 歳、TCA 治療後の平均期間は 49.9 ± 38.0 か月であった。今期花粉飛散期に初診した非治療群は 79 例であり、男性 14 例、女性 65 例、平均年齢は 32.0 ± 13.4 歳であった。鼻汁採取期間は、2000 年 1 月 19 日から 4 月 26 日であった。ヒスタミン量は、ELISA 法(イムノテック社製)、ECP 量は RIA 法(ファルマシア社製)

に拠った。

スギ花粉誘発試験は、TCA 治療群が 42 例、男性 7 例、女性 35 例、平均年齢 42.2 ± 12.1 歳で、TCA 治療後 52.1 ± 38.6 か月であった。非治療群は 33 例で、男性 8 例、女性 25 例、平均年齢 36.3 ± 12.5 歳であった。検討期間は 2000 年 5 月 24 日から 7 月 26 日であった。国立相模原病院臨床研究部から提供されたディスクを用い、奥田らの方法に従って判定した。

倫理面への配慮として、治療法として鼻洗浄法があること、洗浄液は清潔な生理食塩液であること、後日検査結果を知らせることを話し、検査の同意を得た。また本研究は、北里大学病院倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

鼻汁洗浄液中のヒスタミン量の平均は、治療群で 0.57 ± 1.60 ng/mL、非治療群 0.96 ± 2.06 ng/mL であり、ECP 量 ($\times 0.9$) は、 3.17 ± 3.98 μ g/L と 21.55 ± 101.25 μ g/L で、いずれも治療群で有意 ($p < 0.01$) に低値であった。

スギ花粉誘発試験は、治療群で有意に反応を示さない症例が多く出現した ($\chi^2 = 39.97$, $p < 0.001$)。

D. 考察

アレルギー性鼻炎の症状発現は、即時相反応と遅延相反応の両者の反応が反復性に生じることで成立する。即時相反応の主役は、肥満細胞からのヒスタミンであり、遅延相反応を引き起こす主な起炎性物質を放出する細胞は、好酸球である(鼻アレルギー診療ガイドライン、頁 10, 1999)。我々は、通年性アレルギー性鼻炎症例の病理組織学的検討で、肥満細胞をトリプターゼ単独陽性肥満細胞 (MCT) とトリプターゼ・キマーゼ両陽性肥満細胞 (MCTc) の各浸潤数に分類して、TCA 治療により各細胞浸潤数の抑制が生じるか検討した。結果は TCA 治療で有意に MCT および MCTc の浸潤数が少なくなっていた (Am J Rhinol 13: 141, 1999)。さらに好酸球の内、組織に障害性を有する起炎性

物質を放出する活性型好酸球の浸潤数が、TCA 治療により影響を受け、抑制されるか検討した。結果は TCA 治療の粘膜中で活性型好酸球浸潤数は有意に少なかった (Am J Rhinol 11: 103, 1997)。

以上の結果は、スギ花粉症が I 型アレルギーである以上、TCA 治療群において鼻汁中の肥満細胞からのヒスタミン量は有意に少なく、また鼻汁中の好酸球からの ECP 量も TCA 治療群で有意に少ないことは容易に推測された。実際今回の結果は、従来の結果の妥当性を十分に示していた。先に述べた臨床症状の改善度、また鼻誘発試験の結果も含めて、TCA 治療は、I 型アレルギーであるスギ花粉症の症状発現を抑制できると考えた。

E. 結論

TCA を用いた下甲介化学剤手術は、耳鼻咽喉科独自の治療法であることは言うまでもない。スギ花粉症に対しては、本治療で鼻汁中のヒスタミン量、ECP 量のいずれも有意な減少傾向を認め、アレルギー性鼻炎の病態である I 型アレルギー反応を局所で抑制できる方法といえる。

F. 健康危険情報

全身的問題として、既往にリドカインショックがある症例は、本治療を行う前処置として表面麻酔を行うため禁忌である。

局所の問題として、固有鼻腔の極端に狭い症例、即ち小児、極端な鼻中隔彎曲症のある症例は、生長および矯正術後に本治療法を行うべきである。線毛機能の障害は、術後 2 年で改善を認めた (Am J Rhinol 9: 357, 1995)。

妊娠中の症例においても治療可能であり、耳鼻咽喉科による止血処置を要した出血の経験はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

八尾和雄: スギ花粉症に対する Chemosurgery の適応とその治療成績. アレルギー科 5: 185-194, 1998.

八尾和雄:下甲介化学剤手術の実際.耳鼻咽喉科
診療プラクティス 1 鼻科手術支援機器の lip to
Date. 文光堂、東京、2000, 121.

2. 学会発表

八尾和雄:アレルギー性鼻炎の治療ー特にトリ
クロール酢酸を用いた下甲介化学剤手術について
ー. 相模原市内科医会学術講演会. 2000, 相模原市.

八尾和雄:アレルギー性鼻炎に対するトリクロ
ール酢酸を用いた下甲介化学剤手術. 日耳鼻神奈
川県地方部会特別講演会. 2000, 横浜市.

八尾和雄:アレルギー性鼻炎に対するトリクロ
ール酢酸を用いた下甲介化学剤手術. 津久井郡医
師会学術講演会. 2001, 津久井市.

八尾和雄: スギ花粉症に対するトリクロール酢
酸下甲介化学剤手術の効果. 川崎市耳鼻咽喉科医
師会学術講演会. 2001, 川崎市.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

花粉症に対する民間療法の検討に関する研究

分担研究者 岡本 美孝 山梨医科大学医学部耳鼻咽喉科教授

研究要旨

- 1.山梨県内のスギ・ヒノキ花粉症患者（1,617名）と一般住民（135名）を対象としたアンケート、及び聞き取り調査で、民間療法の実態について検討した。
- 2.約25%が民間療法の経験を持ち、かつその内容は多彩であった。
- 3.植物の中で、抗アレルギー作用の高い評価を持つ南瓜種を用いてプラセボと共に、通年性鼻アレルギー患者に投与し、有効性について比較検討試験を行なったが、アレルギー日記、患者評価からも有効性は確認できなかった。

分担研究者氏名 岡本美孝

所属機関 山梨医科大学医学部耳鼻咽喉科教授

A. 研究目的：花粉症に対する民間療法について、昨年度は文献調査、健康雑誌、インターネット調査を行なったが、本年度は、医療機関を受診した実際の花粉症患者、ならびに一般住民を対象に、その実態調査を行なった。

B. 方法：山梨県内一般診療所を平成12年1月から4月の間に受診したスギ・ヒノキ花粉症患者1617名、ならびに山梨県一宮地区で平成12年10月に一般住民を対象とした検診を受診した135名を対象に、民間療法に関するアンケート調査を行なった。また、民間療法の一つとして南瓜種と、紅花についてその両者を含む粉末とプラセボを用いて、鼻アレルギー患者を対象にオープン試験を行ない、その有効性の検討を行なった。その際に、対象患者は花粉症では

なく、ハウスダストを抗原とする通年性鼻アレルギー患者とした。花粉症では、飛散花粉数により症状が大きく変化してしまうため、安定した評価が可能な通年性鼻アレルギーを選択した。通年性鼻アレルギーの診断は、臨床症状、鼻内所見、鼻汁好酸球検査、皮内テスト、血中全IgE、血中特異的IgE、鼻粘膜誘発検査に基づいた。同意書確認のうえ、1週間のwash out後に4週間、南瓜・紅花粉末（実薬）と味が類似するプラセボ（偽薬）を投与した。薬効評価は、患者のアレルギー日記、アンケート、鼻内所見、鼻汁スメア・血中IgE検査、鼻粘膜抗原誘発検査により行なった。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の審査を経て許可を得た。患者からはひとりひとり同意書を得た。

C. 結果：民間療法に関してアンケートは1752名から得られたが、年齢は2～88才（平均34.1才）、男：女比は693：1059人であった。このうち、民間療法の経験があると解答したのは350名（25.0%）にのぼった。民間療法歴のある患者の平均年齢は32.8才、男：女比は107：243人であった。民間療法の内容は非常に多種にわたるが、頻度の高いものは、漢方（136名）、甜茶（104名）、鼻スチーム療法（67名）、鼻内洗浄（33名）、クロレラ（32名）、ハリ（19名）、花粉グミ（17名）、シジュウム茶（9名）、灸（9名）、ツボ（7名）、情報水（7名）、シジュウム入浴剤（7名）、波動水（4名）、スギの葉エキス（2名）、その他花粉食、シソの葉、プロポリスなど多彩であった。これらの治療の有効性については、患者のアンケートによる評価では未記入のものを除くと、漢方：効果有50%、効果無35%、不明15%、甜茶：効果有14%、効果無51%、不明35%、鼻スチーム療法：効果有46%、効果無44%、不明10%、鼻洗浄療法：効果有46%、効果無54%、クロレラ：効果有8%、効果無44%、不明48%、ハリ：効果有44%、効果無44%、不明11%、花粉グミ：効果有29%、効果無64%、不明7%などであった。

南瓜種及び紅花粉末（実薬）とプラセボ（偽薬）を用いたオープン試験は、現在実薬群19名、偽薬15名で評価可能であるが、アレルギー日記からの判定では、改善以上の割合は、くしゃみ発作：実薬21%、偽薬

40%、鼻汁分泌：実薬21%、偽薬53%、鼻閉：実薬32%、偽薬40%、日常生活における支障度：実薬5%、偽薬20%であった。患者のアンケートによる評価では、投与継続を希望したものは、実薬32%、偽薬33%、鼻症状については良くなったと答えた割合は、実薬11%、偽薬13%であった。鼻汁スメア、血中IgE検査、鼻汁粘膜誘発検査では差は認められなかった。

D. 考察：民間療法に関する実態調査から、約25%の患者が民間療法の経験を持ち、その内容は非常に多彩であることが明らかになった。患者自身の評価では、漢方や鼻スチーム療法などは40%以上の有効率を示したが、その他のものは有効率は20～30%以下であった。

一方、南瓜種・紅花粉末療法の効果は、プラセボに比較して、劣っていることはあれ、有意な改善はみられていない。プラセボでも40%の改善率の項目もあり、薬効評価には慎重な対処が必要なが認識された。

E. 結論：約25%の花粉症患者が民間療法の経験を持つが、その有効性は明らかではない。南瓜種・紅花を用いた治療では、有効性は全く認められなかった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：今後発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）：なし

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

分担研究者 島 正之 千葉大学医学部公衆衛生学助教授

研究要旨 花粉症に対する各種治療法の効果を評価するための疫学的な基礎調査として、平成 11 年度と同じ千葉県君津市内 3 小学校の全学童 1,265 名を対象に、鼻・結膜症状とその治療、日常生活等に関する質問紙調査と血清中スギ特異的 IgE 抗体測定を実施した。2000 年の 2～5 月に鼻・結膜症状が見られたものは 3 校計で 10.4%であり、昨年とほとんど差がみられなかった。採血を行った 1,121 名 (88.6%) のスギ抗体陽性率は 27.5%であり、昨年よりも増加傾向であった。季節性鼻・結膜症状があり、かつスギ抗体陽性であるものは 8.3%であり、学年の進行、両親のアレルギー、家庭での加湿器の使用と有意な関連がみられた。昨年鼻・結膜症状がみられた 92 名はほとんどが花粉症の治療を受けていたが、本年の日常生活の支障の程度が昨年よりも改善したものは 26 名、不変 44 名、悪化 22 名であった。不変または悪化したものはスギ抗体陽性率が高く、また花粉飛散量の多い山間部の小学校では悪化したものが多いことから、アレルギー素因や花粉飛散状況の違いが症状に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

A. 研究目的

近年花粉症は増加傾向にあり、様々な治療法が用いられているが、有効性についての評価が十分でないものもあると考えられる。花粉症の症状は花粉飛散期にのみ出現し、その程度は花粉飛散量の影響を大きく受けるため、各種治療法の効果を科学的に評価することは難しく、集団を対象に疫学的手法を用いた調査が必要である。

小児のアレルギー性鼻炎については、欧米諸国を中心として The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)が広く行われ、この質問紙を用いた疫学調査が数多く報告されている。平成 11 年度には、千葉県の小学生を対象として ISAAC に準拠した質問紙調査と血清スギ特異的 IgE 抗体の測定を行ったが、本年度も同じ小学校で同一の手法による調査を行い、調査結果の経年変化と再現性、治療による症状の変化について検討した。

B. 研究方法

対象は、昨年度と同じ千葉県君津市の山間部にある A 小学校および東京湾岸の臨海部にある隣接した B, C 小学校の全学童 1,265 名である。ISAAC に準拠したアレルギー症状に関する質問に、治療および家屋内外の環境に関する質問を含む調査を行った。さらに保護者の承諾の得られた学童を対象に採血を行い、血清中スギ特異的 IgE 抗体を測定し、クラス 2 以上を陽性とした。調査は 2000 年 10～11 月に実施し、1999 年 10 月に実施した調査結果も用いた。

症状の定義は下記の通りである。

- ・鼻症状：最近 12 カ月間に風邪でないのにくしゃみ、鼻水、鼻閉があったもの
- ・鼻・結膜症状：これらの鼻症状と同時に、眼のかゆみ、流涙があったもの
- ・季節性鼻・結膜症状：2000 年の 2～5 月の間に上記の鼻・結膜症状があったもの

学校別の各症状の有症率を昨年度と比較した。また、花粉症に影響する環境要因の関与を明らかにするため、季節性鼻・結膜炎症状があり、かつ血清中スギ抗体陽性のものを従属変数、学年、性、家族歴、環境要因等を独立変数とする多重ロジスティック回帰分析を行った。さらに、昨年度の調査で鼻・結膜炎症状があったものについて、2 年間の日常生活での支障の程度を比較した。

(倫理面への配慮)

学童の保護者に対しては、学校を通じて本研究の主旨を説明する文書を配布し、書面による同意の得られたものについてのみ質問紙の回収および採血を実施した。検査結果は密封して保護者に報告するとともに、電話等による問い合わせに応じた。解析に当たっては、すべての結果を符号化しているため、個人情報には完全に保護されている。

C. 研究結果

(1) 鼻・結膜症状有症率およびスギ抗体陽性率

質問紙の回収数は 1,263 名 (回収率 99.8%)、採血実施者数は 1,121 名 (実施率 88.6%) であった。

学校別の各症状の有症率を表1に示した。最近12カ月間の鼻症状の有症率は、A校28.6%、B校29.2%、C校25.3%、3校計27.6%であった。鼻・結膜症状の有症率はおおの13.3%、13.5%、11.7%、3校計12.7%、季節性鼻・結膜症状は10.7%、11.2%、9.4%、3校計10.4%であった。昨年度との比較では、いずれの症状もA校で増加傾向であったが、B、C校では逆にやや低下しており、3校計ではほとんど差がなかった。採血実施者のスギ抗体陽性率はA校32.9%、B校29.7%、C校21.3%、3校計27.5%であり、3校ともに昨年度よりもやや高率であった。

季節性鼻・結膜症状があり、かつスギ抗体が陽性であるものの割合はA校8.7%、B校9.5%、C校7.0%、3校計8.3%であり、3校ともに昨年度よりも高率であったが、特にA校における増加率が高かった。性別には、男子8.8%（昨年度は7.3%）、女子7.8%（6.3%）であり、男子の方がやや高率であった。学年別には、1年生3.3%、2年生7.2%（昨年度1年生時点では4.6%）、3年生5.8%（3.0%）、4年生11.9%（8.1%）、5年生8.0%（6.9%）、6年生13.2%（6.7%）であった。高学年の方が高率となる傾向が認められ、特に5年生時点から6年生までの間における増加率が高かった。

(2) 花粉症症状に影響を及ぼす要因

花粉症症状（季節性鼻・結膜症状があり、スギ抗体陽性）のもの、学年、性、環境要因との関連を多重ロジスティック回帰分析の結果を表2に示した。

表1 学校別有症率 (%)

	A校	B校	C校	計
対象数	384 (397)	401 (420)	478 (513)	1,263 (1,330)
鼻症状	28.6 (25.2)	29.2 (31.7)	25.3 (29.8)	27.6 (29.0)
鼻・結膜症状	13.3 (10.8)	13.5 (16.0)	11.7 (11.9)	12.7 (12.9)
季節性症状	10.7 (8.8)	11.2 (14.3)	9.4 (9.9)	10.4 (11.0)
スギ抗体陽性*	32.9 (29.0)	29.7 (24.5)	21.3 (20.2)	27.5 (24.2)
季節性症状＋ スギ抗体陽性*	8.7 (6.2)	9.5 (8.3)	7.0 (5.9)	8.3 (6.7)

上段は平成12年度、下段()内は平成11年度

* 採血を行ったものに対する割合

(平成12年度合計1,121名、平成11年度1,160名)

高学年ほど花粉症のものが有意に高率となり、6年生は1年生に比してオッズ比が4.17であることが示された。両親のいずれかにアレルギー性疾患の既往があるものは、ないものに対するオッズ比が3.87と有意に大であった。居間または寝室での加湿器の使用の影響も有意であったが、その他の環境要因、学校等の影響は有意ではなかった。

(3) 昨年度調査における症状との比較

昨年度の調査で鼻・結膜症状のあった92名について、本年の日常生活での支障の程度（なし/少し/中位/かなり）を昨年と比較したところ、改善26名(28.3%)、不変44名(47.8%)、悪化22名(23.9%)であり、A校では悪化が31.0%と高率であった。スギ抗体陽性率は、改善群では46.2%（昨年42.3%）、不変群75.0%（68.2%）、悪化群72.7%（68.2%）であり、改善群は両年ともに陽性率が低かった。昨年度に鼻・結膜症状があり、スギ抗体陰性であった30名についてみると、本年度も症状が持続していたものは12名(40.0%)のみであった。また、昨年度にスギ抗体陽性で鼻・結膜症状のなかった143名のうち、本年度は32名(22.4%)に症状が出現していた。

表2 花粉症症状と関連要因

	オッズ比	95%信頼区間	P値
学年			
6年生/1年生	4.17	2.08-8.33	<0.001
性			
女子/男子	0.89	0.57-1.39	0.608
両親のアレルギー			
あり/なし	3.87	2.18-7.43	<0.001
家屋構造			
鉄筋・鉄骨/木造	1.30	0.71-2.31	0.379
暖房（居間）			
非排気型/排気型	1.29	0.78-2.24	0.339
加湿器（居間/寝室）			
使用/非使用	1.74	1.09-2.76	0.019
ベット			
あり/なし	0.94	0.59-1.51	0.788
じゅうたん（寝室）			
あり/なし	0.82	0.49-1.33	0.432
学校			
A校	1.37	0.70-2.31	0.351
B校	1.02	0.53-1.91	0.957
C校	1.00		

(解析対象は、平成12年度の質問紙調査、血液検査のすべてで有効な結果が得られた1,118名)

D. 考察

近年、国際的に広く用いられている小児のアレルギーに関する ISAAC 質問票を用いて、昨年度と同じ小学校で継続調査を行い、鼻・結膜症状と血清スギ特異的 IgE 抗体の経年変化を観察するとともに、症状の変化に影響する要因について検討した。

鼻・結膜症状の有症率は昨年度との差が見られず、ISAAC 質問紙による調査結果の再現性が示された。スギ抗体陽性率、症状がありスギ抗体陽性のものの割合は、いずれも本年の方が高率であった。症状のあるものは血清スギ IgE 抗体陽性率が高かった。

3 校間の比較では、A 校では鼻・結膜症状の有症率、スギ抗体陽性率ともに昨年よりも本年の方が高かった。B、C 校でもスギ抗体陽性率は昨年よりも高かったが、有症率は逆にやや低下していた。季節性症状があり、スギ抗体陽性のものは 3 校ともに増加していたが、A 校における増加率が大きかった。山間部にある A 校の学区は、臨海部にある B 校、C 校の学区に比してスギ花粉飛散量が多い地区であり、特に本年度の飛散量は多かったと推定されており、スギ抗体陽性率が高いのはスギ花粉への曝露によるものと考えられた。

花粉症症状と有意な関連が認められた要因は、学年と両親のアレルギーであった。スギ抗体陽性率は高学年ほど高く、小学生では成長とともにスギ花粉への曝露によって花粉症症状が出現しやすくなるものと考えられる。居間または寝室における加湿器の使用の影響も有意であったが、その意義についてはさらに検討する必要がある。このように、花粉症症状の発現にはアレルギー素因だけでなく、居住環境等の要因が関与している可能性が示唆された。花粉症に対する各種治療法を科学的に評価する際には、こうした因子の影響についても考慮する必要がある。

昨年調査で鼻・結膜炎症状があったものはほとんどが治療を受けていたが、本年の症状は昨年と比べて不変または悪化したとするものが多かった。これらのもののスギ抗体陽性率は高く、症状の経過を評価する上でも血液検査は有用であることが明らかとなった。治療を受けているにも関わらず、症状が改善しないのは各年度のスギ花粉飛散状況の違いが関与しているものと考えられた。

E. 結論

小学生の季節性鼻・結膜症状有症率は 2 年間でほとんど差が見られなかったが、血清スギ抗体陽性率

は昨年よりもやや増加傾向であった。花粉症症状の発現と有意な関連がみられた要因は、学年の進行、両親のアレルギー、家庭での加湿器の使用であった。鼻・結膜炎症状が昨年度と比べて不変または悪化したもののスギ抗体陽性率は高く、また花粉飛散量の多い山間部の小学校では悪化したものが多いことから、花粉飛散状況の違いが症状に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

以上より、花粉症に対する各種治療法の効果を科学的に評価する際には、アレルギー素因、花粉飛散状況とともに、関連する環境因子についても考慮する必要があることが明らかとなった。

平成 13 年度は、同じ対象者に治療の有無およびその方法、鼻・結膜症状の変化と日常生活の支障の程度を評価するための疫学調査を実施する。これより、花粉症症状の発症や増悪及び寛解に関わる背景因子を明らかにし、比較対照試験のデザインの検討を進める予定である。

F. 研究発表

学会発表

- 1) 島 正之, 仁田善雄, 安達元明. 学童の喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎と環境要因との関連. 第 10 回日本疫学会総会. (J. Epidemiol. 10 Suppl., 113, 2000)
- 2) 仁田善雄, 島 正之, 岩崎明子, 安藤道子, 山内常男, 安達元明. ISAAC 質問票による学童の喘息, アレルギー症状について:ATS-DLD 質問票との比較. 第 70 回日本衛生学会総会. (日衛誌 55, 411, 2000)
- 3) 島 正之, 仁田善雄, 安達元明, 新田裕史, 常俊義三. 学童の喘息及びアレルギー症状に関連する環境要因の検討—ATS-DLD と ISAAC 質問票の比較—. 第 41 回大気環境学会年会. (第 41 回大気環境学会年会講演要旨集, 469, 2000)
- 4) 仁田善雄, 島 正之, 山内常男, 安藤道子, 安達元明. 学童の喘息・アレルギー症状の基礎的検討 (2 年間の結果). 第 59 回日本公衆衛生学会総会. (日本公衛誌 47, 特別附録 818, 2000)

論 文

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	今野 昭義 竹中 洋 川内 秀之 岡本 美孝 大久保公裕	花粉症患者は治療に何を望んでいるか -花粉症治療後の患者満足度に関するアンケート調査結果の解析-	診断と治療	38	139 } 146	2001
2	沼田 勉 今野 昭義 大川 徹 寺田 修久 永田 博史	花粉症の臨床像	アレルギー・免疫	8	155 } 164	2001
3	今野 昭義 沼田 勉 寺田 修久 花澤 豊行	アレルギー性鼻炎の病態	内科	87	433 } 438	2001
4	今野 昭義 沼田 勉 大川 徹	スギ花粉症の自然史	医薬ジャーナル	37	87 } 94	2001
5	今野 昭義 沼田 勉 寺田 修久	病気と薬の説明ガイド アレルギー性鼻炎	薬局	52	415 } 423	2001
6	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久	高齢者におけるアレルギー鼻炎とその周辺	アレルギーの臨床 (271号)	21	41 } 47	2001
7	今野 昭義 沼田 勉 寺田 修久	花粉症発症のメカニズム	Progress in Medicine	20	2421 } 2426	2000
8	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久	アレルギー性鼻炎	日本臨床別冊、領域別 症候群シリーズ10031 免疫症候群 上巻	No.31	533 } 538	2000
9	今野 昭義 沼田 勉 寺田 修久	アレルギーの病態と薬物療法	薬局	51	2173 } 2182	2000
10	今野 昭義 沼田 勉 寺田 修久 花澤 豊行 永田 博史	血管運動性鼻炎の発症メカニズムと鼻粘膜病態	アレルギー科	10	95 } 105	2000
11	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久 永田 博史 花澤 豊行	アレルギー性鼻炎・花粉症の発症機序と治療	免疫 Immunology Frontier	10	253 } 261	2000

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
12	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久 永田 博史 花澤 豊行	花粉症に対する薬物療法	アレルギー科	9	164 } 171	2000
13	今野 昭義 沼田 勉	アレルギー性鼻炎とケミカルメ ジェーター	アレルギー科	9	308 } 318	2000
14	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久 永田 博史 花澤 豊行	アレルギー疾患の治療薬とその 効果 抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬	アレルギー科	9 Suppl 1	387 } 395	2000
15	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久 花澤 豊行 永田 博史	アレルギー性鼻炎の発症機序	アレルギー科	9 Suppl 1	17 } 25	2000
16	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久 花澤 豊行 永田 博史	アレルギー性鼻炎の診断 鼻粘膜過敏性測定法	アレルギー科	9 Suppl 1	206 } 215	2000
17	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久	花粉アレルゲン回避と減感作療 法	medicina	37	208 } 209	2000
18	沼田 勉 今野 昭義 寺田 修久	アレルギー性鼻炎における抗ア レルギー薬とステロイド薬の使 い分け	アレルギー免疫	7	377 } 385	2000
19	今野 昭義 大川 徹	スギ花粉症の疫学-感作、発症、 自然緩解と加齢-	Medico	31	45 } 51	2000
20	Atsuko Nakano Koichi Nakano Toru Okawa Takayuki Yamakoshi Nobuhisa Terada Tsutomu Numata Akiyoshi Konno	The effect of Japanese cedar- specific immunotherapy on cytokine production in peripheral blood mononuclear cells.	Acta Oto-Laryngologica	in press	in press	in press
21	大久保公裕	花粉防御器具の有用性	医薬ジャーナル社	37(1)	117 } 121	2001
22	後藤 穰	空中スギ花粉飛散	ライフサイエンスメディ カ	20(12)	37 } 40	2000

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
23	信太 隆夫 秋山 一男 長谷川真紀 前田 裕二 谷口 正実 森 晶夫 富田 尚吾 山本 尚実 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ギー皮膚内反応の30年間の推移— 空中飛散アレルギーとの関係	アレルギー—49	49	1074 } 1086	2000
24	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
25	石井 豊太	今話題の花粉症 4. キク科花粉症	耳喉頭頸	73(2)	113 } 115	2001
26	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
27	八尾 和雄	アレルギー性鼻炎に対する下甲介化学剤手術	日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方部会報	14(3)	16 } 18	2001
28	岡本 美孝 松崎 全成 河野 正 遠藤周一郎	寄生虫感染と鼻アレルギー	アレルギー科	9(1)	58 } 63	2000
29	岡本 美孝	鼻粘膜過敏症—好酸球の関与—	アレルギー	48	569 } 571	1999
30	岡本 美孝 松崎 全成 河野 正 遠藤周一郎	ウイルス感染と鼻粘膜過敏症	アレルギー科	7	393 } 399	1999
31	岡本 美孝	アレルギー性鼻炎と類縁疾患	現代医療	31	2893 } 2897	1999
32	岡本 美孝	感染とアレルギー性鼻炎	感染症	29(6)	245 } 251	1999
33	松崎 全成 岡本 美孝	アレルギー性鼻炎、21世紀に向けて、T細胞から	メディカル・ビューポイント	20(2)	2	1999
34	島 正之 仁田 善雄 安達 元明	学童の喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎と環境要因との関連	J.Epidemiol.	10 Suppl	113	2000